

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12 juillet 2024
Par Madame Wiktoria Zurek**

**La sclérose en plaques pédiatrique : état des
lieux des traitements disponibles et en cours de
développement en France**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Benjamin BERTIN, Professeur des Universités en immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directrice, conseillère de thèse : Madame le Docteur Julie DEMARET, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier en immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur : Madame le Docteur Anne ROGEL, Maître de conférences des Universités en immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Ingrid GARBE, Team Leader aux opérations cliniques, Bayer, Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaires (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier chaleureusement Madame Julie Demaret, ma directrice de thèse, pour son soutien, ses conseils et sa patience tout au long de ce travail. Ses encouragements et son expertise ont été essentiels à l'accomplissement de cette thèse.

Je tiens à remercier Monsieur Benjamin Bertin d'avoir accepté d'être président de jury. Je vous remercie également pour tous les enseignements et les conseils précieux que j'ai pu recevoir de votre part durant mes années d'études de pharmacie.

Je remercie Madame Anne Rogel d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de contribuer à ce travail si important à mes yeux.

Je remercie Madame Ingrid Garbé, de participer à mon jury de thèse marquant la fin de mes études. Je vous remercie plus particulièrement de m'avoir accompagnée durant mes premiers pas dans le monde professionnel et de m'avoir donné le goût de la recherche clinique.

Je remercie mes parents, pour leur soutien indéfectible et leurs encouragements tout au long de ce parcours. Votre présence m'a donné la force de surmonter tous les défis.

Je tiens à remercier ma famille pour leurs encouragements. Votre présence a fortement contribué à ma réussite.

Je tiens à remercier chaleureusement mes amis pour toutes ces années. Votre soutien sans faille m'a aidée à surmonter tous les défis. Votre présence et vos conseils ont été si précieux pour moi. Je suis profondément reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

J'aimerais également remercier mes collègues Sanofiens, pour votre bonne humeur et vos encouragements. Je remercie plus particulièrement Severine Cointet ainsi que Loic Notelet pour nos échanges qui m'ont permis d'enrichir cette thèse.

Sommaire

Remerciements	15
Sommaire	16
Liste des Figures	18
Liste des Tableaux	19
Abréviations	20
Introduction	23
Partie 1 : La sclérose en plaques pédiatrique	27
1.1 Épidémiologie	27
1.2 Étiologie	30
1.2.1 Facteurs génétiques.....	30
1.2.2 Facteurs environnementaux.....	32
1.2.2.1 La vitamine D.....	32
1.2.2.2 Le tabac.....	34
1.2.2.3 L'obésité infantile.....	35
1.2.2.4 L'Epstein-Barr Virus (EBV).....	35
1.3 Physiopathologie	36
1.3.1.1 Immunopathologie.....	36
1.3.2 Les différentes formes de la sclérose en plaques.....	39
1.4 Présentation clinique de la maladie	40
1.4.1 Les différents tableaux cliniques selon l'âge.....	41
1.4.2 Symptômes de la sclérose en plaques.....	41
1.4.2.1 Symptômes généraux.....	42
1.4.2.2 Troubles oculaires.....	42
1.4.2.3 Troubles pyramidaux.....	43
1.4.2.4 Troubles sensitifs.....	43
1.4.2.5 Troubles urinaires.....	43
1.4.2.6 Troubles cognitifs.....	44
1.5 Diagnostic de la maladie	44
1.6 Suivi	46
1.7 Accompagnement de l'enfant et de ses aidants dans la maladie	47

Partie 2 : Le développement des médicaments à usage pédiatrique et leur accès au marché en France.....	51
2.1 Le développement des médicaments pédiatriques	51
2.2 Le plan d'investigation pédiatrique	54
2.3 Les spécificités des essais cliniques en pédiatrie	57
2.3.1 Les spécificités éthiques et réglementaires	57
2.3.2 Les spécificités opérationnelles.....	60
2.4 L'accès au marché des médicaments pédiatriques.....	62
2.4.1 Autorisation de mise sur le marché pour un usage pédiatrique.....	62
2.5 L'usage hors AMM des médicaments en pédiatrie.....	64
Partie 3 : Les traitements de la sclérose en plaques pédiatrique en France.....	67
3.1 Le traitement des poussées	67
3.2 Les traitements de fond disponibles et en cours de développement chez l'adulte	68
3.3 Les traitements de fond disponibles et en cours de développement chez l'enfant et l'adolescent	71
3.3.1 Les traitements disposant d'une AMM pédiatrique en France	71
3.3.1.1 Les interférons	71
3.3.1.2 L'acétate de glatiramère	78
3.3.1.3 Le diméthyl fumarate.....	79
3.3.1.4 Le fingolimod	84
3.3.1.5 Le tériflunomide.....	88
3.3.2 Le natalizumab : traitement utilisé hors AMM en pédiatrie.....	92
3.3.3 Les traitements en cours de développement clinique en France	93
3.3.3.1 Peginterféron bêta-1a.....	93
3.3.3.2 Ocrelizumab	94
3.3.3.3 Ofatumumab et siponimod.....	96
3.4 Perspectives d'avenir	97
Conclusion	101
Bibliographie	105
Annexe 1 : L'échelle EDSS (123)	122

Liste des Figures

<i>Figure 1 : Prévalence de la sclérose en plaques chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (7).....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 2 : Prévalence de la sclérose en plaques chez l'adulte (8).....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 3 : Métabolisme simplifié de la Vitamine D</i>	<i>33</i>
<i>Figure 4 : La démyélinisation de la gaine de myéline (29)</i>	<i>37</i>
<i>Figure 5 : Physiopathologie de la sclérose en plaques (9).....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 6 : Les différentes formes de la sclérose en plaques (32).....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 7 : Principales étapes d'une demande d'approbation de PIP.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 8 : Liste prédéfinie des effets indésirables suscitant un intérêt particulier (61).....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 9 : Taux annualisé de poussées avant et pendant le traitement par Betaferon® (74)..</i>	<i>77</i>
<i>Figure 10 : Proportion de patients sans lésion hyperintense T2 nouvelle ou élargie à l'IRM à 96 semaines chez les patients ayant terminé l'étude (66).....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 11 : Design en double placebo</i>	<i>85</i>
<i>Figure 12 : Comparaison du taux annualisé de poussées du fingolimod et de l'interféron bêta-1a (93)</i>	<i>86</i>
<i>Figure 13 : Évènements indésirables présentés par les patients ayant reçu du fingolimod ou de l'interféron bêta-1a (68).....</i>	<i>87</i>
<i>Figure 14 : Analyse du critère de jugement principal de l'étude TERIKIDS (98)</i>	<i>90</i>

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Traitements disposant d'une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente de l'adulte..... 68

Tableau 2 : Traitements disposant d'une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques progressive de l'adulte 69

Tableau 3 : Traitements disposant d'une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques secondairement progressive de l'adulte 69

Tableau 4 : Traitements en cours de développement clinique dans la sclérose en plaques de l'adulte..... 70

Tableau 5 : Traitements autorisés dans la sclérose en plaques de l'adulte et possédant un PIP prévoyant un développement clinique chez l'enfant..... 97

Abréviations

(1,25(OH)₂D) : 1,25-dihydroxyvitamine D

(25(OH)D) : 25-hydroxyvitamine D

AGER : advanced glycosylation end-product specific receptor

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARSEP : aide à la recherche sur la sclérose en plaques

ASAT : aspartate aminotransférase

BRD2 : bromodomain-containing protein 2

CHMP : comité des médicaments à usage humain

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

DCI : dénomination commune internationale

EBV : Epstein Barr virus

EDSS : expanded disability status scale

EMA : European medicines agency

EMAD : encéphalomyélite aiguë disséminée

FAS : full analysis set

GWAS : genome-wide association study

HAS : haute autorité de santé

HLA : human leucocyte antigen

ICH : international council for harmonization

IL2RA : interleukine-2 receptor α

IL7RA : interleukine-7 receptor α

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITT : intention de traiter

Kg : kilogramme

Mg : milligramme

µg : microgramme

MS : multiple sclerosis

NORB : névrite optique rétrobulbaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

PIP : plan d'investigation pédiatrique

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

PRF1 : perforin-1

PUMA : pediatric-use marketing authorisation

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RR : récurrente-rémittente

SEP : sclérose en plaques

SF : systèmes fonctionnels

SNC : système nerveux central

SNP : single nucleotide polymorphisms

VCA : viral capsid antigen

Introduction

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune du système nerveux central. C'est une maladie qui est caractérisée par une démyélinisation progressive ainsi qu'une dégénérescence axonale. Cette maladie fut décrite pour la première fois en 1868 par Jean-Martin Charcot qui a établi un lien entre des anomalies anatomiques et des symptômes qu'il a observé chez une de ses infirmières à l'hôpital de la Salpêtrière, c'est ainsi qu'il a nommé la maladie « sclérose en plaques ». La « sclérose » détermine le tissu cicatriciel formé par le durcissement de la myéline et « plaques » détermine les zones inflammatoires se révélant à la suite d'une poussée (1). Après avoir examiné de nombreux malades, il a pu déterminer un lien entre les symptômes développés par certains patients et les anomalies anatomiques observées lors des autopsies (1).

La sclérose en plaques est connue pour être une maladie du jeune adulte, cependant, environ 3 à 10 % des patients sont des enfants ou des adolescents. La maladie est similaire que ce soit chez l'enfant, chez l'adolescent ou chez l'adulte. Nous verrons néanmoins qu'il subsiste quelques spécificités pour les cas pédiatriques en termes de diagnostic, de présentation clinique et d'évolution qui seront abordées dans cette thèse.

En termes de prise en charge, les enfants bénéficient de traitements également utilisés chez l'adulte. Ces traitements nécessitent un développement particulier. En effet, il est indispensable de garantir une certaine efficacité et une sécurité pour ces jeunes patients. Pour cela, le règlement européen, qui est applicable en France, impose un cadre réglementaire strict pour le développement des nouveaux traitements dans la population pédiatrique. Ce règlement permet de poser des règles visant à protéger les enfants avec des normes éthiques rigoureuses, tout en leur permettant un accès à de nouveaux traitements.

Il existe aujourd'hui plusieurs options thérapeutiques pour la population pédiatrique. Parmi ces traitements, on retrouve des traitements autorisés, utilisés hors AMM ou en cours de développement. L'objectif de cette thèse sera de réaliser un état des lieux des traitements disponibles et en cours de développement en France.

Afin d'atteindre cet objectif, cette thèse s'articulera en plusieurs parties. Tout d'abord, nous aborderons la sclérose en plaques pédiatrique afin de comprendre les spécificités de cette maladie rare qui ne touche qu'une petite partie de la population. Dans un second temps, nous nous concentrerons sur les aspects réglementaires concernant le développement et la mise sur le marché des médicaments en pédiatrie, avec les règlements européens en vigueur qui sont applicables en France. Dans un troisième et dernier temps, nous verrons les différentes options thérapeutiques disponibles et en cours de développement en France pour les enfants atteints de sclérose en plaques.

Partie 1 : La sclérose en plaques pédiatrique

1.1 Épidémiologie

Bien que la sclérose en plaques soit une maladie répandue chez l'adulte, celle-ci demeure rare chez l'enfant. Selon les estimations, 2,7 à 10 % des patients atteints de sclérose en plaques sont âgés de moins de 16 ans (2) avec un âge moyen de début de la maladie estimé entre 11 et 12 ans (3). Selon le Ministère de la Santé, en France, on compte près de 120 000 personnes atteintes de cette maladie dont seulement 700 enfants et adolescents. De plus, d'après la cohorte française Kidbiosep, on estime qu'il y a 25 à 30 nouveaux cas par an en France (2).

L'incidence et la prévalence de la maladie chez l'enfant et l'adolescent de différents pays ont été étudiées dans une revue systématique de la littérature (4). L'incidence et la prévalence d'une maladie sont deux paramètres différents à ne pas confondre. En effet, l'incidence correspond au nombre de cas apparus durant une année au sein d'une population donnée. Tandis que, la prévalence correspond à la proportion d'individus malades à un instant donné (5). Cette revue a inclus 19 études réalisées entre 1965 et 2018 avec au total 1439 patients venant de 14 pays différents. L'incidence de la maladie a été évaluée dans 12 études et celle-ci est estimée entre 0,05 (en Tunisie) et 2,85 (en Sardaigne) cas pour 100 000 enfants, sachant que la majorité, soit 10 des 12 études, ont estimé l'incidence de la maladie à moins de 1 cas pour 100 000 patients. Concernant la prévalence de la maladie, celle-ci a été évaluée dans 5 études et on retrouve des taux très variables allant de 0,69 (au Japon) à 26,92 (en Sardaigne) cas pour 100 000 enfants.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est une agence des Nations Unies qui coordonne les questions de santé publique dans le monde, une maladie rare touche moins de 1 personne sur 2 000 soit moins de 50 personnes sur 100 000 (6). En effet, parmi les différentes études ci-dessus, la prévalence estimée la plus haute est de 26,92 cas pour 100 000 enfants. De plus, selon les estimations de

l'Atlas of MS (7), on retrouve une prévalence de la maladie inférieure à 50 enfants sur 100 000 pour les 55 pays ayant fourni des données. On peut donc considérer que la sclérose en plaques pédiatrique est une maladie rare. Cependant, on ne considère pas la maladie comme orpheline, car c'est une pathologie pour laquelle on possède des traitements efficaces.

L'Atlas of MS a estimé la prévalence de la sclérose en plaques chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans (Figure 1), mais également chez l'adulte (Figure 2). La prévalence est représentée sur ces cartes par différentes couleurs. En effet, l'échelle n'est pas la même entre les deux cartes, car, malgré les données moins nombreuses en pédiatrie, on peut affirmer que la prévalence de la maladie est nettement plus basse chez l'enfant et l'adolescent par rapport à l'adulte. Chez l'adulte on remarque une différence de prévalence entre l'hémisphère nord et l'hémisphère sud. Cependant, on ne remarque pas spécialement de différence de prévalence entre l'hémisphère nord et l'hémisphère sud dans la population pédiatrique. Pour la plupart des pays, par exemple aux États-Unis ou encore au Canada, la prévalence est élevée par rapport aux autres pays que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. Alors que dans d'autres pays, par exemple au Brésil, on remarque une forte prévalence chez l'enfant par comparaison aux autres pays, alors que chez l'adulte, le Brésil possède une des plus faibles prévalences parmi les pays évalués.

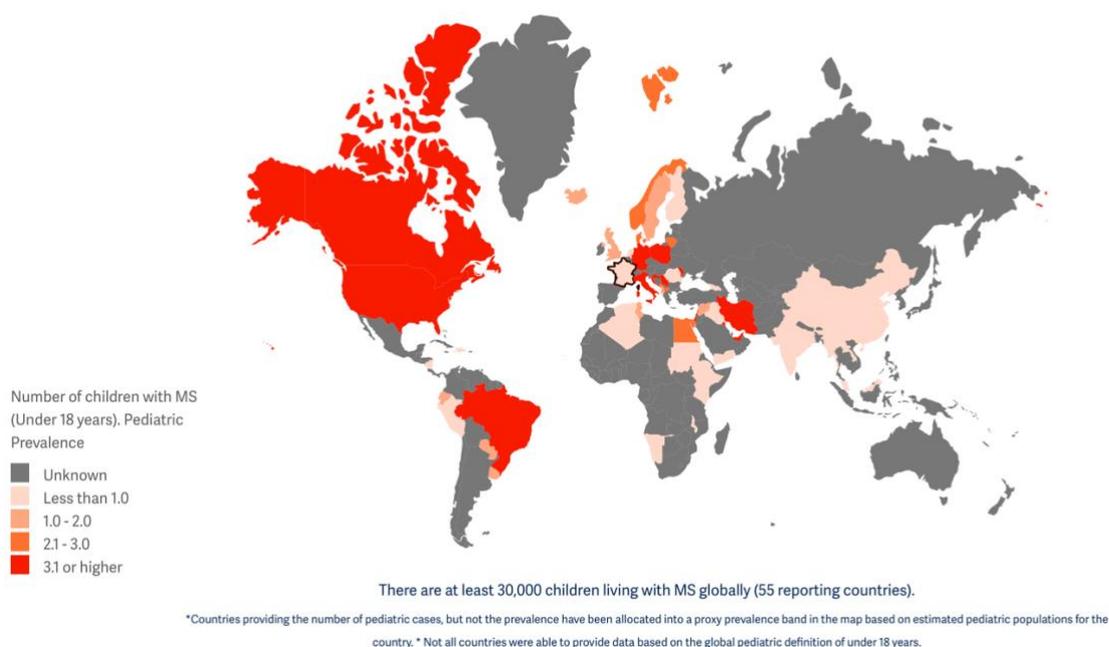


Figure 1 : Prévalence de la sclérose en plaques chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans (7)

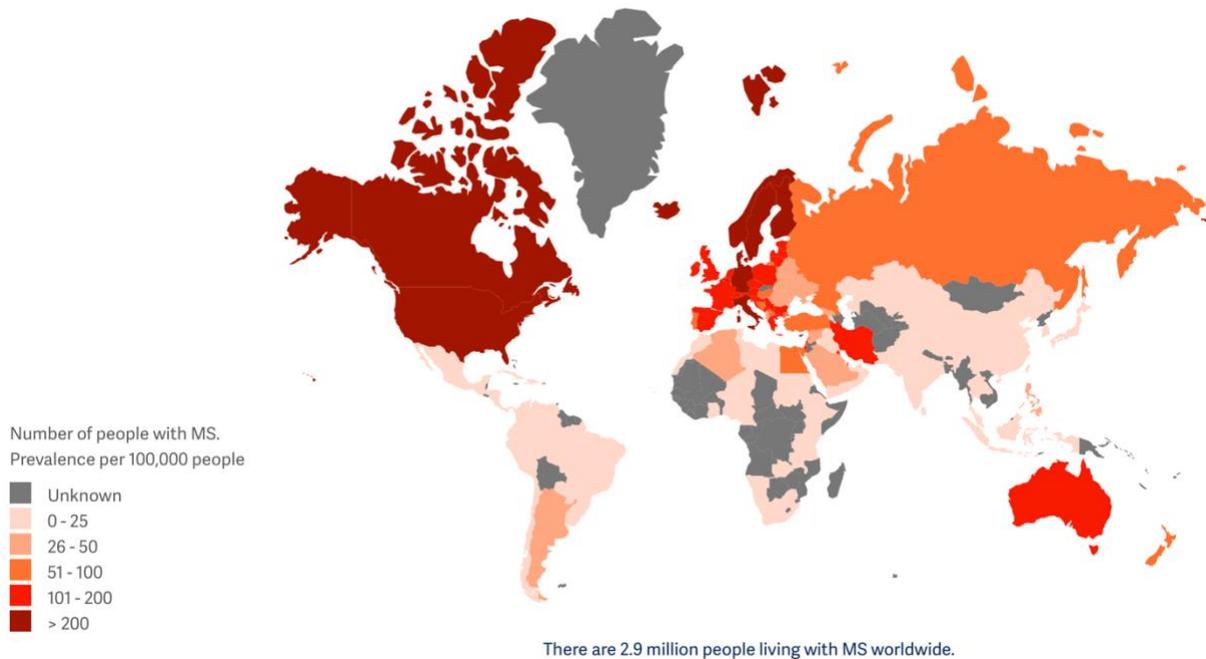


Figure 2 : Prévalence de la sclérose en plaques chez l'adulte (8)

L'incidence de la maladie peut varier selon l'âge. Selon la cohorte française Kidsep, 30 % des enfants atteints de sclérose en plaques ont moins de 10 ans (2). De plus, une revue systématique de la littérature (4) a pu montrer, à travers différentes études que l'incidence de la maladie augmentait avec l'âge. Chez les enfants âgés de 10 ans et moins, l'incidence était comprise entre 0,04 (au Danemark) et 0,1 cas pour 100 000 enfants (en Allemagne). Si on s'intéresse aux enfants âgés de 12 ans et moins, l'incidence est légèrement plus élevée avec 0,10 cas (en Israël), 0,12 cas (au Danemark) et 0,42 cas (en Sardaigne) pour 100 000 enfants. L'incidence augmente d'autant plus chez les enfants âgés de plus de 12 ans. Dans 2 études, il a été montré chez un groupe d'enfants âgés entre 12 à 18 ans que l'incidence était de 2,6 cas (en Israël) et 6,41 cas (en Sardaigne) pour 100 000 enfants.

L'incidence de la maladie dépend également du sexe de l'enfant suivant l'âge. En effet, avant l'âge de 10 ans, on compte autant de filles que de garçons touchés par la maladie alors qu'après 12 ans les filles sont davantage touchées par la sclérose en plaques (2). Cette prédominance féminine coïncide avec les statistiques chez l'adulte car on compte 3 femmes atteintes de la maladie pour 1 homme selon l'INSERM (9).

1.2 Étiologie

À l'heure actuelle, nous ne pouvons pas déterminer une cause exacte qui provoquerait la maladie. Cependant, on sait que la maladie n'est pas héréditaire malgré la présence de facteurs génétiques qui seraient associés à des facteurs environnementaux. Différentes études ont travaillé sur l'étiologie de la sclérose en plaques chez l'adulte et chez l'enfant. Dans cette partie, seront traitées préférentiellement les études réalisées chez l'enfant. Si certaines données ne sont pas disponibles chez l'enfant, nous traiterons des études chez l'adulte le cas échéant. Certaines de ces études ont permis de déterminer des facteurs pouvant favoriser l'apparition de la maladie. Tout comme chez l'adulte, il s'agit donc d'une maladie multifactorielle associant des facteurs génétiques et environnementaux.

1.2.1 Facteurs génétiques

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire. C'est une maladie à prédisposition génétique déclenchée par des facteurs environnementaux. Une étude a été réalisée sur 61 paires de jumeaux monozygotes dont seulement un des deux était atteint de sclérose en plaques (10). Celle-ci a permis de montrer qu'il existe une influence à la fois génétique et environnementale qui joue un rôle essentiel dans le développement de la maladie, ce qui montre la complémentarité entre ces deux facteurs (10).

Nous allons cependant nous intéresser ici aux facteurs génétiques jouant un rôle dans le développement de la maladie en général, que ce soit chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Dans la conjoncture actuelle, plus de 100 gènes liés à la prédisposition de développer la sclérose en plaques ont été identifiés, dont pour la majorité des gènes codant pour des protéines de l'immunité (11).

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un ensemble de gènes localisé sur le bras court du chromosome 6. Celui-ci est subdivisé en 3 régions contenant des gènes codant pour des composants différents de par leur localisation, leur structure et leurs fonctions :

- Région de classe I : elle contient les gènes HLA-A, B, C, E, F et G ainsi que d'autres gènes dont certains n'ayant pas de fonction connue.
- Région de classe II : elle contient les gènes HLA de classe II DR, DQ et DP, mais également d'autres gènes jouant un rôle dans les voies intracellulaires de présentation antigénique.
- Région de classe III : elle contient de nombreux gènes codant ou non pour des composants de la réponse immunitaire.

Ce sont particulièrement les gènes du CMH qui ont retenu l'attention des chercheurs travaillant sur les gènes ayant un lien avec la sclérose en plaques. En effet, les molécules HLA ont pour rôle de présenter des peptides antigéniques aux récepteurs des lymphocytes T, car ceux-ci, contrairement aux lymphocytes B, sont uniquement aptes à reconnaître de courts peptides antigéniques présentés par des molécules spécialisées (12). Un lien a notamment été établi entre la sclérose en plaques et le locus HLA-DR2, puis grâce aux techniques plus précises, on a réussi à affiner le typage en établissant le lien avec le locus HLA-DR*15, puis plus précisément HLA-DRB1*15:01 et le locus HLA-DR*16 (13).

D'autres études ont été réalisées, notamment des études d'associations pangénomiques, genome-wide association study (GWAS) en anglais. Ces études ont pour but d'associer des variations génétiques à certains phénotypes, entre autres des maladies. De nombreuses études de ce type ont été réalisées afin d'établir une association entre la génétique et la sclérose en plaques. Parmi ces études, une a démontré de manière significative une relation entre plusieurs dizaines de SNPs (single nucleotide polymorphisms), c'est-à-dire des polymorphismes nucléotidiques uniques, et le développement de la sclérose en plaques, notamment des SNPs sur les gènes IL2RA, IL7RA et HLA-DRB1*15:01 (14).

Dans une autre étude, le lien entre la génétique et la sclérose en plaques débutant durant l'enfance a été étudié. Cette étude a eu pour objectif de mettre en évidence certains variants génétiques rares et a montré de manière significative qu'il existait un lien entre des variants rares sur le gène PRF1 ainsi que deux gènes du CMH (BRD2 et AGER) et la sclérose en plaques débutant durant l'enfance (15).

Diverses études ont donc permis d'étudier les liens entre nos gènes et la sclérose en plaques. De nombreuses variations génétiques sont en effet corrélées avec cette maladie. Mais aussi, certaines variations rares et de faible fréquence ont été associées au développement de la maladie durant l'enfance. Cependant, qu'importe l'âge du début de la maladie, le développement de celle-ci ne s'explique pas uniquement par les variants génétiques que présente l'individu malade, mais elle s'explique également par d'autres facteurs de risques présentés ci-dessous.

1.2.2 Facteurs environnementaux

La sclérose en plaques est donc une maladie à développement multifactoriel associant des facteurs génétiques, mais également des facteurs environnementaux tels que la vitamine D, le tabac, l'obésité, ou encore l'Epstein-Barr virus. Nous allons voir dans cette sous-partie comment ces facteurs environnementaux peuvent avoir un lien avec le déclenchement de la sclérose en plaques.

1.2.2.1 La vitamine D

La vitamine D est une hormone apportée par l'alimentation ou synthétisée par la peau suite à une exposition au soleil. Elle possède plusieurs rôles bénéfiques pour notre corps, notamment, elle permet la minéralisation adéquate des os durant la croissance, mais aussi tout au long de notre vie pour leur régénération. De plus, elle régule l'absorption du calcium et contribue au maintien de la stabilité des niveaux de calcium dans le sang et les tissus. La vitamine D jouerait également un rôle dans le renforcement du système immunitaire en modulant l'immunité innée ainsi que l'immunité adaptative (16).

La vitamine D subit deux hydroxylations. La première hydroxylation se passe dans le foie et permet à la vitamine D d'être transformée en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), qui est la forme dosée, permettant donc d'évaluer les stocks de vitamine D de l'organisme. La deuxième hydroxylation se déroule dans les reins et permet la transformation de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) qui est la forme active (Figure 3).

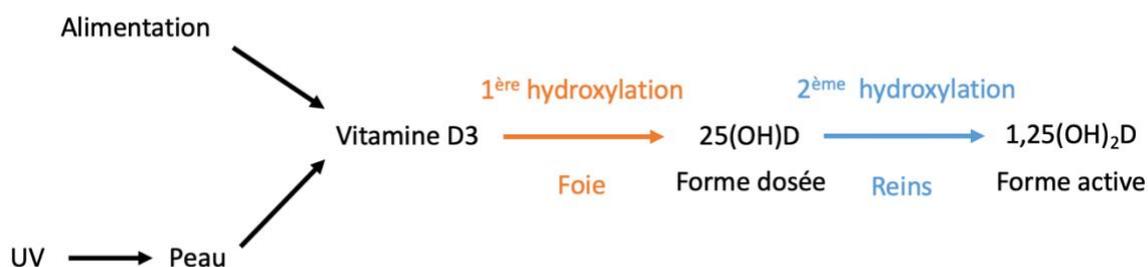


Figure 3 : Métabolisme simplifié de la Vitamine D

Un lien a été établi entre la vitamine D et la sclérose en plaques à travers différentes études. Il a été prouvé qu'une carence en vitamine D augmentait le risque de survenue de la sclérose en plaques. En effet, une étude danoise réalisée chez l'adulte a démontré qu'un déficit néonatal en vitamine D augmentait le risque de développer une sclérose en plaques. De manière concrète, l'étude a permis de montrer que le risque de développer une sclérose en plaques diminuait de 30 % lorsque le taux de (25(OH)D) néonatal augmentait de 25 nmol/L ($p < 0,001$) (17). De plus, une autre étude chez des patients ayant développé une sclérose en plaques durant leur enfance a démontré qu'un faible taux en 25-hydroxyvitamine D₃ (forme de la vitamine D principalement d'origine endogène) était lié à une fréquence de poussées plus importante. Dans cette étude, les auteurs ont démontré que la fréquence des poussées diminuait de 34 % lorsque le taux de 25-hydroxyvitamine D₃ ajusté augmentait de 10 ng/ml ($p = 0,024$) (18).

Une autre étude a permis de rechercher un éventuel lien entre le score de risque polygénique associé aux voies métaboliques de la vitamine D et l'évolution de la maladie chez les enfants atteints de sclérose en plaques (19). Le score de risque polygénique est une valeur numérique permettant de comparer le risque de

développer une maladie entre des individus ayant un profil génétique différent. Pour déterminer ce score de risque polygénique, on associe donc chaque SNP au risque de développer une maladie afin d'obtenir ce score grâce à une formule statistique. Ceci permet d'identifier les individus les plus à risque de développer une maladie (20). Dans cette étude, l'idée a tout d'abord été d'identifier les SNPs qui jouent un rôle dans l'évolution du taux de (25(OH)D). Une fois les SNPs d'intérêt identifiés, le score de risque polygénique a été calculé pour déterminer s'il existait un lien entre ces SNPs et la fréquence des poussées chez les enfants atteints de sclérose en plaques. Les chercheurs ont démontré que des SNPs en lien avec les voies métaboliques de la vitamine D sont non seulement associés à un taux plus bas de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), mais aussi à une fréquence de poussées plus élevée chez les enfants. Le score de risque polygénique a donc permis d'associer certains SNPs à une fréquence plus élevée de poussées chez les enfants atteints de sclérose en plaques.

1.2.2.2 Le tabac

Il a été prouvé à travers différentes études que le tabagisme actif avait un effet négatif sur la sclérose en plaques chez l'adulte. Une revue de la littérature (21) a été effectuée sur ce sujet et a montré grâce aux différentes études citées dans cette revue que le tabagisme augmentait la survenue de la sclérose en plaques que ce soit chez les anciens fumeurs ou les fumeurs actifs, mais aussi que la maladie progressait plus vite à cause du tabagisme.

Les enfants sont davantage exposés au tabagisme passif. Une étude cas-témoin (22) s'est donc intéressée à l'impact du tabagisme passif chez les enfants atteints de sclérose en plaques en comparant deux groupes de patients. Un groupe avec des enfants atteints de sclérose en plaques et un autre groupe contrôle avec des enfants qui ne sont pas atteints de la maladie. Dans ces deux groupes, les auteurs ont cherché à savoir si les parents fumaient ou non et donc si les enfants étaient exposés à un tabagisme passif. Cette étude a permis de démontrer que les enfants exposés à un tabagisme passif avaient un risque plus élevé de développer une sclérose en plaques.

1.2.2.3 L'obésité infantile

L'obésité est un des facteurs pouvant participer au déclenchement d'une sclérose en plaques. Une revue de la littérature (23) a mis en évidence quelques études ayant démontré que l'obésité, plus particulièrement développée chez les sujets jeunes, était un facteur de risque dans le développement de la sclérose en plaques chez l'adulte.

Chez l'enfant, quelques études ont également démontré un lien entre le surpoids ou l'obésité et la sclérose en plaques pédiatrique. Une étude a démontré de manière significative que l'obésité augmentait le risque de survenue de la sclérose en plaques chez les jeunes filles (24).

Une autre étude a comparé deux groupes d'enfants ayant développé une sclérose en plaques pédiatrique (25), soit un groupe d'enfants en surpoids ou obèses et un groupe d'enfants ayant un poids normal. Cette étude a montré que le surpoids et l'obésité pouvaient provoquer l'apparition de la maladie plus tôt chez un enfant en surpoids ou obèse, soit une apparition de la maladie deux ans plus tôt pour les enfants obèses ou en surpoids comparé aux enfants ne l'étant pas ($p < 0,05$). Mais également que le surpoids et l'obésité avaient un impact négatif sur l'évolution de la maladie.

1.2.2.4 L'Epstein-Barr Virus (EBV)

Une grande partie de la population générale est infectée par l'Epstein-Barr virus, soit près de 90 % de la population. Dans une grande majorité des cas, ce virus ne provoque pas de symptôme chez le sujet infecté, mais il peut dans certains cas provoquer une mononucléose infectieuse. Comme vu précédemment, la sclérose en plaques est une maladie à déclenchement multifactoriel, ainsi, l'infection par l'EBV n'explique pas à elle seule la survenue de la maladie. Cependant, presque 100 % des patients atteints de sclérose en plaques sont testés positifs au virus EBV (26).

Une étude a été réalisée sur une cohorte de 10 millions de militaires américains afin de déterminer si l'EBV pouvait avoir un lien avec la sclérose en plaques (27). Ils ont pu démontrer qu'il existait un risque 32 fois supérieur de développer une sclérose en plaques lorsque l'on était séropositif à l'EBV. Une autre étude réalisée chez l'enfant a démontré que la séropositivité aux anticorps anti-VCA, qui sont les anticorps dirigés contre l'antigène de la capsid virale de l'EBV, était supérieure dans le groupe d'enfants atteints de la sclérose en plaques (28).

Nous pourrions ainsi nous demander comment l'EBV pourrait participer au déclenchement de la sclérose en plaques. Il y a des régions de l'EBV pour lesquelles on retrouve un mimétisme moléculaire, c'est-à-dire qu'il existe des régions qui ressemblent très fortement à des auto-antigènes notamment les antigènes de la myéline. Ainsi, selon une hypothèse, les anticorps développés au cours d'une infection à l'EBV seraient capables de reconnaître les antigènes du soi comme les antigènes de la gaine de myéline (26).

1.3 Physiopathologie

1.3.1.1 Immunopathologie

La sclérose en plaques est une maladie neurologique auto-immune. Ce qui signifie que le système immunitaire va agir contre le soi, et ainsi provoquer la survenue de la maladie. Plus précisément, c'est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central. Le système immunitaire va donc se diriger contre les auto-antigènes cibles, qui sont dans cette maladie les protéines de la gaine de myéline, et provoquer une réaction inflammatoire locale anormale.

La myéline est une membrane biologique se présentant sous forme de gaine autour de l'axone et permet la bonne conduction de l'influx nerveux. Dans la sclérose en plaques, cette gaine de myéline va être ciblée par le propre système immunitaire du patient et être détériorée.

Une réaction inflammatoire au sein du système nerveux central à l'origine de lésions va participer à un phénomène de démyélinisation. On retrouve alors des foyers de démyélinisation disséminés, plus communément appelés des « plaques », représentés par ces régions où la myéline sera détériorée. Cette démyélinisation va ralentir voire bloquer le message transmis par l'influx nerveux, ce qui sera à l'origine des différents symptômes de la maladie (Figure 4).

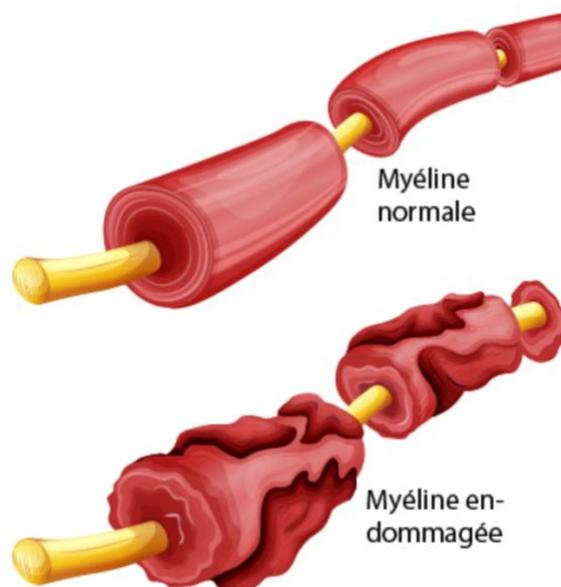


Figure 4 : La démyélinisation de la gaine de myéline (29)

La physiopathologie de la sclérose en plaques chez l'enfant et l'adolescent est la même que chez l'adulte, cependant, celle-ci n'est pas encore parfaitement connue. De nombreuses hypothèses ont été émises, deux seront présentées ici dont une qui est l'hypothèse principale et une deuxième qui rejoint fortement la première.

L'hypothèse principale (30) met en jeu une activation de lymphocytes T CD4+ autoréactifs, activés en périphérie, qui vont adhérer à la barrière hémato-encéphalique pour y accéder en migrant au sein du parenchyme cérébral. Ces lymphocytes T CD4+ se retrouvent ainsi dans le système nerveux central (SNC) et sont réactivés pour déclencher une activité pro-inflammatoire qui active les cellules résidentes du SNC telles que les astrocytes et la microglie, mais aussi le recrutement des autres cellules immunitaires telles que les lymphocytes T CD8+, les lymphocytes B ou encore les mastocytes.

Une seconde hypothèse proposée par Nylander et Hafler (30) suggère que les lymphocytes T CD4+ autoactivés en périphérie ont un phénotype Th17 et sont accompagnés d'une activité déficiente des lymphocytes T régulateurs, ce qui conduirait à une reconnaissance du soi. Les lymphocytes T CD4+ Th17 pourraient donc accéder au SNC en passant par les plexus choroïdes. Une fois arrivés dans le SNC, ces lymphocytes T CD4+ produiraient des cytokines pro-inflammatoires. Mais aussi, ils augmenteraient la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ce qui induirait une infiltration d'autres cellules de l'immunité telles que les lymphocytes T CD4+ Th1 en plus des Th17, des lymphocytes T CD8+ et des lymphocytes B.

Cette réaction immunitaire et l'inflammation qui ciblent la gaine de myéline seraient donc à l'origine de la démyélinisation des axones, empêchant ainsi le passage rapide du potentiel d'action par ces axones. L'atteinte axonale va toucher le cerveau et la moelle épinière et va ainsi provoquer de nombreux symptômes tels que des troubles visuels, sensitifs, moteurs ou encore urinaires (Figure 5).

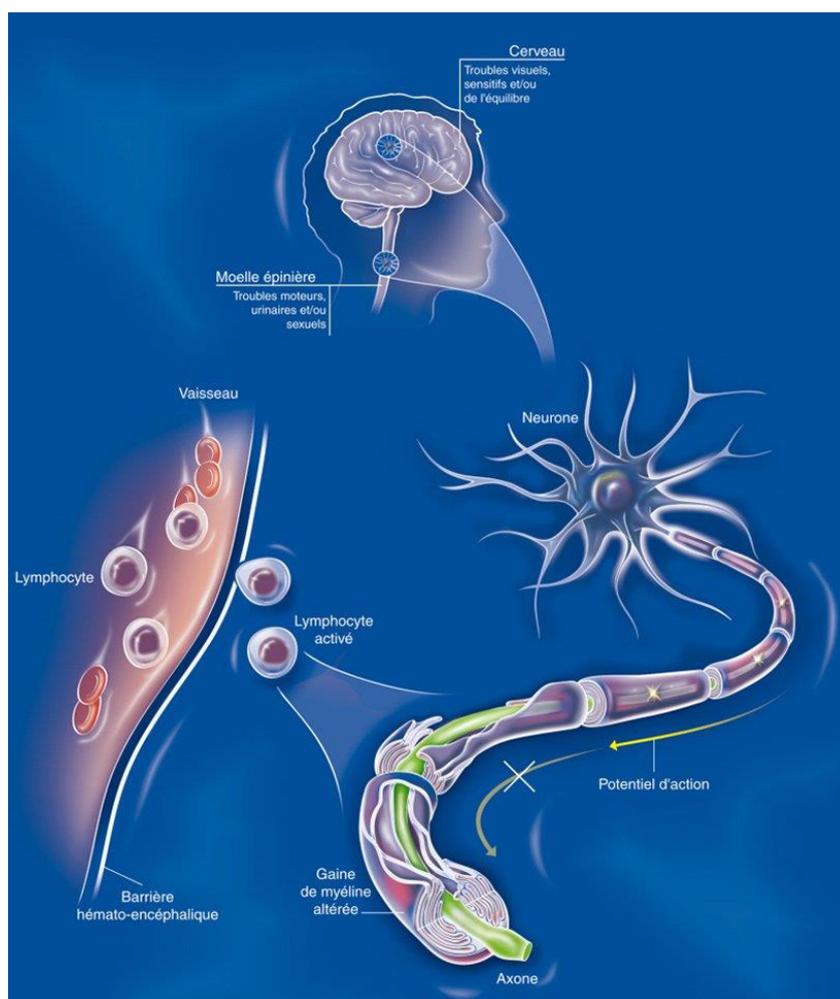


Figure 5 : Physiopathologie de la sclérose en plaques (9)

1.3.2 Les différentes formes de la sclérose en plaques

Il existe 3 formes de la sclérose en plaques : la forme récurrente-rémittente, la forme progressive et la forme secondairement progressive (Figure 6). Ces 3 formes vont se différencier par l'évolution de la maladie et l'apparition des symptômes :

- **La forme récurrente-rémittente** : elle se caractérise par l'alternance de poussées et de périodes de rémission. Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la sclérose en plaques pédiatrique (31), une poussée se définit par la survenue de symptômes neurologiques d'installation rapide, voire brutale, qui durent au moins 24 heures et régressent en quelques semaines voire quelques mois plus ou moins complètement.
- **La forme progressive** : c'est une forme qui évolue de manière continue avec une augmentation du handicap au fil du temps.
- **La forme secondairement progressive** : cette forme débute tout d'abord par une forme récurrente-rémittente, et se transforme en forme progressive plus tard, avec une aggravation du handicap en continu. Une fois la forme progressive installée, le patient pourra néanmoins avoir de nouvelles poussées.

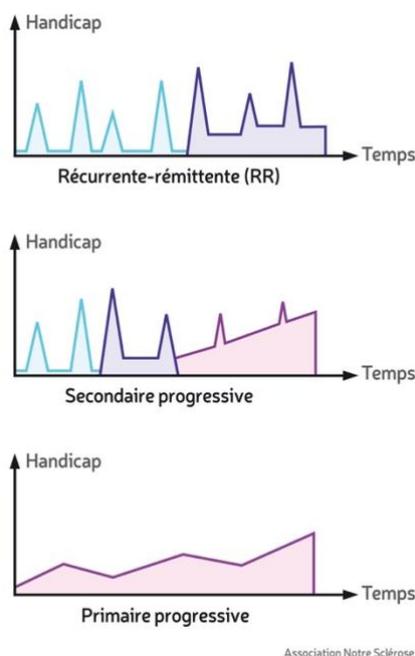


Figure 6 : Les différentes formes de la sclérose en plaques (32)

Chez l'enfant tout comme chez l'adulte, c'est la forme récurrente-rémittente qui est la plus représentée. Plus de 95 % des enfants malades présentent une forme récurrente-rémittente. La forme progressive est plus rare avec 3,7 % des enfants atteints. Parmi ces enfants malades, 53 % développeront une forme secondairement progressive, qui est la forme la plus redoutée à cause d'une fréquence de récurrences plus élevée et des intervalles entre les poussées plus courts durant les premières années de la maladie (33).

Une étude de cohorte a été réalisée chez des patients ayant débuté une sclérose en plaques étant enfant ou adulte. Les auteurs ont prouvé que la forme récurrente-rémittente était plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Dans cette cohorte, 97,7 % des patients ayant développé une sclérose en plaques pédiatrique avaient une forme récurrente-rémittente de la maladie contre 84,3 % des patients ayant développé une sclérose en plaques étant adulte ($p < 0,001$). Les enfants mettaient plus de temps à atteindre la forme secondairement progressive et un score de handicap irréversible, soit 10 ans de plus que les adultes ($p < 0,001$). Cependant, les patients ayant développé une sclérose en plaques pédiatrique atteignent les stades décrits précédemment plus jeunes, soit 10 ans plus tôt que les patients ayant débuté une sclérose en plaques étant adulte ($p < 0,001$) (34).

1.4 Présentation clinique de la maladie

Les symptômes de la sclérose en plaques peuvent être divers. Concernant la fréquence des poussées, celle-ci sera environ 3 fois plus élevée chez l'enfant de plus de 10 ans par rapport à l'adulte (35). Concernant le tableau clinique des enfants, celui-ci va différer en fonction de l'âge. En effet, on va retrouver un tableau clinique différent pour les jeunes enfants. Pour les enfants plus âgés, le tableau clinique ressemblera à celui de l'adulte. À savoir que les symptômes causés par la sclérose en plaques sont nombreux et chaque patient ne présentera pas tous les symptômes, le tableau clinique pourra donc différer d'un patient à un autre.

1.4.1 Les différents tableaux cliniques selon l'âge

Pour les plus jeunes enfants, on va observer un tableau spécifique qui sera plutôt explosif. L'enfant va souvent présenter un épisode d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) (35). Il s'agit d'une affection inflammatoire démyélinisante multifocale du système nerveux central, qui va provoquer des troubles de la conscience, un déficit neurologique et des anomalies de la substance blanche à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (36). Les enfants peuvent ainsi se retrouver dans le coma, avoir une baisse de la vision, des troubles de la marche et surtout des troubles de la conscience. À l'IRM, on verra des lésions importantes touchant plusieurs zones du cerveau, mais aussi la moelle épinière (35). Tous les jeunes enfants ne présenteront pas d'EMAD. C'est pour cela que lors du diagnostic, on s'assurera donc lors de la deuxième poussée, que celle-ci soit à distance de la première d'au moins 3 mois et que l'enfant présente de nouvelles lésions à l'IRM. Les enfants peuvent également récidiver d'une EMAD, c'est pourquoi il sera important de s'assurer que les lésions touchent des zones spécifiques de la sclérose en plaques qui seront détaillées dans la partie traitant le diagnostic de la maladie.

Chez les enfants plus âgés, c'est-à-dire pour les 12 ans et plus, le tableau ressemblera à celui de l'adulte avec les nombreux symptômes qui seront présentés par la suite tels que des troubles de la marche, des déficits moteurs, une névrite optique ou encore une atteinte du tronc cérébral avec une paralysie faciale ou des troubles du langage (35).

1.4.2 Symptômes de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques peut provoquer de nombreux symptômes qui seront causés par la présence de plaques de démyélinisation dans le cerveau et la moelle épinière. Deux patients peuvent donc présenter des symptômes différents en fonction de la localisation de leurs plaques de démyélinisation.

1.4.2.1 Symptômes généraux

Parmi les symptômes généraux, on peut retrouver la fatigue, qui peut être très difficilement reliée à la sclérose en plaques, car elle peut être la conséquence d'autres maladies ou tout simplement provoquée par des activités fatigantes. De plus, la fatigue peut être accentuée par d'autres problèmes causés par la sclérose en plaques tels que le handicap physique ou encore les troubles du sommeil. Ce symptôme peut également entraîner d'autres gênes comme des difficultés à réaliser un effort physique ou mental.

L'enfant peut également présenter de l'anxiété voire une dépression. Ces signes peuvent être liés aux autres symptômes qui peuvent avoir des conséquences sur la vie sociale ou encore sur le parcours scolaire des patients. L'enfant, étant différent des autres ou ayant des symptômes difficiles à vivre, peut donc se sentir anxieux ou déprimé (31).

1.4.2.2 Troubles oculaires

La sclérose en plaques peut également provoquer des troubles de la vision. Ces troubles vont provoquer une baisse de la vision et peuvent disparaître progressivement. Parmi ces troubles on peut retrouver une névrite optique rétrobulbaire (NORB) qui est provoquée par une inflammation du nerf optique à cause de la démyélinisation de celui-ci. La NORB va causer une baisse de l'acuité visuelle avec ou sans douleur oculaire. (37). De plus, dans 15 à 25 % des cas, la première poussée d'une sclérose en plaques pédiatrique est une NORB (31).

Parmi les autres troubles oculaires pouvant survenir lors d'une sclérose en plaques, on retrouve également des anomalies du champ visuel, une diplopie qui est caractérisée par une vision double ou encore une oscillopsie qui provoque une vision floue ou sautillante (38) (39).

1.4.2.3 Troubles pyramidaux

Les dommages causés aux fibres nerveuses peuvent être divers et élargis à de nombreux symptômes, notamment de l'ataxie, des tremblements, des troubles de la motricité fine, mais également des troubles de la motricité et de la marche. Ces symptômes sont non seulement handicapants pour le patient, mais peuvent amplifier les symptômes de fatigue et de dépression.

Parmi les troubles pyramidaux, on peut également retrouver une faiblesse musculaire. En effet, à cause de la douleur et de la fatigue, le patient utilisera moins ses muscles, ce qui peut engendrer cette faiblesse musculaire. De plus, le phénomène de démyélinisation va également participer à ce symptôme, car les muscles ne recevront pas l'influx nerveux nécessaire à leur bon fonctionnement (40).

1.4.2.4 Troubles sensitifs

La sclérose en plaques provoque une atteinte des voies sensitives, ce qui peut causer des troubles sensitifs divers. Les messages sensoriels sont alors perturbés et provoquent chez le patient des sensations désagréables. Ils sont provoqués par la démyélinisation qui aura un impact sur la transmission de l'influx nerveux. Parmi les troubles on pourra retrouver des paresthésies, des dysesthésies, de l'hyperpathie, des sensations d'engourdissement, des sensations de décharge électrique ou encore la sensation de douleur qui est fréquente chez les patients atteints de sclérose en plaques (41).

1.4.2.5 Troubles urinaires

Les troubles urinaires se développent en général après l'apparition des troubles neurologiques et sont fréquents chez les patients au cours de leur maladie. En effet, la vessie est contrôlée par le sphincter qui est un muscle qui va permettre d'ouvrir et de fermer la vessie, ce qui nous permet donc d'uriner. Ce muscle est contrôlé par le cerveau, ainsi, son fonctionnement peut être perturbé par les plaques de démyélinisation causées par la sclérose en plaques.

Parmi les troubles provoqués par ces plaques on peut retrouver une hyperactivité vésicale caractérisée par des envies fréquentes et pressantes d'uriner, une dysurie qui provoque des difficultés à uriner, ou encore une dyssynergie vésico-sphinctérienne qui induit un défaut de coordination entre la vessie et le sphincter (42).

1.4.2.6 Troubles cognitifs

Chez les enfants, les troubles cognitifs sont fréquents et peuvent être présents dès le début de la maladie. L'enfant peut ainsi souffrir de troubles de la concentration, de troubles de la mémoire ou encore de troubles de l'attention. À ces troubles peuvent également s'ajouter des troubles du langage avec des difficultés de compréhension (43). Ces troubles cognitifs peuvent avoir un impact majeur chez l'enfant, car celui-ci peut développer non seulement des difficultés scolaires, mais également se sentir différent des autres enfants et donc se renfermer sur lui-même. C'est pourquoi l'accompagnement des enfants, mais aussi des parents, qui sera développé par la suite, est nécessaire pour que les enfants puissent mieux vivre leur maladie, mais également pour que les parents puissent au mieux accompagner leur enfant.

1.5 Diagnostic de la maladie

Dans cette partie, nous nous intéresserons au diagnostic de la sclérose en plaques pédiatrique décrit par PNDS qui détaille la démarche diagnostique utilisée en France (31)

Le diagnostic commence par une suspicion clinique, c'est-à-dire que ce sont les symptômes, vus précédemment, qui permettront de guider le médecin vers le diagnostic de la sclérose en plaques. Ainsi, le diagnostic sera possible uniquement après la première poussée. Pour rappel, une poussée se définit par la survenue de symptômes neurologiques d'installation rapide voire brutale, qui durent au moins 24 heures et régressent en quelques semaines voire quelques mois plus ou moins complètement.

Si des symptômes sont suspectés, on recherche parmi les antécédents du patient, d'autres symptômes pouvant être associés à des épisodes neurologiques démyélinisants qui seraient passés inaperçus. Repérer une poussée peut s'avérer difficile, car un enfant peut avoir tendance à minimiser les symptômes et se plaindre une fois que les symptômes deviennent très gênants (35).

L'examen clé est l'IRM cérébro-médullaire avec et sans injection de gadolinium (31), qui a pour but de montrer des lésions démyélinisantes de la substance blanche et va ainsi permettre d'évaluer la dissémination spatio-temporelle des lésions. Le gadolinium est un agent de contraste qui va permettre de mettre en évidence les lésions actives et inflammatoires qui évoquent l'activité de la maladie en les rendant brillantes à l'IRM. Sans cet agent de contraste, on verra les lésions plus anciennes qui ne sont plus actives. Cet examen permet donc de voir les plaques de démyélinisation à l'IRM et de suivre l'évolution de la maladie.

Lors de cette IRM, on peut rechercher au moins deux des quatre items des critères revisités Mac Donald de dissémination spatiale (44). La version actuelle de ces critères est celle de 2017 et indique la présence d'au moins une lésion T2 silencieuse dans au moins deux zones spécifiques (périventriculaire, et/ou juxtacorticale ou corticale, et/ou infratentorielle, et/ou de la moelle épinière) pour pouvoir parler de dissémination spatiale. Ces critères ne sont cependant pas aussi sensibles que chez l'adulte. C'est pourquoi, des auteurs ont défini les critères IRM Kidsep (33) qui sont plus spécifiques à l'enfant, soit la présence des lésions perpendiculaires à l'axe du corps calleux et/ou la présence uniquement de lésions bien délimitées.

C'est donc l'association des symptômes correspondant à une ou deux poussées et les résultats de l'IRM qui vont permettre d'évoquer le diagnostic de la sclérose en plaques pédiatrique.

Un examen supplémentaire peut également être réalisé. Celui-ci consiste à étudier le liquide céphalo-rachidien et rechercher la présence de bandes oligoclonales en électrophorèse qui sont présentes chez 50 à 90 % des enfants atteints d'une sclérose en plaques (33).

Selon le PNDIS (31), le diagnostic sera confirmé grâce aux critères de l'International Pediatric MS Study Group avec la présence d'une des situations suivantes :

- 2 poussées ou plus, sans signe encéphalique, séparées d'au moins 30 jours, avec atteinte neurologique polysymptomatique, présumée de cause inflammatoire.
- Une poussée clinique, sans signe encéphalique, associée à des critères IRM de démyélinisation (critères revisités Mac Donald), 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'EMAD suivi, de plus de 3 mois après, d'un évènement neurologique sans signe encéphalique associé à de nouvelles lésions de démyélinisation sur l'IRM (critères revisités de Mac Donald).
- Chez les enfants âgés d'au moins 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 revisités de Mac Donald.

1.6 Suivi

Selon l'histoire naturelle de la maladie, la sclérose en plaques est une affection chronique et évolutive. Grâce aux traitements actuels, on peut contrôler la maladie de manière efficace, mais celle-ci évoluera au fil du temps. L'évolution de la maladie sera caractérisée par de nouvelles poussées, des séquelles irréversibles si elles persistent plus de 6 mois et une éventuelle évolution vers une forme secondairement progressive.

Afin d'évaluer l'évolution de la sclérose en plaques, on utilise le score Kurtzhe's Expanded Disability Status Scale, plus communément appelé score EDSS (Annexe 1), qui est une échelle qui va permettre d'évaluer la sévérité de la maladie (31).

Cette échelle va permettre d'établir un score suite à l'évaluation des symptômes du patient touchant différentes fonctions telles que la fonction du tronc cérébral, pyramidale, cérébelleuse, sensitive, sphinctérienne, visuelle ou encore cérébrale. Ces fonctions sont également nommées « systèmes fonctionnels » dans l'évaluation du score, qui est compris entre 0 et 10 et peut se compter par demi-points. Plus le score sera élevé, plus le handicap sera sévère. Sachant qu'au-delà de 4, le patient présente des difficultés à marcher (31).

Selon le Pr Kumaran Deiva, un neuropédiatre reconnu pour son investissement dans la sclérose en plaques pédiatrique, le score EDSS des enfants reste aux alentours de 1 (35), ce qui est un score relativement faible. Un score de 1 signifie que le patient ne présente pas de handicap, mais présente des signes minimales d'un des paramètres fonctionnels cités ci-dessus (soit un niveau 1 pour un paramètre fonctionnel sans compter le paramètre mental).

1.7 Accompagnement de l'enfant et de ses aidants dans la maladie

La prise en charge de l'enfant ne se limite pas seulement à la prise en charge médicamenteuse. Elle est plus complète et comprend une prise en charge éducative, scolaire, mais aussi de la rééducation.

L'éducation thérapeutique, consiste à, selon le code de la santé publique (art. L.1161-1 à L.1161-4), « rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie » (45). Elle peut être mise en place pour un patient atteint de sclérose en plaques pédiatrique dans le but d'aider, le patient et ses aidants, à être d'autant plus sensibilisés et informés sur la maladie, apprendre à vivre avec la maladie, mais aussi mettre en place un accompagnement psychologique et social (31). L'idée est d'avoir une prise en charge totalement adaptée au patient afin de lui apprendre à vivre avec la maladie tout en ayant une qualité de vie optimisée en adoptant les bons gestes vis-à-vis du traitement à administrer, mais également vis-à-vis des symptômes présentés.

De nombreux acteurs sont impliqués dans la prise en charge du patient. Notamment, les centres de référence qui ont une mission d'information et vont aider le patient et ses aidants à comprendre la maladie. D'un autre côté, les associations de patients, par exemple l'ARSEP (aide à la recherche sur la sclérose en plaques), auront un rôle de conseil, avec par exemple, la réalisation de brochures et vont mettre en place des échanges.

Les documents que l'on peut retrouver sur la maladie sont un support idéal pour parler de la sclérose en plaques que ce soit aux enfants, mais aussi aux aidants et traiter divers sujets en rapport avec la maladie. Parmi les documents disponibles concernant la sclérose en plaques pédiatrique, on peut retrouver des ouvrages créés par la ligue française contre la sclérose en plaques, avec le soutien de Sanofi, qui permettent d'expliquer la sclérose en plaques aux enfants de 7 à 13 ans avec la plaquette « Dis Maman, dis Papa, la SEP c'est quoi ? » (46). Parmi ces ouvrages nous avons également « J'ai envie » (47) qui est un livret adressé aux adolescents ou aux jeunes adultes, qui, bouleversés par le diagnostic, sont à la recherche de conseils, d'astuces et de témoignages.

Concernant la prise en charge rééducative, celle-ci sera adaptée à chaque patient en fonction de ses besoins et des symptômes qu'il va présenter. Le patient pourra ainsi être redirigé vers différents professionnels tels qu'un kinésithérapeute, un orthophoniste, un orthoptiste, un psychologue ou encore un psychomotricien.

Concernant la prise en charge scolaire, l'enfant peut, selon ses besoins, avoir une scolarité adaptée après concertation avec l'équipe enseignante, la direction de son école et le médecin scolaire (31). Cette prise en charge peut se traduire par un aménagement pour l'enfant ou l'adolescent que ce soit au niveau du rythme scolaire ou des transports scolaires. En effet, sur un plan moteur, la maladie n'évolue que très lentement chez l'enfant. En ce qui concerne l'apprentissage et l'école, les enfants présentent généralement des difficultés scolaires, majorées par la fatigue qui peut être également la cause d'un absentéisme scolaire (35).

De nombreux acteurs sont donc impliqués afin de permettre une prise en charge complète et adaptée aux enfants et aux adolescents souffrant d'une sclérose en plaques, mais aussi permettre un accompagnement optimal des aidants. Cette prise en charge vient compléter la prise en charge médicamenteuse que nous allons développer dans les parties suivantes. Tout d'abord, nous nous intéresserons au développement des médicaments et leur accès au marché pour cette population pédiatrique, puis, nous nous pencherons sur les traitements disponibles et en cours de développement pour les enfants souffrant d'une sclérose en plaques pédiatrique en France.

Partie 2 : Le développement des médicaments à usage pédiatrique et leur accès au marché en France

Le développement et l'accès au marché des médicaments à usage pédiatrique en France doivent respecter les différentes réglementations européennes qui encadrent les essais cliniques, mais également les règles spécifiques à la pédiatrie. Dans cette partie, nous nous concentrerons sur les spécificités pédiatriques, c'est-à-dire le règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique complété par son amendement n°1902/2006. Plus spécifiquement pour les essais cliniques, nous verrons la partie dédiée aux mineurs du règlement du Parlement européen et du Conseil n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. Ces règlements européens permettent une harmonisation des pratiques en Europe et donc des évaluations et des autorisations centralisées. De plus, nous nous intéresserons aux lignes directrices disponibles concernant les traitements pédiatriques qui permettent d'avoir un aspect concret des bonnes pratiques à appliquer.

2.1 Le développement des médicaments pédiatriques

Le développement de médicaments dédiés à l'usage pédiatrique est essentiel avant l'utilisation des médicaments dans cette population. En pédiatrie, il ne s'agit pas de réduire simplement la dose, car les enfants ne sont pas des « adultes miniatures ». Ils ont des spécificités qui leur sont propres, par exemple, concernant le fonctionnement de leurs organes ou encore leur système immunitaire. Le développement des médicaments spécifiques à l'usage pédiatrique est donc complexe et concerne de nombreux aspects. L'EMA (European Medicines Agency), qui est l'agence européenne des médicaments, a donc développé des lignes directrices afin d'aider les industriels à développer des médicaments qui pourront être utilisés par des enfants (48).

Selon les lignes directrices de l'EMA concernant le développement de traitements pour un usage pédiatrique (48), le choix de la posologie, de la forme galénique et de la voie d'administration pour un usage pédiatrique doivent être justifiés en prenant en compte les bénéfices et les risques de chaque option possible, et ce, en prenant en compte les différents groupes d'âge auxquels on administrera le médicament. En effet, le dosage du médicament peut ne pas être identique pour tous les enfants et peut être calculé selon la masse corporelle, de plus, on pourra prendre en compte, par exemple, la maturité des organes ou encore la formule sanguine qui peut différer selon l'âge. Différents aspects sont donc à considérer, et notamment, la maladie ou les symptômes traités, les propriétés physico-chimiques du principe actif, les excipients utilisés dans la formulation de la forme pédiatrique et plus particulièrement leur interaction avec la substance active, ou encore la stabilité de la forme finie. Dans certains cas, il sera nécessaire de développer différentes formes galéniques afin de couvrir les besoins des différents groupes d'âge en prenant en compte l'acceptabilité du traitement par les enfants, mais également leurs différences physiologiques.

En effet, en pédiatrie il ne s'agit pas toujours d'utiliser le médicament tel qu'utilisé chez l'adulte, car l'enfant comporte des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec l'adulte. D'un point de vue pharmacocinétique, l'absorption, la distribution, la métabolisation ainsi que l'excrétion peuvent différer chez les enfants. Ces différences peuvent amener à un sous-dosage qui induirait un manque d'efficacité ou à un surdosage qui induirait une toxicité. Il est donc primordial d'adapter la dose administrée chez l'enfant. D'un point de vue pharmacodynamique, il est essentiel d'étudier au préalable s'il est possible d'administrer un médicament à l'enfant au vu de ses différences au niveau du développement de ses organes ou encore de son système immunitaire. Ces différences peuvent induire une relation dose réponse différente et peuvent également provoquer des effets indésirables différents, ce à quoi il faut être vigilant et donc assurer un bon suivi.

Le médicament doit donc non seulement avoir un dosage adapté, mais il doit également être conçu pour être pratique à administrer et toléré par l'enfant. Par exemple, si la dose du médicament est déterminée selon le poids de l'enfant, alors la forme galénique doit être adaptée afin de permettre un dosage précis et adaptable. Les différentes formes pharmaceutiques peuvent parfois amener à des difficultés d'administration chez l'enfant qui peuvent induire des difficultés pour le personnel soignant ou la personne qui administrera le traitement à l'enfant, mais également qui peuvent amener à ne pas réussir à administrer le médicament à l'enfant si celui-ci ne l'accepte pas. Il est essentiel de revoir la forme galénique si nécessaire afin de l'adapter dans la limite du possible à un usage pédiatrique. Dans le cas de la sclérose en plaques, les traitements pédiatriques s'administrent par voie parentérale ou orale, ce seront donc les spécificités de ces deux formes qui seront présentées dans le paragraphe suivant.

Les formes orales solides sont davantage appréciées par rapport aux formes parentérales. En effet, les formes orales solides sont plus simples à utiliser et sont stables de par leur forme. Leur forme galénique permet un dosage précis et peut permettre un contrôle de la libération du principe actif. Le goût du médicament en lui-même pourrait poser problème, mais grâce aux excipients il est possible dans la plupart des cas de masquer le mauvais goût. Cependant, pour certains enfants, cette forme peut être difficile à avaler, et on peut donc être amené à casser ou encore à écraser le médicament, ce qui peut altérer ses propriétés. D'autre part, les formes parentérales sont également utilisées dans la sclérose en plaques pédiatrique. Malgré les avantages de cette voie d'administration tels que la précision du dosage ou encore l'absorption directe du médicament, celle-ci comporte des inconvénients tels que la peur des aiguilles des enfants et la douleur provoquée par l'administration du traitement. De plus, la manipulation des traitements demande plus de précautions, ce qui en fait une voie d'administration moins pratique.

Le développement du médicament est donc une étape essentielle afin d'avoir un traitement adapté à la population pédiatrique cible que ce soit en termes de formulation et de forme galénique.

2.2 Le plan d'investigation pédiatrique

Le plan d'investigation pédiatrique (PIP) est défini par l'article 2 du règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique, comme « un programme de recherche et de développement visant à garantir que soient collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique » (49). C'est donc un dispositif qui permet d'assurer le développement des traitements en pédiatrie en réalisant des essais cliniques qui permettront d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'usage d'un certain traitement chez les enfants. Ce dispositif permet également d'assurer un accès à un plus grand nombre de traitements à la population pédiatrique et donc permettre de faire bénéficier aux enfants des progrès majeurs que connaît le monde pharmaceutique.

Le PIP est obligatoire depuis le 26 janvier 2007 pour les industriels voulant demander (50) :

- Une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe pour une spécialité pharmaceutique.
- Une demande de modification d'une AMM déjà existante pour une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration pour une spécialité déjà autorisée, mais encore protégée par un brevet ou un certificat complémentaire de protection.
- Une demande de paediatric-use marketing authorisation (PUMA) (51), c'est-à-dire une demande d'AMM pour une spécialité pharmaceutique déjà autorisée et qui n'est plus protégée par un brevet ou un certificat complémentaire de protection et qui est développée spécialement pour un usage pédiatrique.

Le brevet est ce qui protège une innovation qui répond à certains critères tels que la nouveauté, avoir une activité inventive et être applicable industriellement. Le brevet permet à son titulaire de bénéficier d'une exclusivité commerciale pour son innovation. Le titulaire doit en contrepartie publier cette innovation. Le brevet est obtenu pour une durée déterminée puis tombe dans le domaine public une fois la période de protection terminée. Celui-ci est délivré pour 20 ans, cependant dans le domaine pharmaceutique, les médicaments doivent obtenir une AMM avant de pouvoir

être commercialisés. La durée d'obtention de l'AMM est une durée pendant laquelle le titulaire du brevet ne pourra pas profiter de son exclusivité commerciale. Ainsi, pour compenser cette période, le certificat complémentaire de protection (CCP) a été créé et permet de prolonger pour une durée maximale de 5 ans l'exclusivité commerciale du titulaire du brevet.

De manière concrète, le PIP est un document qui décrit comment l'industriel prévoit de développer sa spécialité pharmaceutique pour un usage pédiatrique en précisant le calendrier, les mesures prévues concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. L'industriel doit donc décrire comment il prévoit d'adapter son médicament en termes de formulation pour un usage pédiatrique (49).

La demande de ce PIP doit être réalisée au début du développement du médicament et au plus tard à la fin des études de pharmacocinétique chez l'adulte (49). La demande sera déposée auprès de l'EMA qui vérifiera dans les 30 jours suivant le dépôt de la demande, la validité de celle-ci, et qui transmettra un rapport concernant cette demande au paediatric committee (PDCO). Le PDCO est le comité de l'EMA qui coordonne tout ce qui concerne les médicaments pédiatriques en Europe. Une fois que le PDCO reçoit la proposition de PIP validée, celui-ci nomme un rapporteur qui appartient à la fois à une agence nationale en Europe et qui est membre du PDCO. Celui-ci sera en charge d'évaluer ce PIP et fournir un avis sous un délai de 60 jours qui permettra au PDCO d'émettre un avis favorable ou défavorable par rapport la proposition du PIP (49). Le PDCO peut également poser des questions au demandeur afin de clarifier certains points, ce qui lui permettra d'émettre son avis. Une fois l'avis communiqué à l'EMA, celui-ci aura un délai de 10 jours pour émettre un avis favorable ou défavorable au demandeur. Une fois l'avis communiqué au demandeur, celui-ci aura 30 jours afin de contester l'avis s'il le souhaite, sinon l'avis est considéré comme définitif passé ce délai de 30 jours (49). La figure ci-dessous illustre les étapes principales concernant une demande d'approbation de PIP (Figure 7).



Figure 7 : Principales étapes d'une demande d'approbation de PIP

Le PDCO peut également octroyer à l'industriel une dérogation qui permettra de ne pas déposer de PIP. Cette dérogation est possible lorsque le développement pour un usage pédiatrique n'est pas nécessaire ou n'est pas approprié à la spécialité pharmaceutique en question (50). Mais également, le PDCO peut permettre l'autorisation d'un report du développement d'un médicament en pédiatrie ou d'une partie du développement s'il est nécessaire d'un point de vue scientifique ou technique (49).

Si le demandeur réalise le PIP préalablement autorisé et présente des résultats de ses investigations, alors il peut bénéficier d'une récompense qui se présente sous la forme d'une prorogation de 6 mois qui va permettre de prolonger la durée de protection du brevet ou du CCP en vigueur s'il en possède un. La récompense ne porte pas sur l'obtention de résultats démontrant une certaine efficacité dans la population pédiatrique, mais sur la mise en place et la réalisation d'un PIP préalablement autorisé. Ainsi, la récompense est octroyée même si l'AMM pour un usage pédiatrique n'est pas délivrée (49). Cette prorogation ne sera cependant pas accordée si le demandeur obtient une prolongation d'un an de la période de protection commerciale (49).

2.3 Les spécificités des essais cliniques en pédiatrie

Les essais cliniques chez l'enfant sont différents sur certains points par rapport aux essais cliniques réalisés chez l'adulte. Tout d'abord d'un point de vue réglementaire, les essais cliniques en pédiatrie doivent non seulement respecter les textes encadrant les essais cliniques en général, mais aussi respecter les textes spécifiant plus précisément les essais cliniques réalisés chez le mineur. D'un point de vue opérationnel, le traitement doit être compatible à un usage pédiatrique, de plus, l'organisation de l'essai devra également être adaptée à l'enfant.

2.3.1 Les spécificités éthiques et réglementaires

Le règlement du parlement européen et du conseil n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (52) est un règlement qui vise à harmoniser les règles concernant les essais cliniques en Europe. Il doit donc être respecté par tous les pays membres de l'Union Européenne, il est ainsi applicable en France et ce depuis son entrée en vigueur le 31 janvier 2022. Actuellement, la période de transition réglementaire est en cours, les nouveaux essais cliniques sont obligatoirement sous règlement européen. Cependant, les promoteurs d'essais cliniques en cours sous la directive 2001/20/CE, ont jusqu'au 31 janvier 2025 pour passer sous le règlement européen qui abroge la directive 2001/20/CE. Ce règlement définit des règles générales à considérer pour les essais cliniques, mais il traite également les spécificités pour les autres populations, notamment la population pédiatrique. L'article 32 décrit les spécificités applicables aux essais cliniques réalisés sur les mineurs et s'intéresse donc précisément à la population pédiatrique.

Selon cet article 32 (52), la réalisation d'un essai clinique chez des mineurs doit être justifiée, c'est-à-dire que l'essai pourra être réalisé sur des mineurs si et seulement s'il ne peut pas être réalisé chez l'adulte, et ce en cas de maladie qui ne concerne que des cas pédiatriques ou dans le cadre du développement d'un traitement destiné à l'usage pédiatrique. La participation de l'enfant à l'essai doit également avoir une balance-bénéfice risque favorable et imposer des contraintes minimales par rapport à un traitement standard.

Concernant le consentement à la participation à l'essai de l'enfant, l'investigateur doit obtenir le consentement libre et éclairé de ses représentants légaux, mais également, l'étude doit être expliquée à l'enfant avec un discours à sa portée et adapté à son niveau de compréhension. L'enfant, malgré qu'il soit sous la responsabilité de ses représentants légaux, pourra refuser de participer à l'étude ou s'en retirer à tout moment. Son souhait vis-à-vis de sa participation sera donc pris en compte. De plus, si l'enfant atteint l'âge de la majorité durant l'essai, celui-ci devra consentir de manière libre et éclairée avant de continuer sa participation à l'essai. L'enfant et ses représentants légaux ne peuvent pas être encouragés par des avantages de quelconque nature à participer à l'essai, leur choix est donc volontaire et leur est propre (52).

En plus du règlement européen, l'ICH (International Council for Harmonisation) a établi les lignes directrices ICH E11(R1) concernant les investigations cliniques des médicaments sur la population pédiatrique (53). L'ICH est une organisation rassemblant des représentants des autorités et de l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects techniques et scientifiques de la réglementation pharmaceutique.

D'un point de vue éthique, ces lignes directrices rappellent qu'inclure un enfant dans un essai clinique doit répondre à un besoin essentiel pour la santé publique. De plus, les essais ne doivent pas être conduits sur des enfants sains sauf si cela est justifié, ils doivent donc être conduits sur des enfants malades ou souffrant du symptôme traité par le médicament à l'étude tout en exposant l'enfant à un minimum de risques et de contraintes. En d'autres termes, l'enfant ne doit pas être exposé à davantage de risques que s'il bénéficiait d'une prise en charge classique. Les procédures de l'étude ne doivent pas être trop lourdes pour l'enfant. Un enfant participant à un essai doit donc avoir davantage de bénéfices que de risques et de contraintes. Au niveau du consentement, on retrouve le même processus dans ces lignes directrices et le règlement européen, à savoir l'obtention du consentement libre et éclairé des responsables légaux et l'accord de l'enfant pour participer à l'essai suite à une information délivrée par l'investigateur adaptée au niveau de compréhension de chacun.

Les lignes directrices recommandent également de justifier le choix de la population pédiatrique selon un rationnel bien défini prenant en compte le développement physiologique et la maturité des organes des enfants, la physiopathologie et l'histoire naturelle de la maladie, les traitements disponibles et le profil pharmacologique du traitement à l'étude. Ainsi, avec les points cités précédemment, il ne serait pas judicieux de choisir sa population ou encore de définir des sous-groupes uniquement en prenant en compte l'âge des patients.

Il est également recommandé d'utiliser les données déjà existantes, provenant des essais précliniques, des essais cliniques chez l'adulte ou encore chez l'enfant, mais également toutes les connaissances déjà disponibles afin d'optimiser le développement de médicaments en pédiatrie. Sur la base des données déjà disponibles, il est également recommandé de se servir de la méthode d'extrapolation quand la pertinence et la qualité des données le permettent. De plus, compte tenu des limites dans la réalisation des essais cliniques en pédiatrie, il est recommandé d'utiliser, si la situation le permet, la modélisation et la simulation, ce qui consiste à réaliser des analyses mathématiques afin de réaliser des prédictions sur l'utilisation du médicament sur l'être humain en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie et donc optimiser les essais cliniques. Ces méthodes citées dans les lignes directrices ont donc pour objectifs d'optimiser les essais cliniques réalisés sur la population pédiatrique et d'augmenter le niveau de sécurité pour cette population vulnérable.

Les lignes directrices recommandent de planifier, le plus tôt possible au moment du développement, un programme de suivi qui concernera surtout les données de sécurité, suite aux essais cliniques. En effet, les essais cliniques ne permettent pas de dresser une liste exhaustive des effets indésirables pour deux raisons. Tout d'abord, parce que la population est limitée en termes de nombre de patients et d'homogénéité de la population à l'étude, car les patients sont sélectionnés selon des critères d'inclusion et d'exclusion stricts. De plus, les patients sont suivis sur une période relativement courte alors que certains effets indésirables peuvent se développer après de nombreuses années. C'est pourquoi il est essentiel de réaliser un suivi de la sécurité des traitements même après leur mise sur le marché.

2.3.2 Les spécificités opérationnelles

Les essais cliniques peuvent s'avérer plus difficiles à réaliser sur la population pédiatrique par rapport aux adultes. En effet, la population pédiatrique peut amener à des contraintes supplémentaires sur l'aspect opérationnel. Ces contraintes peuvent non seulement rendre plus difficile le recrutement, mais également, rallonger la durée de l'étude et augmenter le budget. Dans cette sous-partie, nous verrons donc quelques aspects qui peuvent s'avérer contraignants dans la réalisation d'un essai clinique en pédiatrie.

Tout d'abord, le recrutement des patients est plus complexe, car l'investigateur doit recueillir le consentement libre et éclairé des représentants légaux du mineur pouvant être inclus dans l'essai, mais aussi, le patient ne doit pas s'opposer à la participation à l'essai. Plusieurs personnes sont donc amenées à avoir un avis sur la participation à l'essai du patient contre seulement un consentement s'il s'agit d'un majeur en capacité de consentir de manière libre et éclairée seul. La décision des représentants légaux concernant la participation à l'essai peut également être influencée par un aspect organisationnel. Dans le cas de la sclérose en plaques, l'enfant continue à être scolarisé malgré les symptômes de la maladie qui peuvent perturber sa scolarité comme expliqué dans la première partie. La participation à l'essai pourrait induire des absences à l'école et donc accroître les difficultés scolaires de l'enfant s'il en possède. De plus, l'enfant ne peut pas se rendre seul à l'hôpital. Il doit donc être accompagné, ce qui demande du temps et une certaine organisation pour son accompagnateur, ceci peut donc s'avérer être un frein pour la participation de l'enfant à l'étude.

Les coûts d'une étude en pédiatrie peuvent également être élevés. En effet, les patients ne sont pas rémunérés, cependant le coût du déplacement peut être pris en charge par le promoteur de l'étude. Dans le cas d'une étude en pédiatrie, les centres experts peuvent être rares, ce qui signifie que le patient peut habiter loin de son centre, le déplacement peut donc s'avérer long et très coûteux. De plus, le trajet peut parfois être trop long pour pouvoir réaliser un aller-retour au centre investigateur sur une journée. Le patient et son ou ses accompagnateurs peuvent donc être amenés à dormir à l'hôtel, ce qui peut ainsi engendrer des frais supplémentaires. Le ou les accompagnateurs de l'enfant peuvent également être amenés à ne pas travailler afin

de pouvoir accompagner l'enfant à sa visite sur centre, dans certains cas ceci peut engendrer une perte financière pour le ou les accompagnateurs. De même, l'enfant inclus dans l'essai peut avoir des frères et sœurs qui ne peuvent pas rester seuls. Si nous prenons le cas de deux parents voulant accompagner leur enfant à sa visite dans le cadre de l'étude à laquelle il participe, nous pouvons imaginer que ces parents ont d'autres enfants qui ne se déplaceront pas à la visite sur centre. Ainsi, les parents devront faire garder les autres enfants, ce qui peut également engendrer des coûts et donc être un frein à la participation de leur enfant à l'essai.

Le protocole doit également être rédigé avec précaution, car certains examens peuvent s'avérer difficiles à réaliser chez des enfants. Par exemple, dans le cas de la sclérose en plaques on utilise souvent l'IRM afin d'évaluer les lésions, cet examen peut s'avérer difficile à réaliser chez l'enfant, car celui-ci peut avoir du mal à rester stable. De plus, si trop d'IRM sont prévues par le protocole, alors ceci pourrait être un frein pour le recrutement, car d'un côté les représentants légaux de l'enfant pourraient ne pas vouloir faire subir ces examens trop nombreux et contraignants à l'enfant, d'un autre côté l'enfant pourrait de lui-même s'opposer à ces examens et à sa participation à l'essai. De même, les prises de sang à répétition pourraient avoir un impact sur le bien-être de l'enfant et le recrutement. C'est pourquoi le protocole doit être adapté aux enfants et pensé de telle sorte que le patient et ses représentants légaux acceptent que l'enfant participe à l'essai, mais également que l'investigateur puisse réaliser les examens nécessaires sans difficulté. Il faut donc trouver un certain équilibre entre les procédures nécessaires qui vont permettre d'avoir des données fiables et significatives de l'essai et le confort du patient, c'est-à-dire faire en sorte que l'essai soit le moins contraignant possible pour le patient et ses accompagnants.

2.4 L'accès au marché des médicaments pédiatriques

2.4.1 Autorisation de mise sur le marché pour un usage pédiatrique

Différentes procédures de demande d'AMM sont possibles en fonction de plusieurs critères : si le médicament possède déjà une AMM ou non et s'il est encore protégé par un brevet ou un CCP ou non. Dans tous les cas, afin de pouvoir réaliser une demande d'AMM pour un usage pédiatrique, il faut posséder des données sur l'utilisation du médicament au sein de la population pédiatrique. Ces données doivent être collectées conformément à un PIP préalablement approuvé et peuvent provenir à la fois d'études nouvelles, mais aussi de la littérature existante (49).

Dans le cas où le médicament ne possédait pas d'AMM, l'industriel peut réaliser une demande d'AMM conformément à la directive 2001/83/CE (54). Pour une AMM pédiatrique, il sera obligatoire de présenter les résultats des études réalisées en pédiatrie dans la cadre d'un PIP approuvé (49).

Dans le cas où le médicament possède déjà une AMM, mais est protégé par un brevet ou un CCP, alors l'industriel, s'il veut demander une AMM pour une nouvelle indication pédiatrique, celui-ci doit également présenter les résultats des études réalisées en pédiatrie dans la cadre d'un PIP approuvé (49).

Si le médicament possède déjà une AMM et n'est plus protégé par un brevet ou un CCP, alors il entre dans le cadre de la procédure PUMA qui est une AMM dédiée aux indications et aux formulations spécialement développées pour un usage pédiatrique (51). L'objectif de cette procédure est de faciliter l'accès au marché des médicaments à usage pédiatrique en permettant aux enfants de bénéficier de médicaments sûrs, développés dans le cadre d'un PIP. Pour bénéficier d'une PUMA, le médicament doit déjà posséder une AMM et ne plus être protégé par un brevet ou un CCP et il doit être développé spécialement pour un usage pédiatrique avec des études réalisées dans le cadre d'un PIP approuvé. Cette procédure permet au demandeur d'avoir certains avantages tels qu'un accès automatique à la procédure centralisée, une protection des données avec une exclusivité de marché, une commercialisation sous la même dénomination que le médicament contenant le même principe actif si le titulaire de l'AMM est le même, ou encore une exonération partielle

des frais de demande d'AMM centralisée et des activités réalisées après l'AMM pendant un an (51).

Il existe également la notion « d'usage bien établi », ce qui signifie que si un traitement est utilisé depuis plus de 10 ans dans l'Union Européenne et que son efficacité et sa sécurité sont bien établies dans une certaine indication, alors la demande d'AMM peut se baser sur les données de la littérature (54).

Le demandeur peut obtenir une AMM sous conditions, si l'autorité compétente l'exige, pour cause de préoccupations particulières. L'autorité compétente peut notamment demander de mettre en place des études spécifiques après l'obtention de l'AMM ou encore d'implémenter un système de gestion des risques qui consiste à mettre en place des activités de pharmacovigilance permettant d'identifier, de décrire, de prévenir ou de réduire les risques afin d'assurer un suivi de près de la sécurité des patients (49).

Si un médicament possédait préalablement une AMM pour une ou plusieurs indications et qu'il reçoit une autorisation pour un usage pédiatrique, le titulaire de cette AMM doit, mettre le médicament sur le marché au plus tard deux ans après l'autorisation de cette indication (49). Ceci ne s'applique pas aux médicaments n'ayant pas d'AMM au préalable avec une première demande en vue d'un usage pédiatrique.

Une fois l'autorisation de mise sur marché obtenue, le demandeur devra fournir des informations sur les moyens mis en œuvre qui permettront de continuer à suivre l'efficacité et la sécurité du médicament pour son usage pédiatrique (49).

2.5 L'usage hors AMM des médicaments en pédiatrie

L'AMM est une autorisation délivrée par les autorités compétentes qui permet au laboratoire détenteur de mettre sur le marché un médicament. Cette AMM est délivrée grâce à une évaluation favorable de la balance bénéfice/risque. Celle-ci est spécifique à une ou plusieurs indications et est accompagnée entre autres d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans lequel on peut retrouver des informations sur les indications autorisées, la posologie, les effets indésirables ou contre-indications ou encore des recommandations sur l'utilisation du médicament. Si un médecin prescrit ce médicament dans le cadre de son AMM, c'est-à-dire pour une des indications autorisées et en accord avec les informations présentes dans le RCP, alors il prescrit le médicament dans le cadre de l'AMM. Or, si le médecin prescrit un médicament pour une indication qui n'est pas mentionnée dans le RCP ou en désaccord avec ce qui est indiqué dans le RCP, par exemple une posologie différente, alors il prescrit le médicament hors AMM. Il ne faut cependant pas confondre hors AMM et mésusage, dans le cas du hors AMM l'usage du médicament est jugé approprié par le médecin, alors que le mésusage concerne les médicaments utilisés dans un cadre inapproprié et non justifié.

Le médecin a une liberté de prescription, c'est-à-dire qu'il peut prescrire un médicament hors AMM, cependant ce choix doit être justifié de manière rationnelle et être dans l'intérêt du patient (CSP, art. R.4127-8) (55). Il devra cependant informer le patient que la prescription est réalisée hors AMM et expliquer les bénéfices et les risques auxquels le patient est exposé, de plus, il devra mentionner sur l'ordonnance la mention « hors AMM » (CSP, art. L. 5121-12-1 III) (56).

Le détenteur de l'AMM a lui aussi des obligations à respecter concernant l'utilisation de son médicament hors AMM. Celui-ci doit veiller au bon usage de son médicament ainsi qu'à sa prescription dans le cadre de l'AMM. Le détenteur de l'AMM doit donc prendre toutes les mesures appropriées s'il constate une utilisation hors AMM, mais également prévenir l'ANSM s'il constate un usage non conforme (CSP, art. L. 5121-14-3) (57).

Le détenteur de l'AMM doit donc surveiller l'usage hors AMM par différents moyens : par déclaration de pharmacovigilance, par veille scientifique, en assistant aux congrès, grâce aux rapports des délégués médicaux ou encore en se basant sur les ventes. Dans le cas où le détenteur de l'AMM prend connaissance d'informations pouvant influencer le rapport bénéfice-risque du médicament, alors il doit en informer l'ANSM (CSP, art. L. 5121-9-2) (58). Chaque laboratoire possède un comité de bon usage pluridisciplinaire qui se réunit périodiquement et qui passe en revue les différents médicaments devant ce comité, afin de réaliser une analyse de risque en évaluant les usages hors AMM.

L'usage hors AMM est donc tout de même réglementé malgré qu'il s'agisse de sortir du cadre de l'AMM délivrée par les autorités de santé. Dans le cas de la sclérose en plaques, un seul traitement est utilisé hors AMM, il s'agit du natalizumab et sera développé dans la partie suivante.

Le développement, l'accès au marché et l'utilisation des médicaments en pédiatrie doivent donc respecter les règles concernant tous les médicaments, mais aussi les règles spécifiques aux médicaments pédiatriques. Afin de favoriser le développement de traitements en pédiatrie, les autorités de santé ont mis en place le PIP qui impose aux laboratoires de développer leurs traitements en pédiatrie. Des avantages sont prévus afin de récompenser ceux qui le mettent en place pour encourager le développement de traitements pour les enfants et les adolescents et donc leur permettre d'accéder, si la balance bénéfice-risque s'avère favorable, à des traitements innovants et efficaces. Dans la sclérose en plaques, certains traitements ont pu être développés chez les enfants et d'autres sont encore en développement. Les enfants et adolescents atteints de sclérose en plaques ont donc accès à différents traitements qui seront abordés dans cette dernière partie.

Partie 3 : Les traitements de la sclérose en plaques pédiatrique en France

Les différents traitements utilisés dans la sclérose en plaques pédiatrique sont des traitements déjà utilisés chez l'adulte. Afin de pouvoir les utiliser chez l'enfant, des études ont été réalisées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité de ces traitements pour cette population, et ce dans le cadre d'un PIP pour les traitements les plus récents. Dans cette troisième et dernière partie, nous verrons donc le traitement utilisé temporairement durant les poussées, les traitements de fond disponibles et en cours de développement chez l'adulte, et enfin, les traitements de fond utilisés en pédiatrie. Parmi les traitements utilisés chez les enfants et les adolescents, nous verrons plus précisément quels traitements sont disponibles en France, qu'ils soient autorisés ou non, ou bien en phase de développement. Ces traitements autorisés dans la sclérose en plaques pédiatrique ne sont pas autorisés pour tous les enfants, mais très souvent pour des tranches d'âge bien définies.

3.1 Le traitement des poussées

Le traitement des poussées est un traitement administré temporairement au patient lors d'une poussée. Celui-ci va permettre de limiter et réduire la durée et l'intensité de l'inflammation causée par la démyélinisation des axones. Le traitement des poussées, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, correspond à une administration de méthylprednisolone en intraveineuse (31) (59).

Selon le PNDS (31), on administre à l'enfant du méthylprednisolone en intraveineuse à 30 mg/kg/jour sans dépasser 1 gramme par jour pendant 3 à 5 jours. La dose, en plus d'être adaptée au poids de l'enfant, doit également être adaptée à la gravité de l'atteinte clinique. Concernant la corticothérapie par voie orale, celle-ci n'a pas été jugée efficace chez l'adulte. Cependant, les enfants peuvent avoir des poussées très inflammatoires, ainsi, selon le PNDS (31), une corticothérapie par voie orale peut être discutée chez les plus jeunes.

Le traitement par corticoïdes ne permet pas de prévenir les poussées ni de ralentir l'évolution de la maladie, mais il permet de soulager le patient en phase aiguë de poussée.

3.2 Les traitements de fond disponibles et en cours de développement chez l'adulte

Chez l'adulte, il existe de nombreux traitements ayant pour indication une ou plusieurs formes de la sclérose en plaques. Tous les traitements disponibles chez l'enfant ont d'abord été utilisés chez l'adulte. Dans les trois tableaux ci-dessous, vous retrouverez une vue d'ensemble des traitements ayant une AMM chez l'adulte avec leur dénomination commune internationale (DCI) qui est le nom du principe actif, leur nom commercial, le nom du laboratoire ayant développé la spécialité et la voie d'administration. Le premier tableau regroupe tous les traitements ayant une indication dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente (Tableau 1), le second regroupe ceux ayant une indication dans la sclérose en plaques progressive (Tableau 2) et le troisième regroupe les traitements ayant une indication dans la sclérose en plaques secondairement progressive (Tableau 3).

Tableau 1 : Traitements disposant d'une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente de l'adulte

DCI	Nom commercial	Laboratoire	Voie d'administration
Traitements de 1^e intention			
Interféron bêta-1a	Rebif®	Merck	Sous-cutanée
Interféron bêta-1a	Avonex®	Biogen	Intramusculaire
Interféron bêta-1b	Betaferon®	Bayer	Sous-cutanée
Interféron bêta-1b	Extavia®	Novartis	Sous-cutanée
Peginterféron bêta-1a	Plegridy®	Biogen	Sous-cutanée ou intramusculaire
Acétate de glatiramère	Copaxone®	Teva	Sous-cutanée
Tériflunomide	Aubagio®	Sanofi	Orale

Diméthyl fumarate	Tecfidera®	Biogen	Orale
Ozanimod	Zeposia®	BMS	Orale
Ponesimod	Ponvory®	Janssen	Orale
Diroximel fumarate	Vumerity®	Biogen	Orale
Traitements de 2nde intention			
Fingolimod	Gilenya®	Novartis	Orale
Natalizumab	Tysabri®	Biogen	Sous-cutanée ou intraveineuse
Mitoxantrone	Novantrone®	Viartis	Intraveineuse
Cladribine	Mavenclad®	Merck	Orale
Ocrelizumab	Ocrevus®	Roche	Intraveineuse
Ofatumumab	Kesimpta®	Novartis	Sous-cutanée
Ublituximab	Briumvi®	Neuraxpharm	Intraveineuse

Tableau 2 : Traitements disposant d'une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques progressive de l'adulte

DCI	Nom commercial	Laboratoire	Voie d'administration
Traitement de 1^e intention			
Ocrelizumab	Ocrevus®	Roche	Intraveineuse

Tableau 3 : Traitements disposant d'une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques secondairement progressive de l'adulte

DCI	Nom commercial	Laboratoire	Voie d'administration
Traitements de 1^e intention			
Interféron bêta-1b	Betaferon®	Bayer	Sous-cutanée
Interféron bêta-1b	Extavia®	Novartis	Sous-cutanée
Possède une AMM, mais n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique			
Siponimod	Mayzent®	Novartis	Orale

De nombreux traitements sont également en cours de développement dans la sclérose en plaques chez l'adulte. Dans le tableau ci-dessous, vous trouverez une vue d'ensemble des traitements en cours de développement pour une ou plusieurs formes de la sclérose en plaques de l'adulte (Tableau 4).

Tableau 4 : Traitements en cours de développement clinique dans la sclérose en plaques de l'adulte

DCI	Laboratoire	Indication(s) dans la sclérose en plaques (SEP)
Phase I		
Ixazomib	Takeda	SEP récurrente-rémittente et progressive
Elazanumab	Abbvie	SEP récurrente-rémittente et progressive
RO7121932	Roche	SEP progressive
Phase II		
Orelabrutinib	Innocare	SEP récurrente rémittente
Evobrutinib	Merck	SEP récurrente rémittente
Pirtobrutinib	Eli Lilly	SEP récurrente rémittente
LY3541860	Eli Lilly	SEP récurrente rémittente
PIPE-307	Johnson & Johnson	SEP récurrente rémittente
Temelimab	GeNeuro	SEP récurrente-rémittente et progressive
Ibusdilast	Medicinova	SEP progressive et secondairement progressive
Phase III		
Remibrutinib	Novartis	SEP récurrente-rémittente
Fenebrutinib	Roche	SEP récurrente-rémittente et progressive
Frexalimab	Sanofi	SEP récurrente-rémittente et secondairement progressive
Masitinib	AB Sciences	SEP progressive et secondairement progressive
IMU-838	Immunic Ag	SEP récurrente-rémittente, progressive et secondairement progressive
Phase III b		
Tolebrutinib	Sanofi	SEP récurrente-rémittente, progressive et secondairement progressive

3.3 Les traitements de fond disponibles et en cours de développement chez l'enfant et l'adolescent

Suite au diagnostic de la sclérose en plaques, il est recommandé d'initier un traitement de fond (31) qui permettra de contrôler la maladie chez le patient en réduisant l'activité de celle-ci, mais également en réduisant la fréquence des poussées et la progression du handicap. Ci-dessous, vous trouverez les différents traitements de fond utilisés dans la sclérose en plaques pédiatrique en France, qu'ils soient autorisés, utilisés hors AMM ou en cours de développement clinique. Selon le PNDS datant du mois de mars 2019 (31), les traitements de première ligne sont les interférons et l'acétate de glatiramère. Les traitements de seconde ligne sont le fingolimod ainsi que le natalizumab utilisé hors AMM. Néanmoins, depuis mars 2019, d'autres traitements tels que le diméthyl fumarate ou encore le tériflunomide ont été autorisés chez l'enfant.

3.3.1 Les traitements disposant d'une AMM pédiatrique en France

3.3.1.1 Les interférons

Les interférons sont une famille de glycoprotéines naturellement produites par notre corps et jouant un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire. Il en existe de nombreux types, cependant nous allons nous intéresser aux interférons bêta 1a et 1b qui sont les types d'interférons utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques. Leur mécanisme d'action dans le traitement de la sclérose en plaques n'est pas élucidé à l'heure actuelle, cependant, les interférons semblent calmer le système immunitaire qui, dans le cas de la sclérose en plaques, agit contre le soi. De plus, les interférons semblent également diminuer la fréquence des poussées (60).

Dans la sclérose en plaques pédiatrique, il existe quatre traitements à base d'interférons bêta autorisés en France. Parmi ces quatre traitements, on retrouve deux spécialités à base d'interféron bêta-1a (Rebif® et Avonex®) et deux spécialités à base d'interféron bêta-1b (Betaferon® et Extavia®).

Rebif® (interféron bêta-1a)

Tout d'abord, intéressons-nous aux interférons bêta-1a. Une des deux spécialités utilisées dans le traitement de la sclérose en plaques pédiatrique est la spécialité Rebif®, commercialisée en France par le laboratoire Merck. Rebif® a reçu son AMM en Europe le 4 mai 1998 et est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente à la dose de 22 ou 44 µg par voie sous-cutanée trois fois par semaine (60).

Une étude de phase IV nommée REPLAY a été réalisée afin d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'interféron bêta-1a par administration sous-cutanée, dans la sclérose en plaques pédiatrique (61). Il s'agit d'une étude rétrospective pour laquelle les données de 307 patients âgés de moins de 18 ans, ayant reçu au moins une injection d'interféron bêta-1a, et plus précisément de la spécialité Rebif®, ont été recueillies (62). Dans cet essai, 47,2 % des enfants ont reçu 44 µg trois fois par semaine, 38,1 % des enfants ont reçu 22 µg trois fois par semaine et les autres enfants ont reçu une dose différente ou inconnue.

Concernant l'efficacité, les auteurs ont évalué le taux annualisé de poussées en s'intéressant à la période avant l'initiation du traitement, la période de traitement et la période d'observation après la fin du traitement. Si nous nous intéressons à tous les patients dont les données ont été recueillies, il est possible de constater que ce taux est supérieur avant traitement (1,79), diminue fortement pendant le traitement (0,47) et réaugmente légèrement après le traitement (0,77).

Concernant la sécurité de l'interféron bêta-1a, au moins un évènement indésirable a pu être observé chez 61,9 % des patients et au moins un effet indésirable présent dans une liste prédéfinie d'effets indésirables reliés aux interférons bêta-1a a été observé chez 54,7 % des patients (Figure 8). Parmi les effets indésirables présents dans la liste, les plus fréquents ont été : une réaction au point d'injection (27,7 %), un syndrome pseudogrippal (24,4 %) ou encore des troubles hépatiques (14,3 %) par exemple une augmentation du taux d'enzymes hépatiques. Des évènements indésirables non graves ont été développés par 59,9 % des patients. En plus des effets indésirables présents dans la liste résumée ci-dessous (Figure 8) certains patients ont présenté des céphalées (6,2 %), de la fièvre (2,9 %) ou encore une asthénie (1,6 %).

18 évènements indésirables graves ont été reportés chez 12 patients parmi les 307 patients inclus. Parmi ces évènements indésirables graves, le traitement par Rebif® a été mis en cause pour seulement quatre des patients ayant présenté une réaction au site d'injection, une élévation des enzymes hépatiques, ou encore un purpura thrombocytopénique thrombotique (63). De plus, aucune différence majeure entre les deux groupes, à savoir le groupe des moins de 12 ans et celui des 12-18 ans, n'a été constatée.

	Age at Subcutaneous Interferon β -1a Initiation		
	<12 years (n = 52) ^a	12 to <18 years (n = 255) ^a	Overall (N = 307) ^a
Patient with >1 prespecified event^b	31 (59.6)	137 (53.7)	168 (54.7)
Medical event category of interest			
Injection-site reactions	11 (21.2)	74 (29.0)	85 (27.7)
Influenza-like symptoms	14 (26.9)	61 (23.9)	75 (24.4)
Hepatic disorders	8 (15.4)	36 (14.1)	44 (14.3)
Blood cell disorders (eg, thrombocytopenia, leucopenia, anemia)	2 (3.8)	12 (4.7)	14 (4.6)
Allergic reactions (eg, rash, urticaria, anaphylaxis)	1 (1.9)	4 (1.6)	5 (1.6)
Epilepsy and convulsive disorders	1 (1.9)	4 (1.6)	5 (1.6)
Thyroid dysfunction	1 (1.9)	2 (0.8)	3 (1.0)
Autoimmune diseases	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.7)
Bone/epiphyseal and cartilage disorders	1 (1.9)	1 (0.4)	2 (0.7)
Serious infections	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.7)
Malignancies	1 (1.9) ^c	0 (0.0)	1 (0.3)

^a Data are n (%).

^b Some patients had more than 1 event, thus the total number of events is higher than the total number of patients.

^c A 9-year-old patient who underwent partial resection of the greater omentum and appendectomy after 5 months on subcutaneous interferon β -1a 22 μ g. Although no tumor was involved, omentectomy was classified under "malignancy" as it is part of the malignancy standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query. The treating physician considered the event as not related to subcutaneous interferon β -1a.

Figure 8 : Liste prédéfinie des effets indésirables suscitant un intérêt particulier (61)

L'analyse de ces données a permis aux auteurs de montrer que les enfants et les adolescents bénéficiant des interférons bêta-1a aux mêmes doses que chez l'adulte toléraient bien le traitement avec une majorité des évènements indésirables étant non graves. De plus, aucun des patients inclus dans cette étude n'a développé d'effet indésirable grave et inattendu. Cependant, les données chez les enfants de moins de 12 ans restent très limitées au vu du nombre restreint de patients dans ce groupe. La réduction du nombre des poussées grâce au traitement par Rebif® montre une bonne efficacité.

Cette étude est malgré tout une étude rétrospective et ne permet pas un recueil de données standardisé, ce qui crée une limite quant au niveau de preuve apporté. De plus, la significativité des résultats n'a pas été évaluée par les auteurs.

Suite à cette étude, le comité des médicaments à usage humain (CHMP), qui est un comité de l'EMA chargé de l'évaluation scientifique des demandes d'AMM pour l'Union européenne, a pu évaluer l'étude rétrospective REPLAY. Il a également revu certains cas d'utilisation de la spécialité Rebif® dans la sclérose en plaques pédiatrique provenant de la base des données de sécurité de Merck (63). Le CHMP a relevé les biais d'une étude rétrospective, à savoir, l'impossibilité d'avoir une collecte homogène des données, un contrôle de la qualité des données qui n'est pas optimal ou encore l'absence de contrôle du traitement par Rebif®. Concernant la qualité des données, le CHMP a relevé le fait que la sclérose en plaques soit similaire chez l'enfant et chez l'adulte en termes de symptômes et d'évolution. Ainsi, celui-ci a affirmé qu'il n'était pas nécessaire de réaliser une étude additionnelle à l'étude REPLAY pour conclure de l'efficacité du traitement (63).

Concernant la sécurité du traitement, le titulaire de l'AMM a réalisé une analyse de données de 1 238 cas de sclérose en plaques pédiatrique provenant de sa base interne de données de sécurité. Parmi ces cas, 2 889 évènements indésirables ont été relevés avec 90,6 % des évènements indésirables considérés comme non graves. Parmi les effets indésirables les plus fréquents, il y a des réactions au niveau du site d'injection, un syndrome pseudogrippal, des céphalées, des myalgies, des frissons, de la fièvre ou encore de l'asthénie (63). Suite à l'étude REPLAY et à l'analyse des données de sécurité provenant de la base de données de l'entreprise, le CHMP a relaté que les effets indésirables chez l'enfant étaient similaires à ceux de l'adulte. Il a ainsi considéré comme approprié, d'ajouter des informations dans le RCP de la spécialité Rebif® concernant l'utilisation dans la population pédiatrique à savoir, que le profil de sécurité chez les enfants de 2 à 17 ans est similaire à celui de l'adulte pour un traitement à 22 ou 44 µg trois fois par semaine par voie sous-cutanée (64). Cependant, la spécialité Rebif® n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Avonex® (interféron bêta-1a)

Passons maintenant à la deuxième spécialité contenant de l'interféron bêta-1a, nommée Avonex® et commercialisée par le laboratoire Biogen. Cette spécialité possède une AMM européenne depuis le 13 mars 1997 et est donc autorisée en France. Avonex® est utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente de l'adulte à la dose de 30 µg par voie intramusculaire une fois par semaine (65).

Deux études pédiatriques ont été réalisées, dans lesquelles Avonex® était utilisé comme comparateur actif. Une étude, nommée CONNECT, a été réalisée en ouvert, randomisée avec deux bras de traitement à savoir un groupe traité par Avonex® à la dose utilisée chez l'adulte et un autre traité par Tecfidera® (contenant du diméthyl fumarate) (66). L'étude consistait à traiter des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans et atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente pendant 96 semaines. Concernant l'efficacité, le Tecfidera® semblait être plus efficace qu'Avonex® sur le critère de jugement principal qui était la proportion de patients sans lésion hyperintense T2 nouvelle ou élargie à l'IRM à 96 semaines. Concernant la sécurité, les événements indésirables particulièrement fréquents par rapport à la fréquence reportée chez l'adulte étaient des myalgies, des douleurs dans les extrémités, de la fatigue et de l'arthralgie (67). Cette étude, faisant partie du PIP du Tecfidera®, sera plus particulièrement développée dans la partie 3.3.1.3 abordant le diméthyl fumarate.

Dans une autre étude, nommée, PARADIGMS, randomisée et en double aveugle comparant le Gilenya® (contenant du fingolimod) à l'Avonex® à la dose utilisée chez l'adulte (68), les patients étaient traités sur une durée allant jusqu'à 2 ans. En termes d'efficacité, le Gilenya® était significativement supérieur par rapport à l'Avonex® sur le critère de jugement principal à savoir le taux annualisé de poussées. Cette étude, faisant partie du PIP du Gilenya®, sera développée dans la partie 3.3.1.4 abordant le fingolimod.

L'analyse globale des données provenant des deux études interventionnelles citées ci-dessus, de quatre études observationnelles et des données provenant de la base de données interne à Biogen a permis de mettre en évidence que le profil de sécurité dans la population pédiatrique était en concordance avec celui observé chez les adultes. En règle générale, les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, un syndrome pseudogrippal, de la fièvre, mais également des frissons (67).

Selon le RCP de l'Avonex®, celui-ci n'est pas recommandé dans la population pédiatrique, car les données dans cette population sont insuffisantes. De plus, ce traitement ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 10 ans, car l'efficacité et la sécurité ne sont pas établies chez ces enfants (67).

Betaferon® et Extavia® (interférons bêta-1b)

Dans un second temps, nous allons nous intéresser aux interférons bêta-1b. Le Betaferon® est un traitement commercialisé par Bayer et utilisé dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente et secondairement progressive et qui a obtenu son AMM européenne le 30 novembre 1995. Cette spécialité se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant à reconstituer en solution pour une administration par voie sous-cutanée à 250 µg tous les deux jours (69). Il existe également la spécialité Extavia® commercialisée par Novartis, qui n'est pas un biosimilaire du Betaferon® même si ces deux spécialités sont identiques (Novartis payant des redevances financières à Bayer) (70). Extavia® a obtenu son AMM le 20 mai 2008 pour les mêmes indications et la même posologie que le Betaferon® (71).

Ces deux spécialités comportent les mêmes informations dans leur RCP concernant l'utilisation de l'interféron bêta-1b dans la population pédiatrique (72) (73). Il est précisé qu'il n'existe pas d'étude clinique ou pharmacocinétique dans cette population. Cependant, les données publiées suggèrent que le profil de sécurité chez l'adolescent de 12 à 16 ans, à la même dose que celle utilisée chez l'adulte, est semblable à celui observé chez l'adulte. Aucune donnée n'étant disponible chez les enfants de moins de 12 ans, le médicament ne doit pas être utilisé dans cette population selon le RCP de ces deux spécialités (72) (73).

Une étude observationnelle a été réalisée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'interféron bêta-1b chez des enfants âgés de 12 à 16 ans, naïfs de traitement et atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (74). Il s'agit de l'étude BETAPAEDIC qui est une étude prospective, réalisée en ouvert. 67 patients ont été inclus dans cette étude et traités par Betaferon® à 250 µg par voie sous-cutanée tous les deux jours avec une augmentation progressive jusqu'à 250 µg, ce qui correspond à la posologie recommandée chez l'adulte.

Dans cette étude, l'efficacité a été évaluée grâce à plusieurs paramètres. Tout d'abord le taux annualisé de poussées qui semble être diminué grâce au traitement par interféron bêta-1b avec un taux supérieur avant le traitement par rapport à la période correspondant à la prise de traitement (Figure 9). Pour les 29 patients diagnostiqués depuis au moins 6 mois, le taux annualisé de poussées était de 2,4 avant traitement et a diminué à 0,8 pendant le traitement. De plus, pour les 17 patients diagnostiqués depuis au moins 1 an, le taux annualisé de poussées était de 1,6 avant traitement et a diminué à 0,7 pendant le traitement.

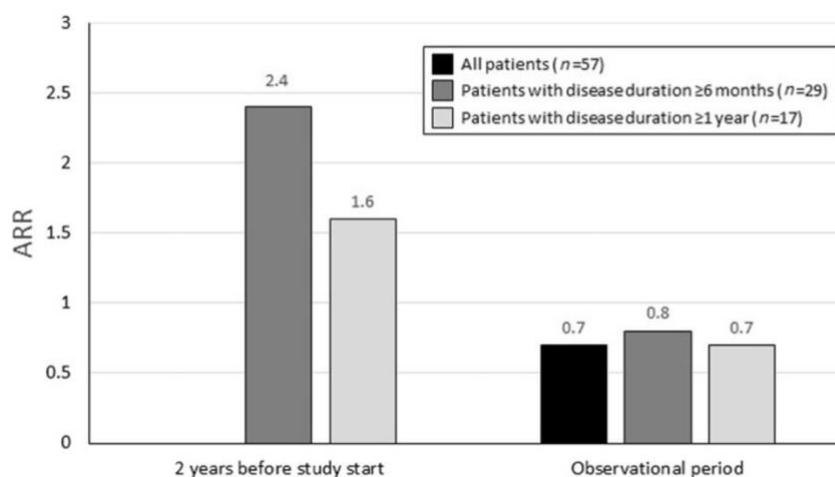


Figure 9 : Taux annualisé de poussées avant et pendant le traitement par Betaferon® (74)

L'efficacité a été évaluée sur d'autres paramètres. Notamment le score EDSS pour lequel les données de 52 patients étaient disponibles. Parmi ces patients, 76,9 % d'entre eux n'ont pas vu leur score progresser jusqu'à leur dernière visite de suivi. Un suivi des lésions présentes à l'IRM a également été réalisé sur 56 patients. 6 de ces 56 patients n'avaient pas de nouvelles lésions à l'IRM lors de la dernière visite.

Les évènements indésirables les plus fréquents comprenaient un syndrome pseudogrippal (46,3 %), des céphalées (19,4 %), des réactions au site d'injection (16,6 %) et une augmentation des enzymes hépatiques (11,9 %). Dans l'ensemble, le profil de sécurité de l'interféron bêta-1b semble similaire à celui observé dans les essais cliniques réalisés chez l'adulte (74).

3.3.1.2 L'acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère, commercialisé sous le nom de Copaxone®, est un traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente. L'acétate de glatiramère est le sel acétate de polypeptides synthétiques constitués d'acides aminés naturels (75). Ce polypeptide reproduit la gaine de myéline et permet de tromper les lymphocytes T activés, ce qui les empêche d'attaquer la gaine de myéline. Le Copaxone® a obtenu son AMM le 26 mars 2004 (76) et est commercialisé par le laboratoire Teva. Cette spécialité se présente sous la forme d'une solution administrée par voie sous-cutanée à 20 mg par jour (77) ou 40 mg trois fois par semaine chez l'adulte (75).

Selon le RCP du Copaxone®, la sécurité et l'efficacité de l'acétate de glatiramère n'ont pas été établies dans la population pédiatrique (78). Des données limitées concernant l'utilisation de l'acétate de glatiramère chez des adolescents de 12 à 18 ans laissent paraître que le profil de sécurité pour cette population semblerait être similaire à celui observé chez l'adulte (78). Ces données se basent sur une administration de Copaxone® à 20 mg par jour, et non pas sur une administration de 40 mg trois fois par semaine (79). Le Copaxone® ne doit donc pas être utilisé chez les moins de 18 ans à 40 mg trois fois par semaine (79). Pour le Copaxone® à 20 mg par jour, la mise en place du traitement est possible pour les adolescents de 12 à 18 ans (78), suite à une évaluation de la balance-bénéfice risque par le médecin. Cependant, aucune donnée n'étant disponible pour les enfants de moins de 12 ans, alors le Copaxone® à 20 mg par jour ne doit pas être utilisé dans cette population (78).

Concernant l'efficacité du traitement, une revue de la littérature a repris quelques données d'études réalisées sur un nombre très restreint de patients (80). Dans une étude italienne (81), les auteurs ont suivi pendant environ 5 ans, 14 patients traités par de l'acétate de glatiramère. Ces 14 patients ont vu leur fréquence de poussées diminuer suite au traitement, avec une fréquence estimée à 3,1 avant le traitement puis 0,2 après le traitement. D'autre part, une étude de 7 cas a été réalisée (82). Parmi ces patients, certains ne répondaient pas au traitement, avec une réponse plutôt hétérogène.

Dans une autre revue de la littérature, les auteurs se sont davantage concentrés sur la sécurité et la tolérance du traitement (83). Ceux-ci ont mentionné une étude rétrospective avec sept enfants traités par de l'acétate de glatiramère (82). Dans cette étude, une réaction transitoire systémique a été observée chez un patient, sans avoir plus de précisions sur cette réaction. De plus, quatre patients ont souffert de réactions au site d'injection suite à l'administration du traitement. Dans une autre étude, un patient a également souffert d'une réaction transitoire systémique (84). Tout comme dans l'étude mentionnée précédemment, aucune précision n'est indiquée pour cette réaction.

3.3.1.3 Le diméthyl fumarate

Le diméthyl fumarate (85), commercialisé sous le nom de Tecfidera®, est un traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente de l'adulte et de l'enfant de plus de 13 ans. Son mécanisme d'action n'est pas totalement connu. Néanmoins, des études précliniques amènent à penser que le diméthyl fumarate permettrait l'activation de la protéine Nrf2, ce qui augmenterait l'expression des gènes antioxydants Nrf2 dépendants et permettrait la production d'antioxydants. Ces antioxydants seraient à l'origine d'une protection des cellules, ce qui permettrait d'éviter leur endommagement. Cette spécialité, qui a reçu une AMM le 30 janvier 2014, est commercialisée par le laboratoire Biogen et se présente sous forme de gélules à administrer par voie orale à 240 mg deux fois par jour.

Selon le PIP du diméthyl fumarate validé par l'EMA (86), Biogen s'est engagé à développer son traitement en pédiatrie chez les enfants de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. En termes de développement clinique, Biogen a donc prévu de réaliser une étude en ouvert, randomisée, avec un comparateur actif et des groupes parallèles pour évaluer l'efficacité et la sécurité du diméthyl fumarate chez les enfants de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

Afin de répondre à ce PIP, Biogen a réalisé l'étude CONNECT (66) précédemment citée dans la partie abordant l'Avonex®. Cette étude avait pour objectif de comparer le diméthyl fumarate et l'interféron bêta-1a en termes d'efficacité, de sécurité et de tolérance. Cette étude consistait à administrer le traitement aux patients pendant 96 semaines et était suivie d'une deuxième partie, facultative pour les patients, dans laquelle tous les patients recevaient du diméthyl fumarate en ouvert pendant 5 ans. Cette deuxième partie avait donc pour but d'évaluer la sécurité sur le long terme d'un traitement par diméthyl fumarate.

Pour la première partie (66), les patients ont été randomisés (1:1) dans deux groupes parallèles. Un groupe recevait du diméthyl fumarate par voie orale à 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 240 mg deux fois par jour. L'autre groupe recevait de l'interféron bêta-1a (la spécialité Avonex®) par voie intramusculaire à savoir 7,5 µg en injection unique le premier jour avec une augmentation de 7,5 µg par semaine pendant 3 semaines jusqu'à atteindre la dose recommandée de 30 µg une fois par semaine. Cette étude a été réalisée en ouvert, le patient avait donc connaissance du traitement qu'il recevait. Cependant, le médecin évaluant les images d'IRM, les poussées et les scores EDSS était en aveugle, c'est-à-dire qu'il n'avait pas connaissance du traitement administré au patient.

Pour cette étude, le nombre de patients randomisés s'élevait à 156. Parmi ces 156 patients, 77 patients ont été randomisés dans le groupe traité à l'interféron bêta-1a dont 72 qui ont reçu le traitement et 42 patients qui ont terminé l'étude. Les données de 41 patients ont été analysées pour le critère de jugement principal. Dans le groupe traité par le diméthyl fumarate, 79 patients ont été randomisés, 78 ont reçu le traitement et 62 patients ont terminé l'étude.

Afin d'évaluer l'efficacité du diméthyl fumarate par comparaison à l'interféron bêta-1a, le critère de jugement principal correspondait à la proportion de patients sans lésion hyperintense T2 nouvelle ou élargie à l'IRM à 96 semaines chez les patients ayant terminé l'étude. Pour l'évaluation de ce critère, 103 patients ayant terminé l'étude ont été inclus dans l'analyse, dont 41 patients ayant reçu de l'interféron bêta-1a et 62 patients ayant reçu du diméthyl fumarate. Dans le groupe ayant reçu de l'interféron bêta-1a, seulement 4,9 % (2/41) des patients ne présentaient pas de lésion hyperintense T2 nouvelle ou élargie à l'IRM à 96 semaines contre 16,1 % (10/62) des patients parmi ceux ayant reçu du diméthyl fumarate (Figure 10). Selon le critère de jugement principal, le diméthyl fumarate serait donc plus efficace que l'interféron bêta-1a. De plus, ces résultats ont été confirmés par une étude de sensibilité sur la population en intention de traiter (ITT) qui comprend tous les patients randomisés.

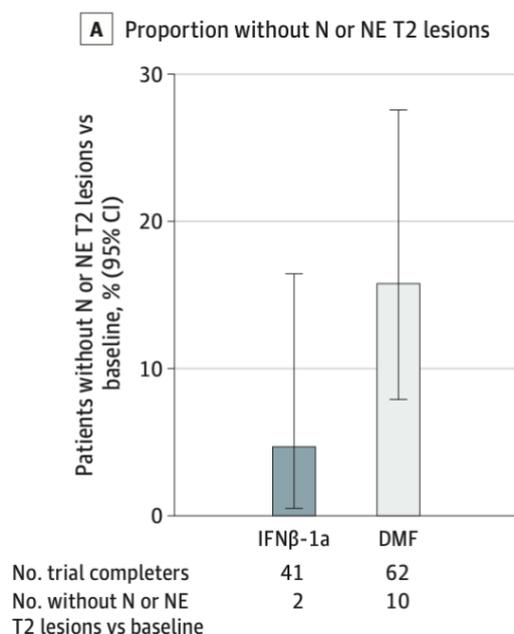


Figure 10 : Proportion de patients sans lésion hyperintense T2 nouvelle ou élargie à l'IRM à 96 semaines chez les patients ayant terminé l'étude (66)

Selon le CHMP, les analyses de cette étude doivent être considérées comme descriptives. En effet, cette étude comporte certaines limites, à savoir, le design en ouvert, l'absence de contrôle de l'erreur de type 1, la méthode d'analyse qui n'est pas expliquée avec exactitude, mais également, une analyse sur la population ayant terminé l'étude et non pas sur la population en ITT (87). Ces données ne peuvent donc

pas amener à conclure d'une certaine efficacité dans la population pédiatrique. Cependant, la physiopathologie de la maladie étant semblable chez l'adulte et chez l'enfant, le CHMP estime qu'il n'est pas nécessaire de confirmer ces données d'efficacité par des investigations supplémentaires (87). Néanmoins, les auteurs de l'article ont précisé que la taille de l'échantillon n'a pas été calculée de telle sorte à avoir des résultats significatifs, mais a été calculée en fonction de la faisabilité au vu de la rareté de la maladie et de la difficulté à inclure des patients dans les essais cliniques en pédiatrie (66).

Concernant la sécurité, 94,9 % des patients sous diméthyl fumarate ont développé des événements indésirables contre 95,8 % des patients sous interféron bêta-1a. La plupart des événements indésirables étaient considérés comme liés au traitement et étaient de gravité légère à modérée (66). Les événements indésirables les plus fréquents étaient : des douleurs abdominales (41 %), un flush (38 %), une poussée (35 %), des céphalées (28 %), une rhinopharyngite (23 %) et des vomissements (23 %) (87). Parmi les événements indésirables, les plus fréquents jugés en lien avec la prise du traitement étaient : un syndrome pseudogrippal (24 %), un flush (20 %), des douleurs abdominales (15 %), des céphalées (15 %), de la fièvre (10 %), de la diarrhée (6 %), un érythème (5 %) ou encore un rash cutané (5 %). Parmi ces événements indésirables, le syndrome pseudogrippal (apparu uniquement chez les patients sous interféron bêta-1a), les céphalées et la fièvre sont apparus davantage chez les patients sous interféron bêta-1a. D'autre part, le flush et le rash cutané (tous deux apparus uniquement chez les patients sous diméthyl fumarate), les diarrhées et les érythèmes sont apparus davantage chez les patients sous diméthyl fumarate (87). Le CHMP souligne également que la fréquence et la gravité des effets indésirables chez les enfants et les adolescents étaient similaires à celles de l'adulte. Cependant, certaines différences ont tout de même été observées parmi les événements indésirables. Certains événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents que chez l'adulte, à savoir, des affections gastro-intestinales, des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, des céphalées ou encore des dysménorrhées (88).

Concernant les évènements indésirables graves (87), 29 % des patients sous interféron bêta-1a et 23 % des patients sous diméthyl fumarate en ont développé. Le seul évènement indésirable observé chez plus de 1 % des patients était l'apparition d'une poussée (25 % pour les patients sous interféron bêta-1a et 17 % pour les patients sous diméthyl fumarate). Seulement 3 % de ces évènements indésirables étaient jugés comme causés par le traitement. À savoir, un syndrome pseudogrippal chez un patient sous interféron bêta-1a et une lymphopénie et une amygdalite pour un patient sous diméthyl fumarate, ainsi qu'une douleur abdominale, une poussée et un rash cutané associé à un prurit également chez des patients sous diméthyl fumarate.

À l'heure actuelle, la partie 2, c'est-à-dire l'extension de l'étude CONNECT précédemment citée, est en cours. Celle-ci n'est pas incluse dans le PIP, nous ne possédons donc pas de résultats de sécurité à l'heure actuelle. Néanmoins, les résultats de l'étude CONNECT montrent que le profil de sécurité pour la population pédiatrique est similaire à celui de l'adulte. Des données plus récentes ainsi que des résultats des études précliniques évoquent cependant un potentiel impact du diméthyl fumarate sur l'homéostasie osseuse, ce qui pourrait avoir un impact notamment chez les plus jeunes patients et les prépubères. Au vu des données très limitées chez les moins de 13 ans, le demandeur de l'AMM a suggéré une extension de l'indication aux 13 ans et plus, ce qui est donc adéquat afin de réduire ce risque potentiel (87). De plus, aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible pour les patients âgés de moins de 13 ans, nous ne savons donc pas si la posologie utilisée chez l'adulte est adaptée à ces jeunes patients alors que pour les adolescents de 13 à moins de 18 ans, il a été prouvé que la pharmacocinétique concordait avec celle des adultes (88). De même, les données sur cette population de jeunes patients n'ont été que très peu évaluées durant l'essai CONNECT (87).

L'EMA a donc conclu que les données fournies par Biogen concernant l'extension de l'indication de Tecfidera®, dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente chez les adolescents âgés de plus de 13 ans, possèdent une balance-bénéfice risque favorable (87). Biogen a ainsi obtenu l'extension de l'indication de Tecfidera® pour la population pédiatrique le 22 avril 2022 (89).

3.3.1.4 Le fingolimod

Le fingolimod, commercialisé sous le nom de Gilenya®, est un traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente hautement active chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans (90). Le fingolimod est un antagoniste des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate présents sur les organes lymphoïdes secondaires. En se fixant à ces récepteurs, le fingolimod induit leur internalisation et empêche les lymphocytes B et T, présents dans le thymus et les ganglions lymphatiques, de recevoir un signal permettant leur libération et donc de jouer leur rôle dans l'inflammation induite par la sclérose en plaques (91). Gilenya® se présente sous forme de gélules à administrer par voie orale à 0,5 mg par jour ou 0,25 mg par jour pour les enfants de 40 kg ou moins. Cette spécialité est commercialisée par le laboratoire Novartis et a reçu son AMM en Europe le 17 mars 2011 (90).

Selon le PIP de Gilenya®, Novartis s'est engagé à développer son traitement chez les enfants âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. En termes de développement clinique, ils ont proposé de réaliser une étude en double aveugle et randomisée en comparant le fingolimod à l'interféron bêta-1a qui sera le comparateur actif utilisé pour cette étude. Cette étude comportera deux groupes parallèles et permettra d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du fingolimod chez les enfants âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente et sera suivie d'une extension avec un suivi de la sécurité sur le long terme (92).

Afin de répondre à ce PIP, Novartis a mis en place l'étude PARADIGMS qui a également été décrite dans la partie abordant l'Avonex®. Cette étude de phase III a été réalisée en double aveugle et randomisée (1:1) chez des patients âgés de 10 à 17 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente dans le but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du fingolimod (68). Les patients de l'étude étaient répartis sur deux groupes. Un groupe recevait du fingolimod par voie orale à une dose administrée qui a été confirmée par une analyse pharmacocinétique, à savoir, 0,5 mg par jour ou 0,25 mg par jour si l'enfant pesait moins de 40 kg (93). L'autre groupe recevait une injection d'interféron bêta-1a (la spécialité Avonex®) à 30 µg par semaine. Les patients de cette étude ont été traités jusqu'à deux ans. Afin de réduire les biais dus à la différence des voies d'administration de ces deux traitements, Novartis a choisi un

design en double placebo (Figure 11), ce qui signifie qu'un groupe recevait du fingolimod et le placebo de l'interféron bêta-1a et l'autre groupe recevait de l'interféron bêta-1a et le placebo du fingolimod.

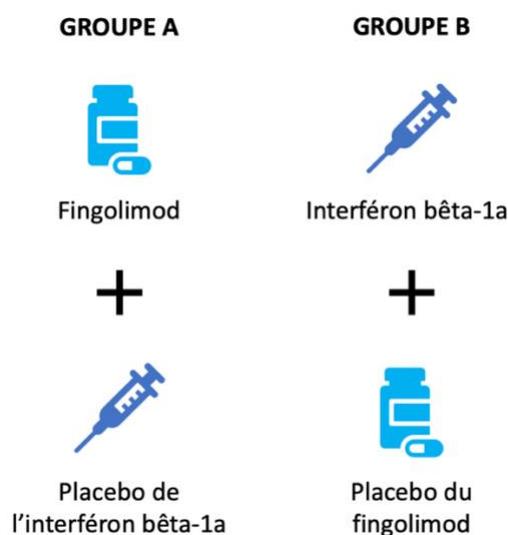


Figure 11 : Design en double placebo

Le nombre de patients randomisés s'élevait à 215. Parmi ces patients, 107 ont été randomisés sous le bras fingolimod et 100 ont terminé l'essai dont 99 qui ont reçu le traitement jusqu'à la fin de leur participation à l'essai. D'autre part, 108 patients ont été randomisés sous le bras interféron bêta-1a et 88 ont terminé l'essai dont 81 qui ont reçu le traitement jusqu'à la fin de leur participation à l'essai (68).

Pour répondre à son objectif, Novartis a décidé de choisir comme critère de jugement principal le taux annualisé de poussées qui permettra de comparer l'efficacité du fingolimod à celle de l'interféron bêta-1a (68). L'analyse de ce taux a été réalisée en full analysis set (FAS) c'est-à-dire sur la population randomisée qui a reçu au moins une dose de traitement, soit 214 patients pour cette étude. Pour le groupe sous fingolimod, le taux annualisé de poussées s'élevait à 0,122 alors que pour le groupe sous interféron bêta-1a celui-ci s'élevait à 0,675. Selon cette étude, le fingolimod permettrait donc de réduire de 81,9 % le taux annualisé de poussées par rapport à l'interféron bêta-1a (93). De plus, la différence entre les deux traitements a été démontrée comme significative ($p < 0,001$) (Figure 12).

	FTY720 N=107	IFN β-1a N=107
Number (%) of patients with relapse	15 (14.0%)	58 (54.2%)
Number of relapses	25	120
Time in study (days)	65575	59678
Raw ARR (time-based) ¹	0.139	0.734
Adjusted ARR (95% CI) ²	0.122 (0.078,0.192)	0.675 (0.515,0.885)
Treatment comparison of FTY720 vs IFN β1-a		
ARR ratio (95% CI) ²	0.181 (0.108,0.303)	
Percent rate reduction ²	81.9%	
p-value ²	<0.001	

N: Total number of patients included in the analysis.
ARR=annualized relapse rate
¹ Raw ARR (time-based) is calculated by taking the total number of relapses observed for all patients within a treatment group, divided by the total number of days in study of all patients within the treatment group and multiplied by 365.25 days.
² Adjusted ARR, ARR ratio, Percent rate reduction, p-value are obtained from fitting a negative binomial regression model adjusted for treatment, region, pubertal status (the stratification factor in IVRS), and the number of relapse in the last 2 years (offset: time in study).

Figure 12 : Comparaison du taux annualisé de poussées du fingolimod et de l'interféron bêta-1a (93)

Concernant la sécurité, 88,8 % des patients sous fingolimod ont développé des évènements indésirables contre 95,3 % des patients sous interféron bêta-1a (68). Cependant, les évènements indésirables graves ont été plus fréquents chez les patients sous fingolimod (16,8 %) par rapport aux patients sous interféron bêta-1a (6,5 %). Dans le tableau ci-dessous (Figure 13), nous pouvons voir les évènements indésirables présentés par les patients. Les évènements indésirables les plus fréquents chez les patients sous fingolimod étaient des céphalées (31,8 %), des infections virales des voies respiratoires supérieures (21,5 %), des infections des voies respiratoires supérieures (15,9 %), une leucopénie (14 %), une grippe (11,2 %). La grippe, la leucopénie et les infections des voies respiratoires supérieures étaient représentés en plus grand nombre dans le groupe sous fingolimod. D'autre part, les patients sous interféron bêta-1a ont présenté plus fréquemment une augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), des frissons, un syndrome pseudogrippal et de la fièvre. Les évènements indésirables graves présentés par les patients sous fingolimod étaient des convulsions, une leucopénie ou encore des infections (68).

Event	Fingolimod (N=107)	Interféron Beta-1a (N=107)
	no. of patients (%)	
All events†		
Any adverse event	95 (88.8)	102 (95.3)
Adverse event leading to interruption of trial regimen	12 (11.2)	3 (2.8)
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	5 (4.7)	3 (2.8)
Any serious adverse event	18 (16.8)	7 (6.5)
Adverse events reported in ≥10% of patients in either group and adverse events of special interest		
Alanine aminotransferase increased	4 (3.7)	5 (4.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	5 (4.7)
Chills	1 (0.9)	11 (10.3)
Cough	10 (9.3)	12 (11.2)
γ-Glutamyltransferase increased	4 (3.7)	0
Headache	34 (31.8)	32 (29.9)
Influenza	12 (11.2)	4 (3.7)
Influenza-like illness	5 (4.7)	40 (37.4)
Leukopenia	15 (14.0)	3 (2.8)
Pyrexia	8 (7.5)	22 (20.6)
Upper respiratory tract infection	17 (15.9)	5 (4.7)
Viral upper respiratory tract infection	23 (21.5)	26 (24.3)
White-cell count decreased	6 (5.6)	0

* Adverse events were coded according to the preferred terms in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 20.0.

† Excluded were relapses of multiple sclerosis that were reported as adverse events.

Figure 13 : Évènements indésirables présentés par les patients ayant reçu du fingolimod ou de l'interféron bêta-1a (68)

Cet essai a permis de montrer une supériorité du fingolimod par rapport à l'interféron bêta-1a en termes de réduction de poussées chez les enfants et les adolescents atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (68). La fréquence des évènements indésirables graves était cependant supérieure pour le groupe recevant du fingolimod. Afin d'investiguer sur la sécurité du fingolimod, il est donc nécessaire de réaliser des essais de sécurité sur le long terme.

Suite à cet essai, l'EMA a considéré que la balance-bénéfice risque du fingolimod était favorable avec une efficacité suffisamment démontrée et un risque similaire à celui chez l'adulte. Novartis a ainsi obtenu une extension d'indication le 20 septembre 2018 pour Gilenya® dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente très active chez les enfants et les adolescents âgés de 10 ans ou plus (93). Cependant, l'EMA a exigé à Novartis d'avoir des données supplémentaires concernant la sécurité. Pour cela, Novartis a réalisé une étude en ouvert évaluant la sécurité sur le long terme du fingolimod sur une durée de 5 ans, pour laquelle les résultats ne sont pas encore disponibles (68).

3.3.1.5 Le tériflunomide

Le tériflunomide, commercialisé par Sanofi sous le nom d'Aubagio® est un traitement de fond de la sclérose en plaques récurrente-rémittente de l'adulte et de l'enfant de plus de 10 ans (94). Le tériflunomide est un inhibiteur sélectif et réversible de la dihydrorotate déshydrogénase qui intervient dans la synthèse des pyrimidines. On ne sait pas encore exactement comment le tériflunomide agit dans la sclérose en plaques, cependant, on suppose qu'il permet une réduction de la prolifération des lymphocytes B et T qui sont impliqués dans la maladie (94). Chez l'adulte, Aubagio® s'administre par voie orale et se présente sous la forme de comprimés. La dose utilisée chez l'adulte est de 14 mg par jour alors que chez l'enfant, elle est de 7 mg par jour pour les enfants de 40 kg ou moins et de 14 mg par jour pour les enfants de plus de 40 kg (95). Aubagio® a obtenu son AMM européenne le 26 août 2013 (94).

Selon le PIP d'Aubagio®, Sanofi s'est engagé à réaliser une étude randomisée et en double aveugle, comparant le tériflunomide à un placebo. L'étude prévue a pour objectif d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du tériflunomide chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans et atteints de sclérose en plaques pédiatrique récurrente-rémittente. Il a également été prévu que cette étude soit suivie d'une extension en ouvert permettant aux patients de l'étude en double aveugle de continuer de recevoir du tériflunomide (96).

Afin de répondre à ce PIP, Sanofi a mis en place l'étude TERIKIDS qui est une étude de phase III randomisée et en double aveugle (97). Cette étude a pour objectif d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du tériflunomide, en le comparant à un placebo, chez des enfants de âgés de 10 à 17 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. Les patients étaient répartis sur deux groupes et randomisés (2 : 1) dans le groupe sous tériflunomide, ou dans le groupe placebo et ont été traités jusqu'à 96 semaines. Les patients recevant du tériflunomide n'ont pas reçu la même dose que chez l'adulte. En effet, pendant les huit premières semaines, les enfants de 40 kg ou moins ont reçu 3,5 mg de tériflunomide par jour et les enfants de plus de 40 kg ont reçu 7 mg par jour. Après ces huit semaines, la dose de tériflunomide a été adaptée afin que les enfants aient une exposition similaire au tériflunomide à celle des adultes recevant 14 mg par jour. Une extension de l'étude en ouvert a été mise en place après la période en double aveugle, afin de permettre aux

jeunes patients de continuer de recevoir du tériflunomide jusqu'à 192 semaines après leur randomisation et permettre d'avoir des données de sécurité sur le long terme.

Le nombre de patients inclus dans cette étude s'élevait à 166. Parmi ces patients, 109 ont été randomisés sous le bras tériflunomide et 102 ont terminé l'essai dont 56 qui ont reçu le traitement jusqu'à la fin de leur participation à l'essai. D'autre part, 57 patients ont été randomisés sous le bras placebo et 53 ont terminé l'essai dont 16 qui ont reçu le placebo jusqu'à la fin de leur participation à l'essai (97).

Pour répondre à l'objectif fixé, Sanofi a décidé de choisir comme critère de jugement principal le délai d'apparition d'une poussée après la première prise du traitement à l'étude (97). Sur la figure ci-dessous (Figure 14), nous pouvons voir l'analyse de ce critère de jugement. En effet, une poussée a été confirmée durant la période en double aveugle chez 36,7 % des patients (40/109) sous tériflunomide contre 43,9 % des patients (25/57) sous placebo. La moyenne et la médiane du délai de survenue d'une poussée ont également été inférieures pour le tériflunomide par rapport au placebo. Le délai moyen était de 62,60 semaines pour le tériflunomide contre 49,25 semaines pour le placebo (98). Quant à la médiane, elle était de 75,29 semaines pour le tériflunomide contre 39,14 semaines pour le placebo. Cependant, les résultats n'étaient pas significatifs ($p=0,29$), il n'est donc pas possible d'affirmer que le tériflunomide réduit le délai d'apparition d'une poussée selon ce critère de jugement principal.

	Placebo (N=57)	Teriflunomide (N=109)
Number of patients with confirmed clinical relapse during the double-blind treatment period, N (%)	25 (43.9)	40 (36.7)
Number of patients who were censored, N (%)	32 (56.1)	69 (63.3)
Median survival time (95% CI)	95.57 (43.14, NC)	NC (NC, NC)
Mean survival time (95% CI)	63.21 (53.88, 74.64)	69.92 (63.33, 77.39)
Time to first confirmed clinical relapse (weeks)		
Number	57	109
Mean (SD)	49.25 (33.66)	62.60 (36.12)
Median	39.14	75.29
Min ; Max	0.1 ; 98.0	0.1 ; 98.7
Kaplan-Meier estimates of probability of confirmed clinical relapse during the double-blind treatment period (95% CI) at ^a		
24 Weeks	0.232 (0.132 ; 0.349)	0.183 (0.117 ; 0.261)
48 Weeks	0.391 (0.259 ; 0.521)	0.298 (0.214 ; 0.386)
72 Weeks	0.452 (0.305 ; 0.588)	0.364 (0.272 ; 0.456)
96 Weeks	0.531 (0.360 ; 0.676)	0.389 (0.293 ; 0.483)
Hazard Ratio (95% CI) ^b	-	0.657 (0.388 ; 1.113)
Stratified Log-Rank test p-value ^c	-	0.2949

Note: Confirmed clinical relapse must have objective signs on the examining neurologist's examination confirming the event and must then be reviewed and confirmed by an independent relapse adjudication panel (RAP). Time to event is calculated as date of confirmed clinical relapse - randomization date + 1 day. The North Africa and North America were combined for region stratum due to small sample size.

a Derived from Kaplan-Meier estimates.

b Derived using Cox proportional-hazards model with treatment group, region and pubertal status, age and number of relapses in the year prior to randomization as covariates and with robust variance estimation.

c Derived from log-rank test with stratification of region and pubertal status.

Figure 14 : Analyse du critère de jugement principal de l'étude TERIKIDS (98)

Une analyse de sensibilité a également été réalisée. Celle-ci a permis de mesurer le délai d'apparition d'une poussée ou d'une activité à l'IRM qui provoquerait le passage du patient à l'extension de l'étude, c'est-à-dire l'accès au tériflunomide en ouvert (98). Dans le groupe sous tériflunomide, le délai médian a été estimé à 72,14 semaines, alors que pour le groupe placebo, il a été estimé à 37,00 semaines, avec une différence significative démontrée entre les deux groupes ($p=0,0409$).

Malgré le manque de significativité des résultats pour le critère de jugement principal, deux critères de jugement secondaires ont montré une différence significative entre le tériflunomide et le placebo. En effet, le tériflunomide induisait une réduction de 55 % du nombre de lésions T2 nouvelles ou élargies à l'IRM ($p= 0,00061$) ainsi qu'une réduction de 75 % du nombre de lésions T1 rehaussées par le gadolinium ($p< 0,0001$) (97). Ces deux critères sont liés aux poussées, et sont d'autant plus importants pour la population pédiatrique qui souffre de poussées très inflammatoires. Le CHMP a donc accepté d'extrapoler les résultats de l'efficacité démontrée chez l'adulte dans la population pédiatrique grâce à ces deux critères (98).

Quant à la sécurité, des données ont été obtenues durant la période en double aveugle et durant l'extension en ouvert. Les évènements indésirables les plus fréquents chez les patients sous tériflunomide durant la période en double aveugle étaient : une rhinopharyngite (26 %), une infection des voies respiratoires supérieures (21 %), une alopécie (21 %), une paresthésie (11 %), des douleurs abdominales (11 %), une augmentation de la créatine phosphokinase (6 %) et une élévation des transaminases hépatiques (4,6 %) (97). Durant l'extension de l'étude en ouvert, les évènements indésirables les plus fréquents étaient : une rhinopharyngite (26,7 %), une infection des voies respiratoires supérieures (23 %), une alopécie (23 %), des céphalées (19,9 %), des douleurs abdominales (11,2 %), une grippe (11,8 %), des diarrhées (12,4 %) et des étourdissements (9,9 %) (99).

Les évènements indésirables graves les plus fréquents durant la période en double aveugle étaient une augmentation de la créatine phosphokinase (1,8 %) ainsi qu'une pancréatite (1,8 %) (98). Durant la période en ouvert, certains patients ont présenté une augmentation de la créatine phosphokinase (1,8 %), une pancréatite (2,5 %), des céphalées (1,2 %) ou une pancréatite aiguë (1,2 %) (99).

Suite à l'essai TERIKIDS et aux données obtenues dans l'extension de cette étude, Aubagio a reçu une extension d'indication le 22 avril 2021 pour les enfants et les adolescents de 10 ans et plus atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (98). Malgré le manque de significativité pour le critère de jugement principal, le CHMP a tout de même jugé qu'il était possible d'extrapoler les résultats obtenus chez l'adulte à la population pédiatrique grâce à la significativité de l'analyse de sensibilité et des deux principaux critères de jugements secondaires. Le profil de sécurité est similaire à celui observé chez l'adulte. Néanmoins, la toxicité pancréatique est plus fréquente dans la population pédiatrique, ce qui est également reflété dans le RCP (98).

3.3.2 Le natalizumab : traitement utilisé hors AMM en pédiatrie

Le natalizumab, commercialisé sous le nom de Tysabri® est un traitement de fond de la sclérose en plaques récurrente-rémittente de l'adulte insuffisamment contrôlée par un autre traitement de fond, ou bien, qui s'aggrave rapidement (100). Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 1$. Cette intégrine est présente sur tous les leucocytes sauf les neutrophiles. Ainsi, en bloquant cette intégrine, les leucocytes mononucléés ne peuvent plus migrer à travers la barrière hémato-encéphalique et atteindre les tissus inflammatoires. C'est donc ce qui permet de diminuer l'inflammation centrale ainsi que la formation et l'extension des lésions. Le Tysabri® est administré au patient par perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée à 300 mg toutes les 4 semaines (101). Cette spécialité est commercialisée par Biogen et a obtenu son AMM européenne le 27 juin 2006 (100).

Le natalizumab n'est pas indiqué chez l'enfant, mais il est utilisé hors AMM dans les formes très sévères de la maladie. Ce traitement est cité dans le PNDS en tant que traitement de seconde ligne à la dose de 3 à 5 mg/kg dans la limite de 300 mg en perfusion mensuelle (31).

Le PIP (102) de la forme injectée par voie intraveineuse, prévoit une étude en ouvert évaluant la pharmacocinétique et la sécurité du natalizumab chez les enfants âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. Celui-ci prévoit également une méta-analyse des données de sécurité et de l'efficacité du natalizumab dans la population pédiatrique atteinte de sclérose en plaques. Pour la forme sous-cutanée, l'EMA a accepté une dérogation vis-à-vis du PIP, car cette forme n'apporterait pas de bénéfice thérapeutique par rapport aux traitements existants pour la population pédiatrique (103).

Pour répondre à ce PIP, Biogen a réalisé une étude de phase I évaluant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du natalizumab chez des enfants atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (104). Cette étude a permis d'inclure 13 patients qui ont été suivis pendant 16 semaines. L'évaluation des données obtenues a permis de conclure que le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi que le profil de sécurité étaient similaires entre les enfants et les adultes. Le suivi de cette étude étant restreint de par la durée et le nombre de patients, une étude plus longue

avec plus de patients serait nécessaire pour confirmer ces observations. Une étude observationnelle a également été réalisée, comme prévu dans le PIP, pour évaluer la sécurité et l'efficacité du natalizumab dans la population pédiatrique (105). Cette étude est actuellement terminée suite à une inclusion de 400 patients. Les résultats n'ont cependant pas été diffusés par Biogen à l'heure actuelle.

De plus, une méta-analyse mentionnée dans le RCP, a été réalisée après la commercialisation du natalizumab (101). Celle-ci a permis d'obtenir les données de 621 enfants et adolescents ayant reçu du natalizumab dans le cadre du traitement de leur sclérose en plaques. Concernant l'efficacité du traitement, les auteurs ont évalué les données des 158 patients de cette cohorte pour lesquels ils avaient des données disponibles avant leur traitement. En effet, les auteurs ont remarqué une diminution du taux annualisé de poussées, qui était de 1,466 avant traitement par natalizumab puis de 0,110 après traitement. Concernant la sécurité, les événements indésirables provenant des 621 patients ont été évalués. Les auteurs n'ont constaté aucun nouveau signalement de pharmacovigilance pour la population pédiatrique mis à part un cas de méningite herpétique. Dans cette cohorte, aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été relevé, or, c'est un effet indésirable grave reporté chez l'adulte. Cependant, selon le RCP, un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive a été reporté pour le natalizumab dans la population pédiatrique depuis sa commercialisation (101).

3.3.3 Les traitements en cours de développement clinique en France

3.3.3.1 Peginterféron bêta-1a

Le peginterféron bêta-1a, commercialisé sous le nom de Plegridy®, est un traitement de fond de la sclérose en plaques récurrente-rémittente de l'adulte développé par Biogen (106). Il s'agit d'un interféron bêta-1a pégylé, c'est-à-dire conjugué au polyéthylène glycol. Son mécanisme d'action exact dans la sclérose en plaques n'est pas connu à l'heure actuelle. Le peginterféron bêta-1a induit cependant plusieurs effets biologiques et notamment une augmentation des cytokines anti-inflammatoires, une réduction des cytokines pro-inflammatoires et empêche la migration des lymphocytes T activés à travers la barrière hémato-encéphalique (107).

Ces effets sont donc susceptibles d'avoir une action sur la sclérose en plaques. Plegridy® est administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire à 125 µg toutes les deux semaines. Ce traitement a obtenu son AMM européenne le 18 juillet 2014 (106).

Selon le PIP approuvé par l'EMA (108), Biogen s'engage à réaliser une étude en ouvert, randomisée avec un comparateur actif afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du peginterféron bêta-1a chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans atteints d'une sclérose en plaques récurrente-rémittente. Biogen a mis en place cette étude avec un objectif de recrutement s'élevant à 142 patients (109). Dans cette étude, le peginterféron bêta-1a est administré par voie sous-cutanée avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à 125 µg toutes les deux semaines. Le comparateur actif est l'Avonex® qui est administré par voie intramusculaire avec une augmentation progressive de la dose jusqu'à 30 µg toutes les semaines. Au mois de mai 2024, l'étude est en cours de recrutement avec une fin d'étude prévue en novembre 2029.

3.3.3.2 Ocrelizumab

L'ocrelizumab, commercialisé sous le nom d'Ocrevus®, est un anticorps monoclonal, développé par le laboratoire Roche, utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente et progressive de l'adulte (110). Cet anticorps cible la protéine CD20, exprimée par les lymphocytes B. Le mécanisme d'action de l'ocrelizumab n'est pas totalement élucidé. Celui-ci permettrait de réduire le nombre de lymphocytes B exprimant le CD20 et donc de jouer un rôle immunomodulateur en limitant l'inflammation causée par la sclérose en plaques (111) Ocrevus® est un traitement administré par voie intraveineuse à 600 mg tous les 6 mois (après un début de traitement de 2 perfusions à 300 mg espacées de 2 semaines). Cette spécialité a obtenu une AMM européenne le 8 janvier 2018.

Selon le PIP de l'Ocrevus® (112), Roche s'est engagé à développer ce traitement dans la population pédiatrique en réalisant deux études. Une première étude, en ouvert, permettant d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'ocrelizumab chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. Le PIP prévoit également une seconde étude randomisée, en double aveugle avec un double placebo. La non-infériorité de l'ocrelizumab sera évaluée par rapport au fingolimod chez des enfants âgés de 10 à 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

Ce traitement est actuellement en cours d'essais cliniques avec deux études, dont une de phase II et une de phase III. L'étude de phase II (113) est une étude réalisée en ouvert non randomisée et a pour but d'évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'ocrelizumab chez les enfants et les adolescents atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. Pour cet essai, un recrutement de 36 patients âgés de 10 à 18 ans est prévu. Les patients sont répartis sur au moins deux cohortes permettant de tester différentes doses. Les deux premières cohortes permettent de tester respectivement les doses de 300 mg et de 600 mg. Deux autres cohortes optionnelles permettent de tester des doses inférieures, intermédiaires ou supérieures dans la limite de 1200 mg. Dans cette étude, l'ocrelizumab est d'abord administré de manière fractionnée pour la première administration, avec deux perfusions comportant la moitié de la dose espacées de 15 jours, puis des perfusions prévues toutes les 24 semaines avec une administration de la totalité de la dose. Cet essai a eu pour objectif de déterminer la posologie chez l'enfant pour l'essai de phase III, soit 600 mg par voie intraveineuse toutes les 24 semaines.

L'étude de phase III est une étude randomisée et en double aveugle et a pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ocrelizumab à 600 mg par voie intraveineuse toutes les 24 semaines en le comparant au fingolimod à 0,5 mg par jour par voie orale chez des enfants et des adolescents atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (114). Cet essai a débuté 2 ans après le début de la phase II et prévoit de recruter un plus grand nombre de patients avec un recrutement estimé à 233 patients âgés de 10 à 17 ans. Au mois de mai 2024, l'étude est en cours de recrutement avec une fin d'étude prévue en septembre 2029.

3.3.3.3 Ofatumumab et siponimod

L'ofatumumab et le siponimod sont deux traitements développés par le laboratoire Novartis et utilisés dans la sclérose en plaques (115) (116). L'ofatumumab, commercialisé sous le nom de Kesimpta®, est un anticorps monoclonal ciblant la protéine CD20 exprimée par les lymphocytes B tout comme l'ocrelizumab, ces deux traitements partagent donc le même mécanisme d'action. Il est utilisé dans le traitement de fond de la sclérose en plaques récurrente-rémittente de l'adulte (115). Kesimpta® est administré par voie sous-cutanée à 20 mg par mois et a obtenu son AMM européenne le 26 mars 2021 (115). Le siponimod, commercialisé sous le nom de Mayzent®, est un antagoniste des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate tout comme le fingolimod. Le siponimod est utilisé chez l'adulte pour traiter la forme secondairement progressive de la sclérose en plaques et s'administre par voie orale à une dose de 1 à 2 mg par jour (116). Mayzent® a reçu une AMM européenne le 13 janvier 2020.

Ces deux traitements bénéficient d'un développement particulier en pédiatrie. En effet, selon leur PIP respectif (117) (118), une seule étude clinique est prévue pour tester les deux traitements. L'essai prévu par ces deux PIP est un essai en double aveugle et randomisé avec trois bras de traitement qui a pour objectif d'évaluer la non-infériorité de l'ofatumumab et du siponimod par rapport au fingolimod en termes d'efficacité et de sécurité. L'essai sera réalisé chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de la sclérose en plaques, sachant qu'aucune forme de la maladie n'est spécifiée dans le PIP. Cependant, l'indication visée pour les deux traitements est la sclérose en plaques pédiatrique récurrente-rémittente.

Ces traitements sont actuellement en cours d'essai clinique. Novartis a mis en place un essai de phase III ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ofatumumab et du siponimod en le comparant au fingolimod chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (119). Cet essai est randomisé et en double aveugle avec 3 bras de traitement comme prévu dans les deux PIP cités précédemment. Novartis a fait le choix d'utiliser un triple placebo, ainsi, chaque patient recevra un des trois traitements et le placebo des deux autres traitements. Pour cette étude, l'ofatumumab est administré par voie sous-cutanée à 20 mg toutes les 4 à 6 semaines avec une

augmentation progressive de la dose au départ. Le siponimod est administré à 0,5 mg, 1 mg ou 2 mg par jour par voie orale avec une augmentation progressive de la dose en début de traitement. Enfin, le fingolimod est administré à 0,25 mg ou 0,5 mg par jour par voie orale. L'essai prévoit de recruter en tout 180 patients. Au mois de 2024, l'étude est en cours de recrutement avec une fin d'essai prévue en septembre 2031.

3.4 Perspectives d'avenir

Ces dernières années, de nombreux traitements de fond ont été développés chez l'adulte. Parmi ces traitements, certains possèdent un PIP validé par l'EMA contenant un plan de développement clinique dans la population pédiatrique. Dans cette partie, nous verrons quelles sont les perspectives d'avenir en termes de traitement pour les jeunes patients atteints de sclérose en plaques.

Dans le tableau ci-dessous, vous retrouverez les différents traitements qui seront développés dans le futur, avec leur DCI, leur nom commercial, le laboratoire qui est le détenteur de l'AMM de ces traitements ainsi que la ou les études cliniques prévues dans le cadre de leur PIP (Tableau 5)

Tableau 5 : Traitements autorisés dans la sclérose en plaques de l'adulte et possédant un PIP prévoyant un développement clinique chez l'enfant

DCI (Nom commercial)	Laboratoire	Étude(s) clinique(s) prévue(s) dans le cadre d'un PIP	Le PIP devrait être réalisé d'ici
Ozanimod (Zeposia®)	Bristol Myers Squibb	Essai randomisé en double aveugle évaluant la sécurité et l'efficacité de l'ozanimod en le comparant au fingolimod chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (120)	Décembre 2028

<p>Ponesimod (Ponvory®)</p>	<p>Janssen</p>	<p>Essai randomisé en double aveugle évaluant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et l'efficacité du ponesimod en le comparant au fingolimod chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans traités pendant 108 semaines et atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (121)</p>	<p>Novembre 2027</p>
<p>Ublituximab (Briumvi®)</p>	<p>Neuraxpharm</p>	<p>Essai en ouvert, sans comparateur actif, constitué de deux cohortes évaluant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité et l'activité de l'ublituximab chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans et atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (122)</p> <p>Essai randomisé et en double aveugle, avec un double-placebo, évaluant la non-infériorité de l'ublituximab par rapport au fingolimod en termes de sécurité et d'efficacité chez des enfants âgés de 10 à moins de 18 ans et atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (122)</p>	<p>Décembre 2027</p>

Conclusion

Bien que la sclérose en plaques pédiatrique ait de nombreux points communs avec la sclérose en plaques de l'adulte, celle-ci possède tout de même quelques spécificités en termes de présentation clinique, de diagnostic et de progression de la maladie. Les enfants et les adolescents atteints de sclérose en plaques présentent souvent des symptômes variés avec des poussées plus fréquentes par rapport à l'adulte, mais avec une récupération plus complète. Le diagnostic peut s'avérer d'autant plus difficile chez les plus jeunes patients, car le médecin devra différencier la sclérose en plaques des autres pathologies démyélinisantes et notamment l'encéphalomyélite aiguë disséminée. C'est pourquoi les critères diagnostiques doivent être adaptés à cette jeune population afin de permettre un diagnostic spécifique. Une fois l'enfant diagnostiqué, une prise en charge médicamenteuse sera mise en place afin de ralentir la progression de la maladie.

Un développement spécifique pour les traitements en pédiatrie est essentiel afin de permettre aux jeunes patients de bénéficier de traitements sûrs et efficaces. En France, ce sont les différents règlements européens qui encadrent le développement des traitements en pédiatrie. Ces règlements permettent notamment d'encourager les industriels à développer leurs traitements pour la population pédiatrique avec la mise en place d'un PIP qui donne lieu à des récompenses s'il est respecté. De plus, ces règlements encadrent les essais cliniques de telle manière à ce qu'ils soient éthiques et qu'ils permettent d'assurer une protection des enfants tout en leur laissant la chance d'accéder à des traitements de plus en plus novateurs.

Parmi les traitements disponibles dans la sclérose en plaques pédiatrique, on retrouve des traitements ayant un usage déjà bien établi dans cette population. En effet, ce sont des traitements déjà utilisés depuis au moins 10 ans dans la population pédiatrique et pour lesquels nous avons de nombreuses données dans la littérature. Ces traitements n'ont pas bénéficié d'un développement spécifique, mais ils sont utilisés depuis de nombreuses années chez les enfants et les adolescents. Il existe donc de nombreuses données permettant d'évaluer l'efficacité ainsi que la sécurité du traitement chez l'enfant. Ces données pourraient être considérées moins fiables, car il ne s'agit pas d'études randomisées en double aveugle sur un grand nombre de

patients, mais elles permettent tout de même d'évaluer la balance bénéfico-risque. Parmi les traitements ayant un usage bien établi on retrouve les interférons et l'acétate de glatiramère.

D'autres traitements ont quant à eux, été développés spécifiquement pour la population pédiatrique. Une ou plusieurs études ont été réalisées dans le cadre d'un PIP validé. De plus, des études en vie réelle permettent également d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ces traitements sur le long terme. Parmi ces traitements, on retrouve, le diméthyl fumarate, le fingolimod, ainsi que le tériflunomide.

Des enfants peuvent également avoir une maladie très active et les traitements autorisés ne permettent parfois pas de répondre à leurs besoins. C'est pourquoi les médecins leur prescrivent des médicaments hors AMM afin de leur permettre de bénéficier d'un traitement qui pourrait potentiellement leur convenir. Le seul traitement utilisé hors AMM et mentionné dans le PNDS est le natalizumab, pour lequel il existe des données dans la littérature telle qu'une étude de phase I (100), une étude observationnelle (105), ainsi qu'une méta-analyse mentionnée dans le RCP (101).

D'autres traitements sont également en cours de développement et sont accessibles grâce à certains centres investigateurs situés en France. Ces traitements sont développés dans le cadre d'un PIP qui a été autorisé par l'EMA. Au mois de mai 2024, quatre traitements sont en cours d'essai clinique avec des centres en France, parmi lesquels on retrouve : le peginterféron bêta-1a, l'ocrelizumab, l'ofatumumab et le siponimod.

Ces dernières années, de nombreux traitements ont été développés chez l'adulte. Ces traitements ne sont pas encore développés chez les enfants, mais, selon leur PIP, un développement pour la population pédiatrique est prévu. Ces traitements offrent donc des perspectives d'avenir pour les jeunes patients. À l'heure actuelle, trois traitements vont être prochainement évalués dans la population pédiatrique : l'ozanimod, le ponesimod et l'ublituximab.

En conclusion, un certain nombre de traitements sont actuellement disponibles en France pour le traitement des enfants et des adolescents atteints de sclérose en plaques. Ces traitements, bien qu'ils soient autorisés grâce à un usage bien établi, ou suite à un développement pédiatrique, utilisés hors AMM ou en cours de développement, ils permettent aux jeunes patients de bénéficier d'un traitement adapté. En plus d'un traitement médicamenteux, que ce soit un traitement par corticothérapie durant les phases de poussées ou un traitement de fond sur la durée, il est également essentiel d'assurer un accompagnement personnalisé pour ces patients, ainsi que pour leurs aidants qui sont, pour ces enfants, un soutien indispensable. L'accompagnement personnalisé peut se traduire par un aménagement scolaire pour le patient ou encore une mise en place d'un parcours d'éducation thérapeutique personnalisé, de plus, les aidants peuvent être accompagnés pour comprendre la maladie de leur enfant et pouvoir leur assurer un accompagnement optimal.

Bibliographie

1. Colpaert MH, Vanderveken C. La sclérose en plaques. Ellipses. 2019. 172 p. (100 questions/réponses).
2. Sclérose en plaques [Internet]. Mircem. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: <https://mircem.fr/mircem/sclerose-en-plaques/>
3. Deiva K. La sclérose en plaques de l'enfant et de l'adolescent [Internet]. 2015 [cité 10 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/SEP-enfant-2014-Finale-web-maj-2015.pdf>
4. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. J Child Neurol. 1 oct 2019;34(12):705-12.
5. Ined - Institut national d'études démographiques [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Incidence d'une maladie. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/incidence-d-une-maladie/>
6. Portail SLA [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Qu'est-ce qu'une Maladie Rare ? Disponible sur: <https://portail-sla.fr/quest-ce-une-maladie-rare/>
7. Number of children with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-children-with-ms>
8. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>

9. Inserm [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Sclérose en plaques (SEP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>
10. Ingelfinger F, Gerdes LA, Kavaka V, Krishnarajah S, Friebel E, Galli E, et al. Twin study reveals non-heritable immune perturbations in multiple sclerosis. *Nature*. 2022;603(7899):152-8.
11. Brassat PD. Susceptibilité, sévérité de la maladie et réponse aux traitements. 2018;
12. Bach JF, Chatenoud L. Immunologie. 4e édition. Flammarion Médecine-Sciences; 2002. 369 p. (Collection de la biologie à la clinique).
13. Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. juill 2018;8(7):a028951.
14. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *N Engl J Med*. 30 août 2007;357(9):851-62.
15. Horton MK, Shim JE, Wallace A, Graves JS, Aaen G, Greenberg B, et al. RARE AND LOW-FREQUENCY CODING GENETIC VARIANTS CONTRIBUTE TO PEDIATRIC-ONSET MULTIPLE SCLEROSIS. *Mult Scler*. avr 2023;29(4-5):505-11.
16. Despland C, Gilliland M, Schaub C. Carence en vitamine D et immunité sous-optimale : un défi en période de Covid. *Rev Med Suisse*. 6 oct 2021;753:1711-6.
17. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyar M, Jørgensen KT, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 3 janv 2017;88(1):44-51.
18. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2010;67(5):618-24.

19. Graves JS, Barcellos LF, Krupp L, Belman A, Shao X, Quach H, et al. Vitamin D genes influence MS relapses in children. *Mult Scler.* juill 2020;26(8):894-901.
20. Edward. Le score de risque polygénique, qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Predilife. 2021 [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.predilife.com/newsroom/articles/le-score-de-risque-polygenique-quest-ce-que-cest-2/>
21. Nishanth K, Tariq E, Nzvere FP, Miqdad M, Cancarevic I. Role of Smoking in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Review Article. *Cureus.* 12(8):e9564.
22. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, on behalf of the KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain.* 1 oct 2007;130(10):2589-95.
23. Gianfrancesco MA, Barcellos LF. Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *J Neurol Neuromedicine.* 2016;1(7):1-5.
24. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 5 févr 2013;80(6):548-52.
25. Papetti L, Panella E, Monte G, Ferilli MAN, Tarantino S, Checchi MP, et al. Pediatric Onset Multiple Sclerosis and Obesity: Defining the Silhouette of Disease Features in Overweight Patients. *Nutrients.* janv 2023;15(23):4880.
26. Michel L, Pelletier J, Stankoff B. Live "Les actualités de la recherche sclérose en plaques - retour de l'ECTRIMS - décembre 2023 [Internet]. 2023 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=MskFpinM6Gg>
27. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis | *Science.* Science. 13 janv 2022;375(6578):296-301.

28. Ziaei A, Solomon O, Casper TC, Waltz M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, et al. Gene–environment interactions: Epstein–Barr virus infection and risk of pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 9 févr 2024;13524585231224685.
29. La SEP - CRC-SEP Nice [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.crc-sep-nice.com/fr/education-therapeutique/la-sep>
30. Moreau T, Du Pasquier R. *La Sclérose en Plaques*. Doin Éditions. 2017. 281 p. (Traité de Neurologie).
31. Deiva K, Maurey H, Yver E. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Sclérose en Plaques de l'enfant [Internet]. 2019 [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/pnds_sep_enfant_texte_version_2_finale.pdf
32. Formes et évolution de la sclérose en plaques. [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.notresclerose.org/la-sclerose-en-plaques/formes-et-evolution>
33. Bader-Meunier B, Bodemer C, Cochat P. *Maladies inflammatoires en pédiatrie*. Doin éditeurs. 2012. 338 p. (Progrès en pédiatrie).
34. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *N Engl J Med*. 21 juin 2007;356(25):2603-13.
35. Sclérose en plaques, MOGAD, NMOSD, pédiatriques - Pr Deiva - janvier 2024 [Internet]. 2024 [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=9uM9zU-ufg4>
36. Tadmori I, Chaouki S, Abourazzak S, Zahra SF, Benmiloud S, Idrissi ML, et al. L'encéphalomyélite aiguë disséminée chez l'enfant. *Pan Afr Med J*. 14 nov 2014;19:280.

37. Névrite optique [Internet]. Mircem. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://mircem.fr/mircem/nevrite-optique/>
38. Costello F. Vision Disturbances in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* avr 2016;36(2):185-95.
39. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=oscillopsie>
40. MS Symptoms & Signs of MS | National MS Society [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms/Weakness>
41. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurologie.* oct 2004;1(4):415-57.
42. Troubles urinaires et sclérose en plaques | Sep Ensemble [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/symptomes-diagnostic/sep-symptomes-troubles-urinaires>
43. Charbonnier N. La SEP chez l'enfant. 2012.
44. Critères diagnostiques de McDonald 2010 – sfsep.org [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://sfsep.org/criteres-diagnostiques-de-macdonald-2010/>
45. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 25 févr 2024]. Education thérapeutique du patient. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/education-therapeutique-du-patient/article/education-therapeutique-du-patient>

46. Ligue Française contre la sclérose en plaques, Sanofi. Dis Maman, dis Papa, la SEP c'est quoi ? [Internet]. 2022 [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: https://www.sep-ensemble.fr/-/media/ems/conditions/centralnervoussystem/sepensemble-fr/documents/7000038944-juillet%2022_PLAQUETTE_ENFANT.pdf
47. Ligue Française contre la sclérose en plaques, Sanofi. J'ai envie [Internet]. 2023 [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/-/pdf/2023/7000041504-Livret-J-ai-Envie-2023.pdf>
48. EMA. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 1 août 2013;24.
49. Règlement (CE) n o 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n o 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n o 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 12, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/fra>
50. ANSM [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Plan d'investigation pédiatrique. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/plan-dinvestigation-pediatrique>
51. Paediatric-use marketing authorisations | European Medicines Agency [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/paediatric-medicines-marketing-authorisation/paediatric-use-marketing-authorisations>
52. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance [Internet]. OJ L avr 16, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/eng>

53. ICH. ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [Internet]. 2017 [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1-addendum_en.pdf
54. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet]. OJ L nov 6, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
55. Article R4127-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025843565
56. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309
57. Article L5121-14-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703410
58. Article L5121-9-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025085980
59. VIDAL [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Recommandations Sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>
60. Rebif | European Medicines Agency [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>

61. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinel M, et al. Subcutaneous Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis: A Retrospective Study. *J Child Neurol*. 1 juill 2013;28(7):849-56.
62. EMD Serono. Retrospective Cohort Study of Rebif® Use in Pediatric MS Patients [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2015 avr [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT01207648. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01207648>
63. Committee for Medicinal Products for Human Use. Rebif, Interferon beta-1a [Internet]. 2013 déc [cité 28 avr 2024] p. 11. Report No.: EMA/176383/2014. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rebif-h-c-136-ii-0103-epar-assessment-report-variation_en.pdf
64. Merck. Rebif, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2023 [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/rebif-epar-product-information_fr.pdf
65. Avonex | European Medicines Agency [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avonex>
66. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, Alroughani R, Deiva K, Pozzilli C, et al. Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon β -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 sept 2022;5(9):e2230439.
67. Biogen. Avonex, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/avonex-epar-product-information_fr.pdf
68. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 13 sept 2018;379(11):1017-27.

69. [www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon) [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Betaferon | European Medicines Agency. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/betaferon>
70. EMA's Draft Rules for Interferon Beta Biosimilars Include Clinical and Nonclinical Studies [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.genengnews.com/insights/emas-draft-rules-for-interferon-beta-biosimilars-include-clinical-and-nonclinical-studies/>
71. Extavia | European Medicines Agency [Internet]. [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/extavia>
72. Bayer. Betaferon, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2023 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_fr.pdf
73. Novartis. Extavia, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2023 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/extavia-epar-product-information_fr.pdf
74. Gärtner J, Brück W, Weddige A, Hummel H, Norenberg C, Bugge JP. Interferon beta-1b in treatment-naïve paediatric patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Two-year results from the BETAPAEDIC study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 26 déc 2017;3(4):2055217317747623.
75. VIDAL [Internet]. [cité 11 mai 2024]. COPAXONE 40 mg/ml sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/copaxone-40-mg-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-165521.html>
76. Commission de la transparence. Commission de la transparence, avis, acétate de galtiramère, COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. 2016 juill [cité 11 mai 2024] p. 14. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15044_COPAXONE_PIC_INS_Avis2_CT15044.pdf

77. VIDAL [Internet]. [cité 11 mai 2024]. COPAXONE 20 mg/ml sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/copaxone-20-mg-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-189757.html>
78. Résumé des caractéristiques du produit - COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60082062&typedoc=R>
79. Résumé des caractéristiques du produit - COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67611486&typedoc=R>
80. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq O, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022;36(1):45-59.
81. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*. 1 juin 2009;30(3):193-9.
82. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer Acetate Treatment in Patients with Childhood and Juvenile Onset Multiple Sclerosis. *Neuropediatrics*. juin 2003;34(03):120-6.
83. Chitnis T. Disease-Modifying Therapy of Pediatric Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 1 janv 2013;10(1):89-96.
84. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. 1 août 2005;11(4):420-4.

85. EMA. Tecfidera | European Medicines Agency [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera>
86. EMA. European Medicines Agency decision P/0177/2020 of 15 May 2020 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for dimethyl fumarate (Tecfidera), (EMA-000832-PIP01-10-M05) [Internet]. EMA; 2020 mai [cité 2 mai 2024] p. 10. Report No.: EMA-000832-PIP01-10-M05. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p01772020-ema-decision-15-may-2020-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-dimethyl-fumarate-tecfidera-emea-000832-pip01-10-m05_en.pdf
87. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report, TECFIDERA, International non-proprietary name: dimethyl fumarate [Internet]. 2022 avr [cité 4 mai 2024] p. 152. Report No.: EMA/H/C/002601/II/0073. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecfidera-h-c-2601-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf
88. Biogen. Tecfidera, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2024 [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_fr.pdf
89. TECFIDERA, Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [Internet]. 2024 [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: TECFIDERA Procedural steps taken and scientific information after the autorisation
90. Gilenya | European Medicines Agency [Internet]. [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gilenya>
91. Talmont F, Hatzoglou A, Cuvillier O. La sclérose en plaques et les médicaments immuno-modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate. *Med Sci (Paris)*. 1 mars 2020;36(3):243-52.

92. EMA. European Medicines Agency decision P/0050/2017 of 3 April 2017 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for fingolimod (hydrochloride), (Gilenya) (EMA-000087-PIP01-07-M05) [Internet]. 2017 avr [cité 5 mai 2024] p. 11. Report No.: EMA/120501/2017. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-000087-pip01-07-m05>
93. CHMP. Assessment report, Gilenya [Internet]. 2018 sept [cité 8 mai 2024] p. 61. Report No.: EMA/779102/2018. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-x-0044-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
94. www.ema.europa.eu [Internet]. [cité 18 mai 2024]. Aubagio | European Medicines Agency. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aubagio>
95. Sanofi. Aubagio, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2023 [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_fr.pdf
96. EMA. European Medicines Agency decision P/0165/2017 of 3 July 2017 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for teriflunomide (Aubagio), (EMA-001094-PIP01-10-M04) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council [Internet]. 2017 juill [cité 18 mai 2024] p. 13. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p01652017-ema-decision-3-july-2017-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-teriflunomide-aubagio-emea-001094-pip01-10-m04_en.pdf
97. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* déc 2021;20(12):1001-11.

98. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report AUBAGIO International non-proprietary name: teriflunomide Procedure No. EMEA/H/C/002514/X/0031/G [Internet]. 2021 avr [cité 19 mai 2024] p. 109. Report No.: EMA/CHMP/289596/2021. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aubagio-h-c-002514-x-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
99. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report AUBAGIO International non-proprietary name: teriflunomide Procedure No. EMEA/H/C/002514/II/0042 [Internet]. 2023 [cité 20 mai 2024] p. 45. Report No.: EMEA/H/C/002514/II/0042. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aubagio-h-c-002514-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf
100. Tysabri | European Medicines Agency [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>
101. Biogen. Tysabri, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2024 [cité 20 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_fr.pdf
102. EMA. European Medicines Agency decision P/0252/2012 of 19 October 2012 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for natalizumab (Tysabri) (EMEA-001095-PIP02-12) [Internet]. 2012 oct [cité 20 mai 2024] p. 10. Report No.: EMA/659209/2012. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p02522012-ema-decision-19-october-2012-agreement-paediatric-investigation-plan-and-granting-deferral-and-granting-waiver-natalizumab-tysabri-emea-001095-pip02-12_en.pdf

103. EMA. European Medicines Agency decision P/0123/2020 of 18 March 2020 on the granting of a product specific waiver for natalizumab (Tysabri), (EMA-001095-PIP03-19) [Internet]. 2020 mars [cité 20 mai 2024] p. 8. Report No.: EMA/136524/2020. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p01232020-ema-decision-18-march-2020-granting-product-specific-waiver-natalizumab-tysabri-emea-001095-pip03-19_en.pdf
104. Ghezzi A, Comi G, Grimaldi LM, Moiola L, Pozzilli C, Fantaccini S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab in pediatric patients with RRMS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 1 juill 2019;6(5):e591.
105. Biogen. Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Natalizumab in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2015 oct [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT02137109. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02137109>
106. Plegridy | European Medicines Agency [Internet]. [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plegridy>
107. Biogen. Plegridy, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2023 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_fr.pdf
108. EMA. European Medicines Agency decision P/0359/2022 of 22 August 2022 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for peginterferon beta-1a (Plegridy) (EMA-001129-PIP01-11-M05) [Internet]. 2022 août [cité 24 mai 2024] p. 10. Report No.: EMA/693766/2022 Corr. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p03592022-ema-decision-22-august-2022-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-peginterferon-beta-1a-plegridy-emea-001129-pip01-11-m05_en.pdf

109. Biogen. An Open-Label, Randomized, Multicenter, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BII017 in Pediatric Subjects Aged 10 to Less Than 18 Years for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, With Optional Open-Label Extension [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 janv [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT03958877. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03958877>
110. Ocrevus | European Medicines Agency [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus>
111. Roche. Ocrevus, résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2023 [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf
112. EMA. European Medicines Agency decision P/0424/2022 of 28 October 2022 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for ocrelizumab (Ocrevus), (EMA-000310-PIP03-10-M06) [Internet]. 2022 oct [cité 23 mai 2024] p. 10. Report No.: EMA/825317/2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0424-2022-ema-decision-28-october-2022-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-ocrelizumab-ocrevus-emea-000310-pip03-10-m06_en.pdf
113. Hoffmann-La Roche. An Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of Ocrelizumab in Children and Adolescents With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 mars [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT04075266. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075266>
114. Hoffmann-La Roche. A Phase III Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Ocrelizumab In Comparison With Fingolimod In Children And Adolescents With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 avr [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT05123703. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05123703>

115. Kesimpta | European Medicines Agency [Internet]. [cité 24 avr 2024].
Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kesimpta>
116. Mayzent | European Medicines Agency [Internet]. [cité 24 avr 2024].
Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mayzent>
117. EMA. European Medicines Agency decision P/0537/2022 of 30 December 2022 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for ofatumumab (Kesimpta), (EMEA-002397-PIP01-18-M03) [Internet]. 2022 déc [cité 23 mai 2024] p. 10. Report No.: EMA/901114/2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0537-2022-ema-decision-30-december-2022-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-ofatumumab-kesimpta-emea-002397-pip01-18-m03_en.pdf
118. EMA. European Medicines Agency decision P/0531/2022 of 30 December 2022 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for siponimod (hemifumarate) (Mayzent), (EMEA-000716-PIP01-09-M05) [Internet]. 2022 déc [cité 23 mai 2024] p. 10. Report No.: EMA/929763/2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0531-2022-ema-decision-30-december-2022-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-siponimod-hemifumarate-mayzent-emea-000716-pip01-09-m05_en.pdf
119. Novartis Pharmaceuticals. A 2-year Randomized, 3-arm, Double-blind, Non-inferiority Study Comparing the Efficacy and Safety of Ofatumumab and Siponimod Versus Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis Followed by an Open-label Extension [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 mai [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT04926818. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04926818>
120. EMA. European Medicines Agency decision P/0392/2022 of 9 September 2022 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for ozanimod (hydrochloride) (Zeposia), (EMEA-001710-PIP02-14-M07) [Internet]. 2022 sept p. 10. Report No.: EMA/677609/2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p-0392-2022-ema-decision-9-september-2022-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-ozanimod-hydrochloride-zeposia-emea-001710-pip02-14-m07_en.pdf

121. EMA. European Medicines Agency decision P/0066/2021 of 18 February 2021 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for ponesimod, (EMA- 000798-PIP01-09-M03) [Internet]. 2021 févr p. 8. Report No.: EMA/79020/2021. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p00662021-ema-decision-18-february-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan-ponesimod-emea-000798-pip01-09-m03_en.pdf

122. EMA. European Medicines Agency decision P/0317/2021 of 11 August 2021 on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for ublituximab (EMA-002889-PIP02-20) [Internet]. 2021 août [cité 26 mai 2024] p. 8. Report No.: EMA-002889-PIP02-20. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p03172021-ema-decision-11-august-2021-agreement-paediatric-investigation-plan-and-granting-deferral-and-granting-waiver-ublituximab-emea-002889-pip02-20_en.pdf

123. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-1444.

Annexe 1 : L'échelle EDSS (123)

SCORE	CRITÈRES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable)
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental)
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental)
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1)
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1)
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1)
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300 m environ sans aide ni repos
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En

	général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+)
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+)
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement)
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil, mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique (en général association de SF comprenant plus d'un SF 4+)
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée; garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9.0	Patient grabataire; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes)
10.0	Décès lié à la SEP

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : Zurek
Prénom : Wiktoria

Titre de la thèse : La sclérose en plaques pédiatrique : état des lieux des traitements disponibles et en cours de développement en France

Mots-clés : sclérose en plaques, pédiatrie, essais cliniques, prise en charge, réglementation européenne

Résumé : La sclérose en plaques est une maladie chronique auto-immune du système nerveux central provoquant la démyélinisation des axones. Cette maladie, qui débute souvent chez le jeune adulte, peut également apparaître chez l'enfant ou l'adolescent, bien qu'elle soit rare dans cette population. La sclérose en plaques pédiatrique provoque divers troubles neurologiques et nécessite une prise en charge médicamenteuse ainsi qu'un accompagnement adapté. En France, la réglementation européenne est appliquée en termes de développement de traitements en pédiatrie. Ces règles encouragent non seulement le développement des traitements pour cette population, mais permettent également la réalisation d'essais cliniques protégeant les mineurs. Pour le traitement de la sclérose en plaques pédiatrique en France, plusieurs traitements sont autorisés avec une indication pédiatrique. Les patients peuvent également bénéficier de traitements hors AMM, dont un cité dans le PNDS. D'autres traitements sont en cours de développement et permettent aux jeunes patients d'accéder à des traitements novateurs.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Benjamin BERTIN, Professeur des Universités en immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs : Madame le Docteur Julie DEMARET, Maître de conférences des Universités, Praticien hospitalier en immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Madame le Docteur Anne ROGEL, Maître de conférences des Universités en immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Ingrid GARBE, Team Leader aux opérations cliniques, Bayer, Lille