

TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES  
Guide à l'usage des patients, de leur famille et de leurs soignants

**Table des matières**

INTRODUCTION .....	2
LES DIFFERENTES FORMES DE SCLEROSE EN PLAQUES.....	3
TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE : INTERFERON-BETA, ACETATE DE GLATIRAMERE, TERIFLUNOMIDE et DIMETHYLFUMARATE .....	4
Que sont ces produits ? .....	4
Qu'est-ce que les interférons (Betaferon®, Rebif®, Avonex®, Extavia®, Plegridy®)? .....	4
Qu'est-ce que l'acétate de glatiramère (Copaxone®)?.....	5
Qu'est-ce que le tériflunomide (Aubagio®)? .....	5
Qu'est-ce que le diméthylfumarate (Tecfidera®)?.....	6
Que peut-on attendre d'un traitement à l'interféron beta, à l'acétate de glatiramère, au tériflunomide ou au diméthylfumarate ? .....	6
De quelle manière faut-il conserver et administrer les médicaments suivants : Betaferon®, Extavia®, Avonex®, Plegridy®, Rebif®, Copaxone®, Aubagio® et Tecfidera® ? .....	6
A quels patients les mutuelles remboursent-elles les traitements par interféron beta, acétate de glatiramère, tériflunomide ou diméthylfumarate ? ..	7
Comment juge-t-on de l'efficacité d'un traitement? .....	7
Quels sont les effets secondaires ? .....	8
Interféron beta .....	8
Acétate de glatiramère .....	8
Tériflunomide .....	8
Diméthylfumarate .....	8
Et en cas de grossesse ?.....	9
TRAITEMENTS DE DEUXIEME LIGNE : TYSABRI, GILENYA, LEMTRADA et NOVANTRONE.....	10
Traitement de deuxième ligne au Tysabri® .....	10
Qu'est-ce que le Tysabri® ? .....	10
Comment fonctionne le Tysabri®?.....	10
Comment le Tysabri® est-il administré ? .....	10
Quels sont les effets secondaires du Tysabri® ? .....	10
Traitement de deuxième ligne au Gilenya® .....	11
Qu'est-ce que le Gilenya® et comment fonctionne-t-il ?.....	11
Traitement de deuxième ligne au Lemtrada® .....	12

Qu'est-ce que le Lemtrada®?.....	12
Comment le Lemtrada® est-il administré ?.....	13
Quels sont les effets secondaires du Lemtrada®?.....	13
Traitement de deuxième ligne par Novantrone® .....	14
Qu'est-ce que la Novantrone®? .....	14
Comment la Novantrone® est-elle administrée ? .....	14
Quel sont les patients concernés par ce traitement ?.....	14
Quels sont les effets secondaires de la Novantrone® ? .....	15

## INTRODUCTION

Ces dernières années, le traitement des formes rémittentes-récurrentes de la sclérose en plaques a connu une nette évolution. L'interféron beta a été disponible dans notre pays depuis 1996 suivi par l'acétate de glatiramère. Au cours des années 2000, ces produits ont été utilisés à un stade plus précoce de l'évolution de la maladie, parfois même après un premier épisode suggestif de la SEP. Depuis décembre 2007, les médecins belges disposent d'un nouveau type de médicament pour la sclérose en plaques : le Tysabri®, préparation d'anticorps qui bloquent une protéine à la surface d'un sous-groupe de globules blancs (les lymphocytes) et empêchent leur pénétration à l'intérieur du système nerveux central. Toutefois, même s'il est très efficace dans la prévention des poussées, ce traitement présente des risques potentiels, dont certains particulièrement sévères mais rares. Le premier médicament par voie orale contre la SEP est, quant à lui, disponible depuis février 2012. Il s'agit du Gilenya®. Il permet le blocage des lymphocytes dans les réservoirs périphériques et provoque une diminution de leur taux sanguin. En 2014 et 2015, d'autres produits ont été lancés sur le marché : l'Aubagio®, le Lemtrada®, le Plegridy® et le Tecfidera®, si bien qu'à ce jour il existe de nombreuses thérapies pour les patients atteints de SEP rémittente-récurrente. Par ailleurs, la Novantrone® est utilisée depuis longtemps. Longtemps la seule option pour les patients atteints de forme agressive de la maladie, ce médicament n'est plus utilisé que dans des situations nettement moins fréquentes. Son effet immuno-suppresseur mais surtout son risque d'induction de leucémie ont réduit son champ d'application.

Suivant l'effet attendu du médicament et ses effets secondaires, on distingue entre les traitements de première et de deuxième ligne. Un traitement de première ligne peut être démarré chez n'importe quelle personne atteinte de SEP rémittente-

récurrente dont les symptômes sont apparus récemment. Il est également proposé chez un patient qui a présenté un seul événement démyélinisant aigu mais qui comporte des éléments de haut risque de conversion vers une sclérose en plaques au sens strict (CIS). Un traitement de deuxième ligne est utilisé lorsque la maladie se manifeste malgré la mise en place d'un traitement de première ligne ou lorsque l'évolution de la maladie est très agressive dès le départ. Les connaissances scientifiques actuelles n'ont pas encore établi l'indication éventuelle d'une thérapie spécifique chez les patients qui présentent des lésions démyélinisantes découvertes fortuitement (RIS). Cette condition est très spécifique et impose un suivi régulier, en particulier sur le plan radiologique.

L'objectif de cette brochure de la Ligue de la Sclérose en Plaques est de fournir aux personnes atteintes de SEP ainsi qu'à leur famille et leurs soignants quelques informations de base sur la nature et le fonctionnement de ces produits.

C'est votre neurologue qui est le mieux qualifié(e) pour vous renseigner sur les informations que vous pourrez trouver dans diverses brochures et sur Internet. Il/elle sera en mesure de vous donner des informations plus approfondies qui vous concernent personnellement et vous aider à choisir le produit qui vous convient le mieux.

## **LES DIFFERENTES FORMES DE SCLEROSE EN PLAQUES**

La SEP peut évoluer de diverses manières. Le plus souvent, elle commence par des accès de symptômes neurologiques également appelés exacerbations ou poussées, suivis d'un rétablissement total ou partiel. Entre les poussées, l'état du patient reste inchangé ou stable. Cette évolution est connue sous le nom de « rémittente-récurrente ». Au fil des ans, en plus des poussées, une grande partie des personnes souffrant de SEP connaissent également une détérioration beaucoup plus insidieuse, que l'on qualifie de progression. La maladie est alors en phase « progressive secondaire ». Chez une petite minorité de patients, la maladie est progressive dès le départ. C'est ce qu'on appelle la forme « progressive primaire » de la SEP. De nouvelles classifications scientifiques ont permis de mieux distinguer ces deux situations en parlant de forme « active » de la maladie et de forme « non-active » pour souligner l'importance de la prise en compte du processus inflammatoire sous-jacent.

Jusqu'à présent, tous les traitements dont on a constaté l'efficacité réduisent le nombre des poussées, mais n'ont aucun effet sur la progression secondaire de la SEP. Cela signifie également qu'il n'existe pas encore de traitement efficace pour la SEP progressive primaire, ni pour la SEP progressive secondaire lorsque les poussées ont disparu.

## **TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE : INTERFERON-BETA, ACETATE DE GLATIRAMERE, TERIFLUNOMIDE et DIMETHYLFUMARATE**

### **Que sont ces produits ?**

**Qu'est-ce que les interférons (Betaferon<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Avonex<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>)?**

Les interférons sont des substances chimiques produites naturellement par l'organisme. Ils jouent un rôle capital dans la régulation et le fonctionnement du système de défense de notre corps. Il s'agit du système immunitaire, qui nous protège contre les infections, le cancer, etc. Il existe trois sortes d'interférons – alpha, beta et gamma. Tous trois ont un effet régulateur sur la stimulation et la modulation de notre système immunitaire. En temps normal, ils équilibrent le système immunitaire.

En cas de sclérose en plaques, il se produit une réaction défensive anormale qui provoque une inflammation au sein du système nerveux central. Cette inflammation est responsable d'une destruction de la gaine de myéline qui entoure les fibres nerveuses (axones). Ceux-ci ne sont cependant pas épargnés par l'agression inflammatoire active focale. De nombreux chercheurs pensent que l'interféron gamma joue un rôle important dans l'apparition de cette réaction défensive anormale. En revanche, l'interféron beta contrerait les effets néfastes de l'interféron gamma ainsi que la production d'autres substances inflammatoires.

Il est possible de copier l'interféron beta naturel et de le produire en grandes quantités dans des cellules vivantes à l'extérieur du corps humain. C'est ainsi que le Betaferon<sup>®</sup> et l'Extavia<sup>®</sup> – l'interféron beta 1b – sont produits au moyen de bactéries. L'Avonex<sup>®</sup>, le Plegridy<sup>®</sup> et le Rebif<sup>®</sup> – l'interféron beta 1a – sont produits par des cellules de mammifères.

L'injection de l'interféron- $\beta$  est associée à la libération de molécules de communication au sein du système immunitaire (cytokines) qui peuvent provoquer la survenue d'un état grippal qui représente un des effets secondaires les plus importants de ces médicaments.

### **Qu'est-ce que l'acétate de glatiramère (Copaxone®)?**

L'acétate de glatiramère, jadis appelé copolymère I, est une substance non produite par le corps humain mais qui présente une certaine ressemblance avec les composants de la myéline. Il s'agit d'un mélange de quatre acides aminés arbitrairement séquencés (alanine, acide glutamique, lysine et tyrosine) qui est fabriqué de manière totalement artificielle.

L'acétate de glatiramère agit également sur le système immunitaire, quoique d'une autre façon que l'interféron beta, probablement en freinant la multiplication de certaines cellules qui favorisent la destruction de la myéline. Les mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus mais cette formulation d'acides aminés agit de manière indirecte sur le système immunitaire et n'est pas accompagné de la production de cytokines inflammatoires. C'est la raison pour laquelle l'acétate de glatiramère n'induit pas de réaction grippale après son administration

### **Qu'est-ce que le tériflunomide (Aubagio®)?**

Le tériflunomide freine l'action d'une substance importante pour les cellules en prolifération telles que les cellules inflammatoires. La dihydroorotate déshydrogénase est nécessaire à la fabrication des pyrimidines, qui à leur tour interviennent dans la prolifération des globules blancs lors d'une inflammation. Le tériflunomide freine la dihydroorotate déshydrogénase, et de ce fait le processus inflammatoire. Il s'agit d'un médicament très proche d'une autre molécule (Léflunomide), utilisée depuis plus de dix ans en rhumatologie, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'administre par voie orale et présente donc un avantage important, en termes de confort) par rapport aux produits injectables.

## **Qu'est-ce que le diméthylfumarate (Tecfidera®)?**

On ne connaît pas exactement le mécanisme de fonctionnement du diméthylfumarate. Il active la voie Nrf2, qui joue un rôle important dans la protection des cellules contre les effets toxiques qui peuvent se produire en cas d'inflammation. De cette façon, les cellules sont mieux protégées contre ces effets. Le diméthylfumarate limite donc les effets néfastes du processus inflammatoire. Ce médicament est utilisé depuis de nombreuses années dans une maladie inflammatoire de la peau, le psoriasis.

## **Que peut-on attendre d'un traitement à l'interféron beta, à l'acétate de glatiramère, au tériflunomide ou au diméthylfumarate ?**

Ces médicaments ne peuvent pas réparer les lésions existantes du système nerveux. Par contre, ils peuvent freiner les réactions inflammatoires du système nerveux ainsi que les symptômes qui y sont liés. De nombreuses études ont été réalisées avec les traitements injectables depuis les vingt dernières années. Leur impact sur la fréquence des poussées, à court et moyen terme, et sur la survenue d'un handicap, à long terme, est maintenant démontré. Les médicaments par voie orale sont utilisés depuis moins longtemps et leur impact à long terme n'est pas encore bien connu. De façon très générale, il faut considérer que ces médicaments sont d'autant plus efficaces qu'ils sont utilisés précocement, après la survenue du premier événement ou des premières phases inflammatoires de la maladie. L'impact sur la fréquence des poussées est de l'ordre de 30 à 50 % selon le médicament utilisé. Certaines études comparatives directes ont été réalisées mais elles restent peu nombreuses.

## **De quelle manière faut-il conserver et administrer les médicaments suivants : Betaferon®, Extavia®, Avonex®, Plegridy®, Rebif®, Copaxone®, Aubagio® et Tecfidera® ?**

La conservation des médicaments varie en fonction des substances concernées. Certains doivent être conservés au frigo, d'autres peuvent être stockés à température ambiante.

L'Aubagio® et le Tecfidera® sont disponibles en comprimés. Les autres produits sont administrés par la voie sous-cutanée ou intramusculaire. La fréquence d'administration dépend du produit spécifique.

## **A quels patients les mutuelles remboursent-elles les traitements par interféron beta, acétate de glatiramère, tériflunomide ou diméthylfumarate ?**

Ces traitements n'ont qu'un effet partiel sur la maladie. Par ailleurs, ils coûtent plus de 10 000 EUR par patient et par an. C'est pourquoi l'INAMI a posé des conditions strictes pour le remboursement de ces produits, qui sont réservés aux patients souffrant manifestement de poussées. Le/la neurologue doit remettre chaque année au médecin-conseil de la mutuelle du patient un rapport qui démontre que le patient satisfait aux critères de remboursement.

Il n'est pas toujours évident de déterminer combien de temps ces traitements doivent être poursuivis. Tout dépend de l'évolution clinique. En règle générale, il s'agit de traitements de longue durée.

Lorsqu'une personne traitée par ces substances fait une poussée, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement pour administrer des corticoïdes.

## **Comment juge-t-on de l'efficacité d'un traitement?**

Aucun traitement ne peut prétendre à une efficacité complète. Des travaux scientifiques à large échelle ont cependant démontré que la mesure de l'efficacité d'un traitement pendant les premières années doit se faire sur base clinique (poussées et déficit) et IRM (nouvelles lésions et probablement atrophie). L'objectif d'un contrôle optimal de la maladie détermine l'évolution ultérieure à moyen et long terme. Des changements de traitement au sein d'une même classe thérapeutique sont possibles. Il faut parfois accentuer la puissance de la thérapie sans tarder pour obtenir un contrôle de la maladie.

## **Quels sont les effets secondaires ?**

### **Interféron beta**

Les effets secondaires immédiats de l'interféron beta varient légèrement en fonction du type utilisé et de son mode d'administration. La plupart des formes d'interféron beta sont injectées sous la peau. L'Avonex® est injecté en intramusculaire.

Au cours des premières semaines qui suivent le début du traitement, les patients présentent souvent une réaction inflammatoire à l'endroit de l'injection ainsi qu'un état grippal. Des effets secondaires limités, visibles au niveau du sang, peuvent survenir, notamment au début du traitement. Pour ces raisons, des analyses sanguines sont souvent pratiquées au cours des premières années du traitement.

### **Acétate de glatiramère**

Les effets secondaires de l'acétate de glatiramère sont très limités. Une réaction locale avec rougeur et durcissement peut se produire à l'endroit de l'injection sous-cutanée, mais ce désagrément est passager et disparaît le plus souvent au bout de quelques semaines. Une réaction générale peut également se produire chez 15 % environ des patients tout de suite après l'injection, avec rougeur du visage, (parfois) douleurs à la poitrine et palpitations, difficultés respiratoires et sentiment d'angoisse. La durée de ces symptômes est inférieure à 30 minutes et ils n'entraînent pas de complications. Il est rare que cette réaction se produise plus d'une fois chez le même patient.

### **Tériflunomide**

Le tériflunomide est un comprimé à prendre tous les jours. Les effets secondaires les plus courants sont l'amincissement de cheveux, un inconfort digestif, une diminution du nombre des globules blancs et des perturbations fonctionnelles du foie. Ces dernières peuvent être surveillées au moyen d'analyses sanguines. En règle générale, ces modifications sont temporaires.

### **Diméthylfumarate**

Le diméthylfumarate est un comprimé à prendre deux fois par jour. Les effets secondaires les plus répandus sont : crampes d'estomac, rougissement et sensation de chaleur au niveau du visage et parfois du corps tout entier après la prise du



médicament. Ces symptômes sont souvent plus prononcés au cours des premiers mois.

### **Et en cas de grossesse ?**

Pour des raisons de sécurité, ces produits ne sont pas prescrits en cas de grossesse ou aux femmes qui souhaitent devenir enceintes, non plus qu'aux femmes allaitantes. Dans le cas du tériflunomide, il existe une contre-indication formelle, car ce médicament agit sur la partition cellulaire. Par ailleurs, en l'absence d'une procédure spéciale d'élimination, il reste longtemps dans le sang. Pour des informations relatives à votre cas spécifique, veuillez consulter votre neurologue.

## **TRAITEMENTS DE DEUXIEME LIGNE : TYSABRI, GILENYA, LEMTRADA et NOVANTRONE**

### **Traitement de deuxième ligne au Tysabri®**

#### **Qu'est-ce que le Tysabri® ?**

Le Tysabri®, nom commercial du natalizumab, est un médicament à base d'anticorps qui ciblent une protéine à la surface des globules blancs et les empêche de se fixer à la paroi des vaisseaux sanguins. De ce fait, le nombre des globules qui pénètrent le cerveau est réduit ainsi que le nombre des foyers d'inflammation.

#### **Comment fonctionne le Tysabri®?**

Normalement, la barrière hémato-encéphalique empêche les cellules ainsi que d'autres organismes de quitter le système circulatoire. Au cours des poussées de sclérose en plaques, des globules blancs actifs quittent le système circulatoire et pénètrent au sein du système nerveux central. Pour sortir du système circulatoire, les cellules doivent se fixer à une protéine (molécule d'adhérence) sur la paroi des vaisseaux sanguins. Après avoir pénétré dans système nerveux central, ces globules blancs provoquent une réaction inflammatoire en cascade qui est responsable des lésions. Le Tysabri® se lie aux globules blancs et les empêche de traverser la paroi des vaisseaux sanguins. De ce fait, le processus inflammatoire de la SEP est considérablement freiné.

Des études cliniques montrent que le Tysabri® réduit de 68% le nombre de poussées inflammatoires sur deux ans avec un impact favorable sur la progression du handicap. Il s'agit d'un traitement préventif qui ne peut guérir les lésions existantes.

#### **Comment le Tysabri® est-il administré ?**

Le Tysabri® est administré toutes les 4 semaines à raison de 300 mg par dose, par infusion intraveineuse (le plus souvent dans le bras) pendant 1 heure environ. Ce traitement a lieu sous surveillance médicale, le plus souvent en hôpital de jour.

#### **Quels sont les effets secondaires du Tysabri® ?**

- Les effets secondaires les plus courants sont : infections des voies urinaires, infections des voies respiratoires supérieures, urticaire, céphalées, vertiges, vomissements, nausées, douleurs articulaires, fièvre et fatigue.

- Chez 4 % des patients maximum, des réactions d'hypersensibilité (éruptions, état de choc...) sont apparues au cours des essais cliniques pendant l'infusion ou au plus tard dans l'heure suivante.
- L'effet secondaire le plus redoutable est la LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive), une infection cérébrale progressive provoquée par le virus JC. Plus de la moitié de la population est porteuse de ce virus, qui en lui-même n'est pas actif et ne provoque pas d'infection. Par contre, l'utilisation du Tysabri® peut entraîner une contamination du cerveau par ce virus, sa réplication et des lésions qui caractérisent la LEMP. Lorsqu'elle est diagnostiquée à temps, l'évolution de cette maladie peut être favorable voire asymptomatique. Malheureusement, 20 % des personnes affectées n'y survivent pas, et de nombreuses autres peuvent conserver des séquelles graves. On a appris entre-temps que le risque de LEMP augmente lorsque le patient est porteur du virus JC, est traité au Tysabri® depuis plus de 2 ans et a été traité auparavant avec des immunodépresseurs (et non des immunomodulateurs tels que l'interféron beta ou l'acétate de glatiramère). L'imagerie radiologique peut permettre de dépister la maladie à un stade précoce. Le prélèvement de liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire est indispensable pour confirmer la présence du virus en cas de suspicion de LEMP. Dans cette situation, le traitement au Tysabri® est arrêté immédiatement. Le médicament doit être retiré du flux sanguin par des plasmaphères (une sorte de dialyse). Il n'existe pas de traitement causal de la LEMP. L'arrêt du Tysabri peut être associé à une activité inflammatoire très importante de la maladie qui elle-même peut provoquer des lésions cérébrales ou médullaires sévères.

## **Traitement de deuxième ligne au Gilenya®**

### **Qu'est-ce que le Gilenya® et comment fonctionne-t-il ?**

Le Gilenya®, appellation commerciale du fingolimod, réduit le nombre d'inflammations nouvelles dans le cerveau et la moelle épinière en empêchant certains sous-types de globules blancs (les lymphocytes) de se déplacer librement dans le corps et donc d'endommager le système nerveux central. Ces lymphocytes sont « bloqués » dans les ganglions lymphatiques. Il en résulte que le nombre de lymphocytes circulant dans le sang est diminué. Cette situation revient à la normale après l'interruption du traitement.

Les études qui ont abouti à l'évaluation de l'efficacité du Gilenya® démontrent une réduction de l'ordre de 55 % des poussées par rapport au placebo.

a. Comment le Gilenya® est-il administré ?

Le Gilenya® se prend tous les jours sous forme d'une gélule.

b. Quels sont les effets secondaires du Gilenya® ?

- Au début du traitement, le Gilenya® ralentit la fréquence cardiaque. Un suivi est assuré en contrôlant la fréquence cardiaque à l'hôpital et la tension artérielle pendant les 6 premières heures.
- Pendant un traitement au Gilenya®, on risque davantage d'attraper des infections, sans doute parce que le nombre de lymphocytes en circulation est inférieur au nombre nécessaire pour combattre les virus. Les infections des voies respiratoires et le zona sont les plus fréquents.
- Dans certains cas (rares), un œdème maculaire (papille du fond de l'œil) peut se développer, ce qui entraîne une vision floue ou de la difficulté à percevoir nettement les couleurs et les petits détails. En général, ces symptômes disparaissent après l'arrêt du traitement au Gilenya®. Le risque de cette complication rare est accru par la présence conjointe d'un diabète.
- Le Gilenya® peut entraîner des anomalies de fonctionnement du foie. Dans certains cas (rares), le traitement doit être arrêté pour cette raison.

## Traitement de deuxième ligne au Lemtrada®

### Qu'est-ce que le Lemtrada® ?

Lemtrada est l'appellation commerciale de l'alemtuzumab. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal qui se lie au CD52, une protéine présente en grandes quantités à la surface de certaines cellules T et B, et dans une moindre mesure sur d'autres cellules inflammatoires. Cela empêche ces cellules de déclencher des inflammations. Contrairement au natalizumab qui est un anticorps bloquant, l'alemtuzumab est un anticorps cytotoxique. C'est-à-dire qu'il provoque la destruction des cellules qui sont ciblées. L'effet est très marqué et très brutal. Le schéma d'administration du Lemtrada® dans la sclérose en plaques est très

particulier car son effet ne repose pas tellement sur son impact immunosuppresseur qui ne se prolonge pas au delà de quelques semaines. Dans les mois qui suivent les perfusions, le système immunitaire se reconstitue avec des paramètres de contrôle différents de ce qu'ils étaient au préalable et la proportion de cellules régulatrices augmente. L'impact thérapeutique du Lemtrada est donc extrêmement prolongé et permet de se maintenir le plus souvent sans l'administration de nouvelles perfusions ou d'un autre médicament.

### **Comment le Lemtrada<sup>®</sup> est-il administré ?**

- Le Lemtrada est administré par voie intraveineuse pendant 5 jours consécutifs. Un an plus tard, le patient reçoit un second traitement de 3 jours. Afin de limiter certains effets secondaires, des corticoïdes sont également administrés lors de l'infusion.

### **Quels sont les effets secondaires du Lemtrada<sup>®</sup> ?**

Pendant le traitement, des effets secondaires généraux peuvent se produire : fièvre, malaise, nausées.

Suite à l'administration de l'alemtuzumab, le nombre des globules blancs diminue fortement pendant les premières semaines. Le patient peut alors devenir plus vulnérable aux infections. L'utilisation de l'alemtuzumab peut également augmenter le risque d'autres maladies auto-immunitaires, qui peuvent toutes être soignées si elles sont diagnostiquées à temps. Il est donc important de signaler au médecin les effets et les symptômes qui peuvent indiquer la présence de ces maladies.

- Maladies auto-immunes de la thyroïde : Une hyper- ou une hypothyroïdie peuvent se développer. Les symptômes sont : modification du poids, sueurs, modifications du rythme cardiaque, fatigue, nervosité. Ces anomalies thyroïdiennes sont observées dans les analyses de sang chez un patient sur trois. Dans 10 % des cas environ, cela peut s'exprimer sur le plan clinique et nécessiter une prise en charge spécifique.

- Purpura thrombocytopénique immunologique : Dans quelques rares cas (1 %), il peut se produire une réaction immunitaire contre les plaquettes du sang, ce qui affecte la coagulation. Le patient peut présenter les symptômes qui suivent : saignements de nez plus fréquents, ecchymoses, saignements des gencives, petites taches colorées sur la peau (pétéchies). Il s'agit d'un effet secondaire grave qui nécessite une prise en charge spécifique et rapide. Le traitement de cette maladie est bien connu, codifié et efficace. Seule la détection précoce de ce problème permet de prémunir les patients de conséquences graves de cet effet secondaire. C'est une des raisons qui impose une surveillance mensuelle de la prise de sang pendant les 4 années qui suivent la dernière perfusion.
- Maladie auto-immune des reins : Chez 0,3% des patients traités, il peut se développer une réaction auto-immunitaire contre le système de filtrage des reins (glomérules). La détection rapide de ce problème est également indispensable et permet de débiter un traitement spécifique efficace.

## **Traitement de deuxième ligne par Novantrone<sup>®</sup>**

### **Qu'est-ce que la Novantrone<sup>®</sup> ?**

La mitoxantrone est un produit qui limite la prolifération des cellules et qui sert également à traiter certains cancers. Elle affaiblit considérablement le système de défense immunitaire, et plus particulièrement les cellules associées aux réponses immunitaires dans la SEP.

### **Comment la Novantrone<sup>®</sup> est-elle administrée ?**

La mitoxantrone est administrée par voie intraveineuse. La dose ainsi que la fréquence des administrations sont variables. L'administration peut être mensuelle ou trimestrielle. La durée dépend de la réponse et des effets secondaires.

### **Quel sont les patients concernés par ce traitement ?**

Ce traitement est utilisé chez les personnes souffrant d'une SEP rémittente-récurrente à développement très rapide ou d'une SEP progressive secondaire avec persistance d'une activité inflammatoire focale. L'effet favorable du médicament se prolonge après l'administration des dernières cures. De façon schématique, on

considère que l'effet anti-inflammatoire de ce médicament dure environ 2 ans après l'administration d'un schéma classique de perfusions qui aboutissent à une dose de l'ordre de 72 mg/m<sup>2</sup>.

### **Quels sont les effets secondaires de la Novantrone<sup>®</sup> ?**

Les études cliniques rapportent la survenue de nausées, d'infections des voies urinaires, de perturbations menstruelles et de chutes de cheveux. La limitation du nombre des globules blancs est à son maximum 10 jours environ après le traitement, ce qui peut également entraîner une vulnérabilité accrue aux infections. Des analyses sanguines sont pratiquées avant et après le traitement pour contrôler l'effet sur les globules blancs.

En cas d'administration répétée du Novantrone<sup>®</sup>, celui-ci peut avoir un effet toxique sur le muscle cardiaque, si bien qu'un suivi attentif est nécessaire avant et pendant le traitement. La toxicité cardiaque de la mitoxantrone dépend de la dose cumulative totale reçue par le patient. Cette dose se calcule en fonction de la surface corporelle. La dose reçue par le patient est cumulative pour toute la vie. Au-delà d'un certain seuil (dont les valeurs ont été limitées entre 70 et 100 mg/m<sup>2</sup>), le patient ne pourra plus recevoir ce médicament. On constate également une incidence plus élevée (de l'ordre de 1 %) de la leucémie chez les patients SEP ayant été traités par Novantrone<sup>®</sup>. Cette complication se traite par chimiothérapie.

Janvier 2016