

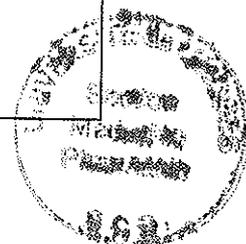
UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Pharmacie

Année 2001



THESE N° 320/1

SCLEROSE EN PLAQUES : TRAITEMENT PAR LES
INTERFERONS BETA – EFFETS INDESIRABLES ET
LEUR GESTION



THESE

Pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le lundi 28 Mai 2001

par

Emiria RANDRIATOAMANANA épouse HUILLET

Née le 18 Octobre 1975 à Banjarmasin (INDONESIE)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame Martine LARTIGUE, Maître de conférences.....-Président
Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD.....-Juge
Monsieur le Professeur Jean-Marie MEUNIER.....-Juge
Monsieur le Docteur Michel MILORD.....-Juge
Monsieur Philippe BLONDEAU, Pharmacien.....-Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS : Madame le Professeur CHULIA Dominique
Monsieur COMBY Francis Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
OUDARD Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

REMERCIEMENTS

A Madame Martine LARTIGUE

Maître de conférences des Laboratoires de Pharmacodynamie

qui nous a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

C'est avec spontanéité que vous avez accepté de nous aider à réaliser cette thèse. Vous avez consacré votre temps pour nous conseiller et diriger notre travail avec rigueur.

Nous vous prions de trouver dans ces quelques mots le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A Messieurs les membres du jury

Monsieur Jacques BUXERAUD
Professeur des Universités de Chimie Organique, Limoges

Monsieur Jean Marie MEUNIER
Professeur des Universités de physiologie, Caen

Monsieur Philippe BLONDEAU
Pharmacien titulaire à Limoges
Maître de stage

qui nous ont fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'avoir accepté de juger notre travail.

A Monsieur le Docteur M. MILORD
Neurologue à la clinique du Colombier

Vous avez accepté de nous guider dans ce travail. Au cours de nos rencontres nous avons pu apprécier l'accueil que vous nous avez réservé.

Vous nous faites aujourd'hui le grand plaisir et l'honneur de juger notre thèse.

A mes parents ,

Ce n'est pas juste un remerciement que je vous dois pour la réalisation de cette thèse. Il faut plus d'une page pour vous exprimer toute ma reconnaissance parce que durant ces longues années d'étude passées sur les bancs de la Faculté de Pharmacie, sans vous je n'aurais jamais su à quel point la patience et le travail ont un prix. Mais cette thèse marque l'aboutissement d'un travail en équipe dans lequel vous vous êtes complètement investis chacun à votre manière. Je tiens donc à vous dédier cette thèse qui est aussi la vôtre, merci beaucoup.

A mon époux Julien,

Je tiens à te remercier pour ta patience durant ces mois de travail. Ton optimisme et ton caractère jovial m'ont encouragée tout le long de mes recherches et cela n'a pas dû être facile tous les jours. J'espère que tu continueras à être fière de moi.

A mon frère aîné Richard,

Je veux que tu saches combien tu as compté dans la réalisation de cette thèse. En effet malgré la distance, tu n'as pas hésité à me conseiller par téléphone. Et je t'en remercierai jamais assez.

A Elisabeth,

Je tiens à te remercier d'avoir été là pendant ces six années d'étude, sans toi je me serais ennuyée. Je n'oublierai jamais les très bons moments passés ensemble et les moments plus durs où tu as été géniale, encore merci Elie.

A toute ma famille et ma belle famille qui ont été présentes dans ma vie et qui ont chacune à leur manière participer à la réalisation de cette thèse.

A tous mes amis fidèles qui ont été présents pour me soutenir et à toutes les personnes que j'ai été amenée à rencontrer et qui ont cru en ma réussite.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

La Maladie de la Sclérose en Plaques (SEP)

- 1- Définition
- 2- Epidémiologie-étiologie
- 3- Anatomopathologie
- 4- Etude clinique et diagnostic
- 5- Traitement

DEUXIEME PARTIE

Les événements indésirables liés au traitement par les interférons béta

- 1- Présentation des interférons béta (IFNs β)
- 2- Les effets indésirables liés aux IFNs β
- 3- Cas clinique

TROISIEME PARTIE

Comment gérer les événements indésirables liés au traitement par les interférons béta ?

- 1- Introduction
- 2- Gérer les effets indésirables les plus fréquents

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La Sclérose en plaques (SEP) fut décrite pour la première fois par CHARCOT en 1865. A l'heure actuelle son étiologie demeure inconnue. Cependant l'amélioration des connaissances physiopathologiques permet de mieux comprendre la symptomatologie de la maladie.

L'arrivée des interférons béta (IFNs β) constitue un progrès thérapeutique majeur, plus spécialement sur les formes de SEP évoluant par poussées.

Le premier IFN β recombinant mis sur le marché en 1995 est le BETAFERON® (IFN β 1b), puis vient l' IFN β 1a, AVONEX® en 1997, et dernièrement REBIF® (IFN β 1a) en 1998. En outre, en 1999 il y a eu une extension d'AMM de l' IFN β 1b aux formes de la maladie secondairement progressive.

Les événements indésirables liés aux IFNs β sont nombreux mais s'estompent généralement au cours du traitement. La tolérance des trois médicaments est bonne et ne pose aucun problème majeur car on s'applique à gérer les effets secondaires.

Il est nécessaire de bien informer les malades à la possibilité d'apparition de ces effets. Il faut aussi une « éducation » des malades quant aux techniques de préparation des produits et d'auto-injection.

Première partie :

La maladie de la sclérose en
plaques (SEP)

PLAN

DEFINITION

- I- Découverte de la maladie
- II- Qu'est-ce que la Sclérose en plaques ?
- III- Evolution et pronostic de la maladie

ETIOLOGIE-EPIDEMIOLOGIE

- I- Etude épidémiologique
- II- Etiologie

ANATOMO-PATHOLOGIE

- I- Rappels sur le système nerveux
- II- Aspect neuropathologique
 - II-1- processus de démyélinisation
 - II-2- remyélinisation
 - II-3- gliose astrocytaire
- III- Aspect immunologique
 - III-1- introduction
 - III-2- hypothèse auto-immunitaire

DIAGNOSTIC ET ETUDE CLINIQUE

- I- Diagnostic
- II- Symptômes cliniques
 - II-1- troubles moteurs
 - II-2- troubles visuels
 - II-3- troubles sensitifs
 - II-4- troubles cérébelleux

II-5- autres troubles

TRAITEMENT

- I- Traitement de la poussée
- II- Traitement de fond
 - II-1- les immunomodulateurs
 - II-2- les immunosuppresseurs
- III- Traitement symptomatique
 - III-1- fonctions motrices
 - III-2- spasmes
 - III-3- tremblements
 - III-4- douleurs
 - III-5- troubles vésico-sphinctériens
 - III-5- fatigue

DEFINITION

I- Découverte de la maladie [8, 10, 13, 35, 45, 51]

Ce fut Jean CRUVEILHER en 1829-1835 qui observa puis décrivit pour la première fois des îlots de sclérose dans la moelle épinière d'une patiente atteinte d'une maladie auto-immune (MAI).

Mais il a fallu attendre 1868 pour que le médecin Jean Martin CHARCOT de l'hôpital de la Salpêtrière isole de façon anatomo-pathologique l'affection qu'il baptisa « *Sclérose en Plaques* » (*SEP*).

Sclérose en plaques est l'appellation universelle utilisée depuis plus de 100 ans pour désigner les lésions observées dans le système nerveux central.

Le mot *plaques* signifie que le système nerveux central, plus précisément la substance blanche, est parsemée de foyers pathologiques.

Le mot *sclérose* exprime la cicatrice du foyer.

Ce dernier est caractérisé auparavant par une nécrose de la myéline.

Ceci entraîne la perturbation de plusieurs fonctions (motrices et sensibles) assurées par l'axone.

Cette perturbation a lieu lors de l'installation et de l'évolution des foyers mais aussi lors des rétablissements de fonction une fois les foyers cicatrisés.

II- Qu'est-ce que la sclérose en plaques ? [8, 13, 35, 45, 51]

La SEP est une maladie neuro-dégénérative évoluant de façon chronique et qui débute le plus souvent chez l'adulte jeune, de sexe féminin.

C'est une **maladie inflammatoire du système nerveux central**.

Ce processus d'inflammation s'attaque exclusivement aux gaines de myéline entourant les fibres nerveuses, ce qui a pour conséquence la formation de lésions.

Ces lésions neuropathologiques fondamentales dans la maladie apparaissent sous forme de plaques de démyélinisation, disséminées dans la substance blanche.

Elles sont un handicap à la vie quotidienne : perturbation de l'élocution, de la vue, des mouvements voire une paralysie complète , une incontinence urinaire...

L'existence de plaques, d'âges différents, montre que la **maladie évolue par poussées**.

En effet la SEP se caractérise par une succession de poussées cliniques qui correspondent à l'apparition de différents foyers de démyélinisation disséminés au sein de la substance blanche du système nerveux central.

La dissociation myéline-axonale (c'est-à-dire l'atteinte élective de la myéline et des oligodendrocytes avec respect des axones) n'est pas obligatoire. En effet, il peut exister une atteinte axonale dès les phases précoces de la maladie. Celle-ci est indépendante du processus inflammatoire mais secondaire à la démyélinisation prolongée.

Les poussées laissent des séquelles qui vont s'aggraver au fur et à mesure de la progression de la maladie. (c'est-à-dire : les poussées se répètent)

En pratique neurologique, la SEP représente une maladie imprévisible car nul ne peut prévoir qui sera touché ou non tant les facteurs responsables de cette affection sont nombreux et mal connus. De plus, la maladie évolue très différemment d'un malade à un autre et d'une période à l'autre chez le même malade.

III- Evolution et pronostic de la maladie [6, 10, 24, 35, 37, 52]

La poussée et la progression sont les deux phénomènes à la base de l'évolution de la maladie.

Une poussée est définie par l'apparition d'un nouveau signe clinique qui persiste au moins 24 à 48 heures.

On peut aussi observer :

- soit l'aggravation de symptômes préexistants
- soit la réapparition brusque de symptômes ayant disparus, stables depuis plus de 1 mois ou qui s'étaient améliorés.

Cette efflorescence de symptômes anciens et nouveaux est suivie d'une stabilisation ou d'une régression (ou rémission).

Le nombre de poussées n'a pas de valeur pronostique.

En revanche plus la durée des poussées est longue, plus les chances de voir une régression s'amenuise.

La progression est l'aggravation progressive des symptômes sur une période de plus de 6 mois.

Elle peut être considérée comme une poussée dont l'installation n'en finit pas.
(Muller, 1949)

La classification internationale des types évolutifs de SEP publiée en 1996 distingue quatre groupes (figure 1) :

La forme RR « relapsing remitting » c'est-à-dire la forme récurrente-rémittente, avec ou sans séquelles consécutives aux poussées.

Cette forme est la plus fréquente avec une succession de poussées qui sont séparées par des périodes de régression (de rémission) de durée imprévisible.

La forme PP « primary progressif », est marquée par une évolution d'emblée progressive.

Dans cette forme, le handicap évolue sans poussées individualisables.

La forme SP « secondary progressif » :

Dans cette forme SP, on observe après une phase initiale rémittente, une progression avec ou sans poussées, suivies de rémission mineure.

La forme PR « progressif relapsing » est marquée par la survenue de poussées vraies survenant sur un fond d'emblée progressif.

En fait dans cette forme PR, la maladie est progressive dès le début avec des poussées nettes suivies ou non de récupération et il apparaît une progression continue entre deux poussées.

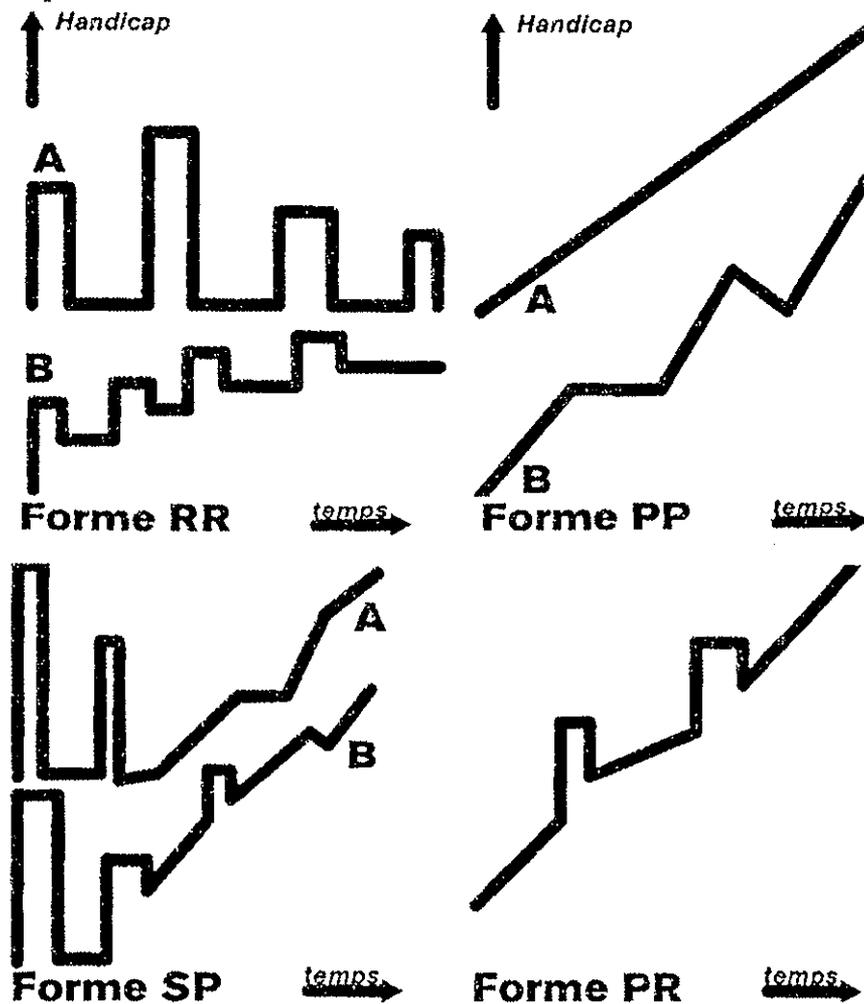


Figure 1 : les quatre groupes de la classification internationale

(courbes A et B : schémas d'évolution possible pour chaque forme de SEP)

L'évolution par poussées régressives est caractéristique de la SEP alors que les formes progressives sont beaucoup plus rares.

Cette évolution est typiquement discontinue :

- Le début de la maladie est caractérisé par la constitution d'un foyer inflammatoire qui met hors fonction une voie nerveuse.

Ceci induit l'apparition des symptômes qui caractérisent la poussée.

La 1^{ère} poussée passe généralement plus ou moins inaperçue et souvent elle n'est diagnostiquée que lors d'une poussée ultérieure, au cours d'un interrogatoire.

Dans le début de la maladie, 45 à 65% des cas présentent des signes isolés comme la faiblesse musculaire à l'effort.

Puis la neuropathie optique s'installe rapidement dans 22% des cas et les paresthésies dans 26% des cas.

Le malade devient plurisymptomatique après 5 ans d'évolution.

- La 1^{ère} phase de la maladie est suivie par une stabilisation puis une régression des troubles. La régression se produit lors de la cicatrisation du foyer lésionnel avec ou sans remyélinisation.
- Plus ou moins rapidement, d'autres poussées vont survenir sans signes précurseurs. En général la récupération est moins bonne au cours des poussées ultérieures. Ces poussées sont la conséquence d'une reprise du processus inflammatoire au niveau du même foyer ou d'une multiplication de lésions étagées sur une même voie nerveuse. L'axone sera complètement détruit et il apparaît alors un syndrome permanent. (lésions irréversibles)

L'évolution de la maladie est marquée par l'installation de déficits neurologiques qui régressent de moins en moins bien et au fil des années le malade devient tétraplégique avec des troubles de motricité (difficulté de coordonner les mouvements des membres supérieurs). Notons que la moitié des patients ont un handicap modéré à la marche après 7 ans et nécessitent une aide 15 ans après le début de la maladie.

Le pronostic de la maladie est difficile à établir dès le début de l'affection. (tableau 1)

Lorsque la maladie débute avant 40 ans, qu'elle induit un trouble sensitif ou une neuropathie optique et qu'il n'y a pas de handicap à 5 ans : il s'agit d'un bon pronostic.

Au contraire, un début de maladie après 40 ans, des poussées rapprochées, l'existence de séquelles neurologiques dès les premières poussées, une évolution rapidement progressive du déficit neurologique permanent avec atteinte motrice, cérébelleuse ou sphinctérienne seraient de mauvais pronostic.

Cependant il faut bien préciser aux malades diagnostiqués que l'évolution varie selon chaque cas individuel.

<u>Facteurs pronostiques</u>	<u>Bon pronostic</u>	<u>Mauvais pronostic</u>
<i>Age de début</i>	<40 ans	>40 ans
<i>Sexe</i>	Femmes	Hommes
<i>Forme clinique</i>	Rémittente	Progressive
<i>Symptômes</i>	NO, trouble sensitif	Trouble moteur, cérébelleux ou sphinctérien
<i>1^{ère} poussée</i>	Sans séquelles	Avec séquelles
<i>Délai entre 1^{ère} et 2^{ème} poussée</i>	Longue	Courte
<i>Handicap à 5 ans</i>	Léger	Important

Tableau 1 : Facteur pronostique de la SEP [52]

ETIOLOGIE EPIDEMIOLOGIE

INTRODUCTION :

Certes, la SEP a été décrite par le Professeur CHARCOT il y a plus d'une centaine d'années mais sa cause demeure encore inconnue.

Des études biologiques et épidémiologiques ont démontré le rôle joué par les facteurs tant endogènes qu'exogènes dans le développement de la maladie.

L'étiologie relèverait de la conjonction d'un facteur environnemental et d'un facteur génétique.

Le nombre de gènes impliqués dans la prédisposition génétique à la SEP ainsi que leur mode de transmission sont inconnus. Le seul locus de prédisposition identifié à ce jour est le système HLA.

I- Etude épidémiologie [2, 9, 35]

La SEP est une pathogénie qui touche les jeunes adultes ; l'âge moyen d'apparition étant de 20 à 40 ans dans 70% des cas. Cependant les formes pédiatriques ainsi que les formes d'apparition tardive existent (avant 10 ans ou après 50 ans) mais ceci est exceptionnel.

La maladie touche plus fréquemment les femmes que les hommes : 3 femmes pour 2 hommes.

En France 1 sujet sur 2000 environ est touché par la maladie avec une variation de la prévalence comprise entre 6 et 64 pour 100 000 habitants.

Les études épidémiologiques ont montré une répartition géographique inégale de la maladie dans le monde.

On distingue des zones de forte , de moyenne et de faible prévalence selon la latitude :

- les zones de forte prévalence (>30 pour 100 000 habitants) correspondent aux zones situées au-dessus de 40° de latitude Nord et 30° de latitude Sud. On retrouve le nord de l'Europe, des Etats-Unis et le Canada.
- les zones de moyenne prévalence (entre 5 et 30 pour 100 000 habitants) On retrouve l'Europe du sud, le bassin méditerranéen, le sud des Etats-Unis et l'Australie.
- les zones de faible prévalence (<5 pour 100 000 habitants) Elles correspondent aux régions intertropicales.

Dans l'hémisphère nord, la prévalence augmente lorsqu'on s'éloigne de l'équateur.

Il faut noter qu'au sein d'une même zone, la prévalence peut varier selon les ethnies et les mouvements migratoires. En effet certaines ethnies sont souvent atteintes (Blancs Caucasiens) et d'autres épargnées (les Indiens d'Amérique et les Esquimaux).

Il est connu que le risque de développer la maladie chez les migrants est identique à celui de la population d'accueil si la migration a lieu avant 15 ans, ce risque est celui du pays d'origine si la migration a lieu après cet âge.

Ces données montreraient une période de latence (entre 5 et 20 ans) entre les 1^{ère} manifestations de la maladie et l'exposition aux facteurs de risque : ceci suppose donc un facteur environnemental dans la genèse de la SEP.

II- Etiologie [2, 24, 35, 46]

Les observations épidémiologiques permettent de suggérer le rôle de l'association d'un facteur environnemental et d'une susceptibilité génétique dans la survenue de la maladie.

La SEP pourrait ainsi être considérée comme une maladie auto-immune qui est déclenchée quand des agents pathogènes (par exemple un virus) induisent une réaction immunitaire faisant intervenir les lymphocytes T contre certains antigènes du système nerveux central et tout ceci chez un individu génétiquement prédisposé.

De ce fait la SEP nécessite la présence de composantes génétiques et environnementales pour se développer.

Le facteur génétique dans la SEP joue un rôle important et on parlera de gènes de prédisposition : en effet il existe une relation entre SEP et déterminant antigénique HLA de classe II puisque les personnes concernées par la maladie sont les plus fréquemment porteuses des allèles HLA DR2.

Il faut savoir qu'un individu possédant les gènes de prédisposition ne développera pas la maladie s'il n'est pas exposé à un facteur déclenchant dans l'environnement. Et inversement sans gènes de prédisposition le facteur lié à l'environnement reste sans effet.

De plus, un individu ayant un parent du 1^{er} degré atteint de la SEP a un risque multiplié par 20 à 50 de développer la maladie par rapport à la population générale.

Il se peut également que des facteurs environnementaux jouent un rôle fondamentale dans la pathogénie de la SEP. L'étude de déplacement de population a montré que les facteurs qui déterminent la prédisposition à la maladie étaient acquis avant l'âge de 15 ans.

Les individus qui se rendent d'une zone à haut risque de développer la SEP vers une zone à faible risque après l'âge de 15 ans conservent le risque de leurs pays d'origine.

Tandis que ceux qui ont migré avant l'âge de 15 ans auront un risque de développer la SEP proche de celui du pays d'accueil.

L'hypothèse infectieuse a également été suggérée mais on n'a toujours pas isolé un agent viral infectieux qui pourrait être impliqué dans la maladie.

Il a été observé que les pays les plus touchés par la SEP étaient ceux où les maladies infantiles survenaient tard. Ainsi la SEP est plus fréquente dans les pays industrialisés.

On pourrait penser que l'infection virale soit le premier événement de la maladie (par exemple le virus de la rougeole et celui de HTLV1 ont été incriminés) et à plus forte raison si cette infection survient tardivement.

Des études sérologiques systématiques ont été réalisées chez des malades atteints de la SEP. On a observé que le taux d'anticorps dirigés contre de nombreux virus notamment ceux qui sont responsables des maladies infantiles est anormalement élevé chez les patients atteints de la maladie, sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu être démontré.

Dans la SEP, l'implication du système immunitaire a été démontrée par l'augmentation de la synthèse intrathécale des immunoglobulines Ig G, A et M.

De même dans les lésions actives on trouve essentiellement des lymphocytes T et des macrophages activés, ce qui suggère un processus immunologique active.

Ainsi, la cause exacte de la maladie demeure toujours un mystère.

Cependant, on constate que certains facteurs sont toujours présents lors de la survenue de la SEP.

Actuellement la SEP est considérée comme une maladie auto-immune dont l'origine est en rapport probable avec un événement lié à l'environnement : c'est-à-dire la mise en présence avec un virus pendant l'enfance ou l'adolescence chez des sujets génétiquement prédisposés avec pour conséquence quelques années plus tard, une destruction auto-immune de la myéline, alors que l'agent causal a été éliminé.

ANATOMO-PATHOLOGIE

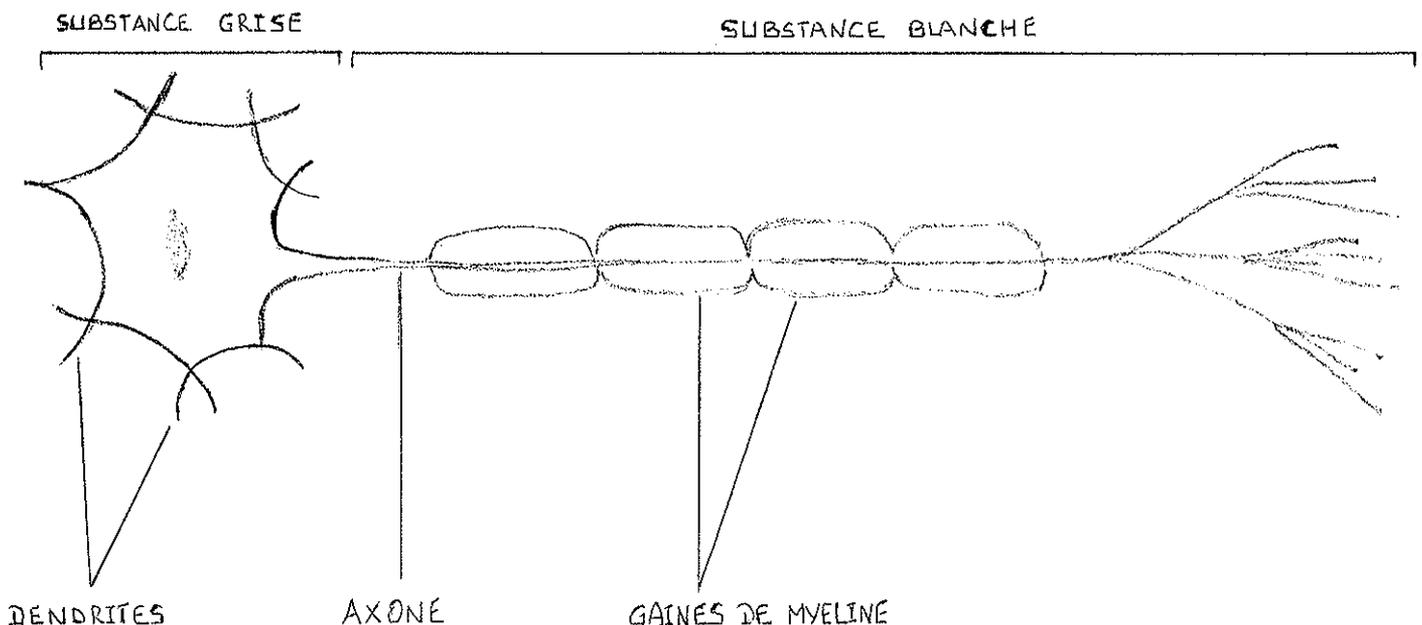
I- Rappels sur le système nerveux [22, 49]

Le système nerveux est divisé en deux grandes parties : le SNC (système nerveux central) et le SNP (système nerveux périphérique) et il possède deux principaux types de cellules: **la névroglie et les neurones.**

Le SNC comprend la moelle épinière et le cerveau.

La partie centrale de la moelle épinière est constituée de la substance grise, (corps cellulaires des neurones, dendrites) et de la substance blanche (les prolongements neuronaux ou axone).

Les neurones sont des cellules de conduction du système nerveux. Ils ont la particularité de ne pas se reproduire.



Les axones sont généralement entourés d'une gaine de myéline qui permet à l'influx nerveux de circuler rapidement (conduction saltatoire).

La myéline est un composé lipido-protéique.

Elle a une structure lamellaire, c'est-à-dire qu'elle forme des enveloppes multilamellaires autour des axones du SNC.

La myéline est constituée par les prolongements membranaires des oligodendrocytes (cellules gliales voir ultérieurement) qui forment la gaine de myéline.

Cette gaine est comparable à un isolant qui entoure les axones.

La névroglie constitue les cellules de soutien du système nerveux, on les appelle également les *cellules gliales*. Ces dernières constituent environ 40% du poids du cerveau.

On distingue 4 types cellulaires:

- les astrocytes (ou astroglie) apportent les nutriments aux neurones.
- les cellules épendymaires
- la microglie formée de cellules phagocytaires qui éliminent les déchets provenant de neurones lésés.
- les oligodendrocytes (ou oligodendroglie) soutiennent et isolent les axones en fabriquant les gaines de myéline.

II- Aspect neuropathologique [13, 33, 35, 38, 45, 53]

Depuis les descriptions anatomiques de Cruveilhier (1835-1842) et de Carswell(1838) et les descriptions cliniques de Charcot et de Vulpian (1868), les principaux caractères neuropathologiques de la SEP sont bien connus.

Ainsi la SEP est nettement distinguée des leucodystrophies par amyélinisation ou par hypo ou hypermyélinisation. Il s'agit de la principale des affections démyélinisantes caractérisées par la destruction isolée ou prédominante des gaines de myéline matures apparemment normales.

II-1- Processus de démyélinisation

La présence de lésions dans le SNC caractérise la maladie de la SEP.

Ces lésions, encore appelées **plaques** correspondent à des **zones bien définies de démyélinisation**.

- Les plaques sont nombreuses (sclérose multiple) et réparties de manière aléatoire dans la substance blanche du SNC avec une prédominance pour les régions périventriculaires, les nerfs optiques, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière.
- Les plaques ont une taille qui varie de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre.
- Leur forme et leur couleur sont également variables : on peut observer des plaques arrondies ou polycycliques jaunâtres ou gris rosées.

A noter que dans la SEP, les gaines de myéline sont électivement touchées et les axones épargnées au début de la maladie. Cependant, depuis peu, de nouveaux travaux élaborés par Pr B.TRAPP ont suggéré une atteinte axonale dès les phases précoces de la maladie.

Les plaques de démyélinisation se distinguent selon leur âge : les plaques anciennes et les plaques récentes.

Dans les lésions actives, ce sont les lymphocytes T et les macrophages activés qui sont essentiellement présents.

Dans les plaques anciennes, le processus de démyélinisation est terminé et laisse place à une gliose astrocytaire intense (voir plus loin).

Ce processus de démyélinisation est responsable d'un ralentissement voire du blocage de la conduction de l'influx nerveux.

Ceci est souvent réversible au début de la maladie grâce à une éventuelle et partielle remyélinisation.

Mais avec la succession des poussées le blocage de la conduction tend à devenir définitif.

II-2- remyélinisation

Après une démyélinisation de type inflammatoire, une remyélinisation partielle spontanée des lésions est possible.

Le délai entre le début d'une démyélinisation et l'apparition d'une remyélinisation est d'environ 1 mois.

Entre les poussées, la remyélinisation partielle ou totale joue un rôle dans la récupération de l'état clinique des patients. En effet en permettant la restauration de la conduction nerveuse, l'axone retrouve son activité physiologique.

Les cellules qui participent à la remyélinisation sont les oligodendrocytes matures et ses précurseurs qui sont observables autour des plaques.

II-3- gliose astrocytaire

Après une démyélinisation et une éventuelle remyélinisation, l'évolution normale se fait plutôt vers une gliose astrocytaire.

A la phase chronique, les lésions se caractérisent par :

- une raréfaction des oligodendrocytes. Dans ces lésions on ne retrouve ni macrophages, ni infiltrats inflammatoires.
- une gliose astrocytaire : c'est une réaction des astrocytes, caractérisée par la prolifération des cellules nerveuses et une augmentation de leur taille mais surtout par un développement considérable de leurs prolongements fibrillaires.

Ainsi il apparaît au niveau de la lésion un enchevêtrement de ces prolongements qui donnent la consistance ferme de la plaque (c'est pourquoi on parle de « sclérose »).

La gaine de myéline ainsi détruite est remplacée par du tissu fibreux.

III- Aspect immunologique [11, 22, 31, 32, 35, 39]

III-1- introduction

De nombreux arguments suggèrent l'intervention du système immunitaire dans la physiopathologie de la SEP.

En effet, histologiquement, on a une réaction inflammatoire de la substance blanche qui est infiltrée par des cellules inflammatoires mononuclées : il s'agit essentiellement de lymphocytes T et de macrophages mais aussi de plasmocytes qui sont surtout présents dans les plaques anciennes.

De plus la synthèse intrathécale d'immunoglobulines, en particulier d'Ig G, qui traduit une hyperactivité plasmocytaire et l'association de la maladie à la région HLA sont d'autres éléments en faveur d'une origine immunitaire.

L'effet bénéfique du traitement immunosuppresseur et immunomodulateur suggèrent également une activation du système immunitaire dans cette affection.

III-2- hypothèse auto-immunitaire

Actuellement, la sclérose en plaques est considérée comme une réaction immuno-pathologique de type auto-immune. Il est désormais admis qu'il existe un déséquilibre entre les lymphocytes Th1 et les lymphocytes Th2. (figure 2)

Dans le système nerveux central (SNC), la barrière hémato-encéphalique (BHE) est quasi-imperméable aux cellules, protéines et autres macromolécules du sang. Ce qui explique que les cellules immunitaires sont très peu nombreuses dans le cerveau.

Or chez les malades atteints de SEP on retrouve une certaine quantité de lymphocytes T et de lymphocytes B activés.

La BHE semble devenir perméable en réponse à des stimuli pathogènes, au cours d'une réaction inflammatoire ou d'une infection virale du SNC.

La rupture de cette barrière permettrait aux cellules immunitaires d'atteindre le parenchyme cérébral où a lieu la réaction inflammatoire.

III-2-1- dans le sang périphérique

Les lymphocytes T auxiliaires (ou helpers Th) sont activés par un agent viral présenté par les macrophages. Ils se différencient en Th1 et Th2 et libèrent soit des cytokines pro-inflammatoires (Th1) soit des cytokines anti-inflammatoires (Th2).

Pour franchir la BHE, les lymphocytes Th doivent adhérer à l'endothélium. Pour cela, il faut activer les molécules d'adhésion endothéliales et les molécules des ligands lymphocytaires. L'expression des molécules d'adhésion par les cellules de la BHE est directement induite par les cytokines pro-inflammatoires libérées et par l'activation du système lymphocytes-macrophages.

III-2-2- dans le système nerveux central

Dans le parenchyme cérébral, ce sont les cellules gliales (astrocytes et microgliales) qui se comportent comme des cellules présentatrices d'antigène et qui activent les lymphocytes Th. Ainsi il existe une communication entre les cellules du système immunitaire et celles du SNC.

Dans le cas de la SEP, les cellules gliales présentent aux lymphocytes T un auto-antigène de la myéline ressemblant à l'antigène viral.

Les lymphocytes Th activés se multiplient et stimulent les macrophages intracérébraux.

L'activation des lymphocytes Th entraîne la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, TNF alpha, IFN gamma, IL-6, IL-12) ou anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, TGF bêta).

L'interleukine 2 (IL-2) va participer à la différenciation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques (Tc) qui détruisent la myéline.

D'autres cytokines vont activer et différencier les lymphocytes B, ce qui déclenche la production d'anticorps et la lyse de la myéline.

L'IFN gamma et le TNF alpha sont les principales cytokines activatrices des macrophages. Ces derniers phagocytent la myéline et participent également à la réaction inflammatoire en libérant des cytokines (appelées monokines) telles que les TNF alpha et l'IL-1.

De plus ces macrophages libèrent des médiateurs en réponse aux agents infectieux. Ces médiateurs sont myélinotoxiques, on trouve le monoxyde d'azote (NO), des enzymes protéolytiques (protéases et phospholipases), des radicaux oxygénés.

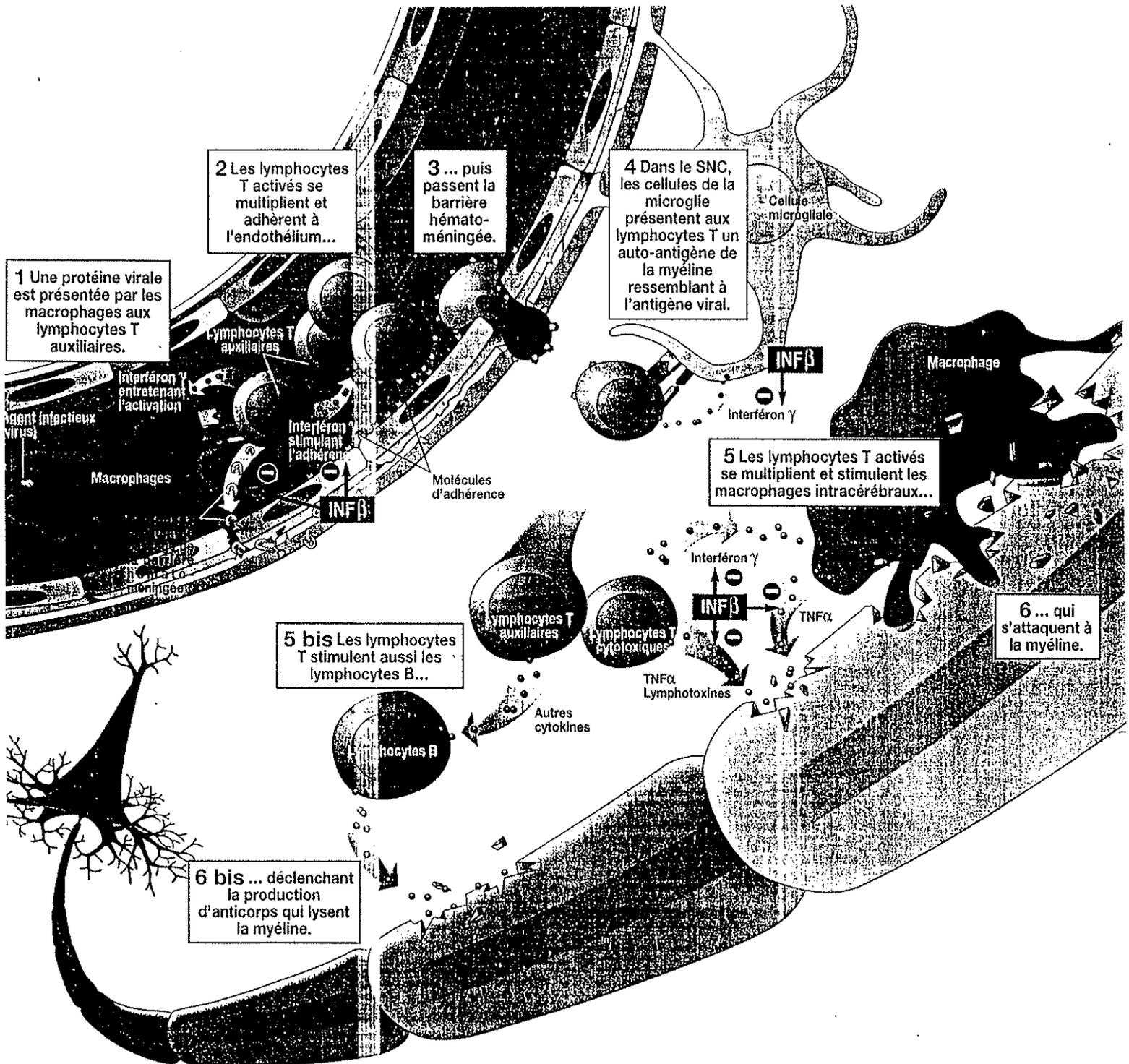


Figure2 : physiopathologie de la SEP.

Exemple d'hypothèse auto-immunitaire

DIAGNOSTIC ET ETUDE CLINIQUE

I- Diagnostic [15, 24, 43, 52]

Devant la multitude de symptômes qui apparaissent, qui régressent spontanément, ou qui peuvent faire penser à d'autres affections ; la SEP est une maladie dont le diagnostic certain est très difficile.

En effet il n'existe aucun test spécifique et on peut trouver à côté des SEP certaines, des SEP probables et des SEP possibles.

C'est pourquoi, tant que les arguments en faveur de la certitude d'une SEP sont insuffisants, la question du diagnostic doit rester ouverte et être reprise au fil de l'évolution de la maladie.

La première démarche est essentiellement clinique puis les constatations à l'examen clinique seront confortées par des examens complémentaires (IRM, potentiels évoqués, analyse du LCR).

L'examen neuropathologique du SNC permet de montrer l'existence de plusieurs lésions disséminées dans la substance blanche et deux critères de diagnostic sont pris en compte :

- le premier critère est la dissémination des lésions dans l'espace
Ce critère est mis en évidence par le fait que l'association de symptômes neurologiques ne peut être expliquée par une lésion unique.
En effet si une seule lésion était responsable, on aurait une lésion volumineuse.
- le deuxième critère de diagnostic est la dissémination des lésions dans le temps et cela signifie l'existence de poussées antérieures régressives.

Ces poussées doivent survenir à 2 moments distincts et être séparées d'au moins 1 mois. Les symptômes doivent persister au moins 24 heures.

Il est très important pour le praticien d'interroger le malade car les poussées qui sont apparues puis qui ont régressé n'ont pas obligatoirement fait l'objet d'une consultation médicale.

La qualité des signes inauguraux va également permettre d'orienter vers des examens complémentaires :

- le début de la maladie se traduit le plus souvent par un signe isolé qui est la faiblesse musculaire révélée parfois à l'effort. (40% des cas)
- des troubles sensitifs (paresthésies) sont révélateurs dans 37% des cas.
- la neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) qui s'installe rapidement est un signe de la SEP dans 22% des cas.

Il existe chez des jeunes des signes qui peuvent évoquer la maladie sans toutefois être des signes révélateurs, il s'agit :

- du signe de Lhermitte, c'est-à-dire une décharge électrique qui descend le long du rachis et des membres à la flexion de la nuque
- d'une paralysie internucléaire (diplopie dans le regard latéral)
- plus rarement d'une rétention urinaire.

Le recours aux examens complémentaires se discute en fonction de la clinique.

Lorsque la SEP est suspectée, l'IRM encéphalique et/ou de la moelle épinière est l'examen qui permet dans la majorité des cas, même dans les premières manifestations de la maladie de révéler les lésions multiples.

L'étude des potentiels évoqués (PE) permet de mesurer le temps que met le cerveau pour recevoir et interpréter les messages qui lui sont transmis par le nerf.

En effet lorsque la démyélinisation survient, l'axone perd de sa capacité de transmettre normalement les influx nerveux, et la transmission des messages par les nerfs est ralentie alors que chez un sujet normal, cette réponse est quasi-spontanée.

L'étude des PE chez un malade atteint de démyélinisation atteste du retard de la réponse.

Ces examens pourraient être complétés par l'analyse du LCR dans le but de rechercher le caractère inflammatoire de la maladie.

Cette analyse montre la sécrétion d'Ig G limitée au SNC.

A la suite de cette étape et à l'aide des examens paracliniques, le patient sera classé selon des critères en SEP certaine ou probable.

Une classification des critères diagnostiques est proposée en 1983 par Poser (tableau 2 qui introduit des catégories de SEP grâce aux examens complémentaires (IRM, étude des PE, étude du LCR)

Catégorie	Poussées Antérieures (nombre)	Signes cliniques (nombre)	Atteinte infraclinique*	BO/IgG**
A. Définie cliniquement				
A1	2	2		
A2	2	1 et	1	
B. Définie avec l'aide des examens de laboratoire				
B1	2	1 ou	1	+
B2	1	2		+
B3	1	1 et	1	+
C. Probable cliniquement				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1 et	1	
D. Probable avec l'aide des examens de laboratoire				
D1	2			+

*IRM, potentiels évoqués, bilan urodynamique.

**BO/IgG = bande oligoclonale ou élévation des IgG dans le LCR.

Tableau 2 : Critères de Poser et al.

II- Symptômes cliniques

Les symptômes cliniques de la SEP sont très variables d'un individu à un autre, et d'une période à une autre chez un même malade.

Ces symptômes dépendent des zones du SNC qui ont été affectées, en effet la dissémination des lésions au sein de la substance blanche explique que les symptômes soient diffus et atteignent divers organes.

Les systèmes les plus fréquemment touchés sont la vision, la coordination, la force physique...

Il faut également noter que la durée et la gravité des symptômes diffèrent pour chaque malade. Il n'existe pas de sclérose en plaques type, cela signifie que tous les patients atteints de la maladie seront vraisemblablement confrontés à tel ou tel symptôme. Cependant bien qu'il existe des symptômes communs à de nombreuses personnes, personne ne les aura tous.

II-1- troubles moteurs

Le dysfonctionnement moteur caractéristique de la maladie se traduit par un ensemble de symptômes touchant la marche.

On observe une faiblesse musculaire des jambes surtout, une paraparésie ou hémiparésie, une perte de dextérité, un spasme et un clonus.

Ces déficits moteurs s'observent également par l'abolition des réflexes cutanés abdominaux et une accentuation des réflexes tendineux.

Une fatigue est fréquemment observée (95% des malades s'en plaignent) et elle n'est ni liée à la sévérité du handicap, ni au syndrome dépressif souvent présent.

II-2- troubles visuels

Les troubles de la vision sont fréquents et caractéristiques dans la maladie. Il existe deux types de troubles qui sont souvent révélateurs de l'affection : **la NORB et l'atteinte oculomotrice.**

II-2-1- atteinte du nerf optique

L'atteinte du nerf optique (Névrite Optique RétroBulbaire NORB) correspond à une démyélinisation des fibres maculaires du nerf optique.

Cette NORB est une manifestation initiale, fréquente de la sclérose en plaques et elle s'observe dans au moins 20% des cas.

Sur le plan séméiologique, les patients ressentent en premier une douleur oculaire ou sus orbitaire qui est souvent accentuée lors des mouvements de l'œil ou qui ne survient que lors de ces mouvements.

Très vite après l'apparition de la douleur, les patients présentent des troubles visuels avec une baisse de la vision d'un œil et parfois perception d'un flou visuel.

Une fois la crise passée, dans 90% des cas, l'évolution spontanée est favorable et se fait vers la récupération complète de l'acuité visuelle en quelques semaines.

Cependant des symptômes peuvent persister tels que le manque de netteté de l'image visuelle et l'inaptitude à apprécier correctement la vivacité des couleurs ou bien encore une intolérance aux lumières vives.

La cécité est exceptionnelle mais dans les formes évoluées une baisse progressive et permanente de l'acuité visuelle est possible.

II-2-2- atteinte des nerfs craniens oculomoteurs

Les paralysies oculomotrices sont responsables d'une diplopie transitoire dans la majorité des cas.

Cette diplopie est ressentie comme une vision floue ou une simple «fatigue visuelle».

II-3- troubles sensitifs

Les troubles strictement sensitifs se retrouvent au début de la maladie ou lors des poussées et se caractérisent le plus fréquemment par des paresthésies : sensation de fourmillement, de picotement, d'engourdissement au niveau des membres.

Le signe de Lhermitte est un signe clinique fréquent dans la SEP.

Il se caractérise par une sensation de décharge électrique qui descend en éclair depuis le dos jusqu'aux jambes, lors de la flexion du cou.

Ce signe est susceptible de déclencher ou de renforcer les paresthésies.

Parmi d'autres troubles sensitifs, les névralgies faciales et les lombalgies sont fréquentes.

II-4- troubles cérébelleux

L'atteinte du cervelet est responsable d'un tremblement intentionnel, d'une dysarthrie (élocution pâteuse) et d'une ataxie.

L'ataxie et le tremblement sont les plus handicapants en cas de sclérose en plaques.

L'ataxie rend la marche difficile et contribue aux troubles de l'équilibre qui sont fréquents.

II-5- autres troubles

- Les troubles sphinctériens atteignent un grand nombre de malades et sont à type de pollakiurie, de mictions impérieuses, d'incontinence urinaire.
- Parmi les troubles intellectuels et psychiques, on note un état anxio-dépressif réactionnel fréquent et des troubles cognitifs qui touchent généralement la capacité d'apprentissage, la mémoire épisodique et l'attention ; le langage demeurant normal.
- La dépression est fréquente en cas de SEP et elle est de cause inconnue. Elle est responsable de nombreux suicides si elle n'est pas rapidement traitée.

TRAITEMENT DE LA SEP

La sclérose en plaques est une affection qui évolue selon trois modes principaux (rémittente, secondairement progressive ou d'emblée progressive). Elle est caractérisée par une multitude de symptômes.

Les thérapeutiques de la SEP consiste en une modification du mode évolutif, ainsi on va traiter les poussées, prévenir une nouvelle poussée et aussi ralentir l'évolution vers une invalidité.

Ces différentes thérapeutiques, traitement de fond, traitement de la crise doivent compléter le traitement symptomatique qui représente une aide concrète au malade.

I- Traitement de la poussée

La corticothérapie par voie intraveineuse constitue le principal traitement des poussées.

L'efficacité des corticoïdes est très rapide et transitoire, liée à leur action anti-inflammatoire et anti-cédémateuse.

Quand la poussée est sévère, le traitement est réalisé en cure brève à des doses élevées lors des traitements d'attaque.

Ainsi cette corticothérapie en flash par *voie IV* nécessite une hospitalisation du patient et le schéma thérapeutique comprend :

- une administration de méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) à raison de *1g/jour les 3 premiers jours*
- éventuellement complétée de *500mg/jour les 3 jours suivants*
- et de *250 mg/jour les 3 derniers jours*.

Parfois en ambulatoire, la corticothérapie par *voie orale* va relayer la voie parentérale et elle se fait à l'aide de prédnisolone (SOLUPRED®) et de méthylprédnisolone (MEDROL®).

Les corticoïdes diminuent la durée des poussées mais sont sans effet sur la progression de la maladie.

II- Traitement de fond

Le traitement de fond dont le but est d'empêcher la survenue de nouvelles poussées ou de nouveaux handicaps se divise en traitement immunomodulateur et traitement immunosuppresseur. (tableau 3)

En général, ce traitement est proposé en ambulatoire pour des patients qui présentent des formes rémittentes peu invalidantes.

II-1- Les immunomodulateurs utilisés sont les deux interférons béta obtenus par recombinaison génétique :

IFN β 1a (AVONEX® et REBIF®)

IFN β 1b (BETAFERON®)

Ces IFNs β réduisent la progression de la maladie par leur propriétés :

- action anti-virale
- action immunomodulatrice car ils rétablissent l'activité suppressive des lymphocytes T qui fait défaut dans la SEP (les lymphocytes T suppresseurs inhibent certaines réponses de l'organisme face à un antigène)
- action antiproliférative sur les lymphocytes T

Du fait de leur coût élevé, les IFNs sont réservés aux patients répondants aux critères de l'AMM :

- Patients atteints de SEP évoluant par poussées
- Patients ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années
- Patients capables de se déplacer seuls : EDSS<5.5 (voir annexe 3).

Les IFNs β administrés par voie parentérale représentent un nouvel espoir dans la thérapeutique de la SEP.

Ils ont permis d'observer une diminution de la fréquence des nouvelles poussées et une réduction du nombre de lésions actives à l'IRM.

II-2- Les immunosuppresseurs

- L'azathioprine (IMUREL®) est la molécule la plus anciennement utilisée (depuis 1967). Elle est prescrite dans les formes rémittentes de la maladie, du fait de sa bonne tolérance et de son coût peu élevé.

Administré par voie orale à des doses habituelles de 2.5mg/kg/jour soit environ 3 comprimés à 50mg/jour en 3 prises, IMUREL® semble diminuer le nombre de poussées.

Cependant, en raison des risques d'hypoplasies médullaires induits par IMUREL®, il convient de faire pratiquer aux patients une numération formule sanguine (NFS) avec plaquettes tous les mois.

Les antécédents de cancer, d'infection chronique comme la tuberculose sont contre-indiqués avec IMUREL®.

- Le Copolymère 1 ou l'acétate de glatiramère (COPAXONE®) est un polymère d'acides aminés proche de la protéine basique de la myéline.

Il semble que son mode d'action repose sur l'inhibition de l'immunisation contre la protéine de la myéline. Il agirait comme un leurre pour protéger la myéline.

Les résultats d'une étude ont montré l'efficacité de COPAXONE®, chez des sujets atteints de SEP rémittentes, sur la réduction de la fréquence des poussées.

Non encore commercialisé en France, le Copolymère 1 semble avoir un effet comparable à celui des IFNs β sur la réduction du nombre des poussées. Il est cependant accessible uniquement en cas de contre-indication des IFNs β .

	<u>IFN β 1a 6MUI IM</u> 1 fois par semaine	<u>IFN β 1b 8MUI SC</u> 1 jour sur deux	<u>Copolymère 20mg</u> <u>SC</u> Tous les jours
Ralentissement de la progression du handicap	Oui	Non	Non
Diminution du taux annuel de rechutes	Oui	Oui	Oui
Réduction de la formation des lésions (détectée par IRM)	Oui	Oui	NP
Abréviations : IM=intra-musculaire ; IRM=imagerie par résonance magnétique ; NP=non pratiqué ; SC=sous-cutané			

Tableau 3: Résumé des nouveaux traitements médicamenteux de la SEP. Comparaison des agents proposés comme traitement de la SEP rémittente ayant fait preuve d'un effet bénéfique significatif dans un essai contrôlé randomisé.

III- Traitement symptomatique

A côté de l'aspect neuropathologique de la maladie qu'il faut traiter, les symptômes qui en découlent sont nombreux, et il est capital de les traiter pour améliorer le confort de vie des malades.

III-1- fonctions motrices

Repos et rééducation kinésithérapeutique sont indispensables car ils favorisent le rétablissement des fonctions motrices après une poussée grâce à des exercices physiques adaptés.

En outre la kinésithérapie permet de lutter contre les conséquences néfastes de l'immobilisation.

III-2- spasmes

Pour lutter contre les spasmes, on utilise :

- le baclofène (LIORESAL®), anti-spastique et antagoniste gabaérgique : 20 à 80mg/jour.
- le dantrolène (DANTRIUM®), anti-spastique : 75 à 300mg/jour.
- le valium, : anti-spastique : 5 à 10mg/jour.

III-3- tremblements

Très invalidants les tremblements peuvent être améliorés par:

- les benzodiazépines de type clonazépam (RIVOTRIL®).
- les β bloquants non cardiosélectifs de type propranolol (AVLOCARDYL®) : 40 à 160mg/jour.

III-4- douleurs

Les douleurs de type névralgique, particulièrement la névralgie faciale sont améliorées par la prise de carbamazépine TEGRETOL® : 100 à 300mg/jour.

Les autres douleurs (dysthésies et paresthésies douloureuses) relèvent d'un traitement par le clonazépan RIVOTRIL® : 0.5 à 4mg/jour ou par un anti-dépresseur tricyclique tel que le clomipramine ANAFRANIL® : 40 à 75 mg/jour.

III-5- troubles vésico-sphinctériens

Les anti-cholinergiques, oxybutinine (DITROPAN®) sont utilisés contre l'incontinence.

Les alpha-bloquants, alfuzozine (XATRAL®) permettent de réduire l'hyperactivité sphinctérienne.

Pour prévenir les infections urinaires, on conseille au malade de s'hydrater et de pratiquer régulièrement des ECBU.

III-6- fatigue

C'est un symptôme relativement fréquent, souvent difficile à corriger. On le traite :

- par la prise d'amantadine (MANTADIX®).
- par la prescription d'anti-dépresseurs appropriés tels que les anti-dépresseurs tricycliques (LAROXYL®).
- par les psychotoniques.

Deuxième partie :

Les événements indésirables liés au traitement par les interférons béta

PLAN

PRESENTATION DES INTERFERONS BETA

- I- Introduction
- II- Caractéristiques des produits
 - II-1- le principe actif
 - II-2- indications de AVONEX®, REBIF® et BETAFERON®
 - II-3- posologie et durée de traitement
 - II-4- mode d'emploi
- III- Particularités de délivrance

LES EFFETS INDESIRABLES LIES AUX IFNs β

- I- Introduction
- II- Etudes de profil de tolérance
 - II-1- Etude pivot de AVONEX®
 - II-2- Etude PRISMS de REBIF®
 - II-3- Etude de phase III de BETAFERON®
- III- Les effets indésirables lors du traitement par les IFNs β
 - III-1- les effets secondaires des IFNs en général
 - III-2- les effets indésirables des IFNs β

CAS CLINIQUE

PRESENTATION DES INTERFERONS BETA

I- Introduction

A l'heure actuelle, les avancées thérapeutiques ont permis aux neurologues de choisir entre deux interférons bêta (IFNs β) pour traiter la sclérose en plaques (SEP) : l'IFN β 1b ou BETAFERON® et l' IFN β 1a ou AVONEX®. Un troisième IFN β 1a REBIF® vient d'être mis sur le marché.

Il s'agit de molécules obtenues par recombinaison génétique et les modifications structurales apportées à ces molécules par rapport aux IFNs β naturels vont permettre d'augmenter leur stabilité et leur efficacité dans la maladie.

II- Caractéristiques des produits [1, 16, 17, 27, 28, 41, 44]

II-1- le principe actif

II-1-1- BETAFERON®

C'est le premier traitement immunomodulateur utilisé dans la SEP évoluant par poussées.

L'IFN β 1b est le principe actif contenu dans BETAFERON®. Il s'agit d'une protéine hautement purifiée obtenue par recombinaison génétique : l'IFN β 1b recombinant est en fait une forme modifiée de l'IFN β naturel.

Processus de fabrication de l'interféron β 1b (figure 3)

- (1) le gène de l'IFN β est isolé d'un fibroblaste humain
- (2) par des techniques de génie génétique, le gène de l'IFN β humain est modifié (ou recombiné)
- (3) le gène est inséré dans un plasmide et permet d'obtenir la molécule d'ADN recombinant
- (4) la cellule d'Escherichia coli sert de cellule hôte et reçoit la molécule d'ADN recombinant
- (5) la culture bactérienne produit l'IFN β 1b en grande quantité
- (6) cette protéine est ensuite recueillie et purifiée

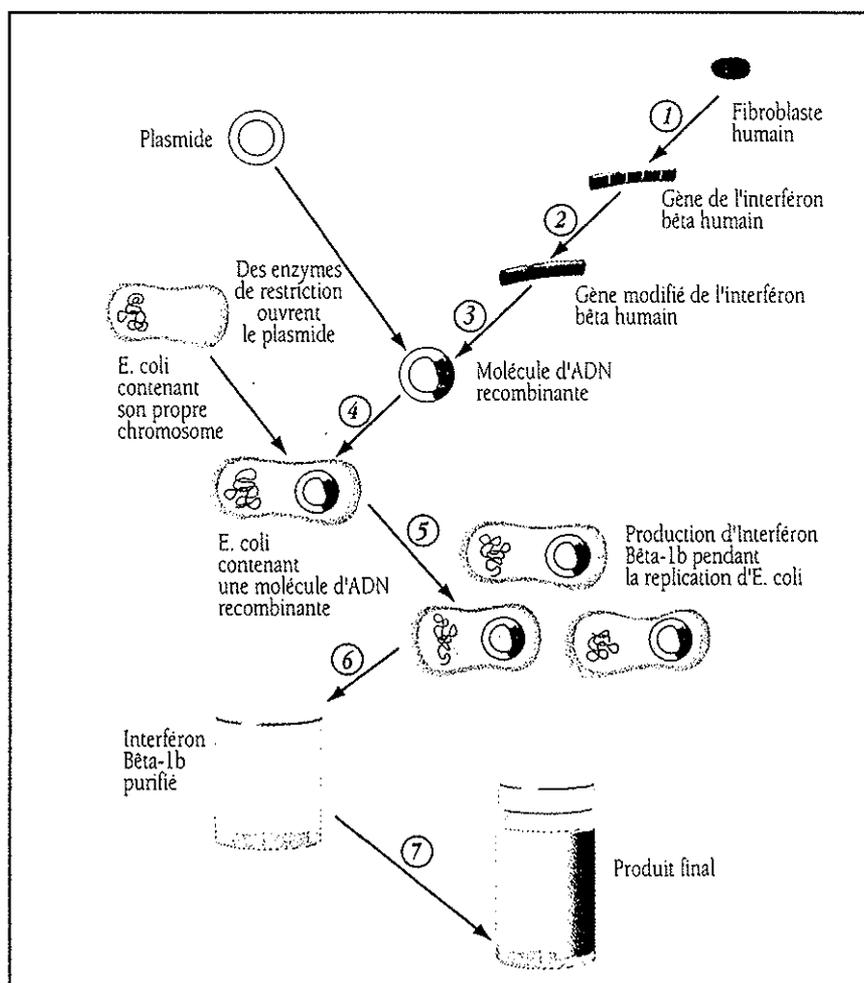


Figure 3 : BETAFERON® (l'IFN β 1b) est obtenu par recombinaison génétique

L'IFN β 1b est constituée d'une chaîne protéique composée de 165 acides aminés.

L'IFN β 1b diffère de l'interféron naturel par :

- l'absence de méthionine en position N terminale
- la substitution en position 17 d'une cystéine par une sérine
- l'absence de glycosylation

Ces différences par rapport à l'IFN β naturel confèrent à BETAFERON® une plus grande stabilité et garantissent ses effets cliniques. (tableau 4)

De plus, d'après des études in vitro, les activités anti-prolifératives et anti-virales de BETAFERON® sont légèrement supérieures par rapport à celles de l'IFN β humain.

II-1-2- AVONEX® et REBIF®

AVONEX® et REBIF® contiennent l'IFN β 1a. Il est produit par la même technique que celle ayant permis d'obtenir BETAFERON®.

Il s'agit d'une glycoprotéine contenant 166 acides aminés produits par une souche recombinante de cellules de mammifères (les CHO : cellules ovariennes de hamster chinois) dans laquelle le gène de l'IFN β humain a été introduit.

Cette biosynthèse sur cellules de mammifères lui confère une parfaite identité avec l'IFN β humain endogène. En effet la séquence d'acides aminés d'AVONEX® et de REBIF® est identique à celle de l'IFN β naturel : l'IFN β 1a recombinant tout comme l'IFN β humain comportent une seule fraction glucidique qui forme une liaison avec l'acide aminé situé en position 80 : on dit que la molécule est glycosylée. (tableau 4)

	Avonex™ (IFN β-1a)	Rebif® (IFN β-1a)	Betaféron® (IFN β-1b)
Origine cellulaire	Cellules de mammifères	Cellules de mammifères	Bactérie E. Coli
Séquence d'acides aminés	Identique à l'IFN β naturel	Identique à l'IFN β naturel	Mutation d'une cystéine en position 17
Degré de glycosylation	Glycosylée	Glycosylée	Non glycosylée
Posologie	30 µg	22 µg	250 µg
Voie d'administration	Intra-musculaire	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence d'administration	Une fois par semaine	Trois fois par semaine	Tous les 2 jours
Existence d'une méthionine terminale	Oui	Oui	Non
Date d'obtention de l'AMM	1997	1998	1995

Tableau 4 : différences entre l'AVONEX®, le REBIF® et le BETAFERON®

II-2- Indications de AVONEX®, REBIF® et BETAFERON®

L'indication officielle des trois médicaments qui a permis leur commercialisation est le **traitement de la sclérose en plaques évoluant par poussées chez des adultes de plus de 18 ans et qui sont capables de se déplacer seuls.**

Cette forme de la maladie se définit par la survenue d'au moins 2 attaques (poussées) avec atteinte neurologique dans les 2 à 3 dernières années.

La survenue répétée de ces poussées est caractérisée par l'apparition de nouveaux symptômes ou par la récurrence ou l'aggravation de symptômes anciens.

Ces poussées sont suivies par une période de récupération partielle ou complète (rémission).

Ainsi REBIF®, AVONEX® et BETAFERON® sont indiqués dans le traitement des formes récurrentes-rémittentes de la SEP.

Les patients qui reçoivent l'un de ces trois médicaments doivent être capables de se déplacer seuls sans aide d'une tierce personne ou d'un fauteuil roulant (score EDSS < 5.5 dans l'échelle de KURTZE). (voir annexe 2 et 3)

Par conséquent il y a une sélection préalable de malades selon des critères médicaux de prise en charge. (voir annexe 1)

Outre les différents critères médicaux pour sélectionner les malades, il est important avant de prescrire AVONEX®, REBIF®, ou BETAFERON® que les patients soient capables de s'auto-administrer le produit ou de se faire aider par une tierce personne.

Cela implique que le malade soit physiquement et mentalement capable de maîtriser les techniques d'auto-injection.

Depuis peu, l'IFN β 1b (BETAFERON®) voit son AMM étendue aux formes secondairement progressives. Il devient ainsi le **premier médicament indiqué à la fois dans les formes rémittentes-récurentes (RR) et dans les formes secondairement progressives (SP)** afin de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression de la maladie.

Il a permis d'améliorer le délai de recours au fauteuil roulant (prolongé jusqu'à 1 an) et de ralentir la détérioration neurologique continue (de 9 à 12 mois) chez les patients atteints de SEP SP. Ainsi le taux et la sévérité des rechutes sont améliorés, de même que le nombre des corticothérapies et d'admissions à l'hôpital.

II-3- posologie et durée de traitement

II-3-1- BETAFERON®

La posologie recommandée est de 0.25 mg soit 8MUI d'IFN β 1b par voie sous-cutanée (SC) un jour sur deux

BETAFERON® doit être reconstituée de façon extemporanée à l'aide du solvant fourni (chaque flacon de solvant contient 2ml d'une solution de chlorure de sodium à 0.54%).

La dose de 8MUI est contenue dans 1ml de la solution reconstituée.

Une fois la solution reconstituée, BETAFERON® doit être impérativement utilisé dans les 3 heures qui suivent la préparation.

L'injection de 1ml de la solution ainsi obtenue sera pratiquée dans le tissu sous-cutané du bras, de l'abdomen, de la cuisse ou de la hanche.

II-3-2- AVONEX®

La posologie recommandée dans la SEP évoluant par poussées est de 30 μ g soit 6MUI en injection IM une fois par semaine.

AVONEX® doit être reconstitué avec le solvant fourni (solvant pour reconstitution).

Cette solution reconstituée doit être immédiatement utilisée mais elle peut être conservée pendant 6 heures au maximum à une température comprise entre 2 et 8°C.

1ml de la solution obtenue après reconstitution contient la dose de 30 μ g d'IFN β 1a.

II-3-3- REBIF®

La posologie recommandée de REBIF® est de 22µg soit 6MUI en administration SC trois fois par semaine.

REBIF® 22µg se présente sous une forme liquide dans des seringues préremplies, prêtes à l'emploi.

0.5ml de la solution injectable contient 22µg de REBIF®.

Le nouveau dosage REBIF® 44µg (12MUI) vient de sortir toujours avec le même principe de seringues préremplies, prêtes à l'emploi.

Cette nouvelle posologie de 44µg trois fois par semaine administrée par voie SC est utilisée uniquement en cas de nécessité clinique d'augmenter la dose de REBIF® : en effet la posologie recommandée de REBIF® demeure toujours de 22µg trois fois par semaine.

Dans les deux dosages REBIF®, 22µg et 44µg, peut être administré à l'aide d'un auto-injecteur *Rebinject®*.

Afin d'obtenir une meilleure tolérance, le traitement par REBIF® 22µg débute par des doses fractionnées :

- pendant les deux premières semaines de la thérapie, on administre 20% de la dose soit 4.4g. Ceci correspond à 0.1 ml trois fois par semaine.
- durant les troisièmes et les quatrièmes semaines de la thérapie, on administre 50% de la dose soit 11µg. Ceci correspond à 0.25 ml trois fois par semaine.
- et enfin à partir de la cinquième semaine, on administre la dose totale de 22µg soit 0.5 ml trois fois par semaine.

La durée de traitement par REBIF®, AVONEX® et BETAFERON® est à ce jour inconnue. Aucune donnée clinique sur la sécurité et l'efficacité des trois produits n'est disponible actuellement au-delà de deux ans de traitement. La prolongation de la thérapie sera décidée par le médecin traitant, au cas par cas, en fonction d'une évaluation clinique après les deux premières années de traitement.

La prescription de REBIF®, AVONEX® et BETAFERON® est mise en place par un praticien expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

II-4- le mode d'emploi

A part REBIF® qui est disponible en seringue préremplie prête à l'emploi, AVONEX® et BETAFERON® quant à eux doivent être reconstitués avant leur administration.

BETA FERON® n'est pas muni de matériel d'injection :

- (a) Une injection nécessite une seringue de 2 ml, une aiguille 21G pour préparer la solution, une aiguille 25G pour l'injection SC et de deux tampons alcoolisés (éviter le coton).
- (b) On prélève 1.2 ml de solvant (NaCl à 0.54 %) avec une seringue et l'aiguille adaptée. On introduit cette solution dans le flacon de lyophilisat de BETAFERON®.
- (c) On laisse dissoudre totalement les composants sans agiter le flacon.
- (d) La solution ainsi obtenue doit être examinée car s'il y a présence de particules ou d'une coloration anormale, elle ne pourra pas être utilisée pour l'injection.
- (e) Enfin le patient doit procéder à l'injection de 1 ml de la solution reconstituée extemporanément, à l'aide d'une seringue et de l'aiguille 25G pour l'injection SC.

AVONEX® est disponible avec le matériel d'injection :

- (a) Il est fourni avec une seringue de 1 ml préremplie de solvant et deux aiguilles : une bleue pour l'injection intra-musculaire et une verte pour prélever le solvant.
- (b) Pour la reconstitution, on utilise le solvant contenu dans la seringue préremplie. Avec l'aiguille verte, on introduit ce solvant dans le flacon de lyophilisat .
- (c) Sans agiter, on mélange délicatement le contenu du flacon jusqu'à dissolution complète des composants.
- (d) La solution obtenue doit être incolore ou légèrement jaunâtre et exempte de particules. La solution ne contient pas de conservateur.
- (e) Après la reconstitution, le patient pourra procéder à l'injection intramusculaire à l'aide de l'aiguille bleue en prélevant 1 ml (avec seringue préremplie) de la solution reconstituée qui correspond à 30µg d'AVONEX®.

Chaque flacon d'AVONEX® contient une seule dose d'IFN β 1a.

BETAFERON®, AVONEX® et REBIF® sont des médicaments destinés à des patients ambulatoires.

En conséquence, l'éducation des patients est primordiale pour une bonne observance au traitement :

- le mode de préparation des produits,
- les diverses conditions de conservation,
- les techniques d'auto-injection intramusculaire et sous-cutanée

sont tous des informations indispensables pour commencer le traitement par les IFNs β.

Au début du traitement, le patient devra être assisté d'un professionnel de santé informé jusqu'à ce qu'il soit capable de pratiquer lui-même l'injection.

III- Particularité de délivrance, de prescription et de prise en charge.

AVONEX®, REBIF® et BETAFERON® sont tous les trois des médicaments qui sont soumis à une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en neurologie. La prescription initiale doit être faite obligatoirement par un praticien hospitalier.

Ces interférons ont un statut de médicament d'exception. Leur prescription doit être réalisée sur une ordonnance réservée aux médicaments d'exception. (voir annexe 5) La dispensation peut avoir lieu par une pharmacie de ville ou par une pharmacie hospitalière.

Le remboursement de REBIF®, AVONEX® et de BETAFERON® aux assurés sociaux se fait selon les modalités définies pour les médicaments particulièrement coûteux et d'indication précise.

Ces trois spécialités sont remboursables à 65% par la caisse primaire, cependant les malades atteints de SEP peuvent être pris en charge à 100% dans le cadre des affections de longue durée (ALD).

Ainsi pour que la prise en charge soit effective, un protocole prévu à l'article L324-1 de la sécurité sociale sera établi ou renouvelé à cette occasion : il s'agit du volet PIRES = Protocole Inter Régimes d'Examen Spécial ouvrant droit à l'exonération du ticket modérateur. (voir annexe 4)

Coût d'un traitement de:

<u>REBIF®</u>	6278,70F / 957,18 Euros	boîte de 12 seringues à 22µg
(IFN β 1a)	8127,80F / 1239,08 Euros	boîte de 12 seringues à 44µg

le traitement : 22µg 3 fois par semaine pendant 2 ans

44µg 3 fois par semaine pendant 2 ans

Ainsi :

- 1 mois de traitement avec REBIF® 22µg coûte 6278,70F
- 1 an de traitement : 75 344, 40F
- 2 ans de traitement : 150 688,80F

BETAFERON® 6802,60F / 1037Euros boîte de 15 flacons de poudre
(IFN β 1b)

le traitement : 1 injection tous les deux jours (environ 4 injections/semaine) pendant 2 ans

Ainsi :

- 1 mois de traitement coûte 6802,60F
- 1 an de traitement : 81 631,20F
- 2 ans de traitement : 163 262,40F

AVONEX® 6607,20F / 1007,26Euros pour 4 flacons monodoses
(IFN β 1a)

le traitement : 1 injection par semaine pendant 2 ans

Soit :

- 6607,20F pour un mois
- 79 286,40F pour 1 an de traitement
- 158 572,80F pour 2 ans de traitement.

EFFETS INDESIRABLES LIES AUX IFNs β

I- Introduction

Diverses études ont montré l'effet favorable des trois médicaments AVONEX®, BETAFERON® et REBIF® sur la forme récurrente/rémittente de la maladie. Et depuis peu, BETAFERON® est également indiqué dans les formes secondairement progressives.

Ces études ont été effectuées sur un nombre limité de patients atteints de sclérose en plaques (SEP) évoluant par poussées et qui devait présenter certains critères (âge, score EDSS...) bien définis.

Dans chacun des essais effectués avec chaque médicament, le profil de tolérance de l'interféron a également été étudié.

Dans l'ensemble, la tolérance est bonne. Cependant sont présents des effets secondaires, connus des IFNs en général, telle que la toxicité aiguë (syndrome pseudo-grippal), les réactions cutanées, la toxicité hématologique et bien d'autres.

On ne peut pas mettre en parallèle la tolérance vis à vis des trois spécialités car aucun essai de comparaison n'a été publié jusqu'à ce jour. Cependant nous pouvons observer la fréquence d'apparition des effets indésirables propres à chaque médicament.

II- Etudes du profil de tolérance [19, 27, 28, 30, 44]

II-1- Etude pivot d'AVONEX®

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en double insu contre placebo, faite chez 301 patients atteints de SEP évoluant par poussées, recrutés depuis 4 centres cliniques.

Ces patients âgés entre 18 et 55 ans doivent présenter une SEP définie depuis au moins un an, et s'étant manifestée par au moins 2 poussées dans les 3 ans précédant l'entrée dans l'essai ainsi qu'un score EDSS initial compris entre 1 et 3.5. (voir annexe 3)

Le traitement a consisté en une injection intramusculaire (IM) une fois par semaine de 6MUI d' IFN β 1a ou de placebo.

Les résultats obtenus ont montré l'efficacité significative de la dose de 6MUI sur la progression du handicap physique.

II-2- Etude PRISMS de REBIF®

PRISMS = Prevention of Relapses and Disability with IFN β 1a given Subcutaneously in Relapse/Remitting Multiple Sclerosis.

Il s'agit d'une étude multicentrique (22 centres), réalisée en double aveugle contre placebo qui a inclus 560 patients.

Les patients âgés de 18 à 50 ans présentent une SEP depuis au moins un an et sont caractérisés ainsi: patients présentant au moins 2 poussées durant les 2 ans qui précèdent l'inclusion dans l'essai et aucune poussée dans les 2 mois précédant l'inclusion. Leur score EDSS devait être compris entre 0 et 5. (voir annexe 3)

Le traitement a consisté en une injection sous-cutanée, trois fois par semaine soit de 22 μ g, soit de 44 μ g IFN β 1a, soit de placebo.

Les résultats ont montré que les deux dosages 22 et 44 μ g étaient efficaces sur le nombre de poussées et sur la sévérité des poussées.

II-3- Etude de phase III de BETAFERON®

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle contre placebo chez 372 patients souffrant de SEP évoluant par poussées.

L'essai a inclus des patients en ambulatoire, âgés de 18 à 50 ans avec la forme récurrente/rémittente de la maladie. Leur score EDSS devait être compris entre 0 et 5.5. (voir annexe 3)

Ces patients ont présenté au moins 2 poussées durant les 2 années qui ont précédé l'inclusion à l'essai.

Les patients reçoivent comme traitement 1.6 MUI et 8MUI IFN β 1b ou de placebo, en injection SC tous les deux jours.

D'après ces essais, BETAFERON® est efficace cliniquement au dosage unique de 8MUI. Il permet de diminuer la fréquence et la sévérité des rechutes.

III- Les effets indésirables lors du traitement par les IFNs β

III-1- les effets secondaires des IFNs en général [11, 22]

L'utilisation des IFNs en thérapeutique ne cesse de croître, de ce fait les études de pharmacovigilance ont permis d'enregistrer les effets secondaires et toxiques relevés chez l'homme.

Certains effets sont dépendants de la dose utilisée et nous remarquons que la diminution des doses, l'administration éventuellement non quotidienne et le choix de la voie sous-cutanée (SC) ont permis de diminuer la fréquence d'apparition des effets indésirables.

Actuellement, cinq familles d'IFNs sont connues : alpha, bêta, gamma, oméga et tau. Les effets indésirables que nous citons ne concernent que les IFNs alpha, bêta et gamma qui sont les seuls en France à posséder une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

- Le syndrome pseudo-grippal est le phénomène de toxicité aiguë que l'on rencontre avec tous les types d'IFNs. Il n'est pas vraiment lié à la dose.
- La toxicité cardiaque et la néphrotoxicité ne semblent pas être rapportées pour l'IFN β . Cependant nous verrons par la suite qu'il y a des cas d'hypertensions artérielles pour les patients traités par l'IFN β 1b et des cas de syncope et de vasodilatation avec l' IFN β 1a.

De même, on a décrit occasionnellement une élévation de la créatinine similaire à celle décrite avec l' IFN alpha.

- La toxicité hématologique peut se rencontrer avec les trois types d'IFN et elle se traduit en règle générale par une leucopénie et une thrombopénie modérées dépendantes de la dose.
- La neurotoxicité est fréquente avec les trois IFNs. Elle se développe dans 30% des cas par une asthénie marquée.

Cette altération de l'état général est dépendante de la dose et s'estompe de façon inconstante en cours de traitement.

La neurotoxicité se traduit également par des symptômes psychiatriques (troubles de l'humeur, confusion mentale, la dépression pouvant comporter un risque suicidaire).

Les troubles neurologiques sont variés. On peut trouver comme symptômes des vertiges, une somnolence ou une perte de la mémoire.

- Les troubles cutanés sont très fréquemment observés avec les IFNs β mais ils sont réversibles.
- Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie...) sont fréquents à forte dose : ils se manifestent dans 85% des cas avec l'IFN alpha. Avec l'IFN β , les troubles gastro-intestinaux sont moins fréquents.

III-2- les effets indésirables des IFNs β

Grâce aux différents essais réalisés pour chaque spécialité AVONEX®, BETAFERON® et REBIF® le profil de tolérance est bon dans l'ensemble avec les deux types d' IFN β (1a et 1b).

Cependant il existe des effets indésirables similaires entre les deux classes IFNs β .

Nous distinguerons les événements indésirables les plus fréquents rencontrés lors du traitement par AVONEX®, REBIF® et BETAFERON® ; puis les effets indésirables divers.

III-2-1- les effets indésirables les plus fréquents

III-2-1-1- le syndrome pseudo-grippal

Dans les essais cliniques publiés, le profil de tolérance des trois médicaments est largement dominé par le syndrome pseudo-grippal post-administration (SKALA, 1996) [50].

Ce syndrome est défini par la survenue de manifestations grippales ou la présence simultanée d'au moins deux des signes suivants : fièvre (plus de 40°), frissons, myalgies, malaise ou sueurs, asthénie et maux de tête.

Ces manifestations débutent 3 à 6 heures après l'injection et régressent généralement dans les 24 heures suivantes. L'intensité de ces manifestations varie selon chaque individu : on observera qu'elle est liée à la masse corporelle et au sexe féminin.

III-2-1-1-1- BETAFERON® [4, 18, 29, 34, 50, 56, 57]

Le syndrome pseudo-grippal transitoire apparaît dans les premiers mois de traitement par interféron β 1b chez de nombreux patients. 76% des patients ont développé ce syndrome durant les 3 ans de l'étude clinique où BETAFERON® était administré à 8MUI tous les 2 jours. (figure 4)

La diminution de l'incidence des manifestations grippales s'observent pendant le cours ultérieur du traitement : (figure 5)

- 51% des patients traités par 8 MUI de BETAFERON® en voie SC tous les deux jours présentent le syndrome pseudo-grippal au cours des trois premiers mois de traitement.
- 4% des patients seulement au cours des 6 derniers mois de traitement.

Cette diminution des symptômes a également été observée lors d'une étude avec seulement 30 patients souffrant de SEP :

- 50% de patients présentaient des symptômes pseudo-grippaux après 1 mois de traitement de BETAFERON® 8MUI,
- 17% de patients après 3 mois
- 15% de patients après 6 mois

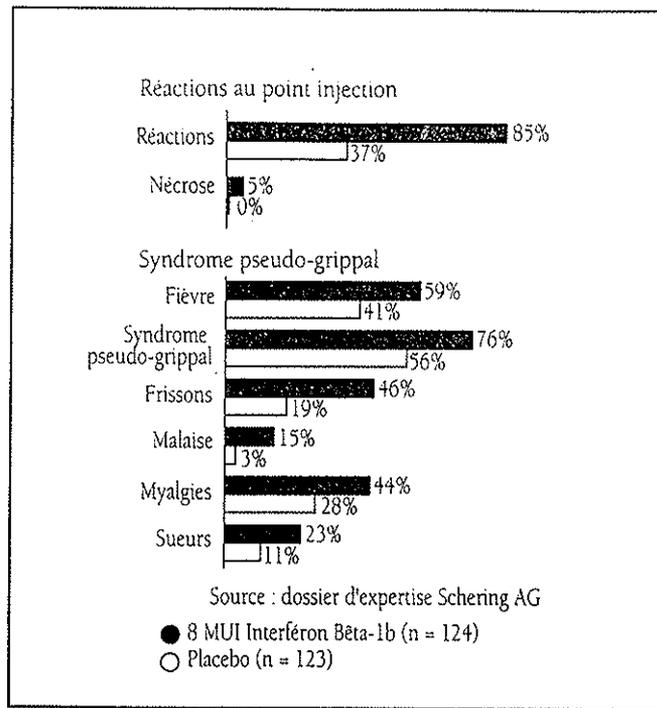


Figure 4 : réactions au point d'injection et syndrome pseudo-grippal observés au cours de l'étude de Phase III

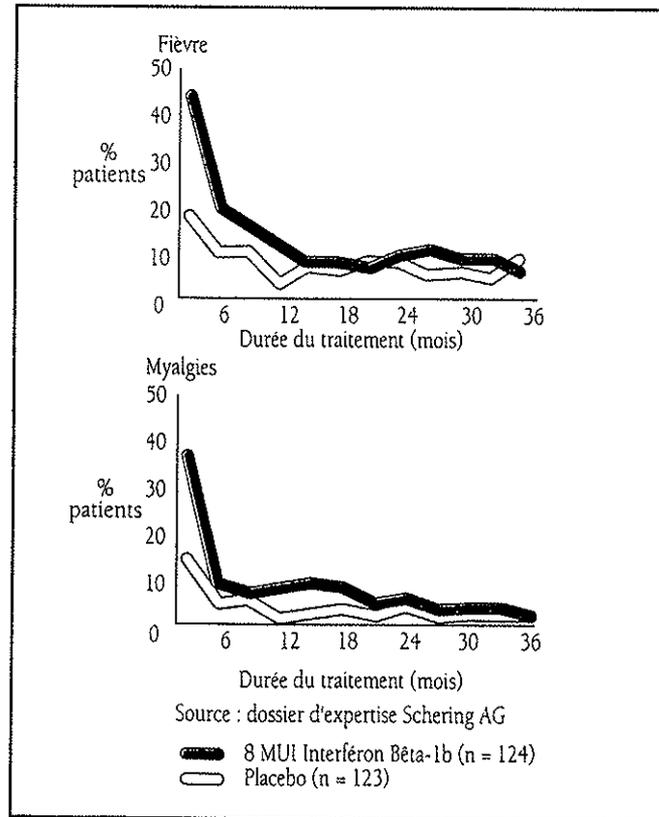


Figure 5 : Incidence du syndrome pseudo-grippal au cours du temps

L'âge des patients, leur sexe et leur surface corporelle ont une influence dans la survenue de ces symptômes pseudo-grippaux :

- 60% des patients âgés entre 18 et 28 ans, traités par BETAFERON® à 8MUI en SC tous les 2 jours, sont atteints du syndrome pseudo-grippal contre 37% seulement de patients âgés entre 42 et 50 ans.

<u>AGE DES PATIENTS</u> <u>TRAITES PAR</u> <u>BETAFERON®</u>	<u>POURCENTAGE DES PATIENTS AVEC SYMPTOMES</u> <u>PSEUDO-GRIPPAUX</u>
18 à 28 ans	60%
42 à 50 ans	37%

- De même les patients dont la surface corporelle est plus large ont moins de risque de voir apparaître le syndrome pseudo-grippal (38%).

<u>SURFACE CORPORELLE</u> <u>DES PATIENTS AVEC</u> <u>BETAFERON®</u>	<u>POURCENTAGE DES PATIENTS AVEC SYMPTOMES</u> <u>PSEUDO-GRIPPAUX</u>
1.29 à 1.58 m ²	70%
1.98 à 2.54 m ²	38%

- Enfin, lors d'une étude à l'université de médecine de Thomas Jefferson qui a inclus 69 patients (25 hommes et 44 femmes) traités par BETAFERON® (IFN β 1b), il est apparu une plus grande fréquence de symptômes pseudo-grippaux (fièvre, frisson) chez les femmes que chez les hommes.
Ceci pouvait suggérer une influence du poids dans l'apparition des effets indésirables lors des traitements par IFN β 1b.

III-2-1-1-2- AVONEX® et REBIF® [4, 18, 30, 44, 56, 57]

Comme pour l' IFN β 1b, les manifestations pseudo-grippales surviennent dès les premiers mois du traitement par IFN β 1a et diminuent avec le temps.

Ces symptômes surviennent chez :

- 56.1% de patients sous REBIF® 22 μ g
- 58.6% sous REBIF® 44 μ g
- contre 51.3% sous placebo

En ce qui concerne l'incidence des manifestations pseudo-grippales avec AVONEX® à 30 μ g, il y a 61% de malades souffrant du syndrome après injection IM contre 41% chez les malades sous placebo.(tableau 5)

La durée moyenne de présence d'un ou de plusieurs de ces symptômes en cours de traitement, est de 7 jours.

On peut noter qu'entre AVONEX® et REBIF®, les manifestations pseudo-grippales sont significativement plus fréquentes sous AVONEX® que sous placebo. Alors que la différence n'est pas significative entre REBIF® et placebo.

Événements indésirables	Pourcentage de patients		Valeur de p**
	Placebo (n=143)	AVONEX™ (n=158)	
Céphalées	57	67	0,10
Symptômes de type grippal	40	61	<0,01
Myalgies	15	34	<0,01
Nausées	22	31	0,12
Fièvre	13	23	0,02
Asthénie	13	21	0,07
Frissons	7	21	<0,01
Diarrhée	10	16	0,23

* Symptômes signalés par plus de 10% de l'ensemble de la population et dont la fréquence était d'au moins 5% plus élevée dans le groupe AVONEX™ que dans le groupe placebo
 ** Test exact de Fisher

Tableau 5 : Événements indésirables observés plus fréquemment dans le groupe AVONEX®

III-2-1-2- les réactions cutanées au point d'injection

Les essais cliniques réalisés pour chaque médicament ont permis de montrer que AVONEX®, REBIF® et BETAFERON® avaient des effets indésirables similaires.

En effet le profil de tolérance est largement dominé par le syndrome pseudo-grippal pour les trois produits. Cependant sans comparaison directe, nous pouvons constater que l'atteinte cutanée est l'effet indésirable qui permet de différencier ces médicaments.

On peut définir l'atteinte cutanée comme une réaction locale au niveau du site d'injection. Cette réaction inclut une inflammation, une rougeur, une hypersensibilité, une douleur et une induration.

Les réactions de nécroses sont rares avec BETAFERON®, encore plus rare avec REBIF®, tandis que sous AVONEX® aucun cas de nécrose n'a été rapporté.

Les réactions cutanées au point d'injection surviennent les trois premiers mois de traitement et diminuent habituellement à la poursuite du traitement.

L'âge n'a aucun effet sur l'incidence des réactions cutanées au point d'injection.

De même, il n'existe pas de relation entre le poids des malades et la survenue de tels effets indésirables.

Cependant certains patients rapportent que les réactions locales, notamment la douleur est beaucoup plus sévère lorsque les injections se font sur le bras ou sur la région abdominale alors qu'elle est moindre sur les régions fessières.

De ce fait, les techniques d'injection qui sont enseignées au patient ou au personnel de santé sont indispensables pour minimiser certains effets indésirables au niveau du site d'injection.

III-2-1-2-1- BETAFERON® [4, 18, 19, 29, 34, 56, 57]

85% des patients traités par BETAFERON® à 8MUI en SC tous les deux jours ont développé des réactions au point d'injection.(figure 4 p64)

5% de ces patients ont développé une nécrose au site d'injection.

Des réactions d'inflammation ont été observées au point d'injection, au moins une fois chez 65% des patients sous IFN β 1b à 8MUI et chez 6% des patients sous placebo.

Lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo incluant 718 patients souffrant de la forme secondairement progressive de la maladie, on observe que 43.6% des patients dans le groupe BETAFERON® 8MUI ont développé une réaction cutanée au site d'injection, contre 10.3% dans le groupe placebo.

De plus les nécroses sont observées chez 4.7% des patients souffrant de la forme secondairement progressive et traités par l' IFN β 1b.

L'administration tous les deux jours de 8MUI de BETAFERON® entraîne une augmentation significative de la fréquence des manifestations cutanées au niveau du site d'injection. Cependant on observe qu'avec le temps, ces réactions diminuent : 79% des patients sous IFN β 1b ont présenté des réactions cutanées au cours des 3 premiers mois de traitement alors qu'il n'y en avait plus que 47% pendant les 6 derniers mois de traitement.

III-2-1-2-2- AVONEX® et REBIF® [4, 18, 30, 44, 56, 57]

AVONEX® en injection IM, induit très peu de réactions au niveau du site d'injection par rapport à REBIF® en injection SC. La survenue de réactions locales au point d'injection a été significativement plus fréquente sous IFN β 1a en SC (REBIF®) que sous placebo.

On observe la présence de ces effets indésirables chez 15% de patients sous placebo, 65.6% sous REBIF® 22 μ g et 65.8% sous REBIF® 44 μ g.

En revanche, les réactions au point d'injection n'ont pas été plus fréquentes chez les patients traités par AVONEX® à 6MUI une fois par semaine que chez les patients sous placebo.

En effet l'inflammation et les réactions au site d'injection ne sont observées respectivement que chez 3 et 4% des patients traités par AVONEX®.

Une douleur au point d'injection a été signalée chez 9% de l'ensemble des patients de l'étude.

Aucun cas de nécrose n'a été retrouvé dans le groupe AVONEX®.

En revanche, dans l'étude PRISMS de REBIF®, la nécrose cutanée n'est rapportée que chez 1.1% de patients traités à la dose trihebdomadaire de 22µg et chez 3.5% de patients avec REBIF® 44µg.

Aucune comparaison n'a été publiée jusqu'à ce jour concernant la fréquence des réactions locales au niveau du site d'injection entre les trois interférons commercialisés.

Cependant, il est important de souligner que les réactions cutanées, induites par AVONEX® en IM sont peu nombreuses ; ce qui n'est pas le cas pour BETA FERON® et REBIF® en SC. Il semblerait par conséquent que la voie d'administration sous-cutanée soit responsable de la survenue des effets indésirables cutanés : en effet AVONEX® administré en SC provoque les mêmes réactions au point d'injection que les autres médicaments.

Ainsi tout IFN β (1a et 1b) administré en SC expose au risque d'accident dermatologique avec nécrose alors que le risque est faible lors de l'administration IM.

Cette observation est importante puisqu'elle permet de guider le patient et le prescripteur dans le choix de la voie d'administration.

III-2-1-3- le risque dépressif

La dépression est un autre événement indésirable fréquent qui survient lors d'un traitement par les IFNs β et qui nécessite une surveillance particulière. En effet les symptômes dépressifs ne doivent pas être négligés car ils peuvent s'associer à des idées suicidaires et même à des tentatives de suicide.

Les symptômes dépressifs incluent le manque d'intérêt, d'appétit, le caractère passif et le désespoir. On note que l'apparition ou la dégradation de l'état dépressif ont lieu dans les six premiers mois après l'initiation du traitement par les IFNs β .

Aucune étude ne montre de relation entre dépression et/ou suicide avec le traitement par les IFNs β 1a et 1b. Il n'est pas clairement établi si la survenue des manifestations psychiatriques est liée aux lésions neuropathologiques dans la SEP, au traitement par les IFNs β ou à l'association des deux.

En effet les dépressions, parfois graves, sont fréquentes lors de SEP non traitée. Il sera donc important de distinguer les symptômes de la maladie et les symptômes liés au traitement.

Avec les IFNs β 1a, nous remarquons qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (placebo et IFN β) dans l'incidence de la dépression. Cependant dans l'étude avec l'IFN β 1b, on observe fréquemment l'apparition d'une dépression ou même l'aggravation d'une dépression préexistante.

III-2-1-3-1- BETAFERON® [4, 5, 7, 19, 27, 29, 36, 48]

Dans l'étude clinique de phase III qui évalue le risque de survenue d'une dépression au cours du traitement par IFN β 1b, quelques malades ont développé des troubles psychiques de type dépression, anxiété, confusion, instabilité émotionnelle, sensation de dépersonnalisation et tentatives de suicide.

Parmi les patients du groupe BETAFERON® (IFN β 1b) 8MUI, il y a eu 4 tentatives de suicide et un suicide.

Dans le groupe placebo, aucun suicide n'a été enregistré.

Dans le tableau 6 qui montre la fréquence des symptômes dépressifs rapportés par les patients pendant l'étude [27] (traitement par placebo, traitement par IFN β 1b à 8MUI), on remarque qu'il y a plus de dépression dans le groupe BETAFERON® 8MUI que dans le groupe placebo à partir de la 3^{ème} année et que la fréquence des symptômes dépressifs baisse légèrement entre la 3^{ème} et 5^{ème} année de traitement. Les auteurs expliquent cette différence par le fait que le syndrome pseudo-grippal persistait chez un faible nombre de patients traités.

	Année	Placebo	8MUI
<u>Symptômes dépressifs</u>	1	14.6%	16.9%
	2	12.3%	15.7%
	3	5.9%	13.0%
	4	4.8%	11.0%
	5	5.1%	11.1%
<u>Tentatives de suicide</u>	1	0.0%	1.6%
	2	0.0%	0.0%
	3	0.0%	0.0%
	4	0.0%	0.0%
	5	0.0%	0.0%

Tableau 6 : Fréquence des symptômes dépressifs et des tentatives de suicide rapportés par les patients par année.

Une autre étude [19] réalisée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive semble contredire les résultats de l'étude précédente [27] : en effet lors du traitement on remarque que la dépression survenait plus fréquemment chez les malades sous placebo.

De plus selon une récente mise au point, la prévalence de la dépression dans la SEP non traitée varie de 27% à 54% [5] et d'après les études de Sadovnick et coll. [48] il y a eu 7.5 fois plus de suicides chez les patients non traités souffrant de SEP que dans une population générale de même âge et de même sexe.

Ainsi nous ne pouvons pas incriminer BETAFERON® dans la survenue de ces symptômes dépressifs.

Une étude semble contredire les résultats de Mohr et coll. [36] qui montre une augmentation de la survenue de la dépression dans les six premiers mois de traitement.

Cette étude de Borrás et coll. [7] montre que parmi les 90 patients traités par IFN β 1b, aucun n'a souffert de dépression après 1 an de traitement et 98.2% n'en souffraient toujours pas après 2 ans. Avant la mise en place du traitement, 98% des patients ne présentaient aucun risque de dépression.

Au contraire il y a eu une amélioration des symptômes dès les premiers mois de traitement.

On peut expliquer cette contradiction par le fait que le choix des méthodes des essais est différent et l'absence d'un groupe témoin dans les deux études ne permettent pas de conclure.

III-2-1-3-2- AVONEX® et REBIF® [30, 44]

Contrairement à l' IFN β 1b où les études ont rapporté des chiffres significatifs de dépression et de tentatives de suicide, l'IFN β 1a ne semble pas induire autant de troubles psychiques.

Dans l'étude avec AVONEX® 6MUI en IM [30], une tentative de suicide est observée dans le groupe placebo et aucune dans le groupe IFN β 1a.

Il n'y a pas de différence significative dans l'incidence de la dépression entre les deux groupes (AVONEX® et placebo).

Dans l'étude PRISMS [44], des symptômes dépressifs sont rapportés chez 28% des patients sous placebo, 21% sous REBIF® 22 μ g et 24% sous REBIF® 44 μ g.

Un décès par suicide est observé dans le groupe placebo durant l'essai et il y a eu 3 patients de chaque groupe qui ont fait une tentative de suicide.

On sait que la dépression et les idées suicidaires apparaissent plus fréquemment chez les patients atteints de la maladie et que ces manifestations psychiques peuvent survenir avec les IFNs. Par conséquent, malgré les différences non significatives sur l'incidence de la dépression entre le groupe traité et le groupe témoin, il faut être prudent avec AVONEX® et REBIF® chez des patients déprimés.

III-2-1-4- les anticorps neutralisants (AN)

L'apparition d'anticorps neutralisants chez les malades traités par les IFNs β est un effet indésirable conséquent.

Pourtant, de nombreux auteurs se montrent contradictoires sur la question de la signification de ces anticorps et sur les conséquences concernant l'efficacité du traitement à long terme.

Cependant on associe le développement de l'activité neutralisante à une moindre efficacité clinique des IFNs β .

III-2-1-4-1- BETAFERON® [27, 28]

D'après l'étude de phase III [27] de BETAFERON®, on définit un porteur d'anticorps neutralisants (Nab+ c'est-à-dire Neutralizing antibodies positive) celui qui présente des titres d'anticorps anti-IFN β 1b d'au moins 20 unités neutralisantes (NU) par ml, au cours des deux dosages sériques consécutifs.

Les prélèvements du sérum ont lieu tous les 3 mois pendant l'étude, généralement 12 à 36 heures après la plus récente injection.

Cette définition entraîne un taux très bas de séropositifs dans le groupe placebo car on ne compte pas les patients qui étaient positifs lors du 1^{er} dosage.

Elle permet de comparer la diminution de l'efficacité du traitement entre les séronégatifs et les séropositifs dans le groupe traité par 8MUI d'IFN β 1b en utilisant comme premier critère, le nombre de poussées.

On travaille, lors de cette étude avec un nombre assez limité de malades dans chaque groupe de traitement : ceci ne permet donc pas de différencier les effets cliniques des IFNs β en se basant uniquement sur les titres d'anticorps neutralisants.

III-2-1-4-1-1- Fréquence des anticorps

Dans le groupe placebo, 2 patients sur 123 (1.6%) sont séropositifs.

Dans le groupe traité par BETAFERON® (IFN β 1b) à 8MUI, 43 patients sur 124 sont devenus séropositifs (35%).

A la fin de la 3^{ème} année de traitement, seulement 89 patients ont poursuivi l'essai jusqu'à son terme, et parmi eux 38% sont séropositifs.

Si on compare la similitude des résultats obtenus avec le groupe traité par BETAFERON® 1.6MUI et BETAFERON® 8MUI, on peut suggérer que le développement des anticorps n'est pas dose dépendante.

D'après le tableau 7 qui présente le pourcentage de patients séropositifs dans les trois groupes d'étude, on voit que les anticorps se développent essentiellement dans les 1^{ère} années de l'essai.

<u>Mois</u>	<u>Placebo</u>	<u>1.6MUI</u>	<u>8MUI</u>
0-6	0/123 (0%)	24/125 (19%)	18/124 (15%)
7-12	0/120 (0%)	42/117 (36%)	34/111 (31%)
13-18	0/110 (0%)	44/114 (39%)	39/107 (36%)
19-24	2/106 (2%)	44/110 (40%)	39/102 (38%)
25-30	2/96 (2%)	39/95 (41%)	37/95 (39%)
31-36	2/87 (2%)	37/88 (42%)	35/91 (38%)

Tableau 7 : Pourcentage de patients séropositifs* par semestre.

*: Au moins 2 dosages consécutifs positifs à un titre de 20NU/ml

III-2-1-4-1-2- Effets sur le taux annuel de rechutes et la progression du handicap physique

La présence des anticorps neutralisants est associée à une élévation du nombre de poussées chez les patients traités par BETAFERON® 8MUI.

En effet durant la 3^{ème} année de traitement, le taux de poussées parmi les patients séropositifs développant une activité neutralisante était de 1,08; environ deux fois plus que chez les patients séronégatifs (0,56).

Cependant, dans le groupe placebo, le taux de poussées est comparable à celui des séropositifs : 1,06 (tableau 8)

D'après le tableau 8, on remarque que le nombre de poussées tend à diminuer au fil du temps dans le groupe placebo. Ceci s'explique par la variabilité de la maladie : la fréquence des poussées diffère d'un patient à un autre et aussi d'une période à l'autre chez le même patient. De plus cette diminution est surtout liée à l'abandon précoce des patients du groupe placebo qui ont le nombre de poussées le plus élevé.

Ainsi, il n'est pas possible de conclure à une relation entre l'apparition des anticorps neutralisants et la diminution de l'efficacité clinique.

On constate une augmentation significative du nombre de poussées chez les malades séropositifs par rapport aux malades séronégatifs ; ce n'est pas le cas si on étudie la progression du handicap physique.

En effet contrairement à ce que l'on pense, il y a moins d'aggravation du handicap chez les patients séropositifs traités par IFN β 1b (figure 6). La figure 6 montre la progression du handicap par la modification des scores EDSS chez les séropositifs, les séronégatifs et dans le groupe placebo.

On observe alors que les différences dans les modifications des scores EDSS entre les séropositifs et les séronégatifs est quasi-significative ($p=0.083$) à partir de la 3^{ème} année de traitement.

A l'heure actuelle, rien n'explique pourquoi les patients développant une activité sérique ont une moindre progression de leur handicap.

Durée de l'étude (mois)	Placebo	8MUI	
		Séronégatifs	Séropositifs
0-6	1.68	0.99	1.24
7-12	1.21	0.92	0.76
13-36	1.06	0.56	1.08*
19-36	1.02	0.50	1.16*

Tableau 8 : les anticorps neutralisants et le taux annuel de poussées dans l'étude de PIFN β .

* : valeur de $P < 0.05$ pour différencier les séropositifs et séronégatifs.

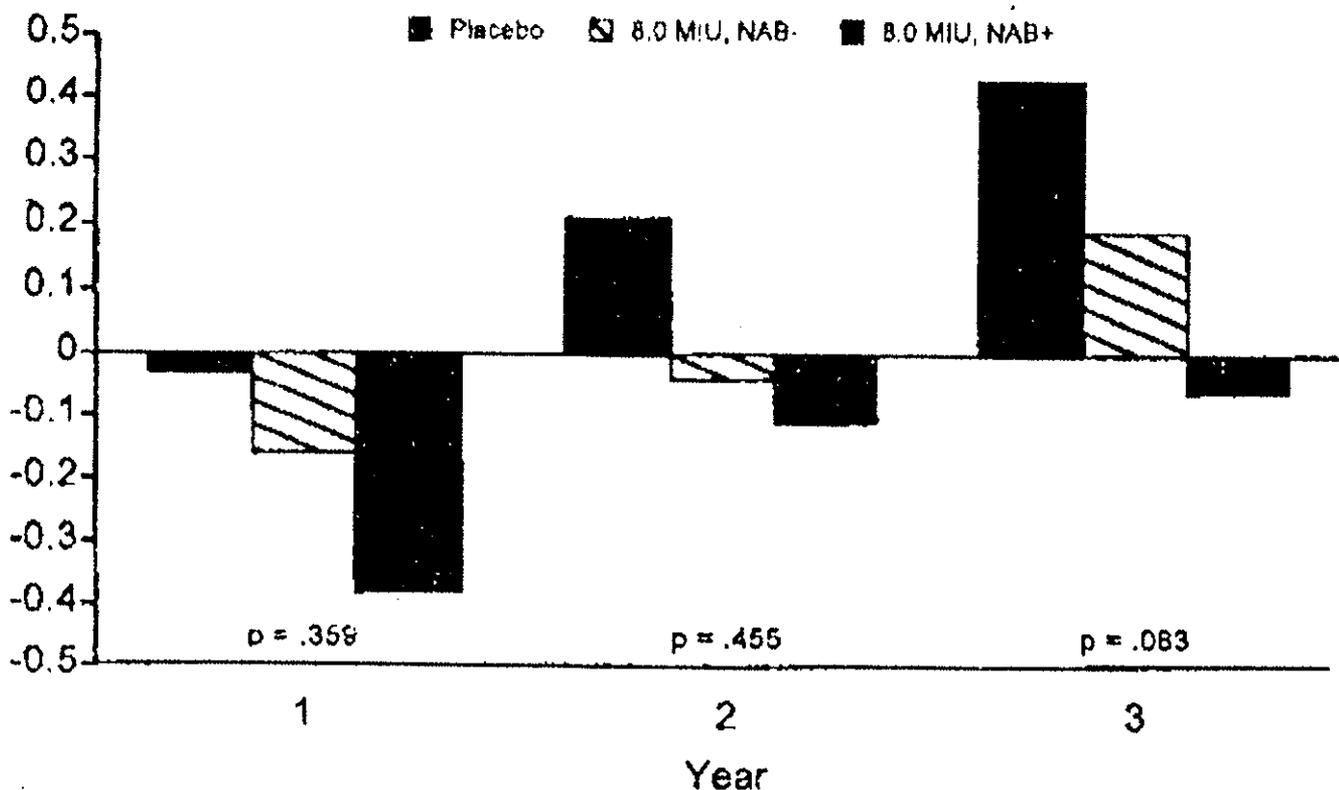


Figure 6 : Les anticorps neutralisants et la progression du handicap physique. Les modifications du score EDSS à partir des valeurs initiales.

III-2-1-4-1-3- Conséquences visibles à l'IRM

Quels sont les effets des anticorps neutralisants sur le nombre de nouvelles lésions ou sur le nombre de lésions qui s'agrandissent?

Dans le groupe BETAFERON® (IFN β 1b) à 8MUI, on voit qu'à la 3^{ème} année de traitement, les patients développant l'activité neutralisante présentent plus de nouvelles lésions comparé à ceux qui n'en développent pas. Cette augmentation n'est pas tout à fait significative ($p = 0.067$). (tableau 9)

Toujours dans le tableau 9, le nombre de lésions qui ont augmenté de volume est significativement plus élevé chez les séropositifs que chez les séronégatifs pendant la 2^{ème} et la 3^{ème} année, $p = 0.03$ et $p=0.01$

Cependant c'est quand même dans le groupe placebo que les lésions se sont les plus agrandies.

<u>Nombre de nouvelles lésions</u>			
<u>Période</u> <u>(année)</u>	<u>Placebo</u>	<u>8MUI</u>	
		<u>Séronégatifs</u>	<u>Séropositifs</u>
0-1	1.32	0.33	0.61
1-2	1.15	0.63	0.69
2-3	0.95	0.40*	1.03

<u>Nombre de lésions agrandissantes</u>			
<u>Période</u> <u>(année)</u>	<u>Placebo</u>	<u>8MUI</u>	
		<u>Séronégatifs</u>	<u>Séropositifs</u>
0-1	0.65	0.30	0.27
1-2	0.56	0.19+	0.41
2-3	0.98	0.26++	0.59

*: $p = 0.067$ contre séropositifs

+: $p = 0.03$ contre séropositifs

++ : $p = 0.01$ contre séropositifs

tableau 9 : le nombre de nouvelles lésions et de lésions agrandissantes au cours de l'étude.

III-2-1-4-1-4- Effets sur les réactions indésirables des
IFNs β

Pendant les 18 premiers mois de traitement, l'incidence de la fièvre rapportée par les séropositifs est similaire à celle rapportée par les séronégatifs.

Par la suite, ce sont les patients séronégatifs qui vont présenter deux fois plus de fièvre.

De la même façon, la fréquence des symptômes pseudo-grippaux (myalgies et frissons) tend à devenir plus élevée chez les patients séronégatifs.

Pour les réactions au niveau du site d'injection, on observe 46 à 50% de patients séropositifs qui développent une réaction d'inflammation au cours des 18 premiers mois de traitement. Et pendant cette même période, il y a 53 à 66% de patients séronégatifs qui présentent ces mêmes effets.

Après 18 mois, les réactions au point d'injection demeurent légèrement plus fréquentes dans le groupe séronégatif : pendant la période de 31 à 36 mois, il y a 50% de séronégatifs qui développent cet effet indésirable contre 40% de séropositifs.

En ce qui concerne l'apparition de réactions de nécrose au cours des trois années d'études, 5 patients sur 124 recevant BETAFERON® (IFN β 1b) à 8MUI, ont présenté un épisode de nécrose. Ces 5 patients étaient séronégatifs.

En conclusion, le critère majeur sur lequel on se base pour affirmer que l'activité neutralisante a un effet d'atténuation sur le traitement par les IFNs est le taux annuel de poussées.

Cependant il ne faut pas oublier que les lésions à l'IRM ont montré aussi une perte significative de l'efficacité du traitement.

III-2-1-4-2- AVONEX® et REBIF® [30, 40, 44, 47, 54]

Des recherches sériques d'anticorps neutralisants (AN) ont été faites durant l'étude pivot.[30] La méthode de détection utilisée est l'immuno-adsorption (ELISA = Enzyme Linked Immunoabsorption Assay).

Elle détecte, les anticorps anti-IFN β dans un premier temps, puis les sérums testés positifs sont soumis à une étude complémentaire d'inhibition d'effet cytopathogène viral qui apprécie la capacité à neutraliser l'activité biologique de l'IFN β 1a.

Toutefois des analyses complémentaires sont effectuées sur les sérums de patients de l'étude pivot et sur ceux d'une étude de phase IV [47] afin de déterminer si la présence d'AN a un impact sur l'activité biologique et clinique de l'IFN β 1a.

L'étude de phase IV est une étude de tolérance, multicentrique incluant 382 patients. Elle a été réalisée afin d'obtenir des données sur la sécurité clinique à long terme chez des patients traités par IFN β 1a administré par voie IM à la dose de 6MUI une fois par semaine.

On distingue 4 groupes de patients lors de cette étude :

- ◆ groupe de patients sous placebo, provenant de l'étude pivot.
- ◆ groupe de patients sous IFN β 1a, provenant de l'étude pivot.
- ◆ groupe de patients traités antérieurement par IFN β 1b et ne provenant pas de l'étude pivot.
- ◆ groupe de patients naïfs (directement traités par l'IFN β 1a) et ne provenant pas de l'étude pivot.

Tous les patients sont soumis à des recherches sériques d'anticorps neutralisants en début de traitement puis tous les trois mois.

Cette étude de tolérance permet également de comparer l'incidence des anticorps neutralisants chez les patients qui ont été traités par interféron β 1a seul avec les patients traités antérieurement par IFN β 1b puis débutant l'IFN β 1a.

III-2-1-4-2-1- Fréquence des anticorps neutralisants
(AN)

Dans l'étude d'AVONEX® et l'étude PRISMS de REBIF®, tous les patients ont été soumis à des recherches sériques d'anticorps (AC) en début de traitement par IFN β 1a, puis tous les six mois.

Ainsi, après deux ans de traitement, les résultats des tests ont montré qu'à la semaine 52, une activité sérique neutralisante anti-IFN β a été détectée chez 14 % des patients ayant reçu AVONEX® et chez 23% de patients à la semaine 104.

Une activité anti-IFN a été détectée chez 4% des patients sous placebo.

Après deux ans de traitement, on a observé :

- 23.8% de patients qui ont développé des anticorps neutralisants à des taux significatifs (>20 NU/ml) avec REBIF® 22 μ g,
- et 12.5% pour REBIF® 44 μ g.

III-2-1-4-2-2- Effets des anticorps neutralisants sur la
réponse biologique de l'IFN β 1a

Ces analyses complémentaires utilise une méthode en deux étapes qui permet de détecter les patients ayant développé des anticorps anti-IFN β (ELISA) puis de les classer en fonction de leur capacité à développer ou non une activité neutralisante, en séropositifs ou en séronégatifs (CPE).

Dans les essais de phase IV [47], on note une diminution de la réponse biologique de l'IFN β 1a lors de sa réaction avec la cellule cible.

En effet l'activité neutralisante des anticorps agit par fixation de ces derniers sur les récepteurs de l'IFN β 1a ; ce qui antagonise la réponse de l'IFN β .

Pour déterminer les conséquences des anticorps neutralisants, on mesure le taux d'induction des marqueurs biologiques, comme la néoptérine et la $\beta 2$ microglobuline. Cependant la relation entre l'activité antivirale sérique et la concentration des marqueurs biologiques est inconnue.

Avec cette méthode en deux étapes, à la semaine 52, on observe alors, 48 heures après l'injection d'IFN β 1a, une baisse significative de l'induction de néoptérine lorsque le titre d'anticorps neutralisants est supérieur à 20NU/ml. (figure 7)

En effet d'après la **figure 7**, il n'y a pas de différence significative entre la concentration de néoptérine chez des patients séronégatifs avec celle des patients séropositifs dont le titre d'anticorps est compris entre 1 et 4 NU/ml.

Ce n'est qu'à partir de titres d'anticorps supérieurs ou égaux à 5NU/ml que l'induction de néoptérine s'atténue.

Ces résultats démontrent que la réponse biologique des IFNs β est liée au titre d'anticorps neutralisants détectés.

De la même manière dans l'étude pivot de phase III [30], la présence d'AN à un titre >20 NU/ml réduit de façon significative l'induction de $\beta 2$ microglobuline.

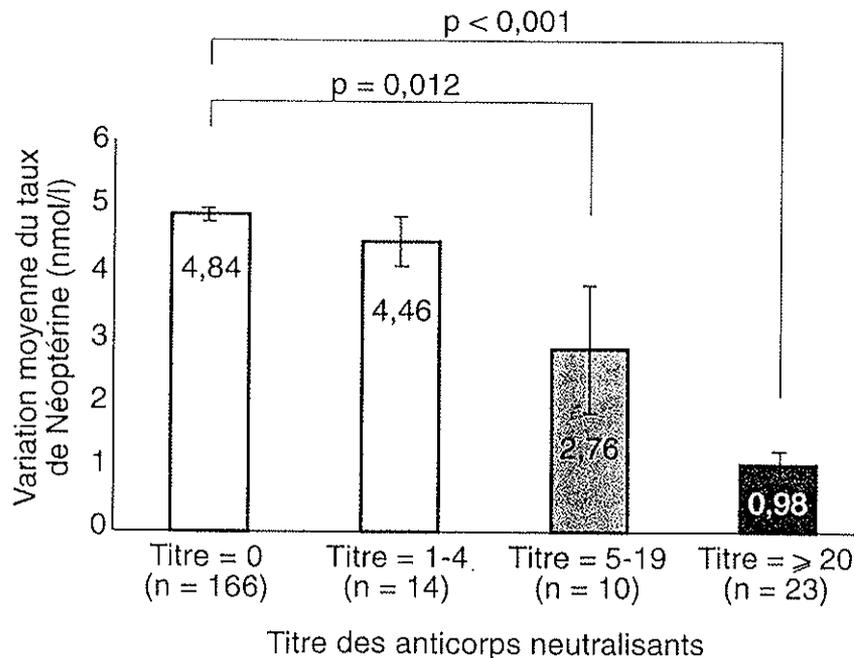


Figure 7 : Evolution du taux de néoptérine selon le titre des anticorps neutralisants.

III-2-1-4-2-3- Corrélation entre anticorps neutralisants
et activité de la maladie

Dans l'étude pivot [30], on n'a pas noté de relation entre la progression du handicap ou le taux de poussées et l'apparition des anticorps neutralisants chez les patients traités par AVONEX® (IFN β 1a) pendant 2 ans.

Cette absence de corrélation est liée au faible nombre de patients ayant un taux significatif d'AN et au suivi sur une période trop courte.

En effet 20% des séronégatifs ont eu une modification de leur score EDSS de 1 point, alors qu'il y en avait 22% chez les séropositifs (titre > 20NU/ml) après 2 ans de traitement.

De même la différence du taux annuel de poussées après 2 ans n'est pas significative entre les séronégatifs (0.65) et les séropositifs (0.50).

Cependant, dans le tableau 10 qui montre une relation entre les AN et l'activité de la maladie, on observe une moindre activité d'AVONEX® chez les patients ayant des anticorps neutralisants après 2 ans de traitement.

En effet à la semaine 104, on note des lésions IRM rehaussées au gadolinium plus nombreuses chez les patients séropositifs (titre > 20NU/ml) que chez les patients séronégatifs. (1.7 lésions contre 0.6 $p=0.062$) mais cette différence n'est pas tout à fait significative.

Il y a sans doute une relation entre le développement des anticorps neutralisants et l'activité de la maladie révélée à l'IRM.

<u>Caractéristiques</u>	<u>Nombre de lésions prenant le contraste</u>			<u>Valeur de p*</u>
	<u>Placebo</u>	<u>Séronégatifs</u>	<u>Séropositifs+</u>	
<i>Initialement</i>				
N	87	64	17	
Moyenne	2.6	2.2	3.6	0.28
<i>2 ans</i>				
N	82	63	18	
moyenne	1.6	0.6	1.7	0.062

+ : titre d'anticorps > 20NUI/ml

* : valeur de p inclut tous les patients

tableau 10 : l'activité des lésions IRM en fonction de la présence d'AN.

*III-2-1-4-2-4- Comparaison de l'incidence des anticorps
neutralisants chez les patients traités avec l'IFN β 1a et avec
l'IFN β 1b*

On estime l'immunogénéicité des IFNs β 1a et 1b, tous deux utilisés dans le même essai afin de comparer l'incidence des anticorps neutralisants.

Pour cela, on détermine l'incidence des anticorps neutralisants chez les patients qui participent à l'étude de tolérance de phase IV [47] et qui reçoivent comme traitement 6 MUI d'IFN β 1a en IM une fois par semaine. (tableau 11)

AN chez les sujets naïfs débutant l'IFN β 1a (n=84)		
Mois de traitement sous IFN β 1a	Nombre de patients évalués	Pourcentage de patients présentant des titres d'AN>20
6	74	0
12	71	4
18	70	6
24	33	3
AN chez les sujets traités antérieurement par IFN β 1b et débutant l'IFN β 1a (n=118)		
Durée du traitement antérieur par IFN β 1b (mois)	Nombre de patients évalués	Pourcentage de patients présentant des titres d'AN>20
0-6	23	0
7-12	29	10
13-18	43	23
>18	23	26

Tableau 11 : Incidence des anticorps neutralisants selon le type de traitement (d'après RUDICK et coll., 1998)

Les résultats montrent qu'après 18 mois de traitement par 8MUI d'IFN β 1b en SC un jour sur deux, l'induction des anticorps neutralisants est plus importante qu'après la même période sous IFN β 1a.

En effet le tableau 11 montre que 6% de patients présentent des anticorps neutralisants après 18 mois de traitement sous IFN β 1a alors qu'il y en a 23% après un traitement sous IFN β 1b.

En outre cette incidence est liée à la durée du traitement antérieur par IFN β 1b.

On suppose que chez les patients développant les AC anti IFN β 1a, il y a aussi des AC croisés qui ont été induits par les IFNs β 1b et qui reconnaissent aussi les IFNs β 1a.

De ce fait plus la durée du traitement par les IFN β 1b est long, plus il y a des AN reconnaissant les IFNs β 1a.

Le tableau 11 indique aussi que l'apparition des anticorps chez les patients naïfs, débutant l'IFN β 1a, survient le plus souvent après 9 mois de traitement et que leur taux demeure bas après cette période.

En résumé, on constate que les AN se développent plus fréquemment lors d'un traitement par IFN β 1b que lors d'un traitement par IFN β 1a.

De même une différence significative est également observée entre les deux IFNs β 1a (REBIF® 44 μ g et AVONEX®) après 2 ans de traitement : 23% pour AVONEX® et 12.5% pour REBIF® 44 μ g (voir p 80).

Ceci peut être expliqué par les différentes voies d'administration utilisées et la fréquence des injections qui conditionnent l'apparition des AN. En effet, les travaux de Palleroni et coll. [40] ont montré que la voie SC 3 fois par semaine est plus immunogène que la voie IM 1 fois par semaine.

De plus les différences moléculaires entre l'IFN β 1a et l'IFN β 1b conditionnent également la réponse immunitaire : l'IFN β 1a est faiblement antigénique du fait de sa ressemblance structurelle avec l'IFN β endogène alors que l'IFN β 1b n'ayant pas de structure identique à celle de l'IFN β humain est très immunogène.

L'absence de glycosylation favorise la formation d'agrégats d'IFN β 1b, ce qui augmente son immunogénicité. La différence dans la séquence d'acides aminés contribue aussi aux différences d'immunogénicité.

Dans les études publiées [27, 30, 44], le développement de l'activité neutralisante anti-IFN β a une conséquence sur l'efficacité du traitement par les IFNs β 1a et IFN β 1b.

Ces AN qui se forment en début de traitement tendent à disparaître au fil du temps.

Le choix du praticien d'interrompre un traitement par IFN β doit tenir compte du taux sérique d'anticorps neutralisants que le patient développe.

III-2-2- les effets indésirables occasionnels [4, 18, 27, 30, 34, 44, 55, 56]

III-2-2-1- les anomalies biologiques

Les anomalies biologiques que l'on rencontre le plus souvent avec les IFNs β sont une lymphopénie, une neutropénie, une leucopénie et une élévation du taux des enzymes hépatiques telles que les transaminases (ALAT et ASAT).

Ces troubles hématologiques et hépatiques sont rarement graves et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement (sauf lorsque les taux recommandés dépassent la valeur normale). (Voir p107)

Cependant, il est nécessaire de pratiquer des examens biologiques avant de commencer le traitement puis de faire des contrôles régulièrement au cours du traitement (après 4 à 6 semaines, à la 12^{ème} semaine et tous les 3 mois).

Les examens biologiques comprennent une numération formule sanguine et des tests fonctionnels hépatiques (bilirubine, ALAT, ASAT, alkaline phosphatase).

III-2-2-1-1- résultats sur la NFS

- Dans l'étude pivot [30], AVONEX® n'a pas induit plus de cas de leucopénie ou de thrombopénie que le placebo.

On trouve une anomalie dans la numération leucocytaire chez 3% de patients du groupe AVONEX® contre 2% avec le groupe recevant le placebo.

Cependant une anémie significative est observée chez 8% de patients du groupe AVONEX® contre 3% des patients du groupe placebo.

- D'après l'étude de PRISMS [44], une leucopénie, granulocytopenie et lymphopénie asymptomatiques ont été rapportées dans les deux groupes de traitement (REBIF® 22 μ g et 44 μ g). En outre les valeurs étaient plus significatives entre le groupe traité par 44 μ g et celui recevant le placebo ($p < 0.05$).

- L'anomalie biologique la plus fréquente lors du traitement par BETAFERON® (IFN β 1b) est une lymphopénie modérée et intermittente, sans modification significative du nombre total de leucocytes.

Un taux de leucocytes inférieur à 3000/mm³ est observé chez 16% de patients sous BETAFERON® et 5% sous placebo. (figure 8)

Cette valeur de leucocytes remonte généralement pour se stabiliser.

La lymphopénie touche 65% de patients du groupe placebo, 76% du groupe BETAFERON® 1.6MUI et 80% du groupe 8MUI.

On observe également une neutropénie discrète qui touche 4% de patients du groupe placebo, 6% du groupe 1.6MUI et 17% du groupe 8MUI.

Une thrombopénie et une anémie de faible intensité, plus fréquentes dans le groupe traité que dans le groupe placebo, surviennent plus tardivement au cours du traitement.

Cependant, ces anomalies survenues de façon sporadique au cours des études, ne sont pas considérées comme une conséquence d'un effet cumulatif de BETAFERON® et n'ont pas de signification clinique.

III-2-2-1-2- résultats des examens sur la fonction hépatique

Les anomalies des enzymes hépatiques surviennent plus fréquemment en début de traitement par les IFNs β mais se résorbent en cours de traitement et si on diminue le dosage.

Un traitement par IFN est rarement associé à une hépatotoxicité sévère.

- Dans l'étude pivot [30], aucun signe d'élévation du taux d'enzymes hépatiques imputables à AVONEX® n'est observé. Il y a une augmentation non significative de la concentration de SGOT (qui est trois fois supérieure à la normale) dans le groupe IFN β 1a administré en intramusculaire.

- Dans l'étude PRISMS [30], on observe une augmentation asymptomatique de la concentration des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) dans les deux groupes traités par REBIF® 22µg et 44µg. De plus, il y a une différence significative entre les deux dosages. Ainsi on peut dire que les anomalies hépatiques sont dépendantes de la dose.
- Trois malades ont quitté le groupe traité par 8MUI de BETAFERON® en raison d'anomalies des enzymes hépatiques ; chez l'un de ces patients, le retrait a eu lieu malgré un essai de réduction posologique.

Une modification modérée de SGPT survient chez 6% de patients du groupe placebo et 19% du groupe 8MUI. (figure 8)

Seulement 4% de patients recevant 8MUI d' IFN β 1b ont une élévation du taux de SGOT.

Un arrêt provisoire est recommandé lorsque les taux des transaminases hépatiques, des alcalines phosphatases et de bilirubine s'élèvent de façon simultanée. BETAFERON® est alors réintroduit progressivement (25% de la dose usuelle = 2MUI), dès que les valeurs redeviennent normales.

Ce que l'on peut constater, c'est que les anomalies biologiques, ayant une incidence comparable à celle observée sous placebo, ne nécessitent pas obligatoirement un arrêt de traitement (notamment les anomalies hématologiques et les variations du taux de ALAT et ASAT). (Voir p 107)

Toutefois dans l'étude clinique de BETAFERON® [27] (IFN β 1b), le traitement est stoppé lorsque les transaminases hépatiques (ALAT et/ou ASAT) dépassent 10 fois la limite supérieure de la normale ou si le taux de bilirubine est supérieur à 5 fois la normale. On observe alors que ces taux retrouvent leur valeur normale à l'arrêt du traitement.

Il a été mis en place des valeurs de paramètres sanguins qui sont tolérées lors d'un traitement par IFN β . Lorsque des modifications dépassent largement le seuil admis, il est indispensable d'interrompre le traitement.

Bien que ces anomalies biologiques soient asymptomatiques, il convient de surveiller systématiquement la numération formule sanguine et les paramètres biochimiques sériques pour tout traitement par IFN β .

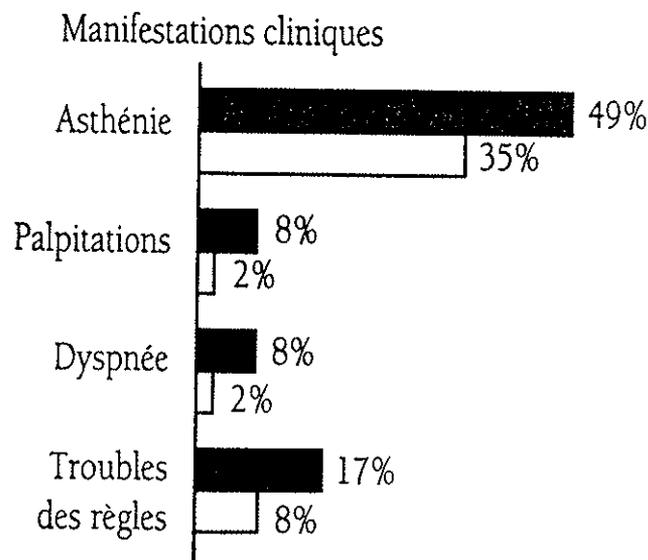
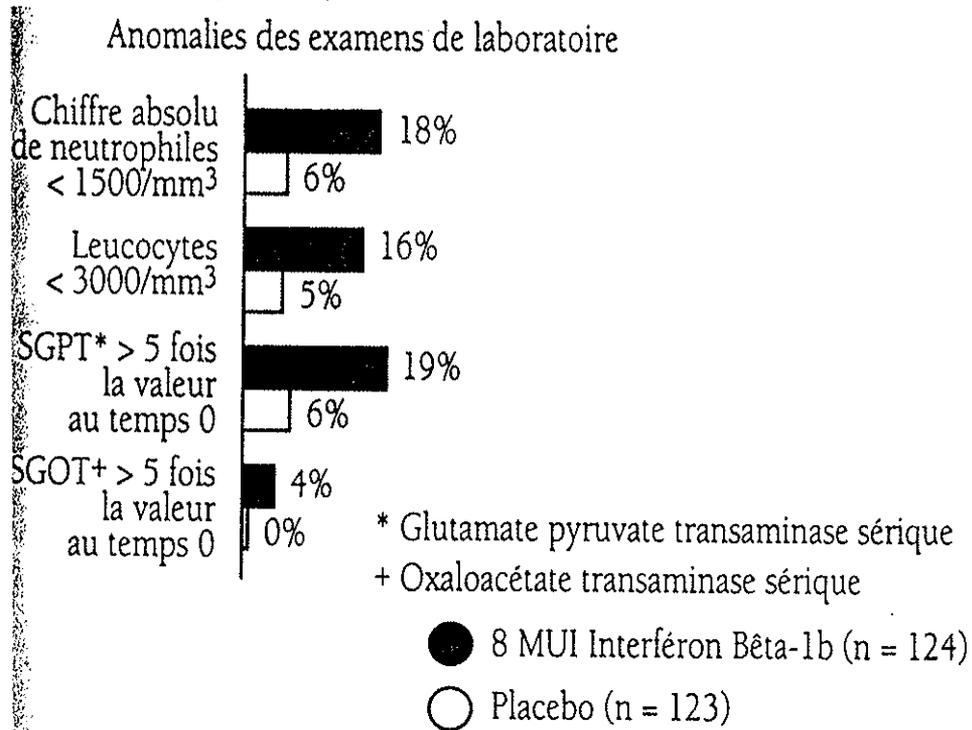


Figure 8 : autres effets indésirables significatifs chez les patients traités par 8MUI de BETA FERON® un jour sur deux.

III-2-2-2- les désordres menstruels

- Les troubles des règles ont été significativement plus fréquents dans le groupe traité par 8MUI de BETAFERON® (IFN β 1b) que dans le groupe placebo (17% contre 8%). (figure 8)

Parmi les patientes préménopausées sous BETAFERON®, on en distingue 28%, qui présentent des désordres menstruels contre 13% chez celles sous placebo.

Un cas particulier de saignement vaginal important est rapporté chez une patiente sous IFN β 1b en SC. En effet après un mois de traitement par BETAFERON® un jour sur deux, la patiente souffrait de saignement continu et important. Le traitement fut interrompu et le saignement s'est arrêté en quelques jours mais il n'y a aucun argument qui met en cause l'effet de l'IFN β .

- Dans le cas de l'IFN β 1a (AVONEX®), il n'y a pas eu plus de cas de troubles menstruels dans le groupe traité que dans le groupe placebo.

Il s'agit de saignement entre les règles, de retard ou d'avance du délai d'apparition des règles, d'une diminution de la durée des règles et de la présence de caillot de sang pendant la période menstruelle. Ces troubles sont d'une sévérité moyenne.

Des ménométrorragies surviennent également dans le groupe IFN β 1a en IM, avec une fréquence faible. Leur délai d'apparition est variable et elles évoluent spontanément vers une régression partielle ou totale.

III-2-2-3- les complications cardiaques

Bien que la toxicité cardiaque ne soit pas imputable aux IFNs β , les symptômes les plus fréquemment décrits sont des palpitations et une hypertension.

En effet les palpitations surviennent occasionnellement chez 8% de patients traités par IFN β 1b contre 2% de patients sous placebo. (figure 8)

- L'hypertension est rencontrée plus fréquemment chez des patients traités par IFN β 1b et souffrant de la forme secondairement progressive que chez des patients sous placebo (3.9% contre 0.8%).
- L'IFN β 1a n'entraîne pas d'effet direct cardiotoxique. Toutefois, chez des patients souffrant d'une maladie cardiaque, il convient de surveiller une éventuelle aggravation de leur état clinique sous traitement (insuffisance cardiaque, ischémie myocardique). On pense que le syndrome pseudo-grippal initial, induit par l'effet de l'IFN β pourrait nuire aux patients présentant des troubles cardiaques.

Des syncopes peuvent survenir en cours de traitement par AVONEX®, bien qu'elles soient exceptionnelles. Elles ont un délai d'apparition précoce et la cause de ces syncopes ne semble pas être d'origine cardiaque.

III-2-2-4- les effets musculaires

Des patients traités par IFNs β ont rapporté une aggravation des symptômes de la sclérose en plaques, notamment de fortes contractures (spasmes).

Ces symptômes reproduisent souvent ceux d'une poussée antérieure et leur aggravation est liée à la sévérité du syndrome pseudo-grippal (la fièvre).

Ces fortes contractures sont passagères (de quelques heures à quelques jours) et débutent 3 à 24 heures après l'injection d'IFN β .

Ces effets musculaires surviennent le plus souvent chez des patients qui ont eu une spasticité avant le début de leur traitement par IFN β .

- Avec AVONEX® (IFN β 1a), il s'agit d'une hypertonie ou d'une faiblesse musculaire qui surviennent 30 minutes à 24 heures après l'injection. Elles sont le plus souvent modérées.

- Des cas de myalgies, également liées aux manifestations pseudo-grippales ont été rapportées sous IFN β 1b: 42% de patients sous BETAFERON®, 24% sous placebo. Ces effets diminuent après 3 mois de traitement.

Les myalgies ont été observées chez 8.9% de patients souffrant de forme secondairement progressive (SP) et traités par IFN β 1b par rapport à 22.8% du groupe placebo. Chez ces patients SP, l'hypertonie est très significativement associée au traitement par IFN β 1b ($p= 0.003$).

III-2-2-5- les événements indésirables neuropsychiatriques

Dans le groupe AVONEX® (IFN β 1a), lors de l'étude pivot [30], 4 patients ont présenté des convulsions alors qu'aucun patient du groupe placebo n'en a présenté.

De plus 3 d'entre eux n'avaient aucun antécédent convulsif. Cependant on ne sait pas si ces crises sont apparues dans le cadre de la maladie, dans le cadre du traitement ou si elles sont à attribuer aux deux.

C'est pourquoi, l'utilisation de AVONEX® doit être faite avec prudence chez des patients ayant des antécédents convulsifs.

III-2-2-6- autres effets

D'autres effets indésirables ont été significativement plus fréquents dans le groupe BETAFERON® (IFN β 1b) 8MUI que dans le groupe placebo, notamment l'asthénie, la dyspnée et les réactions d'hypersensibilité (œdèmes généralisés, rash, sensation généralisée). (figure 8)

L'asthénie est significativement plus fréquente dans le groupe traité par 8MUI de BETAFERON® : 49% contre 35% dans le groupe placebo.

Les dyspnées se rencontrent chez 8% de patients sous IFN β 1b contre 2% sous placebo.

On les observe également chez 6% de patients sous IFN β 1a contre 3% sous placebo.

Les troubles gastro-intestinaux comme la diarrhée, les nausées, les vomissements, l'anorexie surviennent occasionnellement lors de traitement par IFN β mais ils sont d'intensité modérée.

III-2-3- autres cas rares d'effets indésirables

A côté des effets indésirables qui surviennent occasionnellement et des effets plus connus d'IFN β , il existe de rares cas où le traitement par IFN β provoque d'autres désagréments ou même un décès.

Ces exceptions sont peu nombreuses : une hyper ou hypo-thyroïdisme, une alopecie, des cas de psoriasis aggravant, de lupus erythémateux, de syndrome de fuite capillaire.

CAS CLINIQUE

Madame X : née le 21/07/1957.

Profession : secrétaire médicale

- **1987** : Au cours de cette année, la patiente fait une première poussée avec des paresthésies dans les 2 jambes. On soupçonne une sclérose en plaques (SEP).
- **Décembre 1990** : Confirmation du diagnostic. La patiente présente une paraplégie des 2 jambes.

Les examens complémentaires s'avèrent être positifs, on constate que :

- l'étude des PE montre les membres inférieurs abolis,
- le PEV est anormal,
- le LCR montre 12 leucocytes, la synthèse oligoclonale des gammaglobulines et une synthèse de gammaglobulines intrathécales.

Traitement : Bolus de corticoïdes, 1g de SOLUMEDROL® pendant 3 à 5 jours.

- **Juillet 1991** : une autre paralysie touche cette fois la jambe droite.

Traitement : Bolus de corticoïdes, 1g de SOLUMEDROL® pendant 3 à 5 jours.

- **Novembre 1993** : nouvelle paraplégie.

Traitement : Bolus de corticoïdes, 1g de SOLUMEDROL® pendant 3 à 5 jours.

- **Mars 1995** : paraparesie (paraplégie partielle)

Traitement : Bolus de corticoïdes, 1g de SOLUMEDROL® pendant 3 à 5 jours.

- **Juillet 1995** : apparition d'une névrite optique.

Traitement : IMUREL® : 2 comprimés par jour.

- **Juillet 1996** : paresthésie de l'hémicorps gauche.
Traitement : Bolus de corticoïdes, 1g de SOLUMEDROL® pendant 3 à 5 jours et toujours avec IMUREL® : 2 comprimés par jour.
- **Octobre 1997** : première utilisation de l'interféron béta 1b (BETAFERON®) : une injection de 8MUI en SC un jour sur deux .
L'IMUREL® a été arrêté 3 mois avant la prise de l' IFN β 1b.

Après le premier mois de traitement par IFN β , la patiente ressent une grande anxiété, une asthénie et des céphalées (syndrome pseudo-grippal). Une douleur et une inflammation au niveau du site d'injection apparaissent aussi.

- **Novembre 1997** : au cours du deuxième mois de traitement, la patiente présente une réaction d'hypersensibilité avec des « placards » rouges et oedémateux sur tout le corps et une induration au point d'injection.
Aucune nécrose n'est observée.

On note alors une aggravation progressive des effets indésirables. Le traitement par BETAFERON® est alors arrêté.

- **Février 1998** : mise en place du traitement par AVONEX® (IFN β 1a) : une injection hebdomadaire de 6MUI en IM.
- **Mars 1998** : malgré le traitement, la patiente refait une nouvelle poussée avec une hémianesthésie de l'hémicorps gauche.
Traitement : Bolus de corticoïdes, 1g de SOLUMEDROL® pendant 5 jours.
- **Juin 1998** : un syndrome cérébelleux apparaît.
Traitement : Bolus de corticoïdes, 1g de SOLUMEDROL® pendant 5 jours et toujours AVONEX®
- **Août 1998** : nouvelle poussée avec une hémiparésie gauche.
Traitement : Bolus de corticoïdes, 1g de SOLUMEDROL® pendant 5 jours.

Depuis Février 1998, AVONEX® n'induit aucune réaction cutanée mais la maladie progresse et les handicaps s'aggravent.

- **Novembre 1998** : malgré la prise d' IFN β 1a, la patiente refait de nouvelles poussées.
- **Janvier 1999** : Arrêt de AVONEX® et essai avec REBIF® (IFN β 1a) 22 μ g qui vient d'être mis sur le marché.

Administration de REBIF® : 3 injections à 22 μ g par semaine.

On ne remarque pas d'effets indésirables cutanés ni de nouvelles poussées.

- **Juillet 1999** : pas de nouvelles poussées.
- **Janvier 2000** : pas de nouvelles poussées.

Après un an de traitement durant lequel le suivi est effectué tous les 3 mois, la patiente ne présente pas de nouvelles poussées et poursuit son traitement avec REBIF® 3 injections de 22 μ g par semaine.

On constate que la patiente ne tolère pas l'IFN β 1b (BETA FERON®) en SC car une réaction d'hypersensibilité est apparue au point d'injection.

Lors de la modification du traitement par AVONEX® (IFN β 1a) en IM, cette patiente n'a plus présenté de problèmes cutanés cependant la maladie s'est aggravée et elle a fait de nombreuses poussées. Ainsi, il a été décidé de remplacer AVONEX® par REBIF® 22 μ g (IFN β 1a) en SC. Et jusqu'à maintenant, la patiente n'a plus présenté de poussées.

On peut émettre plusieurs hypothèses pour expliquer ceci :

- les injections de BETA FERON® ont peut-être été mal faites
- la fréquence d'administration avec REBIF® est moindre par rapport à BETA FERON®
- l'évolution de la maladie fait que les poussées deviennent moins nombreuses

Troisième partie :

Comment gérer les
événements indésirables liés
au traitement par les
interférons bêta ?

PLAN

INTRODUCTION

LA GESTION DES EFFETS INDESIRABLES

- I- Gérer les effets indésirables les plus fréquents
 - I-1- le syndrome pseudo-grippal
 - I-2- les réactions cutanées
 - I-3- le syndrome dépressif
 - I-4- les anomalies biologiques
 - I-5- les désordres menstruels
 - I-6- la spasticité

- II- Les contre-indications

INTRODUCTION

Bien gérer les effets indésirables survenus avec les IFNs β est primordial pour que les patients puissent poursuivre leur traitement.

Il est important, tout d'abord, d'informer les malades de l'éventualité d'apparition des effets indésirables lors de leur traitement avec les IFNs β . Il faut expliquer que c'est un phénomène transitoire maîtrisable, en rassurant les patients, on fait déjà un grand pas vers une bonne observance.

On pourra leur dire que ces événements indésirables sont plus marqués en début de traitement et que la fréquence et la sévérité de ceux-ci dépendent de la durée du traitement.

Ainsi de nombreux patients interrompent leur thérapie très tôt et n'ont pas la possibilité de bénéficier des effets thérapeutiques de l' IFN β .

Les malades sont souvent découragés lorsque de nouvelles poussées surgissent.

Ce découragement apparaît même si ces poussées sont de fréquence et de sévérité moindre par rapport à celles observées sans IFN β .

Pour les aider à surmonter ce problème, il convient de bien expliquer avant l'instauration du traitement les effets bénéfiques réels de l' IFN β et que ce médicament ne guérit pas la SEP mais diminue la fréquence et la sévérité des poussées.

Afin qu'il poursuive son traitement, une bonne information du patient suffira souvent à le mettre en confiance et à accepter les effets indésirables des IFNs β .

LA GESTION DES EFFETS INDESIRABLES

I- Gérer les effets indésirables les plus fréquents [4, 34, 44, 56, 55]

I-1- le syndrome pseudo-grippal (tableau 12)

Les manifestations pseudo-grippales regroupent le plus souvent frissons, fièvre, fatigue, myalgies...elles surviennent environ 3 à 6 heures après l'injection et disparaissent généralement 24 heures après.

Ces effets indésirables se produisent au début du traitement et s'estompent généralement dans les trois mois qui suivent.

Afin d'améliorer ces symptômes, on fait appel aux molécules chimiques ou à une modification d'administration de l' IFN β .

I-1-1- les molécules chimiques

On donne aux malades des anti-pyrétiques / antalgiques 4 heures avant l'injection, au moment de l'injection et 4 heures après l'injection. Sinon, il est possible de les administrer 4 heures avant l'injection puis à l'heure du coucher au moment de l'injection.

Les anti-pyrétiques fréquemment utilisés sont l'ibuprofène à 200mg (jusqu'à 400mg) et le paracétamol à 500mg.

On conseille aussi aux malades de prendre ces anti-pyrétiques pendant les six premières semaines de traitement dans un but prophylactique.

L'utilisation de corticoïdes par voie orale est également efficace pour réduire les effets secondaires liés au syndrome pseudo-grippal.

Soit on administre la prédnisone (CORTANCYL®) à 10mg/jour avec ou sans un autre AINS. Soit on administre la prédnisone (CORTANCYL®) à 30mg/jour tous les jours pendant 2 semaines avec le paracétamol puis les deux semaines suivantes on espace les prises de prédnisone.

Cette association permet de diminuer les effets indésirables comparé aux patients qui ne prenaient que le paracétamol seul. (ceci est surtout observé pendant les 15 premiers jours)

Cependant il ne faut pas oublier que l'emploi de corticoïdes à long terme entraîne aussi des effets indésirables, ainsi, on aura recours à eux en 2^{ème} intention après les AINS.

Pour limiter les manifestations pseudo-grippales chez des patients souffrant de la forme récurrente/rémittente de la SEP, on a combiné l'IFN β 1b (8 MUI en SC) avec la pentoxyfilline TORENTAL® (2 x 800mg/jour) pendant les trois premiers mois de traitement. Il s'avère que les effets indésirables tels que la fièvre, myalgies, frissons sont diminués par rapport au traitement avec l'IFN β 1b seul.

L'association « pentoxyfilline + IFN β 1b » est utilisée lorsque les autres mesures de traitement s'avèrent insuffisants.[4]

En outre la pentoxyfilline est connue pour réduire la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN gamma, TNF alpha) dans la sclérose en plaques.

I-1-2- modification du traitement

On conseille au patient de faire leur injection le soir au coucher. Ceci permet souvent de mieux supporter les désagréments du syndrome pseudo-grippal.

Si on commence le traitement par IFN β avec une dose moins élevée que celle recommandée dans la sclérose en plaques, on peut réduire les manifestations pseudo-grippales.

En effet dans l'étude PRISMS [44], le traitement par REBIF® (IFN β 1a) débute par l'administration de 20% de la dose usuelle pendant 2 à 4 semaines, puis de 50% pendant la même période avant que la totalité de la dose ne soit injectée.

Avec BETAFERON® (IFN β 1b), la dose usuelle est de 8MUI un jour sur deux. Si les patients ne supportent pas les effets grippaux qui accompagnent le traitement, on commence par la moitié de la dose usuelle et on note alors que l'incidence des manifestations est diminuée.

Dans tous les cas si la majorité des effets indésirables ne s'estompent pas malgré les mesures entreprises, le dosage d'IFN β administré sera réduit et maintenu jusqu'à une meilleure tolérance.

Il faut également tenir compte de l'influence de l'âge et du poids des malades sur la survenue des symptômes pseudo-grippaux.

I-2- les réactions cutanées (tableau 12)

Les réactions au site d'injection sont observées pour la plupart avec les IFNs β administrés par voie sous-cutanée (REBIF® et BETAFERON®) en début de traitement.

Généralement, les injections IM entraînent moins de réactions cutanées et aucun cas de nécrose n'a été observé.

I-2-1- éduquer les patients à préparer le site d'injection

Eduquer les patients à préparer le site d'injection signifie :

- commencer par appliquer de la glace sur le site
- nettoyer la peau avec un coton imbibé d'alcool avant toute injection
- modifier le choix du site d'injection à chaque administration d'IFN β afin de prévenir les lésions cutanées.

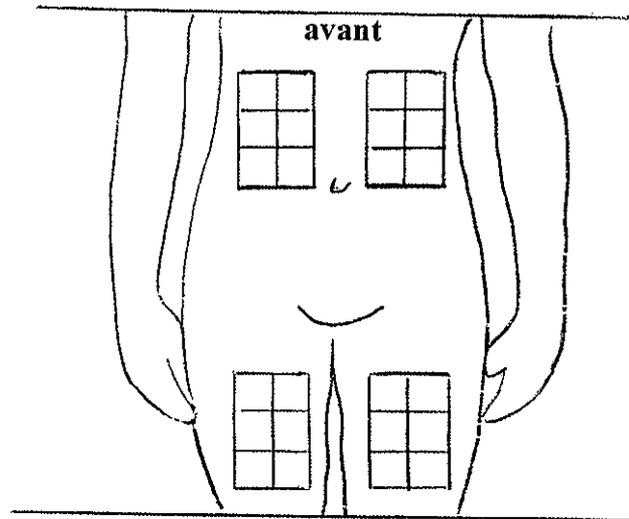
On choisira soit le bras, l'abdomen, les cuisses ou les régions fessières. Certains patients ont noté que les réactions cutanées surviennent plus souvent au niveau des bras et des cuisses.

Un planning permet de gérer la rotation des sites d'injection et d'éviter de revenir trop tôt sur un site déjà utilisé, par oubli. (voir p 104) Ceci permet à la peau de ne pas s'infecter.

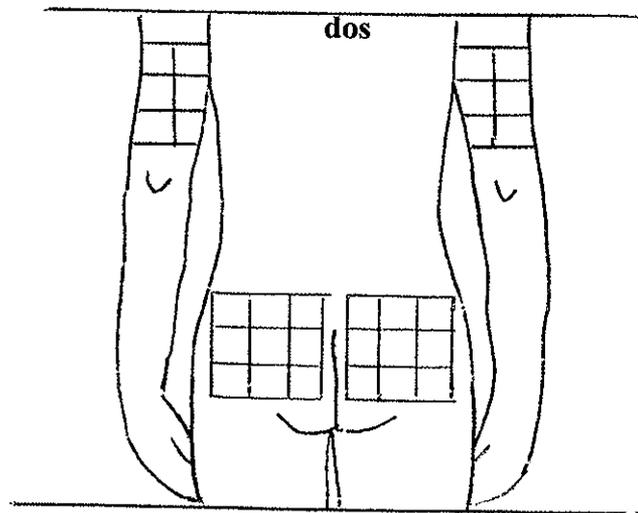
Il est préférable, avant de préparer la seringue, de connaître l'endroit où on va injecter

Une fois l'injection faite, la peau peut être massée doucement afin de disperser la solution.

- **Ventre éloigné d'au moins deux travers de doigts du nombril**
- **Cuisses (gauche et droite) éloignées d'au moins deux travers de doigts du genou et du pli de l'aîne**



- **Arrière du bras (gauche et droit)**
- **Régions fessières**



I-2-2- préparer la solution

En dehors de REBIF® qui est prêt à l'emploi, AVONEX® et BETAFERON® doivent être préparés.

Une technique de préparation correcte et une bonne utilisation des matériaux (aiguilles et seringues) sont importantes à enseigner aux malades.

Tout d'abord, la poudre doit être complètement dissoute et la solution limpide obtenue doit être à la température ambiante afin de prévenir de la douleur.

Il faut se rappeler que les aiguilles seront différentes selon qu'on les utilise pour la préparation ou l'injection.

Ainsi la procédure de préparation et les techniques d'injection doivent être revues régulièrement avec les professionnels de santé, surtout chez les patients qui développent plus de réactions cutanées.

I-2-3- utilisation de médicaments

En cas de rougeur et d'irritation locales, on peut appliquer une pommade d'hydrocortisone à 1%.

Les douleurs insupportables sont soulagées par la prise d'ibuprofène par voie orale ou par l'application d'un anesthésique local.

Les réactions à type de nécrose nécessitent une réduction de dosage ou un arrêt temporaire de l'IFN β par voie SC et l'injection en IM doit être considérée.

Des traitements locaux existent en cas de nécrose cutanée : l'application d'une pommade anti-bactérienne est recommandée.

Les corticoïdes par voie locale sont contre-indiqués parce qu'ils retardent la cicatrisation et augmentent le risque d'infection.

I-3- le syndrome dépressif (tableau 12)

D'après les études épidémiologiques, les patients atteints de la sclérose en plaques sont plus confrontés aux symptômes de la dépression que la population générale.

Bien que les IFNs β 1a ne montrent aucune différence quant à l'incidence de la dépression entre le groupe traité et le groupe placebo, il est recommandé d'utiliser AVONEX® et REBIF® avec prudence chez des patients déjà déprimés.

Avec BETAFERON® (IFN β 1b), la surveillance des manifestations psychiatriques est également nécessaire.

Dans tous les cas, les trois médicaments sont contre-indiqués chez des patients présentant des troubles dépressifs graves et/ou des idées suicidaires.

Le traitement de tels symptômes passe avant tout par l'information des patients. En effet, il est nécessaire d'expliquer aux patients que la dépression et les idées suicidaires sont des effets indésirables qui peuvent survenir pendant le traitement et qu'ils doivent en informer immédiatement leur médecin traitant.

Si des manifestations de la dépression apparaissent pendant le traitement par IFN β , il faut surveiller étroitement le patient et mettre en place une thérapie adéquate.

Il s'agit de la prise de médicaments anti-dépresseurs et/ou de psychothérapie.

Un arrêt provisoire de la thérapie par IFN β peut être nécessaire si la dépression est trop grave et que l'on ne peut pas la maîtriser.

I-4- les anomalies biologiques

Les IFNs β peuvent être responsables de modifications transitoires des paramètres hématologiques et d'une élévation de la concentration des enzymes hépatiques.

Par conséquent, une surveillance biologique doit être instaurée. Les examens biologiques doivent être réalisés avant le début du traitement puis à intervalle régulier (tous les 3 mois) pendant le traitement.

Il s'agit d'examens sur :

- l'hémoglobine,
- la numération formule leucocytaire,
- la numération plaquettaire,
- les paramètres biochimiques sériques (transaminases, bilirubine).

Le traitement par IFN β doit être arrêté si les anomalies biologiques dépassent les valeurs limites proposées : ainsi si le nombre de neutrophiles tombe en dessous de 750/mm³, si les transaminases dépassent de cinq fois le seuil limite ou si la bilirubine dépasse de cinq fois le seuil limite, on doit interrompre le traitement par IFN β .

La reprise du traitement, à la moitié de la posologie usuelle, est possible une fois que ces paramètres ont retrouvé leur valeur normale mais sous une surveillance biologique rapprochée. (suivi hebdomadaire sur 2 semaines)

On suggère aux patients d'arrêter le traitement par IFN β 1a ou 1b dans les cas suivants :

- taux d'hémoglobine < à 9g/100mg pour les hommes et < à 8g/100mg pour les femmes
- leucocytes < 2500/mm³
- polynucléaires neutrophiles < 750/mm³
- lymphocytes < 500/mm³
- plaquettes < 70 000/mm³
- transaminases hépatiques (ALAT et/ou ASAT) > 5 fois la limite supérieure de la normale

I-5- les désordres menstruels (tableau 12)

Durant le traitement par IFN β , de récentes études [56] ont observé une élévation du niveau de progestérone et d'estradiol dans le sérum des malades.

Ainsi pour palier aux troubles menstruels, le fait d'utiliser une contraception orale masque les modifications hormonales survenues lors du traitement par IFN β .

On conseille aux patientes d'effectuer des évaluations gynécologiques et si ces troubles persistent, une réduction temporaire du dosage de l' IFN β ou une interruption de traitement peuvent s'avérer nécessaires.

I-6- la spasticité

Une augmentation de la spasticité peut être traitée par la prise :

- d'AINS (ibuprofène)
- de myorelaxants anti-spastiques tels que le baclofène (LIORESAL®) à une posologie de 30 à 75mg par jour en 3 prises.
- de myorelaxants tels que le dantrolène (DANTRIUM®) à une posologie de 75 à 300mg par jour.

Il est rarement nécessaire de diminuer le dosage de l' IFN β utilisé.

<u>Effets indésirables</u>	<u>Gestion des effets indésirables</u>
<p>Symptômes pseudo-grippaux (observés habituellement dans les 3 premiers mois)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Commencer le traitement d'IFN β par de faibles doses (25 à 50 % de la dose usuelle) pendant les 2 à 4 premières semaines, puis augmenter progressivement. • Antalgiques: ibuprofène (200mg à 400mg) ou paracétamol (500mg). Prendre les antalgiques 4 heures avant l'injection, au moment de l'injection et 4 heures après. • Faire les injections d' IFN β au moment du coucher.
<p>Réactions au point d'injection</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avoir une bonne technique de préparation et d'injection du produit à administrer. • Refroidir le site d'injection et masser la peau après l'injection. • Effectuer une rotation des sites d'injection. • Utilisation de dermocorticoïdes ou d'anesthésiques locaux.
<p>Nécroses au site d'injection</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Application d'anti-bactériens locaux si nécessaire. • EVITER les dermocorticoïdes. • Une baisse provisoire de la dose d' IFN β ou une interruption du traitement. • Opter pour une administration IM de l' IFN β.
<p>Dépression</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en place de traitement anti-dépresseur. • Psychothérapie. • Si nécessaire, stopper le traitement par IFN β.
<p>Désordres menstruels</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Contraception orale. • Evaluation gynécologique. • Une baisse provisoire de la dose d' IFN β ou une interruption.

Tableau 12 : comment gérer les effets indésirables liés au traitement par les IFNs β ?

II- Les contre-indications

Les effets secondaires au traitement par IFN β peuvent être gérés convenablement et ils sont transitoires car s'estompent en cours de traitement. C'est pourquoi les contre-indications absolues à l'égard de l'utilisation des IFNs β ne sont pas nombreuses :

- hypersensibilité à l'IFN β ou à l'un des composants des produits (albumine humaine).
- dépression sévère nécessitant de fréquentes hospitalisations et de nombreuses tentatives de suicide.
- grossesse et allaitement : bien qu'il n'existe aucune étude contrôlée sur l'utilisation de l'IFN β 1b chez la femme enceinte, on a toutefois observé des avortements spontanés. Ainsi, on recommande généralement l'arrêt provisoire du traitement avant toute grossesse.

On ignore si l'IFN β est sécrété dans le lait maternel mais il est plus prudent d'interrompre le traitement lors de l'allaitement.

- épilepsie non contrôlée.

CONCLUSION

CONCLUSION

La sclérose en plaques est une affection neuro-dégénérative qui touche environ 60 000 personnes en France. Elle est plus fréquente chez les adultes jeunes (30-40 ans).

Leur espérance de vie est peu réduite mais le handicap physique associé à la maladie compromet lourdement leur qualité de vie.

C'est une pathologie complexe, d'évolution extrêmement variable. L'introduction récente des interférons β 1a ou β 1b semblent être un grand progrès dans le traitement de cette évolutive.

La prescription de ces médicaments obéit à des règles médicales et administratives très strictes. En effet les IFNs β sont destinés à des patients qui répondent aux critères de l'AMM. Cependant outre ces critères médicaux pour sélectionner les patients, d'autres facteurs interviennent :

- la motivation des patients
- la capacité du patient à comprendre les effets bénéfiques réels des IFNs β (ils préviennent l'aggravation de la maladie)
- être physiquement et mentalement capable de faire les injections lui-même ou de se faire aider par une tierce personne
- avoir une stabilité psychologique
- la capacité du patient à tolérer les réactions indésirables précoces (qui diminuent avec le temps)

Les traitements par AVONEX®, BETAFERON® ou REBIF® sont de longue durée et ils sont très onéreux. Une bonne observance par le patient est primordiale à l'efficacité du traitement. N'étant pas dénués d'effets secondaires, une bonne gestion de ces derniers sera capitale pour cette observance

Le choix de la spécialité dépend du prescripteur mais surtout de la réponse du malade car à ce jour, il n'existe aucune étude comparative évaluant les trois médicaments.

Enfin, les effets secondaires accompagnant le traitement par les IFNs β ne devront pas être un motif d'arrêt. En effet, leur prise en charge est efficace chez les malades bien informés au moment de l'instauration du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ALLAIN H., BENTUE-FERRER P., SCHUCK S., RUFFAULT A., *les interférons béta dans la sclérose en plaques : les différences pharmacologiques*, Rev Neurol, 1999, 155, 2S 24-30.
- 2- AMERI A., TIMSIT S., *Neurologie clinique*, Thoiry : Heures de France, 1997-474p.
- 3- AUDHOUI JL., CALOP J., DUPEYRON JP., *La sclérose en plaques*, Le Moniteur des Pharmacies cahier II du n° 2301, 10Avril 1999, 15p.
- 4- BAYAS A., RIECKMANN P., *Managing the adverse effects of interferon β therapy in multiple sclerosis*, Drug Safety 2000, 22(2), 149-159.
- 5- BEATTY WW., *Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis*, Behavioural Neurology, 1993, 11(1), 189-204.
- 6- BESSON G., CARPENTIER, *Nouvelles thérapeutiques de la sclérose en plaques*, La presse médicale, 12Déc 1998, 27, n°39, 2032-2035.
- 7- BORRAS C., et coll., *Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon β 1b*, Neurology, 1999, 52, 1636-9.
- 8- CAILLE JM et CASTAN P., *La sclérose en plaques et les affections de la substance blanche cérébrale chez l'adulte*, Montpellier : Sauramps médical, 1987-195p.
- 9- CAMBIER J., MASSON M., DEHEN H., *Neurologie*, Paris : Masson, 9^{ème} édition, 1998-595p.
- 10- CAMBIER J., *Sclérose en plaques*, La Presse Médicale, 25Oct 1997, 26, n°32, 1533-1534.
- 11- CHABAS D., *Les cytokines dans les maladies démyélinisantes du système nerveux central*, La lettre du Neurologue, n°1, vol III, Fév 1999, 28-29.
- 12- CLANET M., *La pratique du traitement de la sclérose en plaques en 1998*, La lettre du neurologue, n°3, vol 11, Juin 1998, 111-112.
- 13- Le comité national de la sclérose en plaques pour la France, *Sclérose en plaques*, Paris : Le François, 1976-180p.

- 14- CONFAVREUX C., *Le traitement de la sclérose en plaques*, Rev Prat 1994, 44, 12, 1643-1647.
- 15- CONFAVREUX C., *Sclérose en plaques les critères du diagnostic*, La Presse médicale, 25Oct 1997, 26, n°32, 1535-38.
- 16- Data on file. BIOGEN Inc.
- 17- Data on file. SCHERING AG.
- 18- DRUGDEX® System : HUTCHINSON TA., SHAHAN DR., ANDERSON ML., *Drugdex® system*, Micromedex, Inc, Englewood, Colorado (Edition expires [date]).
- 19- European Study Group on interferon β 1b in secondary progressive MS, *Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon β 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis*, Lancet, 1998, 352, 1491-7.
- 20- FALLET C., *Les espoirs de l'interféron β* , MPL, n°2155, 17Fév 1996, 26-27.
- 21- FALLET C., *Sclérose en plaques : la recherche s'active*, Le moniteur hospitalier, n°71, Déc 1994, p7.
- 22- GALANAUD P., EMILIE D., *Cytokine et médecine interne*, Paris : Masson, 1997-261p.
- 23- GRIMAUD J., ACHITI I., MOREAU T., CONFAVREUX C., *Les traitements symptomatiques de la sclérose en plaques*, La lettre du neurologue, n°3, vol III, juin 1999, 111-114.
- 24- GURY C., *Un pronostic difficile à établir*, Le Moniteur Hospitalier, Mars 1996, 10-12.
- 25- HEINZLEF O., GOUT O., *Les aspects thérapeutiques*, Neurologies, Mai 1999, vol 2, 183-185.
- 26- HOLLIDAY SM., BENFIELD P., *Interféron β 1a , le point sur ses propriétés pharmacologiques et son potentiel thérapeutique dans la sclérose en plaques*, Biodrugs, 1997 Oct, 8(4), 325-326.
- 27- The interferon β Multiple Sclerosis Study Group, *Interferon β is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial*, Neurology, 1993, 43, 655-661.
- 28- The IFN β Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, *Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta 1*, Neurology, 1996, 47, 889-894.
- 29- The IFN β Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, *Interferon beta 1b in the treatment of multiple sclerosis : Final outcome of the randomized controlled trial*, Neurology, 1995, 45, 1277-1285.

- 30- JACOBS LD., COOKFAIR DL., RUDICK RA., et al., *Intramuscular Interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis*, Ann. Neurol., 1996, 39, 285-294.
- 31- LE CANUET P., *Le rôle des cytokines*, Neurologies- supplé n°4, 1998, 8-9.
- 32- LEVY Y., *Généralités sur la réponse immunitaire*, Rev Prat, 1994, 44, 12, 1689-94.
- 33- LUBETZKI C., *Sclérose en plaques : rôle des facteurs de croissance et de la remyélinisation*, La Presse médicale, 5Nov 1994, 23, n°34, 1577-1581.
- 34- LUBLIN FD., WHITAKER JN., EIDELMAN BH., et coll., *Management of patients receiving interferon beta 1b for multiple sclerosis*, Neurology, 1996, 46, 12-18.
- 35- LYON-CAEN O., CANET M., *La sclérose en plaques*, Paris : John Libbey Eurotext, 1997-143p.
- 36- MOHR et coll., *Treatment of depression improves adherence to interferon β 1b therapy for multiple sclerosis*, Arch Neurol, 1997, 54, 531-3.
- 37- MOREAU T., CONFAVREUX C., *Peut-on prédire le pronostic de la sclérose en plaques ?*, Patho. Biol. 2000, 48, 132-38.
- 38- MOREAU T., *Sclérose en plaques comprendre pour mieux traiter*, Neurologies, Mai 1999, vol 2, 182-185.
- 39- NOUSSENBAUM G., *Sclérose en plaques le 1^{er} traitement*, Impact médecin, n°204, 17Sept 1993, 22-25.
- 40- PALLERONI A.V., AGLIONE A., LABOW M., et al. (1997)., *Interferon immunogenicity : preclinical evaluation of interferon alpha 2a*, J Interferon Cytokine Res, 17(suppl 1), S23-S37.
- 41- PATY DW., LI DKB., the UBC MS/MRI Study Group, the Interferon β Multiple Sclerosis Study Group, *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial*, Neurology, 1993, 43, 662-667.
- 42- PETIT E., *Les formes primitivement progressives de la sclérose en plaques étude clinique et paraclinique de 14 cas-117p*, Th.D : Méd. : Limoges : 2000.
- 43- POSER CM., PATY DW., SCHEINBERG L., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines for research protocols*, Ann Neurol, 1983, 13, 227-31.
- 44- PRISMS Study Group, *Randomized double-blinded placebo-controlled study of interferon β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Lancet, 1998, 352, 1498-504.
- 45- RASCOL A., BES A., GIRAUD-CHAUMEIL B., et al., *La sclérose en plaques [journée d'étude sur la sclérose en plaques, Toulouse, nov 1978]*, Paris : Masson, 1980-230p.

- 46- ROULLET E., HEINZELF O., ALAMOWITCH S., *Sclérose en plaques enseignements tirés de l'incidence familial*, La presse médicale, 25Oct 1997, 26, n°32, 1539-1542.
- 47- RUDICK RA., SIMONIAN NA., ALAM ND., et coll., *Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta 1a in multiple sclerosis*, Neurology, 1998, 50, 1266-1272.
- 48- SADOVNICK AD., EISEN K., EBERS GC., PATY DW., *Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics*, Neurology 1991, 41, 1193-1196.
- 49- SHERWOOD L., *Physiologie humaine traduction de la 2^{ème} édition américaine par Alan LOCKHART*, Paris : De Boeck Université, 2000-674p.
- 50- SKALA K., (1996), *The Interferons*, Semin Oncol Nurs, 12 : 97-105.
- 51- STECK Andréas-J., *Affections démyélinisantes : Neuro-immunologique et clinique*, Rueil-Malmaison cedex : Doin Initiative santé, 1999-289p.
- 52- TOURBAH A., MOREAU T., *La sclérose en plaques le premier événement démyélinisant*, Neurologies, Mai 2000, vol 3, 195-198.
- 53- TRAPP BD., PETERSON J., RANSOHOF RM., et coll., *Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis*, New Engl J Med, 1998,338, 278-85.
- 54- VERMERSCH P., *Interféron β 1a (AVONEX®) : impacts cliniques et IRM*, Rev. Neurol., 1999, 155, 2S 13-19.
- 55- VIAL T., DESCOTES J., *Clinical toxicity of the interferons*, Drug Safety, 1994, 10, 115-150.
- 56- WALTHER EU., HOHFELD R., *Multiple Sclerosis Side effects or interferon beta therapy and their management*, Neurology 1999, 53, 1622-27.
- 57- WEINSTOCK-GUTTMAN B., RUDICK RA., *Conseils de prescription de l'interféron béta dans le traitement de la sclérose en plaques*, CNS Drugs, 1997, 8(2), 102-112.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

<u>PREMIERE PARTIE : la maladie de la sclérose en plaques</u>	<u>11</u>
Définition	14
I- Découverte de la maladie	14
II- Qu'est-ce que la sclérose en plaques	15
III- Evolution et pronostic de la maladie	16
Etiologie-Epidémiologie	20
I- Etude épidémiologique	20
II- Etiologie	22
Anatomo-pathologie	24
I- Rappels sur le système nerveux	24
II- Aspect neuropathologique	25
II-1- processus de démyélinisation	26
II-2- remyélinisation	27
II-3- gliose astrocytaire	27
III- Aspect immunologique	28
III-1- introduction	28
III-2- hypothèse auto-immunitaire	28
Diagnostic et étude clinique	32
I- Diagnostic	32
II- Symptômes cliniques	35
II-1- troubles moteurs	35
II-2- troubles visuels	36
II-3- troubles sensitifs	37
II-4- troubles cérébelleux	37
II-5- autres troubles	38

Traitement de la SEP	39
I- Traitement de la poussée	39
II- Traitement de fond	40
II-1- les immunomodulateurs	40
II-2- les immunosuppresseurs	40
III- Traitement symptomatique	43
III-1- fonctions motrices	43
III-2- spasmes	43
III-3- tremblements	43
III-4- douleurs	44
III-5- troubles vésicosphinctériens	44
III-6- fatigue	44
<u>DEUXIEME PARTIE : Les événements indésirables liés au traitement par les interférons béta</u>	<u>45</u>
Présentation des interférons béta	47
I- Introduction	47
II- Caractéristiques des produits	47
II-1- le principe actif	47
II-1-1- BETAFERON®	47
II-1-2- AVONEX® et REBIF®	49
II-2- indications de AVONEX®, REBIF® et BETAFERON®	50
II-3- posologie et durée de traitement	52
III-3-1- BETAFERON®	52
III-3-2- AVONEX®	52
III-3-3- REBIF®	53
II-4- le mode d'emploi	54
III- Particularité de délivrance, de prescription et de prise en charge	56

Effets indésirables liés aux IFNs β	58
I- Introduction	58
II- Etudes du profil de tolérance	59
II-1- Etude pivot d'AVONEX®	59
II-2- Etude PRISMS de REBIF®	59
II-3- Etude de phase III de BETAFERON®	60
III- Les effets indésirables lors du traitement par les IFNs β	61
III-1- les effets secondaires des IFNs en général	61
III-2- les effets indésirables des IFNs β	62
III-2-1- les effets indésirables les plus fréquents	62
III-2-1-1- le syndrome pseudo-grippal	62
III-2-1-2- les réactions cutanées au point d'injection	67
III-2-1-3- le syndrome dépressif	69
III-2-1-4- les anticorps neutralisants	73
III-2-2- les effets indésirables occasionnels	86
III-2-2-1- les anomalies biologiques	86
III-2-2-2- les désordres menstruels	90
III-2-2-3- les complications cardiaques	90
III-2-2-4- les effets musculaires	91
III-2-2-5- les événements indésirables neuropsychiatriques	92
III-2-2-6- autres effets	93
III-2-3- autres cas rares d'effets indésirables	93

<u>CAS CLINIQUE</u>	<u>94</u>
---------------------	-----------

<u>TROISIEME PARTIE : Comment gérer les événements indésirables liés au traitement par les interférons bêta ?</u>	<u>97</u>
---	-----------

Introduction	99
---------------------	-----------

La gestion des effets indésirables	100
I- Gérer les effets indésirables les plus fréquents	100
I-1- le syndrome pseudo-grippal	100
I-1-1- les molécules chimiques	100
I-1-2- modification du traitement	101
I-2- les réactions cutanées	102
I-2-1- éduquer les patients à préparer le site d'injection	103
I-2-2- préparer la solution	105
I-2-3- utilisation de médicaments	105
I-3- le syndrome dépressif	106
I-4- les anomalies biologiques	107
I-5- les désordres menstruels	108
I-6- la spasticité	108
II- Les contre-indications	110
CONCLUSION	111
BIBLIOGRAPHIE	114
TABLE DES MATIERES	119
ANNEXE	124

ANNEXES

POUR EN SAVOIR PLUS

Nouvelle association française des sclérosés en plaques (NAFSEP)

Tél. (siège social) : 05 61 71 22 17

Tél. (bureau médical) : 01 69 36 95 00

La NAFSEP est une association de malades et de familles au service des malades. Elle compte 11 000 adhérents et 140 délégués sont répartis dans toute la France.

Le siège social renseigne sur les questions d'ordre social et fournit les adresses des centres d'hébergement ou de réadaptation .

Le bureau médical répond à toutes les questions sur la maladie.

Association de recherche contre la SEP (ARSEP)

Tél. : 01 45 65 00 36

Cette association regroupe de nombreux neurologues spécialistes de la sclérose en plaques et elle a pour but de promouvoir et de faciliter la recherche.

Elle diffuse les données les plus récentes et répond à toutes les questions sur la maladie et ses traitements.

Elle publie également une lettre trimestrielle.

Ligue française contre la SEP (LFSEP)

Tél. : 01 53 98 98 80

Ecoute SEP : 08 01 80 89 53 (le mardi de 13h à 17h)

La Ligue réunit 6 associations. Elle recueille des fonds pour la recherche, l'aide et l'information des malades et de leurs familles.

Elle édite des fiches pratiques et différentes brochures pour les malades.

Elle dispose aussi d'un site Internet (<http://www.Ifsep.asso.fr/>) en français qui fournit la liste des fiches pratiques et donne accès au « Courrier de la SEP ».

Un site international Internet est disponible (<http://www.Ifms.org.uk/>).

C'est un site de l'International Federation of Multiple Sclerosis Societies qui est consultable aussi bien en anglais qu'en français.

Cette adresse internet donne accès à de nombreuses informations sur la SEP et répond aux questions les plus fréquentes : quel est l'impact sur le travail ?, à qui le dire et comment ?...

Elle renvoie également à de multiples références bibliographiques

ANNEXE 1

CRITÈRES DE PRISE EN CHARGE DE REBIF® POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE EN PLAQUES

1) Le patient doit être atteint de sclérose en plaques répondant aux critères de Poser et coll. Ce diagnostic ne peut être retenu que si les autres diagnostics ont été exclus.

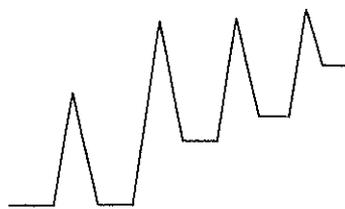
CRITÈRES DU DIAGNOSTIC DE LA SEP (selon POSER et al)

		POUSSÉES ANTÉRIEURES nombre	SIGNES CLINIQUES nombre	SIGNES PARACLINIQUES (IRM, PEV...) nombre	L.C.R. BO/IgG*
a) SEP définie cliniquement	A 1	≥ 2	≥ 2		
	A 2	≥ 2	1 et 1		
b) SEP définie avec l'aide d'examens de laboratoire.	B 1	≥ 2	1 ou 1		+
	B 2	1	≥ 2		+
	B 3	1	1 et 1		+
c) SEP probable cliniquement	C 1	≥ 2	1		
	C 2	1	≥ 2		
	C 3	1	1 et 1		
d) SEP probable avec l'aide d'examens de laboratoire.	D 1	≥ 2			+

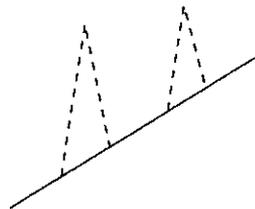
* Bandes oligoclonales ou élévation des IgG.

Une poussée est définie par l'apparition ou l'aggravation d'un signe ou d'un symptôme neurologique durant plus de 24 heures et séparé d'un épisode précédent d'au moins un mois, en l'absence d'un épisode intercurrent (fièvre, infection...).

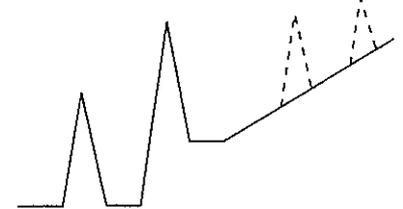
2) Le patient doit avoir présenté au moins deux poussées authentifiées dans les deux années précédant la demande de traitement. Entre les poussées, la symptomatologie doit avoir disparu ou être stable (forme rémittente).



Forme rémittente



Forme progressive



Forme rémittente progressive

- 1) poussée(s) régressive(s), totalement ou non
- 2) stabilité entre les poussées

3) Le patient est capable de se déplacer sans aide, son handicap est ≤ 5,5 dans l'échelle de KURTZKE

COTATION DU HANDICAP FONCTION PAR FONCTION

Fonction pyramidale	
Fonction cérébelleuse	
Fonction du tronc cérébral	
Fonction sensitive	
Transit intestinal et fonction urinaire	
Fonction visuelle	
Fonction cérébrale (ou mentale)	
Autres fonctions	

COTATION EDSS

EDSS	
-------------	--

ANNEXE 2**COTATION DU HANDICAP DANS LA SEP (selon J. KURTZKE – Neurology, Cleveland, 1983, 33 : 1444-52)**

PARAMÈTRES FONCTIONNELS

Fonction pyramidale

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

Fonction cérébelleuse

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Ataxie débutante
3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée
4. Ataxie sévère touchant tous les membres
5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V. Inconnue
- X. Signe à porter après le grade lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation

Fonction du tronc cérébral

0. Normale
1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens
4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler
- V. Inconnue

Fonction sensitive

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

Transit intestinal et fonction urinaire

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

Fonction visuelle

0. Normale
1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7
2. Œil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7
3. Œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3
4. Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0,1 à 0,2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 au moins
5. Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0,1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 ou moins
6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 0,3 ou moins
- V. Inconnue
- X. A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale

Fonction cérébrale (ou mentale)

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

Autres fonctions

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

ANNEXE 3**ÉCHELLE DE COTATION DU HANDICAP (EDSS : expanded disability status scale)**

- 0. Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).
- 1.0 Pas de handicap, signes minimes d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5 Pas de handicap, signes minimes dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
- 2.0 Handicap minime d'un des PF (un niveau 2, les autres niveau 0 ou 1).
- 2.5 Handicap minime dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveau 0 ou 1).
- 3.0 Handicap modéré d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1, ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.
- 3.5 Pas de problème de déambulation mais handicap modéré dans un PF (1 PF à 3) et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2.
- 4.0 Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
- 4.5 Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
- 5.0 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
- 5.5 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
- 6.0 Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5 Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter.
- 7.0 Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
- 7.5 Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
- 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.
- 10.0 Décès lié à la SEP.

ANNEXE 4

Volet P.I.R.E.S

Préciser

Sclérose en plaques évoluant par poussées de type récurrente/rémittente.

Joindre les résultats des examens complémentaires ayant permis le diagnostic (IRM, potentiels évoqués, biologie)

Date

de début ou date de diagnostic de la maladie

Traitement

interféron β -1 a

Cocher

affection sur liste - ALD 30

Décrire

le nombre de poussées survenues dans les deux dernières années (2 poussées minimum), les séquelles éventuelles de ces poussées. Préciser le score EDSS résiduel à distance de la dernière poussée (score compris entre 0 et 5,5 ; patient capable de se déplacer sans aide). Décrire les résultats des examens complémentaires pratiqués dans les deux dernières années.

Préciser

Sclérose en plaques évoluant par poussées de type récurrente/rémittente.

Traitement par

Rebif® 22 µg à raison d'une injection sous-cutanée 3 fois par semaine. Préciser les éventuels traitements associés : antalgique/ antipyrétique, corticothérapie en cas de poussée... Durée de traitement indéterminée, traitement au long cours.

INFORMATIONS SUR LA MALADIE CONCERNÉE

EXAMEN CONDUIT POUR SOINS CONTINUS OU ARRÊT DE TRAVAIL - TICKET MODÉRATEUR - ARTICLES L. 324-1 DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE - ARTICLE R104 DU CODE ROYAL DE LA SÉCURITÉ SOCIALE

DIAGNOSTIC DE L'AFFECTION DE LONGUE DURÉE ET DESCRIPTION CLINIQUE (joindre les résultats des examens complémentaires récents) DATE DE DÉBUT

TRAITEMENT Classes thérapeutiques - Hospitalisation - Pénobacte et nature des examens complémentaires envisagés

DURÉE PRÉVISIBLE DES SOINS DURÉE PRÉVISIBLE D'ARRÊT DE TRAVAIL

RECLASSÉMENT PROFESSIONNEL ENVISAGÉ OUI NON

OBSERVATIONS COMPLÉMENTAIRES

SI L'AFFECTION DÉCRITE ENTRE DANS LE CADRE DE L'EXONÉRATION OU TICKET MODÉRATEUR, REMPLIR L'ENCADRE CI-DESSOUS

PROTOCOLE INTER-RÉGIMES D'EXAMEN SPÉCIAL OUVRIANT DROITS À L'EXONÉRATION DU TICKET MODÉRATEUR - ARTICLES L. 322-3 ET L. 322-4 DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE

DIAGNOSTIC DES(A) AFFECTION(S) EXONÉRANT(E)S - Cocher une seule case

AFFECTION(S) SUR LISTE - A.L.D.00

PROCÉDURE EXCEPTIONNELLE - A.L.D. (hors liste)

ASSOCIATION D'AFFÉCTIONS CARACTÉRISÉES À L'ORIGINE DE L'ÉTAT PATHOLOGIQUE INVALIDANT - A.L.D.** (pathologies multiples)

ARGUMENTS CLINIQUES ET RÉSULTATS DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES RÉCENTS SIGNIFICATIFS :

PROJET THÉRAPEUTIQUE DE (OU DES) AFFECTION(S) EXONÉRANT(E)S complémenaires envisagés - Soins pharmacologiques - Hospitalisation etc

Classes thérapeutiques - Pénobacte et nature des examens

OBSERVATIONS COMPLÉMENTAIRES

SIGNATURE ET CACHET DU PRATICIEN OU DE L'ÉTUDIANT

© Réseau des départements ligériens au nord du Rhône 3 489 CPAM 00.03101.4

Préciser

les examens complémentaires de surveillance : NFS, bilan hépatique, ECG avant mise sous traitement ; NFS et bilan hépatique tous les mois sous traitement.

ANNEXE 5



ORDONNANCE DE MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

N° 60-3976

(art. R 163-2 - 2° al. Code S.S.)

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURÉ(E)

NUMÉRO D'IMMATRICULATION

NOM - Prénom
(suivi, s'il y a lieu, du nom d'usage)

ADRESSE

SI LE MALADE N'EST PAS L'ASSURÉ(E)

NOM

Prénom **Sexe** **Date de naissance**

A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

1 Le malade est-il détenteur d'un carnet médical ? OUI NON
Si oui, présentation de celui-ci OUI NON
En cas de non présentation, motif :

2 Médicament prescrit
(Présentation : forme, dosage, voie d'administration)

Posologie

Durée du traitement

3 La prescription concourt au traitement d'une affection de longue durée, mentionnée au protocole d'examen spécial ? OUI NON

4 Je soussigné(e), Docteur, atteste que la prescription du médicament concernant le patient susdésigné, est conforme aux indications de la fiche d'information thérapeutique en vigueur à la date de la présente ordonnance.

Le à

Signature du praticien

Qualification ou titre du prescripteur

Date du nouveau diagnostic (1)

(1) si prescription initiale hospitalière

Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets)

PARTIE RÉSERVÉE AU PHARMACIEN

Date de délivrance

Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

CACHET DU PHARMACIEN (sur les 4 volets)

035622 - 45048 D

La loi 78.17 du 15.1.78 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant, auprès de votre organisme d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou d'emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations (Art. L. 377.1 du Code S.S. et L. 441.1 du Code Pénal).

BON A IMPRIMER N° 320.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La SEP est une affection neurologique chronique qui touche le plus souvent des adultes jeunes.

Cette maladie auto-immune et inflammatoire progresse par poussées.

Elle s'accompagne de la démyélinisation puis de la destruction des axones des neurones du système nerveux central.

C'est une affection invalidante, mais, la mise sur le marché des interférons béta (IFN β) permet aujourd'hui de prévenir l'aggravation de la maladie sans toutefois faire régresser le handicap constitué.

Du fait de leur coût élevé, les IFNs β sont prescrits selon l'indication de l'AMM : constatation de deux poussées au cours des 2 dernières années, chez un patient âgé de plus de 18 ans et ne nécessitant pas l'aide à la marche.

L'utilisation des IFNs β donne lieu à des effets indésirables qu'il convient de gérer le plus tôt possible pour obtenir, chez ces malades, une bonne observance de leur traitement.

MOTS CLES :

Sclérose en plaques

Interférons béta

Effets indésirables