



**Ecole de la SEP – Session 2014
Rhône-Alpes**



La sclérose en plaques : les traitements

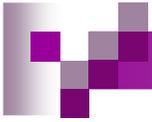
Dr Françoise DURAND-DUBIEF , Dr Laurence GIGNOUX

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



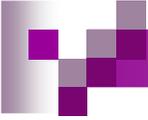
Hôpitaux de Lyon





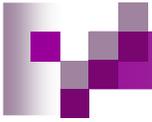
Les traitements de la SEP

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



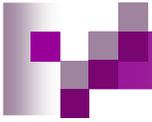
Traitement des poussées

- Fonction de la gêne fonctionnelle engendrée par la poussée
 - ✓ Soit abstention thérapeutique
 - ✓ **Soit « flash » de méthylprednisolone**
1 gramme de SOLUMEDROL® 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.



Les traitements de la SEP

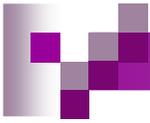
1. **Traitement des poussées**
2. **Traitement de fond**
3. **Traitement des symptômes**



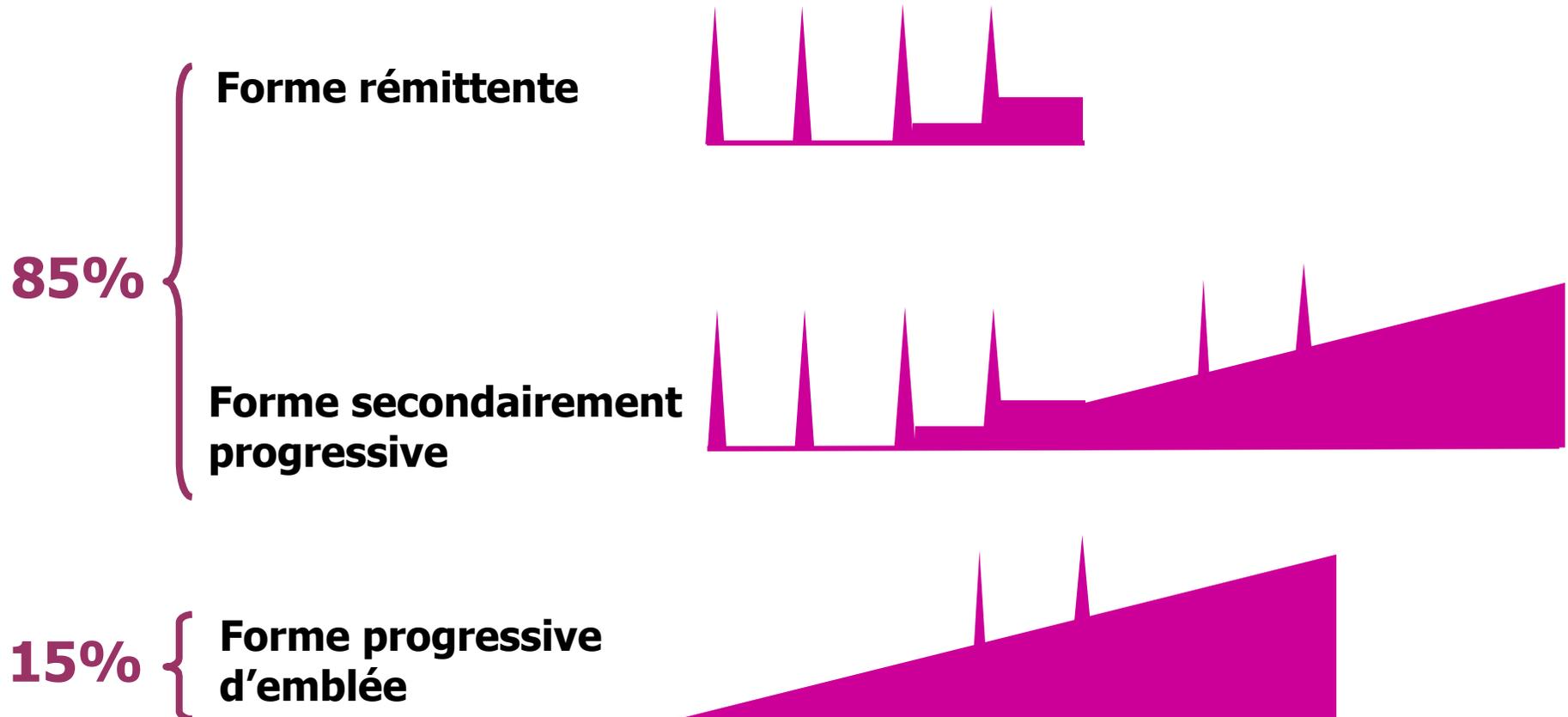
Traitement de fond

Objectifs

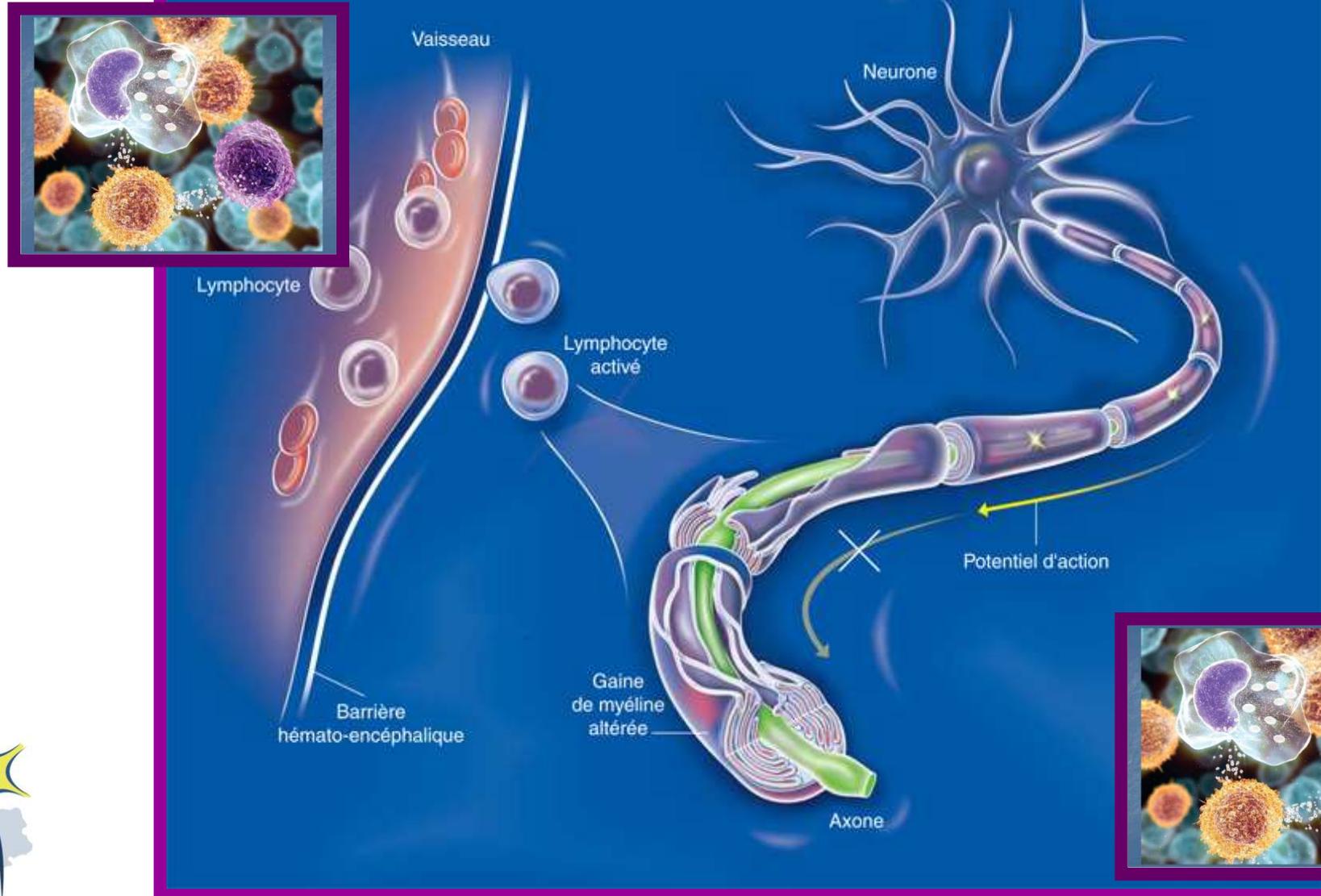
- ✓ Prévenir la survenue des poussées
- ✓ Prévenir la progression du handicap, et l'arrêter ou la freiner quand elle est enclenchée



Les formes évolutives

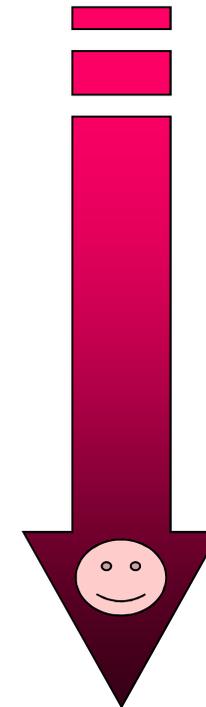
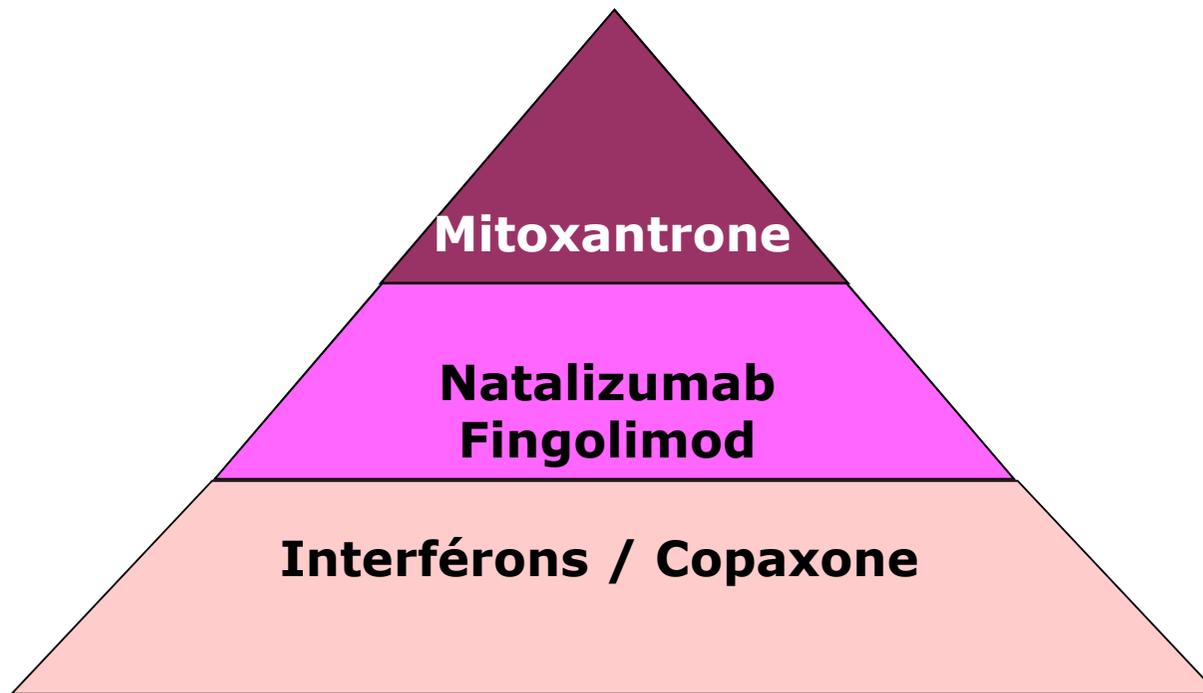
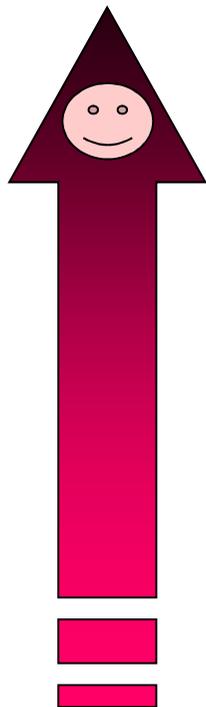


Quelles cibles pour les traitements ?



Les traitements de fond en 2014

Efficacité



Tolérance



Les traitements de première ligne

1- 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

Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées

Diminution très significative de l'activité IRM

Effet plus discutable sur le handicap

EI : **syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées** au point d'injection surtout avec les formes SC. Leucopénie, augmentation des transaminases.

CI : dépression, épilepsie non contrôlées

Médicaments d'exception – Prescription par neurologue



Les médicaments disponibles

Acétate de glatiramer (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), allergie.
- *Médicament d'exception – Prescription par neurologue*



Les nouveaux traitements per os en première ligne dans la SEP rémittente

Septembre 2014

Teriflunomide : Aubagio®

Fumarate : Tecfidera®

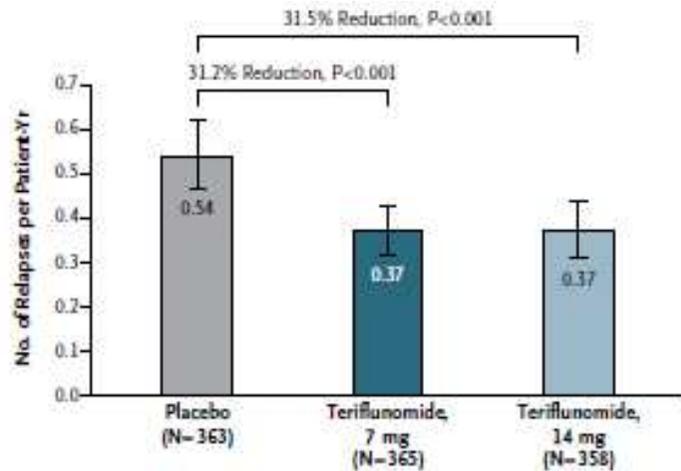
Teriflunomide - Aubagio®

Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydrorotate déhydrogénase, enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines.
Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B

Efficacité/Essais

Phase III TEMSO 7mg vs 14mg vs Plb
Phase III TENERE 7mg vs 14mg vs IFN
Phase III TOWER 7mg vs 14mg vs Plb

TAP – 31,5 % (p < 0.001)



Tolérance

alopécie 13%,

nausées, diarrhées,

arthralgies. Paresthésies

HTA

Cytolyse hépatique et neutropénie

Infection ORL, HSV Rhinopharyngites

AUBAGIO® 14 mg/j – 1 prise par jour
AMM pour le traitement des SEP RR
Commercialisation 2014

Teriflunomide - Aubagio®

Précautions d'emploi

Bilan pré-thérapeutique :

Béta HCG, Bilan hépatique, NFS, TA

Surveillance biologique

Bilan hépatique /15 jours pendant 6mois

Téatogénicité prolongée jusqu'à 2 ans

CONTRACEPTION++++

Chélation Questran

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

AUBAGIO® 14 mg/j – 1 prise par jour
AMM pour le traitement des SEP RR
Commercialisation 2014

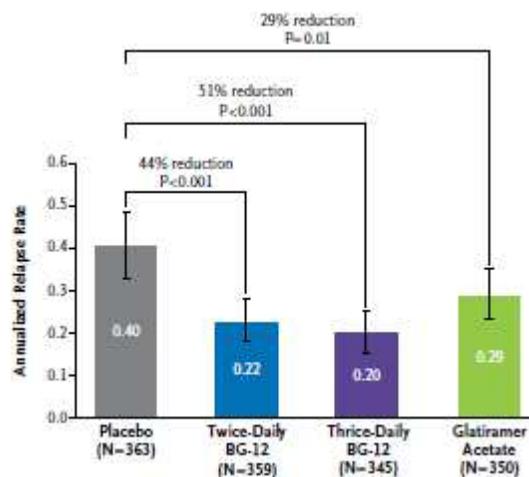
BG 12 ou Diméthyl Fumarate - Tecfidera®

Activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2.
Activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice

Efficacité/Essais

phase III, DEFINE 2 cp vs 3 cp vs Plb
Phase III CONFIRM 2 cp vs 3 cp vs COPAXONE®

TAP - 45 à 50 % (p<0.0001)



Tolérance

Flush 34%,

douleurs abdominales, nausées,
vomissements, diarrhées,

céphalées, fatigue, prurit.

Elévation des transaminases.

Infections : rhinopharyngite , Urinaire.

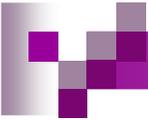
Pas d'infection grave

Lymphopénie 5%

TECFIDERA® 120 mg X 2/j pdt 1 semaine puis 240 mg X2/j

AMM pour le traitement des SEP RR

Commercialisation 2014



BG 12 ou Diméthyl Fumarate - Tecfidera®

Précautions d'emploi

Bilan pré-thérapeutique :

NFS, Bilan hépatique, iono sg, créatininémie.

Surveillance biologique

NFS /6 mois

Fonction rénale, bilan hépatique / 3 à 6 mois

Demi-vie : 1 heure

Contraception

TECFIDERA® 120 mg X 2/j pdt 1 semaine puis 240 mg X2/j

AMM pour le traitement des SEP RR

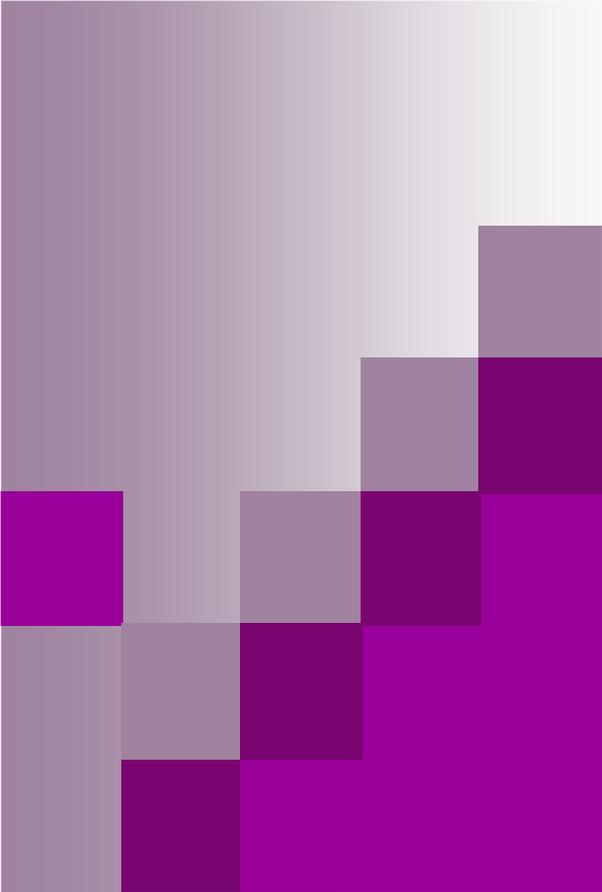
Commercialisation 2014



Les traitements de deuxième ligne

Pour SEP d'emblée très active ou ayant fait une poussée sous Interféron ou Copaxone

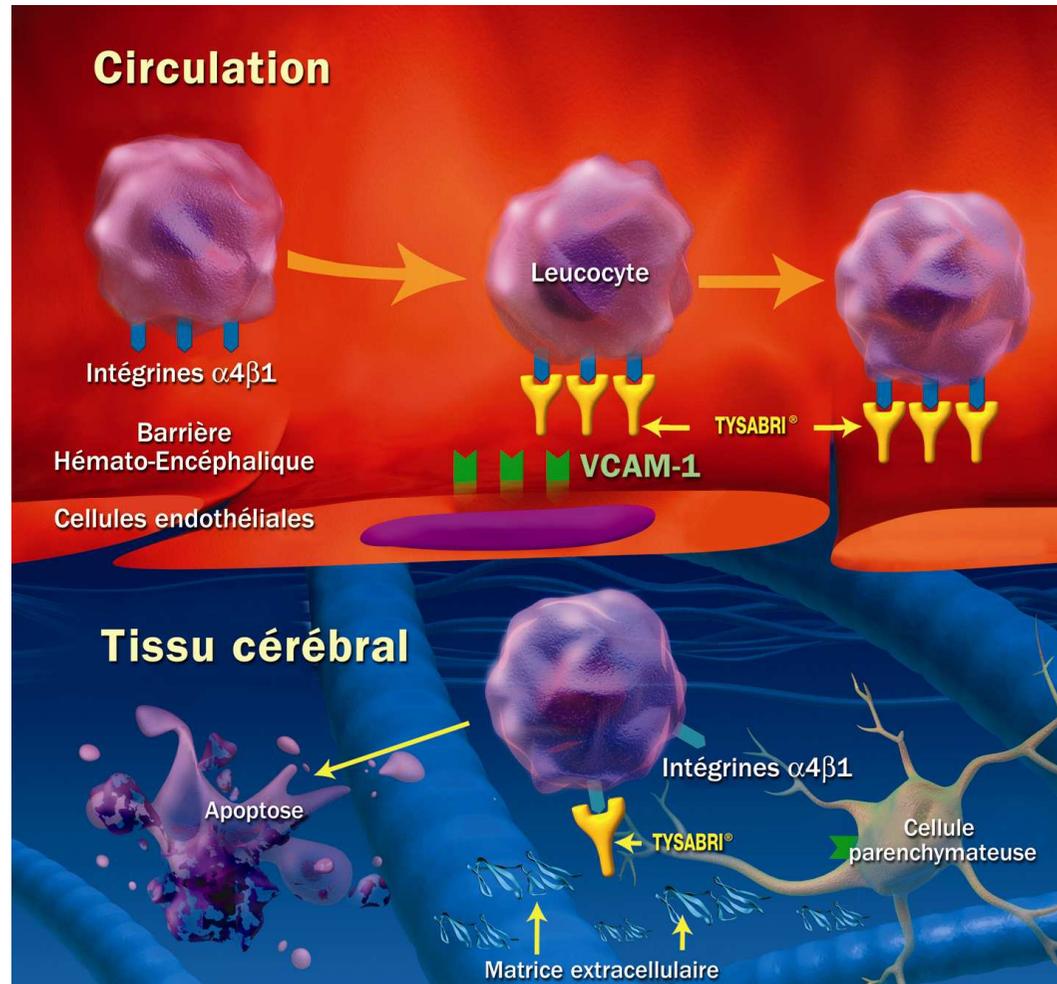
- **TYSABRI®** : une perfusion par mois disponible depuis 2007
- **GILENYA®** : un comprimé par jour disponible depuis 2012
- **LEMTRADA®** POUR AUTOMNE 2014



Natalizumab

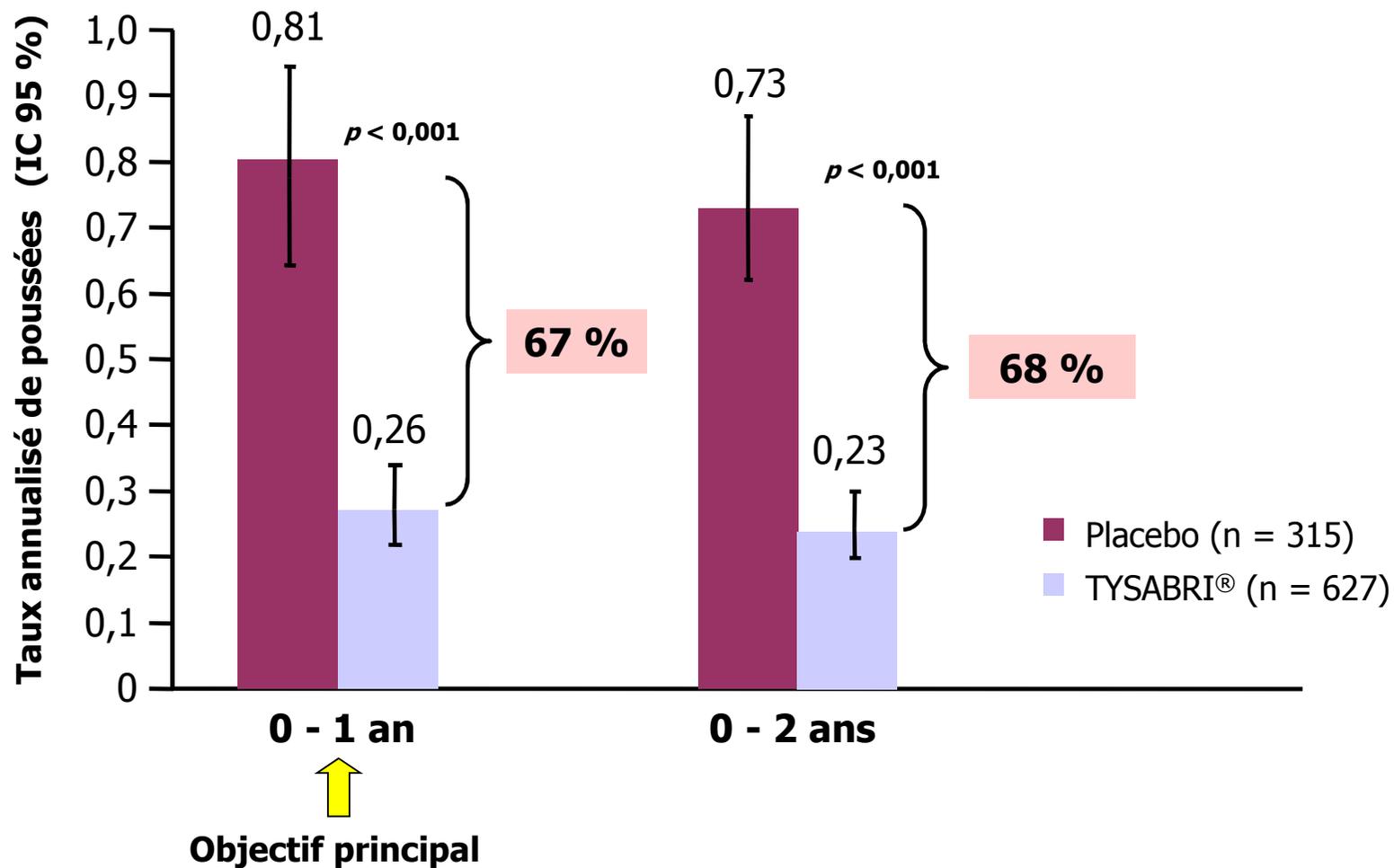
- Mécanisme d'action
- Efficacité
- Tolérance
- Indications officielles

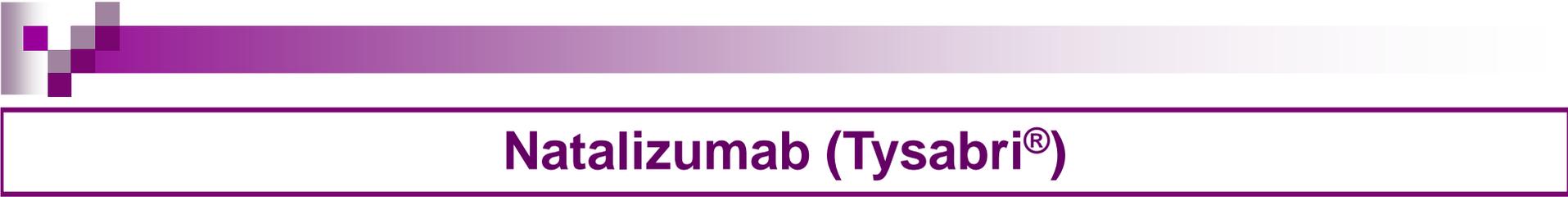
Natalizumab (Tysabri®)



Natalizumab – Efficacité

Taux annualisé de poussées



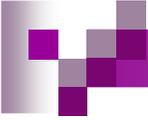


Natalizumab (Tysabri®)

■ Modalités d'administration :

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

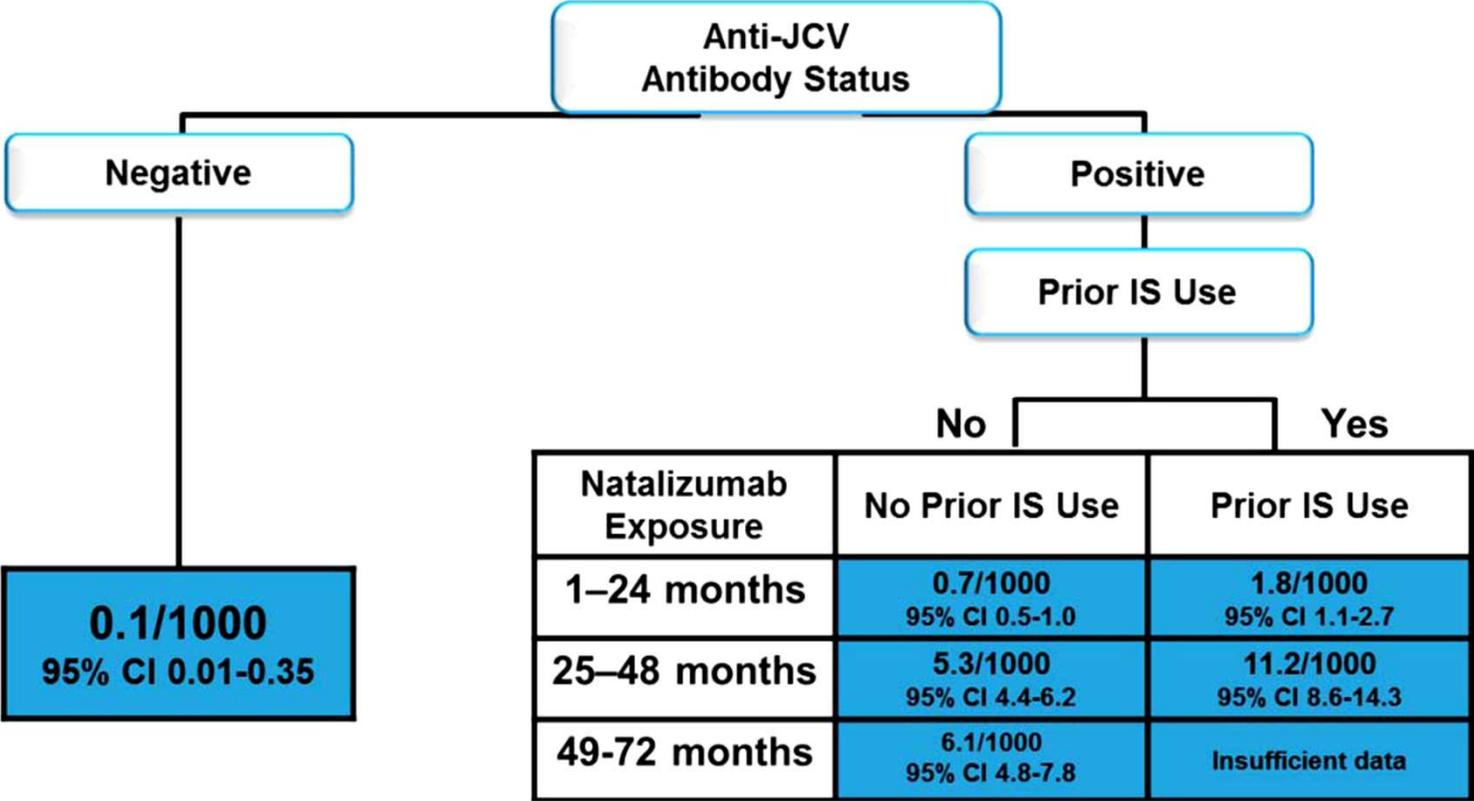
Risque global à 3/1000 patients traités

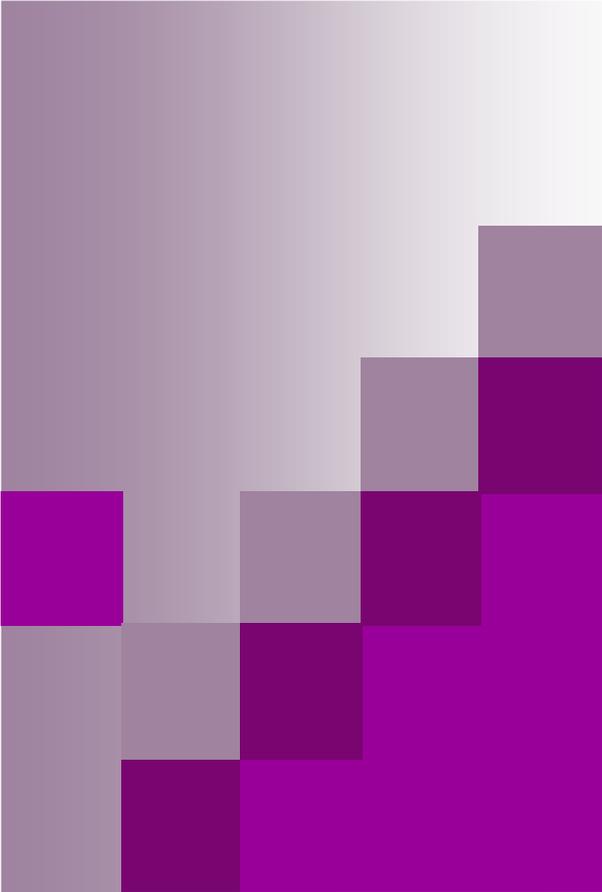


Stratification du risque

- **Sérologie JCV** pour détecter les patients exposés au virus, disponible depuis Juin 2011 en France
- **Séro-prévalence JC virus = 55 %**
- **Séro-prévalence JC virus chez 31 patients LEMP** sous natalizumab, chez lesquels un échantillon de sérum collecté avant la LEMP était disponible (6 à 187 mois) **= 100%**

Stratification du risque





Fingolimod

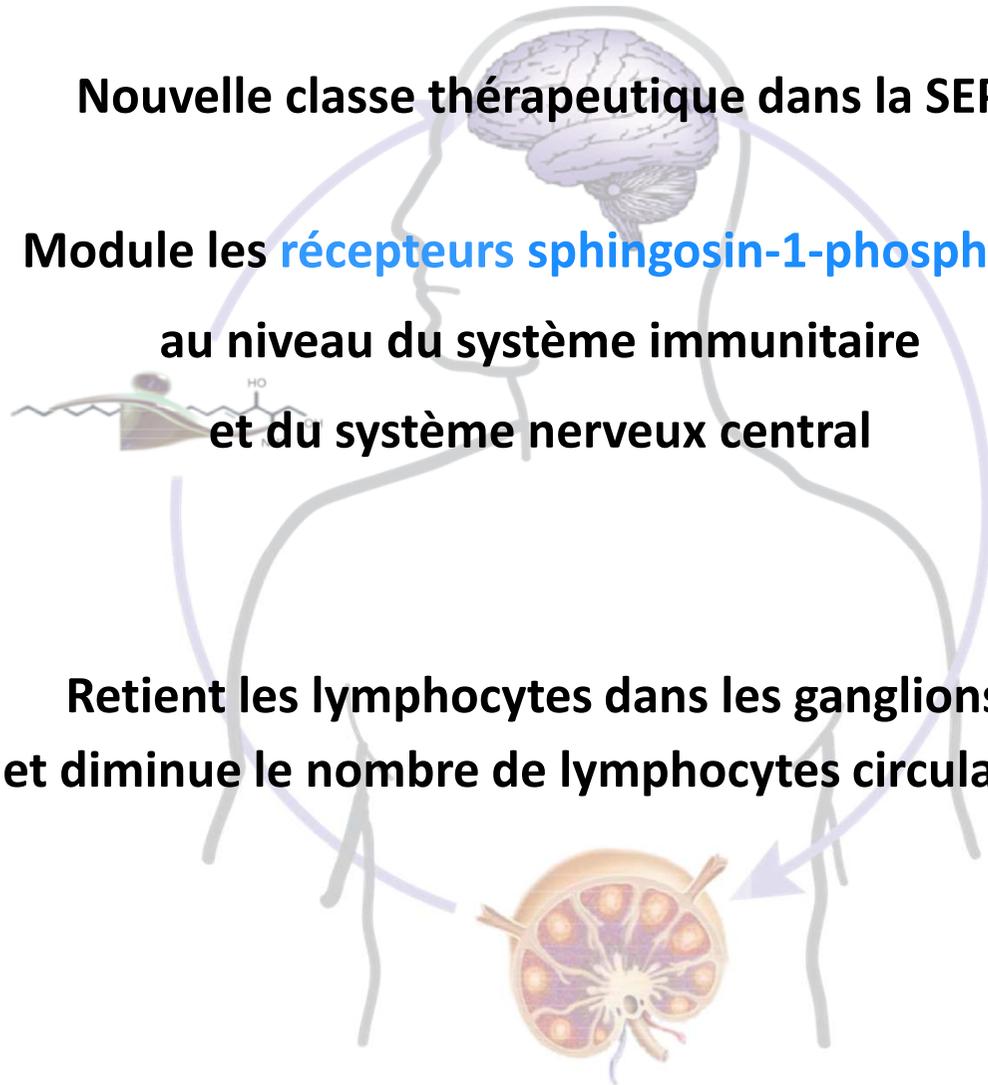
- Mécanisme d'action
- Efficacité
- Tolérance
- Indications officielles

Fingolimod (Gilenya®)

Nouvelle classe thérapeutique dans la SEP

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

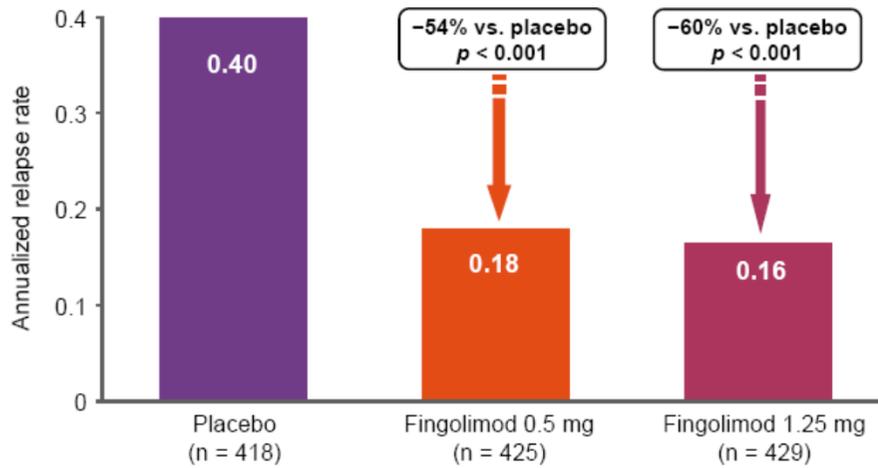
**Retient les lymphocytes dans les ganglions
et diminue le nombre de lymphocytes circulants**



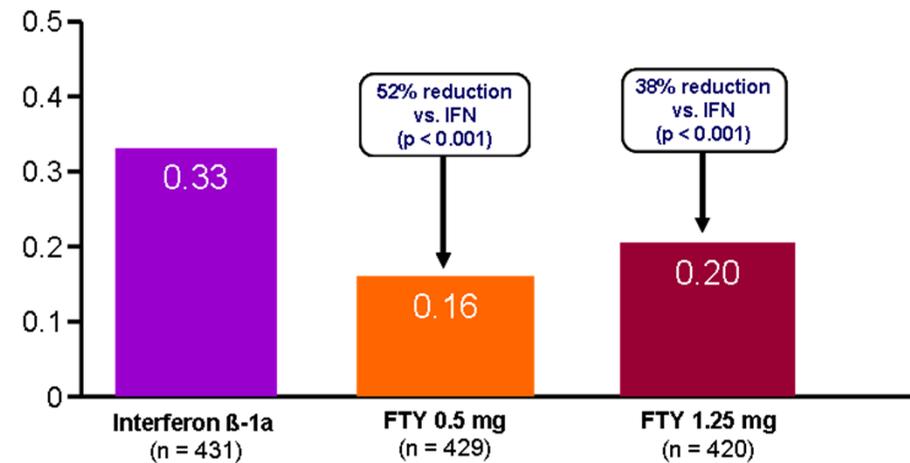
Fingolimod – Efficacité

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

Lymphopénie, leucopénie

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 ou radiologiquement

Commercialisation 2014



Alemtuzumab (Lemtrada®)

Précautions d'emploi

Bilan pré-thérapeutique

NFS, Bilan hépatique, iono sg, créatininémie, protéinurie, hématurie, TSH, sérologies VZV, BK, HIV, Hep B et C, test dépistage HPV.

Surveillance biologique pdt 48 mois

NFS, créat, protéinurie, hématurie /mois
TSH /3 mois

Education patient : Signes de dysthyroïdie, Pétéchies, épistaxis, hémoptysis /PTI et anti-MBG, Hématurie, signes infectieux.

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

AMM pour le traitement des SEP RR actives cliniquement ou radiologiquement

Commercialisation 2014



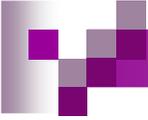
Mitoxantrone (ELSEP)

Chimiothérapie IV : une perfusion par mois pendant 6 mois

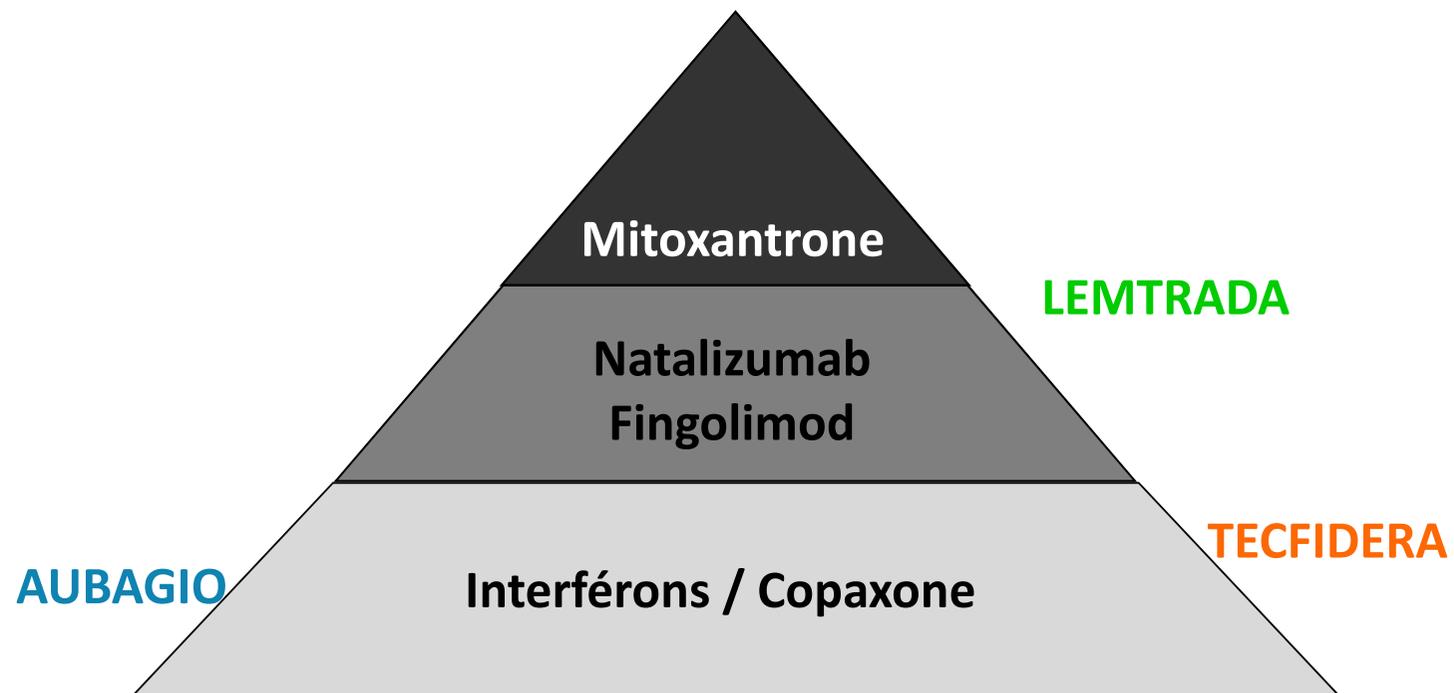
Pour les **SEP agressives** rémittentes ou secondairement progressives (2003) :

- 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



Les traitements de fond en 2014





Les traitements de fond des formes secondairement progressives

- ✓ Si patient ambulateur, avec une canne maximum
AMM pour BETAFERON[®], EXTAVIA[®] et REBIF[®]
- ✓ MITOXANTRONE pour les formes les plus sévères
- ✓ Effet persistant sur les poussées s'il y en a
Effet toujours discutable sur le handicap, résultats contradictoires

Recherche dans les formes secondairement progressives

Phase II

Natalizumab

Simvastatine

Greffe de cellules souches

Phase III

Cyclophosphamide

Sunphénone



Formes progressives d'emblée

- ✓ *Hors AMM : immunosuppresseurs per os ou IV,*
- ✓ *bolus mensuels de corticoïdes*

Recherche dans les formes progressives d'emblée

Phase II

Natalizumab

Idébénone

Hydroxyurée

Phase III

FTY720

Sunphénone

Ocrelizumab

Traitements de fond



Quel traitement pour quel patient ?

Le choix est fonction :

- du stade de la maladie
- de l'évolutivité de la maladie
- des directives officielles
- des préférences du médecin
- des préférences du patient

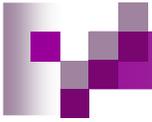
Réunions de concertation SEP



Objectifs :

- Discuter de dossiers difficiles
- Diagnostic, traitements

Exemple d'actualité : 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[®], valium[®]
Kinésithérapie : étirements

Sativex[®] 2015
- **Troubles sensitifs, douleurs**
AD tricycliques, anti-épileptiques
- **Troubles urinaires**
Hyperactivité vésicale : CERIS[®], DITROPAN[®], Vesicare[®]
Surveillance du résidu post mictionnel
Hyperactivité du sphincter : XATRAL[®], OMIX[®], JOSIR[®]
Autosondages urinaires.
Traitement des infections urinaires symptomatiques



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, modafinil (MODIODAL[®])
- **Symptômes paroxystiques**
TEGRETOL[®], NEURONTIN[®]
- **Kinésithérapie, centre de rééducation**

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.

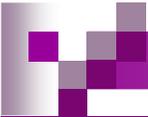
Administration avec prudence chez les patients présentant des **troubles du rythme cardiaque**

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

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®.**

Nouveau traitement symptomatique de la SEP en 2015

Dérivé cannabinoïde- Sativex®



Comment naît un nouveau médicament ?

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**, puis sont établis :

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

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

Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?

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**.

Elle porte sur des malades dont les conditions répondent aux indications prévues, et en nombre suffisant pour que les résultats observés soient significatifs et donnent assez d'espoir pour décider de conduire une phase III.

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 ?

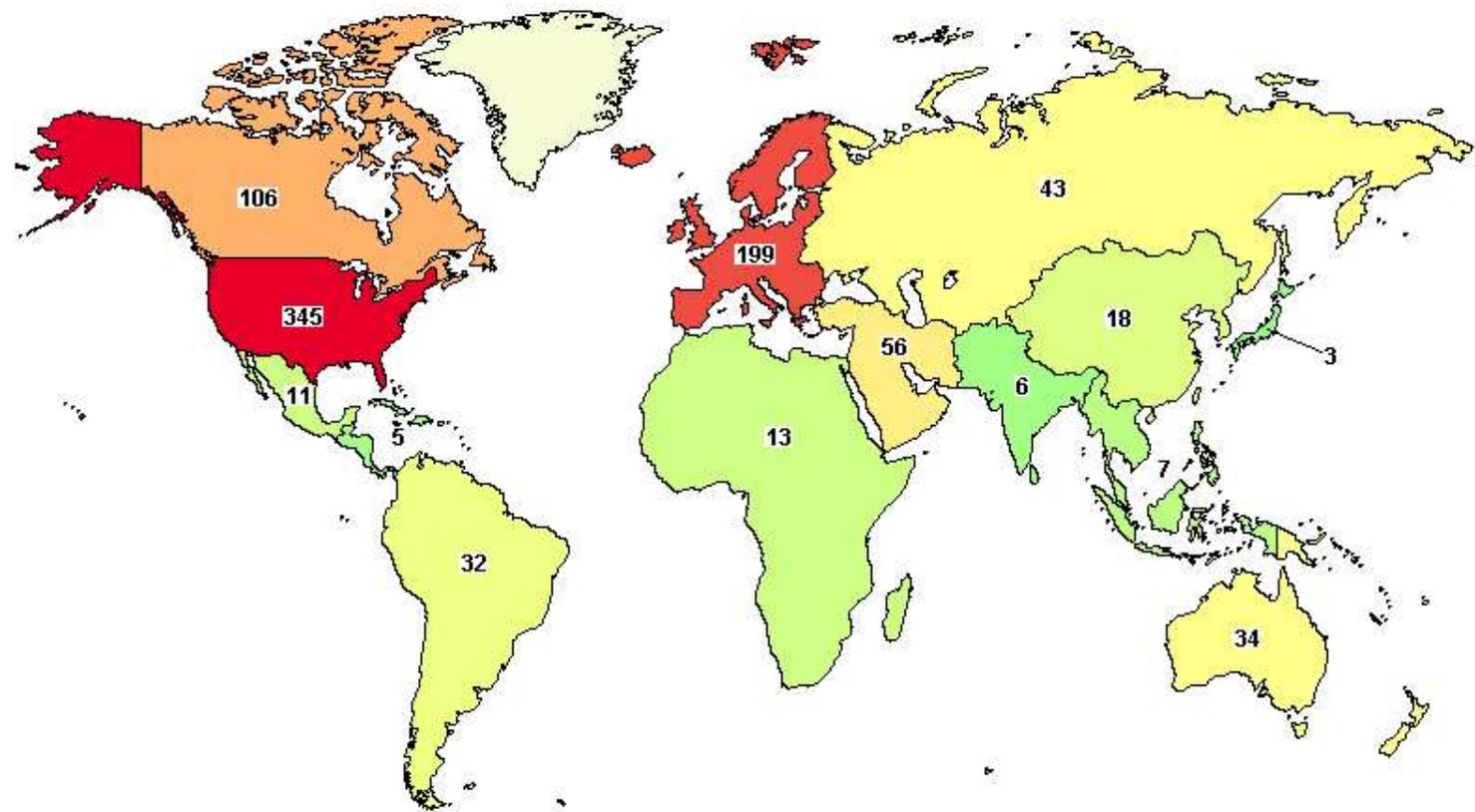
Ces études consistent à suivre la **pharmacovigilance**, c'est-à-dire la déclaration de tout effet anormal, inattendu ou tardif dû à l'administration d'un médicament.

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

[List Results](#) [Refine Search](#) [Results by Topic](#) **Results on Map** [Search Details](#)

Map of 612 studies found by search of: multiple sclerosis

Click on the map below to show a more detailed map (when available) or search for studies (when map not available).

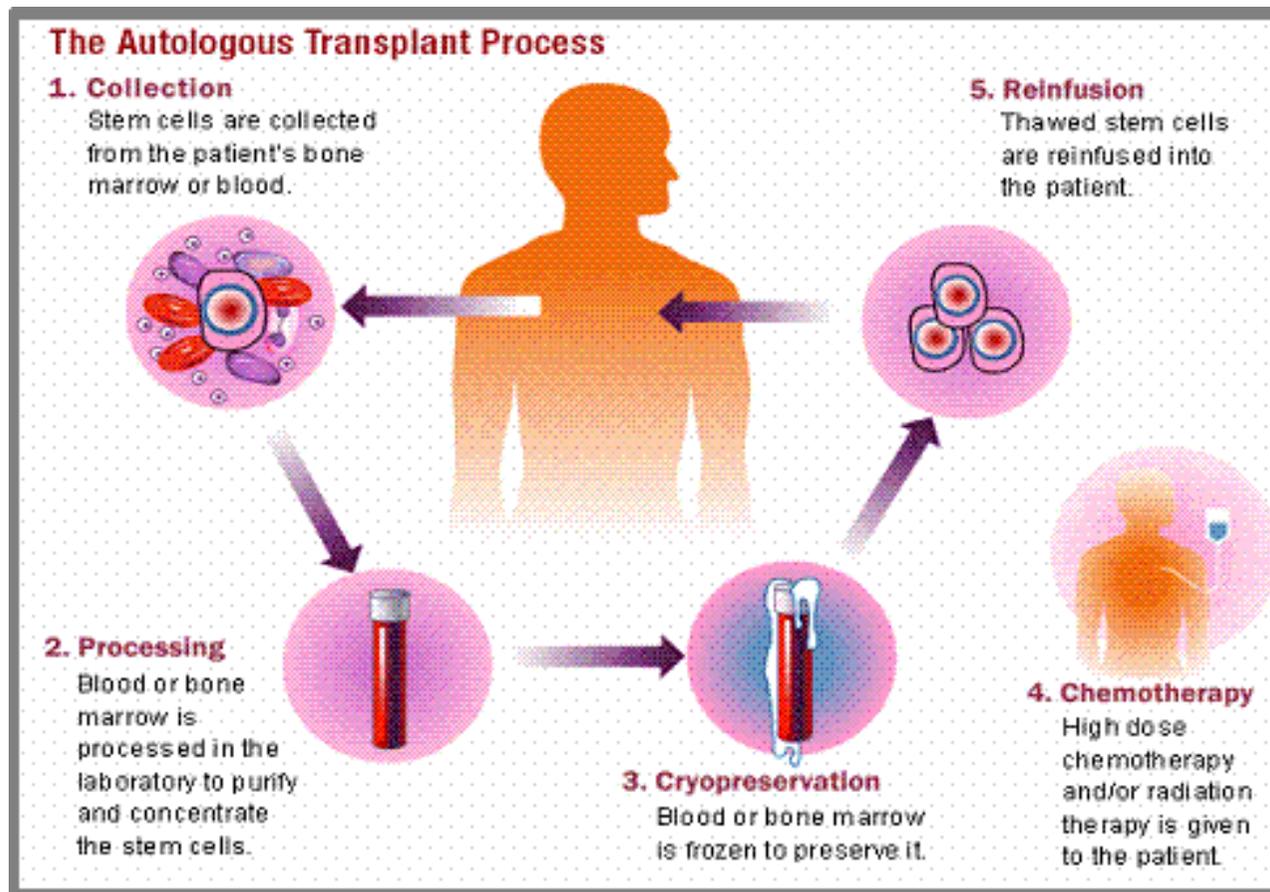


Colors indicate number of studies with locations in that region
Least Most
Labels give exact study count

<http://clinicaltrials.gov>

L'autogreffe de moelle osseuse

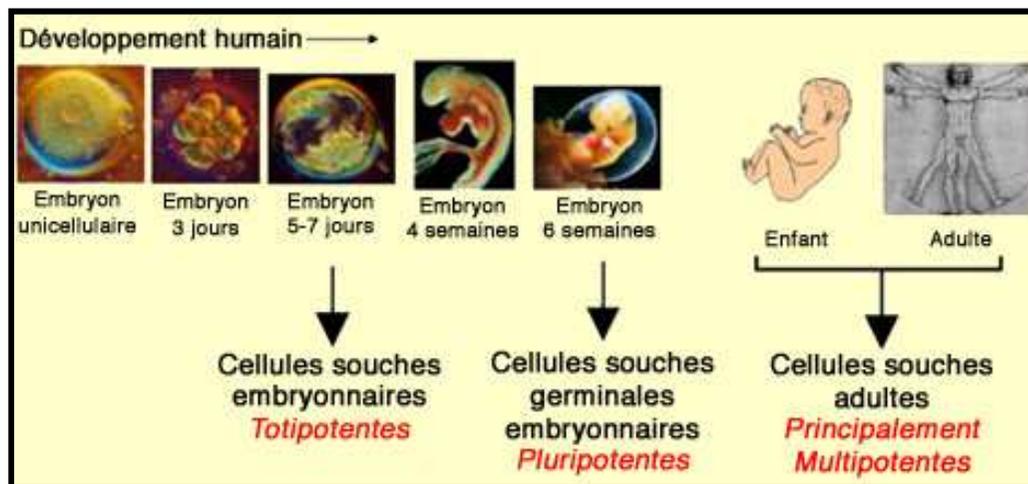
- **Objectif** : remplacer les cellules défaillantes du système immunitaire.



Les cellules souches

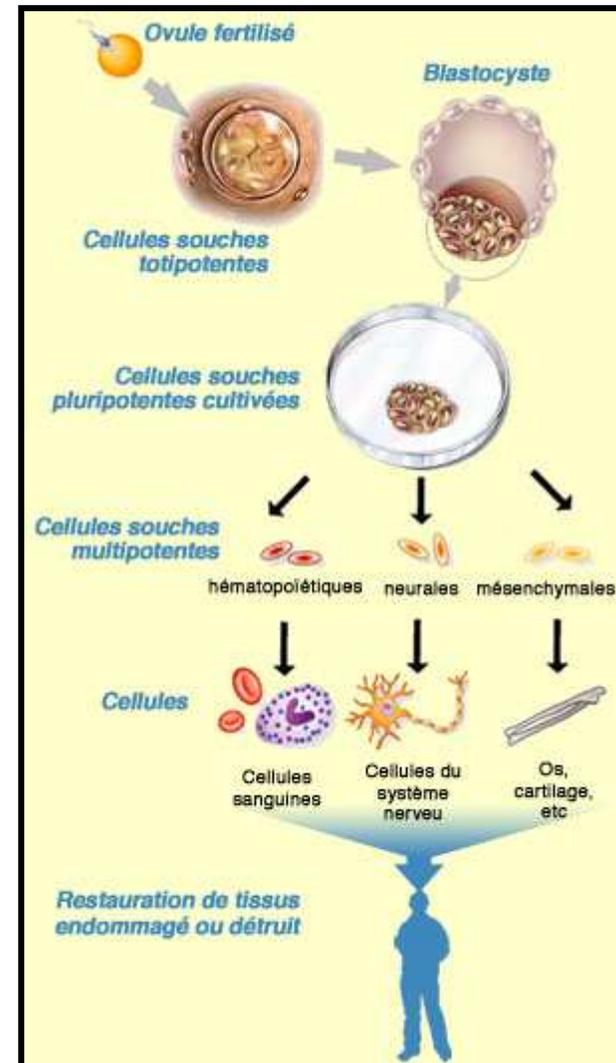
Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

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)



Les cellules souches

Le rôle des associations SEP dans la recherche sur les cellules souches

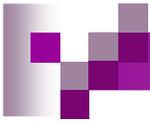
En Mai 2009, les sociétés américaine (NMSS) et anglaise (UK MS Society) de SEP ont organisé un congrès international à Londres pour mettre en place un consensus sur les thérapies par cellules souches dans la SEP.

L'évènement a été soutenu par les sociétés nationales italienne, française (ARSEP), canadienne, australienne et la fédération internationale de SEP (MSIF).

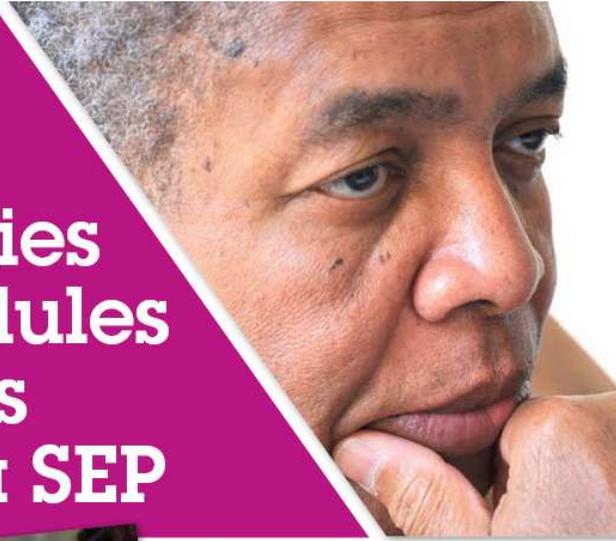
Vingt-sept experts dans les cellules souches et la SEP, ainsi que 17 représentants des sociétés nationales de SEP étaient présents, parmi lesquels plusieurs personnes atteintes de SEP.

Cette réunion de consensus a abouti à :

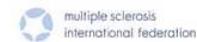
- une déclaration de consensus ainsi qu'à des propositions visant à accélérer le développement thérapeutique.
- la rédaction d'un livret d'information pour les personnes atteintes de SEP.

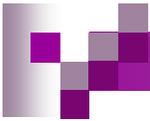


Thérapies par cellules souches dans la SEP



Rédigé en partenariat avec





Formes rémittentes de SEP

HSCs – cellules souches hématopoïétiques

Les HSCs injectées par voie intraveineuse sont un traitement expérimental parfois utilisé pour la SEP. Les HSCs sont prélevées sur le patient lui-même – ce sont des cellules dites « autologues ». Ce traitement est encore non validé et comporte un risque de mortalité (avec 1 à 2 % de taux de décès). Ce traitement n'est actuellement utilisé que pour des formes rémittentes extrêmement actives qui ne répondent pas aux thérapies disponibles.

Des essais cliniques (phase I, phase II et phase III) sont en cours avec pour objectif d'évaluer l'efficacité des HSCs dans la SEP et d'identifier les moyens de réduire le taux de décès et les autres effets secondaires.

Le principal objectif des HSCs est l'immunomodulation – pour prévenir les lésions causées dans le système nerveux par le système immunitaire.

MSCs – cellules souches mésenchymateuses

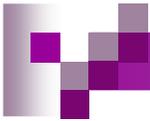
Les cellules MSCs autologues injectées par voie intraveineuse et intrathécale sont actuellement étudiées dans des essais cliniques (phase I). Ces essais concernent actuellement les patients ayant une forme secondairement progressive débutante. Des études dans les formes rémittentes pourraient être envisagées dans un second temps.

Le principal objectif des MSCs est l'immunomodulation, mais il est possible que les MSCs favorisent la remyélinisation.

NSCs – cellules souches neurales

Les NSCs injectées par voie intrathécale pourraient être étudiées dans un essai clinique (phase I) dans un avenir assez proche. Cet essai va utiliser des NSCs issues de fœtus humains. Ce sont des cellules souches « allogéniques » (provenant d'un autre individu). Cet essai devrait concerner les patients atteints d'une forme secondairement progressive dans un premier temps. Une étude dans les formes rémittentes pourrait ensuite être envisagée.

Le principal objectif des NSCs est la remyélinisation. A l'avenir, des essais avec des NSCs utilisées par voie intraveineuse pourraient émerger, avec l'immunomodulation comme objectif principal.



Que faut-il penser des cliniques qui offrent les traitements par cellules souches ?

Des traitements par cellules souches sont présentés par certaines cliniques comme une thérapeutique qui guérit la SEP ! Comme mentionné précédemment, il n'existe actuellement aucun traitement par cellules souches validé et disponible pour la SEP.

Les seules études « légitimes » sont celles qui s'effectuent dans le cadre d'essais cliniques officiels, afin d'évaluer leur efficacité et leur sécurité.

Il est important de mettre en garde les patients contre ces « cliniques des cellules souches » non officielles.

Le « marketing » réalisé par ces cliniques peut être sophistiqué et persuasif, mais en réalité :

- le montant demandé est très élevé
- aucune donnée ne montre leur efficacité
- elles représentent des risques considérables pour la sécurité