

Journée Rhônealpine 2012 d'Information sur la SEP

Service de Neurologie A
Fondation Eugène Devic EDMUS
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)

Université Claude Bernard Lyon 1
Hospices Civils de Lyon

Centre de Recherches en Neurosciences de Lyon | INSERM U1028 / CNRS UMR5292



Le Réseau Rhône-Alpes SEP

Améliorer l'Expertise

**Prendre en Compte le Caractère Multidimensionnel
(Clinique Multidisciplinaire de la SEP)**

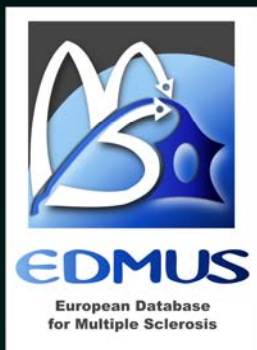
Harmoniser les Compétences sur l'Ensemble du Territoire Régional

Favoriser les Echanges: Dossier Médical Partagé

Financement DRDR ARH/URCAM

Lancement: Décembre 2007

www.rhone-alpes-sep.org



EDMUS, a European Database for Multiple Sclerosis

www.edmus.org

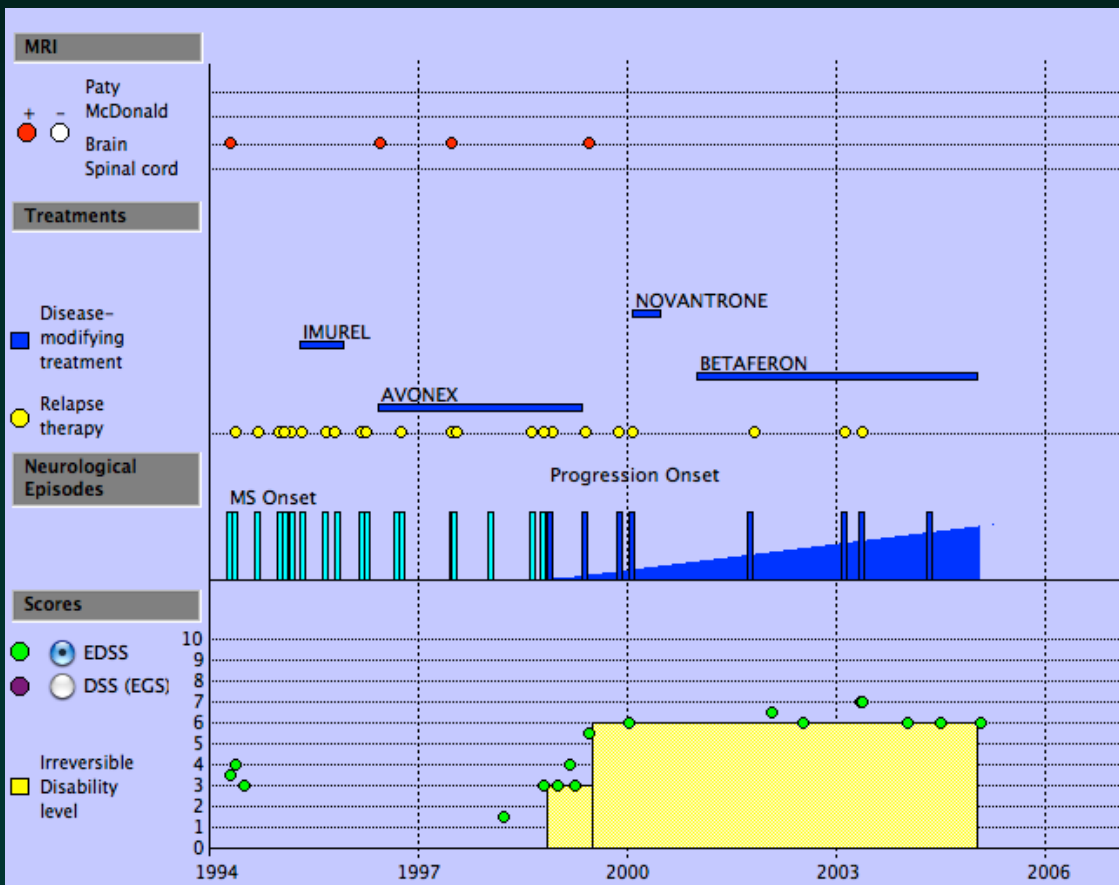
- Dossier Médical Electronique
- Spécifiquement Développé pour la Description Médicale des Personnes Atteintes de SEP

● Version 5.1

● 285 Centres, 40 Pays

En France:

- 63 Centres-Expert SEP (28 CHU)
- Totalement Intégré à la Pratique Médicale Quotidienne
- De plus en plus Utilisé comme Dossier Médical Electronique pour le Suivi Longitudinal des Malades



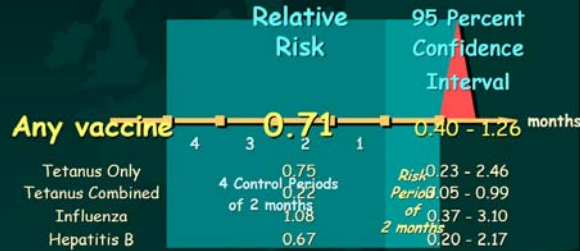
PRIMS Study (227 patients)



Confavreux et al. N Engl J Med 1998; 339: 285-91
Vukusic et al. Brain 2004; 127: 1353-60

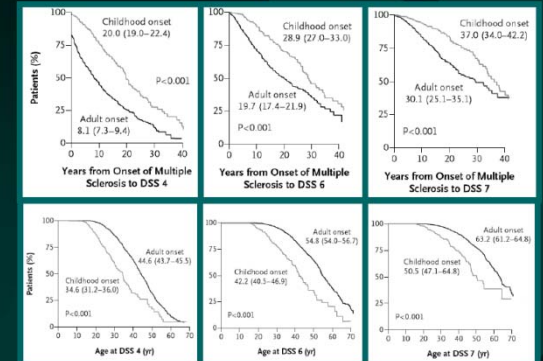
VACCIMUS Study (643 patients)

Exposure to Vaccination and Risk of Relapse during the Subsequent 2 Months



Confavreux et al. N Engl J Med 2001; 344: 319-26

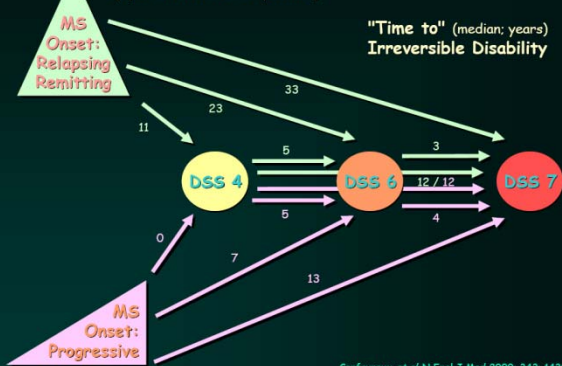
KIDMUS Study (394 patients)



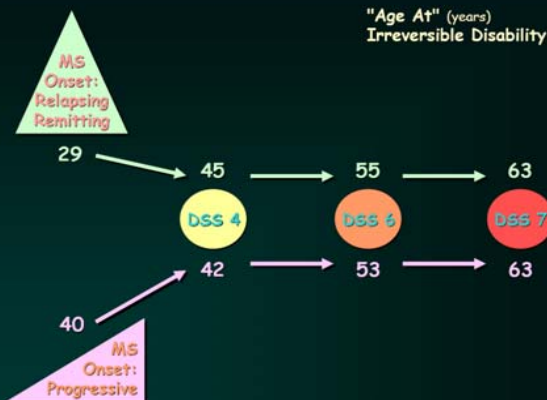
Renoux et al. N Engl J Med 2007; 356: 2603-13

Natural History

(Lyon MS Cohort, 1844 patients)



Confavreux et al. N Engl J Med 2000; 343: 1430-8



Confavreux and Vukusic. Brain 2006a; 129: 995-609



L'Observatoire Français de la SEP (OFSEP)



Investissements d'avenir : 200 millions d'euros pour les 10 lauréats de l'appel à projets "Cohortes"

Les 10 projets lauréats de l'appel à projets "Cohortes" du programme "Investissements d'avenir" ont été présentés par Valérie Pécresse et René Ricol, commissaire général à l'investissement. Inscrit dans l'action "Santé et Biotechnologies", l'appel à projets "Cohortes" est doté de 200 millions d'euros et assure un financement sur la durée.

Communiqué - Valérie Pécresse
25 janvier 2011

Valérie Pécresse, ministre de l'Enseignement supérieur et de la recherche, et René Ricol, commissaire général à l'investissement, ont dévoilé les 10 projets lauréats de l'appel à projets "Cohortes". Inscrit dans l'action "Santé et Biotechnologies", l'appel à projets "Cohortes" est doté de 200 millions d'euros et assure un financement sur la durée.



PROJET OFSEP

10.341.968 € over 10 years



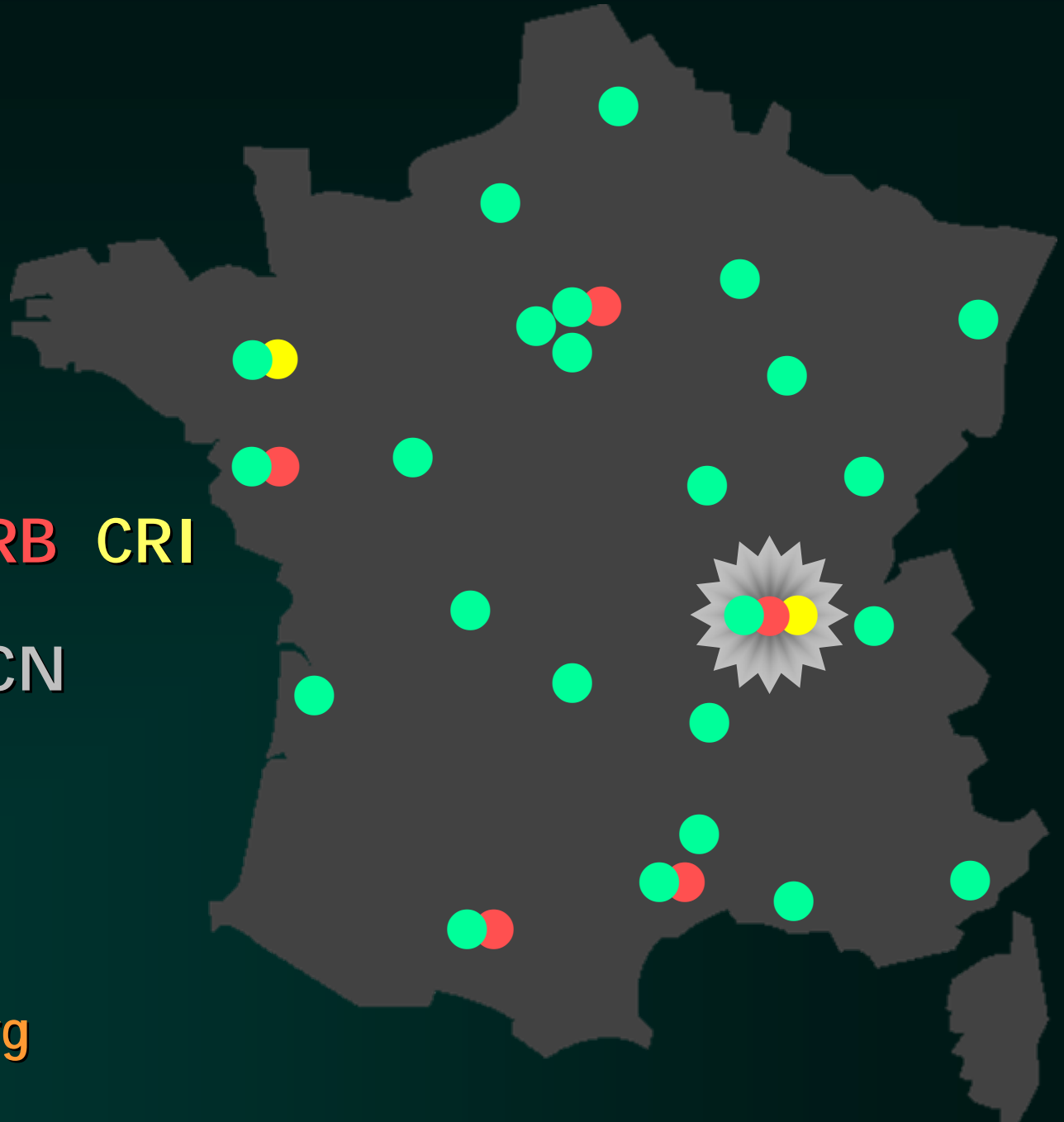
MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE
COMMISSARIAT GÉNÉRAL
À L'INVESTISSEMENT

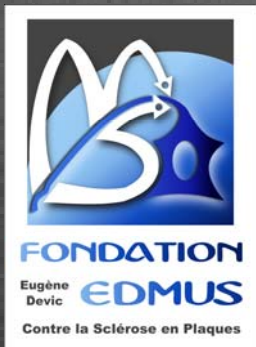


CRC CRB CRI

CCN

www.ofsep.org





Fondation Eugène Devic EDMUS

contre la Sclérose en Plaques

Reconnue d'utilité publique

JORF 21 avril 2010

Christian CONFAVREUX, Président

Sandra VUKUSIC, Vice-Président

René de VERON de la COMBE, Trésorier

Marie-Françoise BELIN

Bernard GUIRAUD-CHAUMEIL

Odile GELPI

Jean-Marc LEGER

Alain MERIEUX

Gilles SALLES

Jean-Michel VALLAT

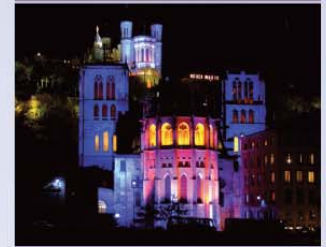
www.edmus.org

ECTRIMS

EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

28TH CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

10 – 13 OCTOBER 2012
LYON, FRANCE



ECTRIMS

EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

www.ectrims.eu/2012

Les Fondamentaux



70.000 français

8.9 Md€ /an en Europe



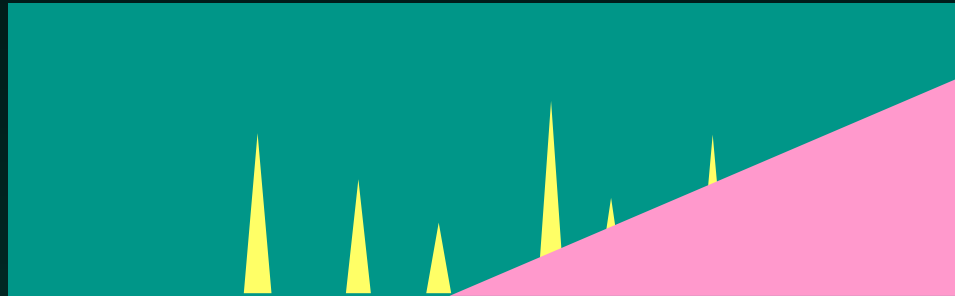
Maladie
auto-immune

Poussées

> 24 heures
> 1 mois

Progression

du Handicap
Irréversible
> 6 mois



Récurrentes Rémittentes

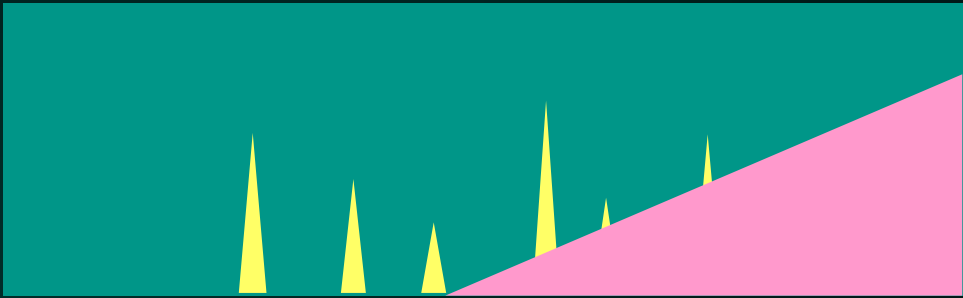
Secondairement Progressives

85 %

Progressives d'emblée

15 %

Début DSS 4 DSS 6 DSS 7 Décès



Age (ans)

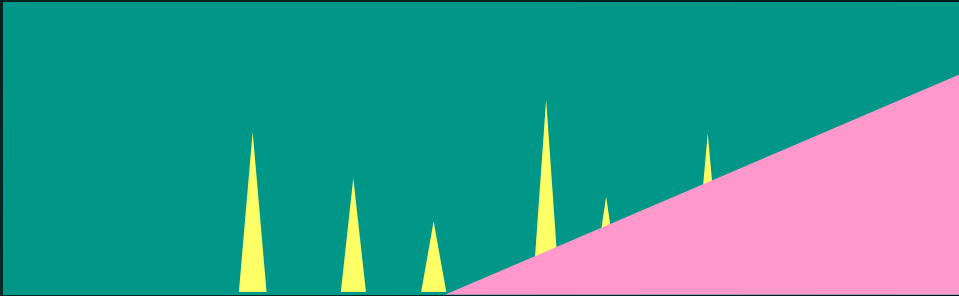
30

43

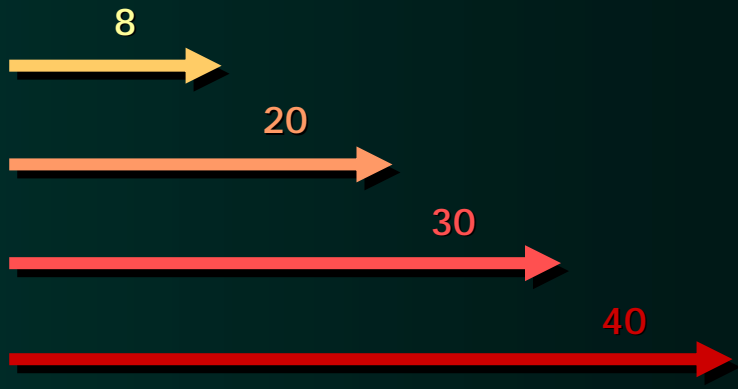
54

63

70

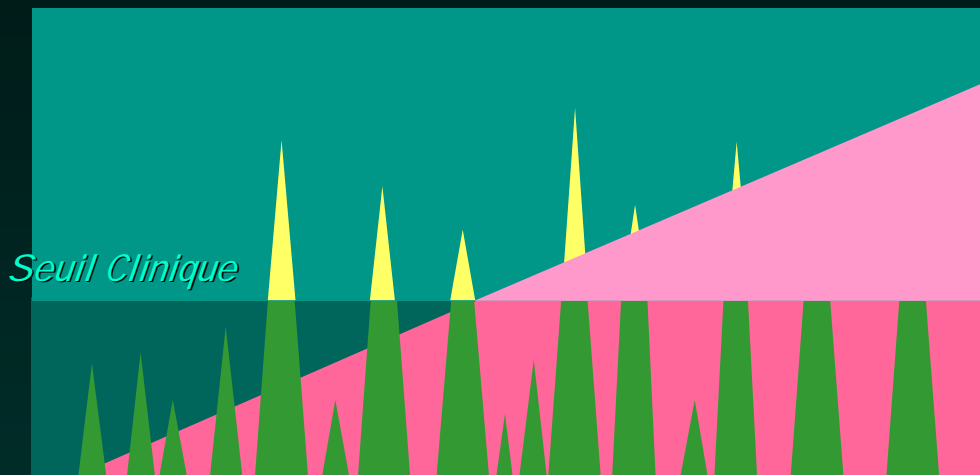


Délai (années)



Poussées

> 24 heures
> 1 mois



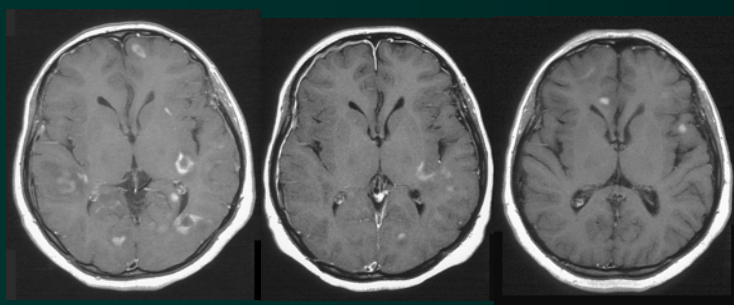
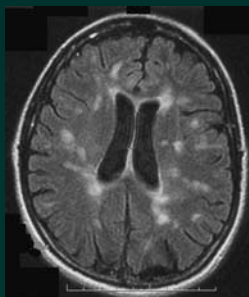
Progression

du Handicap
Irréversible
> 6 mois



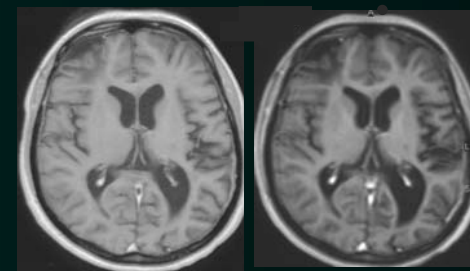
Inflammation

Multifocale
Aigüe, Récurrente



Dégénérescence

Diffuse
Chronique, Précoce,
Progressive



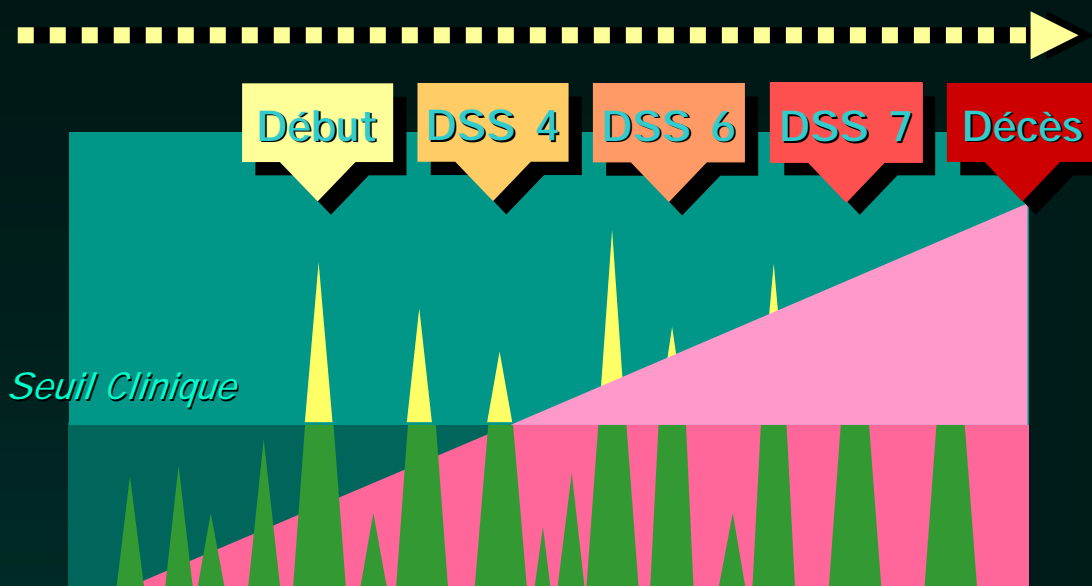
Poussées

> 24 heures
> 1 mois

Progression

du Handicap
Irréversible
> 6 mois

Gadolinium
Enhancement
MRI Activity
< 1/10



"NAWM"
Cerebral
Atrophy

Inflammation

Multifocale
Aigüe,
Récurren-te-Rémittente

Dégénérescence

Diffuse
Précoce, Chronique,
Progressive

Adaptative
Immunity
Axonal
Transection

Maladie
Auto-Immune

Innate
Immunity
"Slow-Burning"
Axonal
Death

{ Genetics = 30 %
Environment = 70 %

L' épidémiologie Change

Cohorte Canadienne

Sex-Ratio F/M
et Année de Naissance (1931-1980)
(27.074 MS Patients)

1.9

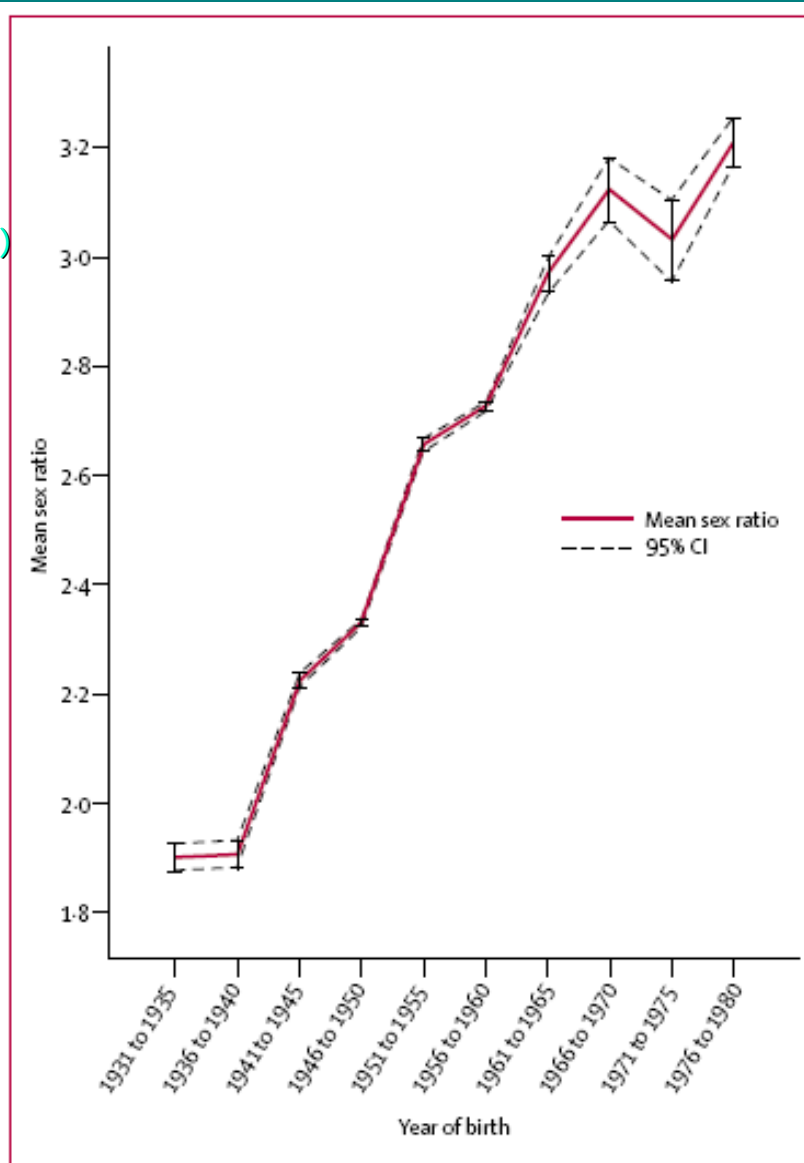


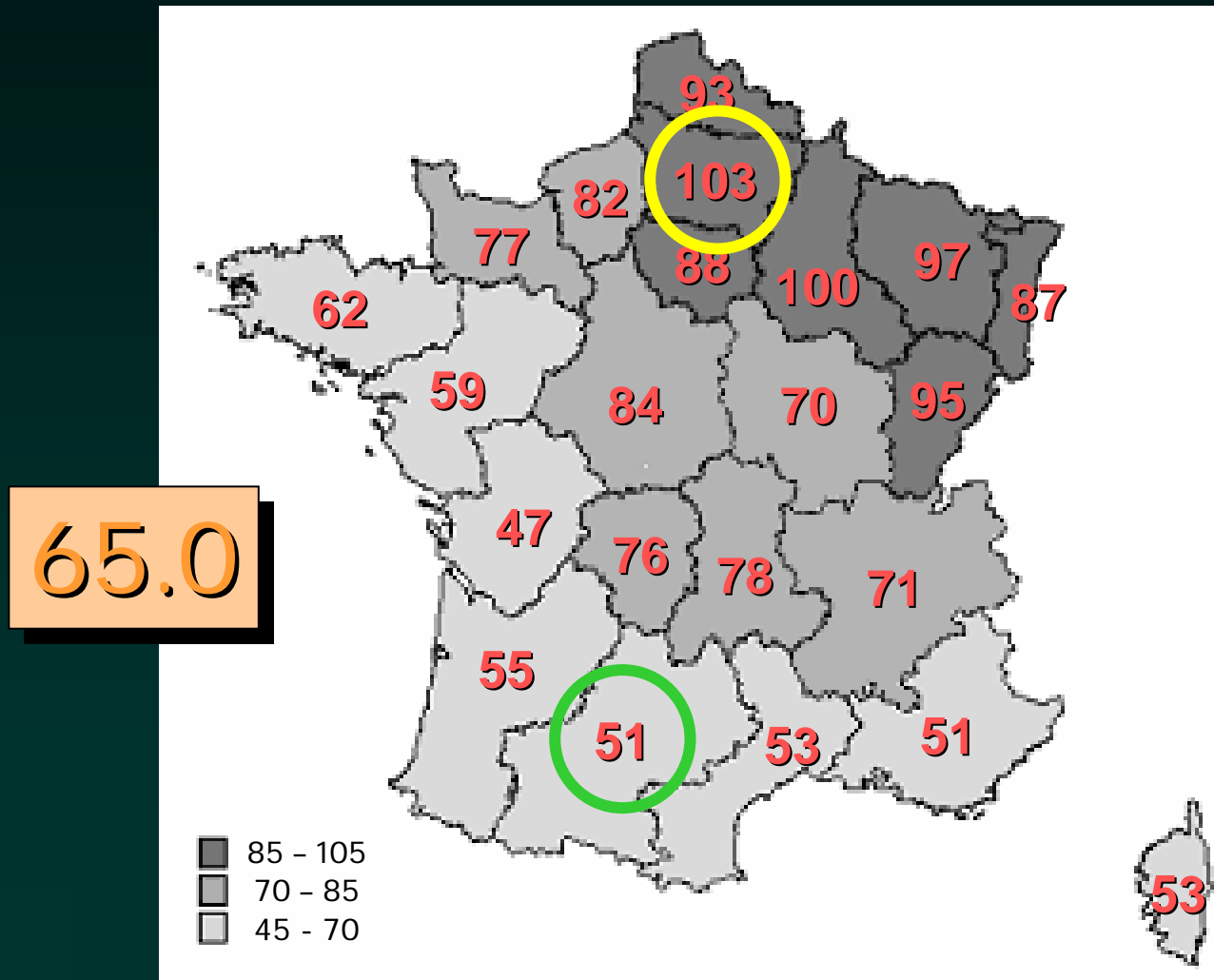
Figure: Female to male ratio of multiple sclerosis patients from the CCPGMS by year of birth, spanning a 50 year period (n=27 074)
Spearman rank correlation, $r=0.84$. Logistic regression analysis showed the increasing trend was significant ($p<0.0001$).

3.2

MS Prevalence in French Farmers

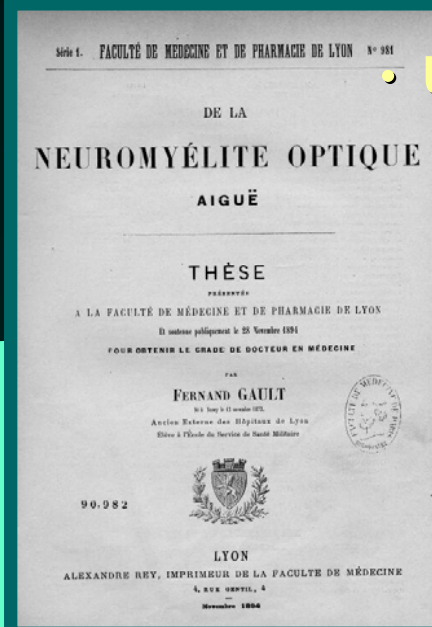
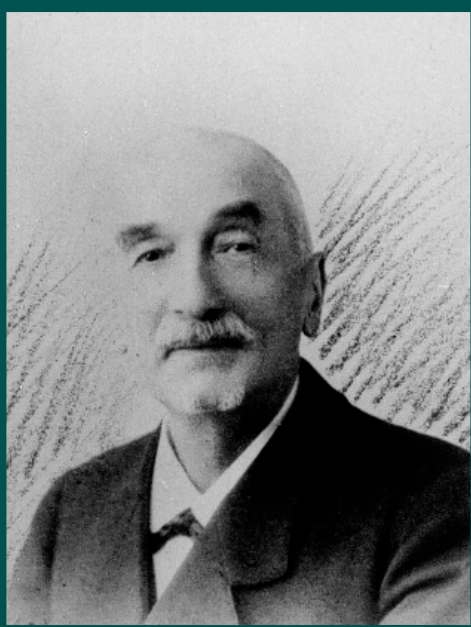
(per 100.000 inhabitants, January 2003)

4.098.477 persons, 2.667 MS



Le mode de vie moderne
ne change pas seulement
le risque de développer une SEP,
Elle brouille aussi les pistes
pour les chercheurs

La maladie se démembre



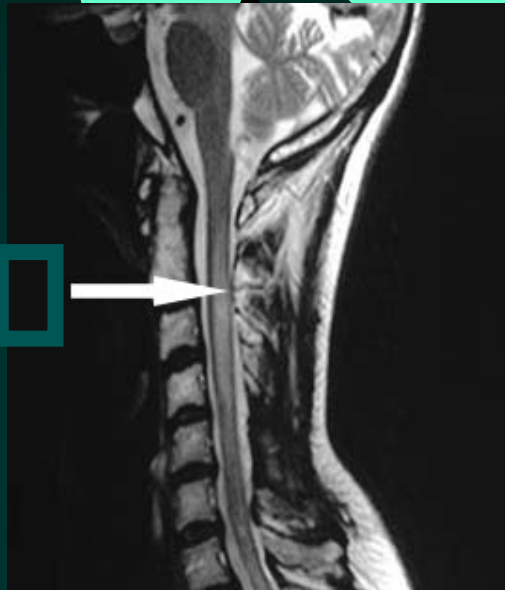
• Une Observation Anatomo-Clinique

• Revue de la Littérature

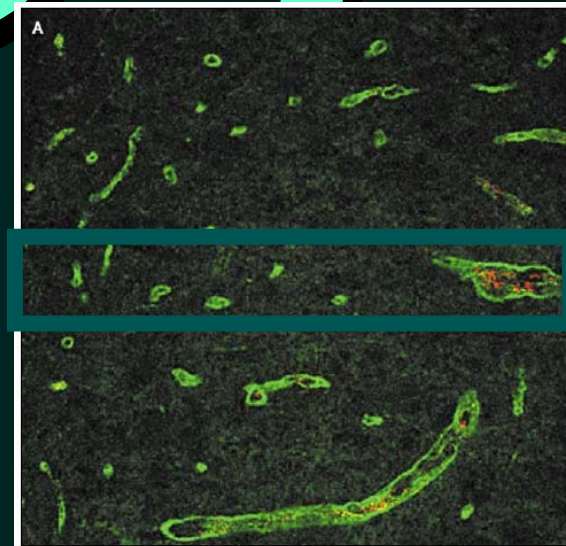
• "Neuromyéélite (Optique) Aigüe"

• Entité Distincte de la SEP

94



Myélite Aigüe Transverse
Longitudinally Extensive



NMO-IgG
Anticorps Anti-AQP4

**Notre conception
de la maladie se simplifie**

Accumulation du Handicap Irréversible

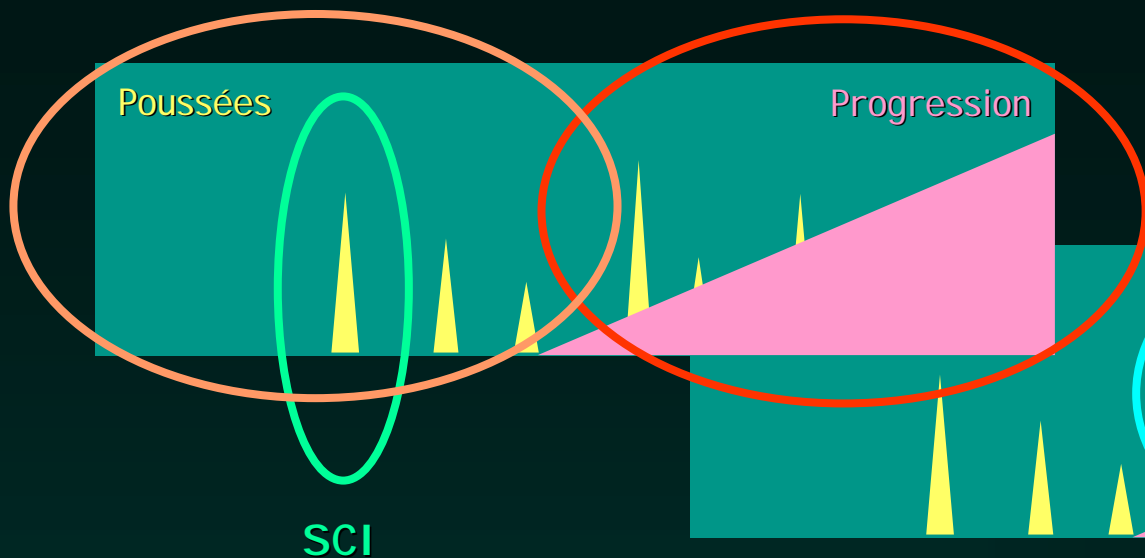


Influence des TTTs de Fond Actuels ?

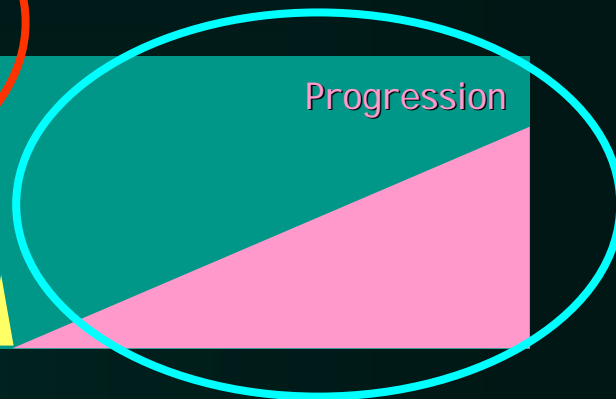
Dissociation à nouveau !

SEP-RR

SEP-SP avec Poussées



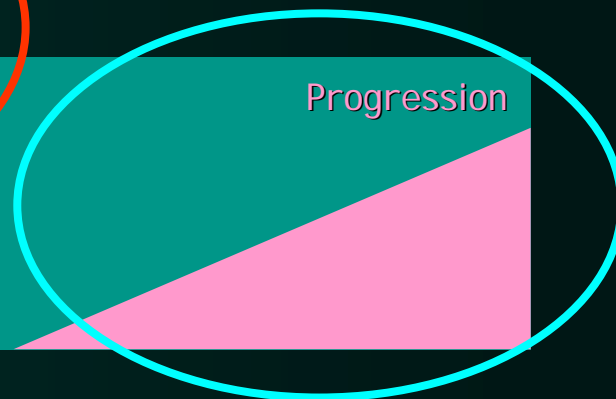
SEP-SP sans Poussée



SEP-PP avec Poussées

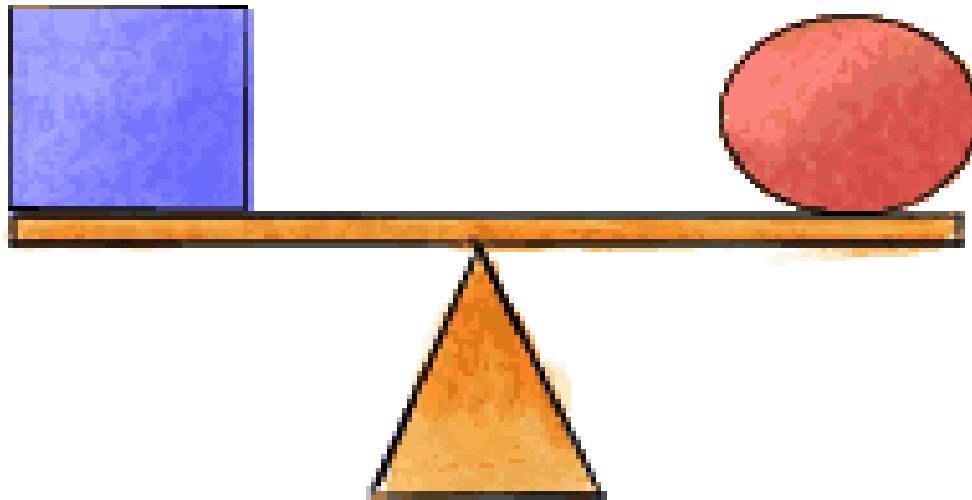


SEP-PP sans Poussée



Poussées

Progression

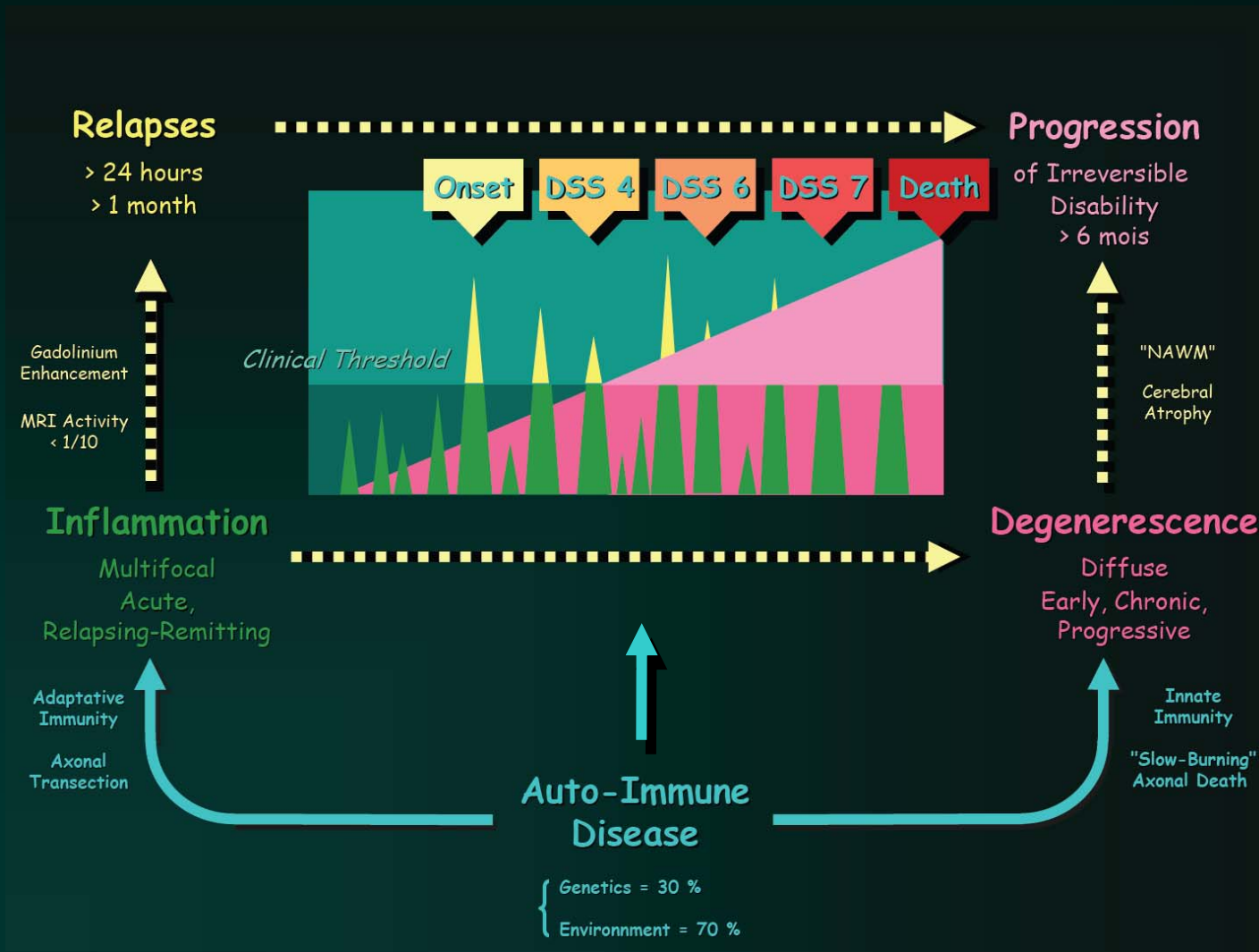


Pas de Dépression, SVP !

Soyez Pragmatique,

les Poussées sont Importantes !

Une "Nouvelle Frontière", mais Soyons Inventifs !



Les Traitements de Fond de la Sclérose en Plaques

Les Nouveautés

Le Futur Proche

Aujourd'hui, en pratique

Natalizumab (Tysabri®)

Anticorps Monoclonal Humanisé: Inhibiteur Sélectif des Molécules d'Adhésion des Lymphocytes sur l'Endothélium Vasculaire

Intra-veineux, hospitalier, 1 perfusion mensuelle 300 mg IV

Réduction des 2/3 de la fréquence des poussées

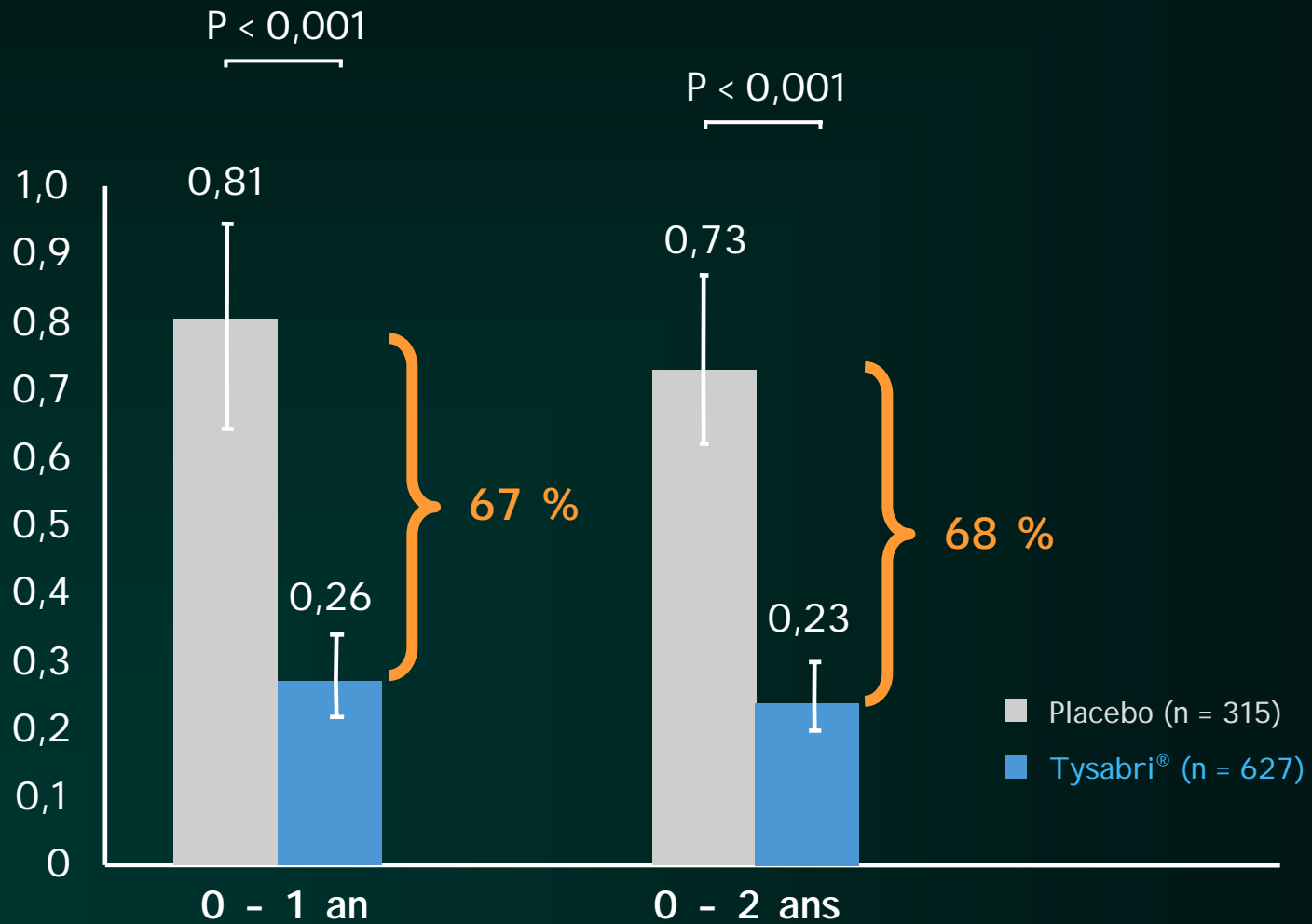
Ralentissement de la progression du handicap

Réduction des 4/5 de l'activité IRM

Effets indésirables : réactions allergiques, leucoencéphalite multifocale progressive, infections opportunistes, cancers

Poussées

(Taux Annualisé - Moyenne, IC 95%)



Natalizumab (Tysabri®)

Anticorps Monoclonal Humanisé: Inhibiteur Sélectif des Molécules d'Adhésion des Lymphocytes sur l'Endothélium Vasculaire

Intra-veineux, hospitalier, 1 perfusion mensuelle 300 mg IV

Réduction des 2/3 de la fréquence des poussées

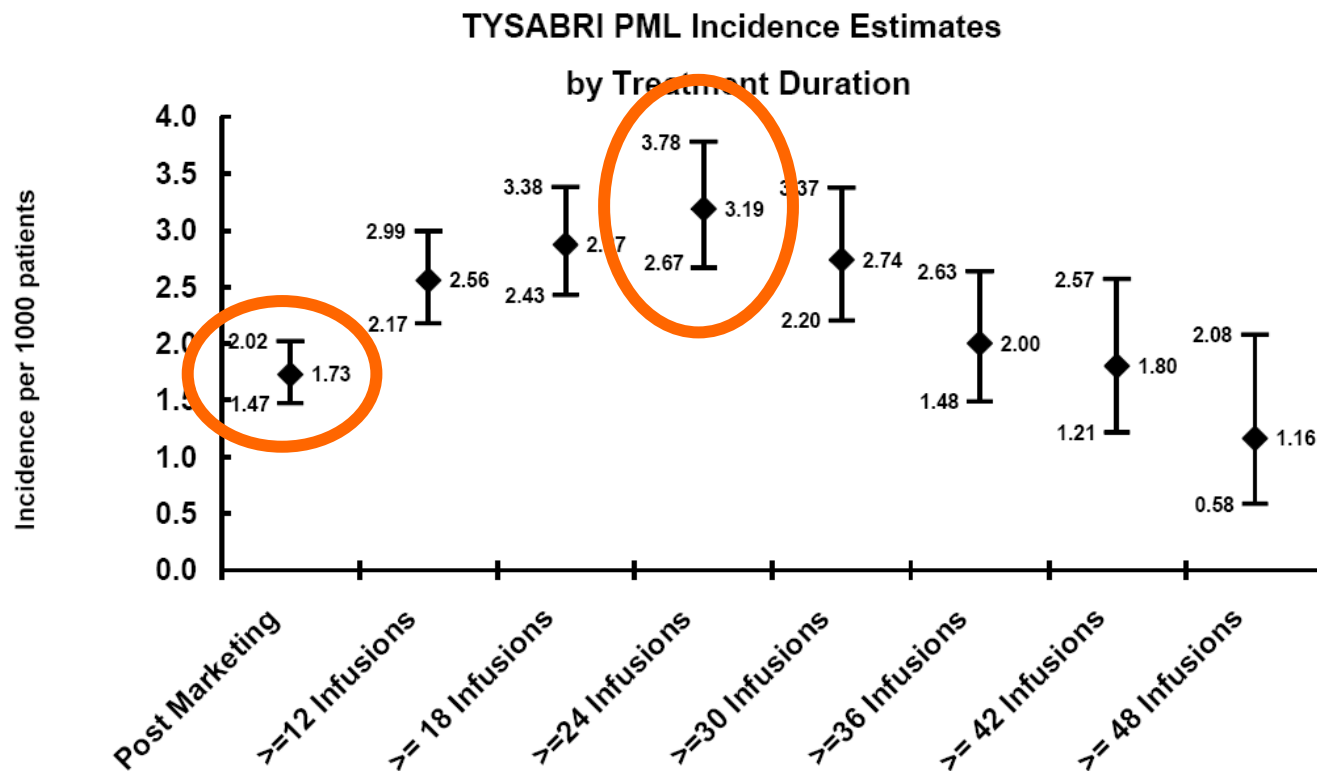
Ralentissement de la progression du handicap

Réduction des 4/5 de l'activité IRM

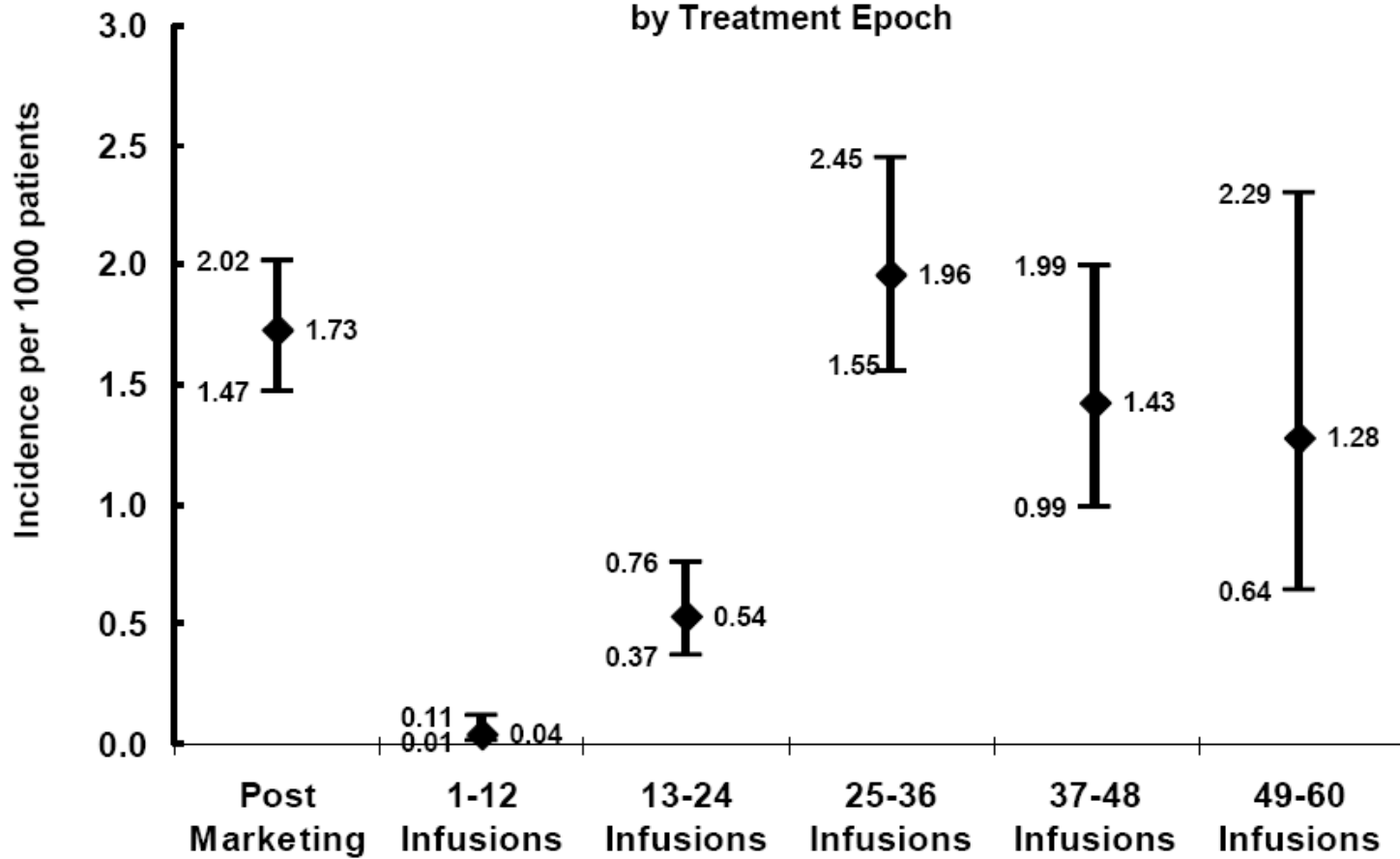
Effets indésirables : réactions allergiques, leucoencéphalite multifocale progressive, infections opportunistes, cancers

LEMP

- As of June 30, 2011, approximately 88,100 patients have received TYSABRI in the post-marketing setting worldwide.
- As of September 1, 2011, there have been 159 confirmed cases of PML worldwide.
- Based on the 159 cases, the overall risk of PML was estimated to be 1.73 per 1000 patients (95% confidence interval: 1.47 to 2.02 per 1000 patients) (see Figure below).



TYSABRI PML Incidence Estimates by Treatment Epoch



Facteurs de Risque

- Séropositivité pour le Virus JC
- Durée du Traitement par Tysabri®
- Traitement Antécédent par Immunosuppresseurs

Fingolimod (Gilenya®)

Immunosuppresseur: Modulateur Sélectif des Récepteurs à Sphingosine-1-Phosphate. Inhibiteur de la Sortie des Lymphocytes des Ganglions Lymphatiques

Oral, Administration Initiale Hospitalière,
1 prise quotidienne 0.50 mg

Réduction de 55% de la fréquence des poussées

Réduction de 30% de l'Accumulation du Handicap

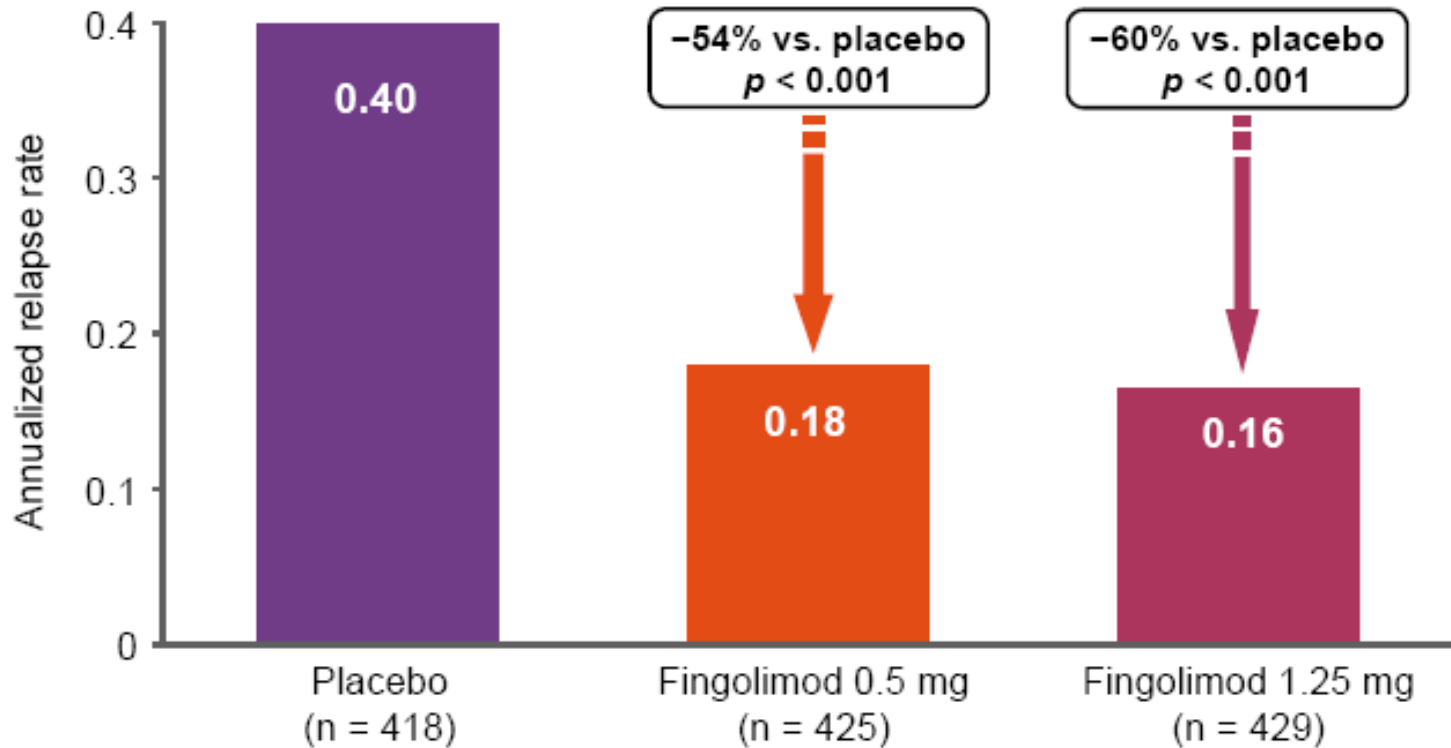
Réduction de l'activité IRM

Effets indésirables : bradycardie, BAV, œdème maculaire, toxicité hépatique, HTA légère.

Infections opportunistes, cancers: ?

Fingolimod (Gilenya®)

Taux Annualisé de Poussées à 2 ans



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®)

Immunosuppresseur: Modulateur Sélectif des Récepteurs à Sphingosine-1-Phosphate. Inhibiteur de la Sortie des Lymphocytes des Ganglions Lymphatiques

Oral, Administration Initiale Hospitalière,
1 prise quotidienne 0.50 mg

Réduction des 50% de la fréquence des poussées

Réduction de 30% de l'Accumulation du Handicap

Réduction de l'activité IRM

Effets indésirables : bradycardie, BAV, œdème maculaire, toxicité hépatique, HTA légère.

Infections opportunistes, cancers: ?

Les Traitements de Fond de la Sclérose en Plaques

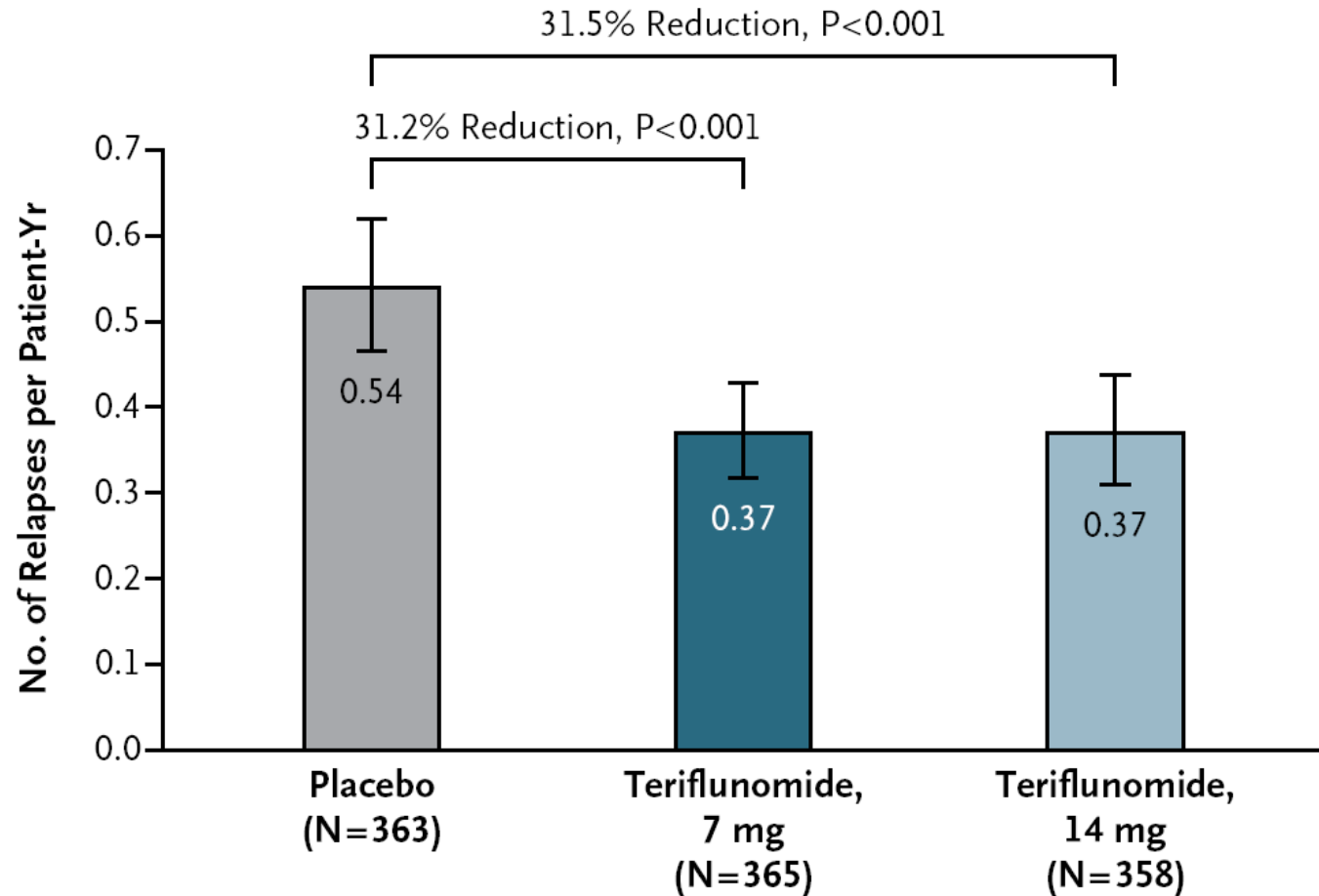
Les Nouveautés

Le Futur Proche

Aujourd'hui, en pratique

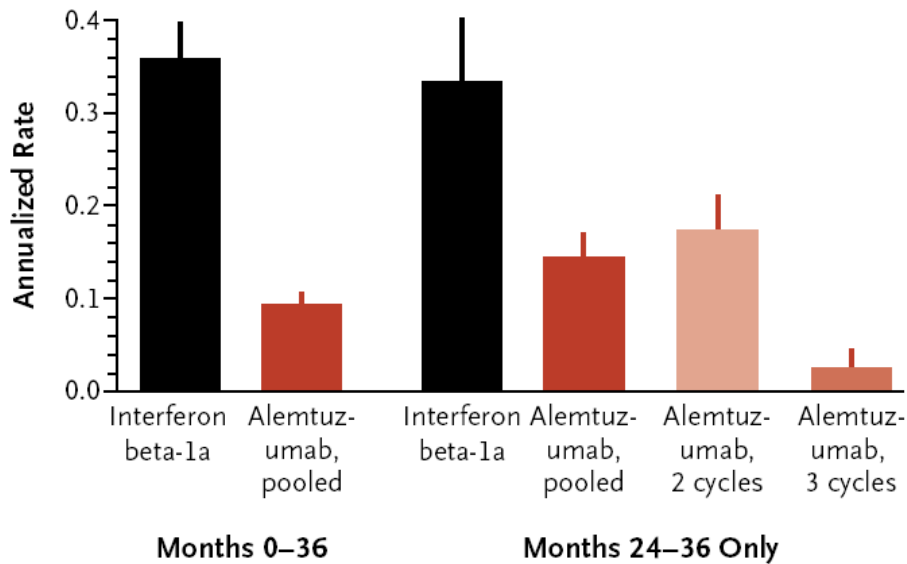
Teriflunomide (Aubagio®)

A Adjusted Annualized Relapse Rate

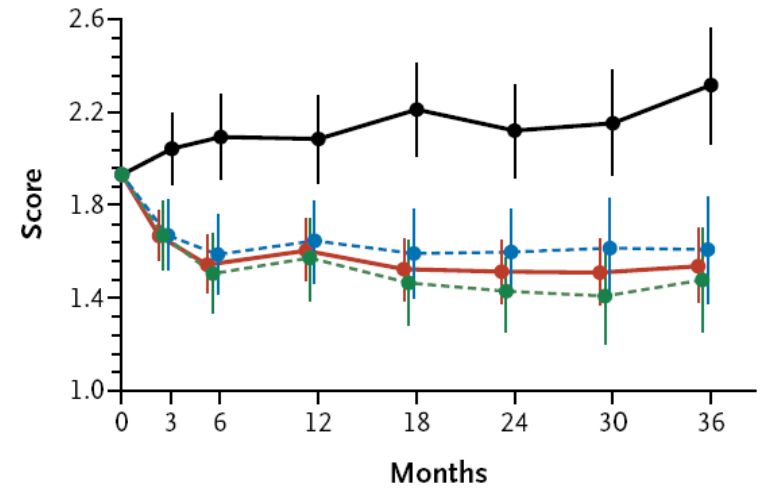


Alemtuzumab (Lemtrada®)

Relapse Rate



EDSS Score



Les Traitements de Fond de la Sclérose en Plaques

Les Nouveautés

Le Futur Proche

Aujourd'hui, en pratique

L'Arsenal en 2012

Interferon beta-1b SC

Interferon beta-1a IM

Interferon beta-1a SC

Glatiramer Acetate SC

Mitoxantrone IM

Natalizumab IV

Fingolimod PO

Fondé sur des Preuves
Fondé sur l'Expérience

1993

Depuis

Efficacité
Tolérance
Commodité
Sécurité

L'évidence: en 1^{ère} Ligne

Interferon beta-1b SC
Interferon beta-1a IM
Interferon beta-1a SC
Glatiramer Acetate SC

Efficacité 30% Reduction of the Rate of Relapse

Tolérance ± 60% Reduction of MRI Activity

Commodité Efficacy on Accumulation of Disability ?

Sécurité Efficacy on Cerebral Atrophy ?

IFNB-1a SC 44 > IFNB-1a IM

IFNB-1b > IFNB-1a IM

IFNB-1b = GA

IFNB-1a SC 44 = GA

IFNB-1b 500 = IFNB-1b 250
= GA

Autorisation de Mise sur le Marché

Interféron bêta-1b (Bétaféron[®], Extavia[®])

- SCI
- SEP-RR, ≥ 2 Poussées dans les 2 ans Précédents
- SEP-SP avec Poussées

Interféron bêta-1a IM (Avonex[®])

- SCI
- SEP-RR, Ambulatoire, ≥ 2 Poussées dans les 3 ans Précédents

Interféron bêta-1a SC (Rebif[®])

- SEP à Poussées (RR et SP), ≥ 2 Poussées dans les 2 ans Précédents

Acétate de Glatiramère (Copaxone[®])

- SEP-RR, Ambulatoire, ≥ 2 Poussées dans les 2 ans Précédents

Immunosuppresseurs Oraux

- Azathioprine (Imurel®)
- Mycophénolate Mofétil: Cellcept®
- Méthotrexate
- ...

L'évidence: en 2^{ème} Ligne

Natalizumab

Tysabri®

Fingolimod

Gilenya®

Autorisation de Mise sur le Marché

Echec des Interférons

(SEP à Poussées) ≥ 1 Poussée dans les 12 Mois Précédents
sous Traitement par IFNB depuis ≥ 12 Mois
et ≥ 9 T2 Lésions
ou ≥ 1 Lésion Gado+

"Naïf" de Tout Traitement de Fond

SEP-RR

≥ 2 Poussées Invalidantes dans les 12 Mois Précédents
et Augmentation Significative de la Charge Lésionnelle T2
ou ≥ 1 Lésion Gado+

L'évidence: en 3^{ème} Ligne

Mitoxantrone

Novantrone[®], Elsep[®]

Cyclophosphamide

Endoxan[®]

La Mitoxantrone: Elsep®

Cures mensuelles ou trimestrielles sur une durée limitée de 6 mois à 2 ans, par voie intra-veineuse

Réduction spectaculaire de la fréquence des poussées

Réduction spectaculaire de l'activité I RM

Réduction de la progression du handicap ?

Effets indésirables :

Toxicité cardiaque ++, Leucémies ++

Fatigue, diminution des globules blancs,

Aménorrhée, Fertilité...

Indications : Formes cliniques évolutives

Autorisation de Mise sur le Marché

SEP-RR et SEP-SP

Agressives:

≥ 2 Poussées avec Séquelles
dans les 12 Mois Précédents

ou

Aggravation de ≥ 2 Points EDSS
dans les 12 Mois Précédents

et

≥ 1 Lésion Gado+ dans les 3 Mois Précédents

Traitements de 4^{ème} Ligne

Grefe de Moëlle Osseuse

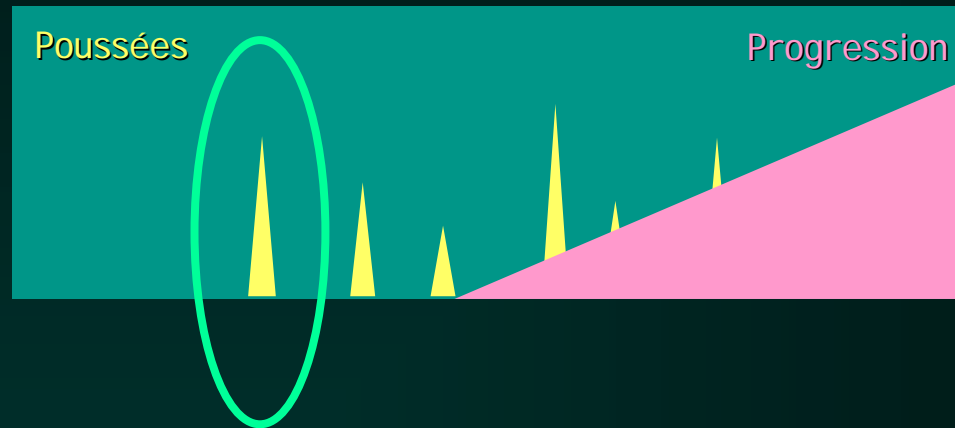
Auto

Allo

Les Indications

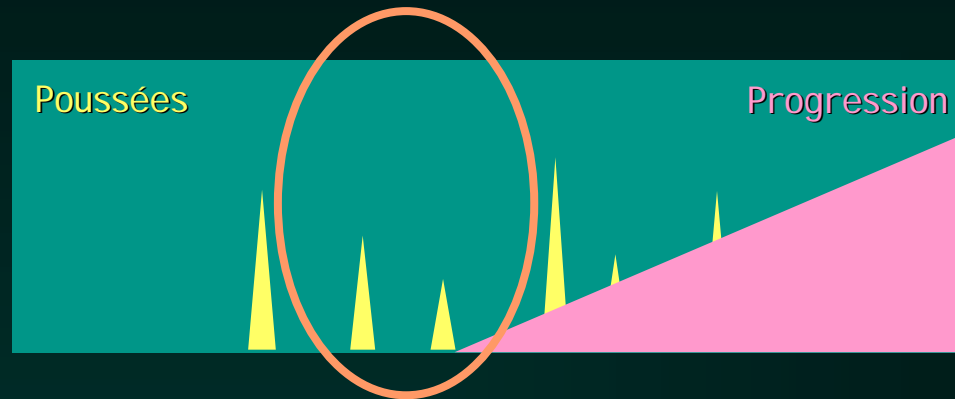
(Qui ? Quand ? Comment ?)

Episode Inaugural



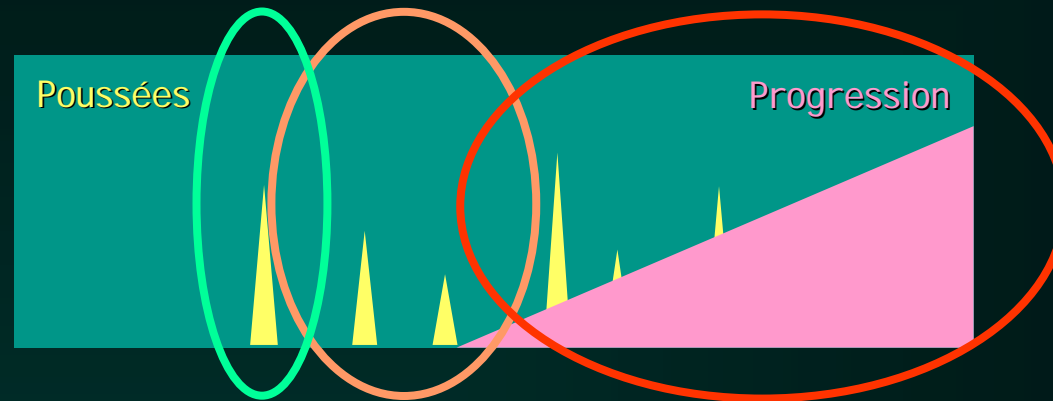
- ✓ Si épisode neurologique évocateur d'une affection inflammatoire démyélinisante et critères de dissémination dans l'espace IRM
 - ✓ AMM pour AVONEX[®], BETAFERON[®]
 - ✓ Retarde le délai de survenue de la deuxième poussée
- Intérêt pour le pronostic à long terme ?

Formes Récurrentes Rémittentes



- ✓ **AMM** pour BETAFERON[®], AVONEX[®], REBI F[®] et COPAXONE[®] si deux poussées en 2 (ou 3) ans et patient ambulatoire sans aide
- ✓ **AMM** pour TYSABRI[®] et GILENYA[®] si au moins une poussée sévère sous immunomodulateurs ou deux poussées sévères avec séquelles en un an.
- ✓ *Hors AMM* : IMUREL[®], CELLCEPT[®]

Formes Aggressives

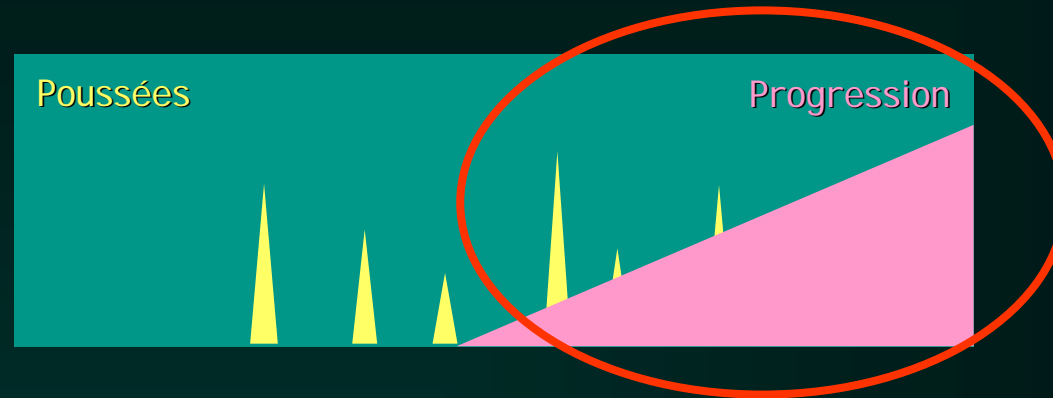


- ✓ **AMM pour ELSEP® (mitoxantrone)**
si poussées rapprochées et progression rapide du handicap

Effet spectaculaire sur les poussées
Disparition de l'activité IRM

- ✓ *Hors AMM : ENDOXAN®*

Formes Secondairement Progressives



- ✓ **AMM** pour BETAFERON® et REBIF®
si poussées
et si patient ambulatoire, avec une canne maximum

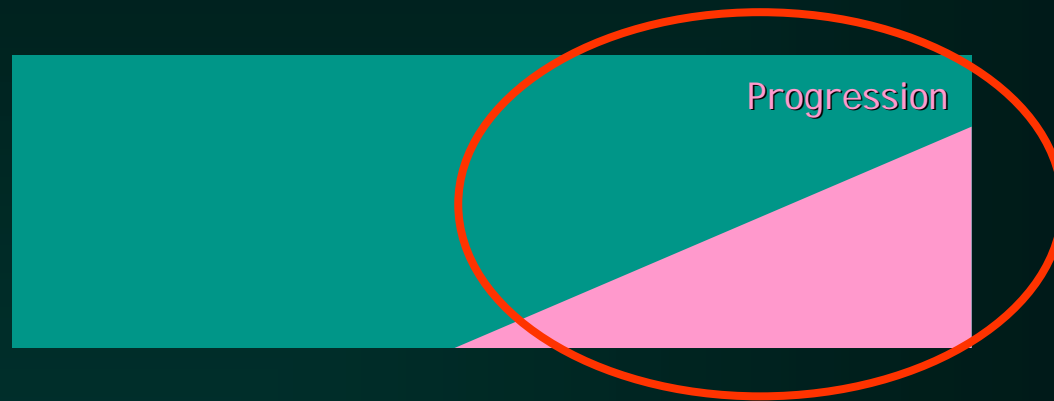
Effet persistant sur les poussées s'il y en a

Effet toujours discutable sur le handicap

Résultats contradictoires

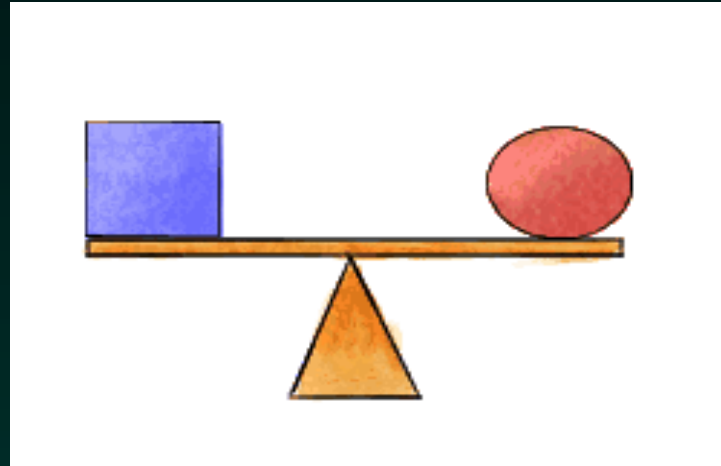
- ✓ *Hors AMM : IMUREL®, méthotrexate, bolus mensuels de corticoïdes*

Formes Progressives d'Emblée



Hors AMM : méthotrexate, IMUREL[®], bolus mensuels de corticoïdes

Démarrer un Traitement de Fond



D'accord ...

Mais ...

...

Statut Officiel de "Personne Malade"
Contrainte d'un Traitement Chronique ...

Pas si Simple !

Traiter ou ne pas traiter ?
Quel médicament ?

Recommandations Officielles

Maladie: stade
 ancienneté
 activité clinique
 activité IRM

Traitements antérieurs

Préférences (préjugés ?) du médecin
Préférences (préjugés ?) du malade
Projet de Grossesse
Chronicité du Traitement
Traitement = Statut de Malade

Pas de traitement curatif
Efficacité *versus* dangerosité
Inflammation *versus* Dégénérescence
Le pire n'est jamais sûr ...