

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Etude comparative entre les trois interférons dans la prise en charge
thérapeutique de la sclérose en plaques**

Présenté par :

BEREKSI REGUIG Dounia & KHEDIM Fatiha

Soutenu le 28/06/2017

Le Jury

Président :

Pr BOUCHNAK KHELLADI Djaouad Professeur en neurologie

Membres :

Dr CHIALI Naziha Maitre assistante en neuro-physiologie
Dr BOUKLI HACENE Nassim Maitre assistant en pharmacologie clinique

Encadreur :

Pr BARKA BEDRANE Zahira Professeur en neurologie

Co-encadreur:

Dr ALLAL Salim Assistant en médecine interne

Remerciements

Il n'est d'acte, de labeur et de fait que de commencer par invoquer Dieu, le tout puissant, le plus miséricordieux, sans qui la vie perd de son essence, de son sens et de sagesse. Merci de nous avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Ce mémoire n'aurait pu voir le jour, sans la participation de nombreuses personnes, nous allons essayer de trouver les mots justes pour exprimer notre reconnaissance à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à ce travail.

A madame, le professeur BARKA BEDRANE Zahira

Nous tenons tout d'abord, à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre encadreur, Pr BARKA BEDRANE Zahira, de nous avoir orienté et encadré dans ce mémoire de fin d'études. Merci pour votre patience et votre confiance. Puisse ce travail répondre à votre attente et témoigner de ma respectueuse admiration.

A monsieur, le professeur BOUCHNAK KHELLADI Djaouad,

Vous nous faites l'honneur de présider le Jury de notre mémoire. Vos connaissances et votre expertise nous sont essentiels. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A monsieur, ALLAL Salim.

A notre co-encadreur, le docteur ALLAL Salim. Nous sommes reconnaissantes pour le temps que vous nous avez consacré, l'aide et le soutien que vous nous avez apporté tout au long de ce travail.

A monsieur, BOUKLI HACENE Nassim.

Votre présence parmi les juges est un honneur. Nous vous sommes très reconnaissantes, et nous vous exprimons notre respectueuse Considération.

A madame, CHIALI Naziha.

Nous sommes honorés de votre présence parmi les membres du jury. Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

A madame, le professeur HENAOUI Latéfa,

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à madame, le professeur HENAOUI Latéfa, qui nous a beaucoup soutenues au cours de ce travail. Elle nous a offert une aide très précieuse et nous en sommes très reconnaissantes.

A tous le personnel du service de neurologie et de la polyclinique de Boudghène pour leur sympathique accueil. A tous les patients et à tous les professionnels de santé, qui nous ont aidés dans ce projet. Nous vous remercions sincèrement pour votre générosité et pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

A tous nos enseignants qui nous ont initiés aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour.

Dédicaces

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHER PÈRE :

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mon cher frère Mohammed,
pour son appui et son encouragement, Que Dieu tout puissant vous protège et vous procure une longue vie plein de joie et de réussite.

A Mon cher grand père

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu te préserve santé et longue vie.

A la mémoire de ma grand-mère maternelle
Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je dédie aujourd'hui ma réussite. Que
Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A Amine,
qui va partager ma vie pour son encouragement permanent, et son soutien moral, Je prie dieu
le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A toutes ma famille,
mes amies et mes camarades de promotion, Veuillez trouver dans
Ce modeste travail l'expression de mon affection.

A ma très chère amie et binôme, Dounia
Ton encouragement et ton soutien me ressourçaient dans les moments pénibles, Merci d'être
toujours à mes côtés, par ta présence, et ton amitié dévouée, que Dieu tout puissant nous
garde unies à jamais.

F.KHEDIM

À la mémoire de mon père Rahimahou Allah,

qui, en toutes choses, m'a inculqué la rigueur, le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

A ma très chère mère,

qui m'a beaucoup soutenu dans les moments pénibles et encouragé en toutes circonstances. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon mari, Fouzi,

pour son encouragement, sa patience et sa compréhension. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de reconnaissance et d'affection.

A mes beaux-parents,

à qui je souhaite bonheur, bonne santé et longue vie.

A ma sœur, Dalila,

pour sa sincérité, son honnêteté et sa connivence, et à qui je souhaite bonheur et succès.

A mes frères, mes beaux-frères, mes belles sœurs, mes neveux et mes nièces, à qui je souhaite une vie heureuse et prospère.

A ma grand-mère,
à qui je souhaite bonne santé et longue vie.

A toutes ma famille, ma belle famille, mes amies et mes camarades de promotion.

A ma très chère amie et binôme, Tiha,
Ton encouragement et ton soutien me ressourçaient dans les moments pénibles, Merci d'être
toujours à mes côtés, par ta présence, et ton amitié dévouée, que Dieu tout puissant nous
garde unies à jamais.

D.BEREKSI REGUIG

Sommaire

I.	Chapitre 1 : Revue de la littérature.....	3
I.1.	Partie 1 : Généralités sur la sclérose en plaque	4
I.1.1.	Définition :	4
I.1.2.	Aperçu historique :	4
I.1.3.	Anatomopathologie :	6
I.1.4.	Physiopathologie :	7
I.1.5.	Manifestations cliniques.....	11
I.1.5.1.	Symptômes.....	11
I.1.5.2.	Formes évolutives	13
I.1.6.	Diagnostic :	18
I.1.6.1.	Imagerie :	19
I.1.6.2.	Électrophysiologie :	20
I.1.6.3.	Biologie :	20
I.1.7.	Mesure de l'évolution de la sclérose en plaques.....	21
I.1.7.1.	Comment calculer le score EDSS	22
I.1.7.2.	Intérêts de l'échelle EDSS	22
I.1.8.	Traitement	22
I.1.8.1.	Traitement des poussées	22
I.1.8.2.	Traitements modifiant l'évolution de la maladie	23
I.1.8.3.	Neuroprotection	25
I.1.8.4.	Traitements symptomatiques	26
I.2.	Partie 2 : les interférons β dans le traitement de la SEP.....	27
I.2.1.	Historique :	28
I.2.2.	Mécanisme d'action des interférons β :.....	31
I.2.3.	Pharmacologie des interférons beta :	33
I.2.3.1.	Rebif :	33
I.2.3.2.	Avonex :	38
I.2.3.3.	Betaféron :	43
I.2.4.	Contre-indications :	45

I.2.5.	Interaction médicamenteuse	46
I.2.6.	Effets indésirables	47
I.2.7.	Surveillance du traitement :	48
I.3.	Problématique et justificatif de l'étude :	50
II.	Chapitre 2 : Patients et méthodes	51
II.1.	Type d'étude :	52
II.2.	Population d'étude :	52
II.2.1.	Critères d'inclusion :	52
II.2.2.	Critères de non inclusion :	52
II.2.3.	Recrutement :	52
II.3.	Modalités de recueil des données :	52
II.4.	Les méthodes de suivis :	53
II.5.	Exploitation des données :	54
II.6.	Biais :	54
II.6.1.	Biais de sélection :	54
II.6.2.	Biais de mesure :	54
II.7.	Les limites de l'étude :	55
II.8.	Ethique :	55
II.9.	Analyse statistique :	55
II.10.	Evaluation des critères de jugement cliniques et para cliniques :	56
II.10.1.	Paramètres cliniques :	56
II.10.1.1.	Nombre de poussées par an :	56
II.10.1.2.	Effets secondaires	56
II.10.2.	Paramètre para clinique (IRM)	56
II.10.3.	Paramètre évolutif EDSS (Expanded Disability Status Scale)	58
III.	Chapitre 3 : Résultats	59
III.1.	Description de population :	60
III.1.1.	Répartition des patients selon le sexe :	60
III.1.2.	Répartition des patients selon l'âge de début de la maladie :	60
III.1.3.	Répartition des patients selon la moyenne d'âge et le sexe :	61
III.1.4.	Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe	61
III.1.5.	Répartition des patients selon les signes d'entrées	62
III.2.	Etude comparative des paramètres cliniques et para cliniques :	63

III.2.1.	Paramètres cliniques :.....	63
III.2.1.1.	Poussées :.....	63
III.2.1.2.	Etude des effets secondaires :.....	65
III.2.2.	Paramètre para clinique : IRM cérébrale.....	70
III.2.2.1.	Répartition des patients selon le nombre de lésions détectées sur l'IRM à visée diagnostic :.....	70
III.2.2.2.	Répartition des patients en fonction de l'évolution des lésions sur l'IRM de contrôle : 71	
III.2.2.3.	Répartition de l'évolution de l'IRM selon le type de traitement :.....	71
III.2.2.4.	Répartition des patients présentant une évolution favorable de l'IRM en fonction du type de traitement :.....	72
III.2.3.	Paramètre évolutif EDSS (Expanded Disability Status Scale).....	73
III.2.3.1.	Répartition des patients selon le score de l'échelle EDSS au moment du diagnostic :.....	73
III.2.3.2.	Répartition des patients selon le score de l'échelle EDSS après la période de traitement :.....	74
III.2.3.3.	Evolution de l'EDSS :.....	75
IV.	Chapitre 4 : Discussion.....	77
IV.1.	Analyse dermatographique :.....	78
IV.2.	Analyse des paramètres cliniques :.....	83
IV.2.1.	Nombre de poussées par an :.....	83
IV.2.2.	Effets secondaires:.....	85
IV.3.	Analyse des paramètres para cliniques (IRM):.....	86
IV.4.	Analyse des paramètres évolutifs EDSS (Expanded Disability Status Scale).....	88
V.	Conclusion.....	91

Liste des figures

Figure 1: physiopathologie de la SEP (14).....	9
Figure 2: Mécanisme inflammatoire de la SEP (15).....	10
Figure 3: Evolution du handicap dans la SEP-RR(19).....	14
Figure 4: Evolution du handicap dans la SEP-PP(19).....	15
Figure 5: Evolution du handicap dans la SEP-SP(19).....	15
Figure 6: Evolution du handicap dans la SEP-PR(19).....	16
Figure 7: Structure des IFN β (15).....	27
Figure 8: Différences structurales entre l'interféron beta-1a et l'interféron beta-1b (29).....	28
Figure 9: Mécanisme d'action de l'interféron β (14).....	32
Figure 10: Mécanisme d'action de l'INF β (15).....	33
Figure 11: Répartition des patients selon le sexe.....	60
Figure 12: Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	60
Figure 13: Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.....	61
Figure 14: Répartition des patients selon le nombre de poussées par an.....	63
Figure 15: Fréquence des poussées selon le type de traitement.....	64
Figure 16: Répartition du nombre de poussées en fonction du type de traitement.....	65
Figure 17: Fréquence des effets secondaires.....	65
Figure 18: Répartition des patients selon les effets secondaires.....	66
Figure 19: Fréquence des céphalées selon le type de traitement.....	67
Figure 20: Fréquence du syndrome pseudo grippal.....	67
Figure 21: Fréquence des réactions au site d'injection.....	68
Figure 22: Fréquence des effets secondaires selon le type de traitement.....	69
Figure 23: Répartition des patients selon le nombre de lésions détectées sur l'IRM à visée diagnostic.....	70
Figure 24: Répartition des patients en fonction de l'évolution des lésions sur l'IRM de contrôle.....	71
Figure 25: Répartition de l'évolution des lésions sur l'IRM selon le type de traitement.....	71
Figure 26: Répartition des patients présentant une évolution favorable de l'IRM en fonction du type de traitement.....	72
Figure 27: Répartition des patients selon le score de l'échelle EDSS au moment du diagnostic.....	74
Figure 28: Répartition des patients selon le score de l'échelle EDSS après 5 ans de traitement.....	75
Figure 29: Répartition des patients selon l'évolution de l'EDSS.....	75
Figure 30: Répartition des patients selon l'évolution du score EDSS et le type de traitement.....	76

Liste des tableaux

Tableau I: Traitements immunomodulateurs (26).....	24
Tableau II: calendrier des doses à administrer	35
Tableau III: Répartition des patients selon la moyenne d'âge et le sexe	61
Tableau IV: Répartition des patients selon les signes cliniques inauguraux.....	62
Tableau V:répartition des patients selon la moyenne de l'EDSS au moment du diagnostic et le sexe.....	73
Tableau VI: répartition des patients selon la moyenne de l'EDSS au moment du diagnostic et les tranches d'âge	73
Tableau VII: Répartition des patients selon la moyenne de l'EDSS après la période de traitement et le sexe.....	74
Tableau VIII: comparaison du sex-ratio avec les données de la littérature	79
Tableau IX: comparaison de l'âge de début de la maladie avec les données de la littérature .	80
Tableau X: Comparaison des signes cliniques inauguraux avec les données de la littérature.	82
Tableau XI:Comparaison du nombre de poussées avec les données de la littérature	85
Tableau XII: Comparaison des effets secondaires avec les données de la littérature	85
Tableau XIII: Comparaison des trois interférons selon les réactions au site d'injection avec les données de la littérature.....	86
Tableau XIV: comparaison de la diminution des lésions sur IRM avec les données de la littérature	88
Tableau XV: comparaison du score moyen de l'EDSS avec les données de la littérature	89
Tableau XVI: Comparaison de la diminution du score de l'EDSS avec les données de la littérature.	90

Abréviations

°C : degré Celsius
µg : microgramme
2', 5'-OAS : 2', 5'-Oligoadénylate synthase
ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone
Ag : anti gene
ASC : aire sous la courbe
Asn : asparagines
BHE: barrière hémato-encéphalique
BHM : Barrière hémoméningée
bMod : bacterial modification
C max : concentration maximale
Cart : cartouche
CD 4: cluster of differentiation 4
CD8: cluster of differentiation 8
CDC: center for diseases control
CHO: Chinese hamster ovary
CHU : centre hospitalo-universitaire
CMH: complexe majeur d'histocompatibilité
Cys: cysteine
DCI: dénomination commune internationale
DNA / AND: acide désoxyribonucléique
Dr: docteur
DS: dissémination spatiale
DT: dissémination temporelle
E coli: Escherichia coli
EDSS: Expanded Disability Status Scale
ES : effet secondaire
etc : exetera
FL : fibres longues
g : gramme
GA : acétate de glatiramère
IBM SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

IEF : iso électrofocalisaation
IFN β : interféron bêta
IFN γ : Interferon gamma
IgA : immuno globuline A
IgG : immuno globuline G
IgM : immuno globuline M
IL : interleukine
IM: intra musculaire
IRM: 'imagerie par résonance magnétique
IV: intraveineuse
JC: Polyomavirus JC
kDa: kilodalton
L : litre
LCR: liquide céphalorachidien
LEMP: leucoencéphalopathie multi focale progressive
MBP: myelin basic protein
Met: methionine
Mg: milligrammes
mGlyc: mammalian glycosylation
mL : millilitre
Mm : millimètre
MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein
mOsm/l : osmolarité
MUI : milli unité internationale
MX: résistance de myxovirus
N.B : nota bene
NANBH: l'hépatite non A non B
NFS : numération de formule sanguine
Ng : nystagmus
NIH: National Institute of Health
NO : monoxyde d'azote
NORB : névrite optique rétrobulbaire
O2 : oxygène

OAS1 : 2'-5'-oligoadenylate synthetase 1
OAS2 : 2'-5'-oligoadenylate synthetase 2
OG : oligodendrocyte
OMS : organisation mondiale de la santé
P : pression
P: signification asymptomatique bilatérale
PE : potentiel évoqué
PEA : potentiel évoqué auditif
PEM : potentiel évoqué moteur
PES : potentiel évoqué sensitif
PEV : potentiel évoqué visuel
PF: paramètre fonctionnel
Ph : potentiel hydrogène
Ppi: eau pour préparation injectable
R(+) WIN55: agoniste des récepteurs cannabinoïdes
S1P/ spinhosine-1-phosphate
SC: sous cutané
SCI : syndrome cliniquement isolé
SEP: scléroses en plaque
SEP-PP : sclérose en plaque primaire progressive
SEP-PR : sclérose en plaque progressive avec poussées
SEP-RR: sclérose en plaque récurrente rémittente
SEP-SP: sclérose en plaques secondairement progressive
Ser : seringue
Ser: serine
SF : système fonctionnel
SIR : système d'information de radiologie
SIT : synthèse intrathécal d'immunoglobulines
SNC: système nerveux central
sol inj : solution injectable
TC : tronc cérébral

TCR : récepteur des cellules

TH1: T helper type 1

TH2: T helper type 2

TNF: Facteur de Nécrose Tumorale

TRT : traitement

UI : unité internationale

VHC: virus de l'hépatite c

Introduction générale

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central. Elle entraîne des lésions qui provoquent des perturbations motrices, sensibles et cognitives. A plus ou moins long terme, ces troubles peuvent progresser vers un handicap irréversible (1) . Elle se manifeste avec une intensité et une progression différentes selon les individus. Chez certains malades, elle peut aller jusqu'à altérer fortement la marche alors que chez d'autres, elle est moins visible (2).

Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire des patients, lesquels doivent être suivis, non seulement par un neurologue, mais aussi par un rééducateur, un ophtalmologue et un psychologue.

Elle affecte environ 2,5 millions de personnes dans le monde. Elle représente la première cause de handicap moteur non traumatique acquis chez l'adulte jeune (3). La répartition de la maladie dans le monde est inégale, dans l'hémisphère nord la prévalence augmente à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur(4).

Le début de la maladie survient dans trois quarts des cas entre 20 et 35 ans. Dans environ 3% des cas, la maladie peut débuter durant l'enfance. Enfin, il existe des formes tardives qui peuvent débuter après 40 ans (5).

La SEP atteint les deux sexes avec une prédominance féminine, elle touche deux fois plus de femmes que d'hommes (6) .

Depuis sa découverte au XIXe siècle, la SEP garde encore de nombreux mystères, dont celui de ses origines. L'avancée des recherches tend à confirmer le caractère multifactoriel de la maladie, où se mêlent prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Elle n'est pas pour autant une maladie héréditaire (7).

Il n'existe pas de traitement curatif de la SEP. Au cours des dix dernières années, les progrès thérapeutiques concernant la SEP ont été considérables (3). Les traitements sont utilisés en fonction de l'évolution de la pathologie et de l'acceptation des patients vis à vis des effets indésirables. Ainsi, nous pouvons distinguer les traitements des poussées, les traitements symptomatiques et les traitements dits « de fond ».

L'objectif initial des thérapeutiques de fond de la maladie est la réduction de fréquence des poussées. Dans un second temps l'objectif serait de bloquer l'apparition d'un handicap et d'une phase secondairement progressive (8).

I. Chapitre 1 : Revue de la littérature

I.1. Partie 1 : Généralités sur la sclérose en plaque

I.1.1. Définition :

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune neurodégénérative chronique. Elle se manifeste par une destruction de la myéline au niveau de la substance blanche du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) associé à une atteinte de la substance grise (9).

On parle de "sclérose" parce qu'elle entraîne un durcissement des tissus nerveux et de "plaques" parce qu'elle s'attaque à différents endroits du système nerveux en laissant de véritables plaques disséminées (2).

Le cerveau est constitué de milliards de neurones connectés en réseau (synapses). Chacun reçoit un message nerveux qu'il transmet à un autre neurone et ainsi de suite. La sclérose en plaques entrave cette transmission au niveau du câble électrique que l'on appelle l'axone. Cette partie est protégée par une gaine de myéline. Dans la plupart des cas, pour une raison non déterminée, les cellules de défense (les globules blancs) déclenchent une réaction inflammatoire et libèrent des substances qui attaquent la myéline. Des zones de démyélinisation en forme de plaques disséminées apparaissent à différents endroits. La conduction nerveuse n'est plus possible dans certaines parties du cerveau et des handicaps surviennent (2).

I.1.2. Aperçu historique :

La sclérose en plaques était déjà connue au XIX^{ème} siècle comme nous le laissent supposer, d'après la description qu'ils font de la maladie, les témoignages d'Auguste d'Este, de John Abercrombie.

C'est le Professeur Jean Cruveilhier qui a rapporté, en 1835, les premières représentations des lésions caractéristiques de la Sclérose en Plaques.

Il faudra attendre 1868, le 14 mars exactement, pour que le Docteur Jean Martin Charcot fasse une description claire et précise des lésions observées.

La sclérose en plaques (SEP) correspond à une atteinte du système nerveux central, à savoir de l'encéphale, du tronc cérébral ou de la moelle. Ainsi, la maladie est caractérisée par une grande variété de signes et de symptômes neurologiques selon les régions de la substance blanche atteinte.

La maladie débute le plus souvent par poussées. "Une poussée est définie comme une période de survenue ou d'aggravation de signes neurologiques durant plus de 24 heures et séparée de la précédente d'au moins un mois et en dehors d'un épisode fébrile".

A la fin du XIX^{ème} siècle, le neurologue Pierre Marie émettait la possibilité d'une origine infectieuse, comme si la maladie était le résultat tardif d'une maladie infectieuse banale de l'enfance (analyse toujours d'actualité).

Depuis, plusieurs études ont été menées et diverses hypothèses ont été évoquées :

- Le principe de l'auto-immunité (1933) ;
- L'implication d'un virus (1940) ;
- L'influence sur le déroulement de la maladie, de l'anxiété et des agressions psychologiques (thèse américaine) ;
- La répartition géographique de la SEP (épidémiologie) ;
- L'incidence d'un rétrovirus (nouvelle classe de virus parasitant le système nerveux) propre à la sclérose en plaques.

D'autres domaines de recherche sont ouverts grâce notamment à la neuroradiologie.

Dans les années 60, le Professeur François Lhermitte, soutenu par les Docteurs Jean Roux Delimal et Edmond Schuller, a décidé d'ouvrir le dossier de la Sclérose en Plaques devant l'opinion et les pouvoirs publics. L'appel ayant été entendu, l'Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP) fut fondée le 5 mars 1969 dans le but d'apporter une aide financière privée aux chercheurs.

Fort de l'efficacité de ses actions, déterminée dans son combat contre la Sclérose en Plaques, l'association fut reconnue d'utilité publique par décret du 13 décembre 1978.

Les fiches marquées d'un astérisque ont été réalisées par l'UNISEP. En France et dans le monde de nombreuses associations participent au combat contre la sclérose en plaques. En France l'UNISEP fédère les deux plus importantes associations reconnues d'utilité publique : l'ARSEP (Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques) et la NAFSEP (Nouvelle Association Française des Sclérosés en Plaques) afin d'agir plus efficacement en réunissant les chercheurs, les médecins, les malades et leur famille dans le combat contre la sclérose en plaques (7).

I.1.3. Anatomopathologie :

Les plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, souvent associées à une réaction gliale intense. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différents dans le SNC. Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation (10).

L'examen macroscopique du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques met en évidence des plaques de forme, de couleur et de taille qui peuvent être très différentes, bien limitées du reste du parenchyme et dont la localisation n'est pas systématisée. Ces plaques bien délimitées correspondent à des zones grisâtres ou translucides de quelques millimètres à plusieurs centimètres dans leur grand axe. Toutes les zones cérébrales peuvent être affectées mais certains territoires de prédilection doivent être connus : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et le chiasma, la substance blanche hémisphérique, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

L'examen microscopique retrouve un aspect histologique différent en fonction de l'âge des lésions mais il existe toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale. On distingue :

- des plaques récentes ou actives, où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats périveinulaires de lymphocytes T (CD8>CD4) activés, de macrophages, phagocytant les débris myéliniques et de plasmocytes et par une gliose réactionnelle, (réaction des astrocytes) et un œdème témoignant de la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Les axones sont relativement préservés (dissociation myéline-axonale). Cependant, (comme le témoigne les examens d'imagerie), les lésions axonales sont décrites dès le début de la maladie ;
- des plaques chroniques ou non actives, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisé par la perte des oligodendrocytes myélinoformateurs, une gliose cicatricielle, fibrillaire et une perte axonale (11)

I.1.4. Physiopathologie :

La SEP est une maladie inflammatoire du SNC. Dans les fibres nerveuses qui renferment de la myéline, celle-ci constitue la cible du processus pathologique, alors que l'axone (expansion du cytoplasme en aval des cellules nerveuses) est apparemment respecté : c'est la dissociation axono-myélinique. L'altération de la conduction de l'influx nerveux qui en résulte explique les signes cliniques. Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées (substance blanche) du SNC (zones périventriculaires, corps calleux, moelle, cervelet...), d'où la diversité des signes cliniques. Elles sont bien limitées, centrées par une veinule, associant une destruction de la myéline, un œdème, une gliose et un infiltrat de cellules mononucléées (12). Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser grâce à une remyélinisation. Il coexiste ainsi des lésions d'âge différent et d'évolution variable. L'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent. En fait, la souffrance axonale semble exister dès le début de la maladie. Sa relation avec la phase inflammatoire attaquant la myéline reste à préciser.

La physiopathologie précise de la SEP reste inconnue (13) . Le processus inflammatoire met en jeu des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline. L'apparition et l'amplification de ces lymphocytes pourraient être liées à un déséquilibre de la balance TH1/TH2 en faveur de la réponse de type TH1. Une partie des lymphocytes activés des lésions inflammatoires, reconnaissent des antigènes de la myéline comme la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), ou la MBP (Myelin Basic Protein). Des clones lymphocytaires auto-réactifs(Intégrine), activés dans le sang circulant leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC, puis d'induire le processus inflammatoire, décrit dans les plaques récentes avec altération de la barrière hémato-encéphalique et recrutement inflammatoire d'autres cellules. Des cascades de cytokines (membres de la famille du TNF, chémokines), de médiateurs de l'inflammation, de protéases sont libérées par les cellules infiltrantes et les cellules du système nerveux participant à l'amplification du recrutement inflammatoire, à la genèse des lésions, au blocage de la conduction nerveuse (responsable des signes cliniques) ainsi qu'au processus de réparation (phase de récupération clinique). Les lésions peuvent donc se résorber, mais souvent il reste des lésions définitives qui s'accumulent au fil du temps. La destruction de la myéline peut faire appel à plusieurs mécanismes :

- le premier met en jeu des lymphocytes cytotoxiques majoritairement CD8 qui attaquent les oligodendrocytes qui deviennent Ag du CMH de classe I positifs au cours des processus pathologiques ;
- le second met en jeu la libération de facteurs cytotoxiques, et notamment de cytokines, au cours du processus inflammatoire. Un rôle particulier est donné au TNF qui, in vitro, est cytotoxique pour les oligodendrocytes. Par contre, le fait que le TNF exerce également des effets neuroprotecteurs rend difficile une approche thérapeutique par blocage de la molécule ;
- la présence de plasmocytes, d'immunoglobulines et de fractions du complément évoquent la destruction de la myéline et des oligodendrocytes par l'intermédiaire d'auto-anticorps et d'activation de la cascade du complément. La réponse anticorps est indirectement illustrée par la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps qui est le témoin de l'infiltration lympho-plasmocytaire (11).

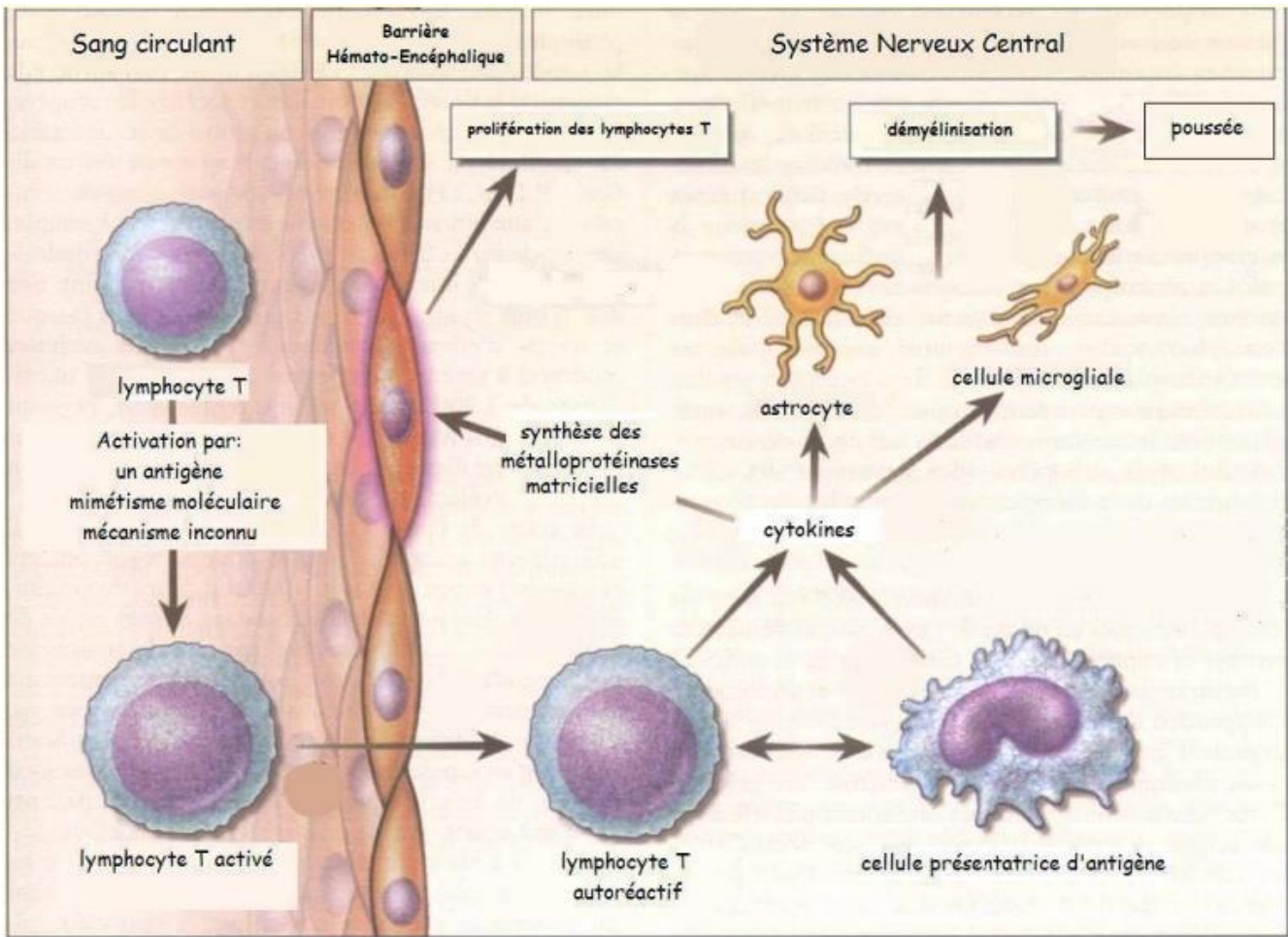


Figure 1: physiopathologie de la SEP (14)

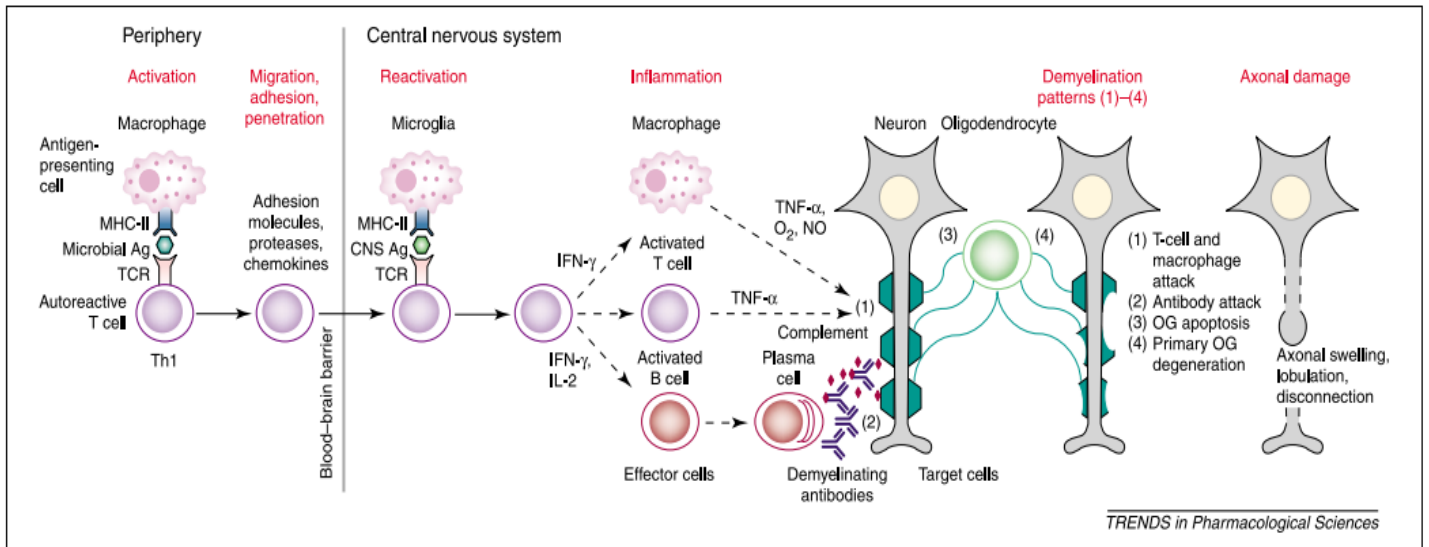


Figure 2: Mécanisme inflammatoire de la SEP (15)

Remarques :

- Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se « préarmer » pour attaquer plus tard la myéline du SNC en rencontrant un ou des agents infectieux (virus...) qui partagent des antigènes avec la myéline. Puis, à l'âge adulte, ces clones lymphocytaires sont réactivés dans le sang circulant, ce qui leur permet de traverser la barrière hémato-encéphalique pour entrer dans le SNC. La réaction immunitaire peut alors avoir lieu, aboutissant à une attaque de la myéline. La souffrance puis la dégénérescence neuronale serait responsable de l'installation et de la progression du handicap(13).
- Nous avons vu dans la sclérose en plaque que l'emballement immunitaire dirigeait l'agression des cellules inflammatoires contre son propre organisme en l'occurrence la myéline. c'est la définition des maladies auto-immunes. Il faut bien reconnaître que s'agissant de la sclérose en plaque, si l'on a identifié de nombreux anticorps ciblant des antigènes amyéliniques il n'a pas encore été possible d'identifier avec certitude les antigènes reconnus comme tels par les cellules immunitaires ! une maladie auto-immune est celle où l'anticorps et l'antigène sont formellement reconnus. Ce n'est pas encore le cas dans la SEP. d'où une autre hypothèse selon laquelle la SEP serait la

conséquence secondaire d'une agression primaire cellulaire en dehors du système nerveux central mais avec des conséquences au sein du système nerveux central (14).

- Il peut y avoir démyélinisation sans inflammation. Ceci fait partie des découvertes de l'année 2009 en neuro-immunologie. Un chercheur allemand a modifié un gène responsable de la myéline chez la souris. Il a donc obtenu une myéline qui était anormale sans que pour autant il y ait une inflammation. Les lésions de la myéline vont apparaître quelque temps après mais sans les phénomènes inflammatoires que nous avons décrits plus haut. Ce ci ouvre donc autres perspectives que ce soit en ce qui concerne les causes de la démyélinisation qui se fait sans emballement inflammatoire, qu'en ce qui concerne les possibilités thérapeutiques et notamment d'éventuelles thérapies géniques (14) .

I.1.5. Manifestations cliniques

I.1.5.1. Symptômes

Il est aisé de comprendre qu'une plaque située sur la voie motrice engendrera des troubles moteurs, une plaque située sur les voies sensitives s'accompagnera des troubles sensitifs, une plaque sur le cervelet occasionnera un syndrome cérébelleux, etc .Cliniquement les manifestations les plus fréquemment rencontrées peuvent être les suivantes par ordre décroissant de fréquences. Il faut prendre garde de ne pas prendre ces inflammations en sens inverse ; en effet si dans la SEP il peut y avoir fréquemment des fourmillements des extrémités, ce n'est parce que l'on a des fourmillements aux extrémités, qu'il s'agit d'une SEP !

I.1.5.1.1. Atteinte sensitives :

Pouvant être soit excédentaire, soit déficitaire, soit mixte.

- **Déficitaire** : une diminution de la sensibilité ou hypoesthésie portant sur la sensibilité fine et/ou la sensibilité profonde. Au maximum il peut s'agir d'une insensibilité ou anesthésie. La topographie de ces déficits correspond à des territoires nerveux importants car l'origine est centrale.
- **Excédentaire** : a contrario, les signes sensitifs sont augmentés. On signale souvent des fourmillements des extrémités ou paresthésies de différents types. A un stade plus évolué, il peut y avoir des douleurs neuropathiques. Une atteinte particulière est la

névralgie faciale si fréquente dans la SEP. Elle doit d'abord faire éliminer une origine dentaire d'autant que les scléroses en plaques se déplaçant en fauteuil roulant ne vont pas facilement chez le dentiste. Il faut instaurer une consultation dentaire systématique annuelle même en cas de mobilité réduite.

- **Mixte** : une anesthésie au-dessous du menton peut s'accompagner d'une névralgie faciale

I.1.5.1.2. Atteinte motrice

Pouvant tout autant être soit excédentaire, soit déficitaire, soit mixte.

Excédentaire : les courts-circuits liés à la démyélinisation peuvent être responsable de crise épileptiques convulsives

Déficitaires : elle peut entraîner une diminution de la force musculaire au minimum et une paralysie au maximum. Ces atteintes peuvent ne concerner qu'un membre (mono parésie et paraplégie), les quatre membres (tétra parésie et tétraplégie) ou l'hémicorps (hémiparésie et hémiplégie).

I.1.5.1.3. Atteinte optique (névrite optique rétrobulbaire) :

Il y a une grande fréquence des névrites optiques par atteinte du nerf optique avec diminution de l'acuité visuelle et amputation du champ visuel. L'ophtalmoplégie internucléaire est aussi assez fréquente avec la diplopie occasionnée par le fait que les globes oculaires ne fixent plus le même point. Le Nystagmus Ng (mouvement régulier de va et vient du globe oculaire) a différentes origines : le plus souvent à ressort (aller lent et retour rapide) peut être d'origine vestibulaire, cérébelleuse ou au niveau du tronc cérébral (les sens du retour rapide du Ng peut permettre une topographie de la plaque démyélinisante). Parfois, le Ng est dit pendulaire (aller et retour à la même vitesse) et lorsqu'il n'est pas congénital mais acquis et n'intéresse qu'un œil, il est spécifique à la SEP. Parfois le trouble portera sur la vision des couleurs (dyschromatopsie).

I.1.5.1.4. Atteinte cérébelleuse :

Elle peut être importante et particulièrement handicapante. Une personne sans atteinte motrice déficitaire peut être obligée de ne se déplacer qu'en fauteuil roulant et ne peut plus se servir elle-même à manger par exemple à cause de syndrome cérébelleux qui va altérer ses

mouvements (équilibre altéré ou ataxie, mouvements décomposés, incoordonnés et imprécis ou dysmétrie, etc) et nuire à sa dextérité. La voix pourra être scandée (dysarthrie).

I.1.5.1.5. Atteinte sphinctérienne :

Ces manifestations digestives et/ou urinaires vont accompagner toute l'évolution de la maladie démyélinisante.

I.1.5.1.6. Atteinte des nerfs crâniens :

Le plus visible pourra être une paralysie du nerf facial mais les plus gênants pourront être les troubles de la déglutition.

L'atteinte du nerf spinal pourra être responsable d'un torticolis spasmodique.

I.1.5.1.7. Atteinte mentale :

Cognitives et psychoaffectives :

- L'angoisse et la dépression surviennent pratiquement constamment à moment ou à un autre au décours de la maladie.
- Les troubles cognitifs et syndrome frontal peuvent altérer les capacités relationnelles du patient atteint de SEP (14).

I.1.5.2. Formes évolutives

La sclérose en plaques peut se manifester très différemment selon les individus, puisqu'elle peut attaquer différents endroits du système nerveux.

Dans la plupart des cas, les premiers symptômes de la SEP se manifestent brutalement sans cause apparente et par épisodes passagers (poussées). Les symptômes disparaissent au bout de quelques jours ou semaines (rémission). Un rétablissement partiel ou total peut s'installer après quelque temps. Parfois, les symptômes ou la perte des fonctions persistent, même en phase de rémission (15).

On distingue quatre formes différentes de SEP (16):

- SEP évoluant par poussées = SEP récurrente/ rémittente (SEP-RR);
- SEP secondaire progressive (SEP-SP)
- SEP primaire progressive (SEP-PP)
- SEP progressive avec poussées (SEP-PR) ;

I.1.5.2.1. SEP récurrente/ rémittente (SEP-RR)

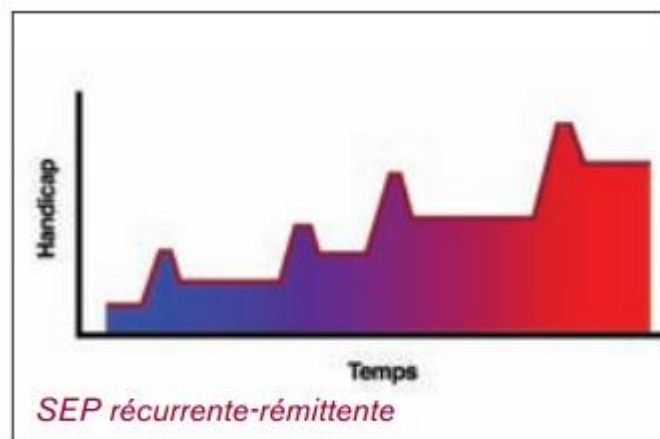


Figure 3: Evolution du handicap dans la SEP-RR(19)

La SEP récurrente-rémittente est caractérisée par l'apparition d'épisodes de dysfonction neurologique aigus mais brefs (appelés poussées, exacerbations, ou attaques), qui peuvent être suivis d'une récupération complète ou partielle(17).

I.1.5.2.2. SEP primaire progressive (SEP-PP)

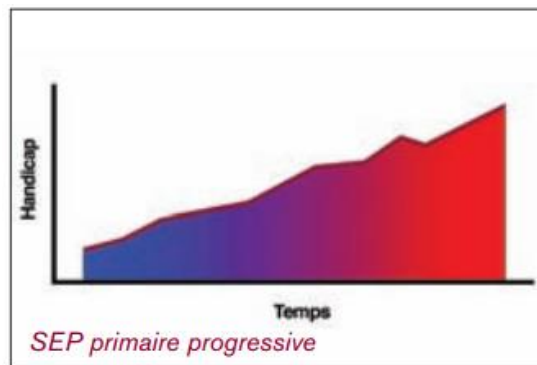


Figure 4: Evolution du handicap dans la SEP-PP(19)

Elle apparaît vers l'âge de 40 ans .c'est un tableau clinique qui évolue vers l'aggravation. Le tableau classique est celui d'une paraplégie (17).

I.1.5.2.3. SEP secondaire progressive (SEP-SP);

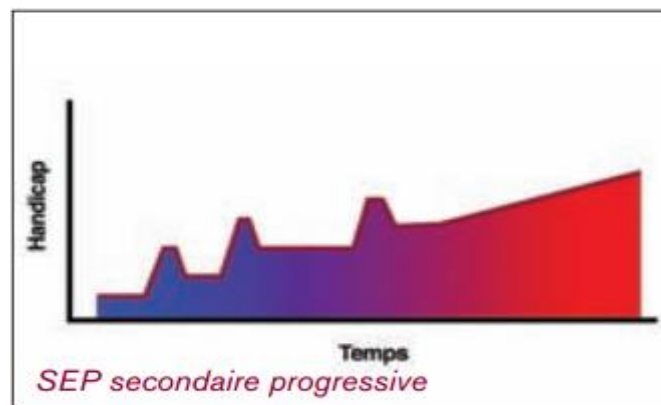


Figure 5: Evolution du handicap dans la SEP-SP(19)

Environ 85% des personnes atteintes de SEP commenceront avec une forme récurrente-rémittente de la maladie. Après quelques années, une partie des personnes atteintes de SEP-RR trouvent que leur maladie progresse peu à peu, même si elles n'ont plus de poussées (ou en tout cas très peu de poussées). On appelle alors cela la phase secondaire progressive ou SEP-SP (17).

I.1.5.2.4. SEP progressive avec poussées (SEP-PR)

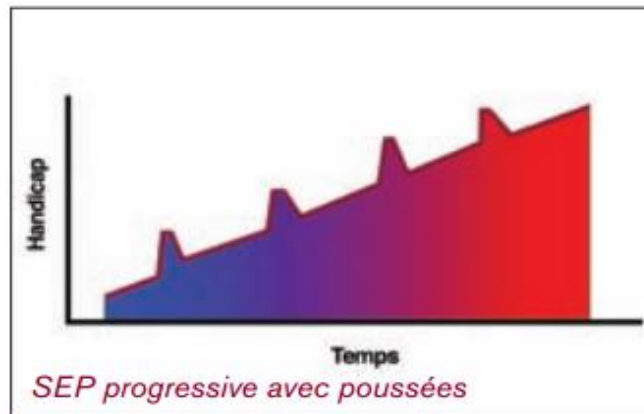


Figure 6: Evolution du handicap dans la SEP-PR(19)

Est caractérisée par une progression du handicap dès le début, avec des poussées importantes nettes, suivies ou non de rémissions et des périodes entre les poussées caractérisées par une progression continue (17)

Remarques :

Depuis la publication de ces sous-types de SEP, deux autres formes évolutives de la maladie ont été décrites. L'expression peu élégante 'syndrome cliniquement isolé' (SCI) fait référence à la première phase de la démyélinisations inflammatoire qui se produit chez ceux chez qui on diagnostiquera finalement la SEP- RR. Les règles de diagnostic actuelles exigent l'identification de deux poussées séparées dans le temps et affectant différentes parties du système nerveux central – donc les individus atteints de SCI ne sont pas susceptibles d'être

diagnostiqués avec la SEP. Toutefois les essais cliniques de tels individus démontrent que, lorsqu'il est bien choisi, ce groupe a de fortes chances de développer la SEP. Ce qui est maintenant connu sous le nom de 'syndrome isolé radiologique' (SIR, aussi récemment appelé SCI de type 5) est moins clair. Cette désignation s'applique aux individus qui ont des IRM pour des raisons qui n'ont aucun rapport avec la SEP et chez qui l'on trouve des changements qui évoquent une SEP asymptomatique. De récents rapports ont élargi notre compréhension de ce groupe, mais beaucoup plus d'informations sont nécessaires.

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, les définitions des formes cliniques bénéficieront du développement de données discriminantes provenant des IRM et des biomarqueurs. Une fois disponibles, nous seront mieux à même d'employer ces définitions de formes évolutives de la maladie pour faire des pronostics et choisir le meilleur traitement pour chaque individu (17).

- **Formes « bénignes »** → Ce sont un sous type des formes rémittentes récurrentes dans lesquelles le handicap reste minime après une longue évolution : EDSS ≤ 3 après une évolution de quinze ans. Toutefois, cette définition, basée sur l'EDSS, peut sous-estimer le handicap lié à une atteinte des fonctions cognitives. Les formes bénignes pourraient représenter jusqu'à 30 % des cas. Elles peuvent correspondre à l'installation d'une rémission très prolongée après un petit nombre de poussées n'ayant laissé qu'un minimum de troubles permanentes : la maladie paraît éteinte, mais des réveils très tardifs, éventuellement sévères, restent possibles. D'un autre côté, certaines SEP donnent lieu à de multiples poussées dont la sémiologie est bénigne et remarquablement résolutive : il en est ainsi de certaines formes sensibles longtemps compatibles avec une activité normale.
- **Formes « agressives »** → Elles sont caractérisées par une progression rapide de la maladie conduisant à un handicap sévère en quelques mois.
- **Sclérose en plaques aiguë (type Marburg)** → Elle est caractérisée par une évolution rapide, monophasique, avec constitution de lésions étendues de la substance blanche des hémisphères cérébraux, réalisant parfois un tableau pseudo-tumoral. L'aspect neuropathologique est particulier, revêtant la formule de la sclérose concentrique de Balo : dans cette forme parfois individualisable en IRM, les lésions de la substance blanche, souvent volumineuses, sont faites d'anneaux concentriques alternant démyélinisation et conservation de la myéline (18).

I.1.6. Diagnostic :

Le diagnostic de la SEP repose sur les critères de McDonald 2010 (19) (Voir annexe).

Mc Alpine, a été parmi les premiers à proposer des critères de la SEP. Puis en 1965, Schumacher a affiné ces critères en vue d'inclusion dans des protocoles thérapeutiques (20). Ceux –ci étaient suivis de ceux de Poser en 1983 (21).

En 2001, un regroupement international de neurologues proposa un nouveau consensus pour le diagnostic de la SEP basé sur des critères cliniques, para cliniques et IRM. Ce nouveau consensus fut appelé « les critères de McDonald». Ces critères reposaient sur le principe que les lésions doivent être disséminées dans l'espace mais aussi dans le temps afin que le diagnostic de SEP soit posé. Les critères de Mc Donald incluent aussi un schéma permettant de diagnostiquer les formes SEP-PP qui sont caractérisées, dès l'apparition de la maladie, par l'absence d'une succession de poussées et de rémissions.

Dans la version 2005, des critères de McDonald, la dissémination spatiale (DS) reposait sur les critères IRM de Barkhof/Tintoré, certes un peu complexes mais robustes, et la dissémination temporelle(DT) sur l'existence de nouveaux symptômes et/ou de nouvelles lésions à l'IRM survenus ou constatés au moins un mois après le premier épisode clinique, dit « syndrome cliniquement isolé » (SCI).

L'année 2010 a connu la modification des critères de McDonald. En effet, la publication de nouveaux critères diagnostiques, a permis une simplification majeure des critères diagnostiques de la maladie. Si le poids de l'IRM s'en trouve renforcé et si celui de la clinique reste inchangé, la part de la ponction lombaire a en revanche nettement diminué et les potentiels évoqués ont disparu (3).

Le diagnostic de la SEP repose sur le caractère multifocal des lésions et sur le mode évolutif par poussées. Toutefois, la mise en évidence d'une dissémination dans le temps et dans l'espace peut être absente, notamment au début de l'affection et dans les formes progressives primaires. Le diagnostic positif peut donc être étayé par certains examens para cliniques (IRM, étude du LCR, potentiels évoqués) mais il est indispensable d'éliminer d'autres affections pouvant rendre compte d'une atteinte neurologique centrale compatible avec le diagnostic de SEP (11).

La prise en charge diagnostique débute par une anamnèse détaillée avec prise en compte des symptômes du patient (22).

I.1.6.1. Imagerie :

L'IRM encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de SEP.

Les foyers de démyélinisation sont visibles en T2 et en séquence FLAIR, plus sensible pour la détection des petites lésions, sous forme d'hypersignaux arrondis ou ovoïdes se situant de façon préférentielles dans la substance blanche périventriculaire, le plancher du quatrième ventricule, les pédoncules cérébelleux, la protubérance. Les lésions médullaires, le plus souvent cervicale, ont une hauteur dépasse rarement deux corps vertébraux. Le nombre de ces lésions n'a pas de traduction clinique. Leur intérêt pour le diagnostic est de prouver la dissémination.

En T1, certaines lésions apparaissent en hypo signal, réalisant l'aspect d'un trou noir qui traduit l'existence de lésions axonales. Après injection du gadolinium, les lésions récentes inflammatoires sont rehaussées, indiquant une rupture de la barrière. L'association de ces lésions récentes, et de lésions d'aspect plus ancien qui avaient pu être asymptomatiques est en faveur d'une dissémination temporelle.

L'IRM permet aussi d'évaluer l'atrophie cérébrale qui est corrélée avec les troubles cognitifs et le handicap. Les lésions corticales peuvent être objectivées par des séquences en double inversion récupération. Des anomalies de la substance blanche, apparaissent normales en IRM conventionnelle, peuvent être mises en évidence par l'imagerie de transfert de magnétisation (18).

N.B :

On parle de dissémination spatiale lorsque plusieurs zones différentes du SNC sont touchées par les plaques de démyélinisation. A chaque zone correspondant une fonction, il faudra donc observer plusieurs manifestations cliniques différentes parmi celles indiquées précédemment. Par exemple, on peut parler de dissémination spatiale lorsqu'il y a un trouble de la coordination des mouvements (syndrome cérébelleux) et une paralysie d'un membre (monoplégie par atteinte motrice).

On parle de dissémination temporelle, quand à distance du premier évènement survient un autre : par exemple, à un déficit cérébelleux apparu primitivement, vient s'ajouter quelques mois plus tard un déficit visuel par atteinte optique. Ces deux aspects « temporel et spatial » sont indispensables au médecin pour évoquer le diagnostic de sclérose en plaques (14).

I.1.6.2. Électrophysiologie :

Les potentiels évoqués sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation spécifique. Ils sont caractérisés par une succession d'ondes dont la latence, la polarité et l'amplitude sont parfaitement identifiées en fonction de chaque type de stimulation. Actuellement, peuvent être explorées les voies visuelles (PEV) par échiquier, auditives (PEA) au niveau du tronc cérébral, sensitives (PES) lemniscales et motrices (PEM) pyramidales. Les PEV sont anormaux dans 80 % des cas de SEP certaines, les PEA dans 60 % des cas, les PES dans 75 % des cas et enfin, les PEM dans 90 % des cas. Leur atteinte signe une souffrance de la voie étudiée au sein du système nerveux central, pouvant permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale. Les PE peuvent être perturbés alors que le patient est asymptomatique (11).

I.1.6.3. Biologie :

L'analyse biologique repose essentiellement sur l'analyse comparée du LCR avec le sérum. L'analyse immunochimique du LCR met en évidence une Synthèse IntraThécale (SIT) d'immunoglobulines.

Dans les cas de SEP, La protéinorachie n'est augmentée que dans 25 % des cas et toujours modérément (inférieure à 1g/l).

Dans 50 % des cas, il peut exister une pléiocytose, qui reste modérée (5-50 éléments blancs par mm³ avec une prédominance de lymphocytes). La présence de plus de 50 cellules/mm³ doit faire rediscuter, sans toutefois l'exclure, le diagnostic de SEP.

Les dosages des immunoglobulines G (voire A et M) et de l'albumine, réalisés en parallèle dans le sérum et le LCR permettent à la fois d'évaluer l'état de la BHE, d'évaluer quantitativement une éventuelle synthèse intrathécale. L'étude du rapport Albumine LCR / Albumine sérum (« ratio albumine ») permet, d'évaluer l'état de la BHM. Il est normalement inférieur à $6 \cdot 10^{-3}$ chez l'adulte jeune et à $8 \cdot 10^{-3}$ chez la personne âgée. Dans la SEP, la BHM est respectée dans 90 % des cas. La synthèse intrathécale peut être estimée quantitativement par l'index de Link ou index d'IgG ($\text{Index d'IgG} = (\text{IgGLCR} / \text{IgGserum}) / (\text{albumine LCR} / \text{albumine sérum})$ N moins de 0,65) ou les formules quantitatives de Tourtellote et Reiber basées sur une soustraction au taux des IgG du LCR (et aussi A et M pour Reiber) de la quantité estimée du passage des IgG (A ou M) venant du sérum en fonction de l'état de la BHM. Les méthodes d'estimation quantitatives d'une SIT (formules de Link, Reiber ou

Tourtellotte) sont relativement peu sensibles (sensibilité moins de 70 %).

Le deuxième temps, essentiel, de l'étude immunologique est la recherche d'un profil de migration électrophorétiqueoligoclonal spécifique des Ig du LCR L'analyse du LCR n'est en général pas modifiée par le temps ou le traitement. Actuellement, la méthode de consensus pour la mise en évidence d'une oligoclonalité des Ig du LCR est l'IsoÉlectroFocalisation (IEF), sur gel d'agarose. Cependant l'immunofixation est également dans certaines conditions aussi sensibles pour la détection de la synthèse intrathécale. L'aspect de profil oligoclonal des IgG du LCR est fortement évocateur de SEP (décelé chez plus de 90 % des sujets atteints de SEP. Il faut enfin rappeler qu'une synthèse intrathécale peut se voir dans d'autres maladies inflammatoires du SNC : neurosyphilis, maladies de système avec atteinte du SNC (lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose...), méningoencéphalite herpétique, LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Dans ces cas, il existe souvent une altération de la BHM (11).

I.1.7. Mesure de l'évolution de la sclérose en plaques

L'échelle EDSS est le principal outil permettant d'évaluer l'état d'un patient atteint de sclérose en plaques, ainsi que le degré de handicap qui en résulte.

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) est un système de cotation qui permet aux neurologues d'évaluer l'état et l'évolution des patients atteints de sclérose en plaques. Elle est composée de sept ou huit parties qui correspondent à autant de fonctions neurologiques à évaluer:

- la fonction pyramidale (fonctions motrices, par exemple la capacité ou les difficultés à marcher, avec ou sans aide)
- la fonction du tronc cérébral (ce qui touche à la déglutition, à la parole, etc.)
- la fonction cérébelleuse (coordination des mouvements, équilibre, etc.)
- la fonction sensitive (par exemple la sensibilité au chaud et au froid)
- la fonction visuelle
- la fonction des sphincters (problèmes de continence urinaire et/ou intestinale)

- la fonction mentale (troubles de la mémoire, de l'humeur, etc.)
- autre(s) fonction(s) présentant une perturbation neurologique liée à la sclérose en plaque.

I.1.7.1. Comment calculer le score EDSS

Le neurologue évalue chacune de ces fonctions et leur attribue des notes. Le score EDSS global tient compte à la fois du nombre de fonctions affectées et du degré de sévérité du (des) handicap(s). Il se mesure sur une échelle de 0 à 10 et progresse par demi-point. Au début de la maladie, les premiers points correspondent à un degré minime de handicap. Mais à partir d'un certain stade (score de 5 ou 6), le moindre demi-point supplémentaire correspond à des pertes importantes d'autonomie (voir annexe).

I.1.7.2. Intérêts de l'échelle EDSS

Le score EDSS d'un patient est évalué une fois par an en moyenne. L'évolution de ce score permet d'abord de déterminer la forme clinique. Mais l'échelle EDSS est également utilisée pour demander une reconnaissance de handicap, par exemple, ou pour justifier le remboursement par la mutuelle de certains médicaments. Enfin, en tant qu'outil d'évaluation, l'échelle EDSS est systématiquement utilisée dans les études sur la SEP et les essais cliniques (23).

I.1.8. Traitement

Le neurologue dispose aujourd'hui de médicaments ayant fait la preuve, lors d'études contrôlées, d'une efficacité relative jugée sur l'évolution des poussées, leur fréquence et les données de l'IRM. L'efficacité sur l'évolution du handicap est discutée.

I.1.8.1. Traitement des poussées

Il existe un consensus pour considérer que le traitement d'une poussée repose sur les bolus de corticoïdes, sous la forme de méthylprednisolone en perfusion IV à la posologie de 1 g par jour pendant trois à cinq jours. Cependant la supériorité de la voie IV sur la voie orale à la même posologie est discutée. On peut espérer de ce traitement qu'il raccourcisse la durée de la poussée, qu'il réduise la formation de lésions nouvelles et qu'il diminue le handicap résiduel. Une poussée sévère ne répondant pas à ce traitement peut faire envisager le recours aux échanges plasmatiques (18).

I.1.8.2. Traitements modifiant l'évolution de la maladie

I.1.8.2.1. Traitements immunomodulateurs

I.1.8.2.1.1. Les interférons β :

Les interférons β (IFN β 1b : Betaferon ; IFN β 1a : Avonex, Rebif) réduisent l'entrée des lymphocytes dans le système nerveux central et diminuent la production des cytokines pro-inflammatoires. Ils réduisent de 30 % la fréquence des poussées et l'évolutivité de la maladie jugée en IRM. Ils semblent avoir aussi un effet modeste sur l'évolution du handicap. Le traitement a été initialement recommandé après une deuxième poussée survenant dans un délai de deux à trois ans. Actuellement, il peut être envisagé dès la première poussée même lorsqu'il s'agit d'un syndrome cliniquement isolé lorsque l'IRM apporte des arguments en faveur de la dissémination dans l'espace et dans le temps du processus démyélinisant. Cependant, l'existence de formes bénignes pouvant rester silencieuses pendant plusieurs années après une ou plusieurs poussées régressives fait que la décision d'un traitement précoce peut être difficile à prendre. Une perte secondaire d'efficacité du traitement peut être liée à l'apparition d'anticorps neutralisants anti-IFN β et doit faire considérer une modification du traitement (18).

I.1.8.2.1.2. L'acétate de glatiramère :

L'acétate de glatiramère (Copaxone), est un copolymère de L-alanine, L-lysine, L-tyrosine, acide L-glutamique. Il diminue la réponse immunitaire vis-à-vis de la protéine basique de la myéline et probablement aussi de nombreux autres antigènes. Ses indications et les résultats sont comparables à ceux des interférons β (18).

Tableau I: Traitements immunomodulateurs (26)

DCI	Spécialité	présentation	posologie	Demi-vie
Interféron β1a	Avonex [®]	Sol inj en seringue ou stylo 30 µg/0,5 mL (6 MUI)	30 µg en IM une fois/semaine	10 heures
	Rebif [®]	Sol inj en seringue ou stylo 8,8 µg (2,4 MUI), 22 µg (6 MUI) et 44 µg (12 MUI), sol inj en cartouche 22 µg/0,5 mL et 44 µg/0,5 mL	44 µg en SC trois fois/semaine (instauration progressive)	50-60 heures
Interféron β1b	Betaféron [®]	Poudre pour sol inj 250 µg/mL (8 MUI)	250 µg en SC tous les deux jours (instauration progressive)	5 heures
Acétate de glatiramère	Copaxone [®]	Sol inj en seringue 20 mg/mL	20 mg en SC tous les jours	

I.1.8.2.2. Traitements immunosuppresseurs

Le méthotrexate et l'azathioprine sont parfois utilisés dans le traitement, notamment des formes progressives primaires. Dans de tels cas, certains ont aussi recours à des cures régulières de méthylprednisolone ou d'immunoglobuline IV.

La mitoxantrone doit être réservée aux formes agressives de la maladie, définies par des poussées fréquentes laissant des séquelles ou par une aggravation rapide du handicap. Son utilisation est contestée en raison de sa cardiotoxicité et du risque de leucémie.

Le natalizumab est un anticorps monoclonal qui, en se fixant sur l'intégrine α4, limite l'entrée des lymphocytes activés dans le système nerveux central. Les études initiales ont montré une efficacité importante (réduction de 60% de la fréquence des poussées, de 24 % de la

progression du handicap). Mais la survenue de complications graves (leucoencéphalopathie multifocale progressive) a conduit à en réserver l'indication à des formes agressives de SEP. Le risque de LEMP, évalué à 1/1000 au cours des deux premières années de traitement, pourrait atteindre 1/500 lorsque le traitement est prolongé au-delà de deux ans. La détection dans le sérum ou les urines du DNA du virus JC responsable de la LEMP ne permet pas de prédire ce risque. En revanche, les études basées sur le titrage sérique des anticorps anti-JC montrent que le risque, après dix-huit mois de traitement, de développer une LEMP est de l'ordre de 0.33/1000 chez les séronégatifs et de 2.67/1000 chez les séropositifs. La suspicion d'une LEMP chez un patient traité par natalizumab impose l'arrêt du traitement, la réalisation d'échange plasmatique pour éliminer rapidement le natalizumab avec le risque que cela comporte de la survenue d'un syndrome de reconstitution immunitaire. D'une manière générale, l'arrêt de natalizumab est suivi après quelques mois d'une reprise évolutive de la maladie à son rythme antérieur (18).

D'autres traitements modificateurs de la maladie sont en cours d'évaluation : anticorps monoclonaux, traitements oraux tels que le fingolimod et le cladribine. Le fingolimod, agoniste des récepteurs S1P (sphingosine-1-phosphate) agit en bloquant la sortie des lymphocytes des ganglions lymphoïdes. Le Teriflunomide Inhibiteur de la dihydro-orotate synthetase, bloque la synthèse de novo des bases pyrimidiques, cible électivement les lymphocytes activés. Il est indiqué dans le traitement de deuxième intention des formes agressives de SEP. Mécanisme mal connu.

Dimethyl fumarate : TECFIDERA a des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices :

- diminution de l'activation des cellules immunitaires
- diminution de la production de cytokines. il est indiqué dans le traitement des SEP rémittentes-récurrentes

I.1.8.3. Neuroprotection

Contrastant avec l'effet indiscutable des médicaments immunomodulateurs et immunosuppresseurs sur le processus inflammatoire et les poussées, l'effet à long terme de ces médicaments sur la dégénérescence neuronale est discuté. Par ailleurs, certains travaux suggèrent que le processus inflammatoire, à côté d'effets délétères, pourrait avoir un effet

positif dans le domaine de la remyélinisation et de la neuroprotection. Quoi qu'il en soit, la neuroprotection est au centre des recherches thérapeutiques (18).

I.1.8.4. Traitements symptomatiques

La spasticité peut être améliorée par le baclofène ou le dantrolène et dans les cas sévères par la toxine botulique. Le traitement des troubles mictionnels doit être guidé par un bilan urodynamique. L'impériosité mictionnelle, avec souvent incontinence, est liée à une hyperactivité du détrusor. Elle peut être améliorée par des anticholinergiques tels que l'oxybutynine, avec surveillance du résidu post-mictionnel. Le baclofène prescrit pour une spasticité, les antidépresseurs tricycliques prescrits pour un état dépressif ou des douleurs, peuvent aussi avoir une influence favorable. La rétention, plus rare, peut être la conséquence d'une hypoactivité du détrusor, mais elle relève plus habituellement d'une dyssynergie vésico-sphinctérienne en relation avec une hypertonie sphinctérienne qui peut être améliorée par un alpha-bloquant tel que l'alfuzosine ou nécessiter des auto-sondages intermittents. Les manifestations paroxystiques de la sclérose en plaques, du type des crises toniques ou dyskinétiques, du signe de Lhermitte, de la névralgie du trijumeau sont généralement sensibles à la carbamazépine. Les états dépressifs relèvent des tricycliques ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. La médecine physique et de réadaptation permet, sinon de réduire les déficits, du moins d'améliorer la qualité de vie (18).

I.2. Partie 2 : les interférons β dans le traitement de la SEP

L'interféron bêta est une cytokine (glycoprotéine) naturellement présente dans l'organisme, produite par les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les macrophages.

Il joue un rôle immunitaire en ralentissant la prolifération des infections bactériennes ou virales. Cela laisse le temps à l'organisme de déclencher sa réponse immunitaire et les différents procédés de défenses dont il dispose. Ainsi, l'interféron bêta contribue à la protection contre les infections et les maladies. Néanmoins, l'interféron bêta a également été synthétisé par différents procédés biotechnologiques afin d'être utilisé à des fins thérapeutiques (24).

IFN- β contient 166 résidus qui forment cinq hélices- α (A-E). Deux préparations d'IFN- β recombinant sont approuvées pour un traitement de SEP. L'IFN- β 1a est produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et est pharmacologiquement identique à la forme naturelle (c'est-à-dire qu'il est glycosylé par des oligosaccharides à Asn80). Alors que, l'IFN- β 1b) est obtenu en clonant la molécule dans des cellules bactériennes incapables de glycosyler la protéine Cys141

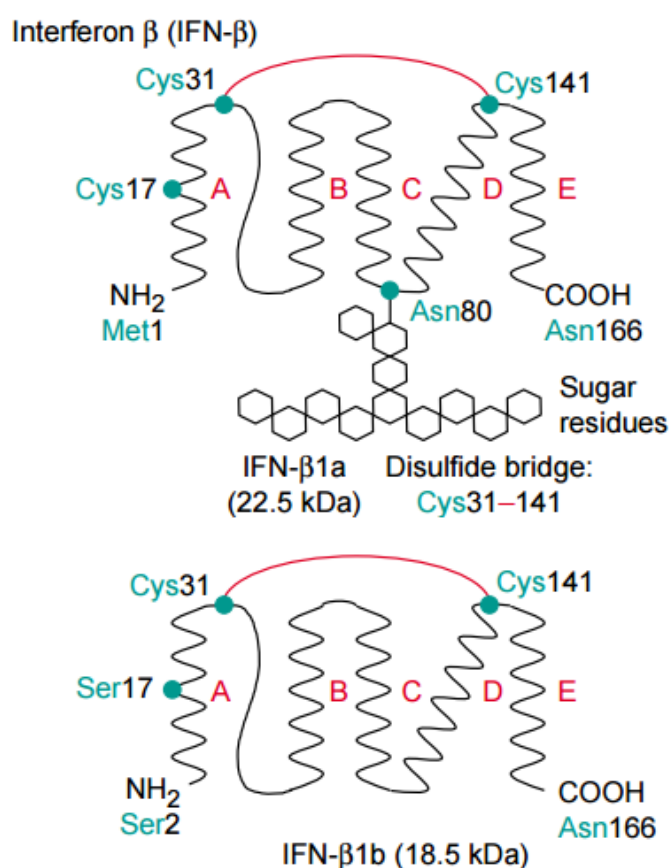


Figure 7: Structure des IFN β (15)

recombinante, éliminer la Met N-terminale pendant la traduction et remplacer une des trois Cys avec de la Ser au résidu 17, pour maintenir la stabilité structurale. Dans les deux formes d'IFN- β recombinant, il existe un pont disulfure entre Cys31 et parmi les IFN β 1a, deux traitements différents sont actuellement disponibles, l'un nécessitant une dose de 30 μg administrée en IM une fois par semaine (Avonex) et l'autre qui est administré en S/C (Rebif) à la dose de 22 ou 44 μg (25).

Pour l'IFN β 1b, un seul traitement est disponible, nécessitant une dose de 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ administrée en S/C un jour sur deux (Betaféron).

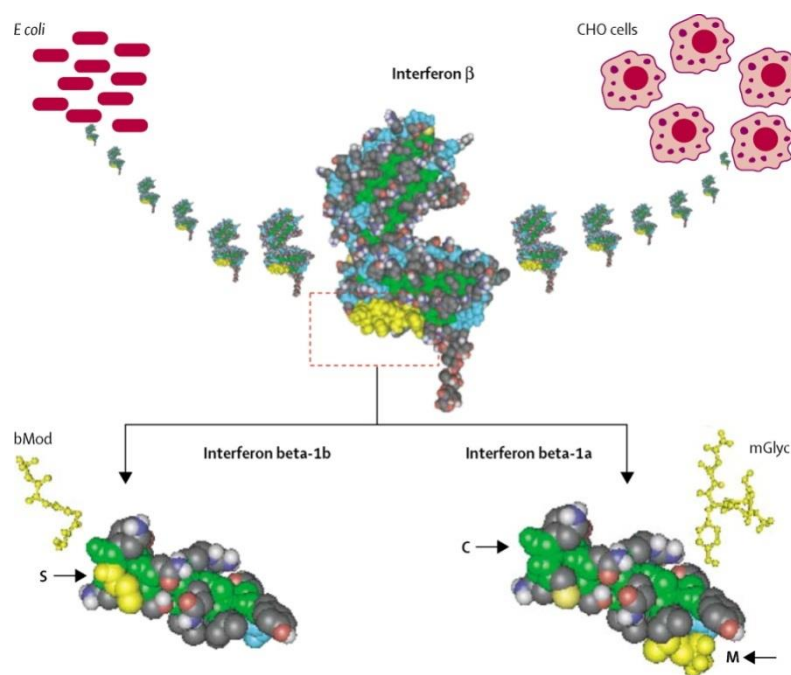


Figure 8: Différences structurales entre l'interféron beta-1a et l'interféron beta-1b (29)

I.2.1. Historique :

En 1954, alors qu'on cherchait un vaccin encore plus efficace contre la variole, Yasu-ichi Nagano and Yasuhiko Kojima deux chercheurs japonais de l'Université de Tokyo observent qu'au site d'inoculation d'un virus inactivé de la variole, il y avait dans les cellules avoisinantes inhibition de la croissance virale. Ils émettent donc l'hypothèse qu'un facteur quelconque était responsable de cette protection innée contre les virus. Par ultracentrifugation, ils réussirent à isoler ce facteur d'inhibition virale. En 1958, ils publièrent leurs résultats dans

la revue française maintenant connue sous le nom de *Journal de la Société de Biologie*. Ces résultats n'eurent cependant peu ou pas d'échos dans la communauté scientifique mondiale d'alors.

Pendant ce temps

En juillet 1956, un microbiologiste suisse, Jean Lindenmann vient travailler en Angleterre pour poursuivre ses études postdoctorales au National Institute for Medical Research. Son professeur, Sir Christopher Andrews, lui assigne comme tâche de réussir à faire croître des poliovirus sur des cellules de reins de lapin, confirmant une découverte récente. Malgré tous ses efforts, les échecs se multipliaient plutôt que les succès. Et pour cause, il sera démontré plus tard que les virus de la poliomyélite ne peuvent tout simplement pas pousser sur des cellules de reins de lapin.

Le premier août de la même année, Lindenmann, quelque peu découragé, est invité à prendre le thé avec un voisin d'étage de laboratoire. L'homme est censé jouir d'une très bonne renommée sur le plan scientifique. Ce dernier lui demande ce qu'il faisait avant d'arriver en Angleterre. Il lui répond qu'il travaillait alors sur un sujet qui le passionnait : l'interférence virale. Son interlocuteur semblait à la fois très intéressé et amusé de son discours. Celui-ci lui demanda ce qui le poussait à croire que les virus qu'il croyait éliminer par ces interférences n'étaient pas plutôt tout simplement endormis et qu'ils ne se réactiveraient pas une fois remis en circulation. Lindenmann lui répondit alors : « *Je suis tombé par hasard sur une publication d'un obscur chercheur australien, un nommé Isaacs, qui le prouve.* » Or, Lindenmann avait mal compris le nom de son voisin de laboratoire, il se trouvait alors à prendre le thé précisément avec ce chercheur du nom de Alik Isaacs. C'est ainsi que débuta leur collaboration qui allait amener la même année à la découverte de l'interféron. Ces chercheurs ont réussi à démontrer que des cellules, au contact du virus de la grippe chez la souris, produisaient une substance capable de protéger les cellules avoisinantes de l'infection par ce même virus.

L'hépatite C à la rescousse

Mais, il y avait encore loin de la coupe aux lèvres pour que l'interféron trouve ses premières applications thérapeutiques. L'histoire de l'hépatite allait fournir un maillon important. Vers le milieu des années 1970, Harvey J. Alter, responsable des maladies infectieuses au NIH (National Institute of Health) observe que l'agent infectieux responsable de l'hépatite post-

transfusionnelle n'est ni le virus de l'hépatite A, ni celui de l'hépatite B. Il ne parvient cependant pas à isoler ledit virus de la maladie que l'on appelle alors l'hépatite non A non B (en anglais NANBH). Il faudra attendre 1989 pour que Michael Houghton, Qui-Lim Choo, et George Kuo travaillant pour une compagnie pharmaceutique californienne, la Chiron Corporation, en collaboration avec le Dr DW Bradley du Center for Disease Control (CDC), puissent vraiment identifier l'agent causal, ils le baptisèrent virus de l'hépatite C (VHC).

Dès 1986, un spécialiste des maladies du foie au NIH, le Dr Jay H. Hoofnagle, teste avec succès l'interféron alpha sur les patients souffrant de cette maladie. Lorsque le virus fut définitivement identifié en 1989, l'utilisation de l'interféron fit son premier véritable envol. Le schéma thérapeutique alors proposé par le docteur Hoofnagle consistait à l'administration de trois millions d'unités d'interféron alpha, trois fois par semaine pendant une période d'un an. On y observa un taux de réponse prolongée d'environ 20%, de réponse suivie de rechute de 15% et de non-réponse de 65%. Puis les dosages furent augmentés jusqu'à dix millions d'unités avec un faible gain au niveau des réponses positives.

Aujourd'hui, l'interféron alpha est utilisé en combinaison avec divers antiviraux comme la ribavirine ou la rimantadine ou encore une association interféron et interleukine. Avec de tels protocoles, dans 40 % des cas, la durée de l'infection est diminuée, ce qui améliore de beaucoup la régénération du foie. Pour certaines hépatites C, des guérisons complètes ont même pu être observées. En réalité, il s'agit du type de VHC en présence. Ceux de types 2 ou 3 (observables chez les toxicomanes) affichent une réponse positive dans plus de 60% des cas. Le VHC de type 1, en particulier celui qui s'était manifesté dans les transfusions sanguines d'avant 1990 montre une performance bien inférieure autour de 15%. Avec l'arrivée de nouveaux antiviraux qu'on peut coupler à l'interféron alpha, les taux de succès peuvent atteindre les 90%.

Un autre interféron, une autre maladie

Vers la fin des années 1980, une équipe de chercheurs de l'Hôpital de Boston sous la direction des docteurs Hafler et Weiner ont mis en lumière un mécanisme présent dans l'évolution de la sclérose en plaques (SEP) soit un processus inflammatoire induit par les cellules T du système immunitaire. Quelques années plus tard, deux chercheurs irlandais, les docteurs Bruno Gran et Paul Moynagh découvrent un cannabinoïde synthétique, le R(+) WIN55, 212-2 qui est capable d'inhiber ces signaux pro-inflammatoires tout en stimulant la production de l'interféron bêta. Des essais sur des animaux atteints de l'encéphalomyélite allergique

expérimentale (équivalent de la SEP chez les animaux) montrent une réduction impressionnante de la gravité de la maladie. C'est ainsi qu'en 1995, Santé Canada autorisait l'utilisation de l'interféron bêta dans le traitement de la SEP. De nos jours plusieurs interférons bêta sont utilisés comme premier médicament dans le traitement des formes cycliques des SEP. Ils sont reconnus pour freiner l'évolution de la maladie, diminuer la fréquence des poussées et réduire le nombre et la sévérité des lésions cérébrales observables par IRM.

De plus, plusieurs compagnies pharmaceutiques sont impliquées dans des recherches (certaines ont atteint la phase III) sur les interférons et autres immuno-modulateurs utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques. Elles proposent aussi des programmes spécifiques d'accompagnement des patients dans leurs traitements quotidiens. On pourrait parler du programme «enjeu de vie» lancé par Bayer Schering Pharma en 2009 pour faciliter les traitements aux personnes souffrant de SEP (26).

1.2.2. Mécanisme d'action des interférons β :

L'IFN β a d'abord été testé pour le traitement de la SEP en raison de sa propriété antivirale, car on pensait que la cause de la maladie résidait dans une infection virale. Aujourd'hui, bien que les infections virales soient encore considérées et étudiées, au moins comme facteurs contributifs, l'IFN β est plus considéré comme un traitement immunomodulateur et antiprolifératif. Des études cliniques et de laboratoire ont en effet démontré qu'elles inhibent l'activité de la SEP, agissant sur une variété de processus et des médiateurs moléculaires dans le système immunitaire. L'IFN β modifie la production de cytokines en faveur du sous-ensemble anti-inflammatoire (tel que IL-10 et IL-4), inhibant ainsi la libération de cytokines pro inflammatoires (telles que l'IFN gamma et le facteur de nécrose tumorale TNF α).

Il existe d'autres propriétés pharmacodynamiques de l'IFN β comprenant l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, le blocage de la production de radicaux libres d'oxygène par des phagocytes mononucléaires et l'expression réduite de molécules majeures de classe II de complexe d'histocompatibilité qui, à leur tour, réduit la présentation de l'auto-antigène dans le SNC.

Les effets bénéfiques de l'IFN β peuvent également être attribuables à un rôle protecteur exercé au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE), en réduisant l'activité des métalloprotéases qui sont responsables de la perturbation de la BHE et / ou en empêchant l'adhésion et la migration subséquente des cellules T dans le SNC. En particulier, il a été

démonstré que l'IFN β 1a régule l'expression des molécules d'adhésion intercellulaire associées au sérum et à la membrane d'une part et d'autre part à la régulation de l'expression de vinculine et de la N-cadhérine dans les cellules endothéliales du cerveau.

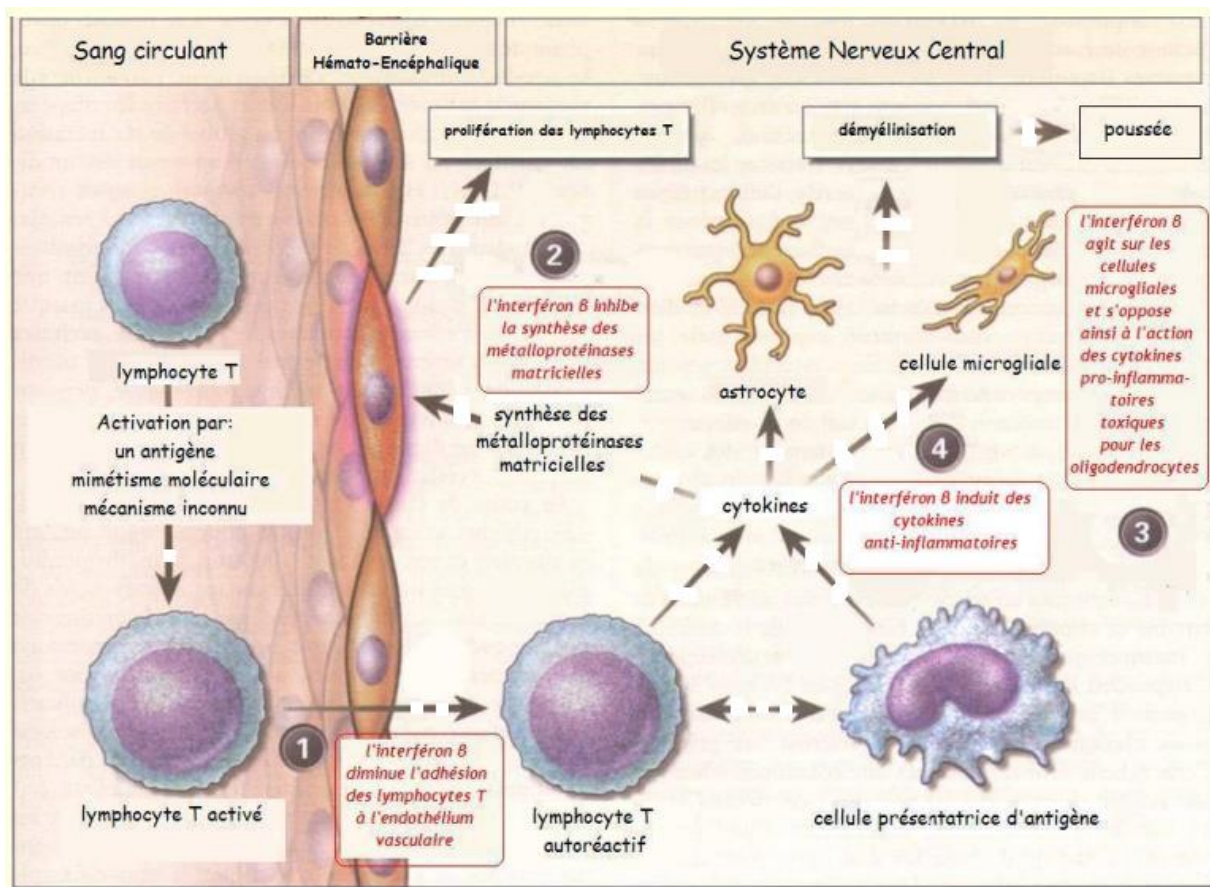


Figure 9: Mécanisme d'action de l'interféron β (14).

La plupart de ces propriétés pharmacodynamiques dépendent de l'interaction de l'IFN β avec les récepteurs de la surface cellulaire. Cette interaction induit une cascade de signaux intracellulaires conduisant à l'expression de gènes stimulés par l'IFN, dont les produits tels que la néoptérine, la protéine A de la résistance aux myovirus, la microglobuline β 2 et la 2-5'-oligoadénylate synthetase, ont également été étudiés et proposés comme un outil pour surveiller l'activité du médicament et potentiellement la réponse biologique au traitement.

Récemment des études expérimentales ont proposé un mécanisme d'action novateur et neuroprotecteur pour l'IFN β . La survie des cellules ganglionnaires de la rétine dans la SEP modèle animale, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, a été améliorée par un traitement par IFN β 1a. En outre, une autre étude a prouvé que l'IFN β stimule la sécrétion

des facteurs de croissance nerveuse par les cellules endothéliales. Cet effet protecteur de l'axone était lié aux propriétés anti-inflammatoires du médicament (25).

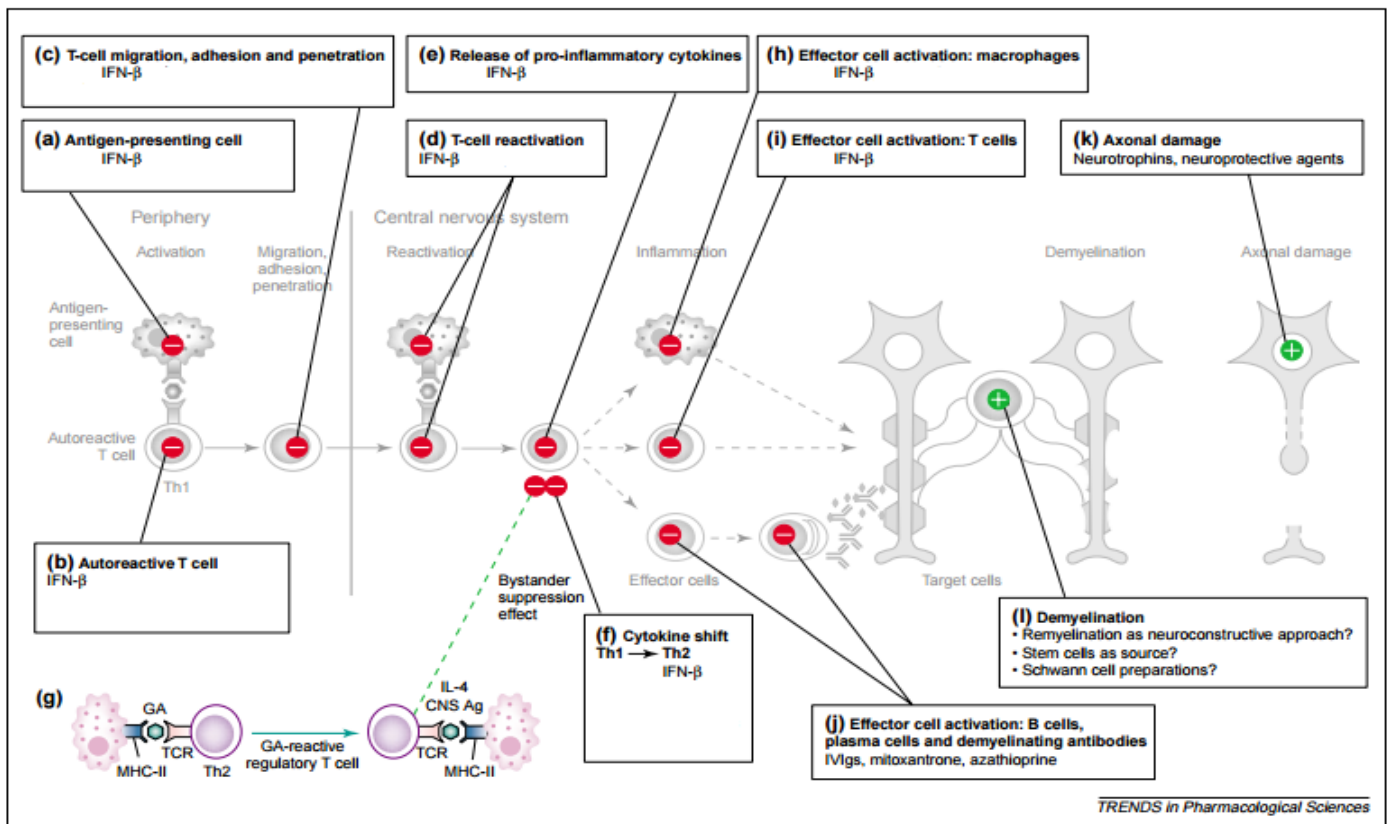


Figure 10: Mécanisme d'action de l'INF β (15)

I.2.3. Pharmacologie des interférons beta :

I.2.3.1. Rebif :

I.2.3.1.1. Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique :

Antinéoplasique et immunomodulateur: INTERFERONS (INTERFERON BETA-1A)

I.2.3.1.2. Formes et Présentations :

✓ *Solution injectable multidose en cartouche :*

Solution injectable S/C (limpide à opalescente) à 22 $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$ ou à 44 $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$:

Cartouches préremplies contenant 1,5 mL de solution, coffrets de 4.

✓ *Solution injectable en seringue préremplie :*

Solution injectable SC (limpide à opalescente) à 8,8 µg et à 22 µg : Coffret d'initiation contenant 6 doses individuelles de 0,2 mL pour Rebif 8,8 µg et 6 doses individuelles de 0,5 mL pour Rebif 22 µg, dans des seringues avec aiguille.
Solution injectable SC (limpide à opalescente) à 22 µg ou à 44 µg : Seringues avec aiguille contenant 0,5 mL de solution, boîtes de 12.

✓ *Solution injectable en stylo prérempli :*

Solution injectable S/C (limpide à opalescente) à 8,8 µg et à 22 µg : Coffret d'initiation contenant 6 doses individuelles de 0,2 mL pour Rebif 8,8 µg et 6 doses individuelles de 0,5 mL pour Rebif 22 µg, dans des seringues, avec aiguille, intégrées dans des stylos injecteurs jetables appelés RebiDose.
Solution injectable S/C (limpide à opalescente) à 22 µg ou à 44 µg : Seringues avec aiguille contenant 0,5 mL de solution, intégrées dans des stylos injecteurs jetables appelés Rebiject, boîtes de 12.

I.2.3.1.3. Posologie

Le coffret d'initiation Rebif correspond aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Lors de l'initiation du traitement par Rebif et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

Tableau II: calendrier des doses à administrer

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

I.2.3.1.4. Composition :

✓ *Solution injectable multi dose en cartouche :*

<i>Solution injectable à 22 µg/0,5 mL :</i>	<i>p cartouche</i>	<i>p mL</i>
Interféron bêta-1a *	66 µg (18 MUI**)	44 µg
<i>Solution injectable à 44 µg/0,5 mL :</i>	<i>p cartouche</i>	<i>p mL</i>
Interféron bêta-1a *	132 µg (36 MUI**)	88 µg

✓ *Solution injectable en seringue préremplie :*

<i>Solution injectable à 8,8 µg :</i>	<i>p seringue</i>
Interféron bêta-1a *	8,8 µg (2,4 MUI**)
<i>Solution injectable à 22 µg :</i>	<i>p seringue</i>
Interféron bêta-1a *	22 µg (6 MUI**)

<i>Solution injectable à 44 µg :</i>	<i>p seringue</i>
Interféron bêta-1a *	44 µg (12 MUI ^{**})

✓ *Solution injectable en stylo pré rempli :*

<i>Solution injectable à 8,8 µg :</i>	<i>p stylo</i>
Interféron bêta-1a *	8,8 µg (2,4 MUI ^{**})
<i>Solution injectable à 22 µg :</i>	<i>p stylo</i>
Interféron bêta-1a *	22 µg (6 MUI ^{**})
<i>Solution injectable à 44 µg :</i>	<i>p stylo</i>
Interféron bêta-1a *	44 µg (12 MUI ^{**})

- ✓ **Excipients (communs) :** mannitol, poloxamère 188, L-méthionine, alcool benzylique, acétate de sodium, acide acétique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, eau ppi.
- ✓ **Excipient à effet notoire :** Alcool benzylique (7,5 mg/cart ; 1 mg/ser 8,8 µg ; 2,5 mg/ser 22 µg et ser 44 µg ; 1 mg/sol 8,8 µg en stylo prérempli ; 2,5 mg/sol 22 µg en stylo prérempli et sol 44 µg en stylo prérempli).
- ✓ **pH :** entre 3,7 et 4,1 (cartouches) ; entre 3,5 et 4,5 (seringue et stylo prérempli).
- ✓ **Osmolarité :** entre 250 et 450 mOsm/l (27).

I.2.3.1.5. Indications :

Rebif 44 µg, coffret Rebif 8,8 µg et 22 µg :

Traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.

Tous dosages/toutes présentations :

Traitement des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrent.

Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes.

Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées.

I.2.3.1.6. Pharmacodynamie :

Les interférons appartiennent à un groupe de glycoprotéines endogènes possédant des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives.

Rebif (interféron bêta-1a) partage la même séquence d'acides aminés que l'interféron bêta humain endogène. Il est produit à partir de cellules de mammifères (Chinese hamster ovary) et est donc glycosylé comme la protéine naturelle.

Indépendamment du mode d'administration, des changements pharmacodynamiques importants sont associés à l'administration de Rebif. Après une injection unique, l'activité intracellulaire et sérique de la 2-5A synthétase et les concentrations sériques de la bêta-2 microglobuline et néoptérine augmentent pendant 24 heures, puis diminuent en deux jours. Les administrations intramusculaire et sous-cutanée produisent des réponses totalement superposables. Après l'administration sous-cutanée toutes les 48 heures, 4 fois de suite, ces réponses biologiques restent élevées, sans apparition de signe de tolérance.

L'interféron bêta-1a induit des marqueurs de réponse biologique (par exemple activité de la 2',5'-OAS, néoptérine et bêta-2 microglobuline) après l'administration de doses par voie sous-cutanée chez des volontaires sains. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales après une injection sous-cutanée unique a été de 24 à 48 heures pour la néoptérine, la bêta-2-microglobuline et la 2',5'-OAS, de 12 heures pour la MX1, et de 24 heures pour l'expression des gènes OAS1 et OAS2. Des pics de hauteur et de durée similaires ont été observés pour la plupart de ces marqueurs après la première et la sixième administration.

Le mécanisme d'action précis de Rebif dans la sclérose en plaques est encore à l'étude.

I.2.3.1.7. Pharmacocinétique :

- ✓ **Absorption :** Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le taux sérique de l'interféron bêta-1a chute rapidement, de façon multi-exponentielle,

proportionnellement à la dose injectée. Les administrations sous-cutanées et intramusculaires de Rebif entraînent une exposition à l'interféron bêta équivalente.

- ✓ **Distribution** : A la suite d'injections sous-cutanées répétées de doses de Rebif de 22 et 44 µg, les concentrations maximales ont généralement été observées au bout de 8 heures, mais cela était très variable.
- ✓ **Élimination** : Après administration sous-cutanée répétée chez des volontaires sains, les principaux paramètres pharmacocinétiques (ASC tau et C max) ont augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 22 µg et 44 µg. La demi-vie apparente estimée est comprise entre 50 et 60 heures, ce qui est cohérent avec l'accumulation observée après l'administration de doses multiples.
- ✓ **Métabolisme** : L'interféron bêta-1a est essentiellement métabolisé et excrété par le foie et les reins.

I.2.3.1.8. Modalités de conservation :

- ✓ **Durée de conservation** : 18 mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ; éviter de placer à proximité du compartiment congélateur. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Solution injectable en cartouche : le dispositif (RebiSmart ou RebiSlide) contenant une cartouche préremplie de Rebif doit être conservé dans sa boîte de stockage et au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir Rebif du réfrigérateur et le conserver à une température ne dépassant pas 25 °C durant une période unique de 14 jours maximum. Rebif doit ensuite être remis au réfrigérateur et utilisé avant la date de péremption.

- ✓ **Après la première injection** : Utiliser dans un délai de 28 jours (28).

I.2.3.2. Avonex :

I.2.3.2.1. Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique :

Antinéoplasique et immunomodulateur: INTERFERONS (INTERFERON BETA-1A)

I.2.3.2.2. Formes et présentation :

Solution injectable (IM) à 30 µg/0,5 ml (limpide et incolore) :

Seringues préremplies de 1 ml remplies à 0,5 ml avec aiguille pour injection intramusculaire, boîte de 4.

Stylos injecteurs à usage unique Avonex Pen contenant 1 seringue préremplie de 1 ml remplie à 0,5 ml avec aiguille pour injection intramusculaire et capuchon de stylo, boîte de 4.

I.2.3.2.3. Posologie :

- **Adulte** : la posologie recommandée dans le traitement des formes de SEP évoluant par poussées est de 30 microgrammes (0,5 ml de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine. Aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé en administrant une dose supérieure (60 microgrammes) une fois par semaine.
- ✓ Titration : pour aider les patients à réduire l'incidence et la sévérité des symptômes pseudo-grippaux, il est possible d'effectuer une titration à l'instauration du traitement. La titration utilisant le BIOSET ou la seringue préremplie peut être réalisée en instaurant le traitement par paliers d'¼ de dose par semaine, de manière à atteindre la dose totale (30 microgrammes/semaine) à la quatrième semaine.

Un autre schéma de titration consiste à instaurer le traitement avec approximativement une ½ dose d'AVONEX une fois par semaine avant de passer à la dose totale. Afin d'obtenir une efficacité satisfaisante, une dose de 30 µg une fois par semaine devra être atteinte et maintenue après la période de titration initiale.

Le kit de titration AVOSTARTCLIP a été conçu pour être utilisé uniquement avec la seringue préremplie. Il peut être utilisé pour instaurer le traitement par paliers de ¼ de dose ou de ½ dose. Chaque AVOSTARTCLIP est à usage unique. Il doit être jeté avec la seringue d'AVONEX dans la seringue.

Afin de réduire les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par AVONEX, l'administration d'un antalgique antipyrétique avant l'injection et pendant les 24 heures suivant chaque injection est conseillée. Ces symptômes sont habituellement présents pendant les premiers mois de traitement.

- **Population pédiatrique:** L'efficacité et la sécurité d'utilisation d'AVONEX chez les adolescents de 12 à 16 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique Effets indésirables et Propriétés pharmacodynamiques mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

L'efficacité et la sécurité d'utilisation e d'AVONEX chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

- **Sujet âgé :** les études cliniques n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si cette population répond différemment au traitement que celle des patients plus jeunes. Toutefois, sur la base du schéma d'élimination du principe actif, il n'existe aucune raison théorique de modifier la posologie chez le sujet âgé.

I.2.3.2.4. Composition

	posologie seringue ou stylo
Interféron bêta-1a*	30 µg
Soit	6 M UI

- ✓ **Excipients (communs) :** acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, chlorhydrate d'arginine, polysorbate 20, eau ppi.

* Conformément au standard international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur les interférons, 30 µg d'Avonex contiennent 6 millions d'UI d'activité antivirale. L'activité vis-à-vis d'autres standards n'est pas connue (27).

I.2.3.2.5. Indications :

Avonex est indiqué dans le traitement :

- Des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années précédentes sans évidence de progression régulière entre les poussées ; Avonex ralentit la progression du handicap et diminue la fréquence des poussées.
- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.

Le traitement par Avonex doit être interrompu chez les patients développant une forme progressive de SEP.

I.2.3.2.6. Pharmacodynamie :

L'interféron bêta est produit par divers types de cellules dont les fibroblastes et les macrophages. L'interféron bêta naturel et Avonex (interféron bêta-1a) sont glycosylés et disposent d'un seul complexe carbohydrate lié à une terminaison azotée. La glycosylation d'autres protéines est connue pour modifier leur stabilité, leur activité, leur distribution et leur demi-vie plasmatique. Cependant, les effets de l'interféron bêta liés à la glycosylation ne sont pas complètement élucidés.

✓ Mécanisme d'action :

Avonex exerce ses effets biologiques en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules humaines. Cette liaison déclenche une cascade complexe d'événements intracellulaires qui mène à l'expression d'un grand nombre de produits et de marqueurs génétiques induits par les interférons. Ceux-ci incluent une protéine CMH de classe I, la protéine Mx, la 2'-5'-oligoadénylate synthétase, la β -2-microglobuline et la néoptérine. Certains de ces produits ont été dosés dans le sérum et dans les cellules sanguines recueillies chez des patients traités par Avonex. Après l'administration intramusculaire d'une dose unique d'Avonex, les taux sériques de ces produits restent élevés pendant au moins 4 jours et jusqu'à une semaine.

Sachant que la physiopathologie de la SEP n'est pas clairement établie, il n'est pas possible de savoir si le mécanisme d'action d'Avonex dans la SEP correspond au même processus que celui des effets biologiques décrit ci-dessus.

I.2.3.2.7. Pharmacocinétique :

Le profil pharmacocinétique d'Avonex a été évalué par une méthode de dosage indirecte qui mesure l'activité antivirale de l'interféron. Cette méthode de dosage est sensible pour les interférons mais manque de spécificité pour l'interféron bêta. Des méthodes alternatives de dosage ont présenté une sensibilité insuffisante.

Le pic d'activité antivirale sérique d'Avonex survient normalement entre 5 et 15 heures après administration intramusculaire et cette activité diminue avec une demi-vie d'environ 10 heures. En tenant compte du taux d'absorption à partir du site d'injection, la biodisponibilité calculée est d'environ 40 %. La biodisponibilité calculée sans tenir compte de cet ajustement est plus grande. L'administration par voie sous-cutanée ne peut pas se substituer à la voie intramusculaire.

I.2.3.2.8. Modalités de conservation :

✓ **Durée de conservation : 3 ans.**

A conserver au réfrigérateur (2 °C-8 °C).

Ne pas congeler.

Avonex Pen contient une seringue préremplie d'Avonex et doit être conservé au réfrigérateur.

En l'absence de réfrigérateur, Avonex et Avonex Pen peuvent être conservés à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) pendant une durée n'excédant pas une semaine.

A conserver dans l'emballage intérieur d'origine (barquette plastique scellée pour Avonex en seringue préremplie), à l'abri de la lumière (28).

I.2.3.3. Betaféron :

I.2.3.3.1. Classification anatomique thérapeutique et chimique :

Antinéoplasiques et immunomodulateurs: Interférons (INTERFERON BETA-1B)

I.2.3.3.2. Formes et présentations :

Poudre (stérile ; blanche à blanc cassé) et solvant pour solution injectable sous cutanée à 250 µg/ml : Flacon de poudre + seringue pré remplie contenant 1,2 ml de solvant + adaptateur pour flacon avec aiguille + 2 tampons imbibés d'alcool, boîte de 15.

I.2.3.3.3. Composition :

	posologie ml*
Interféron bêta-1b recombinant**	250 µg
Ou	8 M UI

✓ **Excipients** : albumine humaine, mannitol.

✓ **Solvant** : solution de chlorure de sodium (chlorure de sodium, eau ppi) à 5,4 mg/ml, soit 0,54 % p/v.

1 flacon de Betaferon contient 300 µg d'interféron bêta-1b recombinant (9,6 M UI).

* De solution reconstituée.

** Produit par génie génétique à partir d'une souche d'Escherichia coli (27).

I.2.3.3.4. Indications :

Betaferon est indiqué dans le traitement

- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie.
- Des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- Des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées.

I.2.3.3.5. Pharmacocinétique :

Les concentrations sériques ont été mesurées chez des patients et des volontaires au moyen d'une méthode biologique incomplètement spécifique. Des pics sériques d'environ 40 UI/ml ont été trouvés 1 à 8 heures après injection sous-cutanée de 500 µg d'interféron β-1b (16 M UI). A partir de différentes études, les valeurs maximales moyennes des clairances et demi-vies sériques ont été estimées à respectivement 30 ml/min/kg et 5 heures. L'injection tous les 2 jours de Betaféron n'augmente pas les taux sériques et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés pendant le traitement.

La biodisponibilité absolue de l'interféron β-1b administré par voie sous-cutanée est d'environ 50 %.

I.2.3.3.6. Pharmacodynamie :

Les interférons appartiennent à la famille des cytokines, qui sont des protéines naturelles. Les interférons ont des poids moléculaires allant de 15 000 à 21 000 daltons. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Les activités biologiques des interférons alpha, bêta et gamma se recouvrent partiellement mais sont néanmoins distinctes. Les activités de l'interféron β-1b sont spécifiques d'espèce. L'information pharmacologique la plus pertinente sur l'interféron β-1b résulte donc d'études sur cultures de cellules humaines ou chez l'homme in vivo.

L'interféron β-1b a montré des activités à la fois antivirales et immunorégulatrices. Son mécanisme d'action dans la sclérose en plaques n'est pas encore clairement élucidé.

Cependant, il est connu que l'action modulatrice de l'interféron β -1b sur la réponse biologique résulte d'une interaction avec les récepteurs cellulaires spécifiques se trouvant à la surface des cellules humaines. La liaison de l'interféron β -1b à ces récepteurs induit l'expression de certains gènes supposés être les médiateurs biologiques de l'action de l'interféron β -1b. Un certain nombre de ces produits a été mesuré dans le sérum et les fractions cellulaires sanguines de patients traités avec l'interféron β -1b. L'interféron β -1b agit sur les récepteurs de l'interféron γ en diminuant leur affinité et en augmentant leur internalisation et leur dégradation. L'interféron β -1b augmente aussi l'activité suppressive des cellules sanguines mononucléées du sang périphérique.

Il n'y a pas eu de recherches spécifiques concernant l'influence de Betaferon sur le système cardiovasculaire et respiratoire et sur les fonctions endocriniennes.

I.2.3.3.7. Modalités de conservation :

✓ **Durée de conservation :** 2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

✓ **Après reconstitution :** Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, le produit s'est montré stable pendant 3 heures à 2-8 (28).

I.2.4. Contre-indications :

-Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients.

-Épisode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires.

- Initiation du traitement pendant la grossesse.

✓ **Grossesse**

Les informations sur l'utilisation de d'interféron bêta-1 pendant la grossesse sont limitées. Les données disponibles traduisent l'éventualité d'un risque accru d'avortement spontané. L'initiation du traitement est contre-indiquée en cours de grossesse.

Les femmes en âge de procréer devront utiliser les moyens contraceptifs appropriés. Si la patiente est enceinte ou projette une grossesse pendant un traitement par l'interféron bêta, elle devra être informée des risques potentiels et l'interruption du traitement devra être envisagée. Chez les patientes sujettes à un taux élevé de poussées avant le traitement, il y a lieu de mettre en balance le risque d'une poussée sévère en cas d'arrêt du traitement lié à la grossesse et le risque éventuel d'un avortement spontané si le traitement est poursuivi.

✓ **Allaitement**

En l'absence de données concernant le passage de l'interféron bêta dans le lait maternel et en raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il devra être décidé s'il est préférable que la mère interrompe l'allaitement ou le traitement par d'interféron bêta-1.

✓ **Fertilité**

Des études sur la fertilité et le développement ont été menées chez le singe rhésus avec une forme associée d'interféron bêta-1. Avec des doses très élevées, on a observé des effets anovulatoires et abortifs chez les animaux.

Aucune information concernant les effets de l'interféron bêta-1a sur la fertilité masculine n'est disponible (28).

I.2.5. Interaction médicamenteuse

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1. Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de ce médicament avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs. L'interaction de ce médicament avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées.

En raison de l'absence de données cliniques chez les patients atteints de SEP, l'utilisation concomitante de l'interféron et d'immunomodulateurs autres que les corticoïdes ou l'ACTH n'est pas recommandée(28).

I.2.6. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par les interférons sont ceux liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux les plus rapportés sont des myalgies, une fièvre, des frissons, une hypersudation, une asthénie, des céphalées et des nausées. Ils ont tendance à être plus marqués en début de traitement et leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement.

Les réactions au site d'injection sont fréquentes après l'administration : rougeur, gonflement, changement de coloration de la peau, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées au traitement. Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance. Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration de paracétamol et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un auto-injecteur (Betaféron c'est le betaject , Rebif c'est le rebiject).

La fréquence des effets indésirables est exprimée en année-patient, conformément aux catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$ année-patient) ;

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$ année-patient) ;

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ année-patient) ;

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ année-patient) ;

Très rare ($< 1/10\ 000$ année-patient) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les tableaux ci-dessous (voir annexe) rassemblent les effets indésirables identifiés au cours des études (études cliniques et études observationnelles avec une période de suivi comprise

entre deux et six ans) ainsi que les autres effets indésirables identifiés grâce aux rapports spontanés, mais dont la fréquence est inconnue.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Population pédiatrique :

Des données publiées limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les adolescents de 12 à 16 ans recevant 30 microgrammes d'AVONEX par voie IM une fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes.

I.2.7. Surveillance du traitement :

En plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par l'interféron β , puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques. Ces examens doivent être plus fréquents à l'instauration du traitement par l'interféron β . Les patients traités par l'interféron β peuvent quelquefois développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens préexistants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront répétés tous les 6 à 12 mois. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes de dysfonctionnement thyroïdien. L'administration d'interféron bêta doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et ceux présentant une immunodépression sévère. Des anticorps sériques neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données cliniques indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par l'interféron β les patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta. La présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta (bêta-2

microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une moindre efficacité sur les paramètres cliniques et l'IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par l'interféron bêta et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement. Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre médicaments. Seules quelques rares données de tolérance et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles (29).

I.3. Problématique et justificatif de l'étude :

La SEP est l'affection neurologique déficitaire chronique la plus fréquente de l'adulte jeune et la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune (30). Elle est la conséquence d'une perte de l'activité professionnelle chez la majorité des patients atteints, en raison du handicap moteur, de la fatigue, des troubles cognitifs, de la coordination, du langage, et d'autres aspects de la maladie.

La SEP est une maladie qui a vu s'élargir de manière considérable son arsenal thérapeutique ces dix dernières années (31). Les traitements sont utilisés en fonction de l'évolution de la pathologie et de l'acceptation des patients vis à vis des effets indésirables. Ainsi, nous pouvons distinguer les traitements des poussées, les traitements symptomatiques et les traitements dits « de fond ».

L'utilisation des traitements de fond, essentiellement les interférons, vise à réduire le nombre de poussées, la charge lésionnelle à l'IRM, et la progression de l'handicap.

Aucune étude n'a été faite à ce jour en Algérie comparant l'activité des 3 interférons.

Ainsi, pour offrir aux patients une prise en charge optimale et améliorer leur qualité de vie, il est décisif, de bien comprendre et connaître les mécanismes d'action, d'appréhender les éventuels effets secondaires (ES) (31) et de déterminer le traitement le plus efficace entre Avonex, Betaféron et Rebif.

Ceci nous a mené à réaliser cette étude qui s'intitule : Etude comparative entre les trois interférons dans la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques.

Cette étude a pour objectif principal d'apprécier la différence entre les trois interférons disponibles et utilisés dans le traitement de la SEP : **Avonex**, **Betaféron** et **Rebif**, et pour objectif secondaire d'évaluer l'efficacité des interférons sur l'évolution, le handicap et les signes radiologiques au cours de la SEP.

Alors, quel interféron est le plus efficace et le mieux toléré ?

II. Chapitre 2 : Patients et méthodes

II.1. Type d'étude :

Etude longitudinale historico-prospective comparant l'effet clinique, radiologique et évolutif des trois interférons (Avonex, Rebif et Betaféron) chez les patients atteints de SEP-RR, admis et suivis en consultation au service de neurologie CHU Tlemcen et à la polyclinique Boudghène. Elle s'est effectuée du 16 octobre 2016 au 15 mai 2017.

II.2. Population d'étude :

II.2.1. Critères d'inclusion :

Pour être inclus dans l'étude, les sujets atteints de SEP suivis au service de neurologie du CHU Tlemcen ont répondu aux critères suivants:

- Patients atteints de SEP récurrente rémittente
- Durée de traitement par interféron de 5 ans.
- Traité par l'un des 3 interférons :
 - Interféron beta 1a S/C (Rebif)
 - Interféron beta 1a IM (Avonex)
 - Interféron beta 1b S/C(Betaféron)

II.2.2. Critères de non inclusion :

- Tout patient qui a commencé le traitement il y a moins de 5 ans
- L'abandon du traitement : tout patient ayant arrêté le traitement ou qui ne le prend pas régulièrement.

II.2.3. Recrutement :

Toutes les informations ont été colligées à partir des dossiers existant dans le service de neurologie médicale CHU Tlemcen qui reçoit les patients de différentes wilayas limitrophes et complétées par un interrogatoire effectué à la polyclinique de Boudghène lors d'une consultation de contrôle.

II.3. Modalités de recueil des données :

L'étude a porté sur l'ensemble des patients consultant au service de Neurologie du CHU Tlemcen et portant le diagnostic de SEP.

Lors de la première visite, sont pris en considération :

- les paramètres démographiques :
 - Le sexe
 - L'âge
 - Les antécédents personnels et familiaux de SEP.
- les paramètres cliniques :
 - La date du début de la maladie
 - Les signes cliniques initiaux ont été regroupés en quatre catégories :
 - Atteinte des fibres longues : troubles à expression motrice des membres, troubles sensitifs, sphinctériens et sexuels.
 - Atteinte du tronc cérébral : atteinte faciale motrice ou sensitive, troubles oculomoteurs, atteinte vestibulaire ou bulbaire, atteinte cérébelleuse.
 - Névrite optique rétrobulbaire(NORB).
 - Atteinte poly symptomatique.

Les formes évolutives initiales et actuelles citées ci-dessus ont été définies conformément aux recommandations internationales.

- Les paramètres para cliniques : IRM cérébrale (nombre de lésions).
- les paramètres permettant l'évaluation thérapeutique :
 - Type de traitement de fond utilisé.
 - Les effets secondaires.
 - Tolérance.
- Les paramètres permettant l'évaluation de l'évolution :
 - EDSS au début de la maladie.
 - EDSS à la dernière consultation.
 - Nombre de poussées par an (inférieur à 2, supérieur à 2).

La collecte de ces données a été faite par un questionnaire (voir annexe).

II.4. Les méthodes de suivis :

- Un examen neurologique effectué tous les mois ou trois mois selon l'état neurologique du patient, à la recherche de nouveaux signes cliniques témoin d'une nouvelle poussée.
- La réalisation d'une IRM cérébrale et/ou médullaire tous les six mois voire une fois par an.

- L'évaluation du handicap par l'EDSS. Le handicap fonctionnel peut être variable d'un jour à l'autre ,voire d'une heure à l'autre ,d'où l'introduction de la notion de handicap résiduel ,c'est-à-dire définitif, s'il n ya pas eu de retour à un niveau inférieur depuis au moins six mois, afin d'exclure toute fluctuation transitoire liée par exemple à une poussée récente ou à une infection intercurrente (notion de handicap irréversible) et tous les scores ultérieurs attribués à ce patient doivent par définition être supérieurs ou égaux au score EDSS de référence.
- Contrôle tous les mois, puis tous les six mois du bilan biologique (hépatique et numération de la formule sanguine).

II.5. Exploitation des données :

La gestion des données est totalement informatisée.

Les réponses aux questionnaires ont été reportées dans un tableau au fur et à mesure à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2007. Le logiciel IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) a été utilisé pour l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques.

II.6. Biais :

II.6.1. Biais de sélection :

Tout patient atteint de SEP passe obligatoirement dans le service de neurologie, donc un biais de sélection est écarté, vu que les interférons ne sont prescrits que par les neurologues hospitaliers, une ordonnance prescrite par un neurologue libéral n'est pas remboursable.

II.6.2. Biais de mesure :

La nature souvent rétrospective des informations initiales pourrait introduire un biais de mesure pour les variables concernant le mode de début, en particulier pour les symptômes et le nombre de poussées.

La date de début habituellement utilisée dans les diverses études sur la SEP est la date d'installation des premiers symptômes décrits par le patient. Bien qu'il ne s'agisse pas du véritable début de la maladie, puisqu'il existe une phase latente asymptomatique de durée inconnue, cependant il paraît plus pertinent de s'intéresser à la phase symptomatique de la maladie, puisque c'est celle où le patient est réellement gêné.

Le handicap fonctionnel est très variable d'un jour à l'autre, voire d'une heure à l'autre, notamment en période de poussée, en cas de fièvre, de forte chaleur, etc. L'échelle de mesure

dans cette étude est celle de Kurtzke (EDSS). Le reproche que l'on peut faire à cette échelle est qu'elle ne mesure, pour les niveaux supérieurs notamment, que les capacités de déplacement, alors que les patients peuvent être handicapés par des problèmes de vue ou de détérioration intellectuelle par exemple.

II.7. Les limites de l'étude :

Elles se résument en deux points :

- La taille de l'échantillon : qui est réduite (seulement 45 patients). Par conséquent, nos résultats peuvent ne pas concorder avec ceux observés par d'autres études.
- Le biais de mémoire : puisque notre étude est historico-prospective, les patients ont pu omettre des renseignements ou donner des informations erronées, concernant l'état initial, le nombre de poussées et/(ou) les effets secondaires.

II.8. Ethique :

Tous les patients sans exception étaient informés et ont accepté leur recrutement à l'étude.

II.9. Analyse statistique :

L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.

L'analyse descriptive des variables se fait par le calcul des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la médiane (me), la variance (s), l'écart type (es) ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC95%) autour de la moyenne, et la médiane (me) pour le risque $\alpha = 0,05$ pour les variables quantitatives.

La détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives.

La recherche de l'association entre deux variables indépendantes, ou encore entre une variable dépendante (à expliquer) et d'autres variables indépendantes (explicatives) a été faite par le test de Khi 2 χ^2 d'indépendance ou d'homogénéité et le corrigé de YATES.

Le test de STUDENT pour deux échantillons indépendants et l'analyse de la variance (ANOVA) ont été utilisés pour la comparaison des variables continues.

Durant la période d'étude, 45 patients ont été recrutés (100% de la population)

- 15 patients traités par **Avonex**.
- 15 patients traités par **Betaféron**.
- 15 patients traités par **Rebif**.

II.10. Evaluation des critères de jugement cliniques et para cliniques :

Toutes les informations ont été colligées à partir des dossiers existants dans le service de neurologie, et complétées par un interrogatoire à la polyclinique de Boudghène lors d'une consultation de contrôle.

II.10.1. Paramètres cliniques :

II.10.1.1. Nombre de poussées par an :

Une poussée de SEP est la traduction clinique de la survenue d'une ou plusieurs nouvelles lésions du SNC (32). Malgré leur diversité, la poussée répond à une définition très précise : c'est l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes déjà existants, pendant plus de 24 heures et en dehors d'une période de fièvre. Deux poussées distinctes doivent être séparées d'au moins un mois. Le plus souvent, une poussée s'installe en quelques jours, voire quelques heures et dure environ deux à six semaines. Habituellement, les symptômes régressent totalement en début de maladie (33).

Dans notre étude, une moyenne sera calculée après l'instauration du traitement pour évaluer le nombre de poussée par an, tout en tenant compte que ces poussées sont très variables d'un patient à un autre.

Plus la moyenne sera basse, plus l'évolution sera favorable, et donc plus le nombre de poussées sera réduit, et plus le traitement sera efficace.

II.10.1.2. Effets secondaires

Nous allons interroger les patients pour savoir si l'administration du traitement provoque les effets secondaires cités ci-dessous :

- Céphalées, apparaissant après l'injection et disparaissant après quelques heures
- Syndrome grippal : fièvre, frissons courbatures, survenant quelques heures après l'injection et disparaissant le lendemain
- Réaction au site d'injection : rougeur, gonflement, ecchymose, nécrose ; survenant après l'injection.

II.10.2. Paramètre para clinique (IRM)

L'IRM est un outil que les médecins utilisent souvent, notamment en cas de maladies qui touchent le SNC, comme la SEP en raison de sa capacité à montrer la DT et DS des lésions.

Elle est considérée comme positive pour le diagnostic de SEP, selon les critères de McDonald, lorsque 3 des 4 critères IRM de Barkhof sont remplis :

- 1) une lésion prenant le contraste ou à défaut au moins 9 lésions sur la séquence pondérée en T2
- 2) au moins une lésion sous-tentorielle.
- 3) au moins une lésion située à la jonction cortico-souscorticale.
- 4) au moins trois lésions péri-ventriculaires (34) .

Deux IRM ont été effectuées, la première à visée diagnostic et la deuxième pour le suivi.

Pour la première IRM :

- une charge lésionnelle importante est définie par un nombre de lésions supérieur à neuf.
- Une charge lésionnelle peu importante est définie par un nombre de lésions inférieur à neuf.

Ce critère a été défini à partir des IRM retrouvés dans les dossiers des malades.

Nous avons comptabilisé le nombre de lésions, S'il est supérieur à neuf donc on a une charge lésionnelle importante, s'il est inférieur à neuf, on a une charge lésionnelle peu importante.

Une IRM de suivi n'est pas systématique mais peut être indiquée en cas d'aggravation non expliquée, de nécessité de réévaluer la charge lésionnelle avant l'initiation d'un nouveau traitement ou en cas de suspicion de pathologie secondaire/ intercurrente (35). Cependant elle permet de surveiller l'évolution de la SEP. il est recommandé de l'effectuer dans les 6 à 12 mois après le début d'un nouveau traitement. L'observation de l'activité de la SEP au niveau du cerveau permet de déterminer à quelle vitesse la maladie progresse et à quel point le traitement entrepris est efficace.

C'est dans ce but là qu'une IRM de contrôle sera effectuée après 5ans de traitement, et aussi pour comparer la charge lésionnelle présente sur cette dernière avec celle de l'IRM réalisée au moment du diagnostic :

Une évolution favorable est définie par une diminution de la charge lésionnelle, dans le cas contraire c'est-à-dire une augmentation de la charge lésionnelle, l'évolution sera défavorable. Donc plus le nombre de lésion sera réduit plus on considérera que le traitement est efficace.

II.10.3. Paramètre évolutif EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Dans la SEP, on classe les malades par leur seuil de handicap à l'aide d'une échelle appelée "EDSS", les neurologues se basent sur celle-ci pour évaluer le processus inflammatoire, la progression des déficits et le handicap.

Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points). Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque PF (Paramètre fonctionnel) et le nombre de PF atteints déterminent automatiquement le score EDSS. De quatre à sept, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche (capacité de marche sans arrêt, nécessité d'une aide).

Nous allons mesurer deux scores de l'EDSS pour chaque patient, le premier au moment du diagnostic pour déterminer le niveau du handicap de chaque patient avant le traitement, le deuxième, à la fin de notre étude, pour estimer l'évolution du handicap après le traitement.

L'évolution est considérée comme étant favorable si le score de l'échelle diminue, et défavorable si le score augmente.

Puis nous allons réaliser une comparaison de l'évolution entre les trois groupes de patients pour définir lequel des traitements administré réduit le plus le niveau du handicap.

III. Chapitre 3 : Résultats

III.1. Description de population :

III.1.1. Répartition des patients selon le sexe :

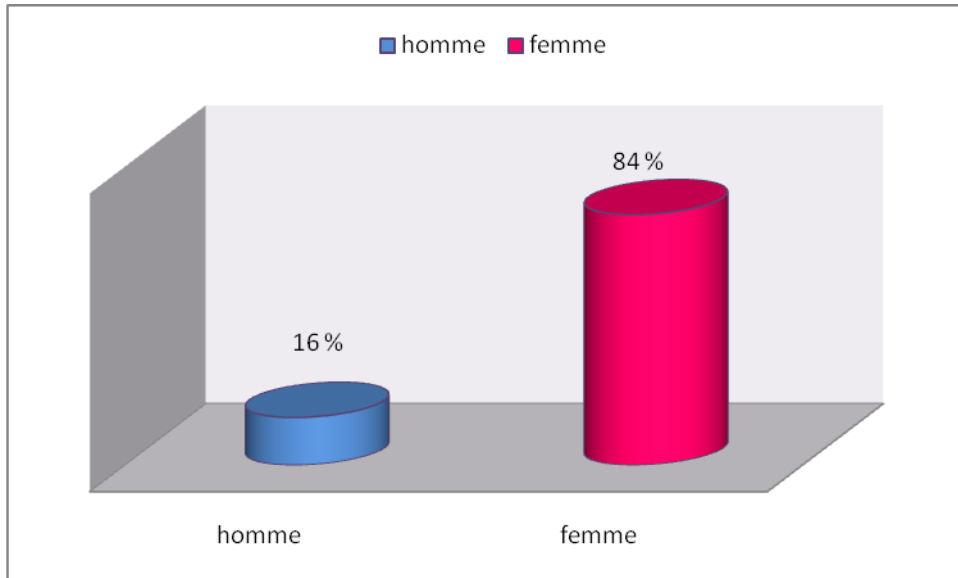


Figure 11: Répartition des patients selon le sexe

Notre population comporte 84% des patients de sexe féminin et 16% de sexe masculin.

Avec un sex-ratio égale à : **5,42**.

III.1.2. Répartition des patients selon l'âge de début de la maladie :

La moyenne d'âge des patients au début de la maladie est chiffrée à $29,27 \pm 9,98$ ans avec des extrêmes d'âge de 14 et 54 ans.

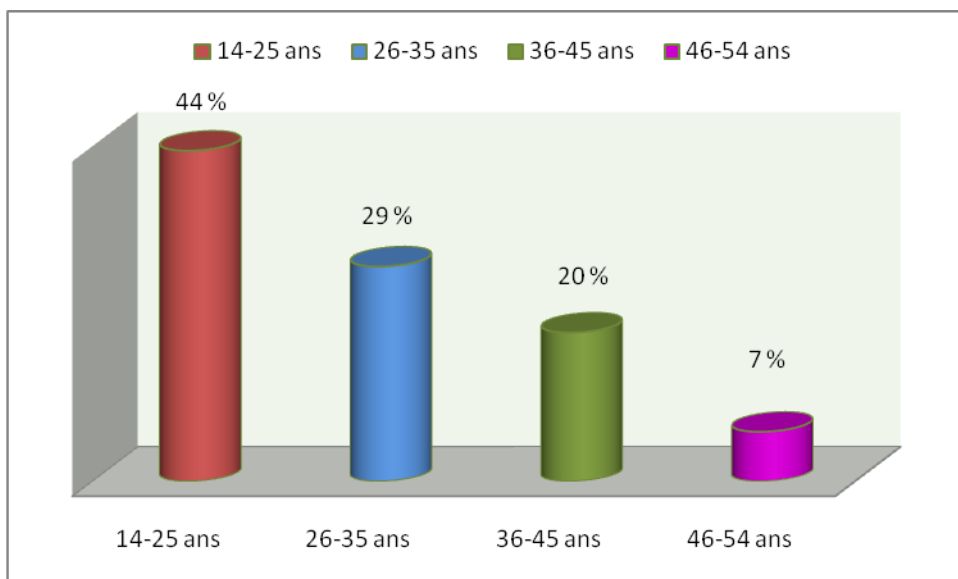


Figure 12: Répartition des patients selon les tranches d'âge

La tranche d'âge majoritaire se situe entre 14 et 25 ans avec une fréquence de **44%** et la tranche minoritaire se situe entre 46 et 54 ans avec un pourcentage de **7%**.

III.1.3. Répartition des patients selon la moyenne d'âge et le sexe :

Tableau III: Répartition des patients selon la moyenne d'âge et le sexe

	effectif	Moyenne+/- Ecart-type	Minimum	Maximum	
Hommes	7	25,86+/- 8,859	17	39	F = 0,965 P = 0,331
Femmes	38	29,89+/- 10.163	14	54	
Total	45	29,27+/-9,987	14	54	

- L'âge moyen est de 29,27+/-9,987 ans
- Les âges extrêmes sont de 14 et 54ans
- L'âge moyen des hommes n'est pas significativement inférieur à celui des femmes (P = 0.331)

III.1.4. Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe

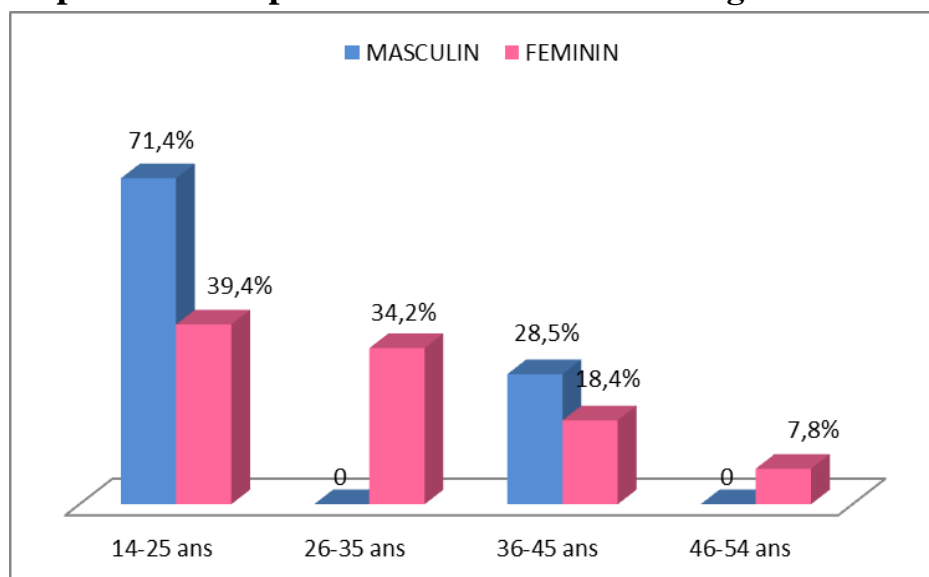


Figure 13: Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe

Entre 14-25 ans et entre 36-45 ans le pourcentage des hommes est plus élevé que celui des femmes.

Entre 26-35 ans et entre 46-54 ans le pourcentage des femmes est de 34,2 % et 7,8 % respectivement, alors que celui des hommes est nul.

III.1.5. Répartition des patients selon les signes d'entrées

Tableau IV: Répartition des patients selon les signes cliniques inauguraux

Signes	Frequence (%)
Début monosymptomatique (82,2%)	
FL	62,2
• Signes moteurs	46,6
• Signes sensitifs	15,6
NORB	20
T.C	15,6
Autre	2
Début polysymptomatique(17,7%)	
FL+TC	44 ,4
FL+NORB	16,6
TC+NORB	11,1
FL+NORB+TC	27,7

- FL : fibres longues,
- NORB : névrite optique rétrobulbaire,
- TC: tronc cérébral,

- autres : crises d'épilepsie, troubles psychiatriques

Le début monosymptomatique est prépondérant avec un pourcentage de 82.2 %.

III.2. Etude comparative des paramètres cliniques et para cliniques :

III.2.1. Paramètres cliniques :

III.2.1.1. Poussées :

III.2.1.1.1. Répartition des patients selon le nombre de poussées par an :

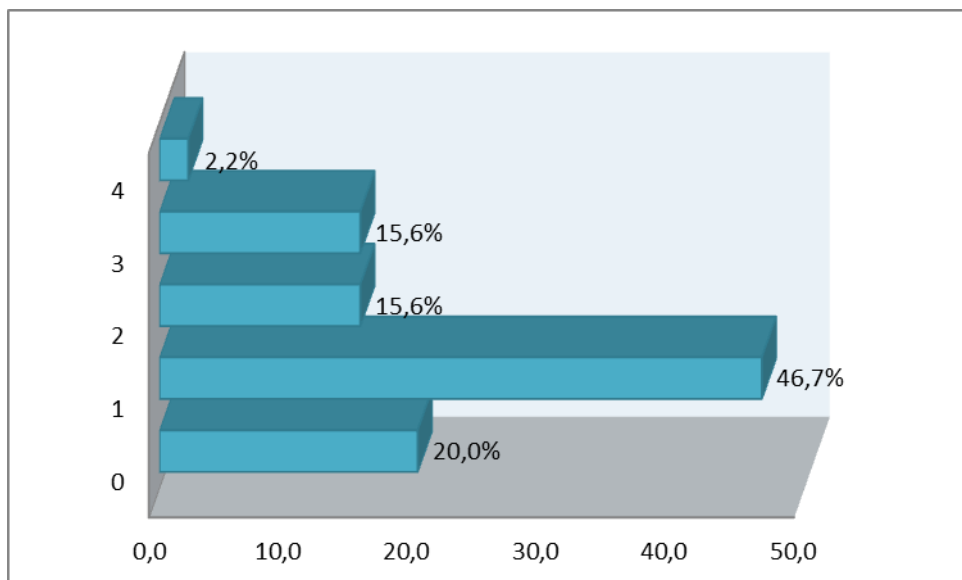


Figure 14: Répartition des patients selon le nombre de poussées par an

La fréquence la plus élevée est celle d'une poussée par an avec un pourcentage de **46.7%**, et la fréquence la plus basse est celle de quatre poussées par an avec un pourcentage de **2,2%**.

III.2.1.1.2. Fréquence des poussées selon le type de traitement:

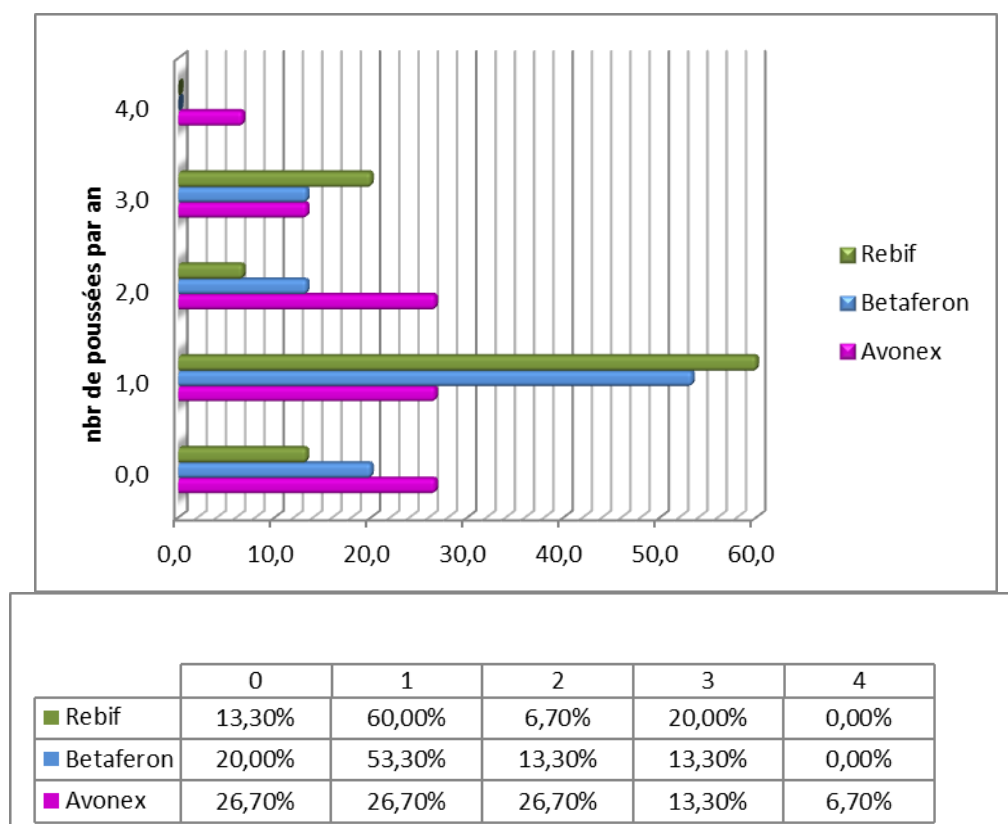


Figure 15: Fréquence des poussées selon le type de traitement

La figure montre que :

- Pour zéro poussée par an la fréquence la plus élevée est celle des patients traités par Avonex.
- Pour une poussée par an la fréquence la plus élevée est celle des patients traités par Rebif et Betaféron avec un pourcentage de 60 % et 53.3% respectivement
- Pour trois poussées par an la fréquence la plus élevée est celle des patients traités par Rebif avec un pourcentage de 20%.
- Pour quatre poussées par an la seule fréquence qui existe est celle des patients traités par Avonex avec un pourcentage de 6.7%, les 2 autres sont nulles.

III.2.1.1.3. Répartition du nombre de poussées en fonction du type de traitement :

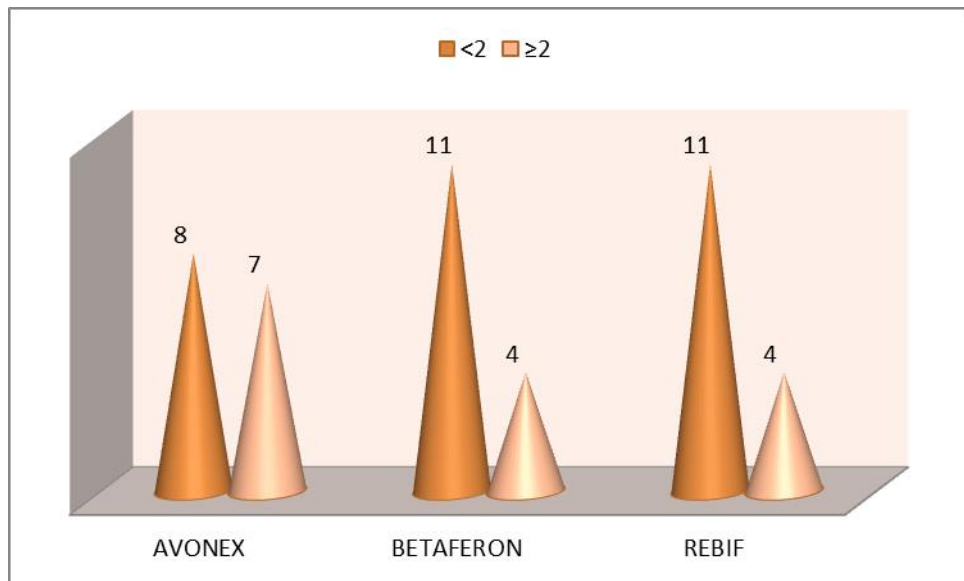


Figure 16: Répartition du nombre de poussées en fonction du type de traitement

Le nombre de patients ayant eu moins de deux poussées par an est plus élevé chez ceux traités par Betaféron et Rebif.

III.2.1.2. Etude des effets secondaires :

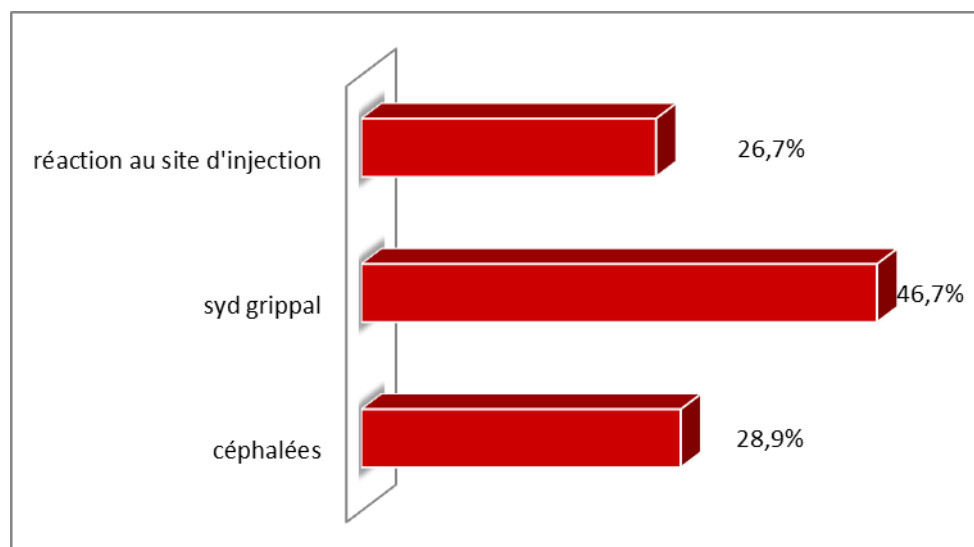


Figure 17: Fréquence des effets secondaires

Le syndrome grippal est en première position avec un pourcentage de 46.7%.

Les céphalées en deuxième position avec un pourcentage de 28.9%.

Les réactions au site en dernier lieu avec un pourcentage de 26.7%.

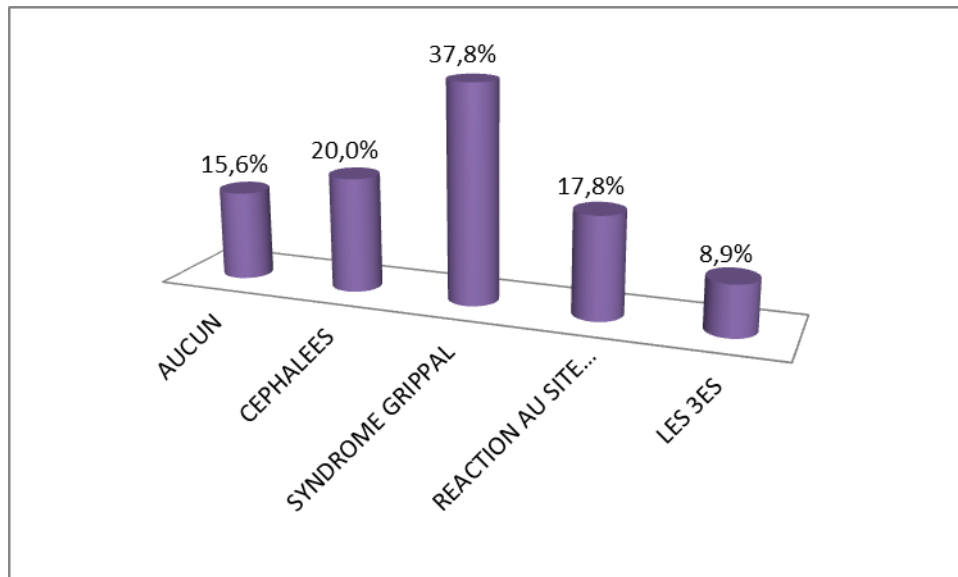


Figure 18: Répartition des patients selon les effets secondaires

On note que :

37.8% des patients présentent un syndrome grippal

20% des patients ont des céphalées

17.8% des patients présentent des réactions au site d'injection.

8.9% des patients présentent les 3 ES en même temps.

Alors que 15.6% ne présentent aucun ES.

III.2.1.2.1. Fréquence des céphalées :

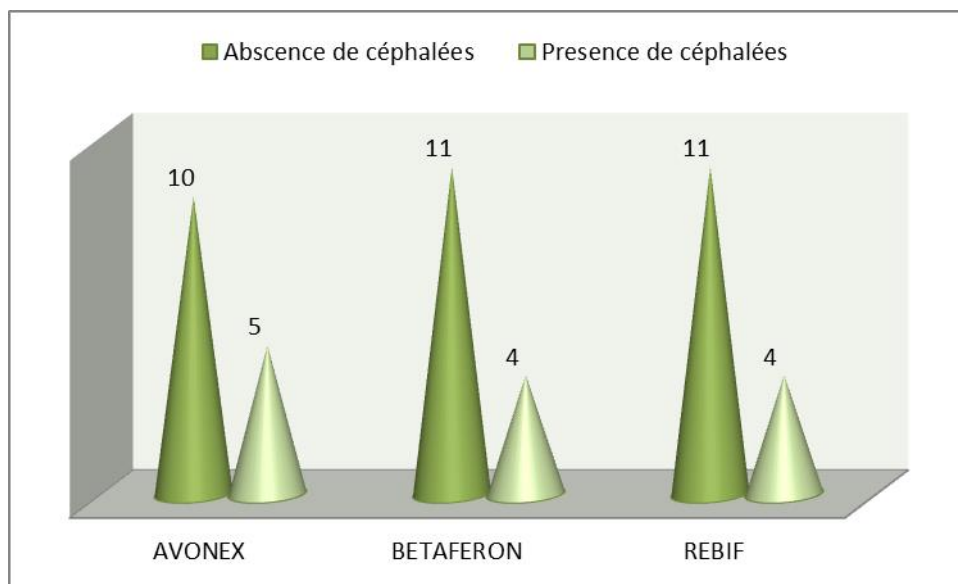


Figure 19: Fréquence des céphalées selon le type de traitement.

Les patients ayant des céphalées comme ES ont un nombre plus ou moins égal pour les trois traitements.

III.2.1.2.2. Fréquence du syndrome pseudo grippal :

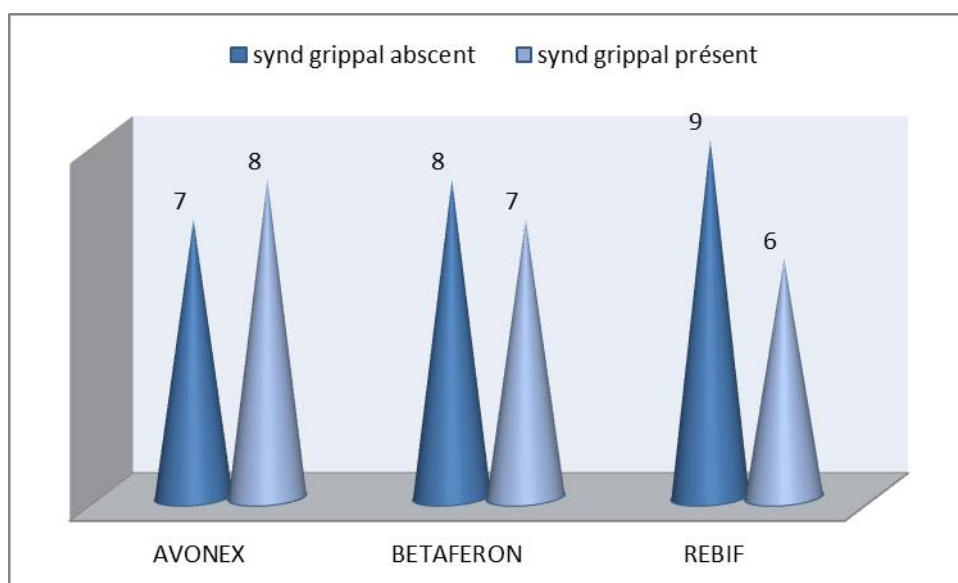


Figure 20: Fréquence du syndrome pseudo grippal

Les patients présentant un syndrome pseudo grippal comme ES ont un nombre plus ou moins égal pour les trois traitements.

III.2.1.2.3. Réaction au site d'injection :

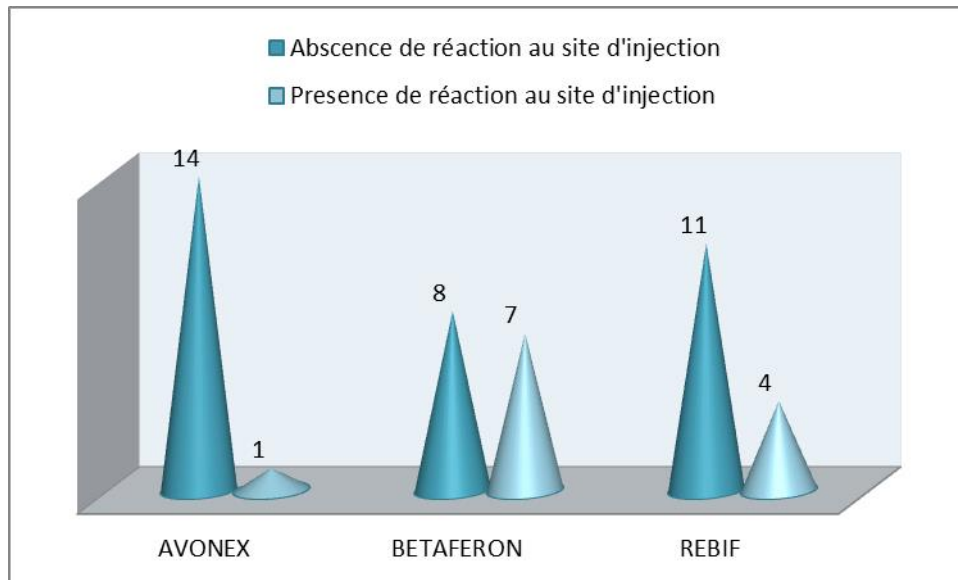


Figure 21:Fréquence des réactions au site d'injection

Le nombre de patients présentant une réaction au site d'injection est élevé pour Betaféron et Rebif avec un effectif de sept et quatre respectivement alors qu'il est presque nul pour Avonex avec n=1.

III.2.1.2.4. Fréquence des effets secondaires selon le type de traitement :

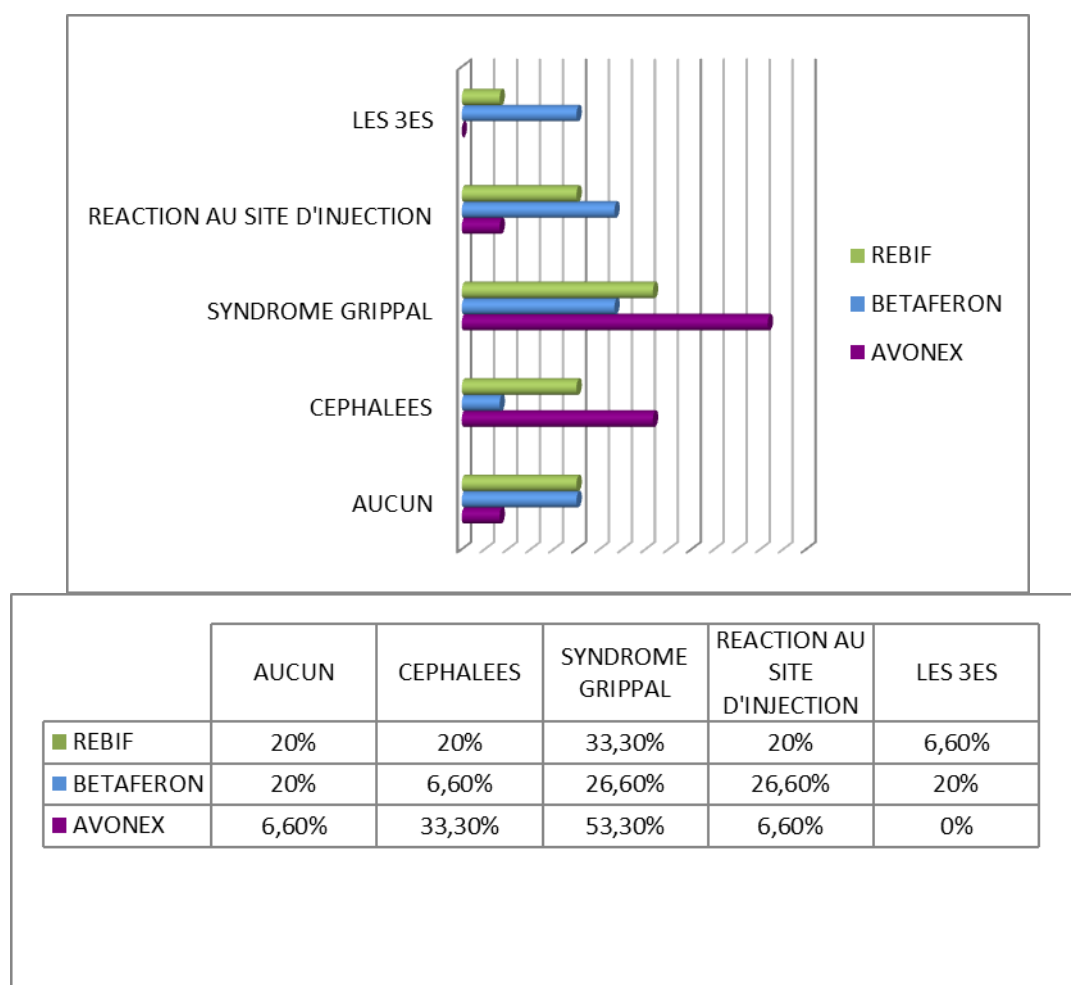


Figure 22: Fréquence des effets secondaires selon le type de traitement

- Le taux des patients ne présentant aucun effet secondaire est plus élevé chez ceux qui sont traités par Betaféron et Rebif avec des pourcentages égaux de 20%.
- Le taux des patients présentant des céphalées est plus élevé chez ceux qui sont traités par Avonex.
- Le taux des patients présentant un syndrome grippal est plus élevé chez ceux qui sont traités par Avonex.
- Le taux des patients présentant une réaction au site d'injection est plus élevé chez ceux qui sont traités par Betaféron.

Le taux des patients présentant les trois effets secondaires est plus élevé chez ceux qui sont traités par Betaféron.

III.2.2. Paramètre para clinique : IRM cérébrale

On a tenu en compte deux IRM :

- La première à visée diagnostic.
- La seconde pour faire un contrôle.

III.2.2.1. Répartition des patients selon le nombre de lésions détectées sur l'IRM à visée diagnostic :

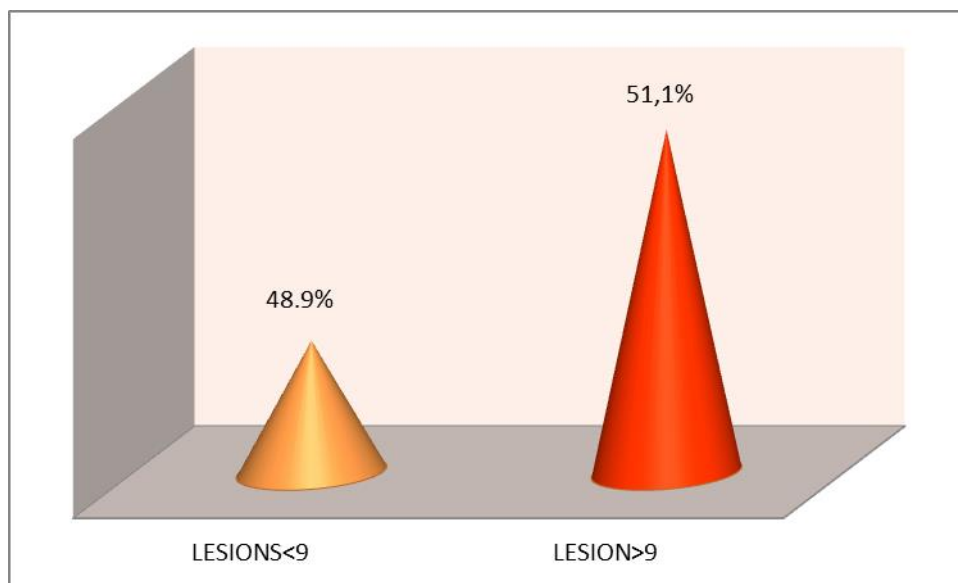


Figure 23: Répartition des patients selon le nombre de lésions détectées sur l'IRM à visée diagnostic

Pour la première IRM nous avons remarqué que le pourcentage des patients avec des lésions supérieur à 9 qui est de **51.1%** est plus élevé que le nombre des patients dont le nombre des lésions est inférieur à 9 qui est de **48.9%**

III.2.2.2. Répartition des patients en fonction de l'évolution des lésions sur l'IRM de contrôle :

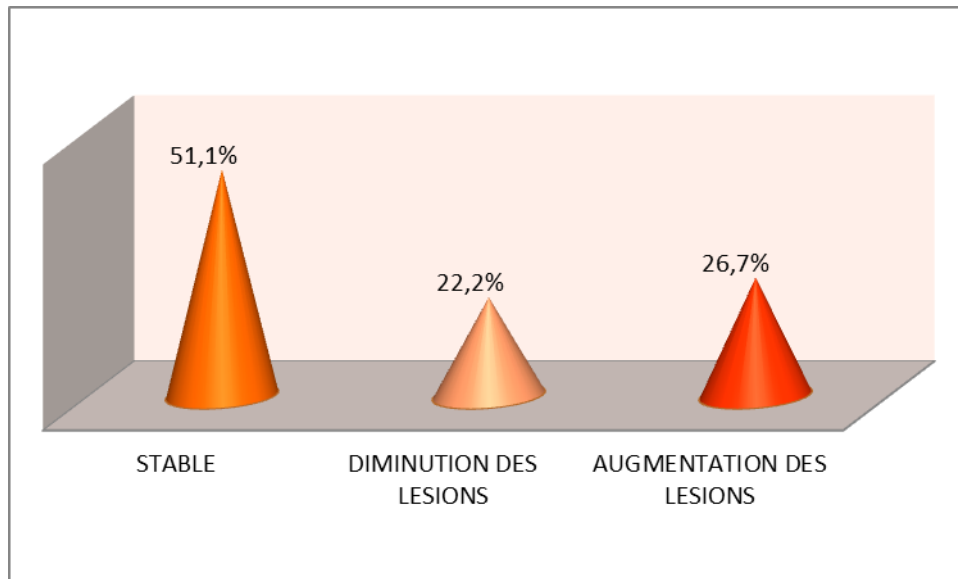


Figure 24: Répartition des patients en fonction de l'évolution des lésions sur l'IRM de contrôle

Pour les IRM de contrôle nous constatons que la fréquence majoritaire est celle des IRM qui sont restées stables avec un pourcentage de **51.1%**, et la fréquence minoritaire est celle des IRM dont le nombre de lésions a diminué avec un pourcentage de **22.2%**.

III.2.2.3. Répartition de l'évolution de l'IRM selon le type de traitement :

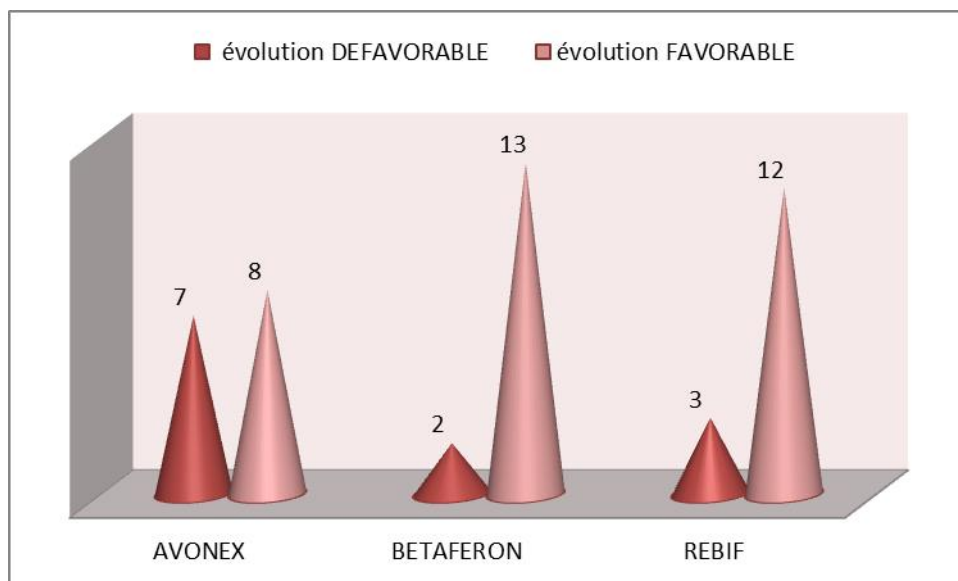


Figure 25: Répartition de l'évolution des lésions sur l'IRM selon le type de traitement

Le nombre de patients présentant une évolution favorable (diminution ou stabilité des lésions entre les 2 IRM) est transcendant pour Betaféron et Rebif qui est de 13 et 12 patients respectivement.

III.2.2.4. Répartition des patients présentant une évolution favorable de l'IRM en fonction du type de traitement :

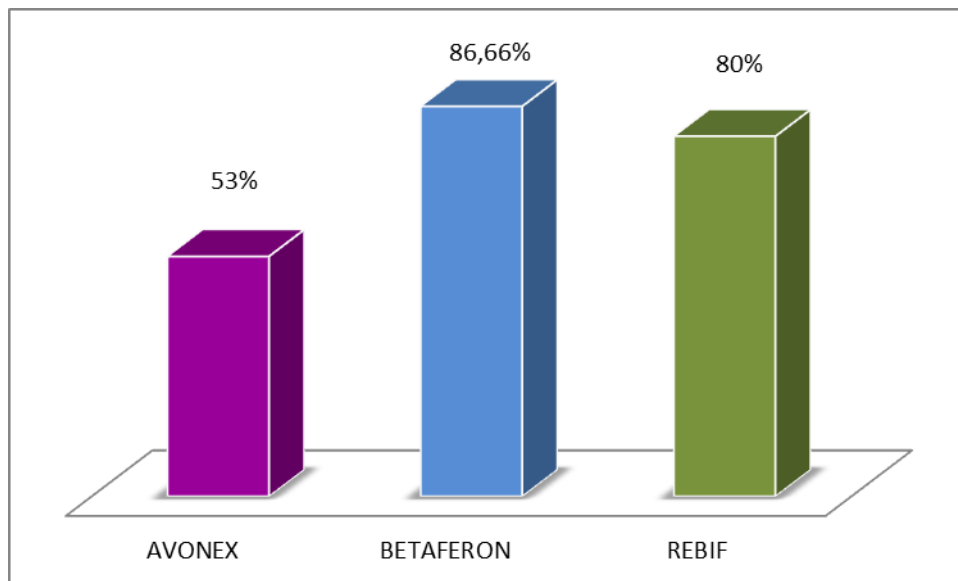


Figure 26: Répartition des patients présentant une évolution favorable de l'IRM en fonction du type de traitement

Le nombre des patients présentant une évolution favorable de l'IRM est celui de ceux qui sont traités par Betaféron et Rebif.

III.2.3. Paramètre évolutif EDSS (Expanded Disability Status Scale)

III.2.3.1. Répartition des patients selon le score de l'échelle EDSS au moment du diagnostic :

Tableau V: répartition des patients selon la moyenne de l'EDSS au moment du diagnostic et le sexe

	effectif	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
MASCULIN	7	2,714	1,0746	1,5	4,0
FEMININ	38	2,816	1,2650	1,0	6,0
Total	45	2,800	1,2266	1,0	6,0

Au moment du diagnostic, le score moyen de l'EDSS de tous les patients était de 2,8. Le score minimal était de 1 et le maximal était de 6. Le score moyen de l'EDSS chez les femmes était de 2,8 contre 2,7 chez les hommes.

Tableau VI: répartition des patients selon la moyenne de l'EDSS au moment du diagnostic et les tranches d'âge

	effectif	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
14-25	20	2,625	1,1907	1,0	6,0
26-35	13	3,077	1,2050	1,0	5,0
36-45	9	3,056	1,4019	1,5	6,0
46-54	3	2,000	1,0000	1,0	3,0
Total	45	2,800	1,2266	1,0	6,0

Le score moyen de l'EDSS était de 2,8 chez les patients ayant déclaré leur maladie avant l'âge de 35 ans, en comparaison à une moyenne de 2,5 après l'âge de 35 ans.

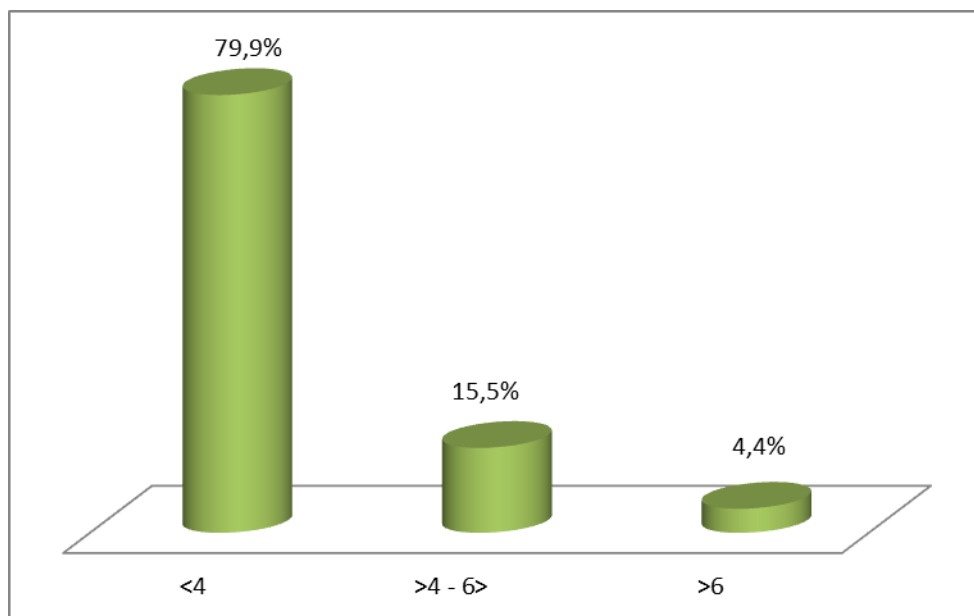


Figure 27: Répartition des patients selon le score de l'échelle EDSS au moment du diagnostic

La majorité des patients avaient un score EDSS inférieur à 4 avec une fréquence de 79,9%, alors que 15,5% avaient un score compris entre 4 et 6, et seulement 4,4% avaient un score supérieur à 6.

III.2.3.2. Répartition des patients selon le score de l'échelle EDSS après la période de traitement :

Tableau VII: Répartition des patients selon la moyenne de l'EDSS après la période de traitement et le sexe

	N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
MASCULIN	7	2,786	2,4300	0,0	6,0
FEMININ	38	2,461	2,0381	0,0	7,0
Total	45	2,511	2,0766	0,0	7,0

Après le traitement, le score moyen de l'EDSS de tous les patients est de 2,5. Le score minimal était de 0 et le maximal était de 7. Le score moyen de l'EDSS chez les femmes était de 2,4 contre 2,7 chez les hommes.

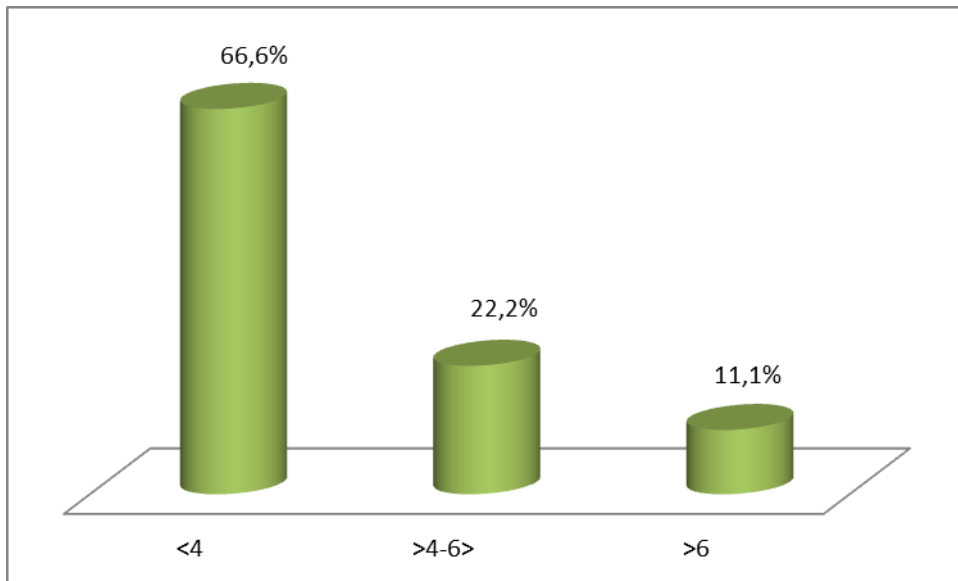


Figure 28: Répartition des patients selon le score de l'échelle EDSS après 5 ans de traitement

La fréquence la plus élevée est celle des patients dont l'EDSS est inférieur à 4 avec un pourcentage de 66,6%, la plus basse correspond aux patients avec un EDSS supérieur à 6 dont le pourcentage est de 11,1%

III.2.3.3. Evolution de l'EDSS :

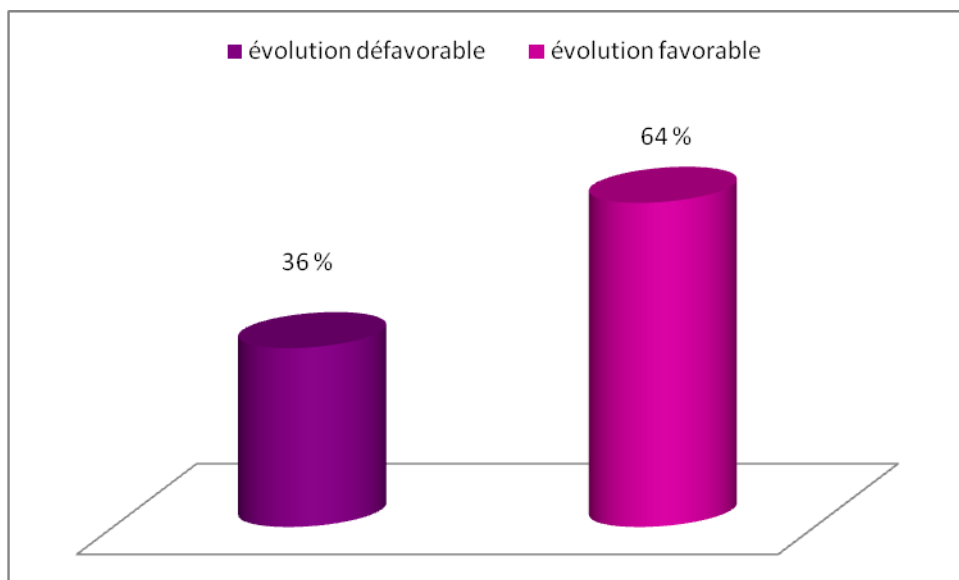


Figure 29: Répartition des patients selon l'évolution de l'EDSS

On note que la fréquence des patients présentant une évolution favorable de l'EDSS est plus élevée avec un pourcentage de 64%.

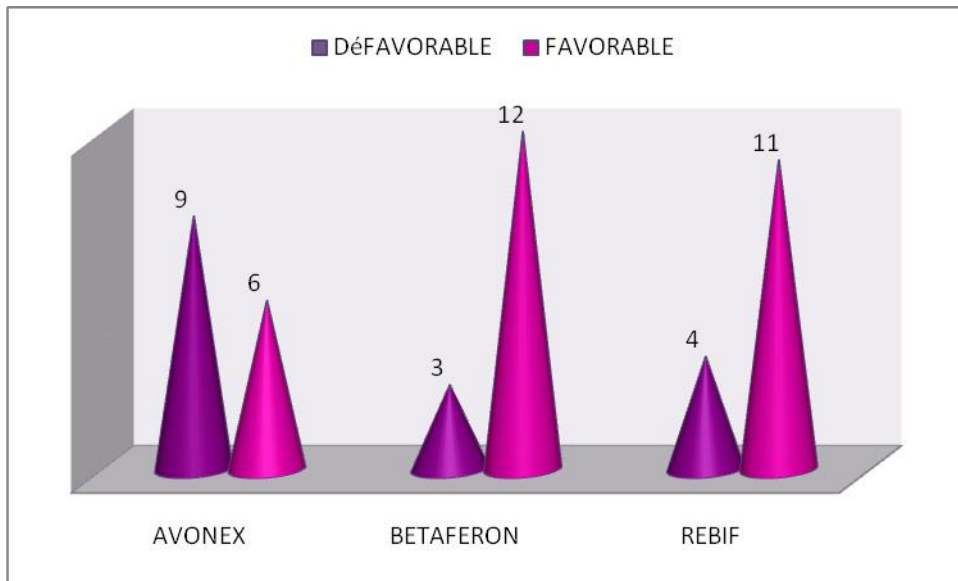


Figure 30: Répartition des patients selon l'évolution du score EDSS et le type de traitement

Le nombre de patients présentant une évolution favorable de l'EDSS (diminution du score de l'EDSS) est plus élevé pour le Betaféron et Rebif, alors que pour l'Avonex, ce sont les patients présentant une évolution défavorable de l'EDSS qui sont majoritaires.

IV. Chapitre 4 : Discussion

Etant la première cause de handicap moteur, et de son impact sur la vie professionnelle et personnelle du jeune adulte, la SEP a suscité de nombreuses études épidémiologiques cliniques et thérapeutiques.

Compte tenu de la gravité de cette pathologie et de l'absence de traitement curatif, nous avons réalisé cette étude rétrospective, observationnelle, évaluative, dans le but de déterminer l'immunomodulateur le plus efficace et le mieux toléré parmi les trois interférons : Avonex, Betaféron, Rebif, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

La présente étude documentaire évaluative, mono-centrique a analysé de manière historico-prospective les patients atteints de SEP-RR admis au service de neurologie du CHU de Tlemcen et suivant un traitement par l'un des trois interférons depuis minimum cinq ans. Nous allons comparer nos résultats au fur et à mesure, aux données de la littérature qui s'approchent le plus de notre type de population (étude locale, méthodologie proche).

IV.1. Analyse démographique :

- ❖ Une nette prédominance féminine a été observée (84% femme/ 16% homme) avec un sex-ratio de 5.42 femmes atteintes pour un homme (fig 11).

Cependant, les études réalisées dans les pays du Maghreb, en particulier les anciennes faites dans les années quatre vingt au Maroc (36) et en Tunisie (37) rapportaient une atteinte répartie de façon sensiblement égale entre dans les deux sexes.

Alors que le sex- ratio de notre étude se rapproche d'une part de celui des études faites récemment (2013) en Algérie (Tlemcen), et qui était de 1,87 (3) , et d'autre part des études faites Au Canada, où il a été clairement montré que le sex-ratio n'a cessé d'augmenter pendant au moins 50 ans et dépasse maintenant 3,2 /1 (38).

Dans les études épidémiologiques européennes, la prévalence de la SEP est toujours plus élevée chez la femme que chez l'homme, avec des « sex ratios » variant de 1,1 à 3,4 femmes atteintes pour un homme. Toutefois, de manière étonnante, on a pu observer un changement important du « sex ratio » au cours du 20e siècle. Alors qu'au début du siècle dernier, et

jusque dans les années 1950 en Ecosse, la maladie touchait autant les hommes que les femmes, elle affecte maintenant 3 à 3,5 fois plus fréquemment la femme que l'homme (39).

Au cours de ces dernières années le sex ratio dans les pays du Maghreb a suivi l'évolution de celui des pays européens, il est passé de 1 à 2. Ainsi qu'au Maroc (40, 41) et en Tunisie (42). Dans les pays arabes en particulier le Liban (43) et la Jordanie (44), le sexe féminin est particulièrement plus atteint, confirmant l'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un facteur environnemental favorisant ainsi la survenue de la SEP. Le même résultat est remarqué dans les études faites sur la population maghrébine vivant en France (45, 46)

Tableau VIII: comparaison du sex-ratio avec les données de la littérature

Etude	Sex-ratio
Algérie	
• Notre étude (2017)	5,42
• Chaouch (1984)	0,68
• Draï et al (2005)	1,8
• Draï et al (2012)	1,9
• Bedrane Barka (2013)	1,87
Maroc	
• Kamli (2009)	2,4
• Abbad, (2012)	2,3
• Laajouri (2014) (47)	1,7
• Chouaib (2015)(48)	2,3
Tunisie	
Ammar et al (2011) (37)	2
Liban	
Yamout et al (2008) (43)	1,8
Qatar	
Deleu et al (2012) (49)	1,3
Jordanie	
(El-Salem, 2006) (44)	2,8
Emirates arabes	

Inshasi et al (2011) (50)	2,85
France	
• Klein et al (2003) (51)	3
• Taithe et al (2005)(51)	3,2
• Debouverie (2007)(45)	1,9
• Jeanin et al (2007)(46)	1,6
• Ferradji (2012) (52)	2
Korea	
Lee et al (2006)	1,48

❖ La date de début de la maladie généralement utilisée dans les diverses études est la date d'installation des premiers symptômes décrits par le patient.

Bien sûr il ne s'agit pas de la véritable date de début, puisqu'il existe une phase latente asymptomatique de durée inconnue. La précision de la date de début est de l'ordre de quelques jours à quelques semaines voir six mois. En effet il est difficile de dater avec précision un événement qui peut avoir un début progressif ou peut n'être signalé qu'avec plusieurs années de retard.

Dans notre étude l'âge moyen de début est $29,27 \pm 9,98$ ans (tableau 3).

Les résultats obtenus dans l'étude réalisée à Tlemcen en 2013 étaient presque identiques avec un âge moyen de $29,07 \pm 7,11$ ans.

En Algérie l'âge de début de deux études était identique avec une moyenne de 28,8 ans (53)

Deux études marocaines effectuée respectivement en 2014 et 2015, ont trouvé un résultat semblable au notre (47) (48).

Tableau IX: comparaison de l'âge de début de la maladie avec les données de la littérature

Etude	Age de début
Algérie	
• Notre étude (2017)	$29,27 \pm 9,98$
• Chaouch (1984)	$28,81 \pm 8,81$
• Draï et al(2005)	$28,5 \pm 8,8$
	$29,23 \pm 7,11$

• Bedrane Barka (2013) (3)	
Maroc	
• Aniba et al (2004)	36 - 40
• Kamli (2009)	30,49
• Abbad (2012)	32,1
• Laajouri (2014)	29,69
• Chouaib (2015) (48)	34
Tunisie	
• Ben Hamida (1977)	31,2
France	
• Ferradji (2012) (52)	32,82

- ❖ La maladie a débuté chez la plupart de nos patients entre l'âge de 14 et 25ans et entre 26 et 35 ans avec un pourcentage de 44% et de 29% respectivement (fig 12), donc on en déduit qu'elle touche le jeune adulte (20-40 ans) comme ont démontré les études faites à Tlemcen en 2013 (3)
- ❖ 45 patients étaient inclus dans notre étude dont 84% de femme et 16% d'homme. La répartition par tranche d'âge et par sexe a montré que le pourcentage des hommes était plus élevé que celui des femmes entre les tranches d'âge de 14 à 25ans et de 36 à 45ans, alors qu'entre 26 et 35ans et entre 46 et 54 ans, le pourcentage des femmes était élevé et celui des hommes était nul (fig 13). Un résultat comparable à celui de l'étude réalisé en 2005 en Basse –Normandie (51) .
- ❖ Les signes cliniques inauguraux chez nos patients sont dominés par les troubles moteurs (tableau 4), dont la fréquence est semblable à celle de la littérature (3). Par contre le taux de NORB, est semblable et plus important que dans l'étude algérienne (53) et se rapproche de celui de l'étude Marocaine (41), et Jordanienne (44). La SEP est la première cause de NORB, dans notre série, elle est inaugurale dans 20%. Elle représente environ 20% des manifestations inaugurales de la SEP (3). Dans la cohorte lorraine du LORSEP , (54) ,la NORB est retrouvée dans 19% des cas ,dans l'étude ONTT ,les déficits du champ visuel étaient retrouvés dans 96% des cas à type de

scotome central ou coeco central (11%) ,20% avaient un déficit altitudinal ,8% des déficit sur des quadrants et 61 % avaient une atteinte diffuse, une réduction de la sensibilité au contraste lumineux peut également être rencontrée (3).

D'autres études ont confirmé ces résultats, l'une a montré (3) ,que les patients atteint de NORB avaient un risque de 40% de développer une SEP dans les 15 ans qui suivent l'épisode initial .Alors que l'autre et après un suivi d'une cohorte de 86 patients présentant une NORB unilatérale mono symptomatique sur plus de 31 a conclu que le risque de SEP est de 40% et significativement plus élevé si le LCR initial est anormal (55).

L'atteinte sensitive est au second plan après les troubles moteurs, alors qu'ils sont moins importants que les résultats des études Maghrébines (37, 41).

Tableau X: Comparaison des signes cliniques inauguraux avec les données de la littérature.

	Troubles moteurs (%)	NORB (%)	Troubles sensitifs (%)	Troubles cérébraux (%)
Algerie				
Chaouch(1984)	61	13	55	31
Drai et al (2012)			23	10
Barka (2013)	53 ,4	18,3	46,5	25,7
Notre étude (2017)	46,6	20	15,6	15,6
Maroc				
Belkhibchia et al (2011)	51,4	20,7	28,8	43,7
Tunisie				
Benhamida (1977)	44	47		
Amar et al (2006)	53,5	32,8	42,7	
Liban				
Yamout et al (2008)	33,9	29,6	42,5	46
Emirats arabes				
Inshasi et al (2011)	72,78		48,41	
Jordanie				
El salam (2006)	36,9	18,8	14,2	25
France				
Jeannin et al (2007)			10,1	56
Mc Alpin				
(1972)	40	22	21	17
Weinshenker				
	20,1	17,2	45,4	12,9

(1989) Comi et al	34,1	31,7	48,3	22,6
(1999) Tremlett et al	17,4	18,5	40,7	16,8
(2006)				

IV.2. Analyse des paramètres cliniques :

IV.2.1. Nombre de poussées par an :

Dans notre étude, pour chaque patient nous avons calculé la moyenne des poussées par an depuis le début du traitement jusqu'à la fin de notre étude sachant que le temps entre les poussées est très variable d'une personne à une autre.

- En comparant les résultats, nous constatons que le pourcentage des patients sans poussées (fig 15) est le plus élevé chez ceux traités par Avonex (26,7%) par rapport à ceux traités par Betaféron (20%) et ceux traités par Rebif (13,3%).

L'étude EVIDENCE réalisée aux Etats-Unis incluant 677 patients a comparé l'efficacité de Avonex avec celle de Rebif, le pourcentage de patients sans poussée était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'interféron-b 1a SC 44 mg (Rebif) que dans le groupe traité par l'interféron-b 1a IM (Avonex)(56).

L'étude INCOMIN, qui est une étude indépendante, prospective, randomisée, multicentrique, initiée par des neurologues italiens, au cours de laquelle 188 patients ont été randomisés pour être traités durant 24 mois soit par l'interféron-b 1a IM (Avonex), soit par l'interféron 1b SC (Betaféron), a trouvé, elle, que le pourcentage de patients sans poussées de 0 à 24 mois traités par l'interféron 1b SC (Betaféron) était plus élevé (51%) que celui des patients traités par l'interféron-b 1a IM (36%) (57).

Une étude comparative prospective observationnelle en ouvert a été menée par Khan et al (US Open-label) publiée en 2001. Elle représente une première tentative pour comparer directement l'efficacité de trois de ces traitements immunomodulateurs, l'interféron-b 1a IM (Avonex), l'interféron-b 1b SC (Betaféron) et l'acétate de glatiramère, l'interféron-b 1a SC (Rebif) n'étant pas disponible à l'époque sur le marché américain.

Un groupe de patients qui avait choisi de ne pas être traité était également comparé en parallèle. Cette étude a inclus 156 patients suivis durant 18 mois. Parce que certains de ces patients ont changé de traitement au cours du suivi, l'analyse finale a porté uniquement sur les 122 patients ayant suivi le traitement initial jusqu'à la fin de l'étude. Les caractéristiques des patients de chacun des quatre groupes de traitement étaient semblables

L'acétate de glatiramère et l'interféron-b 1b S/C (Betaféron) étaient plus efficaces que l'interféron-b 1a IM (Avonex) en ce qui concerne le critère secondaire d'efficacité, la proportion des patients sans poussée (57).

- D'autre part, le nombre de patients qui présentent moins de deux poussées par an (fig 16) est nettement plus important chez ceux qui sont traités par Betaféron et Rebif (11 patients/15 pour chacun d'eux) que ceux qui sont traités par Avonex (8 patients/15).

Une étude danoise a été menée en ouvert durant 24 mois chez 301 patients randomisés. La mesure d'efficacité principale était le taux annuel de poussées. Celui-ci était comparable entre les deux groupes de traitement, 0,70 poussée/an dans le groupe l'interféron-b 1b SC (Betaféron) 250 mg et 0,71 dans le groupe l'interféron-b 1a SC (Rebif) (57).

Cependant l'étude EVIDENCE a montré que la fréquence des poussées n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes traités par Avonex et Rebif(58).

Le critère principal d'efficacité dans l'étude US Open-label (Khan et al 2001) était le taux annuel de poussées. Ce taux était significativement plus faible dans les groupes traités par l'acétate de glatiramère et par l'interféron-b 1b SC (Betaféron) que dans le groupe de patients non traités ($p < 0,001$). En revanche, aucune différence n'était constatée entre les patients non traités et ceux recevant l'interféron-b 1a IM (Avonex) (57)

Dans l'étude de Bonavita et al (59), les patients traités par Rebif 44 ug ne présentaient pas de poussée alors que dans l'étude Etemadifar et al (60), le taux moyen de poussée a diminué pour tous les groupes. Le pourcentage de patients restant sans rechutes était de 20% Avonex, 43% Betaféron et 56% Rebif. Etude Haas et al en 2005, a conclu à un pourcentage réduit de patients sans rechute. L'étude Limmroth et al (61) n'as pas retrouvé de différence significative entre les 3 formes INF. Trojano et al 2005 (62), tous les groupes ont présenté une réduction du taux de poussées.

Tableau XI: Comparaison du nombre de poussées avec les données de la littérature

étude	Diminution des poussées	Patients sans poussée
Etude US Open-label (2001)	Betaféron	Betaféron ↗
Etude Evidence (2002)	Avonex et Rebif	Rebif ↗
Etude INCOMIN (2002)		Betaféron ↗
Etude Danoise (2006)	Rebif et Betaféron	
Notre étude (2017)	Rebi et Betaféron	Avonex ↗
Etude Bonavita et al		Rebif ↗
Etude Etemadidfar et al	Avonex Betaféron et Rebif	Rebif ↗
Etude Trojano et al	Avonex Betaféron et Rebif	

IV.2.2. Effets secondaires:

Nous avons observé que l'effet secondaire le plus fréquent est le syndrome pseudo-grippal avec un pourcentage de 46,7 %, suivi de céphalées (28,9 %), et une réaction au site d'injection (26,7%) (fig 17).

Ce résultat est comparable avec celui obtenu dans l'étude effectuée à Tlemcen en 2013 (3).

Tableau XII: Comparaison des effets secondaires avec les données de la littérature

Etude	ES le plus fréquent
Etude INCOMIN (2002)	Syndrome pseudo grippal
Etude Evidence (2002)	Syndrome pseudo grippal
Etude Tlemcen (2013)	Syndrome pseudo grippal
Notre étude (2017)	Syndrome pseudo grippal

En comparant les effets secondaires des trois interférons (fig19, 20 et 21), il en ressort que:

- L'effectif des patients présentant des céphalées et un syndrome pseudo grippal est sensiblement le même pour les trois groupes.
- L'effectif des patients présentant une réaction au site d'injection est plus important chez les sujets traités par Betaféron, suivi de ceux qui traités par Rebif, alors que dans le groupe traité par Avonex, un seul patient présente cet effet secondaire.

L'étude EVIDENCE, qui a comparé la tolérance entre Avonex IM et Rebif S/C, a montré que la formule intramusculaire était mieux tolérée. En effet, le nombre de patients présentant des évènements indésirables était plus important dans le groupe traité par l'interféron-b 1a S/C en ce qui concerne les réactions au site d'injection (57).

L'étude INCOMIN a montré que la survenue de réactions au site de l'injection était plus fréquente dans le groupe traité par l'interféron-b 1b S/C (Betaféron) par rapport au groupe traité par l'interféron-b 1a IM (Avonex) (63).

Mehling et al ont mentionné la présence de symptômes pseudo grippaux et de réactions aux sites d'injections pour Betaféron et Rebif alors que pour Avonex les réactions aux sites d'injections n'ont pas été citées (64).

Tableau XIII: Comparaison des trois interférons selon les réactions au site d'injection avec les données de la littérature.

Etude	Réaction au site d'injection
Etude Evidence (2002)	Rebif
Etude INCOMIN (2002)	Betaféron
Etude Suisse (2009)	Rebif et Betaféron
Notre étude (2017)	Betaféron

IV.3. Analyse des paramètres para cliniques (IRM):

Deux IRM ont été prises en compte :

- La première IRM qui est de visée diagnostic a été réalisée dans le but de déterminer la charge lésionnelle présente chez les patients. Elle a objectivé des lésions chez tous les patients de notre échantillon (45 patients), avec une prépondérance de 51.1% des

sujets présentant plus de neuf lésions, alors que ceux qui ont moins de neuf lésions représentent 48,9% (fig 23).

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par l'étude de Tlemcen (2013), où le nombre moyen de lésions à l'IRM cérébrale était :

*inférieur à 9 : 39%

*supérieur à 9 : 82% (3)

- La deuxième IRM de contrôle a été effectuée après 5ans de traitement, afin de comparer la charge lésionnelle présente sur cette dernière avec celle de l'IRM réalisée au moment du diagnostic.

Il en résulte que 51,1% des patients ont vu leurs lésions stabilisées, chez 22,2% des patients, l'IRM a montré une diminution de la charge lésionnelle, alors que 26,7% des patients ont présenté une augmentation des lésions (fig24).

On en déduit que l'évolution est favorable chez les patients stables et ceux qui ont eu une diminution de leurs lésions. Alors que l'évolution est défavorable pour les patients dont les lésions ont augmenté.

Dans notre étude, on a comparé l'évolution de la charge lésionnelle chez les patients en fonction de leur traitement par l'un des trois interférons.

Nous avons noté que le plus grand nombre des patients ayant une évolution favorable, est celui de ceux qui sont traités par Betaféron et Rebif. Alors que seulement la moitié des patients sous Avonex ont présenté une évolution favorable (fig 25 et 26).

Le pourcentage des patients dont le nombre de lésions n'a pas augmenté est de 86,66% chez les patients traités par Betaféron, de 80% chez les patients traité par Rebif, alors qu'il n'est que de 53% chez les patients sous Avonex.

Dans l'étude EVIDENCE, la différence entre les deux groupes restait significative sur l'analyse IRM à 48 semaines avec une diminution d'un tiers des nouvelles lésions sous interféron-b 1a 44 mg SC(Rebif) par rapport à l'interféron-b 1a IM(Avonex) ($p < 0,001$) (57).

L'étude INCOMIN a mesuré l'efficacité en IRM. Il s'agissait du pourcentage de patients sans nouvelle lésion pendant l'étude. Le pourcentage de patients sans nouvelles lésions traités

par l'interféron 1b SC été plus élevé (79%) que celui des patient traités par l'interféron-b 1a IM (55%) (57).

Tableau XIV: comparaison de la diminution des lésions sur IRM avec les données de la littérature

Etude	Lésions sur IRM cérébrale
Etude Evidence (2002)	↘ Rebif
Etude INCOMIN (2002)	↘ Betaféron
Notre étude (2017)	↘ Betaféron et Rebif

IV.4. Analyse des paramètres évolutifs EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Au moment du diagnostic, le score moyen de l'EDSS de tous les patients était de 2,8. Le score moyen de l'EDSS chez les femmes était de 2,8 contre 2,7 chez les hommes. Le score moyen de l'EDSS était de 2,8 chez les patients ayant déclaré leur maladie avant l'âge de 35 ans, en comparaison à une moyenne de 2,5 après l'âge de 35 ans. Tout en remarquant que le taux de patients avec un EDSS inférieur à 4 est le plus élevé, alors que celui des patients avec un EDSS supérieur à 6 est le plus bas (tableau 5).

Un résultat comparable avec celui de l'étude, réalisée au Maroc en 2015(48).

Après le traitement, le score moyen de l'EDSS de tous les patients est de 2,5. Le score moyen de l'EDSS chez les femmes était de 2,4 contre 2,7 chez les hommes.

Après 5 ans de suivi le score moyen de l'EDSS a diminué de 0.5 point, avec une légère augmentation du taux de patients dont le score EDSS est supérieur à 6 et celui des patients dont le score est compris entre 4 et 6 (tableau 7), alors que dans l'étude effectuée au Maroc a augmenté après 4ans et 6ans de suivi (48) .

D'après les résultats que nous avons obtenus, la fréquence des patients présentant une évolution favorable (diminution du score de l'EDSS) est plus élevée 64% que celle des patients dont l'évolution est défavorable (augmentation du score de l'EDSS) 36%.

Tableau XV: comparaison du score moyen de l'EDSS avec les données de la littérature

EDSS	EDSS	A l'admission	A la fin de l'étude
Etude marocaine (2015)	Score moyen	3	4,8
	Valeurs extrêmes	[0 ; 6]	[2 ; >7]
Notre étude (2017)	Score moyen	2,8	2,5
	Valeurs extrêmes	[1 ; 6]	[0 ; 7]

Dans notre étude nous avons comparé l'évolution du score de l'EDSS des patients en fonction de leur traitement par l'un des trois interférons.

Nous avons noté que le plus grand nombre de patients présentant une évolution favorable est celui de ceux qui sont traités par Betaféron et Rebif, 12 patients/15 et 11 patients/15 respectivement avec une légère prépondérance du Betaféron, par contre le nombre de patients traités avec Avonex n'était que de 6 patients/15 (fig 30).

Dans l'étude de Khan et al (US Open-label) publiée en 2001, qui a comparé directement l'efficacité de trois de ces traitements immunomodulateurs, l'interféron-b 1a IM, l'interféron-b 1b SC et l'acétate de glatiramère, L'acétate de glatiramère et l'interféron-b 1b SC étaient plus efficaces que l'interféron-b 1a IM en ce qui concerne l'évolution moyenne du score EDSS du handicap neurologique.

Alors que dans l'étude EVIDENCE, aucune différence significative de la progression de l'EDSS n'a été observée entre les deux groupes, traités chacun par l'interféron-b 1a IM (Avonex) ou l'interféron-b 1a SC (Rebif).

L'étude INCOMIN a démontré que l'efficacité de l'interféron-b 1b S/C était supérieure à celle de l'interféron-b 1a IM, en ce qui concerne la progression du handicap mesurée à l'aide de l'échelle EDSS (57).

Tableau XVI: Comparaison de la diminution du score de l'EDSS avec les données de la littérature.

étude	Diminution du score EDSS
Etude US Open-label (2001)	Betaféron
Etude Evidence (2002)	Avonex et Rebif
Etude INCOMIN (2002)	Betaféron
Notre étude (2017)	Betaféron

Dans l'étude Etemadidfar et al (60) l'EDSS était stable. Dans l'étude Haas et al (65) l'indice de progression du handicap était diminué. Trojano et al 2005 (62) ont retrouvé une augmentation du taux EDSS pour tous les groupes plus significative pour Betaféron.

V. Conclusion

Bien que la SEP soit considérée comme une maladie incurable, la recherche médicale a quand même permis de trouver des médicaments qui atténuent les symptômes de façon efficace et qui ralentissent la progression de la maladie.

Comme les poussées s'atténuent le plus souvent en quelques jours, les traitements sont des traitements de fond, qui réduisent la fréquence des poussées et la progression de la maladie. Il existe trois types de traitements. Parmi eux, les immunomodulateurs, qui représentent le traitement de première intention de la SEP-RR.

Les neurologues traitant des patients atteints d'une SEP récurrente disposent actuellement des données issues des études randomisées comparatives pouvant les orienter dans le choix d'un traitement immunomodulateur.

Les INF β sont les immunomodulateurs les plus utilisés en Algérie, ils ralentissent l'activité du système immunitaire et réduisent la destruction de la myéline.

Dans notre étude, nous avons comparé les trois INF β (Avonex, Betaféron et Rebif) en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance.

En premier lieu, en ce qui concerne l'activité de la maladie révélée par IRM, il apparaît qu'un interféron-b administré plusieurs fois par semaine par voie sous-cutanée est plus efficace qu'un interféron-b administré à plus faible dose par voie intramusculaire une seule fois par semaine (Avonex).

La réduction du taux de poussées semble également probablement un peu plus importante sous interféron par voie sous-cutanée plusieurs fois par semaines. Il semble difficile d'attribuer cette différence d'efficacité, qui pourrait être une conséquence de la fréquence d'administration suggérée par les résultats obtenus par notre étude.

Le traitement par les trois interférons réduit l'incapacité motrice, néanmoins on note que les traitements administrés par voie sous cutanée sont plus efficace en ce qui concerne la progression du handicap.

L'interféron-b 1a IM paraît mieux toléré en ce qui concerne les réactions au site d'injection qui représentent une barrière importante à l'observance et à la poursuite du traitement dans le long terme, un résultat qui pourrait être la conséquence de la fréquence d'administration qui est d'une fois par semaine donc moins d'effraction cutané.

En l'occurrence, en ce qui concerne l'efficacité sur la réduction des nombre de poussé et leur espacement, la diminution de la charge lésionnelle et le ralentissement de la progression du handicap, les interférons par voie S/C sont plus performants.

Par contre en ce qui concerne les effets secondaires, le syndrome pseudo grippal et les céphalées étaient présent de façon égale chez les 3 interférons, alors que les irritations au site d'injection étaient présent seulement chez interférons-b S/C. donc nous en concluons que le traitement le mieux toléré est l'interféron par voie IM.

Notre échantillon est petit, car notre étude a été limitée par l'introduction tardive du Betaféron sur le marché algérien et au service de neurologie du CHU Tlemcen qui date seulement de 2012, alors que le Rebif est utilisé depuis 2004. Une autre étude plus étendue sur 15 ou 20 ans, avec un nombre élevé de patients et de préférence prospective serait souhaitable afin de comparer les résultats des interférons vu que la SEP maghrébine est considérée comme agressive.

Références

1. Inserm indlsedlrm. sclérose en plaques (SEP). Institut National de la santé et de la recherche médicale (Inserm), 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris cedex 13: Inserm; 2014 [cited 2014 octobre]; Available from: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>.
2. Carrère d'Encausse M, Cymes M. Sclérose en plaques : une maladie neurologique. 2016; Available from: http://www.allodocteurs.fr/maladies/cerveau-et-neurologie/sclerose-en-plaques/sclerose-en-plaques-une-maladie-neurologique_73.html.
3. Bedrane Barka Z. PREVALENCE, FORMES CLINIQUES, EVOLUTION, ET TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUESDANS LA REGION DE TLEMCEN [Thèse de doctorat en sciences médicales]: UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN; 2013.
4. Améri A, Timsit S. NEUROLOGIE CLININIQUE: GUIDE PRATIQUE. Heures de France ed1997.
5. Plaquess AFDLSE. Qui Est Touché Par La SEP? 2011; Available from: <http://afsep.fr/2011/11/22/qui-est-touche-par-la-sep/>.
6. Lévy-Chavagnat DD. La SEP, une inflammation neuronale auto-immune. Actualités Pharmaceutiques. 2011;50(510):12-6.
7. Bollot L. La sclérose en plaques en 10 questions. 2016; Available from: <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/sep/12175-sclerose-en-plaques-10-questions.htm>.
8. Barroso B. Les Médecins Maîtres-Toile.
9. Sabbah L. Méga guide stages IFSI: tous les services de soins et le rôle infirmier: Elsevier Masson; 2015.
10. Sabbah L. Le tout en un Révisions IFSI: Elsevier Health Sciences France; 2011.
11. Boucraut J, Pelletier J. Item 125 : Sclérose en plaques Université médicale virtuelle francophone UMVF; 2011; Available from: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/2.html.
12. Salou M, Ngono AE, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. La Revue de médecine interne. 2013;34(8):479-86.
13. Tourbah A. Sclérose en plaques. Encyclopaedia Universalis; 2004; Available from: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/sclerose-en-plaques/1-physiopathologie/>.
14. Hoffmann JJ. Sclérose en plaques évoluée Prise en charge et soin Lyon J, editor2010. 431 p.
15. BAYER SA. Diagnostic SEP? La Reponse Forte 2013; Available from: <https://www.ms-diagnose.ch/fr/comprendre-la-sep/les-formes-cliniques/>.
16. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-86.
17. Lublin FD. Formes évolutives de la SEP. 2009; Available from: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-14-Disease-courses-French.pdf>.
18. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. ABREGES de medecine Neurologie2012. 560 p.

19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011;69(2):292-302.
20. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1965;122(1):552-68.
21. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of neurology*. 1983;13(3):227-31.
22. Mediscope. Sclérose en plaques (SEP). 2012; Available from: http://www.santeweb.ch/santeweb/Sujets_Prioritaires/Sclerose_en_plaques/Sclerose_en_plaques.php.
23. Sindic C. Sclérose en plaques de A à Z. ViVio sprl; 2015; Available from: http://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/news_mesure-evolution-sep_380.
24. PILLOU J-F. Interféron bêta - Indications, posologie et effets secondaires. *journal des femmes*; 2016; Available from: <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/31019-interferon-beta-indications-posologie-et-effets-secondaires>.
25. Manfredonia F, Pasquali L, Dardano A, Iudice A, Murri L, Monzani F. Review of the clinical evidence for interferon beta 1a (Rebif®) in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008;4(2):321.
26. Beaulieu J. Interféron: des découvertes à partir d'une expérience qui n'a pas fonctionné. HUFFPOST Québec 2016.
27. Roguet I. Vidal: Le dictionnaire: Vidal; 2017.
28. Thériaque®: base de données indépendante sur le médicament, outil de bon usage pour les professionnels de santé [database on the Internet]. 2013. Available from: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#.
29. Merck, Serono. REBIF®. 2012; Available from: http://www.merckserono.fr/cm.merckserono_fr/fr/images/REBIF_gamme_MLL_tcm847_98410.pdf?Version.
30. Sagnes-Raffy C, Gourraud P-A, Hannon V, Bourrel R, Laffontan M-A, Gaulene M-C, et al. La SEP en Haute-Garonne: une sous-estimation importante du nombre de cas. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2010;58(1):23-31.
31. Michel L. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique-FMC*. 2016;7(2):159-65.
32. Genzyme S. Qu'est-ce qu'une poussée? 2015; Available from: <http://www.sep-ensemble.fr/la-science-pour-moi/poussees-symptomes-de-la-sep/qu-est-ce-qu-une-poussee>.
33. ARSEP f. Symptômes et poussées. 2016; Available from: <https://www.arsep.org/fr/170-symptomes%20et%20pouss%C3%A9e.html>.
34. MIPSEP. La sclérose en plaques. Available from: http://www.mipsep.org/mv/sep_irm.php.
35. Vibert-Lamouche J. Étude en spectroscopie multinoyaux 1H-31P par résonance magnétique de la Sclérose en Plaques 2015.
36. Al Zemmouri K, Yahiaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A.(1980). La sclérose en plaques au Maroc *Mar med*.11(4):419-26.
37. Ammar N, Gouider-Khouja N, Hentati F. Étude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclérose en plaques en Tunisie. *Revue Neurologique*. 2006;162(6):729-33.
38. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*. 2006;5(11):932-6.

39. Sindic C. La sclérose en plaques. 2014; Available from: <http://www.fondation-charcot.org/fr/sclerose-en-plaques-fondation-charcot>.
40. Ait benhaddou E, Alhyan M, Belahcene M, Benomar, Bourazza A, Chtaou N. demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis a retrospective study. 2011.
41. .MR B, Dany.F, Araqui, Houssaini. clinical ,paraclinical and evolving profile of multiple sclerosis about a series of 261 patients. 2011.
42. Sadovnick A, Dymont D, Ebers G, Risch N, Group CCS. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *The Lancet*. 1996;347(9017):1728-30.
43. Yamout B, Barada W, Tohme R, Mehio-Sibai A, Khalifeh R, El-Hajj T. Clinical characteristics of multiple sclerosis in Lebanon. *Journal of the neurological sciences*. 2008;270(1):88-93.
44. El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: a clinical and epidemiological study. *Journal of neurology*. 2006;253(9):1210-6.
45. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Multiple sclerosis journal*. 2007;13(8):962-7.
46. Jeannin S, Bourg V, Berthier F, Lebrun C. Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU de Nice (à propos d'une cohorte de 76 patients). *Revue Neurologique*. 2007;163(4):440-7.
47. LAAJOURI S. Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaque, à propos de 70 cas 2014.
48. Chouaib H. Sclérose en plaques: expérience de service de neurologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknes: Université Sidi Mohammed Ben Abdallah; 2015.
49. Deleu D, Mir D, Al Tabouki A, Mesraoua R, Mesraoua B, Akhtar N, et al. Prevalence, demographics and clinical characteristics of multiple sclerosis in Qatar. *Multiple sclerosis journal*. 2013;19(6):816-9.
50. Talk M, Cases M, Voice M. Sunday 8 th January 2017 Mountain View 07: 22 05: 08.
51. Brochet B, Clavelou P. Livre blanc de la sclérose en plaques. Pilotage Cd, plaques dEGdlSe, editors2006.
52. Ferradji A. Etude descriptive rétrospective d'une population de patients avec une sclérose en plaques suivis en consultation multidisciplinaire : l'expérience de la Pitié Salpêtrière: Université PARIS DECARTES; 2012.
53. Draï R, Amrar Z, Baadoud N. Estimation de la prévalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida-Algérie. *Rev neurol*. 2005;161(4):F9.
54. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology*. 2008;15(9):916-21.
55. Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis. *Journal of neurology*. 2005;252(4):396-402.
56. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. 2007;29(9):2031-48.
57. Ouallet J-C. Traitements de fond de la sclérose en plaques: enseignements des études randomisées comparatives directes. *Revue Neurologique*. 2010;166(1):21-31.

58. Panitch H, Goodin D, Francis Gf, Chang P, Coyle P, O'connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon β -1a treatment regimens in MS The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002;59(10):1496-506.
59. Bonavita S, Dinacci D, Lavorgna L, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta in clinical practice: 2-year follow-up data from the South Italy Mobile MRI Project. *Neurological Sciences*. 2006;27:s365-s8.
60. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006;113(5):283-7.
61. Limmroth V, Malessa R, Zettl UK, Koehler J, Japp G, Haller P, et al. Quality assessment in multiple sclerosis therapy (Quasims). *Journal of neurology*. 2007;254(1):67-77.
62. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore G, De Robertis F, Fuiani A, Di Monte E, et al. The IFN β treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurological Sciences*. 2005;26:s179-s82.
63. Vartanian T. An examination of the results of the EVIDENCE, INCOMIN, and phase III studies of interferon beta products in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. 2003;25(1):105-18.
64. Mehling M. Traitements de la sclérose en plaques. Département de neurologie et de Biomédecine HudB, editor2009.
65. Hasford J, Hass J, Firzloff M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments-a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone (R)). *European Journal of Neurology* 12: 425-431. *European Journal of Neurology*. 2005(11):916-7.

Annexes

Annexe 1 : critères de McDonald (2010)

Critères de Mc Donald révisés (2010)

Diagnostic de SEP après un syndrome clinique isolé :

Dissémination spatiale	Dissémination temporelle
<p>≥ 1 lésion T2 dans au moins deux des quatre territoires du système nerveux central considérés comme caractéristiques de SEP :</p> <ul style="list-style-type: none">- juxtacortical,- périventriculaire,- sous-tentorial- médullaire * <p>* : En cas de syndrome médullaire ou du tronc cérébral, les lésions symptomatiques sont exclues des critères diagnostiques et ne participent pas au compte des lésions.</p>	<ul style="list-style-type: none">- Une nouvelle lésion en T2 et/ou une lésion prenant le gadolinium sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM initiale.- La présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées et non-rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment.

Critères diagnostiques de SEP progressive primaire:

<p>Progression des symptômes sur un an et 2 des 3 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Mise en évidence d'une dissémination spatiale cérébrale : ≥ 1 lésion T2 périventriculaire, juxta-corticale ou sous-tentorielle.- Mise en évidence d'une dissémination spatiale médullaire : ≥ 2 lésions T2 médullaires.- LCR positif : présence de bandes oligoclonales et/ou élévation de l'index IgG.
--

Réf : Polman CH, et al. Revisions MS Diagnosis. Annals of Neurology, 2010.

Annexe 2: Echelle de cotation du handicap ou Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology 1983; 33: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Annexe 3 : Effets secondaires des interférons

➤ Avonex

Investigations :	
Fréquent	lymphopénie, leucopénie, neutropénie, baisse de l'hématocrite, hyperkaliémie, augmentation de l'urée sanguine,
peu fréquent	thrombopénie
fréquence indéterminée	perte de poids, prise de poids, anomalies des tests hépatiques
Affections cardiaques :	
fréquence indéterminée	Cardiomyopathie, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, arythmie, tachycardie
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquence indéterminée	pancytopénie, thrombopénie
rare	microangiopathie thrombotique incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrôme hémolytique et urémique*
Affections du système nerveux :	
très fréquent	céphalée ²
Fréquent	spasticité musculaire, hypoesthésie
fréquence indéterminée	symptômes neurologiques, syncope ³ , hypertonie, vertiges, paresthésie, crises d'épilepsie, migraine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	

Fréquent	Rhinorrhée
Rare	Dyspnée
Affections gastro-intestinales:	
Fréquent	vomissements, diarrhée, nausées ²
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :	
Fréquent	éruptions cutanées, hypersudation, contusion
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent	crampes musculaires, cervicalgie, myalgie ² , arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire, raideur musculo-squelettique
fréquence indéterminée	lupus érythémateux disséminé, faiblesse musculaire, arthrite
Affections rénales et urinaires	
<i>Rare</i>	syndrome néphrotique, glomérulosclérose
Affections endocriniennes :	
fréquence indéterminée	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent	Anorexie
Infections et infestations :	
fréquence indéterminée	abcès au site d'injection ¹
Affections vasculaires :	
Fréquent	rougeur du visage

fréquence indéterminée	Vasodilatation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
très fréquent	syndrome pseudo-grippal, fièvre ² , frissons ² , hypersudation ²
Fréquent	douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, ecchymose au site d'injection, asthénie ² , douleur, fatigue ² , malaise, sueurs nocturnes
peu fréquent	sensation de brûlure au site d'injection
fréquence indéterminée	réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection, cellulite au site d'injection ¹ , nécrose au site d'injection, saignement au site d'injection, douleur thoracique
Affections du système immunitaire :	
fréquence indéterminée	réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité (oedème de Quincke, dyspnée, urticaire, éruption, éruption prurigineuse)
Affections hépatobiliaires :	
fréquence indéterminée	insuffisance hépatique, hépatite, hépatite auto-immune
Affections des organes de reproduction et du sein :	
peu fréquent	métrorragie, ménorragie
Affections psychiatriques :	
fréquence indéterminée	dépression insomnie, suicide, psychose, anxiété, confusion, labilité émotionnelle

*Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta

¹Des réactions au site d'injection incluant douleur, inflammation et, dans de très rares cas, abcès ou cellulite pouvant nécessiter une intervention chirurgicale ont également été rapportées.

²La fréquence est plus importante au début du traitement

³Une syncope peut survenir après injection d'AVONEX ; il s'agit normalement d'un épisode unique qui se produit habituellement au début du traitement et qui ne se reproduit pas avec les injections suivantes.

➤ **Rebif**

Affections endocriniennes:	
-Peu fréquent	-Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie
Affections du système immunitaire :	
-Rare	-Réactions anaphylactiques*
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Très fréquent	-Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
- Rare	-Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique
Affections hépatobiliaires :	
-Très fréquent	-Augmentation asymptomatique des transaminases
-Fréquent	- Forte augmentation des transaminases
-Peu fréquent	-Hépatite associée ou non à un ictère*
Affections psychiatriques :	
-Fréquent	-Dépression, insomnie
-Rare	-Tentative de suicide*
Affections du système nerveux :	
-Très fréquent	- Maux de tête
- Peu fréquent	- Convulsions*

- Fréquence indéterminée	- Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques*
Affections oculaires	
- Peu fréquent	- Troubles vasculaires rétiens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)*
Affections vasculaires	
- Peu fréquent	- Événements thrombo-emboliques*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
- Peu fréquent	- Dyspnée*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
- Fréquent	- Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculopapuleuses, alopecie*
- Peu fréquent	- Urticaire*
- Rare	- Œdème de Quincke (angioedème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson*
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
- Fréquent	- Myalgie, arthralgie
- Rare	- Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse*
Affections du rein et des voies urinaires :	
- Rare	- Syndrome néphrotique*, glomérulosclérose* (voir rubrique <i>Mises en garde et précautions d'emploi</i>)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
- Très fréquent	- Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal
- Fréquent	- Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre

- Peu fréquent	- Nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation*
- Rare	- Cellulite au site d'injection*

➤ **Betaféron**

Tableau1 : Événements indésirables cliniques et biologiques d'incidence $\geq 10\%$ et pourcentages respectifs chez les patients sous placebo ; effets indésirables associés de fréquence $< 10\%$ mais statistiquement significatifs, rapportés dans les essais cliniques.

ETUDES REALISÉES					
Classe de systèmes d'organes	Événements indésirables cliniques et biologiques	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques (BENEFIT) #	Sclérose en plaques secondairement progressive (Étude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Étude nord-américaine)	Sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente
		Betaferon 250microgrammes(Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250microgrammes(Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250microgrammes (Placebo) n=317(n=308)	Betaferon 250microgrammes (Placebo) n=124 (n=123)
Infections et infestations	Infection	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
	Abcès	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Baisse de la numération des lymphocytes ($<1\ 500/\text{mm}^3$) ^{x A} _o	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
	Baisse de la numération des neutrophiles ($<1\ 500/\text{mm}^3$) ^{x A} _{* o}	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
	Baisse de la numération des leucocytes ($<3\ 000/\text{mm}^3$) ^{x A} _{* o}	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
	Lymphadénopathie	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Baisse de la glycémie(<55 mg/dL) ^x	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Affections psychiatriques					
	Dépression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
	Anxiété	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Affections du système nerveux					
	Céphalées ^A	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
	Vertiges	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
	Insomnie	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
	Migraine	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
	Paresthésie	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Affections oculaires					
	Conjonctivite	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
	Vision anormale ^A	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
	Douleurs auriculaires	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Affections cardiaques					
	Palpitations [*]	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)

Annexe 4 : Questionnaire

I. Identification :

-Nom :

-Prénom :

-Age :

-Sexe : 1-masculin 2-féminin

-

Adresse :

..

-Numéro de téléphone :

-Niveau d'instruction :

1-sans 2-primaire 3-moyen 4-secondaire 5- supérieur

-Statut matrimonial :

1-célibataire 2-marié(e) 3-divorcé(e) 4-veuf (ve)

II. Antécédents :

1. Médicaux :

Depuis quand êtes vous suivis pour votre maladie (SEP) ?

-Circonstances de découverte :

Suite à une hospitalisation pour la première poussée

Suite à une consultation chez le neurologue

Suite à une consultation chez l'ophtalmologue

Quel est l'INF β 1 utilisé ?

Avonex :

Rebif :

Betaféron :

Depuis quand êtes vous traité par l'interféron beta 1 ?

2. Familiaux :

Oui : Non :

III. Clinique :

Signes d'entrée :

-Fatigue

-Céphalées

-Difficultés à marcher

Marche : seul avec aide avec cane avec béquille avec déambulateur

-Difficultés à parler

-Perte de l'équilibre

-Troubles visuels

-Paresthésie des membres

-Paralysie des membres inférieurs

Score EDSS d'entrée :

Symptômes actuels :

-Fatigue

-Céphalées

-Difficultés à marcher

Marche : seul avec aide avec cane avec béquille avec déambulateur

-Difficultés à parler

-Perte de l'équilibre

-Troubles visuels

-Paresthésie des membres

-Paralysie des membres inférieurs

Score EDSS actuel :

Nombre de poussées par an :

$<2 = 1$

$\geq 2 = 2$

Effets secondaires :

Aucun ES = 0

Céphalées = 1

Syndromes grippaux = 2

Réaction au site d'injection = 3

Les 3 ES = 4

IV. Examen radiologique :

IRM de DG :

Lésions $<9 = 0$

Lésions $>9 = 1$

IRM de contrôle : (par rapport à l'IRM de DG)

Lésions stables = 0

Diminution des lésions = 1

Augmentation des lésions = 2

Annexe 5 : présentation des interférons



Rebif



Avonex



Avonex pen



Betaféron

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is an auto immune chronic inflammatory affection. It is the first non-traumatic cause of motor disability for young subjects. The purpose of the background therapy is to limit the number of relapses and the progression of the handicap.

Patients and methods: Longitudinal historical perspective study, comparing the clinical, radiological and evolutionary effect of the three interferons (Avonex, rebif and bétaféron) has been done on patients, admitted in neurology department at Tlemcen teaching hospital, who were suffering from remittent recurrent multiple sclerosis. The diagnosis was posed according to McDonald's criteria 2010. The rate of handicap was appreciated by the EDSS (Expanded disability status scale). A brain MRI was done to evaluate the degree of damage.

Results: We collected 45 patients, 15 for each interferon, the sex ratio was 4.52. The reduction of the rate of relapses seems a little more important under the interferon by subcutaneous way (60% for Betaféron and 53.3% for Rebif). The treatment by the three interférons reduces the motor impairment, even so it is noted that treatments taken by subcutaneous way are more effective. (80% for Bétaféron and 73% for Rebif). The interferon- b 1a IM seems to be more tolerated concerning the reaction at the injection's site which represent an important barrier to theobservance and the pursuit of the treatment on the long run. On the other hand, regardless to the side effects, flu-like syndrome (50% for the 3 forms) and headaches were present equally at the 3 interferons.

Conclusion: Our sample is small, because our study was limited by the late introduction of Bétaféron on the Algerian market and to the neurology department at Tlemcen teaching hospital which goes back only to 2012, where as Rebif is used since 2004. An extended and preferably prospective study, on 15 to 20years with a high number of patients is recommended in order to compare the results of the interferons considering the fact that the multiple sclerosis in the Meghreb is considered as aggressive.

Key words: multiple sclerosis, treatment, interferons, tolerance.

ملخص

مقدمة :

التصلب اللويحي مرض مزمن تحريضي ناتج عن اختلال في الجهاز المناعي للإنسان و يشكل السبب الأول للإعاقة الحركية غير الناتجة عن الحوادث لدى الشاب.

يتمثل العلاج الرئيسي في الحد من التآزيمات الدورية وتقدم مستوى الإعاقة.

طرق وتفصيل المرضى:

الدراسة تمت بطريقة رجعية مقارنة للحالات الكلينيكية والراديو لوجيية والتطويرية الخاصة ب 3 أنواع من الأدوية (بيتا فيرون, افونكس و روبيف) لدى المرضى المصابين بهذا المرض. تتبع الحالات المرضية تم عبر الاستشارات الطبية المتخصصة في مصلحة طب الأعصاب لدى المستشفى الجامعي تلمسان. التشخيص الطبي تم حسب خصائص ماكدونالدز لسنة 2010 درجة الإعاقة درست حسب السلم بالإضافة للكشف بالرنين المغناطيسي لتتبع تطور المرض.

النتائج :

لقد تم جمع 45 حالة مرضى والتي قسمت الى 3 مجموعات, 15 حالة لكل نوع من الانتريفرون. نسبة الجنس كانت 5.42 ولقد لوحظ انخفاض في عدد التآزيمات لدى مجموعة الدواء الموجه للحقن تحت الجلدية, أيضا العلاج بالدواء المخصص أدى إلى انخفاض في درجة الإعاقة الحركية ومنه نستنتج أن الدواء الموجه بالحقن تحت الجلد ذو نتيجة جيدة. الحقن العضلية تمثل وسيلة جيدة لتجاوز حالات الحساسية الموضعية الناتجة عن الحقن الأخرى ومنه المقدره على متابعة تطور العلاج في المدى الطويل. لكن في ما يخص الآثار و الأعراض الجانبية غير المرغوبة فيها نلاحظ ارتفاع نسبة الإصابات بالرشح والزام بنسبة 50% للحالات الثلاثة وأيضا الصداع والام الرأس.

الخاتمة :

دراستنا كانت صغيرة من حيث العدد وهذا راجع لوصول وإدماج متأخر لبيتا فيرون في سوق الأدوية الجزائرية وبالأخص في مصلحة الأعصاب بالمستشفى الجامعي بتلمسان والذي يرجع لسنة 2012 ومنهم يرجى إجراء دراسات أخرى على مدى 15 أو 20 سنة مقبلة وتشمل عدد اكبر من المرضى و من الأفضل أن تكون مستقبلية لإتاحة مقارنة النتائج للعلاجات المقدمة خاصة و أن هذا المرض يعتبر أكثر خطورة وعدوانية في منطقة المغرب العربي.

الكلمات الرئيسية:

التصلب اللويحي، العلاج، الانتريفرون، التحمل.

Résumé

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une affection auto immune inflammatoire chronique et invalidante, c'est la première cause non traumatique de handicap moteur acquis chez le sujet jeune. Le traitement de fond a pour but de limiter le nombre de poussées et la progression du handicap.

Patients et méthodes: Etude longitudinale historico-prospective comparant l'effet clinique, radiologique et évolutif des trois interférons (Avonex, Rebif et Betaféron) chez les patients atteints de SEP récurrente rémittente, admis et suivis en consultation au service de neurologie CHU Tlemcen. Le diagnostic était posé selon les critères de Mc Donald 2010. Le taux de handicap était apprécié par l'EDSS (Expanded Disability Status Scale). Une IRM cérébrale était effectuée pour apprécier la charge lésionnelle.

Résultats: Nous avons collecté 45 patients ,15 pour chaque interféron, le sexe ratio était de **5,42**. La réduction du taux de poussées semble un peu plus importante sous interféron par voie sous-cutanée (60 % pour Betaféron et 53.3% pour Rebif). Le traitement par les trois interférons réduit l'incapacité motrice, néanmoins on note que les traitements administrés par voie sous cutanée sont plus efficace (80%pour Betaféron et 73% pour Rebif). L'interféron-b 1a IM paraît mieux toléré en ce qui concerne les réactions au site d'injection qui représentent une barrière importante à l'observance et à la poursuite du traitement dans le long terme. Par contre en ce qui concerne les effets secondaires, le syndrome pseudo grippal (50% pour les 3 formes) et les céphalées étaient présent de façon égale chez les 3 interférons,

Conclusion: Notre échantillon est petit ,car notre étude a été limitée par l'introduction tardive du Betaféron sur le marché algérien et au service de neurologie du CHU Tlemcen qui date seulement de 2012,alors que le Rebif est utilisé depuis 2004.Une autre étude plus étendue sur 15 ou 20 ans, avec un nombre élevé de patients et de préférence prospective serait souhaitable afin de comparer les résultats des interférons vu que la SEP maghrébine est considérée comme agressive .

Mots clés: sclérose en plaques, traitement, interférons, tolérance