

Caractéristiques et profil évolutif de la sclérose en plaques pédiatrique à Tlemcen



Z. BARKA BEDRANE,
D. BOUCHENAK KHELLADI,
Service de Neurologie,
CHU Dr. Tidjani Damerdji, Tlemcen

Résumé

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie de l'adulte jeune, mais son début dans l'enfance est fréquemment observé. Au cours de ces dernières années, un certain nombre de réseaux a participé à faire avancer la prise en charge de cette maladie chez l'enfant. **Objectifs :** Décrire les caractéristiques cliniques, paracliniques de la SEP pédiatrique, apprécier la réponse aux différents traitements, et décrire le profil évolutif. **Patients et méthodes :** Étude prospective et rétrospective, des patients SEP. L'âge de début est inférieur à 18 ans. Le diagnostic positif était posé selon les critères de McDonald 2010. Une IRM cérébrale et médullaire était pratiquée avec étude du liquide cébrospinal. Le handicap était apprécié par l'EDSS (Expanded Disability Status Scale). Le traitement de fond était prescrit selon la forme clinique. **Résultats :** Nous avons collecté 21 patients, la prévalence de la SEP pédiatrique est de 4,88 %. Le sexe ratio (F/H) est de 3,3. L'âge moyen de début est de 15±3,65 ans. Le début mono-symptomatique était fréquent (66,6 %). L'IRM cérébrale a objectivé des hypersignaux péri ventriculaire (91 %), et du tronc cérébral (38 %). La forme récurrente rémittente était observée dans 87,5 %. Les interférons étaient prescrits dans 76%, le natalizumab dans 9,5 %. L'EDSS actuel des patients est supérieur à 6 dans 19 %. **Discussion :** Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et radiologiques sont semblables à celles de la littérature. À ce jour, il n'y a pas eu d'essais contrôlés randomisés des traitements de fond dans la population pédiatrique, leur utilisation est basée principalement sur plusieurs essais cliniques chez l'adulte et de petites études rétrospectives. **Conclusion :** Au cours de la SEP de l'enfant, le dysfonctionnement fonctionnel et cognitif interfère avec le rendement scolaire. Un début de traitement le plus tôt possible pourrait améliorer la qualité de vie des jeunes patients.

>>> Mots-clés :

Épidémiologie, Tlemcen, Sclérose en plaques pédiatrique, pronostic.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a disease of the young adult, but its onset in childhood is frequently observed. In recent years a number of networks have been involved in advancing the management of this disease in the child. **Objectives :** Describe the clinical, paraclinical characteristics of pediatric MS, appreciate the response to different treatments, and describe the evolutionary profile. **Patients and methods:** Prospective and retrospective study of MS patients starting age less than 18 years. The positive diagnosis was based on the criteria of McDonald 2010. Cerebral and medullary MRI was performed with cerebrospinal fluid study. The disability was assessed by the EDSS expanded disability status scale. Background treatment was prescribed according to the clinical form. **Results :** We collected 21 patients, the prevalence of pediatric MS was 4.88%. The sex ratio (F/M) 3.3. The mean age at onset of 15.365 years. The mono-symptomatic onset was frequent (66.6%). Cerebral MRI revealed peri-ventricular hypersignals (91%), and brain stem (38%). The relapsing remitting form was observed in 87.5%. Interferons were prescribed in 76%, natalizumab in 9.5%. The current EDSS of patients is more than 6 in 19%. **Discussion:** Epidemiological, clinical and radiological characteristics are similar to those in the literature. To date, there have been no randomized controlled trials of background treatments in the pediatric population, their use is based primarily on several clinical trials in adults and small retrospective studies. **Conclusion:** In childhood MS, functional and cognitive dysfunction interferes with academic performance. Starting treatment as early as possible could improve the quality of life of young patients.

>>> Key-words :

Epidemiology, Tlemcen, Pediatric sclerosis, prognosis.

Introduction :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire, démyélinisante et neuro-dégénérative touchant la substance blanche du système nerveux central, associée à une atteinte de la substance grise. Elle affecte environ 2,5 millions de personnes dans le monde. Elle représente la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte. Longtemps considérée comme une maladie de l'adulte jeune, mais son début dans l'enfance est fréquemment observé. La SEP pédiatrique (SEP P) est définie par un début avant l'âge de 18 ans. Au cours de ces dernières années, un certain nombre de réseaux a participé à faire avancer la prise en charge de cette maladie chez l'enfant.

Objectifs :

- Décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques.
- Apprécier la réponse aux différents traitements.
- Décrire le profil évolutif.

Patients et méthodes :

Notre étude est descriptive transversale à visée comparative, s'étendant sur une durée de 10 ans (de Janvier 2007 à Janvier 2017), effectuée au service de Neurologie du CHU Tlemcen : service de référence pour la prise en charge de maladies neurologiques en général et

particulièrement la SEP. Les patients SEP inclus dans l'étude sont ceux dont l'âge de début est inférieur à 18 ans. Une IRM cérébrale et médullaire de même qu'une ponction lombaire ont été pratiquées. Le diagnostic positif était posé selon les critères de McDonald de 2005 et 2010 ^(1,2,3). Le handicap était apprécié par l'expanded disability status scale (EDSS). Le dosage de la vitamine D était réalisé. Le traitement de fond était prescrit selon la forme clinique. Le temps nécessaire pour atteindre le niveau de handicap résiduel (EDSS6) a été évalué pour l'ensemble de l'échantillon, par l'analyse de survie de Kaplan et Meier. L'analyse statistique était faite par le logiciel SPSS 17.0.

Résultats :

Au Service de neurologie CHU Tlemcen sont suivis 430 patients atteints de SEP, dont 25 patients présentent une SEP P. La prévalence est estimée à 5,81 %. Le délai moyen pour poser le diagnostic était de $1 \pm 7,3$ mois. Aucun cas n'a été diagnostiqué avant l'âge de 10 ans. Le sexe ratio est de 1 avant l'âge de 12 ans et augmente avec l'âge atteignant 3,7. Le début mono-symptomatique était le plus fréquent (68%), représenté essentiellement par la névrite optique rétrobulbaire (24%). L'Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) n'était retrouvée que dans un seul cas (4%).

	Début <12 ans	Début 12-18 ans	Total patients
Nombre	6	19	25
Sexe ratio F/H	1	3,75	2,57
Sexe féminin	3(50%)	15(79%)	18(72%),
Sexe masculin	3(50%)	4(21%),	7(28%),
Age de début	10.12 ± 2.0 (10-11)	14.8 ± 1.43 (12-17)	13.47 ± 2.88 (10-17)
Histoire familiale de SEP	0	1(5%)	1(4%)
Allaitement maternel			
1-6mois	1(16,6%)	5(26%)	6(24%)
6-12mois	3(50%)	9(47%)	12(48%)
>12 mois	2(33,3%)	5(26%)	7(28%)
Tabagisme passif	2(33,3%)	10(52,6%)	12(48%)
Mode de début			
Mono-symptomatique (68%)			
NORB	1(16,6%)	5(26%)	6(24%)
Signes moteurs	2(33,3%)	4(21%)	6(24%)
Atteinte T.C	1(16,6%)	3(15%)	4(16%)
Crises épilepsie	0	2(10%)	2(8%)

Poly-symptomatique (32%)	1(16,6%)	3(37,5%)	4(32%)
NORB+signes moteurs signes moteurs+Atteinte T.C	1(16,6%)	1(5%)	2(8%)
Encéphalomyélite aiguë disséminée(EMAD)	1(11%)		1(4%)

Tableau I : Caractéristiques démographiques et cliniques. NORB : névrite optique rétrobulbaire, T.C : tronc cérébral

À l'IRM cérébrale, les lésions périventriculaires et supratentorielles étaient les plus fréquentes. Les bandes oligoclonales et l'index Ig G était élevé dans la presque totalité des patients. La vitamine D était déficiente dans 68%.

	Début <12 ans	Début 12-18 ans	Total patients
Lésions IRM cérébrale			
Supra-tentorielles	6(100%)	17(89%)	23(92%)
Peri-ventriculaires	6(100%)	18(94%)	24(96%)
Tronc cérébral	3(50%)	11(57%)	14(56%)
Cérébelleuses	2(33%)	10(52%)	12(48%)
Sous-corticales	0	08(42%)	08(32%)
Lésions IRM médullaire			
	4(66%)	12(63%)	20(80%)
Liquide cérébro-spinal			
BOC présents	6(100%)	18(94%)	24(96%)
Index Ig G élevé	6(100%)	18(94%)	24(96%)
Taux			
25-hydroxyvitamine D bas	4(66%)	13(68%)	17(68%)

Tableau II : Caractéristiques paracliniques. BOC : Bandes Oligoclonales

84% de nos patients ont reçu un traitement à base d'interféron dans ses trois formes et 8% ont refusé le traitement.

	Début <12 ans	Début 12-18 ans	Total patients
Interferon	4(66,6%)	17(89%)	21(84%)
immunosuppresseur	0	1(5,2%)	1(4%)
natalizumab	0	1(5,2%)	1(4%)
refus	2(33,3%)	0	2(8%)

Tableau III : Traitement

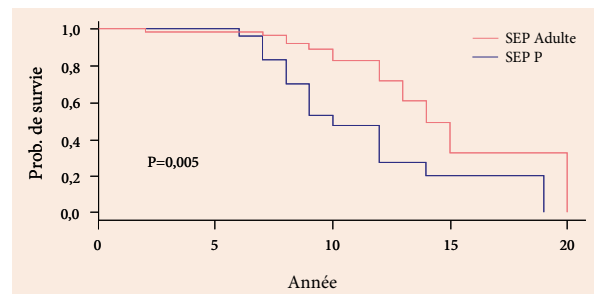
1- Évolution des poussées

Évolution	
Intervalle P1-P2	
Début <12 ans	12-60mois
Début 12-18 ans	6-48mois
Nbre P 2A	
Début <12 ans	0-2
Début 12-18 ans	0-4
EDSS actuel	
Début <12 ans	4-6
Début 12-18 ans	4-7.5

Tableau IV : Évolution

Intervalle P1-P2 : intervalle entre première et deuxième poussée. NbreP2 : nombre de poussées les deux premières années.

2- Durée moyenne d'atteinte du handicap résiduel : EDSS6.



Le temps d'atteinte de l'EDSS 6 était de 10 ans dans la SEP P et 16 ans dans la SEP de l'adulte.

Discussion :

Notre étude est la première réalisée sur la SEP P dans la ville de Tlemcen. La prévalence hospitalière retrouvée est proche de celle des données de la littérature. Dans notre série, aucun cas n'a été diagnostiqué avant l'âge de 10 ans. L'âge moyen d'apparition était de 13,5 ans, ce qui est comparable à la plupart des séries de SEP P où l'âge moyen d'apparition se situe entre 8 et 14 ans et le groupe d'âge jeune (<10 ans ou 12 ans) représente 15-20% des cohortes (2,3).

La répartition par âge affecte d'autres variables décrites dans les cohortes telles que le sexe ratio qui augmente avec l'âge et qui passe de 1,2 à 3 ; suggérant une plus grande influence de la puberté. Le sexe ratio retrouvé dans notre étude, est similaire à celui de l'étude Makri et al. et Draï et al., ainsi que l'étude turque ^(5,6,7).

L'allaitement maternel pendant au moins 4 mois pourrait baisser le risque de SEP P ⁽⁸⁾. Une étude récente a trouvé une association significative entre la SEP et l'absence de l'allaitement maternel en Italie. Le taux de l'allaitement maternel de moins de 6 mois dans notre étude était plus élevé (24%) . Des études bien approfondies sont nécessaires pour déterminer son rôle dans la SEP P.

Le tabagisme et la SEP ont été associés, mais peu de données sont disponibles sur le rôle de l'exposition passive au tabac, en particulier chez les enfants ⁽⁹⁾. Une étude de cas-témoins a constaté que le risque de poussées était deux fois plus élevé chez les enfants exposés au tabagisme des parents par rapport aux enfants qui ont des parents non-fumeurs, et était encore plus élevé avec une exposition de 10 ans ou plus ⁽⁶⁾. Dans notre série, l'exposition au tabagisme des parents actuels ou passés était de 48%, un taux similaire à l'étude turque ⁽⁷⁾.

Les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D ont été associés à certains paramètres dans la forme adulte de la SEP tels que le nombre de poussées, l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM et la progression du handicap ⁽¹⁰⁾. La carence en vitamine D est également fréquente dans la SEP P, ses taux sériques bas sont associés à l'augmentation du nombre de poussées. Dans notre série, les taux bas de vitamine D ont été trouvés dans 68,5% des cas, plus fréquents que les prévalences déclarées chez les enfants turcs ⁽¹¹⁾.

Selon Banwell et al. ⁽¹²⁾, le début mono-symptomatique était plus fréquent chez les patients européens, qu'en Amérique du Nord et du Sud, pouvant suggérer l'influence de facteurs génétiques, géographiques et / ou facteurs environnementaux sur la présentation de la SEP P.

Les symptômes initiaux de la SEP P varient considérablement selon les études. Une revue de quatre études prospectives a conclu à la prédominance de l'atteinte cérébelleuse dans 28%, sensorielle dans 27%, motrice dans 27%, le tronc cérébral chez 22% et les nerfs optiques chez 20% des patients ⁽¹³⁾. Alors que dans notre étude, la NORB était la plus fréquente suivie des signes moteurs et de l'atteinte du tronc cérébral. La NORB était présente dans 19%, semblable à l'étude multicentrique ⁽⁵⁾ alors que dans l'étude de Blida ⁽⁶⁾ la NORB était de 16,5%. Dans

une étude marocaine, des résultats similaires ont été trouvés avec une déficience motrice moins importante ⁽¹⁴⁾. La comparaison entre les études est compliquée car certaines sont basées sur des symptômes tandis que d'autres s'appuient sur les résultats de l'examen neurologique.

La présentation poly symptomatique est fréquente dans la SEP P et encore plus chez les jeunes enfants par rapport aux adolescents ^(13,15). Dans notre série, celle-ci est de 38% et avait tendance à être plus fréquente dans le groupe 12-18 ans. Dans la littérature, il y a peu d'études qui rapportent le mode de début poly symptomatique. Elles sont principalement du Canada, des États-Unis et de l'Amérique du Sud ^(4,12). Les premières poussées mono focales signalées étaient plus fréquentes chez les patients Européens qu'en Amérique du Nord et du Sud, confirmant ainsi l'influence des facteurs génétiques, géographiques et/ ou facteurs environnementaux sur la présentation de la SEP P.

Un diagnostic initial d'EMAD peut être le premier épisode de SEP P en particulier chez les patients plus jeunes, dans notre étude un seul cas a été retrouvé, alors que dans la littérature, il est fréquemment observé ^(7,16). Bien que la fatigue soit l'un des symptômes les plus fréquents, elle affecte jusqu'à 76% des patients SEP P ⁽¹⁷⁾, elle est restée un symptôme méconnu ou sous-estimé chez nos patients.

Le taux annuel de poussées dans la SEP P est plus élevé que celui de la SEP de l'adulte ; une tendance qui persiste pendant les 6 premières années de la maladie, ce qui est peut-être expliqué par le caractère actif et la nature inflammatoire de la maladie à cet âge ⁽¹⁸⁾. Le délai entre la première et deuxième poussée dans la SEP P varie selon les groupes d'âge, il se situe entre 11 et 71 mois.

Dans notre série, l'intervalle entre les deux premières poussées était plus long chez les patients atteints de SEP P à début précoce que chez les patients atteints de SEP P plus tardive (48 contre 60 mois), mais toujours plus court ⁽¹⁹⁾.

Le taux de handicap s'accumule plus lentement dans la SEP P que dans la forme adulte ^(20,21). L'augmentation du nombre de poussées dans une cohorte pédiatrique multi-ethnique par rapport à la SEP de l'adulte a été signalée ; cependant, le groupe pédiatrique n'avait pas le même degré d'invalidité que les adultes ⁽²²⁾. Dans une autre étude, l'incapacité physique permanente s'est développée chez seulement 15% des patients sur une durée 5 ans ⁽²³⁾. Dans notre série, le taux d'atteinte du handicap (EDSS 3 et 6) était plus rapide que la SEP de l'adulte.

Les critères de McDonald 2010 permettent le diagnostic précoce de la SEP P^(1,2). Les enfants atteints de SEP peuvent avoir une charge lésionnelle importante lors de l'IRM cérébrale initiale en particulier dans le tronc cérébral et le cervelet⁽²⁴⁾. Dans notre étude, l'IRM cérébrale a objectivé des lésions supra-tentorielles dans plus de 90%, et des lésions du tronc cérébral et de la moelle épinière chez environ les deux tiers des patients. Des lésions corticales / juxtacorticales ont été observées respectivement dans 64% et 57% des cas dans l'étude de Mikaeloff⁽¹⁶⁾. La fréquence des lésions infra-tentorielles et de la moelle épinière étaient particulièrement élevées chez les jeunes enfants de notre série, semblable aux taux rapportés dans certaines études^(25,26), mais plus élevée que d'autres⁽¹⁶⁾.

Aucun essai contrôlé randomisé n'existe dans la SEP P, mais les données recueillies à partir de petites études rétrospectives et observationnelles chez les enfants suggèrent que l'interféron bêta (IFN- β) a un taux d'innocuité et d'efficacité similaire à celui de la population adulte. Selon le groupe d'étude international sur la SEP P, IFN- β doit être considéré comme une thérapie de première ligne en cas de forme rémittente⁽²⁷⁾. Cela a été fait dans 66% de notre série.

Deux publications ont décrit l'utilisation du natalizumab chez quatre enfants présentant une SEP P très active ou une mauvaise tolérance aux traitements de première ligne^(28,29) ; une autre étude a été menée sur 24 patients en 2010, et les résultats étaient favorables⁽³⁰⁾. Le natalizumab a été utilisé chez un seul patient de notre série, on a observé une régression significative du nombre de poussées et l'amélioration de son handicap.

À ce jour, il n'y a pas eu d'essais contrôlés randomisés de traitements de fond dans la population pédiatrique, et l'utilisation de ces traitements est principalement basée sur plusieurs essais cliniques chez l'adulte et de petites études rétrospectives⁽⁶⁾.

Conclusion :

La SEP P est une réalité clinique rare. Les résultats retrouvés dans notre étude sont semblables à ceux de la littérature. Chez nos patients l'accumulation du handicap était plus rapide que la forme de l'adulte, pouvant interférer avec le rendement scolaire actuel et futur de l'enfant. L'atteinte plus courte du déficit résiduel est probablement en rapport avec le caractère « agressif » de la SEP dans les pays du Maghreb. Notre échantillon est petit, des études multicentriques sont nécessaires afin de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la SEP P en Algérie.

Conflit d'intérêt :

Aucun.

Date de soumission :

17 Novembre 2017

Références

- 1-Polman.H, Reingold C, Banwell et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*.2011 vol. 69, no. 2, pp. 292–302.
- 2-Polman.H, Reingold C, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*.2005 vol. 58, no. 2, pp840-846.
- 3-Sadaka.Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson.HM, Arnold DL, Narayanan S, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(2):211e23.
- 4-Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois. M, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*.2007;356(25):2603-13.
- 5-Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009;15(5):627-31
- 6-Makri et al: SEP pédiatrique en Algérie congrès maghrébin de neurologie 2016
- 7-Drai et al caractéristique de la SEP pédiatrique dans la ville de Blida. Congrès maghrébin de neurologie 2016.
- 8-UnsalY, Banu A, Kivilcim G. The turkish pediatric multiple sclerosis study group : characteristics of multiple sclerosis : the turkish pediatric multiple sclerosis database. *European journal of pediatric neurology*. 2017.21:864-872.
- 9-Conradi S, Malzahn U, Paul F, Quill S, Harms L, Then Bergh F, et al. Breastfeeding is associated with lower risk for multiple sclerosis. *Mult Scler*.2013.19(5):553e8.
- 10-Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*.2007;130(Pt 10):2589e95.
- 11-Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A-L, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010.68(2):193e203.
- 12-Oden Akman A, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Cayci B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int*.2011.53(6):968e73.
- 13- Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenembaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serology's in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol*.2007.6(9):773e81.
- 14-Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, Ness J, Chabas D, Kuntz N, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009.5(11):621e31.
- 15-Araoui-Houssaini .A et al SEP a début pédiatrique au Maroc. *Revue neurologique*.2012.01.4.043.
- 16-Banwell.B, Ghezzi.A, Bar-Or.A, Mikaeloff.Y, Tardieu.M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6(10):887e902.
- 17- Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006. 118(3):1133e9.
- 18-Carroll S, Chalder T, Hemingway C, Heyman I, Moss-Morris R. Understanding fatigue in paediatric multiple sclerosis: a systematic review of clinical and psychosocial factors. *Dev Med Child Neurol*.2016.58(3):229e39.

19-Benson LA, Healy BC, Gorman MP, Baruch NF, Gholipour T, Musalam A, et al. Elevated relapse rates in pediatric compared to adult MS persist for at least 6 years. *Mult Scler Relat Disord* .2014.3(2):186-93.

20-Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(1):54-9.

21-Langille MM, Islam T, Burnett M, Amezcua L. Clinical characteristics of pediatric-onset and adult-onset multiple sclerosis in Hispanic Americans. *J Child Neurol* .2016.31(8) :1068 -73.

22-Stark W, Huppke P, Gartner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German centre for multiple sclerosis in childhood and adolescence. *J Neurol* 2008.255(Suppl):119-22.

23-Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* .2009.66(1):54-9.

24-Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261-7.

25-Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on

brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol*..2009;66(8):967-71.

26-Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol*.2014;21(4):654-9.

27-Stark W, Huppke P, Gartner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German centre for multiple sclerosis in childhood and adolescence. *J Neurol* .2008;255(Suppl):119e22.

28-Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* .2012;18(1):116-27.

29- Borriello G., Prosperini L., Luchetti A., Pozzilli C. (2009) Natalizumab treatment in pediatric multiple sclerosis: a case report *Eur J Paediatr Neurol* 13: 67-71.

30-Huppke P, Stark W, Zurcher C., Huppke B., Bruck W., Gartner J. (2008) Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol* 65: 1655-1658 .31-Yeh.A.Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Sep; 3(5): 293-299.32- Yeh. A. "Current therapeutic options in pediatric multiple sclerosis," *Current Treatment Options in Neurology*.2011 vol. 13, no. 6, pp. 544-559.

PRATIMEDIC
Le logiciel pour une gestion optimale de votre cabinet médical

Logiciel de gestion pour cabinet médical
pour toutes les spécialités

Contactez-Nous
+213 (0) 25 21 38 20 / +213 (0) 553 63 49 05 / 791 72 17 69
www.mbwebsolutiondz.com
info@mbwebsolutiondz.com

Patients / Consultation
Patients +
Ordonnance
Agenda
Statistiques
Médicaments