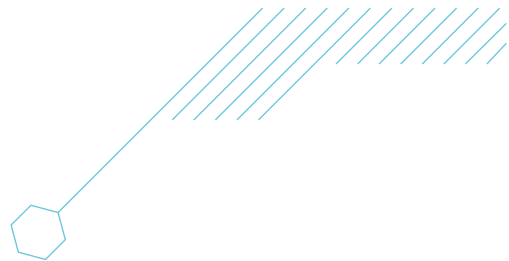


# La sclérose en plaques

## au stade précoce (CIS)



**N. HECHAM<sup>(1)</sup> ; K. BEGHDAI<sup>(2)</sup> ;  
S. NOUIOUA<sup>(1)</sup> ; L. AIT AISSA<sup>(1)</sup> ;  
M. KEDIHA<sup>(1)</sup> ; S. ASSAMI<sup>(1)</sup> ;  
A. BENDIB<sup>(2)</sup> ; L. ALI PACHA<sup>(1)</sup> ; M. TAZIR<sup>(1)</sup>.**

(1) Service de neurologie,

(2) Service d'imagerie médicale,  
CHU Mustapha Bacha, Alger

### Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est l'affection neurologique chronique évolutive et handicapante la plus fréquente du SNC. La première poussée de la SEP est dénommée syndrome cliniquement isolé (SCI ou CIS). Le but de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques et évolutives à court terme des patients vus au stade précoce de la maladie. Parmi les 127 patients recrutés, 107 étaient des femmes soit 84%. L'âge moyen des patients à la survenue du premier événement clinique était de 32,5 ans (IC 95% = [30,7- 34,2]). Le mode début mono symptomatique a été retrouvé chez 101 patients (79,5%). Les signes cliniques de début sont dominés principalement par les troubles moteurs dans 44,1% des cas, les troubles sensitifs dans 34,6%, les signes cérébelleux dans 28,3%, la névrite optique rétrobulbaire dans 23,6% et les troubles du tronc cérébral dans 19,7% des cas. 67,7% des patients ont présenté un 2<sup>ème</sup> événement clinique dont la majorité (72,1%) durant la première année. Et le délai médian entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> événement était de 17 mois (95%CI = [13,72 - 20,27]). L'analyse par régression logistique multiple n'a révélé aucun facteur démographique ou clinique prédictifs dans la survenue du 2<sup>ème</sup> événement. L'IRM cérébrale de début répondait aux critères de Barkhof dans 94% des cas. Et l'IRM médullaire faite chez 49 patients a montré des anomalies dans 71% des cas. L'IRM cérébrale de contrôle réalisée 03 mois après l'IRM de référence chez 101 patients a confirmé la dissémination temporelle dans 54,45% des cas, avec l'apparition de nouvelles lésions T2 dans 38% des cas et de nouvelles lésions actives dans 25% des cas. 87 patients avaient reçu précocement un traitement par immunomodulateurs (interférons) après avoir posé le diagnostic de SEP dans un délai moyen de 6,6 mois (95% CI = 5,33 - 7,87). Les caractéristiques cliniques des patients étaient semblables à celles des cohortes rapportées dans la littérature et aucune association n'a été retrouvée entre l'âge, le sexe, la présence de BOC, les signes cliniques et la survenue d'un 2<sup>ème</sup> événement clinique. Nous avons constaté une réduction de 41,2 % du taux de poussées (TAP) après 1 an de traitement, 61 patients ont dépassé 2 ans de traitement et 57,4% étaient libres de poussées. Pour l'EDSS, il n'y avait pas de différence significative entre l'EDSS avant et après traitement, néanmoins 70,5 % des patients avaient une stabilisation ou une amélioration de leur handicap.

Il est impossible de déterminer précisément le pronostic pour un patient donné au début de la maladie à l'aide de marqueurs cliniques. Néanmoins, nos données confirment l'effet positif des DMT dans les formes rémittentes et sont conformes aux résultats des études précédentes.

#### >>> Mots-clés :

CIS, SEP, IRM, Immunomodulateurs, évolution.

## Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic progressive neurological disease and the most frequent CNS disabling. The first episode of MS is called clinically isolated syndrome (CIS). The purpose of this study was to describe the clinical and evolutionary characteristics in the short term of the patients seen in the early stage of the disease. Among the 127 recruited patients, 107 (84%) were women. The mean age of onset was 32.5 years (95% CI = [30,7- 34,2]). The onset mode was mono symptomatic in the majority (79,5%) and signs were dominated by motor disorders (44,1% of cases). 67,7% of patients had presented a second clinical event with a majority (72,1%) during the first year. The median time between the first and the second event was 17 months (95% CI = [13,72 to 20,27]). Multiple logistic regression analysis revealed no predictive clinical or demographic factor in the occurrence of the second event. The early brain MRI responded to Barkhof criteria in 94% of patients. In addition, the medullary MRI performed in 49 patients showed abnormalities in 71% of cases. A little more than half of our patients (54,45%) were converted to radiological SEP at their second MRI scan performed 3 months after reference MRI. Among these patients 38% had new T2 lesions and 25% had new enhancing lesions after gadolinium injection. 87 patients had received early treatment with immunomodulators (interferon) after being diagnosed with MS within an average of 6.6 months. We found a 41,2% reduction in relapse rate after 1 year of treatment, 61 patients exceeded 2 years of treatment and 57,4% were free of relapses. For the EDSS, there was no significant difference between the EDSS before and after treatment, however, 70,5% of patients had stabilization or reduction of their disability. It is impossible to determine precisely the prognosis for a given patient at the beginning of the disease using clinical markers. Nevertheless, our data confirm the positive effect of early DMT in RR MS in accordance with previous studies.

### >>> Key-words :

CIS, MS, MRI, immunomodulators, evolution

## Introduction :

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique du système nerveux central caractérisée par la survenue de lésions de démyélinisation multifocales, une réaction inflammatoire et une atteinte axonale précoce. C'est une maladie hétérogène dans ses symptômes, dans son évolution générale et dans son pronostic fonctionnel [1,2]. Du fait de la dissémination spatiale des lésions au sein du SNC, la symptomatologie de la SEP est extrêmement variée. Cette variété s'exprime tant dans les manifestations initiales que dans l'évolution de la maladie et ses conséquences [3].

La première poussée de la maladie est dénommée syndrome cliniquement isolé (*SCI ou CIS pour Clinically Isolated Syndrome*) et elle est monosymptomatique (50 à 70% des cas) ou polysymptomatique. Selon les études et les pays, la présentation clinique varie mais globalement les symptômes sensitifs (45 %), moteurs (20 %) et visuels (17 %) sont les plus fréquents et représentent plus de 70% des tableaux cliniques initiaux [4], par ailleurs, il existe d'autres symptômes ou signes moins perceptibles (dépression, fatigue, etc.), qui peuvent passer inaperçus et qui ne seront diagnostiqués que de manière rétrospective [5,6]. 85% des patients qui ont une SEP ont débuté leur

maladie par un SCI. Par ailleurs, la SEP est variable d'un patient à un autre ; en effet, plus de la moitié d'entre eux évoluent vers un handicap après 15 à 20 ans d'évolution. Dans les études cliniques sur le court terme (deux ans), le risque de nouvelles poussées varie de 17% à 45% suivant les critères d'inclusion des patients. Le risque le plus faible est celui des patients atteints de NORB et le plus élevé est celui des patients atteints de SCI multifocal avec de multiples lésions à l'IRM [7]. Plusieurs études ont été réalisées pour rechercher les facteurs prédictifs cliniques de conversion du SCI en SEP. Cependant, la plupart de ces études ont été faites dans les populations de l'Europe et d'Amérique du nord [8,9].

Enfin, les caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP diffèrent selon les populations étudiées. Récemment au Maghreb, un profil évolutif particulièrement sévère a été démontré dans plusieurs études au Maroc, en Tunisie et en Algérie [10,11,12,13,14]. Certaines de ces études ont porté sur des cohortes multicentriques, révélant une évolution rapide de la maladie vers le handicap. Concernant l'évolution à court terme des CIS, aucune étude n'a été réalisée en Algérie en dehors de celle de Beghdadi [15].

## Patients et méthodes :

Le recrutement des patients s'effectuait de Juillet 2012 à juillet 2016 à la consultation hebdomadaire de SEP multidisciplinaire du CHU Mustapha. Les patients étaient ensuite répertoriés au fur et à mesure, sur une base de données comportant les éléments cliniques avec l'évaluation du handicap en utilisant l'EDSS<sup>[16]</sup>, les éléments paracliniques, évolutifs et les thérapeutiques de fond utilisées. Sont inclus dans l'étude tous les patients ayant présenté des symptômes compatibles avec une maladie inflammatoire démyélinisante dont le diagnostic correspondait à celui de SEP, et SEP possible, selon la classification de Mc Donald (2005 et 2010)<sup>[18,19]</sup>. La catégorie « SEP » possible incluait les patients ayant présenté un épisode clinique isolé (CIS) compatible avec une SEP sans les critères de dissémination temporelle et/ou spatiale. Durant le suivi nous avons colligé 400 patients dont 127 ont été vus au stade précoce de la maladie (CIS correspondant à la première poussée de SEP). Tous les patients ont été suivis durant une année et plus ; ils ont tous eu une IRM cérébrale complétée ou non d'une IRM médullaire. Une IRM cérébrale de contrôle a été réalisée à 3 mois après l'IRM de base chez les patients ayant présenté un seul événement neurologique très suggestif de SEP. Dans notre travail, nous avons décrit les caractéristiques cliniques de ces derniers, soit des 127 patients vus au stade précoce de la maladie. Nous avons essayé de rechercher le délai entre les 2 premières poussées, avec l'identification des facteurs prédictifs cliniques du risque de survenue d'un 2<sup>ème</sup> événement clinique. Et enfin, nous avons évalué la réponse à court terme des traitements immunomodulateurs en se basant sur la réduction du taux de poussées et sur l'absence de la progression du handicap (EDSS).

Les méthodes statistiques appliquées sont le test de Khi2 et de Fischer pour la comparaison des variables qualitatives. La probabilité de la survenue du 2<sup>ème</sup> événement a été calculée par la méthode de Kaplan Meier. L'analyse multivariée a été utilisée afin d'étudier l'interrelation entre plusieurs variables et d'estimer le ou les facteurs de risque les plus prédictifs pour l'ensemble des analyses effectuées. Une valeur du seuil de significativité p du test < 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été menées sur les logiciels « SPSS version 19 » et « Med Calc Statistical Software version 14.8.1 ».

## Résultats :

### 1. Caractéristiques démographiques de la cohorte de patients CIS :

Parmi les 127 patients recrutés, 107 étaient des femmes soit 84%. L'âge moyen des patients à la survenue du premier événement clinique était de 32,5 ans (IC 95% = [30,7- 34,2]) avec un minimum de 14 ans, un maximum de 56 ans et un âge médian de 33 ans (tableau 1). La durée de la maladie (depuis l'apparition des premiers symptômes jusqu'au dernier examen) varie entre 1 et 4 ans avec une médiane de 3 ans. Le délai diagnostic varie entre 1 et 9 mois avec une moyenne de 4,09 mois (IC 95%= [3,64-4,55]) et une médiane de 4 mois. Chez 100 patients (79%), le diagnostic a été retenu dans les 3 à 6 mois après le début de la maladie.

Caractéristiques	No = 127 patients
Sexe n (%)	
Hommes	20 (15,8)
Femmes	107 (84,2)
Age de début (ans)	
Moyenne	32,48 (95%CI= 30,7-34,2)
Extrêmes	14- 56
Durée de la maladie (ans)	2,74 (95%CI= 2,54-2,94)
Délai diagnostic (mois)	4,09 (95%CI= 3,64-4,55)
Intervalle P1-P2 (Kaplan Meier) (mois)	
Moyenne	26,8 (95%CI = 22,74-30,85)
Médiane	17 (95%CI = 13,72-20,27)
Interféron No	87
Délai du TRT moyenne (mois)	6,6 ± 5,94
Durée du TRT moyenne (ans) (extrême)	1,99 ± 0,8 (1-4)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients vus au stade de CIS

Le mode de début monosymptomatique a été retrouvé chez 101 patients (79,5%). Les signes cliniques de début sont dominés principalement par les troubles moteurs chez 56 patients (44,1%), les troubles sensitifs chez 44 patients (34,6%), les signes cérébelleux chez 36 patients (28,3%), la névrite optique rétrobulbaire chez 30 patients (23,6%) et les troubles du tronc cérébral chez 25 patients (19,7%).

• **Le délai de survenue du 2<sup>ème</sup> événement :**

Parmi les 127 patients, 86 (67,7%) ont présenté un 2<sup>ème</sup> événement clinique dont la majorité (72,1%) durant la première année. 21 patients (24,4%) durant la 2<sup>ème</sup> année et 3 patients seulement (3,5%) ont eu un 2<sup>ème</sup> événement après la troisième année. La probabilité de la survenue du 2<sup>ème</sup> événement a été calculée par la méthode de Kaplan Meier. Le délai médian entre P1-P2 était de 17 mois (95% CI = [13,72 – 20,27]) (figure 1). L'analyse multivariée a été utilisée afin d'étudier l'interrelation entre plusieurs variables et d'estimer le ou les facteurs de risque les plus prédictifs. Les variables incluses ont été : l'âge de début, le sexe, les signes cliniques de début (troubles moteurs, cérébelleux, l'atteinte du TC et l'atteinte polysymptomatique) et la présence de bandes oligoclonales dans le LCR. L'analyse par régression logistique multiple n'a révélé aucun facteur démographique ou clinique prédictif dans la survenue du 2<sup>ème</sup> événement.

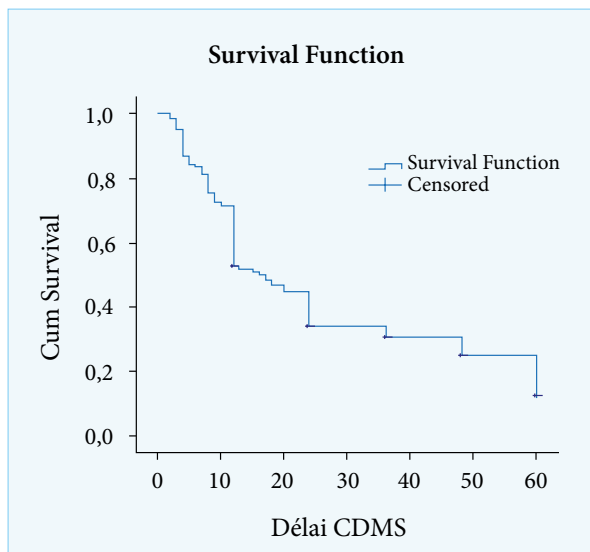


Figure 1 : Courbe de survie du délai médian de survenue du 2<sup>ème</sup> événement

• **IRM cérébrale et médullaire :**

L'IRM cérébrale de début répondait aux critères de Barkhof chez 119 patients soit 94%. L'IRM médullaire faite chez 49 patients a montré des anomalies chez 35 patients (71%), et était normale chez 14 patients (29%). L'IRM cérébrale de contrôle réalisée 03 mois après l'IRM de référence faite chez 101 patients a

confirmé la dissémination temporelle chez 55 patients (54,45%), avec l'apparition de nouvelles lésions T2 chez 39 patients (38%) avec de nouvelles lésions actives chez 26 patients (25%).

• **Étude du LCR :**

Les bandes oligoclonales BOC étaient présentes chez 98 patients (78,4%).

**2. Évaluation du traitement par interféron :**

87 patients avaient reçu un traitement par immunomodulateurs (interférons) après avoir posé le diagnostic de SEP dans un délai moyen de 6,6 mois (95% CI = 5,33 – 7,87) avec un minimum de 1 mois et un maximum de 24 mois. La durée moyenne de traitement était de 1,99 ans (95% CI = 1,82 – 2,16) avec des extrêmes allant de 1 à 4 ans. 61 patients (70%) avaient une durée de traitement supérieure ou égale à 2 ans.

**2.1. Évaluation du nombre de poussées :**

Nous avons constaté une réduction de 41,2 % du taux de poussées (TAP) après 1 an de traitement. Concernant l'EDSS, il n'y avait pas de différence significative entre l'EDSS avant et après traitement (Tableau 2).

	Avant traitement	Après traitement	P valeur
<b>Taux annuel de poussées</b>	1,31 ± 0,05	0,54 ± 0,08	0,001
<b>EDSS</b>	1,56 ± 0,90	1,55 ± 0,12	0,915

Tableau 2 : Réponse au traitement des 87 patients traités

Sur les 87 patients, 61 ont dépassé 2 ans de traitement : 35 (57,4%) étaient libres de poussées, 23 (37,7%) avaient fait entre 1 et 2 poussées et 3 patients seulement (4,9%) avaient fait plus de 2 poussées (Tableau 3).

Nombre de poussées	Avant traitement	2 ans après traitement
0		35 (57,4%)
1	41 (67,2%)	18 (29,5%)
2	20 (32,8%)	5 (8,2%)
>2		3 (4,9%)

Tableau 3 : Évaluation du taux de poussées après 2 ans de traitement

## 2.2. Évaluation du score EDSS :

Le tableau 4 résume l'évolution des scores EDSS à moyen terme (à 1 an puis à 2 ans). Une stabilité correspondait à une fluctuation du score de plus ou moins 0,5 point au maximum. L'aggravation du score EDSS correspondait à une augmentation persistante d'au moins 1. Une amélioration correspondait à une diminution d'au moins 1 point du score EDSS.

	Stable	Amélioration	Aggravation	Total
1 an	38 (43,7%)	27 (31%)	22 (25,3%)	87
> 2 ans	25 (41%)	18 (29,5%)	18 (29,5%)	61

Tableau 4 : Synthèse de l'évolution des scores EDSS à 1 an puis à 2 ans

De façon globale, à 2 ans, 70,5 % des patients avaient une stabilisation ou une amélioration de leur handicap. (Tableau 4)

## Discussion :

Les caractéristiques cliniques des patients étaient semblables à celles des cohortes rapportées dans la littérature. L'âge moyen de notre série était de 32,5 ans, comparé à 32,6 ans dans l'étude menée par Liu [20], 29 ans dans l'étude de Wing [21] et 25,5 ans dans l'étude réalisée par Alroughani et al. en 2012 [22]. Dans la présente étude, 67,7% des patients ont présenté un 2ème événement clinique pendant la période de suivi. D'Alessandro et al [9], Alroughani et al [23] et Ruet et al [24], ont rapporté la probabilité de survenue à 2 ans, d'un 2ème événement clinique à 36%, 60,8% et 53,5% respectivement. Tous étaient au-dessous du taux de 77% observé dans le groupe traité par placebo dans l'étude de l'essai CHAMPS en 2002 [25]. La majorité de nos patients étaient des femmes, mais concernant le sexe il n'y avait pas de différence dans le taux de ceux qui ont fait un 2ème événement clinique et ceux qui ne l'ont pas fait, confirmant les données déjà publiées par Alroughani en 2012 [23] et Mowry et al en 2009 [26]. L'identification des facteurs prédictifs du risque de survenue d'un 2ème événement clinique peut être bénéfique, surtout sur le plan thérapeutique, car il a été démontré qu'un traitement précoce pourrait retarder dans le temps la survenue d'un 2ème événement clinique et réduire ainsi la fréquence de conversion des CIS en SEP cliniquement définie [27,28,29].

Diverses études ont été menées pour identifier ces facteurs de risque. Cependant, la plupart de ces études ont été faites dans les populations de l'Europe et d'Amérique

du nord [310,308]. La majorité des études ont consisté en une analyse rétrospective. Les données prospectives disponibles à ce jour ont été obtenues à partir de quelques séries de cohortes hospitalières et des études d'essais cliniques randomisés [27,28,29]. La majorité des patients soit 62 (72,1%) ont présenté un 2ème événement durant la première et la deuxième année avec un délai médian de 17 mois. Ce délai est proche de celui rapporté dans les autres études. Beghdadi avait retrouvé dans son travail de thèse que le délai écoulé entre le premier événement clinique et la conversion en SEP était de 24 mois [15].

Dans l'étude d'Alroughani, la plupart des patients ont présentés un 2ème événement entre 3 et 19 mois [23]. En France, Confavreux et al. en 2003 [30] qui ont étudié l'histoire naturelle de 1.215 patients, ont constaté que le délai médian d'un 2ème événement clinique était de 21 mois. En 2011, Ruet a retrouvé un délai moyen de 15 à 17 mois [24]. Debouverie et al. ont rapporté un délai entre les 2 premières poussées court chez les patients originaires du Maghreb par rapport aux Européens [31]. Les signes cliniques de début ne semblent pas affecter le délai de survenue d'un 2ème événement clinique. Les essais cliniques effectués sur les patients CIS n'ont pas montré de différences dans les signes cliniques de début et l'apparition d'un 2ème événement clinique [32] [27] [28] [33].

Tintoré et coll. ont constaté que les facteurs démographiques et cliniques sont des facteurs à impact faible pour développer un 2ème événement [34]. Dans certaines études, quelques signes cliniques de début ont été associés à la survenue précoce d'un 2ème événement. Ainsi, dans l'étude de Ruet et al. [24], l'atteinte sphinctérienne était le seul signe clinique de début constituant un facteur de risque d'un 2ème événement. Dans l'étude de Wing et al. [21], les patients ayant présenté au début une atteinte cérébelleuse, avaient une tendance à avoir un 2ème événement dans un intervalle de temps plus court.

Dans notre étude, aucune association n'a été retrouvée entre l'âge, le sexe, la présence de BOC et la survenue d'un 2ème événement clinique. Alroughani et al. [23] ont rapporté que l'âge de début jeune était un facteur prédictif de la survenue d'un 2ème événement dans les 2 ans. Concernant la présence de BOC, aucune différence significative n'a été retrouvée entre la présence ou l'absence de BOC et le délai de survenue d'un 2ème événement dans 2 études récentes [20,21]. Beghdadi [15] a retrouvé dans son étude que tous les paramètres IRM (le nombre de lésions T2, la topographie et l'activité lésionnelle), avaient une valeur prédictive positive dans la conversion du SCI en SEP selon les critères de Mc

Donald, augmentant significativement le risque d'une deuxième poussée. De ce fait, l'IRM est actuellement l'outil le plus puissant pour prédire la conversion en SEP cliniquement définie<sup>[34]</sup>.

Dans notre travail comme dans l'étude de Beghdadi<sup>[15]</sup>, l'IRM cérébrale de début était pathologique dans tous les cas et répondait aux critères de Barkhof chez 94% des patients. Un peu plus de la moitié de nos patients (54,45%) se sont convertis en SEP radiologique à leur 2<sup>ème</sup> IRM de contrôle réalisée 3 mois après l'IRM de référence, dont 38% avaient de nouvelles lésions T2 et 25% avaient de nouvelles lésions rehaussées après injection de gadolinium.

L'application des critères de Mc Donald de dissémination dans le temps et dans l'espace a certainement influencé la forte proportion de SEP radiologiques. Gómez-Moreno et al. ont appliqué la version révisée de 2010 des critères de Mc Donald sur 67 CIS ; après moins de 2 ans de suivi, 74% ont développé une SEP radiologique. Ils ont conclu que le critère DIT à l'aide d'une IRM unique pourrait améliorer la précision du diagnostic précoce de la SEP dans ce groupe de patients présentant un seul événement clinique<sup>[35]</sup>. Dans l'étude d'Alroughani et al.<sup>[23]</sup>, 37 patients sur 59 ont développé une SEP radiologique sur une IRM de contrôle réalisée entre 3 et 6 mois après l'IRM de référence.

Il convient de noter que la plupart des études sont en accord avec la notion que l'impact des immunomodulateurs actuels appelés par les anglophones « *Disease Modifying Treatment (DMT)* » est probablement le résultat de la réduction de l'effet anti-inflammatoire au début de la maladie plutôt d'un effet sur la progression<sup>[36,37]</sup>. Les caractéristiques des patients étaient semblables à celles des cohortes rapportées dans la littérature en ce qui concerne le taux annuel de poussées (TAP), et la proportion des répondeurs (environ 60%)<sup>[38,39]</sup>. En basant la réponse du traitement sur la réduction du taux de poussées et sur l'absence de la progression du handicap (EDSS), environ 70,5% de nos patients ont eu une stabilisation ou une amélioration de leur handicap et 57,4% étaient libres de poussées après 2 ans de traitement. Nos données confirment l'effet positif des DMT dans les formes rémittentes documentées par les essais cliniques et sont conformes aux résultats des études précédentes. En fait, le pourcentage des répondeurs était proche de celui rapporté par Waubant et al.<sup>[38]</sup> (68,3%), Portaccio et al.<sup>[40]</sup> (72%) et un peu plus faible que celui de Fromont et al.<sup>[41]</sup> qui était de 87%. En pratique, les interférons ne réduisent pas le taux de poussées à 100%, et les critères

de réponse au traitement basé sur les poussées ont des limites. Dans la SEP, il y a une réduction spontanée du nombre de poussées dans le temps<sup>[30]</sup>. Cependant dans notre étude, les patients sont nouvellement diagnostiqués avec une courte durée de la maladie, ce qui pourrait limiter l'impact de ce biais sur nos résultats. Ainsi, l'évaluation de ces traitements devrait se faire aussi sur les données d'imagerie. Ces données nous manquaient et devraient être prises en compte dans de futurs travaux.

## Conclusion :

Il est impossible de déterminer précisément le pronostic pour un patient donné au début de la maladie à l'aide de marqueurs cliniques<sup>[42,43]</sup>. La même chose s'applique probablement à la réponse aux traitements<sup>[44]</sup>. Néanmoins, nos données confirment l'effet positif des DMT dans les formes rémittentes et sont conformes aux résultats des études précédentes. D'autres marqueurs non cliniques, tels que ceux donnés par l'IRM et surtout les marqueurs pharmacogénétiques pourraient aider à répondre à la question. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour mieux identifier les patients qui répondent au traitement, en intégrant la clinique, l'IRM et les marqueurs pharmacogénétiques.

## Date de soumission :

15 Novembre 2017

## Références

1. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: McAlpine's multiple sclerosis - 4th edition. Compston A ed. London: Churchill Livingstone Elsevier. 2006; p. 138-276.
2. Confavreux C, Compston, A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, McAlpine's Multiple Sclerosis. 4th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2006: 183-272.
3. Ouallet JC; Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC-Neurologie 1. 2004; 415-457.
4. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. Semin Neurol. 1998; 18(3):301-7. Review.
5. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2007 Dec;14(12):1338-43.
6. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Apr; 76(4):469-75.
7. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 2005; 4:281-8.
8. Ruet A, Deloire MS, Ouallet JC, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. Mult Scler. 2011 Mar; 17(3):312-8
9. D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, Baldin E, Granella F, et al. Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a

- 4-year prospective study. *J Neurol*. 2013 Jun; 260(6):1583-93.
10. Barka Z. Prévalence, formes cliniques, évolution, et traitement de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat en sciences médicales (2013). Faculté de médecine de Tlemcen.
11. Araqi-Houssaini A, Lahlou I, Benkadir Y, Elotmani H, Hajjaj I, et al. Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients. *Mult Scler* 2014 May; 20(6):764-5.
12. Hecham N, Nouioua S, Sifi Y, Toubal N, Aissa LA et al. Multiple sclerosis: progression rate and severity in a multicenter cohort from Algeria. *Mult Scler*. 2014 Dec; 20(14):1923-4.
13. Sidhom Y, Damak M, Riahi A, Hizem Y, Mrissa R, et al. Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: do we really have a more aggressive disease course? *J NeurolSci*. 2014 Aug 15; 343(1-2):110-4.
14. Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter. *Neurology*. 2017 Mar 28; 88(13):1218-1225.
15. Baghdadi K. Apport de l'imagerie par résonance magnétique conventionnelle dans le syndrome clinique isolé suggestif de la première poussée de la sclérose en plaques. Thèse de doctorat en sciences médicales faculté de médecine d'Alger (2016).
16. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov; 33(11):1444-52.
17. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005 Apr 12; 64(7):1144-51.
18. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria». *Ann Neurol*. 2005 Dec; 58(6):840-6. Review
19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb; 69(2):292-302
20. Liu Y, Duan Y, Yu C, Qin W, Chen H, Dong H, Ye J, Butzkueven H, Li K. Clinical isolated syndrome: a 3-year follow-up study in China. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Oct; 113(8):658-60.
21. Wing AC, Vasconcelos CC, Calvet J, Papais-Alvarenga RM, Thuler LC. Risk factors for conversion to clinically defined multiple sclerosis after clinically isolated syndrome in a racially mixed Brazilian cohort. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 Jul; 146:40-4.
22. Alroughani R, Ashkanani A, Lamdhade S: Clinical characteristics of multiple sclerosis in Kuwait: data from the new MS registry of Amiri Hospital. *Int J Neurosci* 2012; 122: 82.
23. Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF. Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria. *ISRN Neurol*. 2012; 2012:792192.
24. Ruet A, Deloire MS, Ouallet JC, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. *Mult Scler*. 2011 Mar; 17(3):312-8.
25. Predictors of short-term disease activity following a first clinical demyelinating event: analysis of the CHAMPS placebo group. *Mult Scler*. 2002 Oct; 8(5):405-9.
26. Mowry EM, Pestic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol*. 2009 Jul; 256(7):1061-6.
27. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001 May 19; 357(9268):1576-82.
28. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Momiola L, Bajenaru O, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 31; 374(9700):1503-11.
29. Freedman MS. Evidence for the efficacy of interferon beta-1b in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis in individuals with clinically isolated syndrome. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014 Nov; 7(6):279-88.
30. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126(Pt 4):770-82.
31. Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S, et al. More severe disability of North Africans vs Europeans with MS in France. *Neurology* 2007; 68(1): 29-32.
32. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28; 343(13):898-904.
33. Nielsen JM, Pohl C, Polman CH, Barkhof F, Freedman MS, et al. MRI characteristics are predictive for CDMS in monofocal, but not in multifocal patients with a clinically isolated syndrome. *BMC Neurol*. 2009 May 20; 9:19.
34. Tintoré M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 Jul; 138(Pt 7):1863-74.
35. Gómez-Moreno M, Díaz-Sánchez M, Ramos-González A et al. Application of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Spanish cohort of patients with clinically isolated syndromes. *MultScler*. 2012 Jan; 18(1):39-44.
36. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2012 Jul 18; 308 (3):247-56.
37. Healy BC, Engler D, Gholipour T, Weiner H, Bakshi R, Chitnis T. Accounting for disease modifying therapy in models of clinical progression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Apr 15; 303 (1-2):109-13.
38. Waubant E, Vukusic S, Gignoux L, Dubief FD, Achiti I, et al. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology*. 2003 Jul 22; 61(2):184-9.
39. Villoslada P, Oksenberg JR, Río J, Montalban X. Clinical characteristics of responders to interferon therapy for relapsing MS. *Neurology*. 2004 May 11; 62(9):1653.
40. Portercaccio E, Zipoli V, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Response to interferon-beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparison of different clinical criteria. *Mult Scler*. 2006 Jun; 12(3):281-6.
41. Fromont A, Debouverie M, Le Teuff G, Quantin C, Binquet C, Moreau T. Clinical parameters to predict response to interferon in relapsing multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2008; 31(3):150-6.
42. Moreau T, Confavreux C. [Can the prognosis of multiple sclerosis be predicted?]. *Pathol Biol (Paris)*. 2000 Mar; 48(2):132-8. Review.
43. Sartori A, Abdoli M, Freedman MS. Can we predict benign multiple sclerosis? Results of a 20-year long-term follow-up study. *J Neurol*. 2017 Jun; 264(6):1068-1075.
44. Río J, Auger C, Rovira À. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May; 27(2):277-287

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION :

**Betaferon®** Interferon beta 1b rec Poudre et solvant pour solution injectable **1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT** Betaferon® 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Interféron  $\beta$ -1b recombinant\* effets 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) par ml de solution reconstituée. Un flacon de Betaferon® contient 300 microgrammes d'interféron  $\beta$ -1b recombinant (9,6 millions d'UI). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. \* produit par génie génétique à partir d'une souche d'Escherichia coli. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre stérile de couleur blanche à blanc cassé. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** 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 (voir rubrique 5.1). -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. produit par génie génétique à partir d'une souche d'Escherichia coli. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Betaferon doit être instauré sous le contrôle de médecins spécialisés en neurologie. Posologie Adultes La dose de Betaferon recommandée est de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 mL de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours (voir rubrique 6.6). Population pédiatrique Aucune étude clinique ou pharmacocinétique n'a été réalisée chez l'enfant ou l'adolescent. Cependant, quelques données publiées suggèrent que le profil de sécurité de Betaferon chez l'adolescent âgé de 12 à 16 ans traité par 8,0 millions d'UI, en sous-cutanée un jour sur deux, est comparable à celui observé chez l'adulte. Il n'existe pas d'information chez l'enfant de moins de 12 ans. Par conséquent, Betaferon ne doit pas être utilisé dans cette population. Il est généralement recommandé de pratiquer une augmentation progressive de dose au début du traitement. La dose initiale est de 62,5 microgrammes (0,25 mL) en injection sous-cutanée tous les deux jours ; cette dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 250 microgrammes (1,0 mL) administrés tous les deux jours (voir tableau A). La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. Pour obtenir une efficacité satisfaisante une dose de 250 microgrammes (1,0 mL) tous les deux jours devra être atteinte. Tableau A : Schéma d'augmentation progressive de dose \*

Jour de traitement	Dose		Volume	
1, 3, 5	62,5	microgrammes	0,25	ml
7, 9, 11	125	microgrammes	0,5	ml
13, 15, 17	187,5	microgrammes	0,75	ml
19, 21, 23 et les jours suivants	250	microgrammes	1,0	ml

\* La période d'augmentation progressive de dose peut être ajustée en cas d'événement indésirable significatif. La dose optimale n'a pas été clairement déterminée. En l'état actuel des connaissances, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités (voir rubrique 5.1). On dispose de données de suivi dans les conditions d'un essai clinique contrôlé pour une période maximale de 5 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente-récurrente et pour une période maximale de 3 ans chez des patients atteints de sclérose en plaques secondairement progressive. Pour la forme rémittente-récurrente, l'efficacité de Betaferon a été démontrée sur les 2 premières années. Les données disponibles au cours des 3 années suivantes sont en faveur d'un maintien de l'efficacité de Betaferon sur l'ensemble de cette période. Chez les patients présentant un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, la conversion en une sclérose en plaques cliniquement définie a été significativement retardée sur une période de cinq ans. Le traitement n'est pas recommandé en cas de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente avec moins de 2 poussées dans les 2 années précédentes ou de forme secondairement progressive ne s'étant pas avérée évolutive au cours des 2 dernières années. Il convient d'arrêter le traitement chez les patients non répondeurs, par exemple dans les situations suivantes : progression constante du score EDSS pendant 6 mois, recours à au moins 3 cures de corticoïdes ou d'ACTH en un an de traitement par Betaferon. Mode d'administration Pour injection sous-cutanée. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** -Initiation du traitement au cours de la grossesse (voir rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement »). Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'interféron  $\beta$  naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients. Patient présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables »). -Décompensation d'une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Affections du système immunitaire L'administration de cytokines chez des patients porteurs d'une gammapathie monoclonale préexistante a été associée à un syndrome de fuite capillaire avec symptomatologie de type choc et issue fatale. Affections gastro-intestinales Outre les examens de laboratoire normalement requis pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, une numération formule sanguine complète, une formule leucocytaire et une numération plaquettaire, ainsi que des analyses de biochimie sanguine, notamment des examens de la fonction hépatique (par exemple ASAT (SGOT), ALAT (SGPT) et  $\gamma$ -GT), sont recommandées avant l'instauration du traitement, régulièrement après introduction du traitement par Betaferon puis périodiquement en l'absence de symptômes cliniques. Les patients ayant une anémie, une thrombocytopenie, une leucopénie (isolées ou associées entre elles) nécessiteront éventuellement un suivi plus étroit de la numération-formule sanguine avec formule leucocytaire et numération plaquettaire. Les patients développant une neutropénie devront être étroitement surveillés et une fièvre ou une infection devra être recherchée. Des cas de throm-

bocytopenies avec diminution importante de la numération plaquettaire ont été rapportés. Affections hépatobiliaires Une élévation asymptomatique des transaminases sériques, dans la plupart des cas légère et transitoire, s'est produite très fréquemment chez les patients traités par Betaferon au cours des essais cliniques. Comme pour les autres interférons  $\beta$ , des atteintes hépatiques graves, y compris des cas d'insuffisance hépatique, ont été rapportés rarement chez les patients traités par Betaferon. Les événements les plus graves se sont souvent produits chez les patients exposés à d'autres médicaments ou substances connues pour être hépatotoxiques ou en cas de comorbidités (par exemple maladie maligne métastatique, infection grave et septicémie grave, abus d'alcool). Les patients doivent être surveillés pour tous signes d'atteinte hépatique. La survenue d'une élévation des transaminases sériques nécessitera une surveillance étroite et des examens. L'interruption de Betaferon devra être envisagée si les taux augmentent de façon significative ou s'ils sont associés à des symptômes cliniques tels qu'une jaunisse. En l'absence de signes cliniques d'atteinte hépatique et après normalisation des enzymes hépatiques, la reprise du traitement pourra être envisagée avec un suivi du bilan hépatique approprié. Affections du rein et des voies urinaires L'interféron  $\beta$  devra être administré sous surveillance étroite et avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Syndrome néphrotique Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipoprotéique (minimal change disease), une glomérulonéphrite membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membraneuse ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron  $\beta$ . Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron- $\beta$ . Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un oedème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome Dans de rares cas, l'utilisation de Betaferon a été associée à une pancréatite s'accompagnant souvent d'hypertriglycéridémie. Affections du système nerveux Betaferon doit être administré avec précaution chez les patients présentant ou ayant présenté des troubles dépressifs, notamment chez ceux ayant des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). Les dépressions et les idées suicidaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de sclérose en plaques ainsi qu'en association avec l'utilisation d'interféron. Les patients traités par Betaferon doivent signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients présentant une dépression doivent recevoir un traitement approprié et faire l'objet d'une surveillance attentive durant le traitement par Betaferon. L'arrêt du traitement par Betaferon devra être envisagé (voir également rubriques 4.3 et 4.8). Betaferon doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques et chez ceux traités par anti-épileptiques, en particulier si leur épilepsie n'est pas contrôlée par anti-épileptiques (voir rubriques 4.5 et 4.8). Ce produit contient de l'albumine humaine et est par conséquent associé à un risque potentiel de transmission de maladies virales. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ) ne peut être exclu. Examens biologiques Chez les patients présentant des antécédents ou des signes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien, il est recommandé de pratiquer régulièrement un bilan thyroïdien. néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron. Affections cardiaques Betaferon doit être utilisé avec prudence en cas de troubles cardiaques pré-existants. Les patients atteints d'une pathologie cardiaque importante telle que, insuffisance cardiaque congestive, maladie coronarienne ou arythmie, doivent être surveillés quant à une éventuelle aggravation de leur pathologie cardiaque, en particulier lors de l'instauration du traitement par Betaferon. Bien que Betaferon soit dépourvu de toxicité cardiaque directe démontrée, les symptômes du syndrome pseudo-grippal associé aux interférons  $\beta$  peuvent s'avérer éprouvants pour les patients atteints d'une pathologie cardiaque. Les données de pharmacovigilance post-AMM montrent que de très rares cas d'aggravation transitoire de la fonction cardiaque chez des patients atteints d'une pathologie cardiaque significative ont été rapportés lors de l'initiation du traitement par Betaferon. De rares cas de cardiomyopathie ont été rapportés. Dans ce cas et si une relation avec l'utilisation de Betaferon est suspectée, le traitement devra être interrompu. Microangiopathie thrombotique (MAT) Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron  $\beta$ . Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron  $\beta$ . Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopenie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une MAT comportent une thrombocytopenie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron  $\beta$  est recommandé. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent survenir. Dans de rares cas, il s'agit de réactions aiguës sévères, telles que bronchospasme, anaphylaxie et urticaire. Dans le cas de réactions sévères le traitement par Betaferon devra être interrompu et un traitement médical approprié devra être instauré. Une nécrose au point d'injection a été rapportée chez des patients sous Betaferon (voir rubrique 4.8). Cette nécrose peut atteindre les fascias musculaires ainsi que le tissu adipeux et peut par conséquent provoquer la formation d'une cicatrice. Rarement un débridement, et plus rarement une greffe de peau, sont nécessaires et la cicatrisation peut prendre 6 mois. En présence d'une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un suintement au site d'injection, le patient devra consulter son médecin avant de poursuivre les injections de Betaferon. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement devra être suspendu jusqu'à guérison de celles-ci. Les patients ayant des lésions isolées peuvent continuer leur traitement par Betaferon à condition que la nécrose

ne soit pas trop étendue, en effet chez certains patients les nécroses au site d'injection ont pu cicatrifier, bien que le traitement par Betaferon ait été poursuivi. Afin de réduire au maximum le risque d'apparition d'une nécrose au point d'injection, il convient de recommander aux patients : – d'utiliser une technique d'injection aseptique – de changer de site d'injection lors de chaque administration. La fréquence des réactions au site d'injection peut être réduite par l'utilisation d'un autoinjecteur. Dans l'étude pivot chez les patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients. Les réactions ainsi que les nécroses au point d'injection ont été observées moins fréquemment dans cette étude que dans les autres études pivots. Les instructions concernant l'auto-injection par le patient devront être revues périodiquement, plus particulièrement si des réactions au point d'injection se produisent. Immunogénicité Comme pour toutes les protéines utilisées en thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Lors des essais cliniques contrôlés, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 3 mois pour surveiller le développement des anticorps dirigés contre Betaferon. Lors des différents essais cliniques contrôlés portant sur la sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et la sclérose en plaques de forme secondairement progressive, entre 23% et 41% des patients ont développé des anticorps sériques neutralisants contre l'interféron  $\beta$ -1b, confirmés par au moins deux dosages consécutifs. Entre 43% et 55% de ces patients sont devenus séronégatifs de façon durable (confirmé par deux dosages consécutifs) au cours de la période de suivi de l'étude. L'apparition de ces anticorps neutralisants lors de ces études est associée à une moindre efficacité clinique pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus important chez les patients dont l'activité des anticorps neutralisants est plus élevée. Dans l'étude sur des patients ayant présenté un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32 % (89) des patients traités immédiatement par Betaferon ; chez 60 % (53) d'entre eux la recherche d'anticorps est redevenue négative d'après la dernière évaluation disponible sur les 5 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants a été associée à une augmentation significative des lésions nouvellement actives et de la taille des lésions T2 à l'IRM. Cependant, l'apparition des anticorps neutralisants ne semblait pas être associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaque cliniquement définie (SEPCD), du délai avant progression confirmée du score EDSS et du taux de poussées). La survenue d'effets indésirables n'a pas été corrélée à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants. En présence d'une lésion cutanée, éventuellement associée à un gonflement ou à un suintement au site d'injection, le patient devra consulter son médecin avant de poursuivre les injections de Betaferon. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement devra être suspendu jusqu'à guérison de celles-ci. Les patients ayant des lésions isolées peuvent continuer leur traitement par Betaferon à condition que la nécrose ne soit pas trop étendue, en effet chez certains patients les nécroses au site d'injection ont pu cicatrifier, bien que le traitement par Betaferon ait été poursuivi. Afin de réduire au maximum le risque d'apparition d'une nécrose au point d'injection, il convient de recommander aux patients :

– d'utiliser une technique d'injection aseptique – de changer de site d'injection lors de chaque administration. La fréquence des réactions au site d'injection peut être réduite par l'utilisation d'un autoinjecteur. Dans l'étude pivot chez les patients ayant présenté un événement clinique unique évocateur d'une sclérose en plaques, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients. Les réactions ainsi que les nécroses au point d'injection ont été observées moins fréquemment dans cette étude que dans les autres études pivots. Les instructions concernant l'auto-injection par le patient devront être revues périodiquement, plus particulièrement si des réactions au point d'injection se produisent. Immunogénicité Comme pour toutes les protéines utilisées en thérapeutique, il existe une possibilité d'immunogénicité. Lors des essais cliniques contrôlés, des échantillons de sérum ont été prélevés tous les 3 mois pour surveiller le développement des anticorps dirigés contre Betaferon. Lors des différents essais cliniques contrôlés portant sur la sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et la sclérose en plaques de forme secondairement progressive, entre 23% et 41% des patients ont développé des anticorps sériques neutralisants contre l'interféron  $\beta$ -1b, confirmés par au moins deux dosages consécutifs. Entre 43% et 55% de ces patients sont devenus séronégatifs de façon durable (confirmé par deux dosages consécutifs) au cours de la période de suivi de l'étude. L'apparition de ces anticorps neutralisants lors de ces études est associée à une moindre efficacité clinique pour ce qui est de l'action sur les poussées. Certaines analyses suggèrent que cet effet pourrait être plus important chez les patients dont l'activité des anticorps neutralisants est plus élevée. Dans l'étude sur des patients ayant présenté un seul événement clinique évocateur d'une sclérose en plaques, des anticorps neutralisants ont été observés lors des mesures effectuées tous les 6 mois au moins une fois chez 32 % (89) des patients traités immédiatement par Betaferon ; chez 60 % (53) d'entre eux la recherche d'anticorps est redevenue négative d'après la dernière évaluation disponible sur les 5 années de suivi. Au cours de cette période, l'apparition de ces anticorps neutralisants a été associée à une augmentation significative des lésions nouvellement actives et de la taille des lésions T2 à l'IRM. Cependant, l'apparition des anticorps neutralisants ne semblait pas être associée à une diminution de l'efficacité clinique (au regard de la durée de l'évolution vers une sclérose en plaque cliniquement définie (SEPCD), du délai avant progression confirmée du score EDSS et du taux de poussées). La survenue d'effets indésirables n'a pas été corrélée à l'apparition d'anticorps sériques neutralisants. Il a été démontré, in vitro, qu'il existe une réaction croisée entre Betaferon et l'interféron  $\beta$  naturel. Néanmoins, ceci n'a pas été étudié in vivo et la signification clinique reste incertaine. Les données chez les patients ayant développé des anticorps neutralisants et qui ont terminé leur traitement par Betaferon sont rares et peu concluantes. La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement devra reposer sur tous les aspects caractérisant le statut de la maladie chez le patient plutôt que sur la seule activité des anticorps sériques neutralisants. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'effet sur le métabolisme des médicaments d'une administration tous les deux jours de Betaferon\* à la dose de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) chez les patients atteints de sclérose en plaques n'est pas connu. Lors des poussées, l'asso-

ciation à des corticoïdes ou à l'ACTH au cours des périodes allant jusqu'à 28 jours a été bien tolérée. En raison de l'absence de données cliniques chez les patients atteints de sclérose en plaques l'utilisation concomitante de Betaferon\* et d'immunomodulateurs autres que les corticoïdes ou l'ACTH n'est pas recommandée. L'administration d'interférons a été associée à une diminution de l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450 chez l'homme et chez l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système du cytochrome P450, par exemple les anti-épileptiques. Il faudra faire preuve d'une prudence accrue lors de toute association avec un médicament ayant une action sur le système hématopoïétique. Il n'y a pas eu d'études d'interactions avec les anti-convulsifs. 4.6 Grossesse et allaitement - Grossesse Les données relatives à l'utilisation de Betaferon\* au cours de la grossesse sont limitées. Les données disponibles montrent la possibilité d'une augmentation du risque d'avortement spontané. L'initiation du traitement par Betaferon\* est contre-indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). - Femmes en âge de procréer Les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures de contraception appropriées. En cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours d'un traitement par Betaferon\*, la patiente doit être informée des risques éventuels et l'arrêt du traitement doit être considéré (voir rubrique 5.3). Chez les patientes à fort taux de poussées avant le début du traitement, le risque d'une poussée sévère après arrêt de Betaferon\* dans le cas d'une grossesse doit être évalué par rapport à l'augmentation possible du risque d'avortement spontané. - Allaitement Le passage de l'interféron  $\beta$ -1b dans le lait maternel n'est pas connu. Pour éviter tout risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut faire un choix entre l'arrêt de l'allaitement et l'interruption du traitement par Betaferon\*. 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets de Betaferon\* sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, il n'est pas exclu que chez certains patients présentant une sensibilité particulière, des effets indésirables liés à l'utilisation de Betaferon\* et affectant le système nerveux central puissent altérer la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. 4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables sont fréquents au début du traitement, mais ils disparaissent généralement lors de la poursuite de celui-ci. Un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, arthralgie, malaise, sueurs, céphalées ou myalgie) dû essentiellement aux effets pharmacologiques du médicament, et les réactions au site d'injection constituent les réactions indésirables les plus fréquemment observées. Les réactions au site d'injection sont fréquentes après l'administration de Betaferon. Rougeur, gonflement, changement de coloration de la peau, inflammation, douleur, hypersensibilité, nécrose et réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) de Betaferon. Généralement, une augmentation progressive de la posologie est recommandée au début du traitement afin d'augmenter la tolérance au Betaferon (cf. rubrique 4.2). Les symptômes pseudo-grippaux peuvent également être réduits par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'incidence des réactions au point d'injection peut être réduite avec l'utilisation d'un autoinjecteur. Tableau récapitulatif des effets indésirables La liste d'événements indésirables ci-dessous a été dressée à partir des rapports des études cliniques (Tableau 1 : événements indésirables cliniques et biologiques) et des rapports de pharmacovigilance lors d'un traitement par Betaferon (Tableau 2 : fréquences - lorsque celles-ci sont connues - établies sur la base des essais cliniques poolés [très fréquent  $\geq 1/10$ , fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ , peu fréquent  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ , rare  $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ , très rare  $< 1/10000$ ]). L'expérience encore limitée de Betaferon chez les patients atteints de sclérose en plaques ne permet pas de préjuger de la survenue d'éventuels effets indésirables de très faible incidence, et qui n'auraient pas été observés. Tableau 1 : 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.

Classe de systèmes d'organes	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques (BENEFIT) *	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-américaine)	Sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente
		Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=317(n=308)
<b>Infections et infestations</b>				
Infection	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Abcès	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Baisse de la numération des lymphocytes ( $< 1500/mm^3$ ) <sub>x, a</sub> °	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Baisse de la numération des neutrophiles ( $< 1500/mm^3$ ) <sub>x, a</sub> * °	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)

Classe de systèmes d'organes  Événements indésirables cliniques et biologiques	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques (BENEFIT) †	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-américaine)	Sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente
	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=317(n=308)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=124 (n=123)
Baisse de la numération des leucocytes (<3000/mm <sup>3</sup> ) <sub>x</sub> *°	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Lymphadénopathie	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Baisse de la glycémie (<55 mg/dL) ×	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
<b>Affections psychiatriques</b>				
Dépression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Anxiété	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalées ^	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%)
<b>Affections oculaires</b>				
Conjonctivite	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Vision anormale ^	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Douleurs auriculaires	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
<b>Affections cardiaques</b>				
Palpitations *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
<b>Affections vasculaires</b>				
Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hypertension °	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusite	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Majoration de la toux	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dyspnée *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Diarrhée	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Constipation	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Nausées	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)

Classe de systèmes d'organes  Événements indésirables cliniques et biologiques	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques (BENEFIT) †	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-américaine)	Sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente
	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=317(n=308)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=124 (n=123)
Douleurs abdominales °	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
Augmentation de l'alanine aminotransférase (SGPT) > 5 fois la valeur initiale) × ^ * °	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (SGOT) > 5 fois la valeur initiale) × ^ * °	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Troubles cutanés	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Erythème (rash) ^ °	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>				
Hypertonie °	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Myalgie * °	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Fatigue musculaire	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Lombalgies	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Douleurs au niveau des extrémités	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>				
Rétention urinaire	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	
<b>Protéinurie positive</b>				
(> 1+) ×	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Pollakiurie	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)
Incontinence urinaire	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Miction impérieuse	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				
Dysménorrhée	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Troubles menstruels *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Métrorragie	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impuissance	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Réaction au site d'injection (de différents types) ^ * ° §	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)

Classe de systèmes d'organes	Événement unique évocateur d'une sclérose en plaques (BENEFIT) #	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude européenne)	Sclérose en plaques secondairement progressive (Etude nord-américaine)	Sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente
		Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=292 (n=176)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=360 (n=358)	Betaferon 250 microgrammes (Placebo) n=317 (n=308)
Nécrose au site d'injection * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Syndrome pseudo-grippal & ^ * °	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Fièvre ^ * °	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Douleurs	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Douleurs thoraciques °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Œdèmes périphériques	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Asthénie*	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Frissons ^ * °	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Sueurs*	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Malaise général*	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

× Modifications biologiques

^ Relation significative avec le traitement par Betaferon pour les patients avec un premier événement clinique évocateur de la SEP, p < 0,05

\* Relation significative (p < 0,05) avec le traitement par Betaferon pour la SEP de forme rémittente-récurrente

° Relation significative (p < 0,05) avec le traitement par Betaferon pour la SEP secondairement progressive

§ Les réactions (de tout type) au point d'injection englobent tous les événements indésirables survenant au point d'injection, c'est-à-dire : hémorragie au point d'injection, hypersensibilité au point d'injection, inflammation au point d'injection, masse au point d'injection, nécrose au point d'injection, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, œdème au point d'injection et atrophie au point d'injection.

& Le terme « symptômes pseudo-grippaux » fait référence à un syndrome grippal et/ou à l'association d'au moins deux événements indésirables parmi les événements indésirables suivants : fièvre, frissons, myalgie, malaise, sueurs.

# Pendant l'étude de suivi BENEFIT, aucune modification du profil de risque connu du Betaferon n'a été observée.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les affections qui lui sont associés. [Tableau 2](#) : Effets indésirables signalés depuis la commercialisation de Betaferon (fréquences - lorsque celles-ci sont connues - calculées à partir des données des essais cliniques poolés, N = 1 093).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10) <sup>1</sup>	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) <sup>1</sup>	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) <sup>1</sup>	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) <sup>1</sup>	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Thrombocytopenie	Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopenique /syndrome hémolytique et urémique <sup>3</sup>	
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques	Syndrome de fuite capillaire en cas de gammapathie monoclonale préexistante <sup>2</sup>

Affections endocriniennes		Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie, Troubles thyroïdiens	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids, Perte de poids	Augmentation de la triglycéridémie	Anorexie <sup>2</sup>	
Affections psychiatriques		Confusion	Tentative de suicide (voir aussi rubrique 4.4), Instabilité émotionnelle		
Affections du système nerveux			Convulsions		
Affections cardiaques		Tachycardie		Cardiomyopathie <sup>2</sup>	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Bronchospasme <sup>2</sup>	Hypertension artérielle pulmonaire <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Fréquences établies sur la base des essais cliniques poolés (très fréquent ≥ 1/10, fréquent ≥ 1/100 à < 1/10, peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100, rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000, très rare < 1/10 000).

<sup>2</sup> Effets indésirables signalés uniquement depuis la commercialisation de Betaferon

<sup>3</sup> Effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta (voir rubrique 4.4).

<sup>4</sup> Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et les affections qui lui sont associés. Hypertension artérielle pulmonaire Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. 4.9 Surdosage L'administration intraveineuse de doses élevées d'interféron \*-1b, allant jusqu'à 5 500 microgrammes (176 millions d'UI) 3 fois par semaine, chez des adultes atteints de cancer n'a pas provoqué d'effets indésirables graves menaçant les fonctions vitales. 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Cytokines, interférons code ATC : L03 AB 08 Mécanisme d'action 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 par l'interféron β-1b. L'interféron β-1b agit sur les récepteurs de l'interféron β-1b 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 cardio-vasculaire et respiratoire et sur les fonctions endocriniennes. Efficacité et sécurité cliniques : Sclérose en plaques rémittente-récurrente : Un essai clinique contrôlé de Betaferon® a été mené chez des patients atteints de sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente et capables de marcher sans aide (score EDSS initial entre 0 et 5,5). Le traitement par Betaferon® a été associé à une diminution de

la fréquence (30%) et de la sévérité des poussées, ainsi que du nombre des hospitalisations dues à la maladie. De plus, l'intervalle entre les poussées a été prolongé. Il n'existe aucun élément indiquant une action de Betaferon® sur la durée des poussées ou sur la symptomatologie entre deux poussées et aucun effet significatif n'a été observé sur la progression de la maladie dans la forme rémittente-récurrente de la sclérose en plaques. Sclérose en plaques secondairement progressive : Deux essais cliniques contrôlés de Betaferon® dans les formes secondairement progressives de sclérose en plaques ont été menés sur un total de 1657 patients, dont le score EDSS initial était compris entre 3 et 6,5 (patients capables de marcher). Les cas de maladie discrète et les patients incapables de marcher ont été exclus des études. Les deux études ont donné des résultats divergents concernant le critère principal de jugement (c'est à dire le temps de progression confirmée de la maladie ou délai de progression vers le handicap). L'une des deux études a montré un retard statistiquement significatif de la progression de la maladie chez les patients traités par Betaferon® (risque relatif = 0,69, intervalle de confiance à 95% : 0,55 – 0,86, p = 0,0010, soit une diminution de 31% du risque sous Betaferon®) et du délai jusqu'au confinement au fauteuil roulant (risque relatif = 0,61, intervalle de confiance à 95% : 0,44 – 0,85, p = 0,0036, soit une diminution de 39% du risque sous Betaferon®). Cet effet s'est maintenu pendant la période d'observation allant jusqu'à 33 mois. L'effet du traitement a été observé à tous les niveaux de handicap étudiés et quelle que soit l'activité des poussées. La seconde étude de Betaferon® dans le traitement des formes secondairement progressives de sclérose en plaques n'a pas mis en évidence de délai sur la progression de la maladie. Il est toutefois évident que la maladie des patients inclus dans cette étude était moins active que celle des patients de la précédente étude. Les méta-analyses rétrospectives regroupant les résultats des deux études font apparaître un effet global statistiquement significatif du traitement (p = 0,0076 ; Betaferon® 8 millions d'UI versus l'ensemble des patients sous placebo). Des analyses rétrospectives de sous-groupes ont montré que le traitement produit plus vraisemblablement un effet sur la progression de la maladie lorsque celle-ci est active avant le début du traitement (risque relatif = 0,72, intervalle de confiance à 95% : 0,59 – 0,88, p = 0,0011, soit une diminution de 28% du risque par Betaferon® chez des patients présentant des poussées ou une aggravation prononcée du score EDSS; Betaferon® 8 millions d'UI versus l'ensemble des patients sous placebo). Ces analyses rétrospectives de sous-groupes ont également montré que la présence de poussées ou d'une détérioration prononcée du score EDSS (> 1 point ou > 0,5 point pour un score < 6 au cours des 2 dernières années) permettait d'identifier les patients dont la maladie était active. Dans les deux études du traitement des formes secondairement progressives de sclérose en plaques, Betaferon® a entraîné une diminution de la fréquence (30%) des poussées, mais n'a pas démontré d'effet sur la durée des poussées. Événement unique démyélinisant évocateur d'une sclérose en plaques : Un essai clinique contrôlé de Betaferon® a été mené chez des patients ayant présenté un événement clinique isolé avec des résultats d'IRM évocateurs d'une sclérose en plaques (au moins deux lésions cliniquement silencieuses sur l'IRM en T2). Cet essai a inclus des patients présentant un début de SEP monofocal ou multifocal (c'est-à-dire des patients présentant respectivement une seule lésion ou au moins deux lésions cliniquement confirmée(s) du système nerveux central). Toute maladie autre que la sclérose en plaques expliquant mieux la symptomatologie du patient devait être exclue. Cette étude comportait deux phases : une phase contrôlée contre placebo puis une phase de suivi prospective. La phase versus placebo s'est déroulée sur une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à ce que le patient développe une sclérose en plaques cliniquement définie. À l'issue de la phase contrôlée contre placebo, les patients intégraient une phase de suivi prospective sous Betaferon®. Celle-ci visait à évaluer les effets du traitement immédiat par Betaferon® par rapport au traitement à début différé en comparant les patients initialement randomisés dans le groupe Betaferon® (« groupe de traitement immédiat ») à ceux randomisés dans le groupe placebo (« groupe de traitement différé »). L'aveugle a été maintenu, pour les patients et les investigateurs, quant au traitement initialement affecté. Tableau 3 : Résultats des critères primaires d'efficacité de l'étude BENEFIT et son suivi à 5 ans

	Résultats de l'année 2 Phase contrôlée contre placebo		Résultats de l'année 3 Suivi en ouvert		Résultats de l'année 5 Suivi en ouvert	
	Betaferon 250 mcg n=292	Placebo n=176	Traitement immédiat par Betaferon 250 mcg n=292	Traitement différé par Betaferon 250 mcg n=176	Traitement immédiat par Betaferon 250 mcg n=292	Traitement différé par Betaferon 250 mcg n=176

Nombre de patients ayant été au terme de la phase d'étude	271 (93%)	166 (94%)	249 (85%)	143 (81%)	235 (80%)	123 (70%)
<b>Variables d'efficacité primaires</b>						
Délai avant SEPCD						
Estimations Kaplan-Meier	28%	45%	37%	51%	46%	57%
Réduction du risque	47% vs placebo RR = 0,53 [0,39–0,73]		41% vs le traitement différé par Betaferon RR = 0,59 [0,42–0,83]		37% vs le traitement différé par Betaferon RR = 0,63 [0,48–0,83]	
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95%	p < 0,0001 Betaferon a prolongé le délai avant SEPCD de 363 jours, le faisant passer de 255 jours dans le groupe sous placebo à 618 jours dans le groupe sous Betaferon (sur la base du 25e percentile)		p = 0,0011		p = 0,0027	
Test du log-rank						
Délai avant SEP répondant aux critères de McDonald						
Estimations Kaplan-Meier	69%	85%	Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)		Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)	
Réduction du risque	43% vs placebo RR = 0,57 [0,46–0,71]					
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95%	p < 0,00001					
Test du log-rank						
Délai avant progression confirmée du score EDSS						
Estimations Kaplan-Meier	Non applicable (n'est pas un critère d'évaluation primaire)		16%	24%	25%	29%
Réduction du risque			40% vs le traitement différé par Betaferon RR = 0,60 [0,39–0,92]		x 24% vs le traitement différé par Betaferon RR = 0,76 [0,52–1,11]	
Risque relatif avec intervalle de confiance à 95%						
Test du log-rank			p = 0,022		p = 0,177	

Lors de la phase versus placebo, Betaferon® a permis de retarder, de façon statistiquement significative et cliniquement confirmée, l'évolution vers une SEPCD (Tableau 3). L'effet du médicament a également été démontré par l'allongement du délai avant progression vers une sclérose en plaques selon les critères de McDonald (Tableau 3). Les analyses des

sous-groupes selon les données initiales ont montré une efficacité sur l'évolution vers une SEPCD dans tous les sous-groupes évalués. Le risque d'évolution en SEP cliniquement définie dans les deux années était plus élevé chez les patients ayant présenté un début monofocal avec au moins 9 lésions en T2 ou rehaussement Gd à l'IRM cérébrale à l'inclusion. Chez les patients ayant présenté un début multifocal, le risque de SEP cliniquement définie était indépendant des résultats de l'IRM à l'inclusion. Ces patients étaient considérés comme présentant un risque élevé de SEP cliniquement définie en raison de la dissémination de leur maladie, mise en évidence par les résultats cliniques. Il n'existe à l'heure actuelle aucune définition établie d'un « patient à risque élevé », bien qu'une approche plus conservatrice soit d'accepter au moins 9 lésions T2 hyperintenses sur l'IRM initiale et au moins une nouvelle lésion T2 ou une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM réalisée au moins 1 mois après l'IRM initiale. Dans tous les cas, un traitement doit être envisagé pour les patients considérés comme étant à haut risque. Le traitement par Betaferon® a été bien accepté, comme le montre le taux élevé de patients ayant terminé l'étude (93 % dans le groupe traité par Betaferon®). Afin d'améliorer la tolérance au Betaferon®, une augmentation progressive de dose a été réalisée et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été administrés au début du traitement. En outre, un autoinjecteur a été utilisé chez la majorité des patients pendant l'étude. Lors de la phase de suivi en ouvert de l'étude, l'effet du traitement sur la SEPCD était toujours manifeste au bout de 3 et 5 ans (Tableau 3), même si la majorité des patients du groupe placebo a été traitée par Betaferon® au moins à partir de la deuxième année. La progression du score EDSS (augmentation confirmée du score EDSS d'au moins un point par rapport à l'inclusion) a été inférieure dans le groupe sous traitement immédiat (Tableau 3, effet significatif au bout de 3 ans, pas d'effet significatif à 5 ans). La majorité des patients des deux groupes de traitement n'a connu aucune progression du handicap sur la période de 5 ans. Les effets bénéfiques sur ce critère d'évaluation n'ont pas pu être mis en évidence de façon nette pour le traitement « immédiat ». Aucun bénéfice, imputable au traitement immédiat par le Betaferon®, en terme de qualité de vie (mesurée d'après l'indice d'évaluation fonctionnelle FAMS – Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index) n'a été observé. SEP rémittente-récurrente, SEP secondairement progressive et événement clinique démyélinisant unique évocateur d'une SEP : Dans toutes les études sur la sclérose en plaques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré l'efficacité de Betaferon® pour réduire l'activité de la maladie (inflammation aiguë du système nerveux central et lésions tissulaires permanentes). Dans l'état actuel des connaissances, la relation entre l'activité sur la sclérose en plaques, mesurée par IRM, et l'évolution clinique de la maladie n'est pas entièrement élucidée. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** 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 microgrammes d'interféron  $\beta$ -1b (16,0 millions d'UI). A partir de différentes études, les valeurs maximales moyennes des clairances et demi-vies sériques ont été estimées à respectivement 30 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> et 5 heures. L'injection tous les 2 jours de Betaferon® n'augmente pas les taux sériques, et les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés pendant le traitement. La biodisponibilité absolue de l'interféron  $\beta$ -1b administré par voie sous-cutanée est d'environ 50 %. **5.3 Données de sécurité préclinique** Il n'y a pas eu d'étude de toxicité aiguë. Dans la mesure où les rongeurs ne réagissent pas à l'interféron  $\beta$  humain, les études de toxicité en administration répétée ont été menées chez le singe Rhesus. Des hyperthermies transitoires ont été observées, ainsi qu'une élévation significative du taux de lymphocytes et une baisse significative des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles. Il n'y a pas eu d'étude de toxicité à long terme. Les études de reproduction chez le

singe Rhesus ont révélé une toxicité maternelle et une fréquence accrue d'avortements spontanés, aboutissant à une mortalité prénatale. Aucune malformation n'a été observée chez les animaux survivants. Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée. Chez le singe Rhesus femelle, Betaferon® n'entraîne pas de modification du cycle œstral. L'expérience acquise avec les autres interférons suggère que la fertilité mâle et femelle peut être altérée. La seule étude des effets génotoxiques (Test d'Ames) n'a pas montré d'effet mutagène. Aucune étude de carcinogénèse n'a été réalisée. Un essai de transformation cellulaire in vitro n'a pas montré de potentiel tumorigène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** **6.1 Liste des excipients** Flacon (poudre pour solution injectable) : Albumine humaine Mannitol Solvant (solution de chlorure de sodium 5,4 mg/ml (0,54% p/v)) : Chlorure de sodium Eau pour préparation injectable. **6.2 Incompatibilités** Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception du solvant fourni, mentionné dans la rubrique 6.6. **6.3 Durée de conservation** 2 ans. Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, le produit s'est montré stable, pendant 3 heures à 2-8°C. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Flacon (poudre pour solution injectable) : Flacon de verre transparent de type I, de 3 ml, muni d'un bouchon chlorobutylé de type I et d'une capsule de scellage en aluminium. Solvant (chlorure de sodium 5,4 mg/ml (0,54%)) : Seringue préremplie (de verre de type I, de 2,25 ml) contenant 1,2 ml de solvant. Taille des conditionnements : - Conditionnement de 15 présentations unitaires contenant chacune 1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie de solvant, 1 adaptateur pour flacon avec aiguille et 2 tampons imbibés d'alcool. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation** - Reconstitution : Pour reconstituer le lyophilisat d'interféron  $\beta$ -1b, raccorder l'adaptateur pour flacon avec l'aiguille au flacon. Raccorder la seringue préremplie de solvant à l'adaptateur pour flacon et injecter les 1,2 ml de solvant (solution de chlorure de sodium à 5,4 mg/ml (0,54% p/v)) dans le flacon de Betaferon®. Laisser dissoudre complètement le produit sans agiter le flacon. Après reconstitution, aspirer 1,0 ml du contenu du flacon dans la seringue pour administrer 250 microgrammes de Betaferon®. Pour l'augmentation progressive de la dose, en début de traitement, aspirer le volume requis comme indiqué dans la rubrique 4.2, « Posologie et mode d'administration ». Retirer le flacon et l'adaptateur pour flacon de la seringue préremplie avant l'injection. Betaferon® peut également être administré à l'aide d'un auto-injecteur adapté. - Inspection avant utilisation Avant utilisation, examiner le produit reconstitué à l'œil nu. Le produit reconstitué est incolore ou jaune pâle et légèrement opalescent, voire opalescent. En cas de coloration anormale ou de présence de particules, ne pas l'utiliser. -Élimination Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE BAYER PHARMA** AG D – 13342 Berlin, Allemagne **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 12/15G096/424 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10 janvier 2012 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 02/05/2016 BEC 8483 CCDS12\_BEC8426 **11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** Liste I : Médicament soumis à prescription médicale Adresse : Bayer Algérie SPA. Lot 424 Coopérative El Bouroudj ; Ain Allah Dely Ibrahim 16306 Alger, Algérie. N° standard : + 213 23 30 91 54 Pour toute déclaration d'effets indésirables, prière de contacter : Le Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance : Tel/Fax : +213 23 36 75 02/ +213 23 36 75 29 E-mail : cnpm@cnpm.org.dz Et : Bayer Pharmacovigilance : Mobile: + 213 7 70 96 57 84 Fax PV : + 213 23 30 91 43 Email : PVMAGHREB@BAYER.COM