



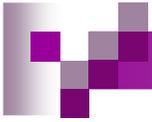
Ecole de la SEP – Session 2016
Rhône-Alpes



La sclérose en plaques : les traitements

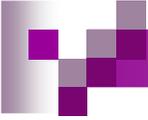
Dr Laurence GIGNOUX

Neurologue libérale
Neurologue coordonnateur Réseau Rhône-Alpes SEP



Les traitements de la SEP

- 1. Traitement des poussées**
- 2. Traitement de fond**
- 3. Traitement des symptômes**



Traitement des poussées

- Fonction de la gêne fonctionnelle engendrée par la poussée

- ✓ Soit abstention thérapeutique

- ✓ **Soit « flash » de méthylprednisolone**

1 gramme de SOLUMEDROL® IV par jour pendant 3 jours

Relais per os +/-

CORTANCYL® 20 mg, SOLUPRED® 20 mg, MEDROL® 16 mg

3 comprimés le matin pendant 3 jours

2 comprimés le matin pendant 3 jours

1 comprimé le matin pendant 3 jours

- Le flash de corticoïdes permet une récupération plus rapide, mais pas meilleure à moyen ou long terme. Ce n'est pas une urgence thérapeutique.



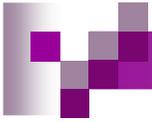
Traitement des poussées

- Possibilité de réaliser le flash de corticoïdes à **domicile**
 - Si 1^{er} flash réalisé en milieu hospitalier
 - En l'absence de contre-indication
- *Possibilité d'administration **par voie orale** ? Etude COPOUSEP (2014)*



Les traitements de la SEP

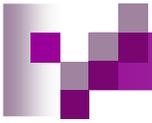
- 1. Traitement des poussées**
- 2. Traitement de fond**
- 3. Traitement des symptômes**



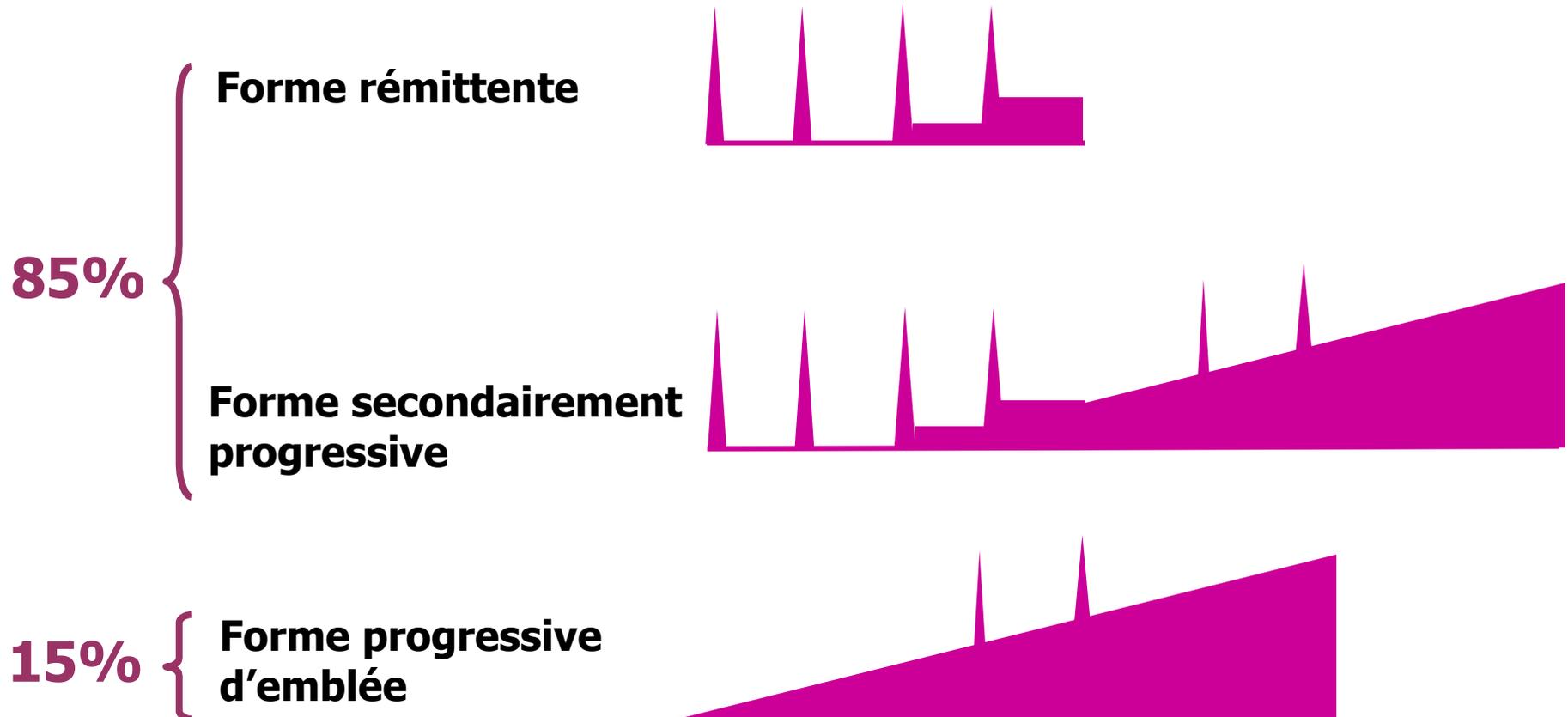
Traitement de fond

Objectifs

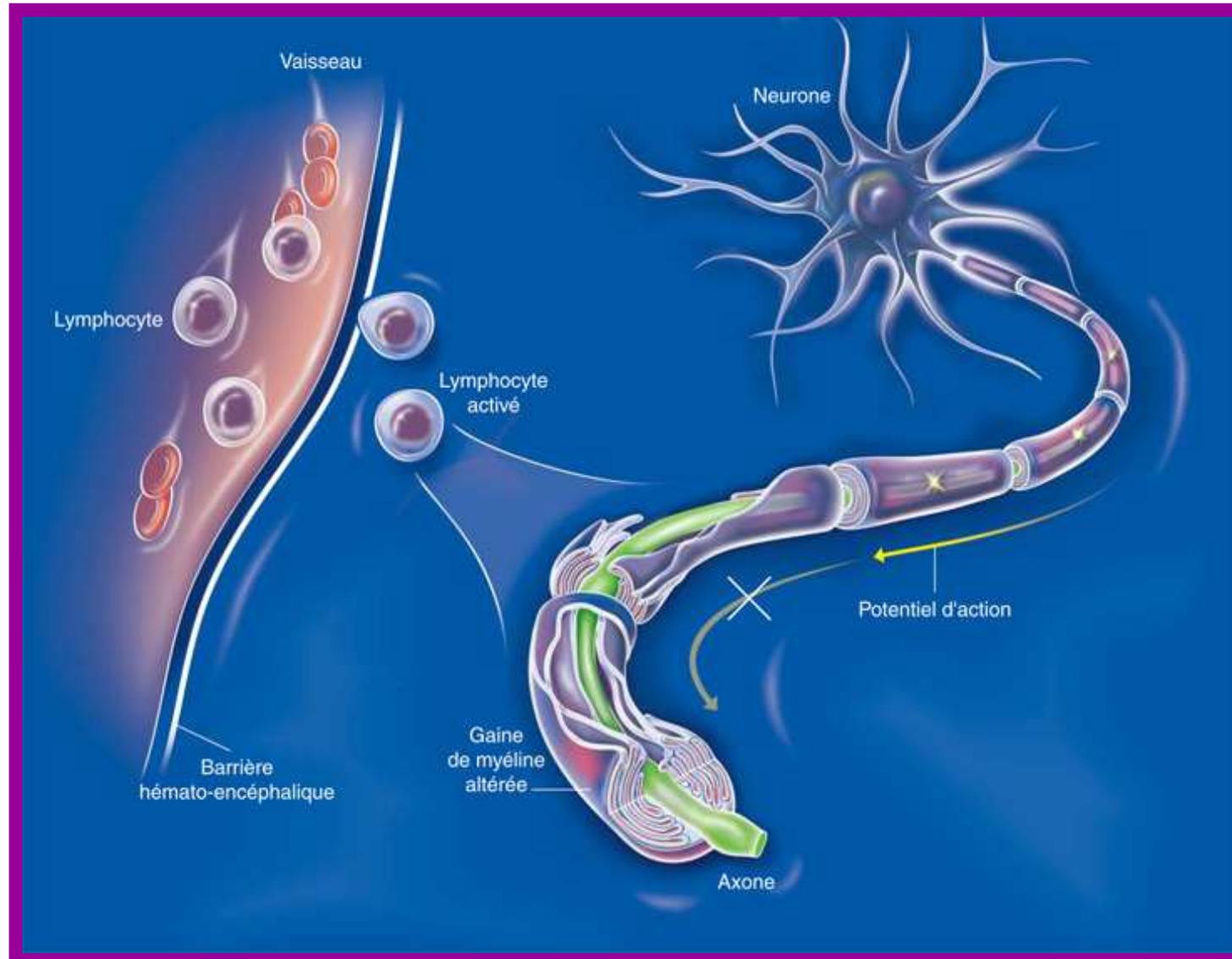
- ✓ Prévenir la survenue des poussées
- ✓ Prévenir la progression du handicap, et l'arrêter ou la freiner quand elle est enclenchée



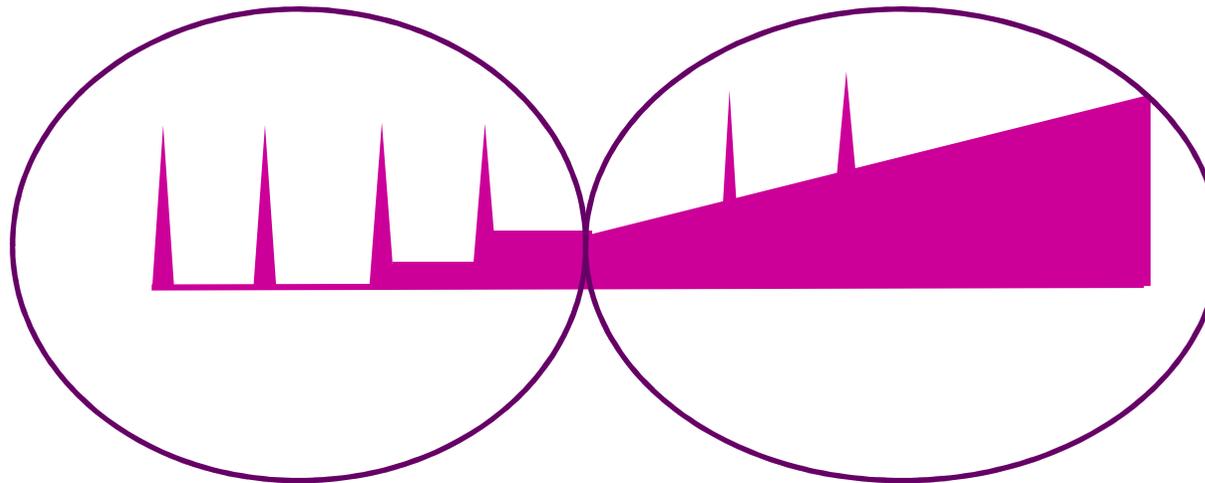
Les formes évolutives



Quelles cibles pour les traitements ?



Quelles cibles pour les traitements ?



Poussées

Inflammation aigue focale

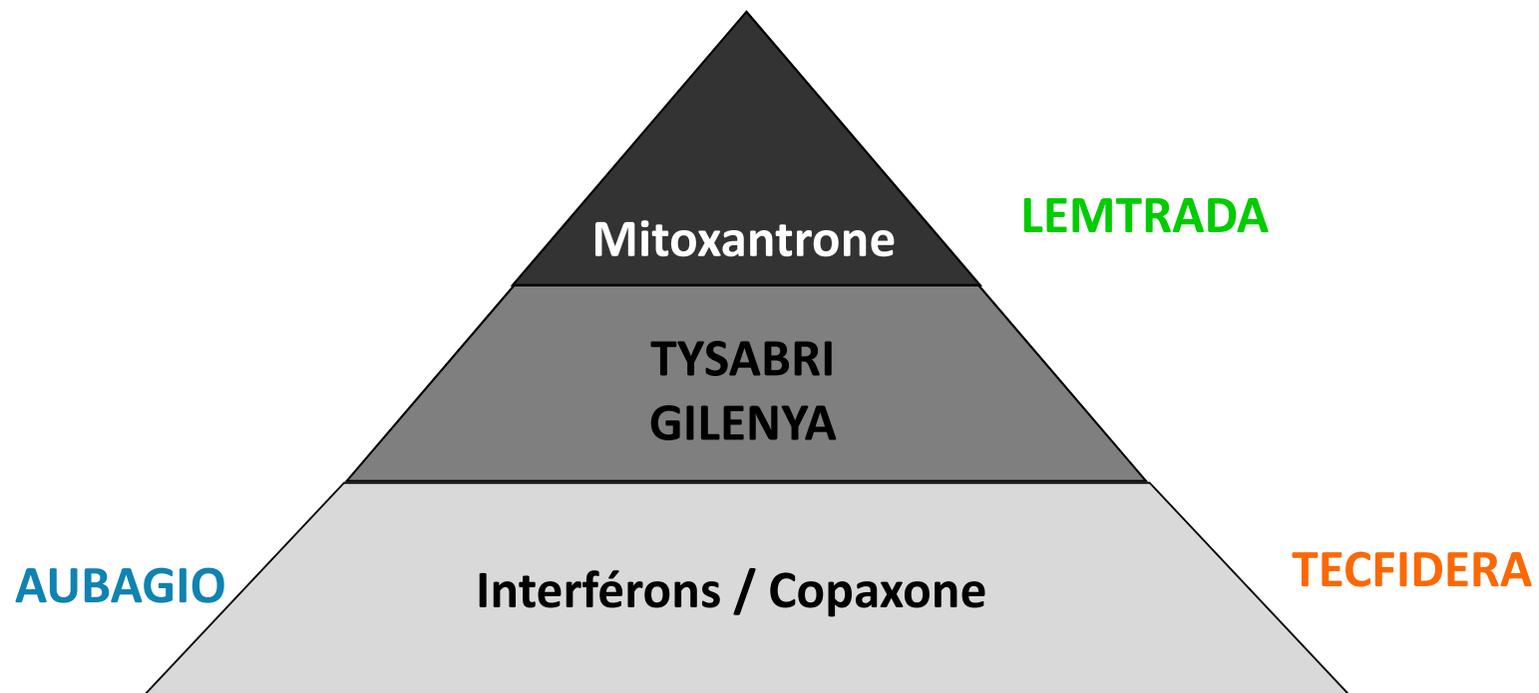
Démyélinisation

Progression

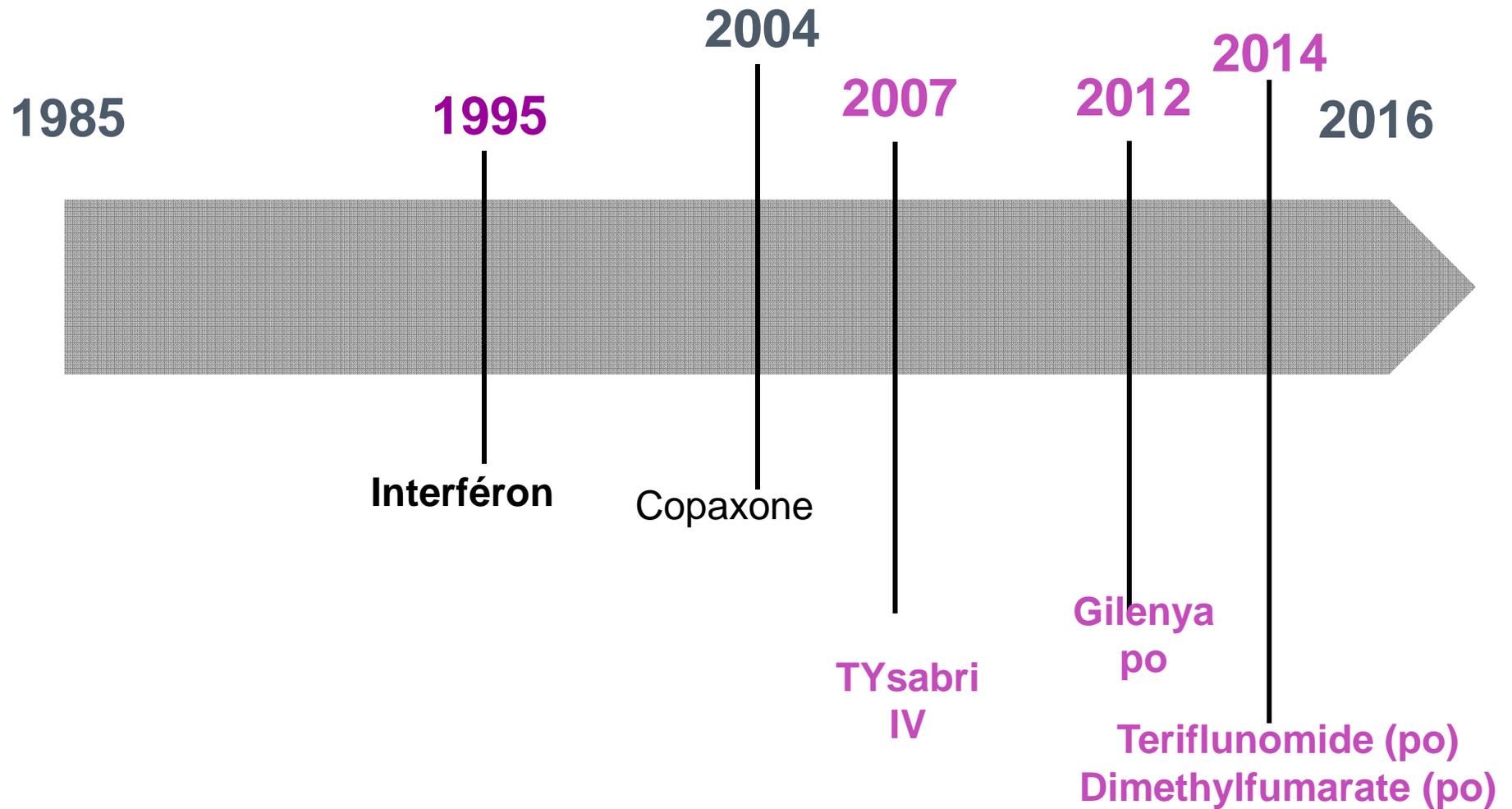
Neurodégénérescence

Inflammation diffuse

Les traitements de fond en 2016



Arrivée des traitements de fond





Les traitements de première ligne

Immunomodulateurs

Interférons β

BETAFERON[®] (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

AVONEX[®] (IFN β 1a) : 30 μ g, IM, 1 fois par semaine

REBIF[®] (IFN β 1a) : 22 ou 44 μ g, SC, 3 fois par semaine

EXTAVIA[®] (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

PLEGRIDY ((IFN β 1a) : 125 μ g, SC, 2 fois par mois

Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées

Diminution très significative de l'activité IRM

EI : **syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées**

CI : **dépression, épilepsie non contrôlées**



TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

Immunomodulateurs

Acétate de glatiramere (COPAXONE®)

- 20 mg, **SC, 1 fois par jour**
- Réduction de **30 à 40% de la fréquence des poussées** à 2 ans
- EI : **réactions cutanées** aux points d'injection, lipodystrophie, sensation de striction thoracique (rare)
- Bientôt ? 40 mg, SC, trois fois par semaine



Traitements de première ligne

Teriflunomide - Aubagio®

- **Mécanisme d'action : immunosuppresseur sélectif**
 - Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydrorotate déhydrogénase = enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines.
 - Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B activés
- **Données d'efficacité :**
 - **Réduction de 30-35% du taux de poussées** par rapport au placebo
 - Réduction de 30% de la progression du handicap
 - Réduction de 80% du nombre de nouvelles lésions T2 / lésions rehaussées après injection sur l'IRM

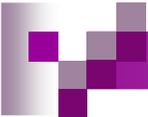


TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

Teriflunomide - Aubagio ®

- **Effets secondaires :**

- **Alopécie** (15% des patients; arrêt du traitement 1,4%; spontanément résolutive)
- **Nausées, diarrhées**
- **Infections ORL**
- **Tératogénicité**
- **Leucopénie, lymphopénie**
- **Cytolyse hépatique**
- **HTA**



Aubagio® en pratique

AMM : traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de SEP

Un comprimé de 14 mg par jour

Précautions d'emploi

Bilan pré-thérapeutique :

Béta HCG, Bilan hépatique, NFS, TA

Surveillance biologique

Bilan hépatique /15 jours pendant 6mois
NFP

Térogénicité prolongée jusqu'à 2 ans

CONTRACEPTION++++

Chélation Questtran

2 sachets x 3/ j pdt 11 jours

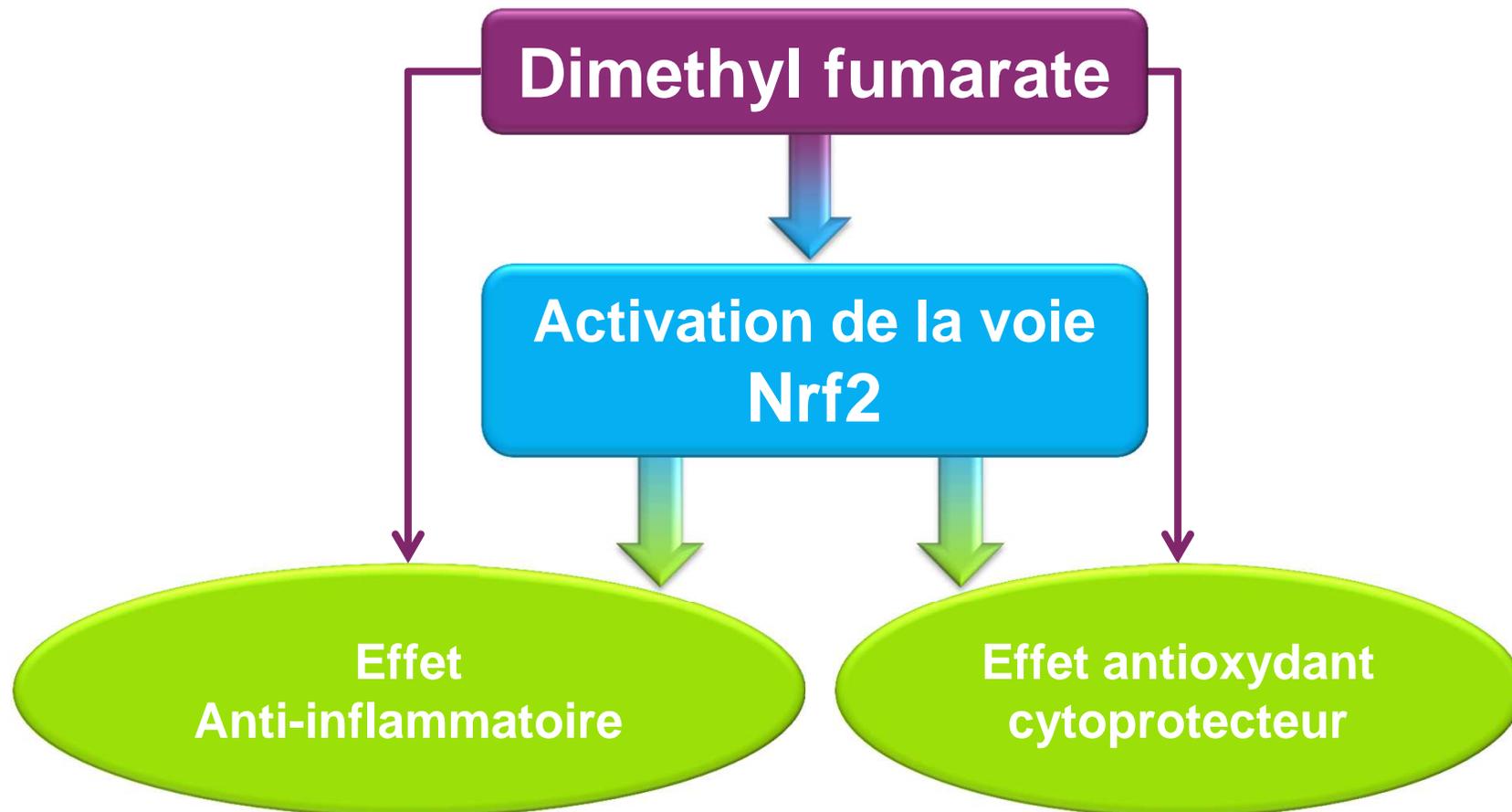
Dosage < à 0.02 mg/l à deux reprises

Demi-vie : 19 jours

Élimination théorique en 3.5 mois, en moyenne 8 mois

Les TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE

Diméthylfumarate - Tecfidera®





TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE

Diméthylfumarate - Tecfidera ®

- **Données d'efficacité :**
 - **53% de réduction du taux de poussées** par rapport au placebo
 - 38% de réduction du risque de progression du handicap
 - 85% de réduction du nombre de nouvelles lésions T2 sur l'IRM

TECFIDERA

Effets secondaires

Évènements les plus fréquents (rapportés avec une incidence $\geq 10\%$)

	Tecfidera	Placebo
Affections vasculaires		
Bouffées congestives	34%	4%
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	14%	10%
Nausées	12%	9%
Douleurs abdominales hautes	10%	6%



TECFIDERA

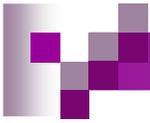
Effets secondaires

- Cytolyse hépatique
- **Lymphopénie**
 - en moyenne diminution de 30% du taux de lymphocytes,
 - dans 5 % des cas lymphopénie plus sévère
 - essais thérapeutiques : incidence similaire des infections (58 % placebo versus 60 % DMF) et des infections graves (2% placebo versus 2 % DMF) ...
 - 3 cas de LEMP post-commercialisation dans un contexte de lymphopénie prolongée
 - Arrêt si inférieur à 500 lymphocytes/mm³



TECFIDERA en pratique

- AMM** : traitement des **patients adultes** atteints de **sclérose en plaques** de forme **rémittente** récurrente.
- Posologie : 1 cp de 240 mg matin et soir
- Pendant les repas (riches en graisse)
- Augmentation progressive de la posologie
- Aspirine pour réduire bouffées congestives
- Surveillance : NFP, bilan hépatique, fonction rénale
- Contraception efficace

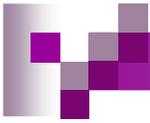


Les traitements de fond en 2016

AUBAGIO

Interférons / Copaxone

TECFIDERA



Les traitements de fond en 2016

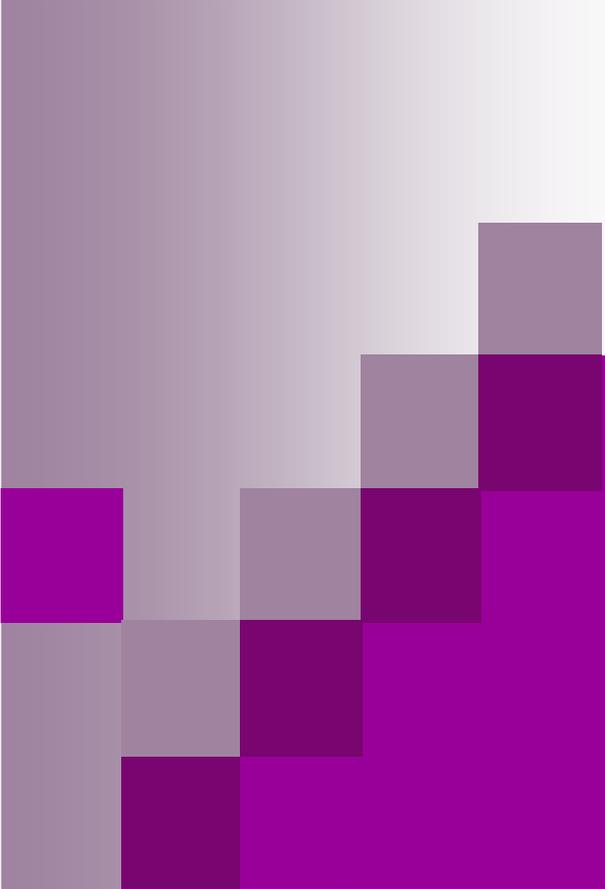




Les traitements de deuxième ligne

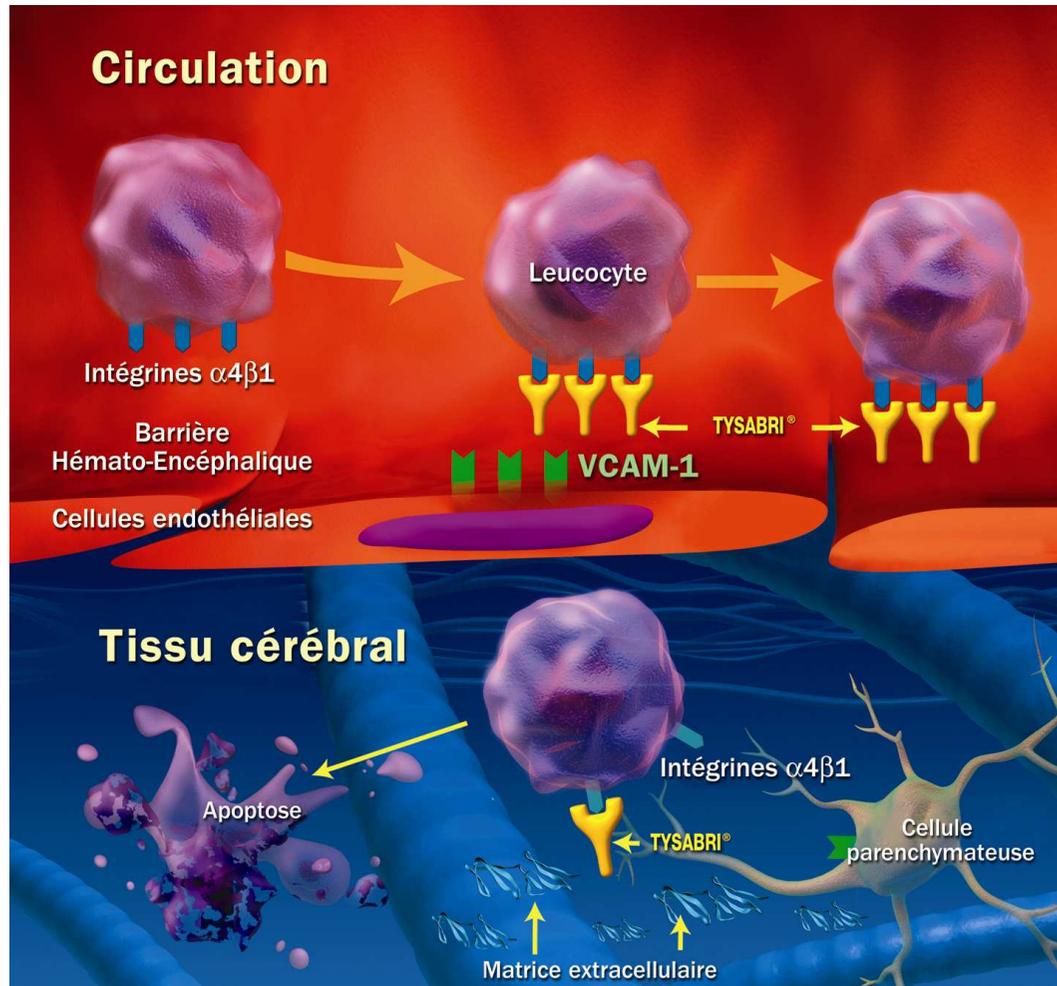
Pour SEP d'emblée très active ou ayant fait une poussée sous première ligne de traitement

- **TYSABRI**[®] : une perfusion par mois disponible depuis 2007
- **GILENYA**[®] : un comprimé par jour disponible depuis 2012



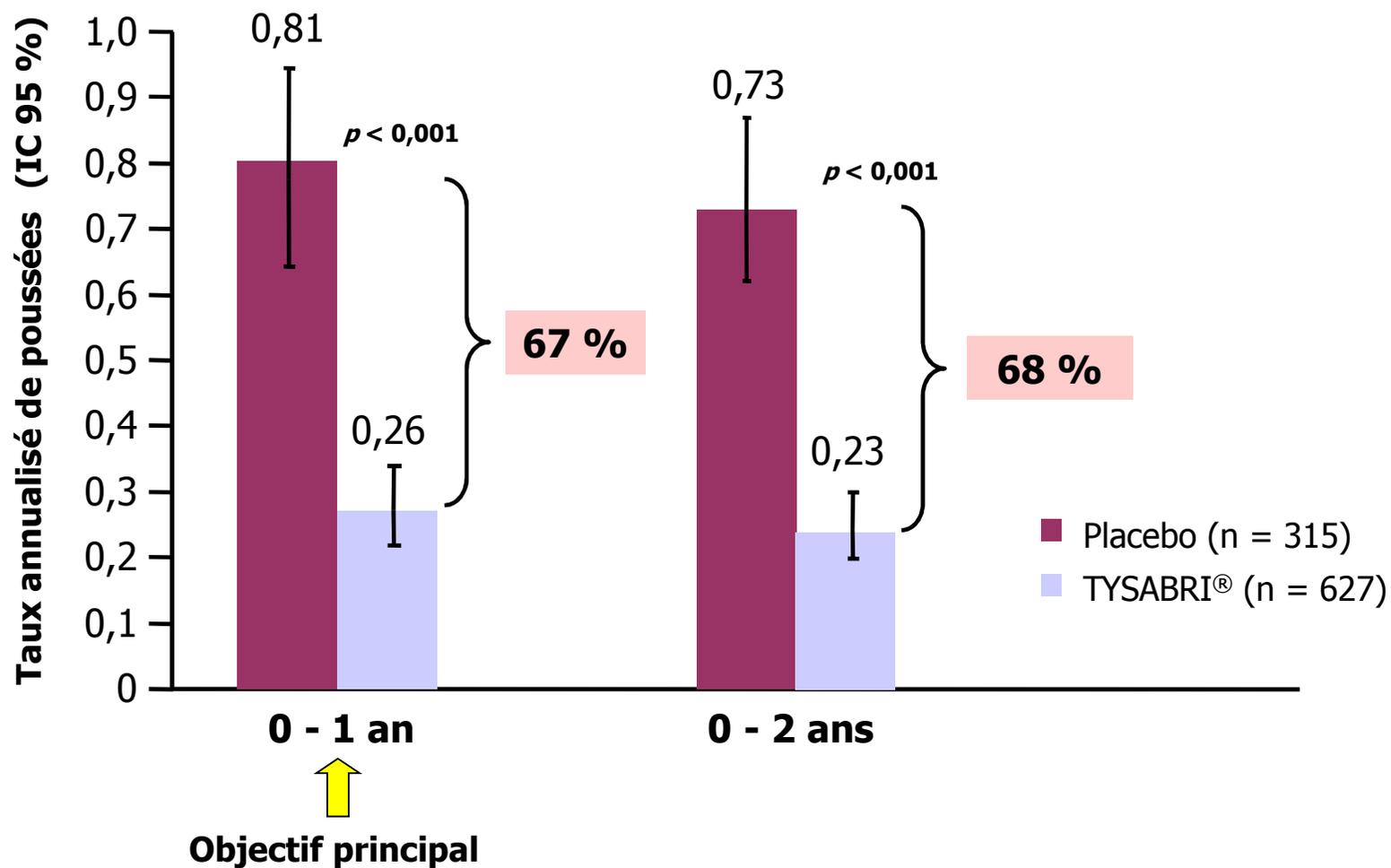
Natalizumab

Natalizumab (Tysabri®)



Natalizumab – Efficacité

Taux annualisé de poussées





Natalizumab (Tysabri®)

■ Modalités d'administration :

- 1 perfusion intraveineuse /4 semaines en milieu hospitalier
- Surveillance risque d'allergie (2^e et 3^e perfusions surtout)
- Excellente tolérance
- Risque de LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive**

Risque global à 4/1000 patients traités



Stratification du risque

- En fonction de :
 - **Sérologie JC**
 - **Durée d'exposition au traitement (>2ans)**
 - **Antécédent de traitement immunosuppresseur**

- **Sérologie JCV** pour détecter les patients exposés au virus, disponible depuis Juin 2011 en France. Patient JC + = **55 %**
- **Patient séro JC - : pas de risque de LEMP**
- **Patient JC + : risque > à 4/1000**



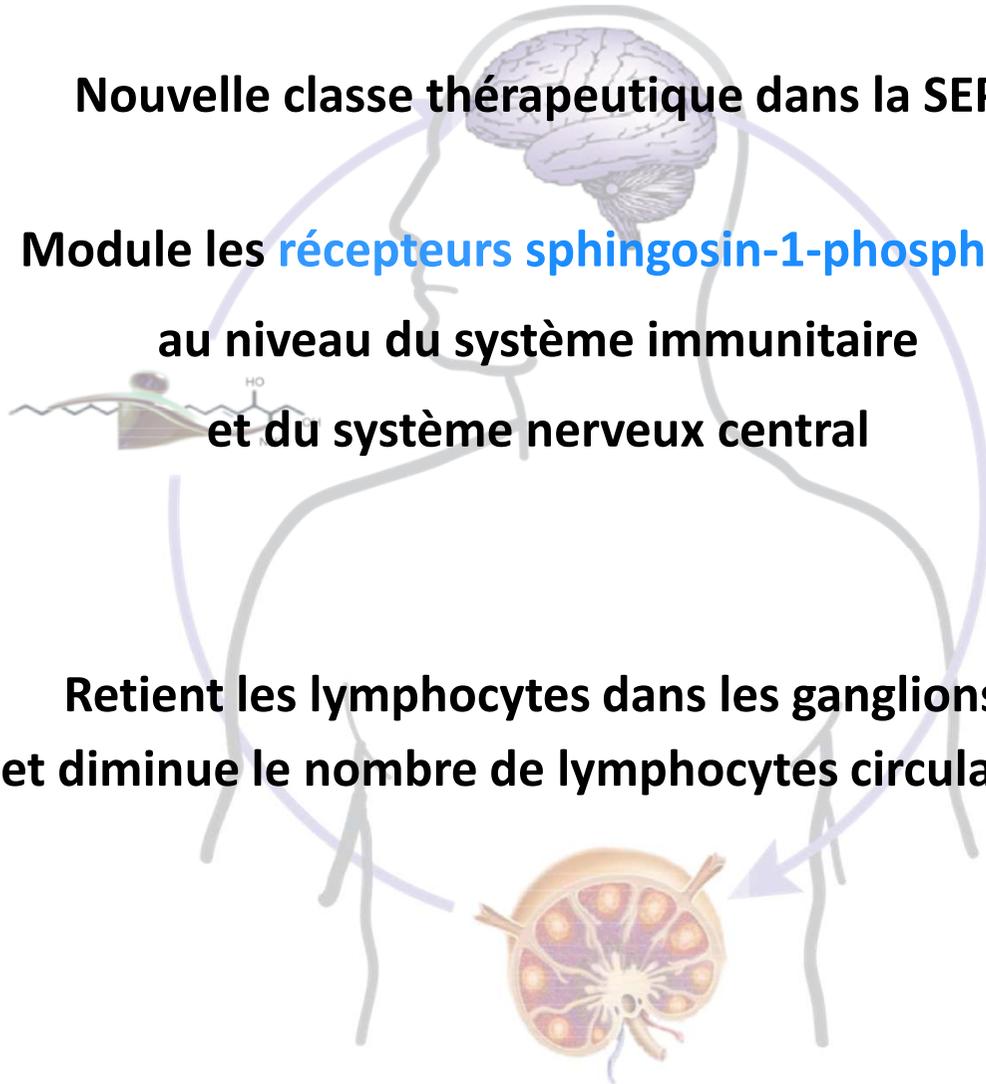
Fingolimod

Fingolimod (Gilenya®)

Nouvelle classe thérapeutique dans la SEP

**Module les récepteurs sphingosin-1-phosphate
au niveau du système immunitaire
et du système nerveux central**

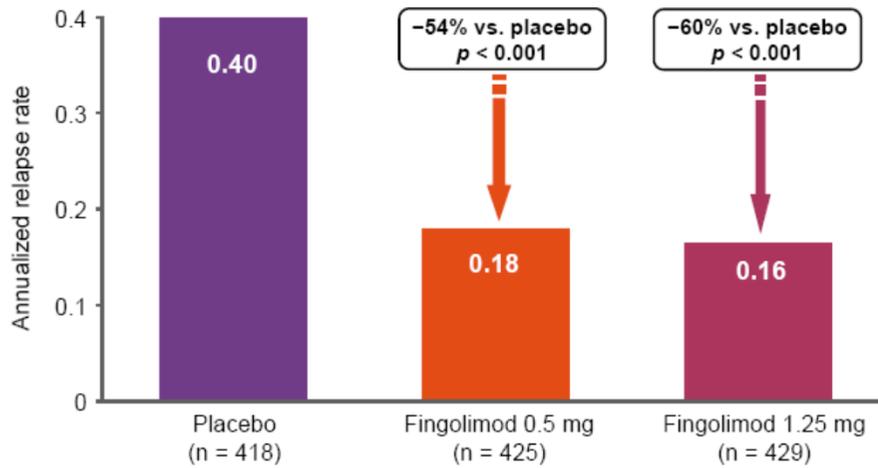
**Retient les lymphocytes dans les ganglions
et diminue le nombre de lymphocytes circulants**



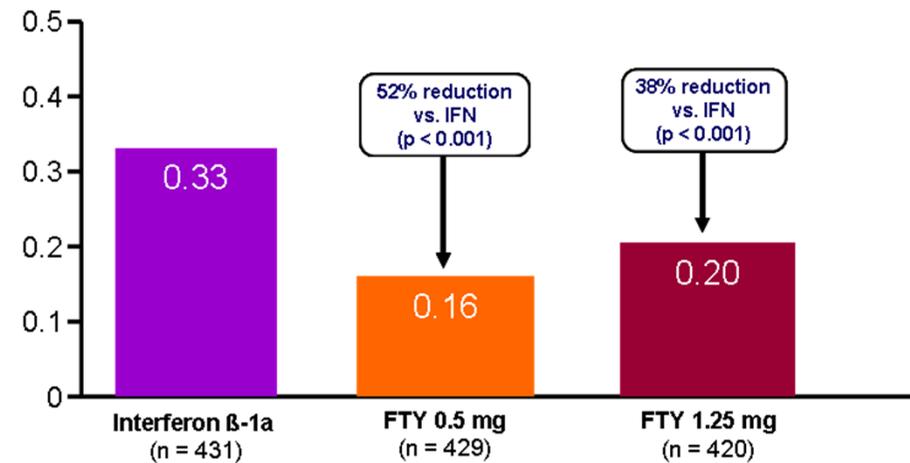
Fingolimod – Efficacité

Taux annualisé de poussées

FREEDOMS (24 mois)



TRANSFORMS (12 mois)



ITT population. Negative binomial regression model adjusted for treatment group, country, number of relapses in previous two years and baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) as covariates



Fingolimod (Gilenya®)

Effets secondaires :

Bradyarythmie,

Consécutifs à 1^{ère} administration Gilenya®

HTA

Transaminases Hépatiques

Ophtalmologique : Oedème Maculaire

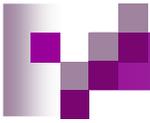
Très rare à 0.5 mg (0.4%), dose dépendant

Infections

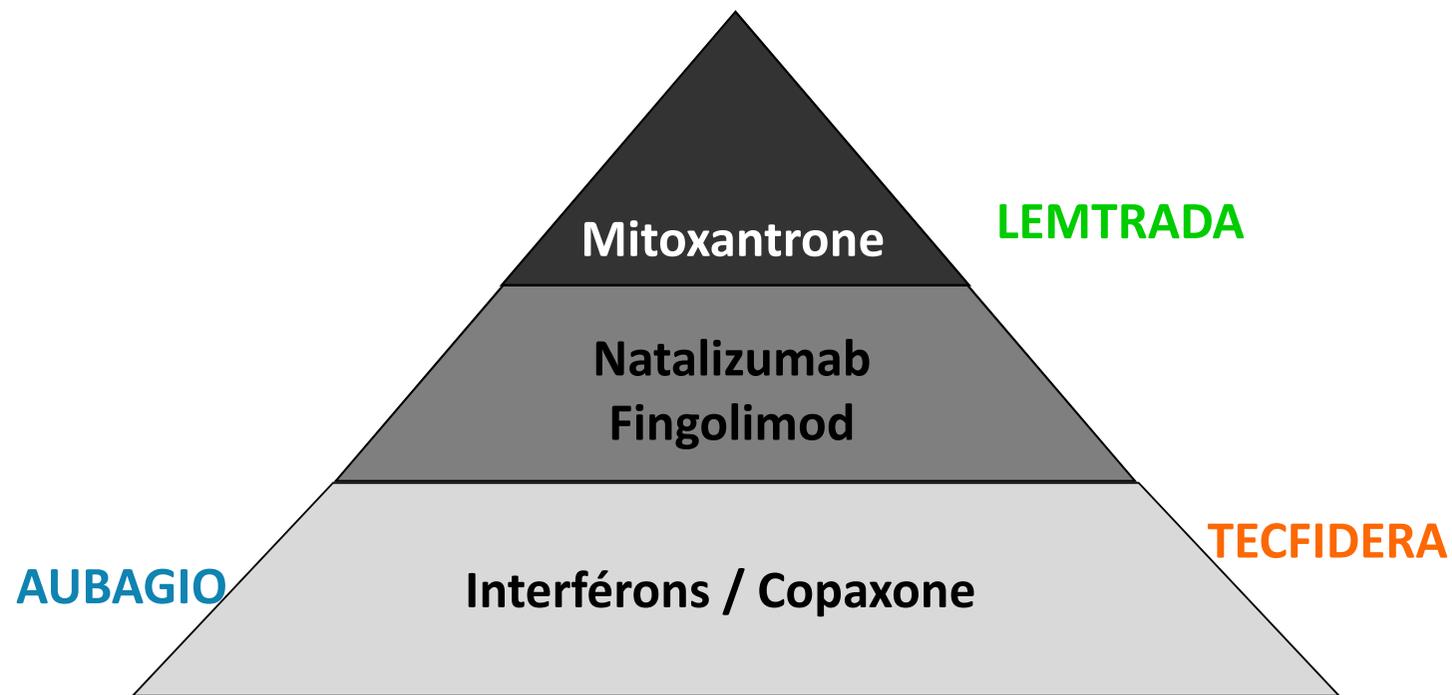
herpès généralisé
1 cas de réactivation varicelle, cryptococcose

Lymphopénie

LEMP : 4 cas



Les traitements de fond en 2016





Mitoxantrone (ELSEP)

Chimiothérapie IV : une perfusion par mois pendant 6 mois

Pour les **SEP agressives** rémittentes ou secondairement progressives (2003) :

- 2 poussées avec séquelles dans l'année précédente et au moins une lésion inflammatoire active à l'IRM
- Aggravation rapide du handicap et au moins 1 lésion inflammatoire active à l'IRM

Risques +++ : Toxicité cardiaque, Leucémie aiguë retardée, tératogène

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Ac anti CD 52 : déplétion lymphocytaire T (CD3) et B (CD 19) puis repeuplement

Efficacité/Essais

Phase II : ≥2 poussées/2 ans - Vs Rebif 44
Taux de poussées à 2 ans: 0.10 vs 0.36, p<0.001

Phase III : à 2 ans
CARE MS I (naïf): Alemtuzumab vs Rebif 44

CARE MS II (echec 1^{ère} ligne): Alemtuzumab vs Rebif 44

TAP: - 49 à 54 % /groupe Rebif 44

Tolérance

Réactions liées à la perfusion et syndrome de relargage cytokinique :

céphalées, éruptions cutanées, fièvre...
graves chez 3 % des patients : hypoTA, nausée, gêne thoracique.

Infections 71 %

Rhino , respiratoire,urinaire, zona (3%), VZV, HPV, candidose 12%. Graves dans 2.7 %

Maladies auto-immunes : retardées

Troubles thyroïdiens : 36%

Thrombopénie AI 1 %

Néphropathie 0,3 %

Contraception pdt 4 mois après cure

LEMTRADA® 12 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12

AMM pour le traitement des SEP RR actives cliniquement et radiologiquement

Commercialisation 2016



TTT de fond et formes secondairement progressives

- **AMM** pour BETAFERON , EXTAVIA et REBIF
- MITOXANTRONE pour les formes les plus sévères
- **Hors AMM** CELLCEPT, METHOTREXATE, ENDOXAN
- Effet persistant sur les poussées s'il y en a
- Effet discutable sur le handicap, résultats contradictoires
- Bolus mensuels de corticoïdes

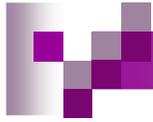


TTT de fond formes progressives d'emblée

- **Hors AMM** : immunosuppresseurs per os ou IV
- Bolus mensuels de corticoïdes

Nouveautés :

- * Ocrelizumab
- * BIOTINE



SEP d'emblée ou secondairement progressive avec EDSS entre 4 et 7.5

BIOTINE : CERANDAY : vitamine **B8**

Coenzyme agissant dans la synthèse des acides gras

100 mg : 1 CP matin, midi et soir

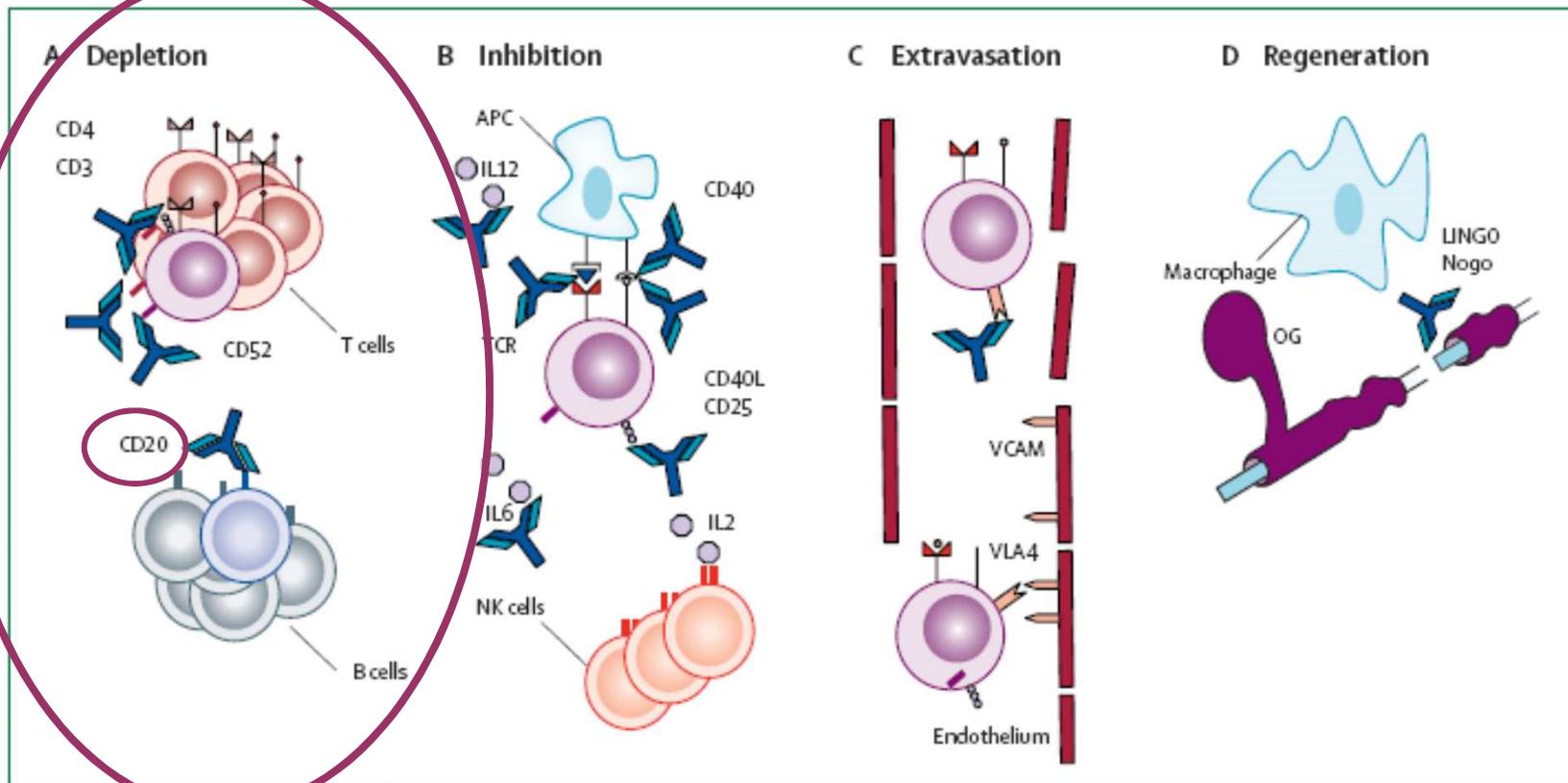
CI si grossesse

Effets secondaires : allergie, hypoglycémie, poussée

Diminution de la progression chez 13 % des patients

Rituximab / Ocrelizumab

AC anti CD20



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

Ocrelizumab

600 mg IV / 6 mois

Efficacité/Essais

Phase III :

Résultats positifs Opera I et II / IFN

SEP RR : 46 % réduction TAP

SEP d'emblée progressive : Oratorio/Placebo

24 % de réduction de la progression

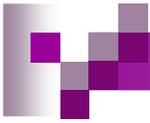
Tolérance

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage

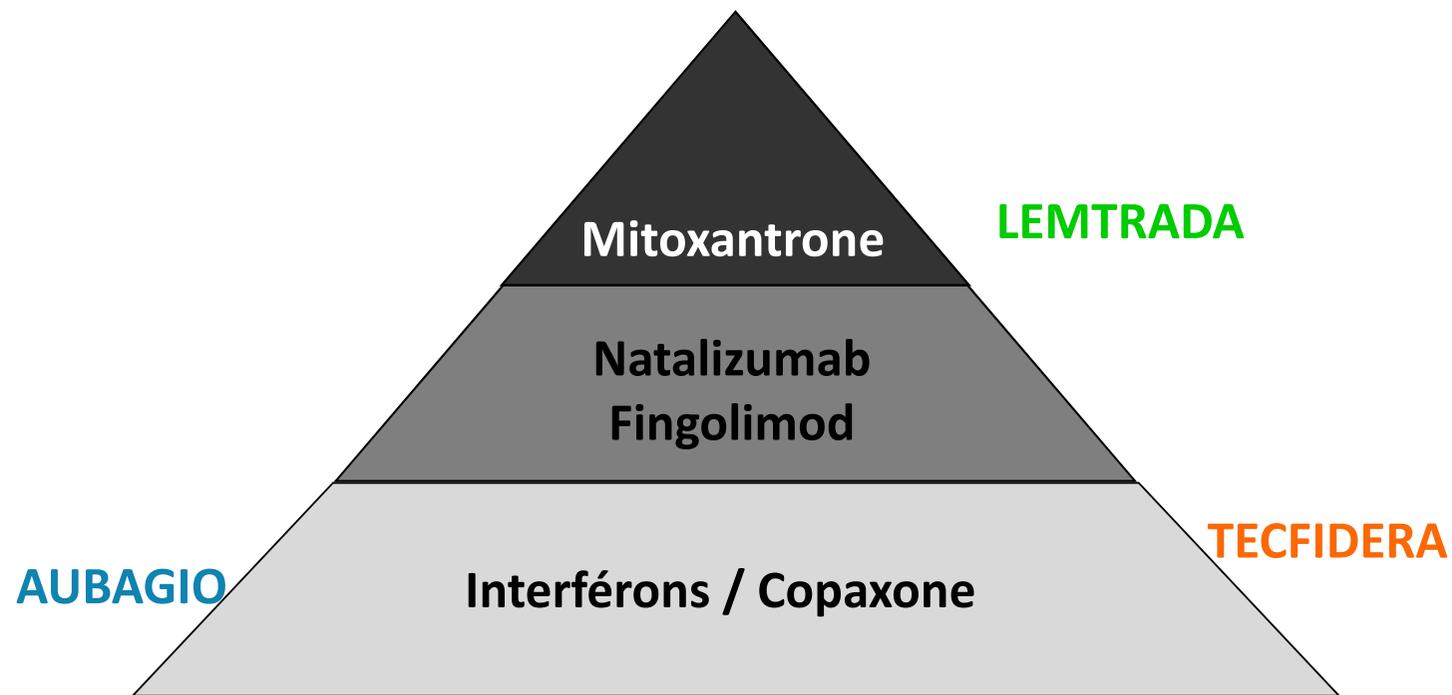
Infections

(lymphopénie prolongée)

Cancers ? Lymphomes ?



Les traitements de fond en 2016



Traitements de fond



Quel traitement pour quel patient ?

Le choix est fonction :

- du stade de la maladie
- de l'évolutivité de la maladie
- des effets secondaires possibles
- des directives officielles
- des préférences du médecin
- des préférences du patient
- du desir de grossesse

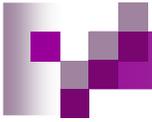
Réunions de concertation SEP



Objectifs :

- Discuter de dossiers difficiles
- Diagnostic, traitements

Exemple : CAT chez les patients traités par TYSABRI ayant une sérologie JCV positive



Les traitements de la SEP

- 1. Traitement des poussées**
- 2. Traitement de fond**
- 3. Traitement des symptômes**



Traitement des symptômes

- **Spasticité**
 - LIORESAL[®], DANTRIUM[®], benzodiazépines
 - SATIVEX
 - Kinésithérapie
- **Troubles sensitifs, douleurs** : antidépresseurs, antiépileptiques
- **Troubles urinaires**
 - Hyperactivité vésicale : CERIS[®], DITROPAN[®], Vesicare[®]
 - Hyperactivité du sphincter : XATRAL[®], OMIX[®], JOSIR[®]
 - Autosondages urinaires
 - Traitement des infections urinaires symptomatiques

traitement symptomatique de la SEP

Dérivé cannabinoïde- Sativex®





Nouveau traitement symptomatique de la SEP en 2015 Dérivé cannabinoïde- Sativex®

- Mélange de deux extraits de cannabis
- **AMM dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un traitement initial.**
- Pulvérisation buccale
- Période de titration
- ***Date de commercialisation ?***



Traitement des symptômes

- **Constipation**

Conseils hygiéno-diététique (boissons suffisantes, régime riche en fibres)

Laxatifs : DUPHALAC[®], MOVICOL[®], FORLAX[®].

Suppositoires : EDUCTYL[®]

- **Troubles sexuels**

VIAGRA[®], CIALIS[®], LEVITRA[®]

Injections intra-caverneuses : EDEX[®]

- **Fatigue**

amantadine (MANTADIX[®])

anti-dépresseurs

rééducation/réentraînement à l'effort

Thérapies cognitivo-comportementales, méditation...

Traitement symptomatique de la SEP en 2013

Fampridine - Fampyra®

Inhibiteur des canaux potassiques.
Prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action.
Amélioration de la conduction dans le système nerveux central.

Efficacité/Essais

Pour les patients avec des troubles de la marche

Critère principal :

% de patients présentant une amélioration de la marche confirmée (T25FW)

Tolérance

Abaissement du seuil épileptogène.

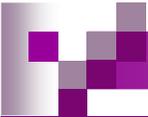
Administration avec prudence chez les patients présentant des **troubles du rythme cardiaque**

Paresthésies, majoration des douleurs, vertiges, céphalées, insomnie, anxiété

Contre-indications

Patients épileptiques ou ATCD d'épilepsie

Insuffisance rénale légère, modérée et sévère



Fampridine - Fampyra®

En pratique

2 cp par jour, espacées de 12h entre chaque prise et en dehors des repas.

Prescription initiale par un neurologue

Après vérification de la fonction rénale

Période d'essai de 14 jours.

Une épreuve de marche chronométrée

En l'absence d'amélioration mesurée ou rapportée par le patient, il convient **d'interrompre le traitement par Fampyra®.**

Les traitements à venir

Comment naît un nouveau médicament ?

- **Phase expérimentale** en laboratoire, puis en expérimentation animale sur les souris, rats, lapins, etc.

= **Recherche fondamentale**

- **Phase d'essais thérapeutiques** chez l'Homme
Conditions rigoureuses de sécurité, qualité, éthique

= **Recherche clinique**

4 phases successives

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?

Tout nouveau traitement doit répondre à deux critères fondamentaux :

- **ne pas nuire** : sa tolérance doit être acceptable pour le malade
- **apporter un bénéfice** : il doit avoir fait la preuve d'une réelle efficacité clinique.

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?

C'est l'**évaluation** d'un **nouveau type de traitement** (médicament ou méthode thérapeutique) dans des **situations précises** (forme clinique, stade de la maladie, traitements déjà reçus, état du patient, etc.), dans le but **d'apporter un bénéfice au malade** à qui on le propose.

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?

PHASE I : cette molécule est-elle bien supportée par l'Homme ?

On étudie sa **tolérance**

Etablissement **doses, modalités d'administration** (injection, perfusion, durée de la perfusion, rythme, etc.), inconvénients et contre-indications éventuelles du produit.

Cette phase est réalisée chez des **volontaires sains** ou des **malades**.

PHASE II : quels sont les bons et les mauvais effets de cette molécule?

Cette phase consiste à évaluer l'**efficacité** du traitement sur l'évolution de la maladie, tout en continuant à en surveiller les **effets indésirables potentiels**.

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?

PHASE III : ce médicament est-il vraiment efficace ?

Lorsqu'un traitement a pu ainsi apporter des bénéfices confirmés, il reste à **le situer par rapport aux méthodes de référence** habituellement prescrites. Laquelle est la plus efficace, la mieux tolérée ?

Quand il n'y a pas de traitement de référence, il faut tout de même montrer que le traitement est plus efficace que l'absence de traitement, dans les mêmes conditions d'utilisation.

On utilise alors un **placebo**.

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?

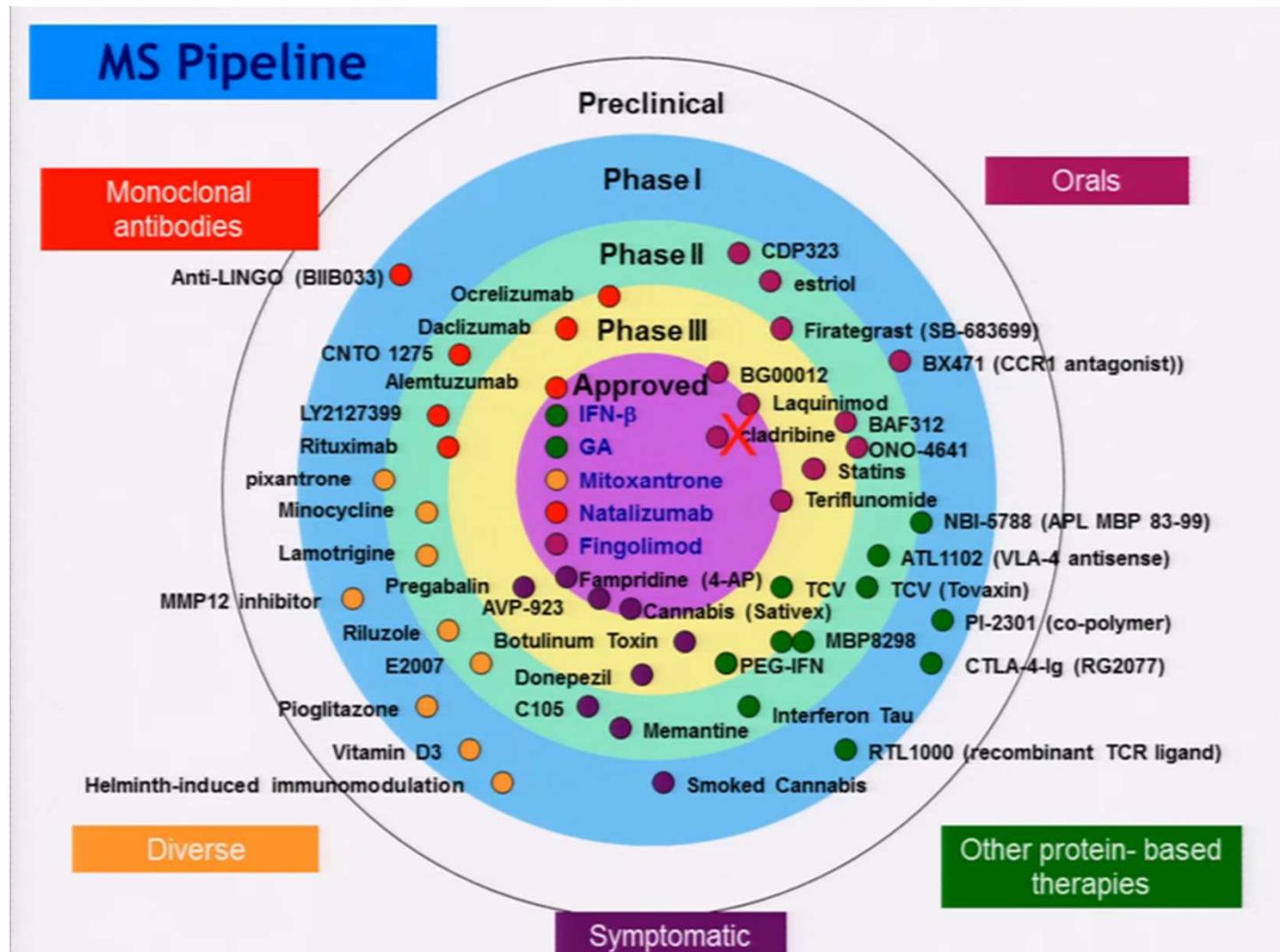
PHASE IV : ce médicament n'a-t'il pas d'autres effets indésirables dans la population générale ?

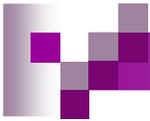
Ces études consistent à suivre la **pharmacovigilance**, c'est-à-dire la déclaration de tout effet anormal, inattendu ou tardif dû à l'administration d'un médicament.

Ils permettent ainsi d'étudier une vaste population qui utilise le médicament.

Les traitements en développement

Médicament en développement





Laquinimod

Immunomodulateur. Suppression de la réponse pro-inflammatoire des lymphocytes T.
Diminution de l'accumulation de monocytes pro-inflammatoires et l'activation des macrophages/microglie au sein du système nerveux central

Efficacité/ Essais

phase III, ALLEGRO
SEP rémittente

0.6 mg/j vs placebo

TAP -23%

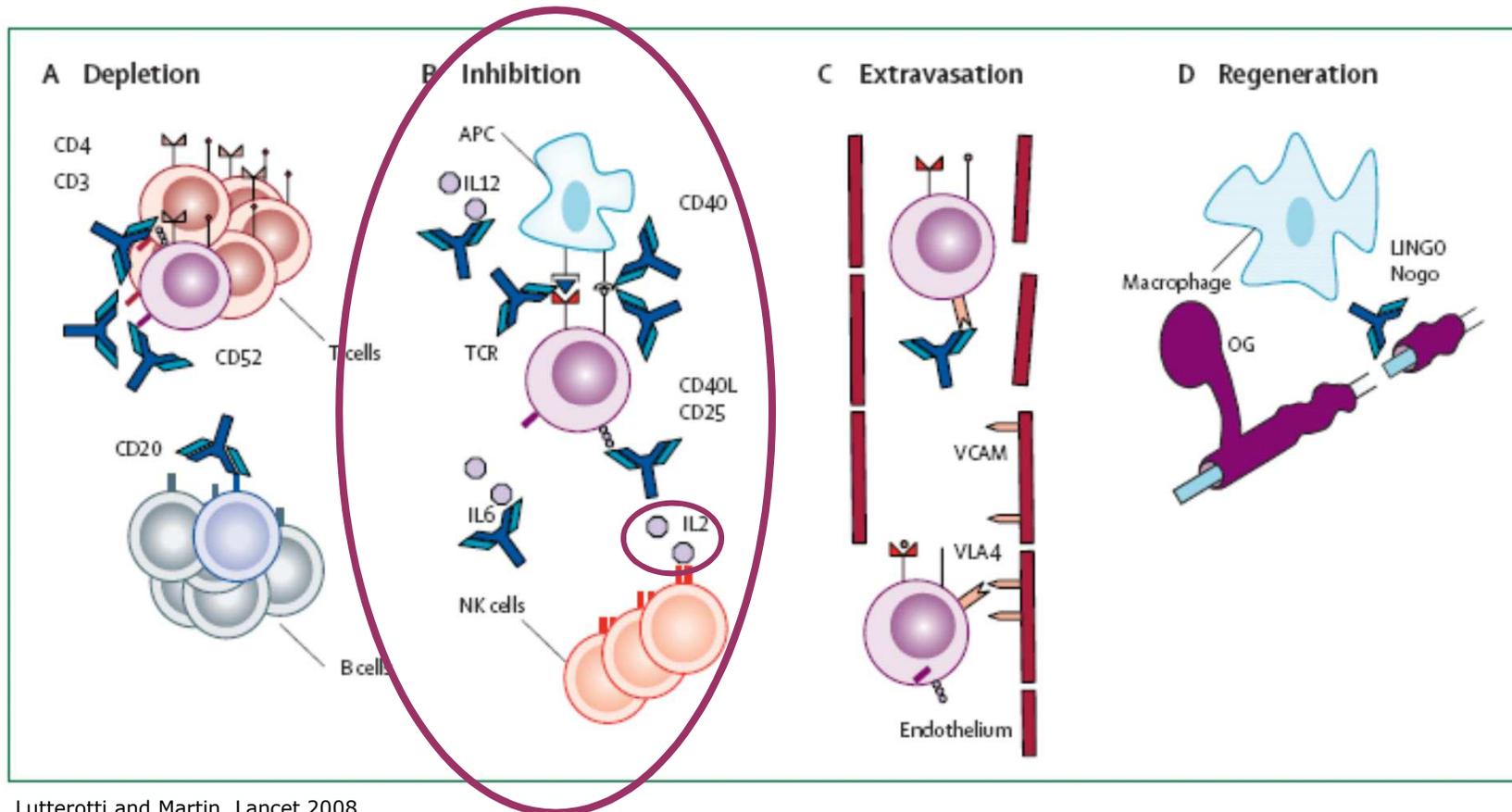
Réduction de la progression du handicap à 3 mois de -36%

Tolérance

Elevation modérée des enzymes hépatiques

Daclizumab

AC anti CD25



Lutterotti and Martin, Lancet 2008



Daclizumab

150 mg en SC tous les mois

Efficacité/Essais

Phase III : SEP RR vs Rebif

Réduction de 45 % du TAP

Tolérance

Réactions cutanées

Infections :

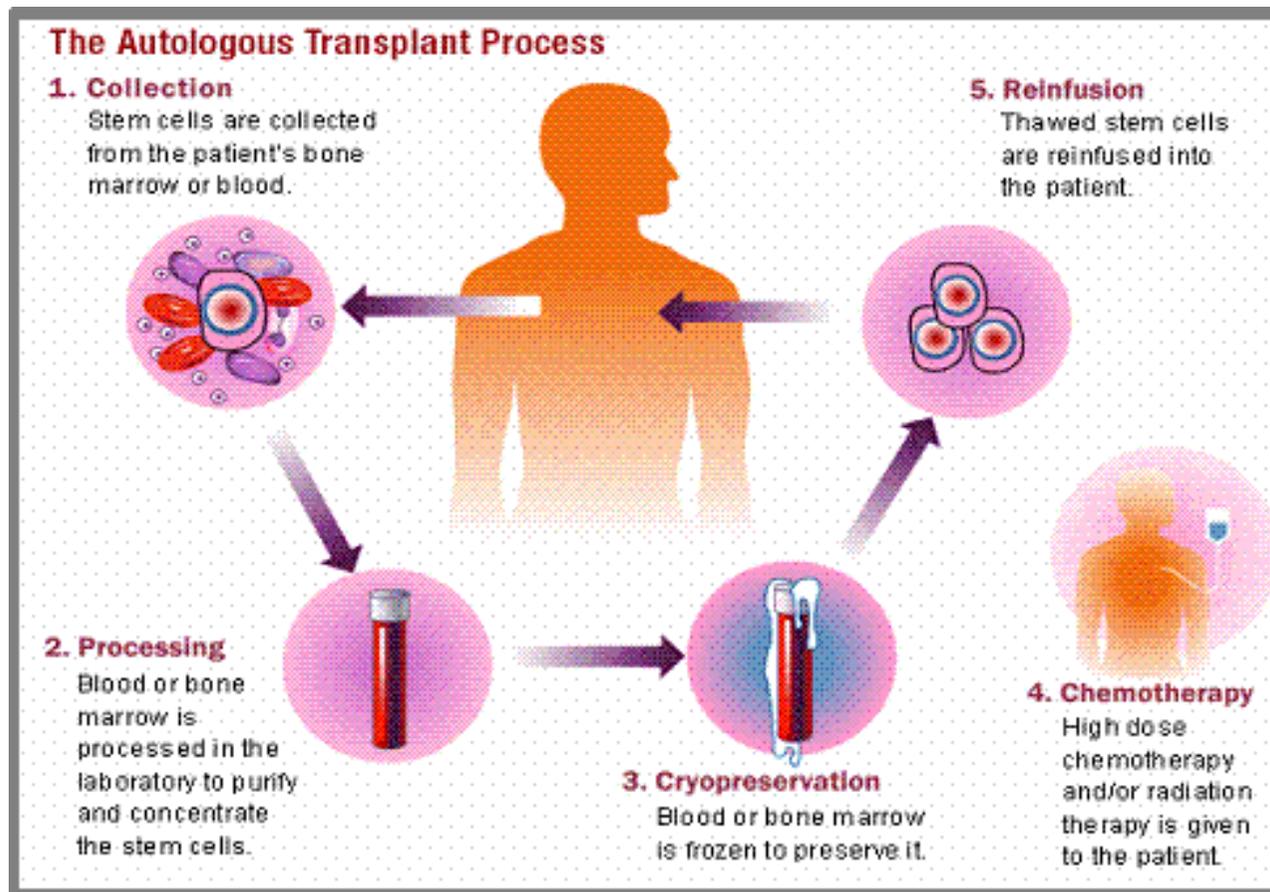
Possible aggravation de la sévérité d'infections courantes.

Hépatite

Cancers ? Lymphomes ?

L'autogreffe de moelle osseuse

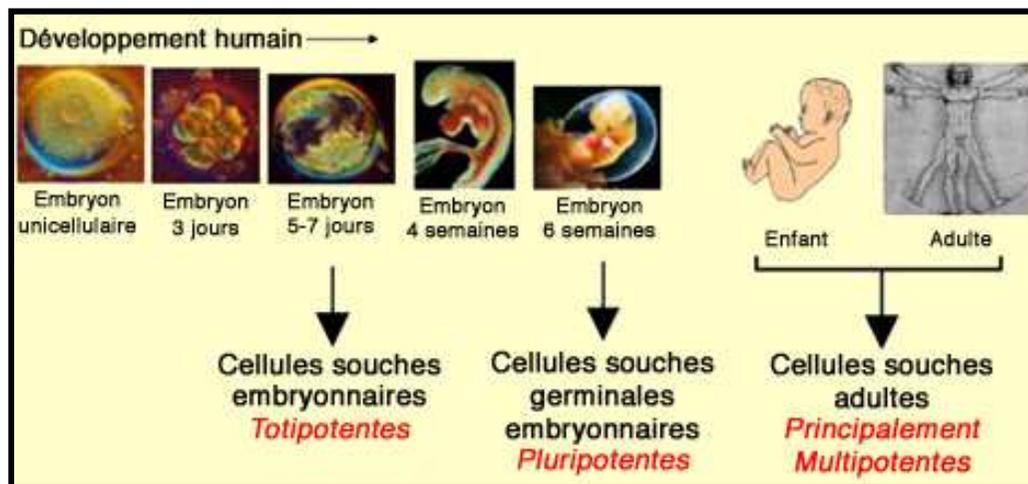
- **Objectif** : remplacer les cellules défaillantes du système immunitaire.



Les cellules souches

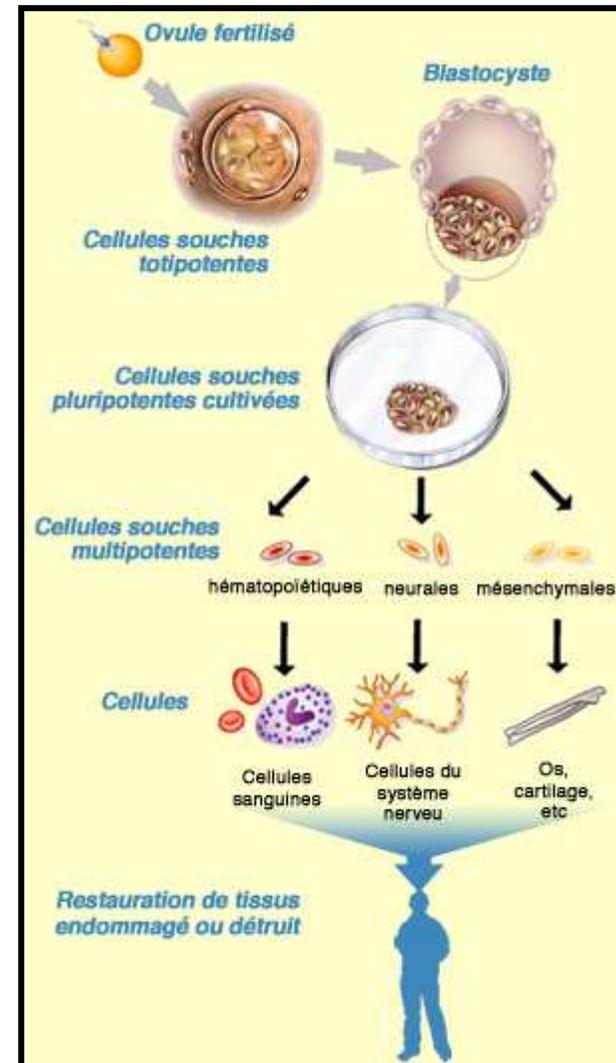
Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

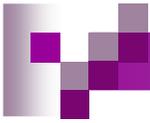
C'est une cellule qui a la possibilité de se diviser pendant une période indéfinie et peut devenir n'importe quelle cellule du corps adulte.



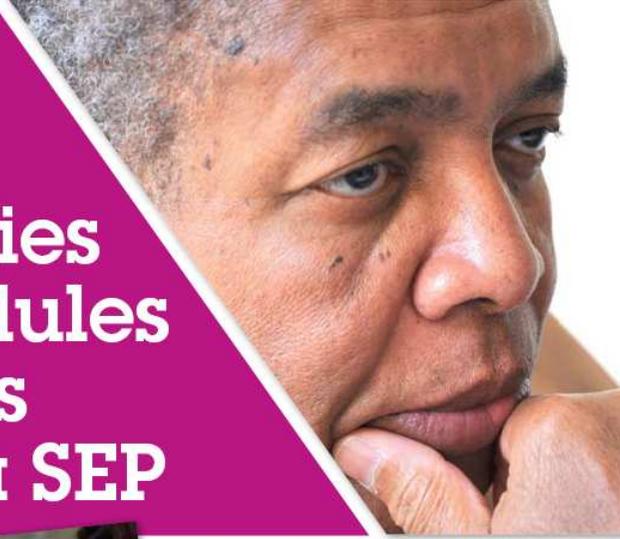
Les types de cellules souches

(source www.hinnovic.org)





Thérapies par cellules souches dans la SEP



Rédigé en partenariat avec

