

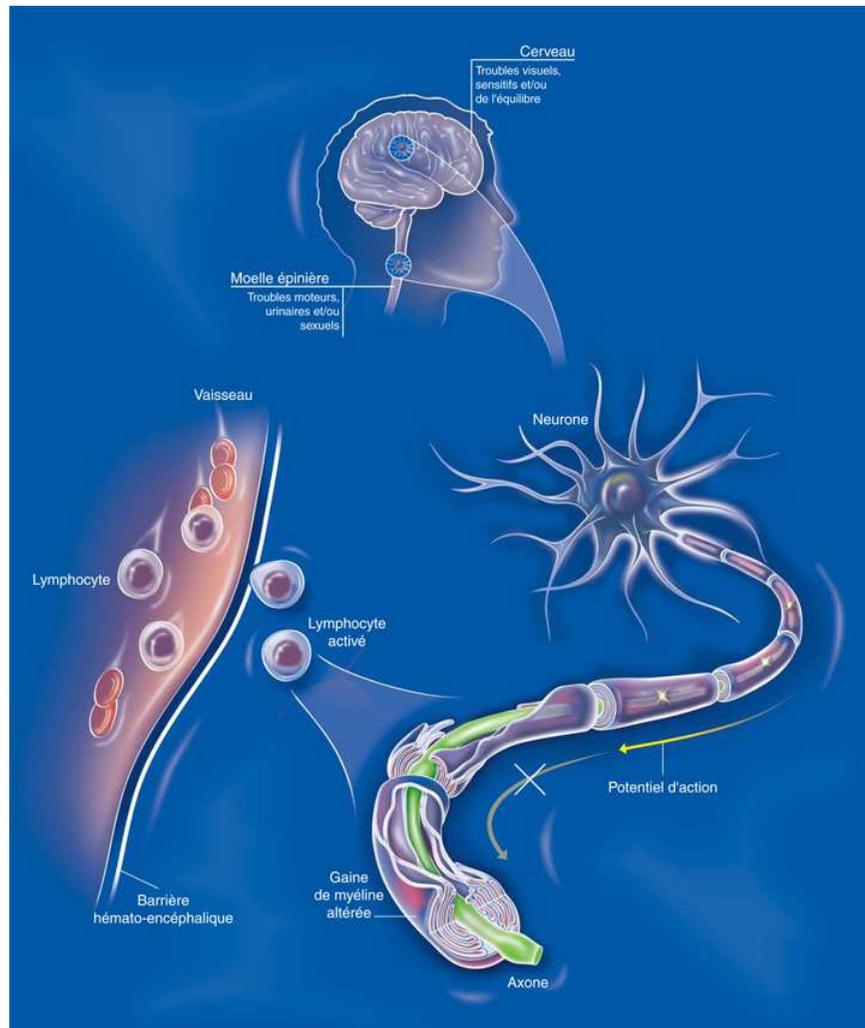
**Journées Rhônalpines 2018**

# **ACTUALITES THERAPEUTIQUES DANS LA SEP**

**Dr Laurence GIGNOUX- Dr Romain MARIGNIER**

Service de Neurologie A et Réseau Rhône-Alpes SEP  
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer - Lyon

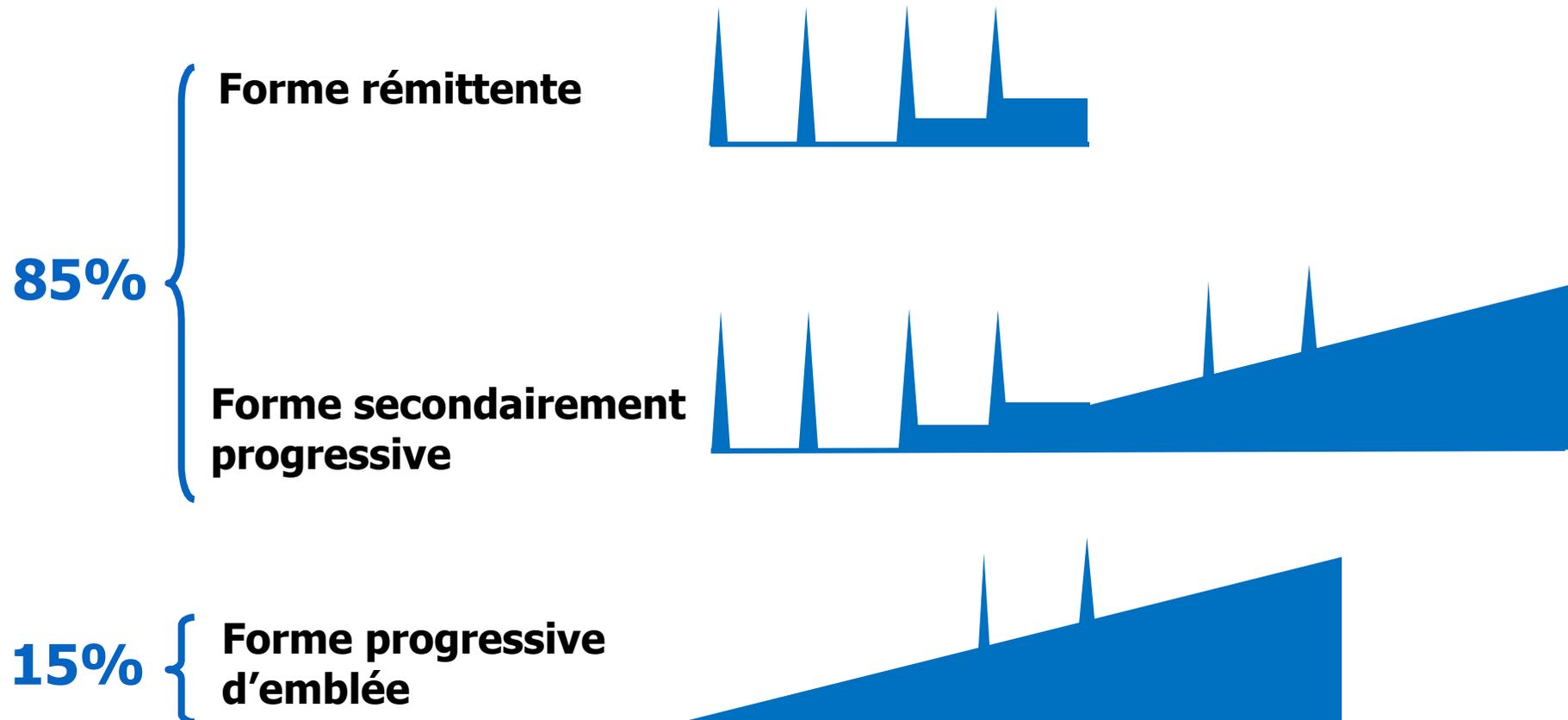


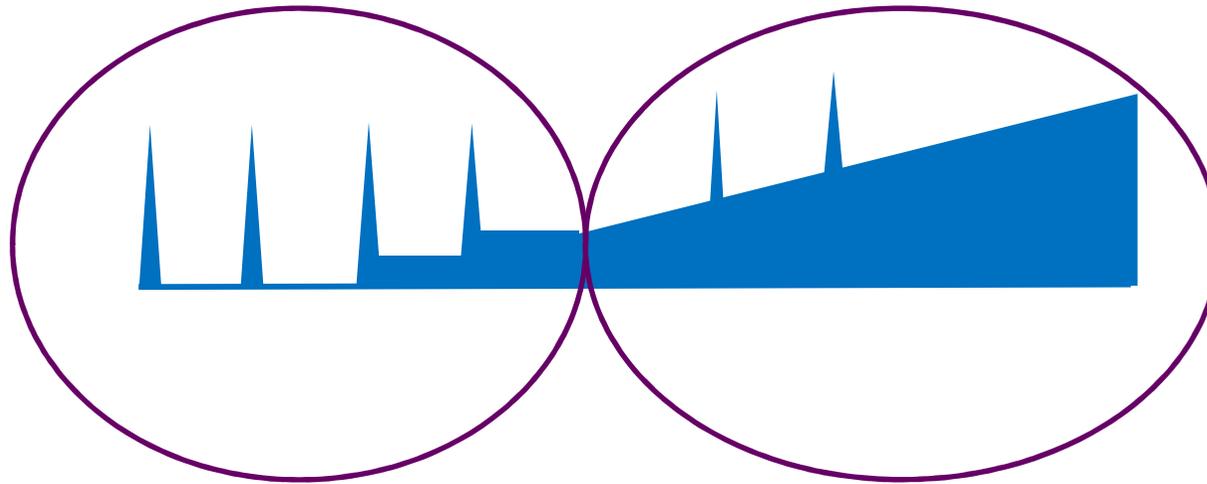


- Pathologie inflammatoire
- Démyélinisante
- Multifocale
- Du système nerveux central
- Substance blanche ... mais aussi substance grise !
- Réaction auto-immune
- Dominée par lymphocytes T
- Mais aussi lympho B, macrophages/microglie...
- Handicap lié à l'atteinte axonale

# Formes évolutives de SEP

---





### **Poussées**

**Inflammation aigue focale**

**Démyélinisation**

### **Progression**

**Neurodégénérescence**

**Inflammation diffuse**

# 2013 – LA RÉVISION DE LA CLASSIFICATION



## *De nouveaux concepts*

### **Maladie active**

- **Cliniquement** = poussées

Et/ou

- **Radiologiquement** : survenue sur l'IRM de lésions T1 réhaussées par le contraste ou de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou augmentant de taille de manière non équivoque.

# 2013 – LA RÉVISION DE LA CLASSIFICATION



## *De nouveaux concepts*

### **Maladie progressive**

**Cliniquement :** aggravation continue documentée objectivement des troubles neurologiques/incapacité sans récupération (des fluctuations et des périodes de stabilité peuvent survenir)

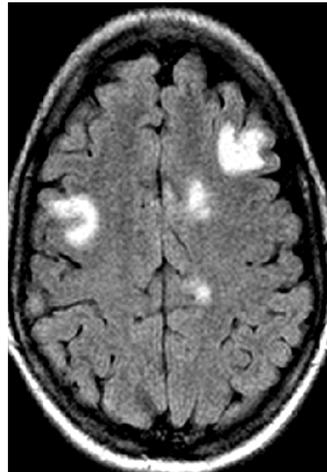
~~**Radiologiquement :** les mesures radiologiques de la progression ne sont pas établies ou standardisées et ne sont donc pas utiles (pour le moment) pour la description phénotypique de patients individuels.~~

# Critères de McDonald révisés en 2017

## Démonstration de la dissémination dans l'espace IRM

Au moins 1 lésion dans au moins 2 des 4 localisations suivantes

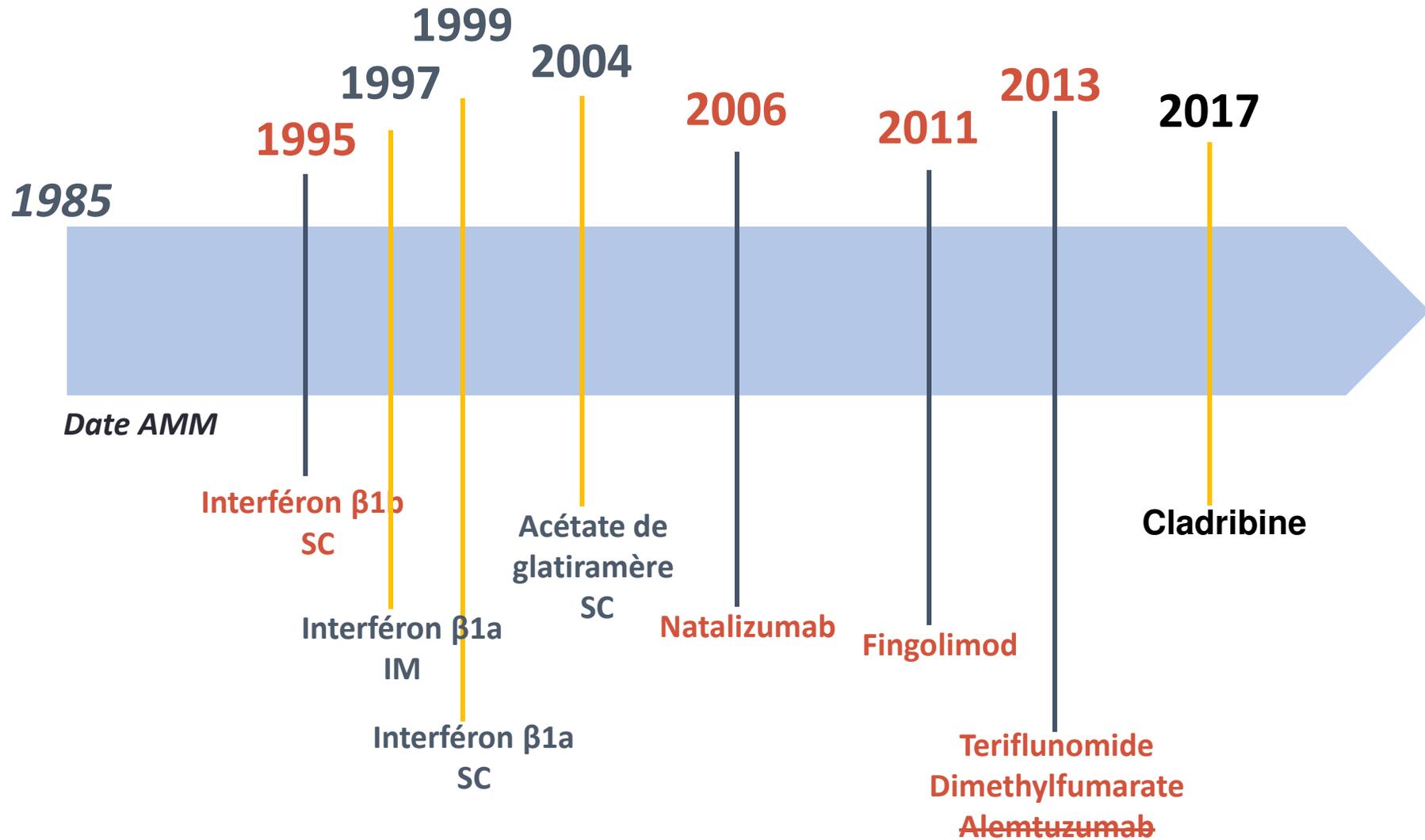
- Périventriculaire
- Juxtacorticale ou corticale
- Sous-tentorielle
- Médullaire



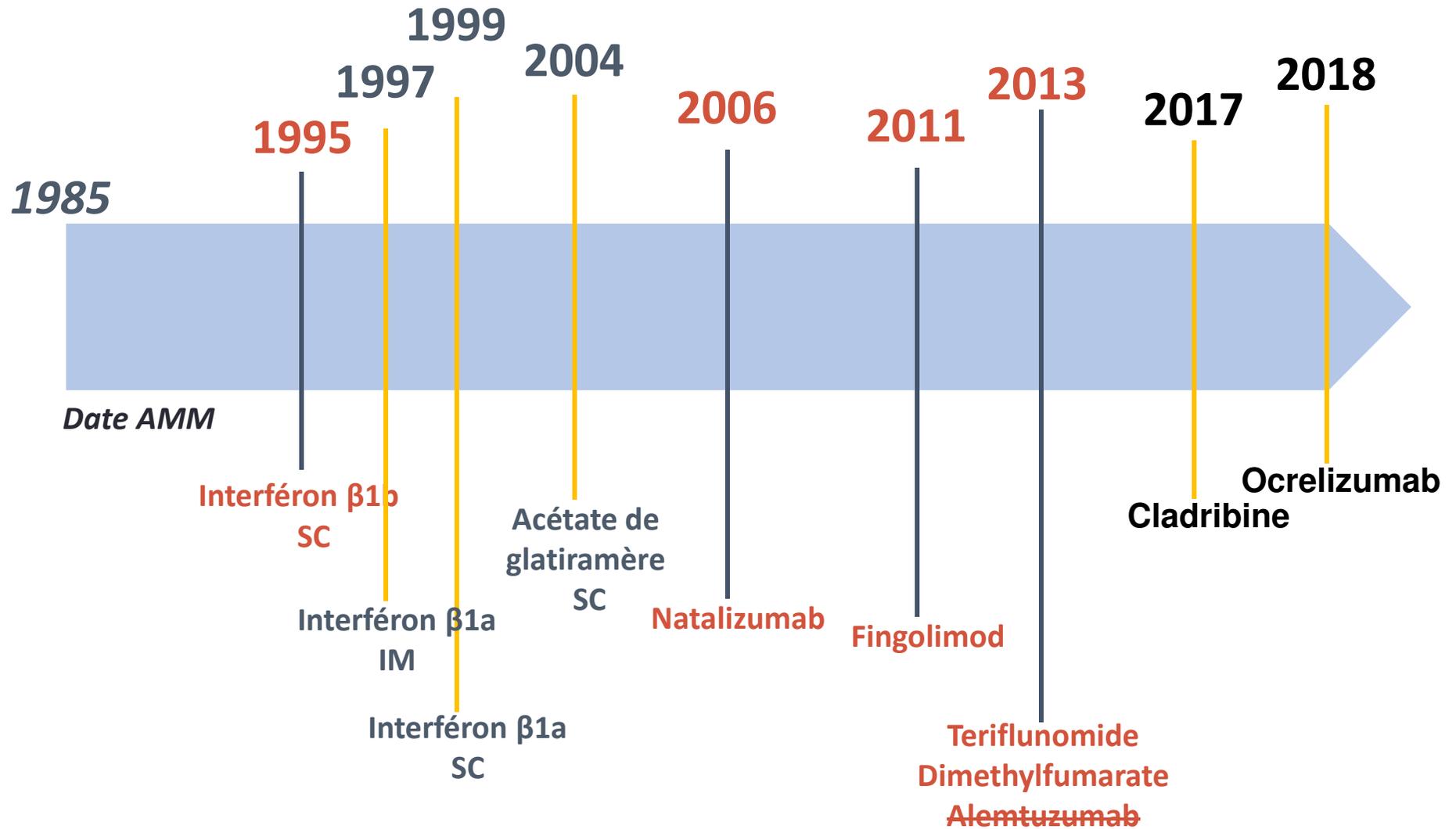
# CRITÈRES DE McDONALD RÉVISÉS EN 2017

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC <b>OU</b> par IRM
<u>1</u> poussée clinique et preuve clinique objective de ≥2 lésions	<b>DIT</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique <b>OU</b> par IRM <b>OU</b> <b>BOC spécifiques dans le LCR (<u>ponction lombaire</u>)</b>
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	<b>DIS</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC <b>OU</b> par IRM  <b>DIT</b> démontrée par une nouvelle poussée clinique <b>OU</b> par IRM <b>OU</b> <b>BOC spécifiques dans le LCR (<u>ponction lombaire</u>)</b>

# Arrivée des traitements de fond



# Arrivée des traitements de fond



SEP rémittentes

# Traitements de fond

---

## Objectifs

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

# Les traitements de fond SEP rémittente en 2018

3<sup>ème</sup> ligne

Mitoxantrone (**ELSEP**<sup>®</sup>)  
*Hors AMM : cyclophosphamide (**ENDOXAN**<sup>®</sup>)*

2<sup>ème</sup> ligne

**Natalizumab (TYSABRI**<sup>®</sup>) (2007)  
**Fingolimod (GILENYA**<sup>®</sup>) (2012)  
~~*Alemtuzumab (**LEMTRADA**<sup>®</sup>) (2014)*~~  
*Ocrelizumab (**OCREVUS**) (2019 ?)*  
*Cladribine (**MAVENCLAD**) (2019 ?)*  
*Hors AMM : Rituximab (**MABTHERA**)*

1<sup>ère</sup> ligne

Interférons bêta (**AVONEX**<sup>®</sup>, **BETAFERON**<sup>®</sup>, **REBIF**<sup>®</sup>, **EXTAVIA**<sup>®</sup>, **PLEGRIDY**<sup>®</sup>)  
Acétate de glatiramere (**COPAXONE**<sup>®</sup>)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA**<sup>®</sup>) (2014)  
Tériflunomide (**AUBAGIO**<sup>®</sup>) (2014)

*Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate*

# Les traitements de fond en 2018

---

Interférons bêta (**AVONEX<sup>®</sup>**, **BETAFERON<sup>®</sup>**, **REBIF<sup>®</sup>**, **EXTAVIA<sup>®</sup>**, **PLEGRIDY<sup>®</sup>**)

Acétate de glatiramere (**COPAXONE<sup>®</sup>**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA<sup>®</sup>**) (2014)

Tériflunomide (**AUBAGIO<sup>®</sup>**) (2014)

*1<sup>ère</sup> ligne*

# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

---

## Immunomodulateurs

### Interférons $\beta$

**BETAFERON**<sup>®</sup> (IFN $\beta$ 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

**AVONEX**<sup>®</sup> (IFN $\beta$ 1a) : 30  $\mu$ g, IM, 1 fois par semaine

**REBIF**<sup>®</sup> (IFN $\beta$ 1a) : 22 ou 44  $\mu$ g, SC, 3 fois par semaine

**EXTAVIA**<sup>®</sup> (IFN $\beta$ 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

**PLEGRIDY** ((IFN $\beta$ 1a) : 125  $\mu$ 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**

**Pas de CI pendant la grossesse**

Surveillance NFP – transaminases / **6 mois**

# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

---

## Immunomodulateurs

### Acétate de glatiramere (COPAXONE®)

- 20 mg, SC, 1 fois par jour,
- **Fin avril 2017 : 40 mg, SC, 3 x par semaine**
- 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)
- Pas de surveillance biologique
- Pas de CI pendant la grossesse

# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

---

## Teriflunomide - Aubagio<sup>®</sup>

- **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 80% du nombre de nouvelles lésions T2 / lésions rehaussées après injection sur l'IRM

# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

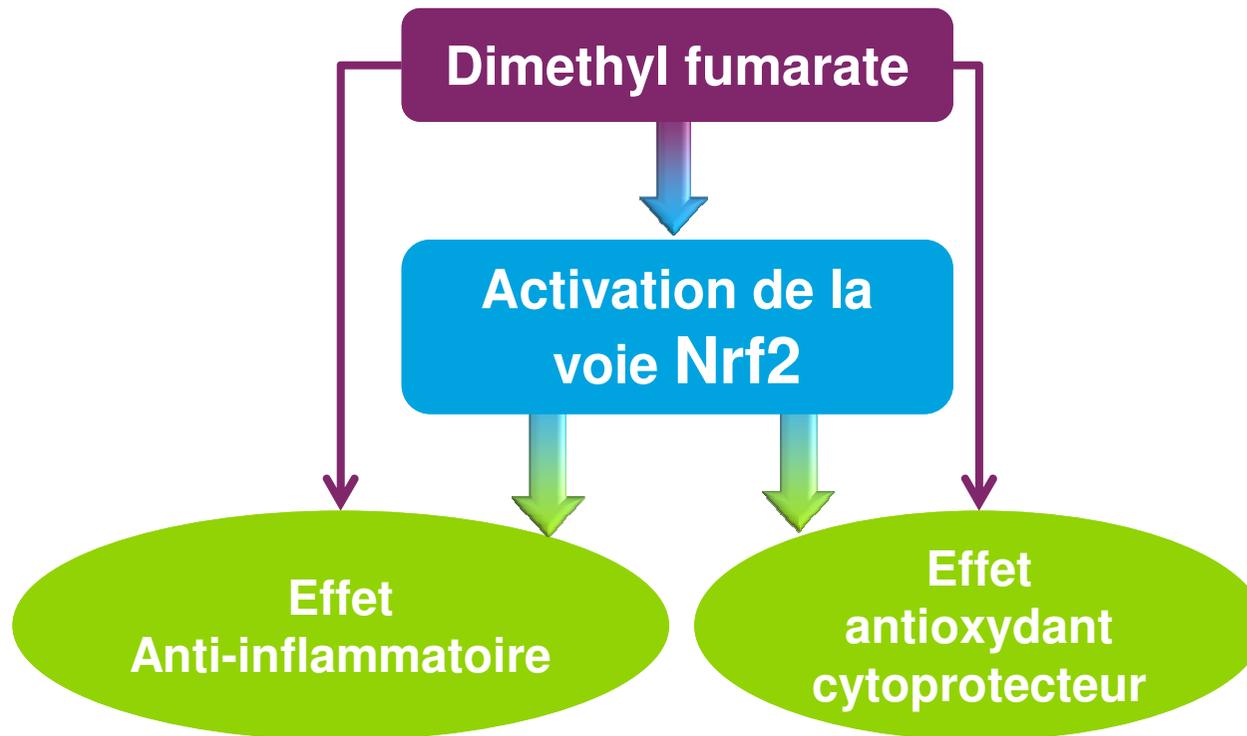
---

## Teriflunomide - Aubagio ®

- Un comprimé de 14 mg par jour
  - **Effets secondaires :**
    - **Alopécie**
    - **Nausées, diarrhées**
    - Infections ORL
    - **Tératogénicité potentielle jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement → CONTRACEPTION obligatoire (procédure d'élimination accélérée possible)**
    - Leucopénie, lymphopénie
    - Cytolyse hépatique
    - HTA
- } Prise de sang tous les 15 jours pendant 3 mois puis régulière

# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

**Diméthylfumarate - Tecfidera® : immunomodulateur**



# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

---

## Diméthylfumarate - Tecfidera ®

- Posologie : 1 gélule de 240 mg matin et soir
- Pendant les repas (riches en graisse), Augmentation progressive de la posologie, Aspirine pour réduire bouffées congestives
- Contraception efficace
- Surveillance biologique régulière

# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

---

## Diméthylfumarate - Tecfidera ®

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

# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

---

## Diméthylfumarate - Tecfidera®

### Effets secondaires

#### Évènements les plus fréquents

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

# Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

---

## Diméthylfumarate - Tecfidera ®

### Effets secondaires

- **Lymphopénie**
  - **dans 5 % des cas lymphopénie plus sévère**
  - **5 cas de LEMP** post-commercialisation dans un contexte de lymphopénie prolongée
  - Arrêt si inférieur à 500 lymphocytes/mm<sup>3</sup> > 6 mois

# Les traitements de fond en 2018

---

*2<sup>ème</sup> ligne*

Natalizumab (**TYSABRI**<sup>®</sup>) (2007)  
Fingolimod (**GILENYA**<sup>®</sup>) (2012)  
Ocrelizumab (**OCREVUS**) ( 2019 ?)  
Cladribine (**MAVENCLAD**) (2019 ?)

*1<sup>ère</sup> ligne*

Interférons bêta (**AVONEX**<sup>®</sup>, **BETAFERON**<sup>®</sup>, **REBIF**<sup>®</sup>, **EXTAVIA**<sup>®</sup>, **PLEGRIDY**<sup>®</sup>)  
Acétate de glatiramere (**COPAXONE**<sup>®</sup>)  
  
Diméthylfumarate (**TECFIDERA**<sup>®</sup>) (2014)  
Tériflunomide (**AUBAGIO**<sup>®</sup>) (2014)

# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

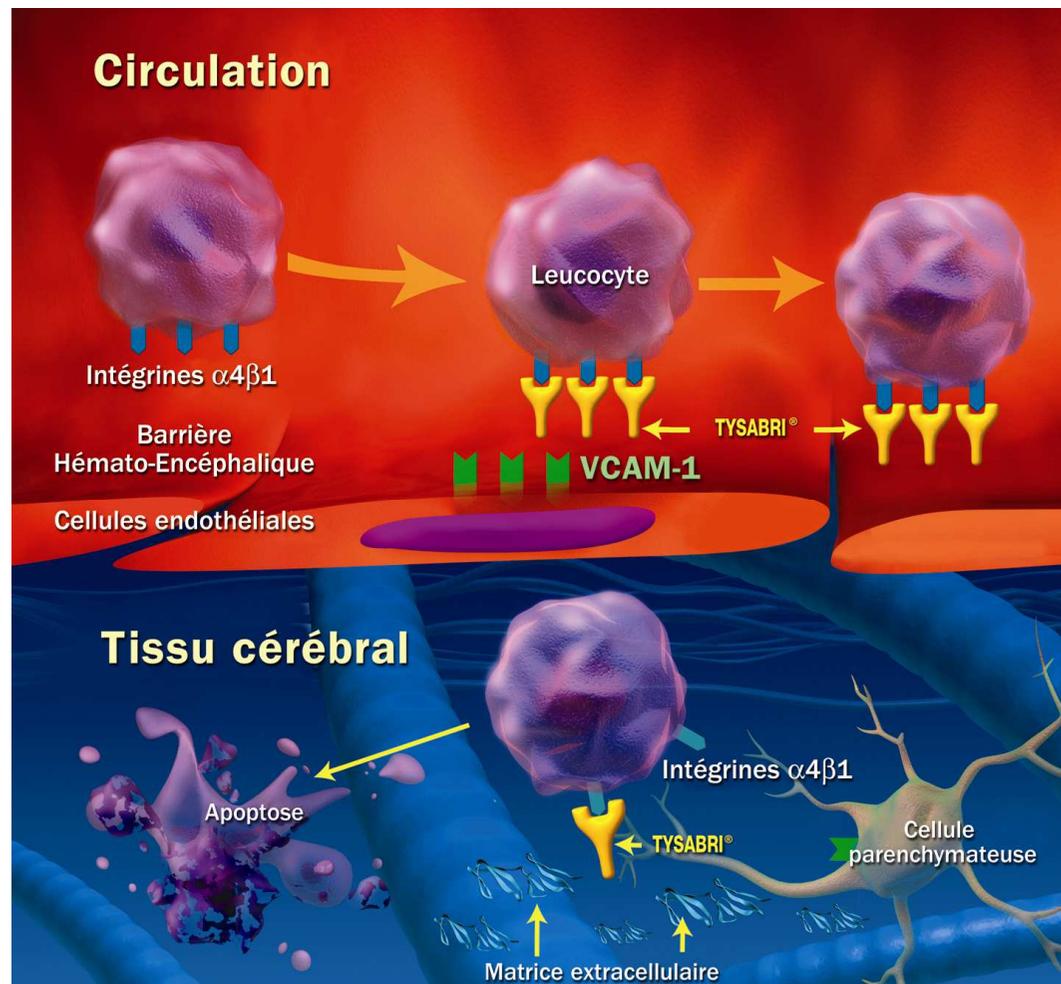
---

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

- **TYSABRI**<sup>®</sup> : une perfusion par mois disponible depuis 2007
- **GILENYA**<sup>®</sup> : un comprimé par jour disponible depuis 2012

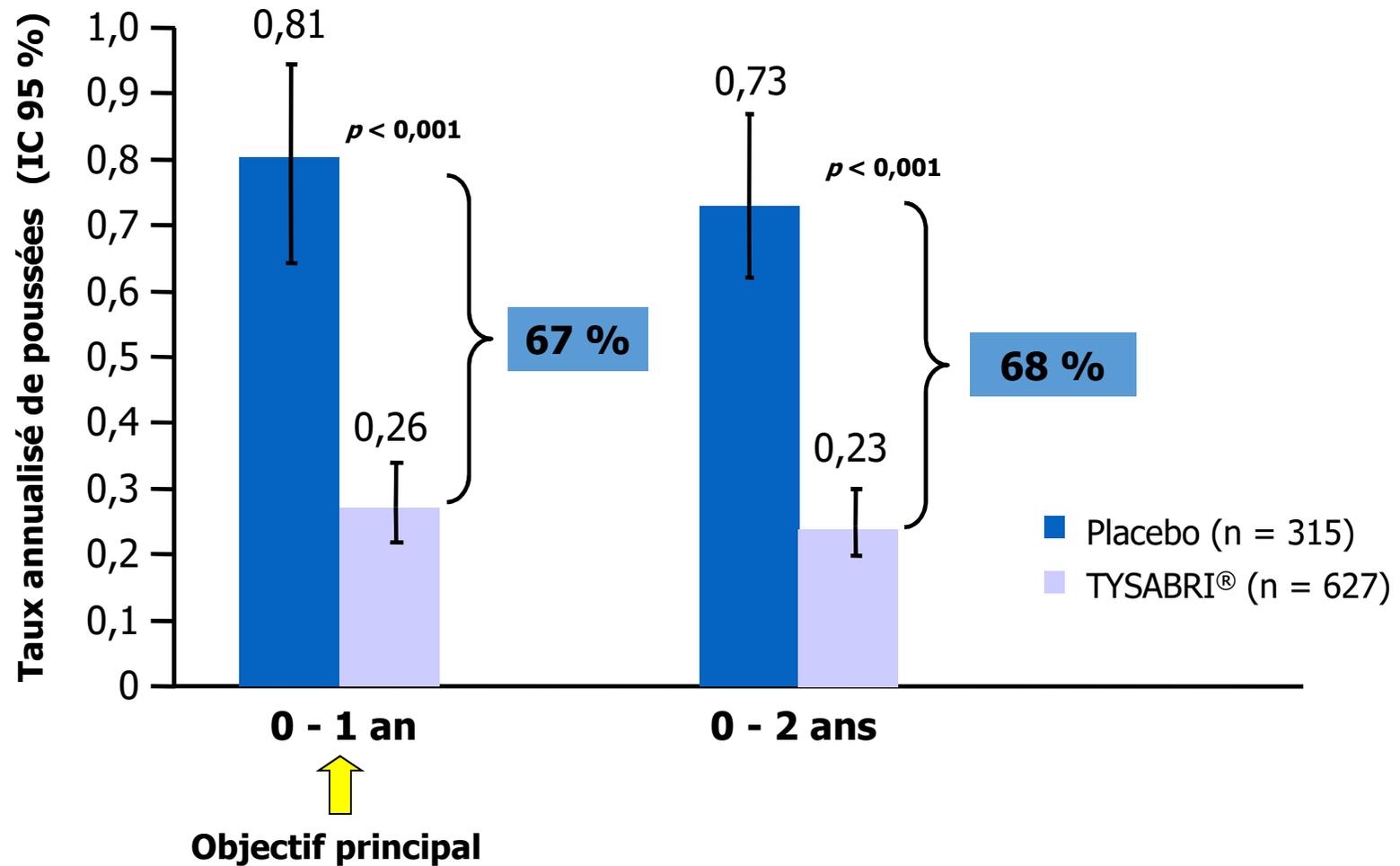
# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

## Natalizumab - Tysabri®



# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

## Natalizumab - Tysabri®



# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

---

## Natalizumab - Tysabri ®

- **Modalités d'administration :**
  - 1 perfusion intraveineuse /4 semaines en milieu hospitalier
  - Surveillance risque d'allergie (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> perfusions surtout)
  - **Risque de LEMP : Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive**

**Risque global à 4,16/1000 patients traités (sept 2018)**

795 cas de LEMP pour 190800 patients exposés

# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

---

## Natalizumab - Tysabri ®

- 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**

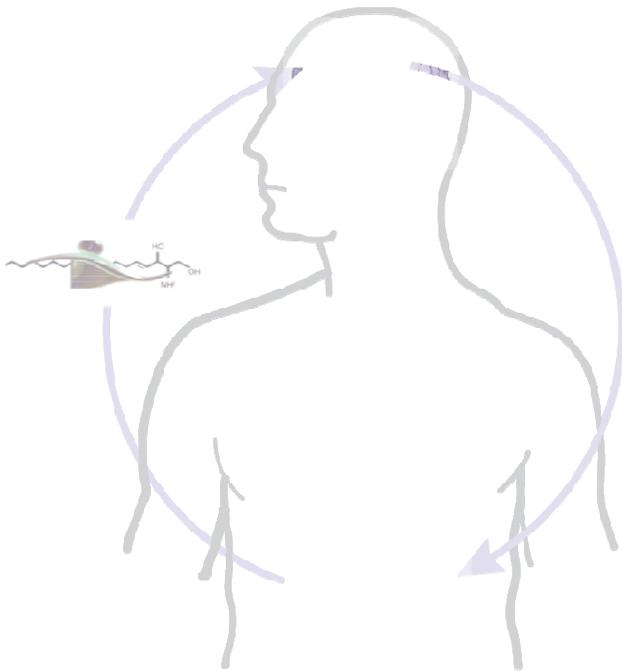
# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

---

## Fingolimod - Gilenya®

Module les récepteurs sphingosin-1-phosphate

au niveau du système immunitaire et du système nerveux central



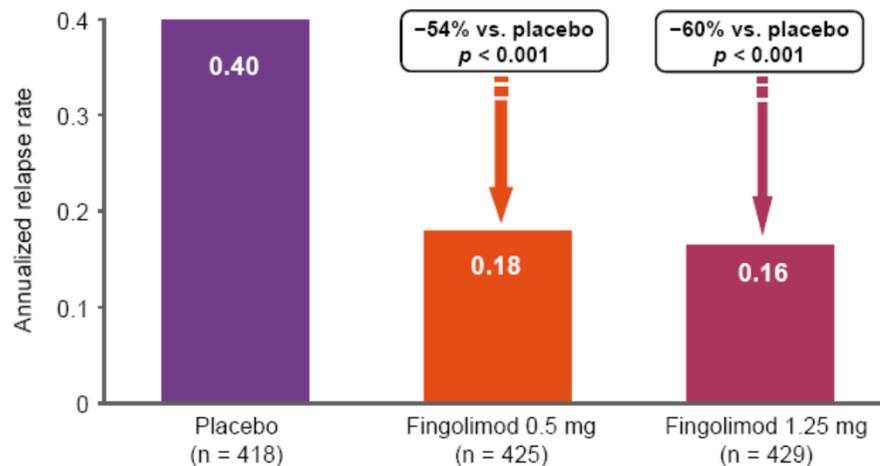
Retient les lymphocytes dans les ganglions  
et diminue le nombre de lymphocytes circulants

Premier traitement per os : 1 cp par jour

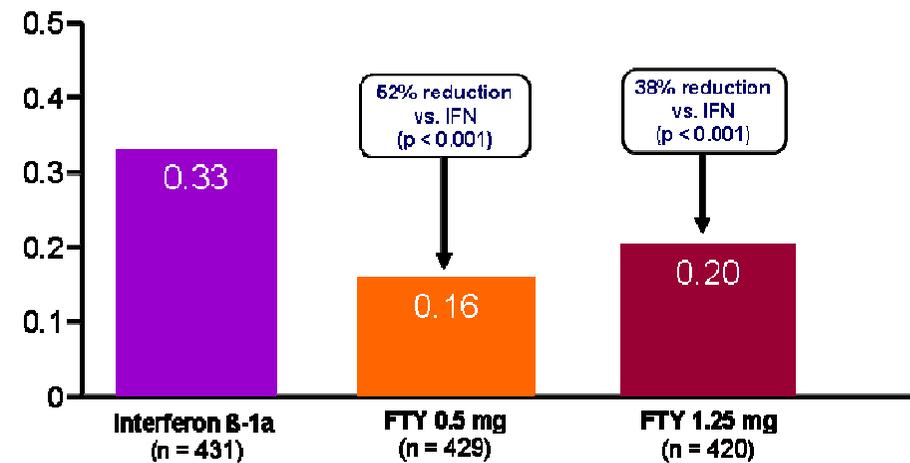
# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

## Fingolimod - Gilenya®

### 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

# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

---

## Fingolimod - Gilenya ®

### Effets secondaires :

**Bradyarythmie**, à la 1<sup>ère</sup> administration (hospitalière)

**HTA**

**Transaminases Hépatiques**

**Ophtalmologique : Oedème Maculaire**

**Infections**

**Lymphopénie**

**LEMP : 19 cas soit 1/13 000**

**Grossesse contre indiquée**

# Vers des nouveaux traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

## Cladribine – Mavenclad®

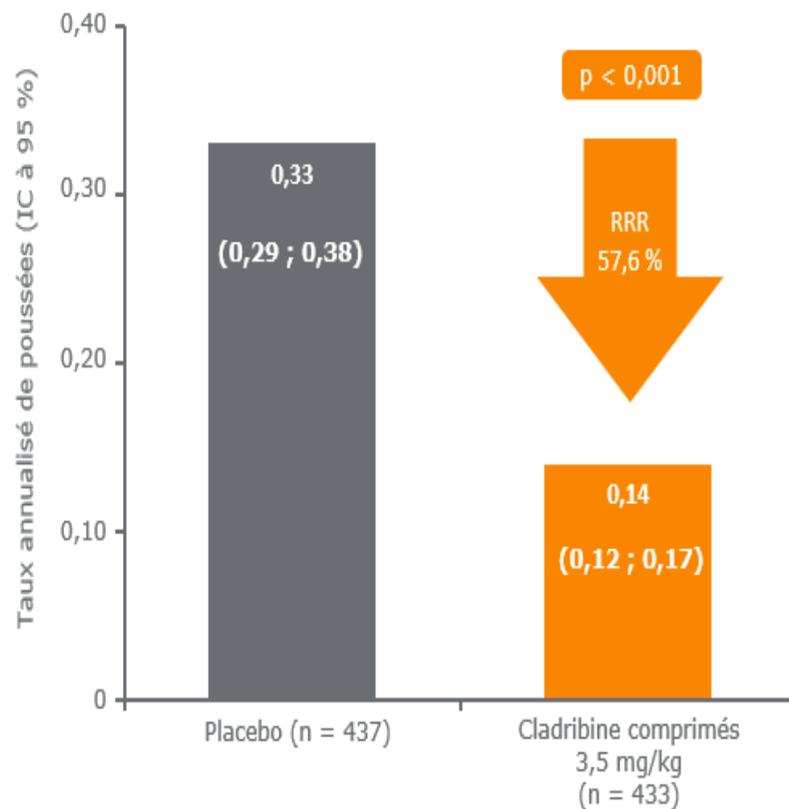
- Cible de manière sélective et périodique les **lymphocytes T et B**
- **Déplétion lymphocytaire puis reconstitution immune**
- Per os cp 10 mg
- Posologie adaptée au poids

2 cycles de traitement à 1 an d'écart



## Cladribine – Mavenclad®

Etude Clarity



**AMM Européenne 25/08/2017 : traitement des formes très actives de sclérose en plaques récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie**

## Cladribine – Mavenclad ®

Effets secondaires : réduction du nombre de lymphocytes  
(20 % inférieure à 500 /mm<sup>3</sup>)

infections (HSV, VZV)  
risque potentiel de malignité

Contraception obligatoire

# Vers des nouveaux traitements de 2<sup>ème</sup> ligne

---

## Ocrelizumab - Ocrevus®

Ac anti CD 20 : Ac anti Lymphocytes B

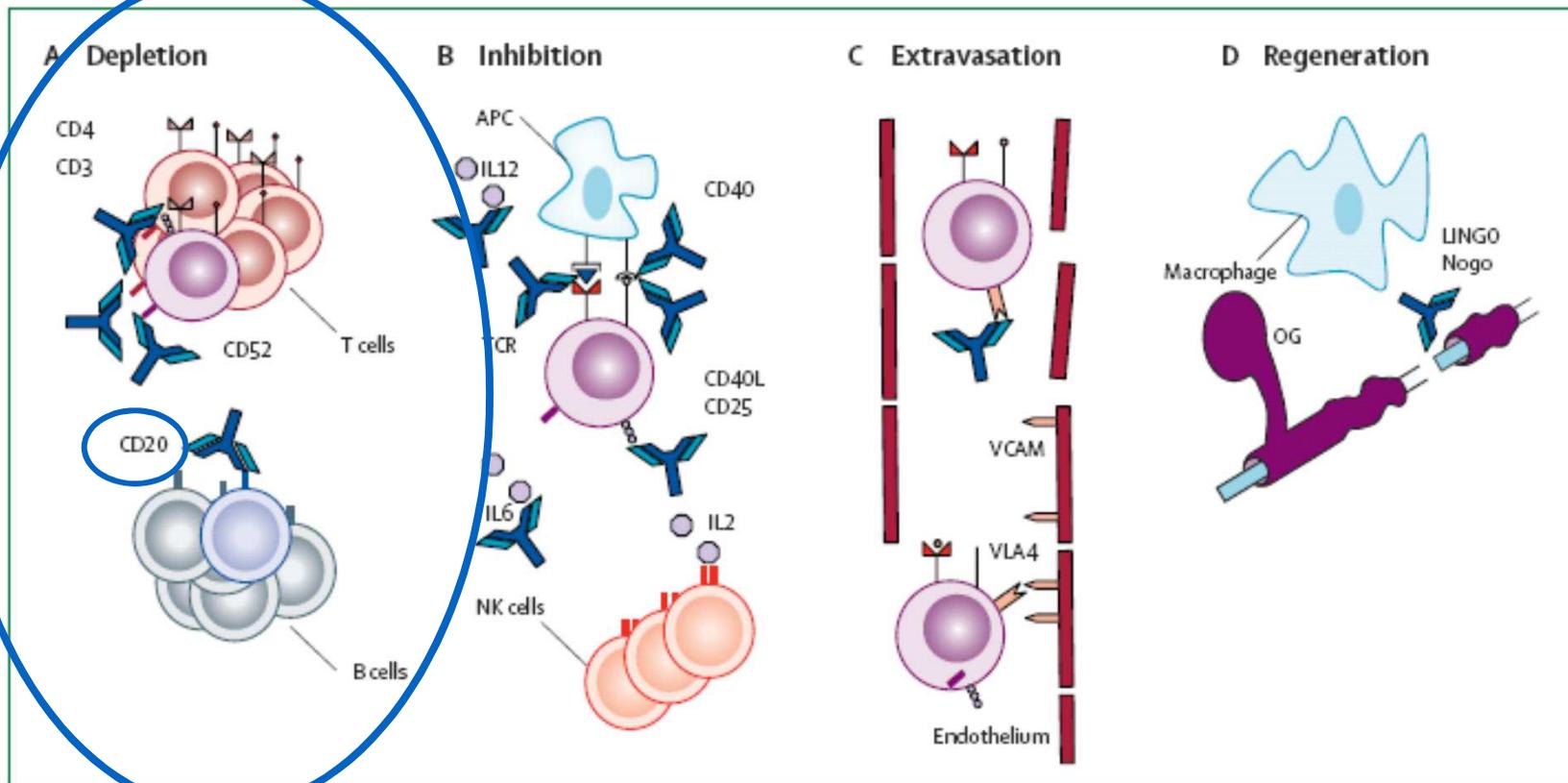
**Ocrelizumab      600 mg / perf, 1 perfusion tous les 6 mois**

**AMM Européenne Janvier 2018 : traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente active, définie par des éléments cliniques et d'imagerie**



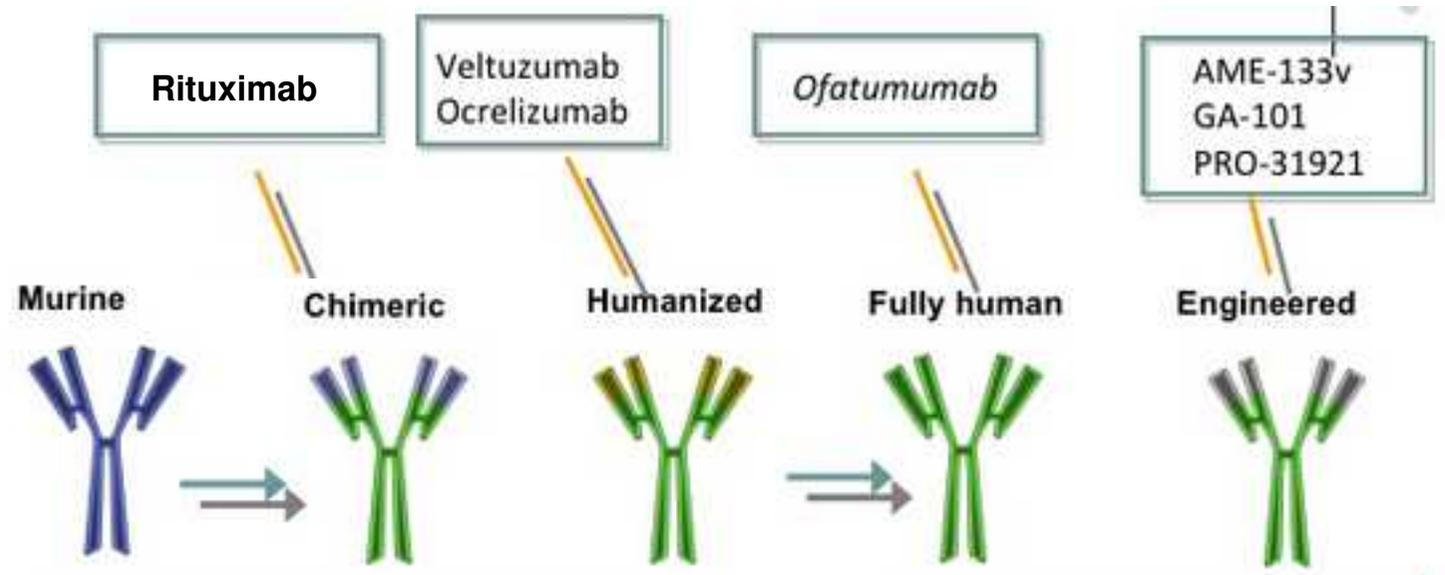
# Rituximab / Ocrelizumab

## AC anti CD20



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

# Mab anti-CD20



AC humanisé permet de réduire le risque allergique et pourrait améliorer l'efficacité

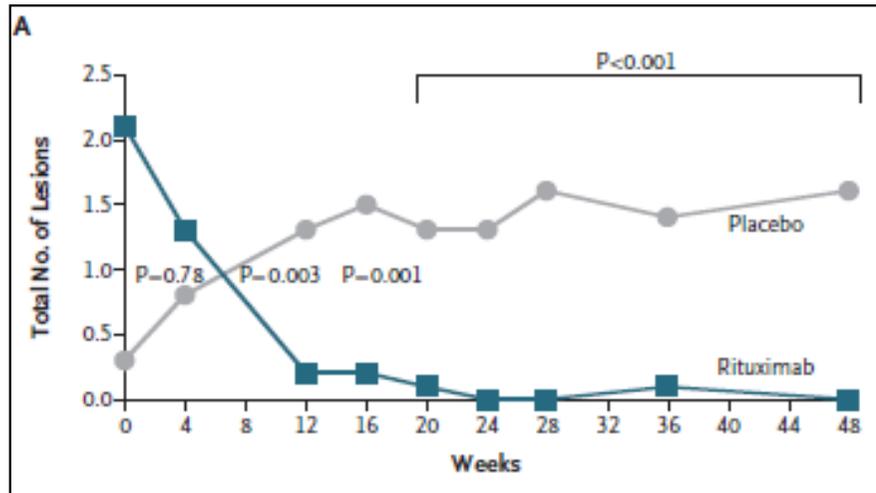
# Anti CD20 et SEP Rémittente : RITUXIMAB/OCRELIZUMAB

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Stephen L. Hauser, M.D., Emmanuelle Waubant, M.D., Ph.D., Douglas L. Arnold, M.D., Timothy Vollmer, M.D., Jack Antel, M.D., Robert J. Fox, M.D., Amit Bar-Or, M.D., Michael Panzara, M.D., Neena Sarkar, Ph.D., Sunil Agarwal, M.D., Annette Langer-Gould, M.D., Ph.D., and Craig H. Smith, M.D., for the HERMES Trial Group\*

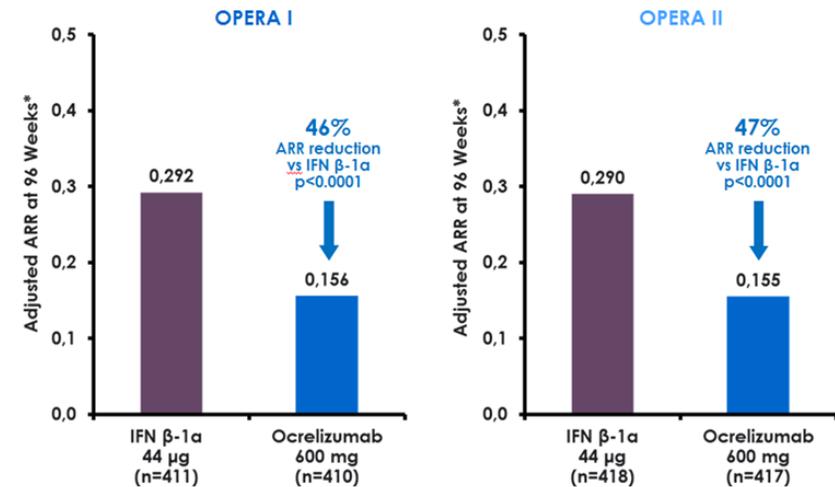


Rituximab efficace dans les SEP Rémittentes actives

ORIGINAL ARTICLE

## Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis

S.L. Hauser, A. Bar-Or, G. Comi, G. Giovannoni, H.-P. Hartung, B. Hemmer, F. Lublin, X. Montalban, K.W. Rammohan, K. Selmaj, A. Traboulsee, J.S. Wolinsky, D.L. Arnold, G. Klingelschmitt, D. Masterman, P. Fontoura, S. Belachew, P. Chin, N. Mairon, H. Garren, and L. Kappos, for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators\*



Diminution du TAP de 46 % réduction / IFN Rémittentes actives ASMR 3

# Ocrelizumab - Ocrevus®

## Effets secondaires :

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage : fièvre, douleurs, allergies...

Infections pulmonaires, ORL (lymphopénie prolongée)

Risque cancérigène ?



SEP progressives

# SEP progressives

---

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

**Nouveautés :**

**Ocrelizumab - Ocrevus®**

**Biotine, vit B 8 - Qizenday®**

# Les traitements des SEP progressives

---

## Ocrelizumab - Ocrevus®

Ac anti CD 20 : Ac anti Lymphocytes B

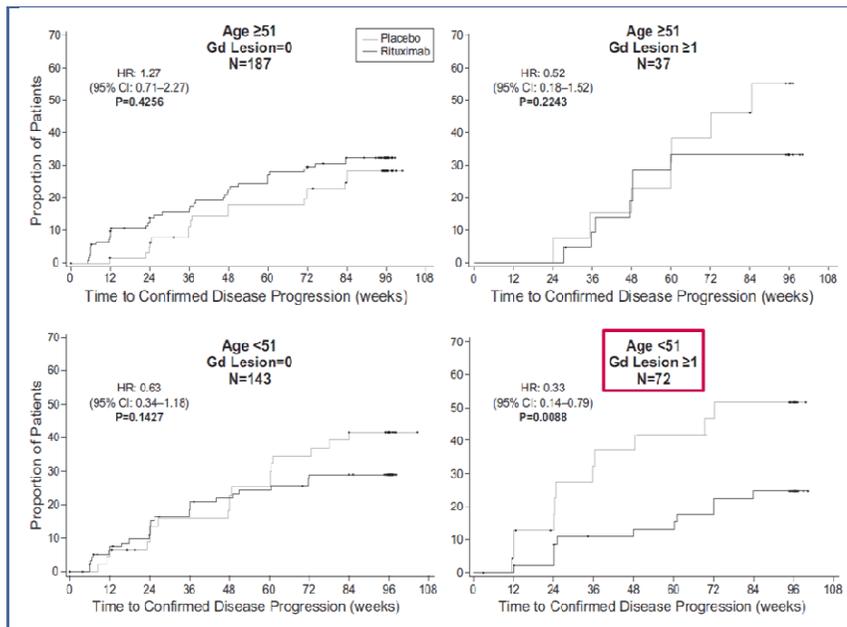
**Réduction de 25 % de l'accumulation du handicap**

**AMM Européenne 12/01/2018 : sclérose en plaques primaire progressive de stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau d'invalidité, et présentant des éléments d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.**



# Anti CD20 et SEP Progressive : Rituximab/Ocrelizumab

## Rituximab in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Multicenter Trial

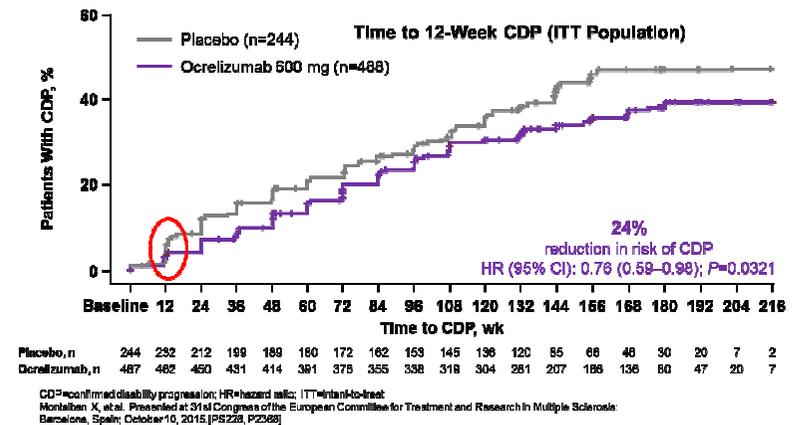


Rituximab  
Echec dans SEP progressive

ORIGINAL ARTICLE

## Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis

X. Montalban, S.L. Hauser, L. Kappos, D.L. Arnold, A. Bar-Or, G. Comi, J. de Seze, G. Giovannoni, H.-P. Hartung, B. Hemmer, F. Lublin, K.W. Rammohan, K. Selmaj, A. Traboulsee, A. Sauter, D. Masterman, P. Fontoura, S. Belachew, H. Garren, N. Mairon, P. Chin, and J.S. Wolinsky, for the ORATORIO Clinical Investigators\*



Ocrélizumab dans les SEP  
Progressives  
ASMR 5

# Ocrelizumab

**AMM Européenne 12/01/2018** : sclérose en plaques primaire progressive de stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau d'invalidité, et présentant des éléments d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

**Mais avis HAS juillet 2018...**

ASMR

Prenante en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'ocrelizumab versus placebo dans une seule étude de phase III,
- le caractère sélectionné de la population de cette étude particulièrement en termes d'âge (inférieur ou égal à 55 ans),
- avec le gain en termes de délai d'apparition d'un handicap confirmé à 12 ou 24 semaines, modeste et dont la pertinence clinique n'est pas assurée (gain absolu <4% après 120 semaines de traitement),
- l'absence d'amélioration de la qualité de vie de ces patients,
- et les incertitudes majeures sur la tolérance à long terme d'une lymphodéplétion par ocrelizumab dans cette maladie chronique évoluant sur de nombreuses années,

la Commission considère qu'OCREVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques primaire progressive.

# Ocrelizumab et SEP progressive:

Avis HAS 07-2018

## ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de l'indication précise de l'AMM, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par OCREVUS devront être prises après consultation d'un centre de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques, labellisé dans le cadre du plan maladies neurodégénératives.

## ► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance d'OCREVUS à long terme chez les patients adultes atteints de SEP-PP, la Commission souhaite que des données observationnelles soient collectées afin de documenter :

- les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités par OCREVUS pour une SEP-PP,
- les durées de traitement et motifs d'arrêt de prescription,
- l'efficacité à long terme, notamment en termes d'évolution du handicap,
- et la tolérance à long terme.

Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours à l'OFSEP.

Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de données comparatives versus rituximab.

PHRC 2019

**OCREVUS vs Placebo dans les formes progressives (65 ans, pas de limite d'âge)**

# Les traitements des SEP progressive

---

## Biotine - Qizenday®

**SEP d'emblée ou secondairement progressive avec EDSS entre 4 et 7.5, sans poussées dans l'année précédente.**

**ATU** Délivrance hospitalière

**BIOTINE** : vitamine B8

Coenzyme agissant dans la synthèse des acides gras, pro-remyélinisant ?  
100 mg : 1 cp matin, midi et soir

**Amélioration des symptômes chez 13 % des patients**

**Stabilisation des symptômes chez 25 % des patients**

**Effets secondaires** : poussée ? Perturbation des bilans biologiques

# Choix du traitement 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 désir de grossesse



# Réunion de concertation

---



## Objectifs :

- Discuter de dossiers difficiles
- Diagnostic
- Traitement

## POUR L'AVENIR :

- **Anti Lingo 1 : Opicinumab :**

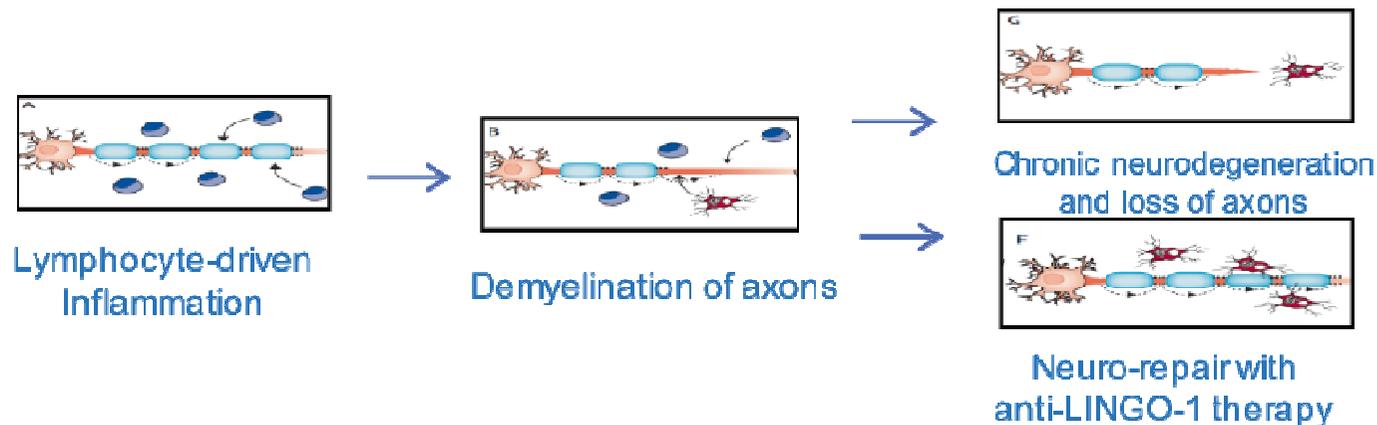
AC humanisé traverse la BHE

dirigé contre le lingo 1 (neurones et oligodendrocytes)

Le blocage du lingo 1 permettrait une différenciation des oligodendrocytes et une remyélinisation

Etude sur névrite optique

SEP RR Phase II add on (Affinity)



## En cours de développement :

- **Siponimod, Ozanimod** : modulateurs sélectifs de sphingosides récepteurs  
Phase III

Meilleure tolérance

- **Idubilast** : rôle neuroprotecteur ?

Phase II sur SEP progressive

Résultats intéressant sur IRM et réduction de l' atrophie cérébrale.

- **Clémastine** : Antihistaminique qui favoriserait la remyélinisation  
Etude phase II sur 50 patients SEP avec Névrite optique :  
PEV mieux  
Non significatif sur l'acuité visuelle  
Somnolence induite



**MERCI  
POUR VOTRE ATTENTION**

# Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie : les associations pour leur participation





Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie :  
les laboratoires pour leur soutien



# L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOIÉTIQUES

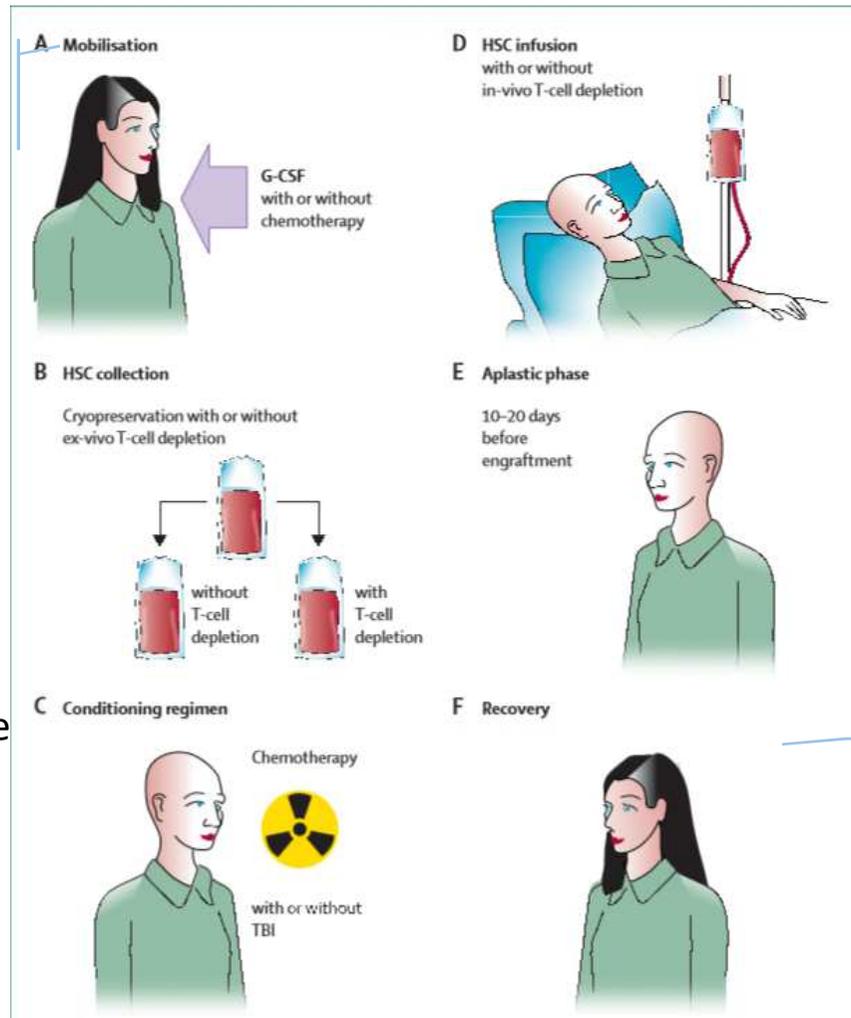
- **Rationnel** : détruire les cellules immunitaires auto-réactives puis reconstituer le système immunitaire à partir de cellules souches autologues (du patient lui-même)

## A. Mobilisation

= Stimulation des cellules souches existantes par des facteurs de croissance

## B. Recueil des cellules souches

= biopsie de moelle osseuse ou sang périphérique  
Cryopréservation avec ou sans déplétion des cellules T auto-réactives



## C. Conditionnement = chimiothérapie

Détruit plus ou moins complètement les cellules du sang et de la moelle osseuse

## D. Réinjection des cellules souches cryopréservées

## E. Aplasie 10 à 20 jours en chambre stérile

# Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

**Nécessité d'études de phase 3 en comparaison à un traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne / Groupe de réflexion**

## **Déterminer pour quels patients+++**

- Jeune (moins de 60 ans)
- Rémittente
- Activité inflammatoire ++ clinique et radiologique malgré traitement de fond bien conduit
- EDSS inf à 6

## **Quels risques ?**

- Mortalité immédiate : 1 à 5 %
- Améliorer et harmoniser les protocoles de conditionnement

Références : Kravalova et al, JAMA Neurol 2017 April  
Sormani et al, neurology 2017

## Dérivé cannabinoïde- Sativex®

*Pas de commercialisation en France...*

