

Ecole de la SEP – Session 2012
Rhône-Alpes



La sclérose en plaques : les traitements de fond

Dr Géraldine ANDRODIAS, Dr Florian CHENEVIER

Service de Neurologie A et Centre de Coordination EDMUS sur la Sclérose en Plaques
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

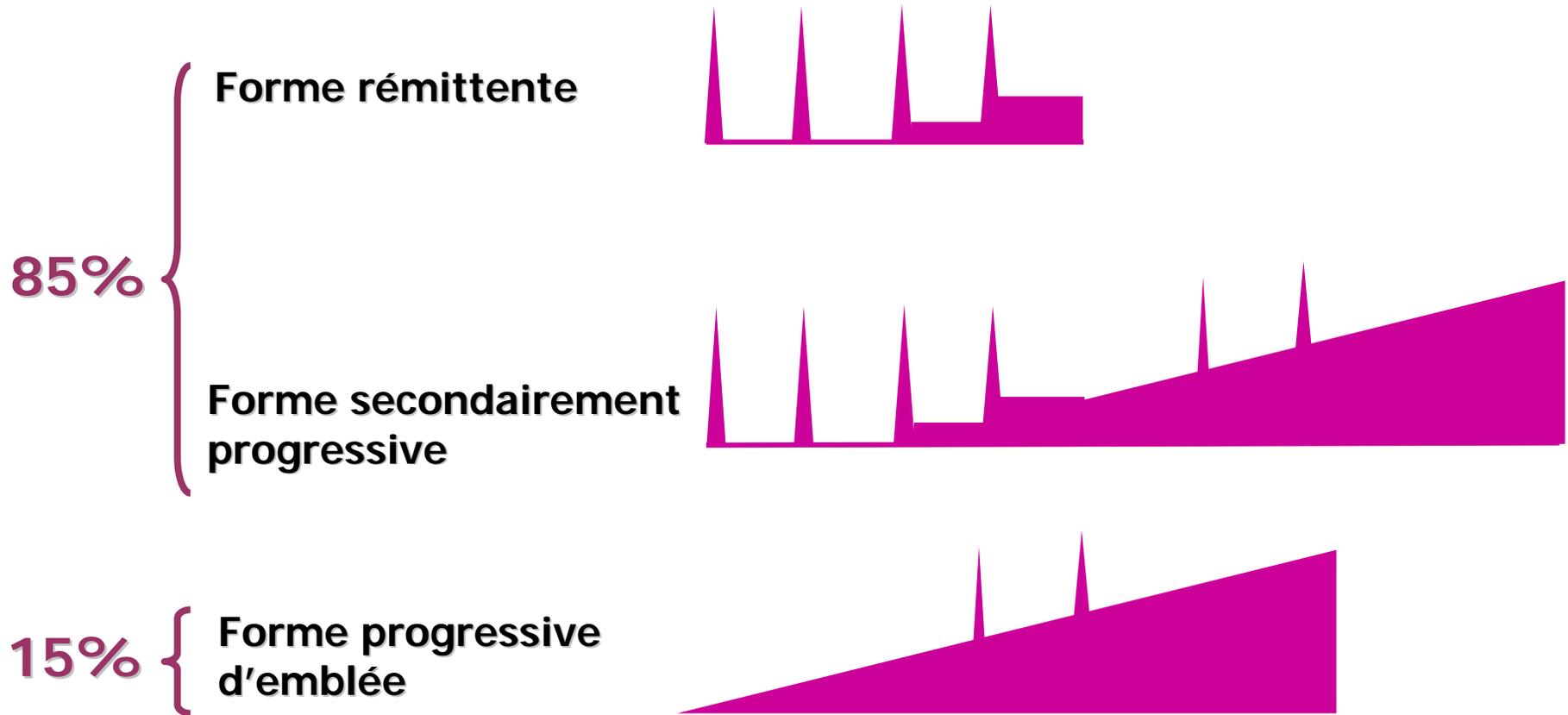
1. Traitement des poussées
2. **Traitement de fond**
3. Traitement des symptômes

Traitement de fond

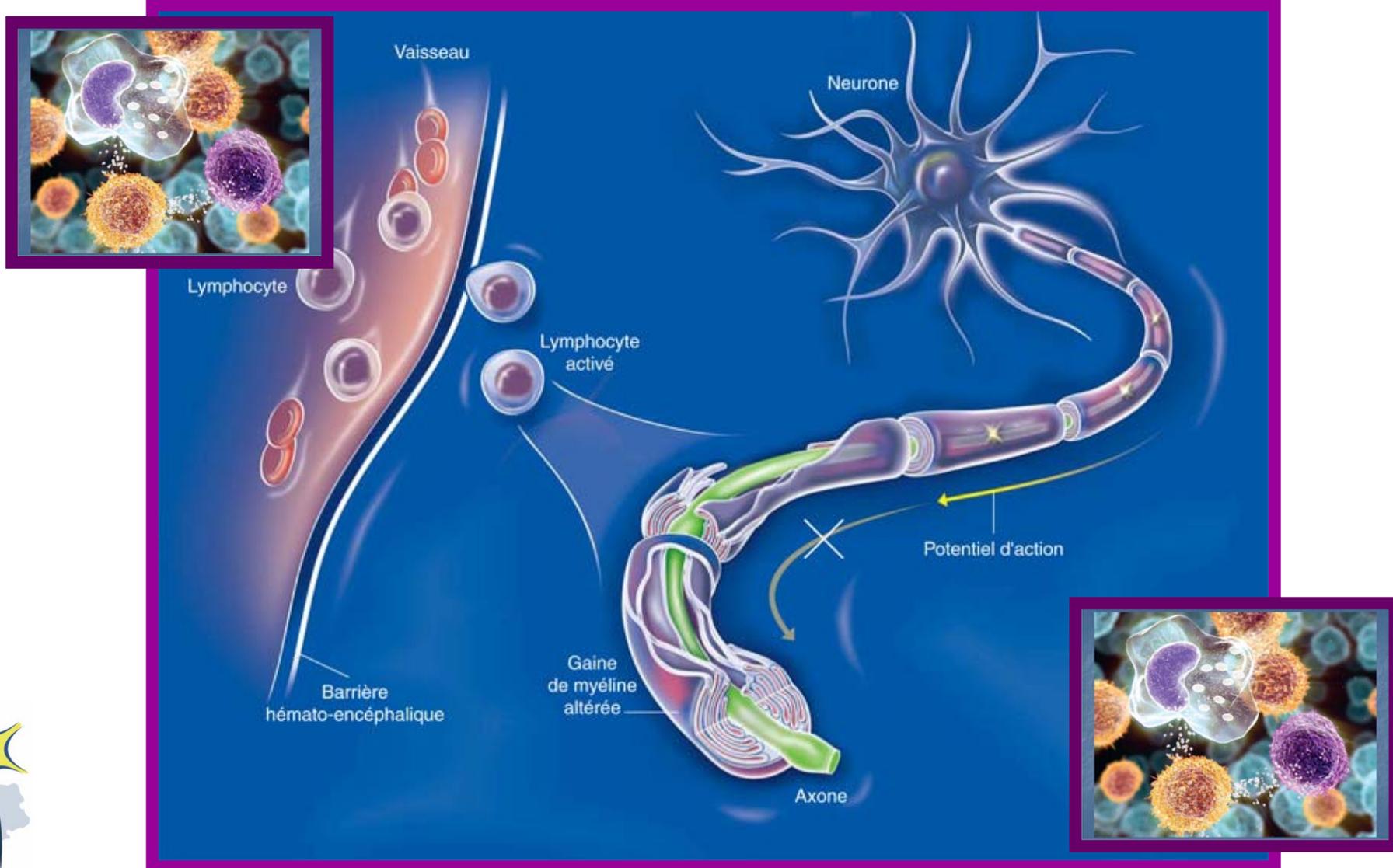
Objectifs

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

Les formes évolutives



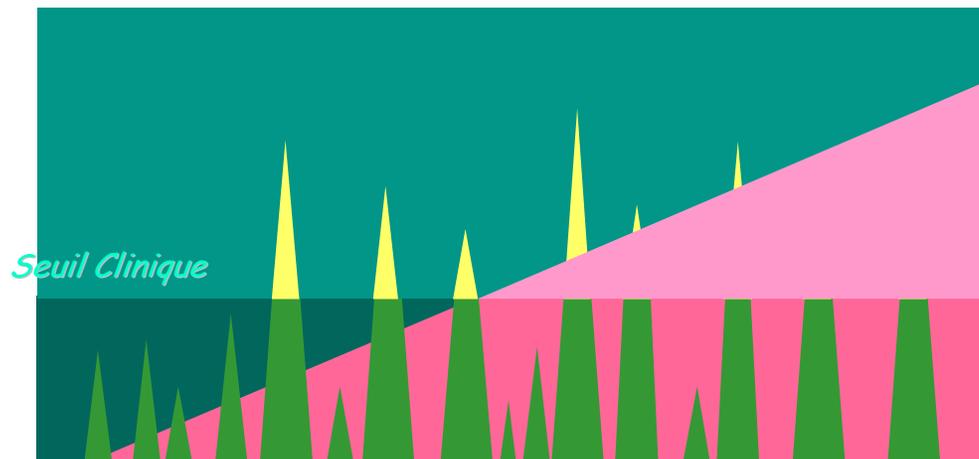
Quelles cibles pour les traitements ?



Poussées

> 24 heures
> 1 mois

Activité IRM
< 1/10



Progression

du Handicap Irréversible
> 6 mois



"SBAN"
Atrophie

Inflammation

multifocale
aigüe, récurrente

Dégénérescence

diffuse
précoce, chronique,
progressive

Les médicaments disponibles

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

1. Immunomodulateurs

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, lipoatrophie, sensation de striction thoracique (rare), allergie.
- *Médicament d'exception – Prescription par neurologue*

Les médicaments disponibles

2. Immuno-suppresseurs

EI : toxicité hématologique et augmentation du risque de cancer à long terme

Azathioprine (**IMUREL**[®]) po

Mycophénolate (**CELLCEPT**[®]) po

Méthotrexate po ou IM : 7.5 à 15 mg par semaine

Cyclophosphamide IV (**ENDOXAN**[®]) : toxicité vésicale

Mitoxantrone (**NOVANTRONE**[®], **ELSEP**[®]) : toxicité cardiaque et hématologique

Mitoxantrone - Indications

Approuvé en Octobre 2003 pour les SEP agressives rémittentes ou secondairement progressives :

- 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

Mitoxantrone - Tolérance

- **Immunosuppression**
- **Amenorrhée définitive**
 - <10%, âge-dépendante (plus de 35 ans)
- **Nausées, Vomissements, Alopecie**

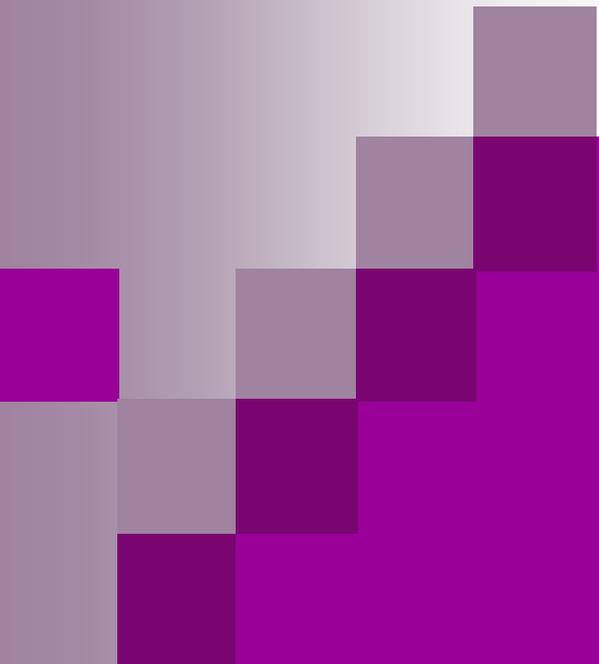
- **Cardiotoxicité**

DOSE-DEPENDANTE

- Aiguë : tachycardie ou arythmie
- Chronique : diminution de la Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG), qui peut être asymptomatique ou conduire à une insuffisance cardiaque congestive (1/802 dans l'étude française)

- **Leucémie Myéloblastique Aiguë**

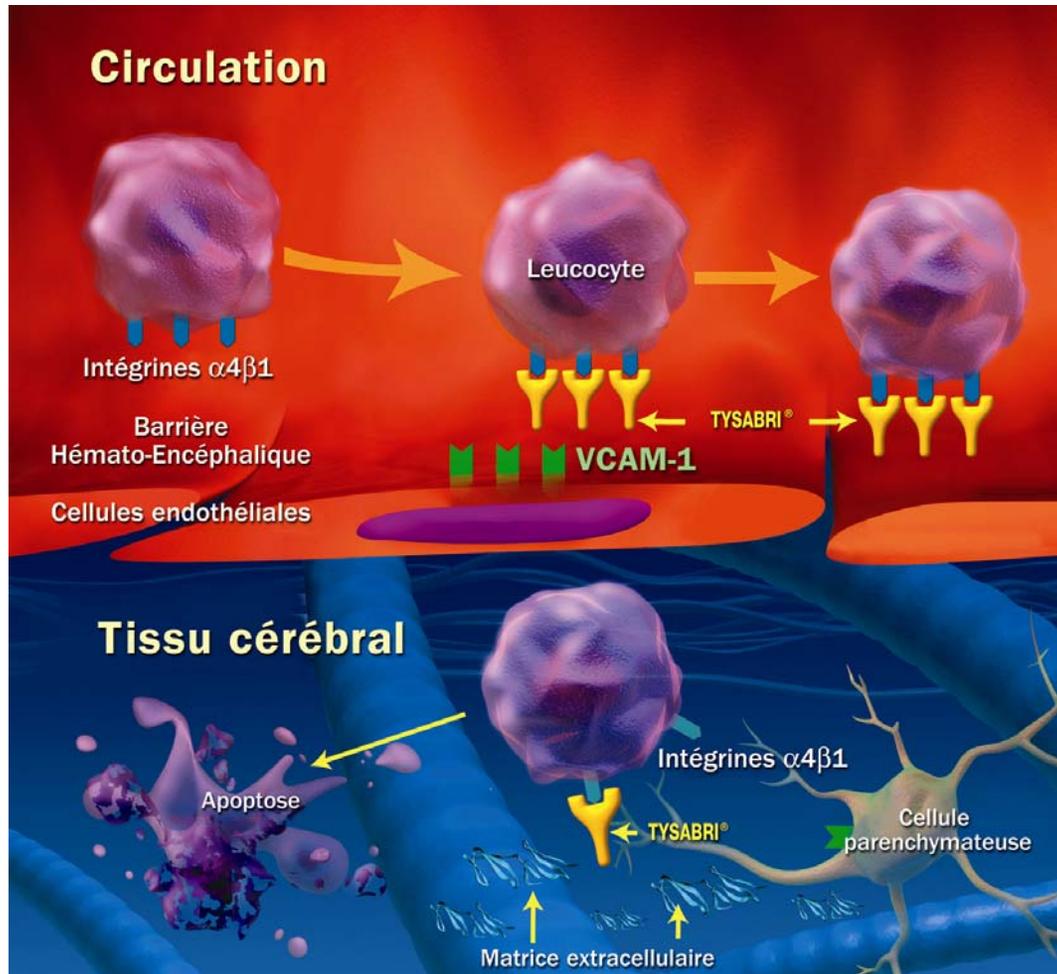
- 2/802 dans l'étude française
- 1/333 (sur plus de 5000 patients) dans une méta-analyse



Natalizumab

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

Natalizumab (Tysabri®)



Natalizumab - Efficacité

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 2, 2006

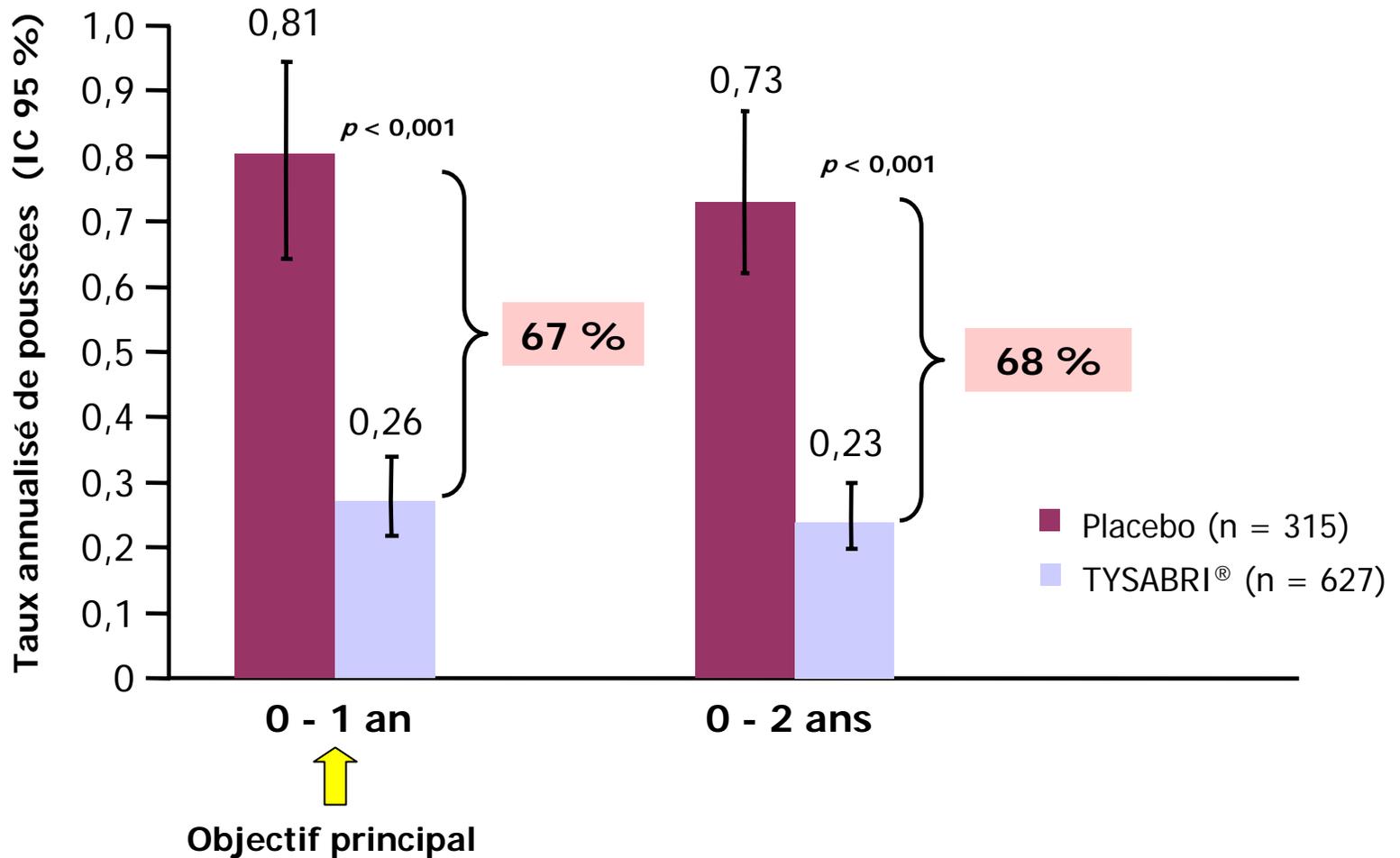
VOL. 354 NO. 9

A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis

Chris H. Polman, M.D., Paul W. O'Connor, M.D., Eva Havrdova, M.D., Michael Hutchinson, M.D., Ludwig Kappos, M.D.,
David H. Miller, M.D., J. Theodore Phillips, M.D., Ph.D., Fred D. Lublin, M.D., Gavin Giovannoni, M.D.,
Andrzej Wajgt, M.D., Martin Toal, M.B., M.F.P.M., Frances Lynn, M.Sc., Michael A. Panzara, M.D., M.P.H.,
and Alfred W. Sandrock, M.D., Ph.D., for the AFFIRM Investigators*

Natalizumab - Efficacité

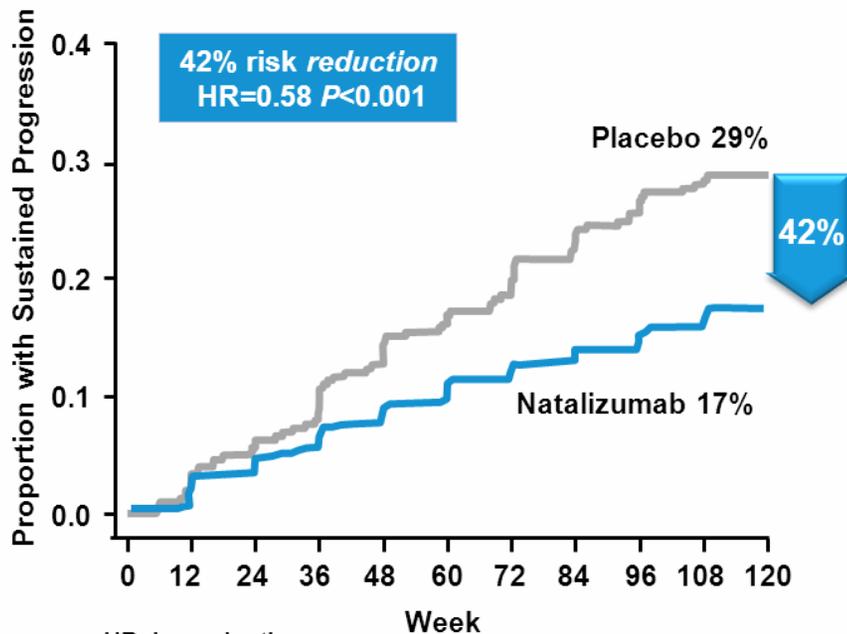
Taux annualisé de poussées



Natalizumab – Efficacité

Accumulation du handicap

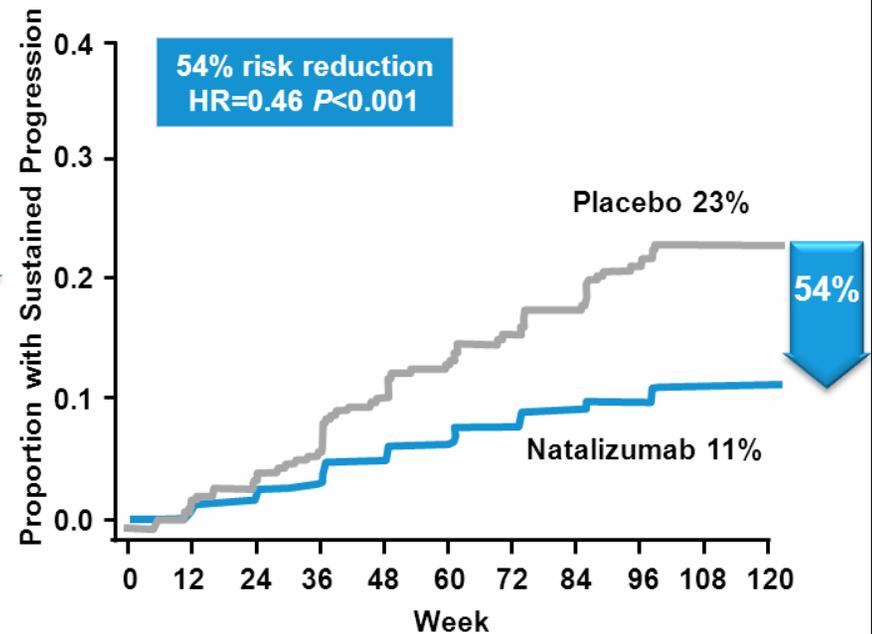
3-Month Sustained*



HR=hazard ratio.

*Primary endpoint; †prespecified sensitivity analysis.

6-Month Sustained**



Natalizumab

■ Modalités d'administration :

- 1 perfusion intraveineuse /4 semaines en milieu hospitalier
- Surveillance risque d'allergie (2^e et 3^e perfusions surtout)

Natalizumab - Tolérance

■ Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive

2006 : 3 cases de LEMP chez des patients traités par natalizumab, sur plus de 3000 patients traités au cours d'essais cliniques ou dans les premiers mois de la commercialisation aux USA :

Estimation de l'incidence globale de la LEMP :

1/1 000 (95% IC: 2 to 2,8)

Natalizumab - Indications

Compte tenu des inquiétudes sur le risque de LEMP, les indications ont été restreintes aux SEP rémittentes très actives:

☒ Patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta.

Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium.

☒ Patients présentant une sclérose en plaques rémittente sévère et d'évolution rapide,

définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Incidence de la LEMP – Novembre 2011

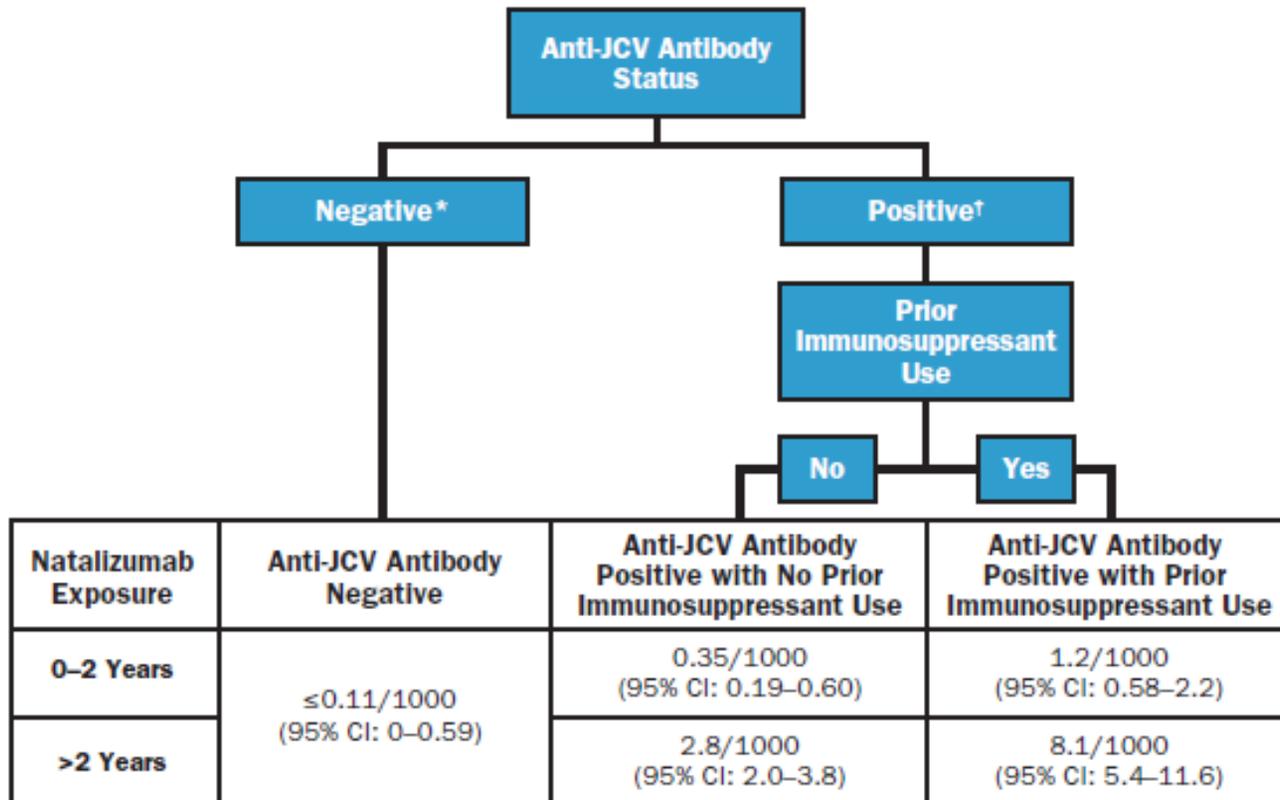
- Au 1er novembre 2011 : **181 cas confirmés de LEMP** chez des patients traités par TYSABRI,
- Incidence globale
1,91/1000 (95% IC : 1,65 à 2,21/1000)

Stratification du risque

- **Sérologie JCV** (double ELISA) pour détecter les patients exposés au virus, disponible depuis Juin 2011 en France
- **Séro-prévalence JC virus dans la population des patients SEP** traités par natalizumab dans STRATA
= 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%

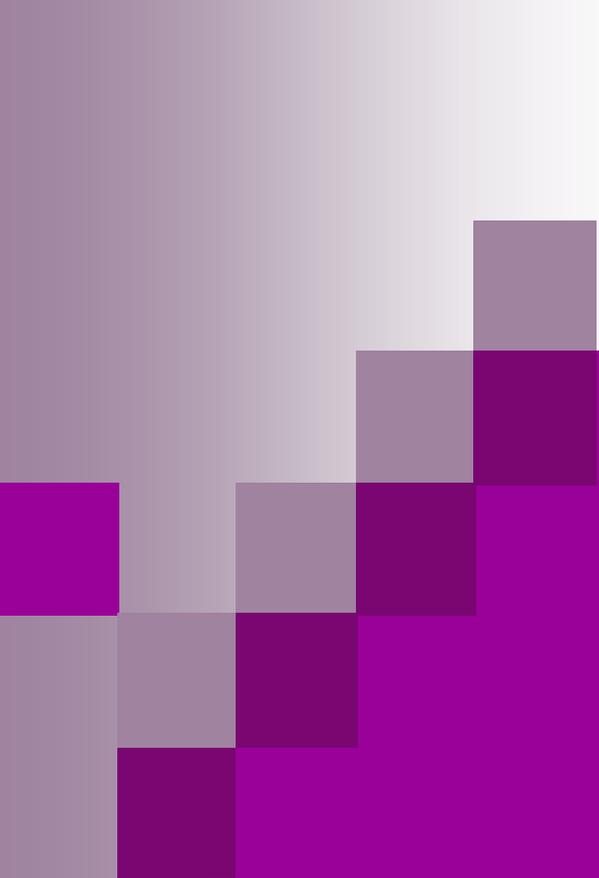
Stratification du risque

FIGURE 3. Approximate Incidence of PML Stratified by Natalizumab Treatment Duration, Prior Immunosuppressant Use, and Serum Anti-JCV Antibody Status



*Estimate based on all anti-JCV antibody negative patients receiving at least 1 dose of natalizumab and 1 hypothetical PML case that was anti-JCV antibody negative at the time of PML diagnosis.

†PML incidence in anti-JCV antibody positive patients was calculated on the basis of the following assumptions: 55% of natalizumab-treated MS patients were anti-JCV antibody positive, the proportion of natalizumab-treated patients with prior IS use was 20% based on TYGRIS data, and 100% of confirmed cases of PML were anti-JCV antibody positive prior to the onset and diagnosis of PML.



Fingolimod

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

Fingolimod (Gilenya®)

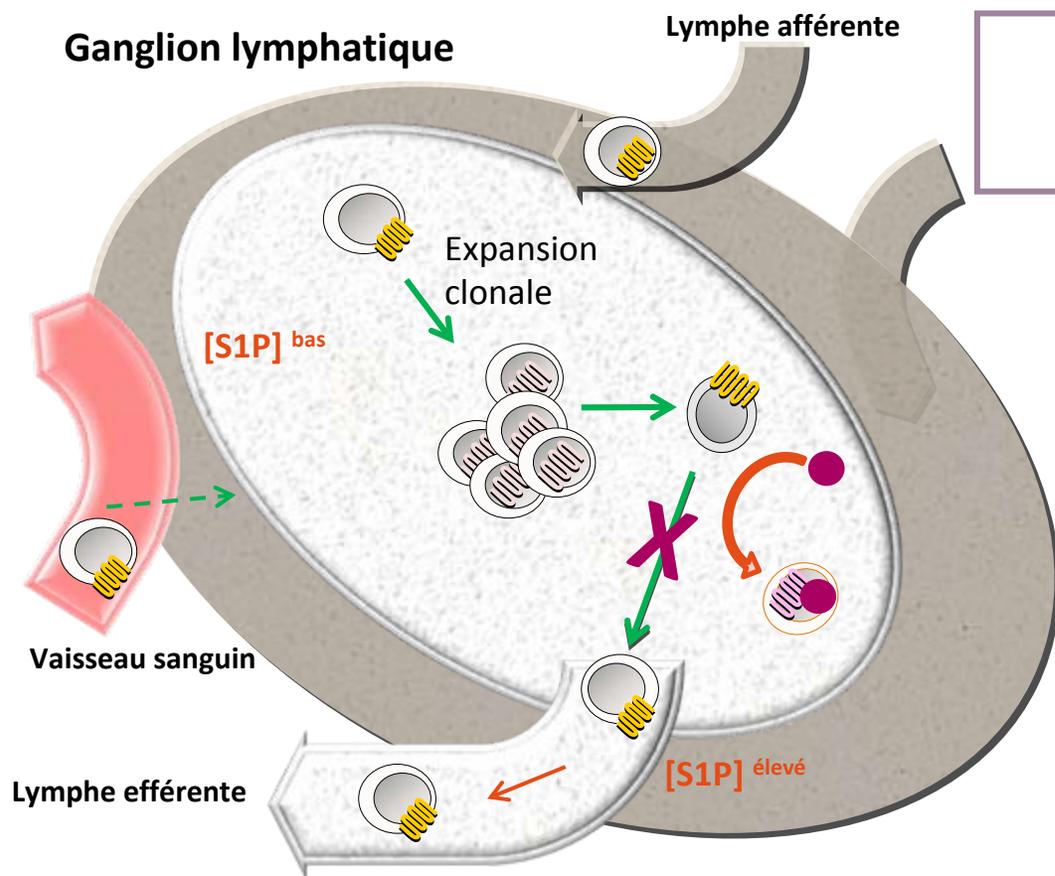


Nouvelle classe thérapeutique dans la SEP

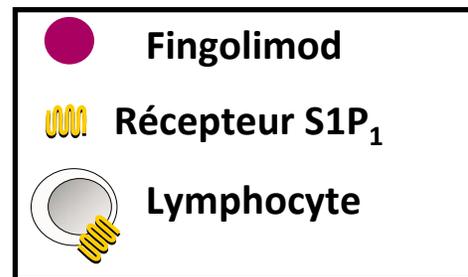
**Module les récepteurs sphingosin-1-phosphate
au niveau du système immunitaire
et du système nerveux central**



Fingolimod prévient la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques



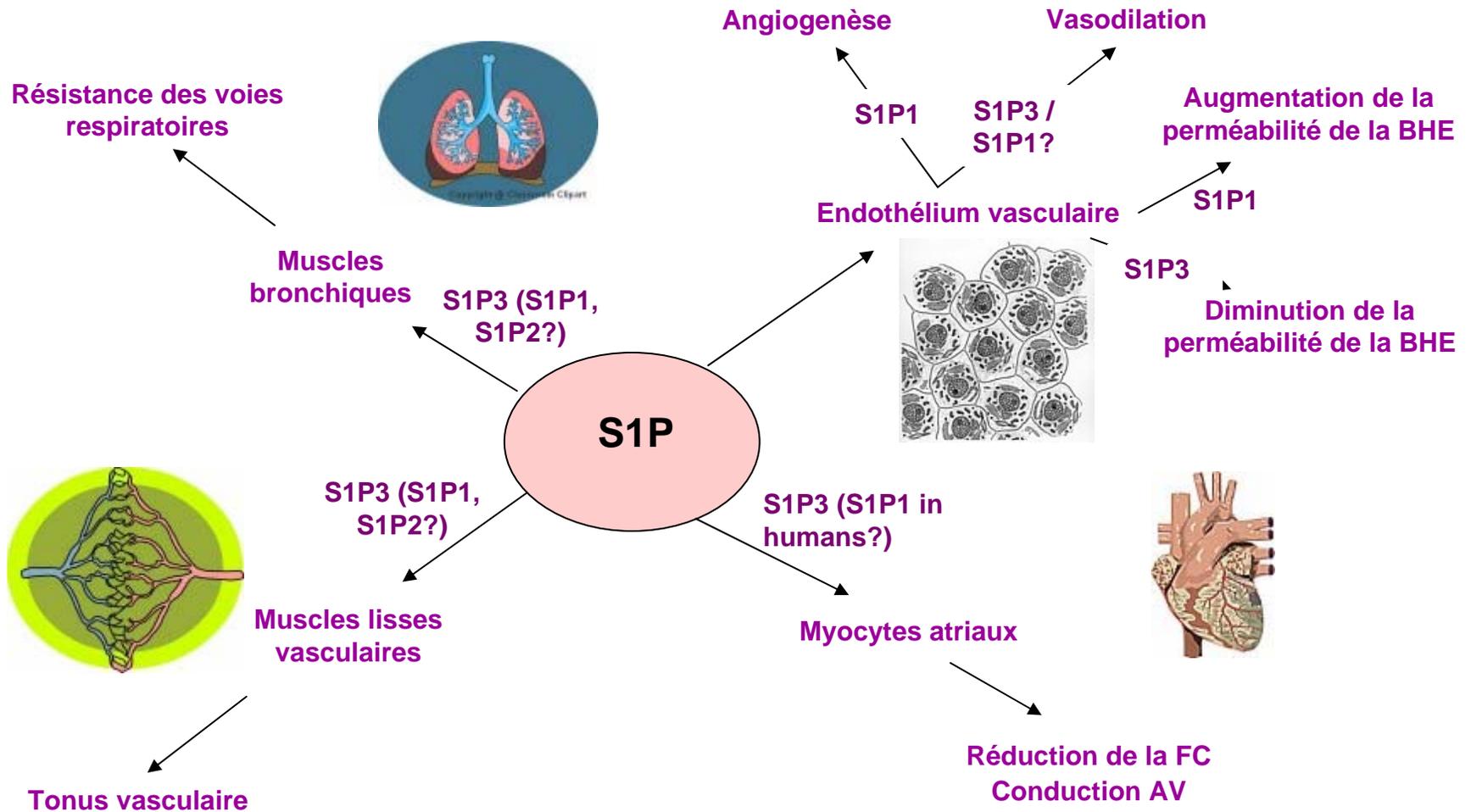
Fingolimod
analogue structural sphingosine naturelle
modulation du récepteur S1P



- Sous fingolimod :**
- Internalisation du récepteur S1P₁
 - Inhibition de la sortie des Ly en fonction du gradient S1P

Fingolimod retient les lymphocytes circulants dans les ganglions lymphatiques, diminuant le nombre des lymphocytes en périphérie et leur passage vers le SNC

Fingolimod – Mécanisme d'action



Fingolimod - Efficacité

FREEDOMS

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 4, 2010

VOL. 362 NO. 5

A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis

Ludwig Kappos, M.D., Ernst-Wilhelm Radue, M.D., Paul O'Connor, M.D., Chris Polman, M.D., Reinhard Hohlfeld, M.D., Peter Calabresi, M.D., Krzysztof Selmaj, M.D., Catherine Agoropoulou, Ph.D., Malgorzata Leyk, Ph.D., Lixin Zhang-Auberson, M.D., Ph.D., and Pascale Burtin, M.D., Ph.D.,
for the FREEDOMS Study Group*

TRANSFORMS

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

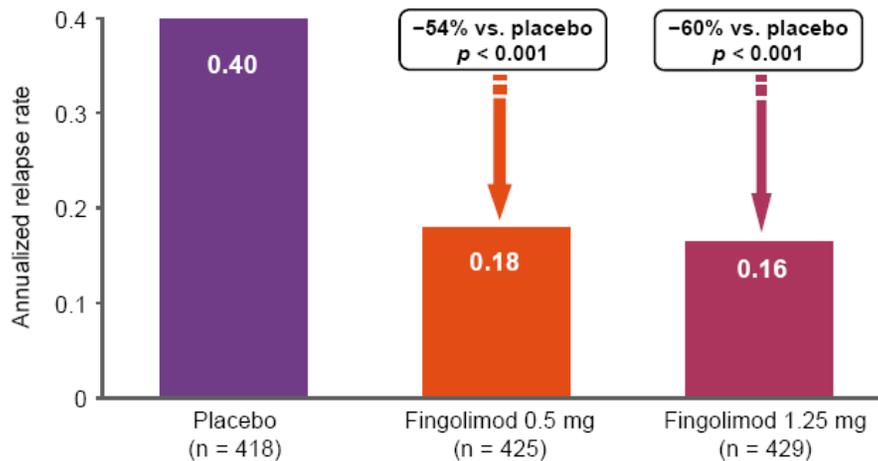
Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis

Jeffrey A. Cohen, M.D., Frederik Barkhof, M.D., Giancarlo Comi, M.D., Hans-Peter Hartung, M.D., Bhupendra O. Khatri, M.D., Xavier Montalban, M.D., Jean Pelletier, M.D., Ruggero Capra, M.D., Paolo Gallo, M.D., Guillermo Izquierdo, M.D., Klaus Tiel-Wilck, M.D., Ana de Vera, M.D., James Jin, Ph.D., Tracy Stites, Ph.D., Stacy Wu, M.D., Shreeram Aradhye, M.D., and Ludwig Kappos, M.D., for the TRANSFORMS Study Group*

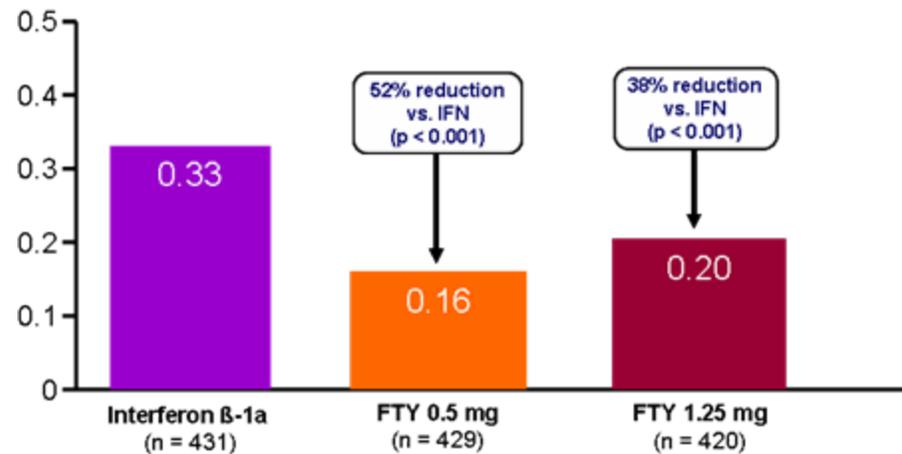
Fingolimod – Efficacité

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

Commercialisation du GILENYA®

Décembre 2011

Risques identifiés importants

Bradyarythmie, Tr de la Conduction AV

Consécutifs à 1^{ère} administration Gilenya®
8 battements / min à 4^e heure. Asymptomatique

HTA 1 à 2 mm Hg, systolique & diastolique, même avec 0.5 mg

Transaminases Hépatiques

8.5% des malades >3xULN ; 2% >x5ULN.
Début ttt surtout (6-9 mois). Pas de cas sévère à ce jour.

Oedème Maculaire

Très rare à 0.5 mg (0.4%), dose dépendant
Surtout début ttt et si diabète ou ATCD uvéite
Souvent asymptomatique. Résolution habituelle en 3 mois, mais pf lente et incomplète

Infections

Incidence comparable chez placebo ou comparateur Avonex®
Mais : 3 cas d'HSV disséminé dont 2 décès (encéphalite herpétique, herpès généralisé) (1,25);
1 cas de réactivation varicelle (0,5); 1 cas de cryptococcose pulmonaire (0,5)

Lymphopénie, leucopénie

Liée au MOA du fingolimod ; diminution moyenne de 73% (500 / mm³)
Quasi immédiat

Bronchoconstriction Dose dépendant; touche VEMS et DLCO mais pas CV

Fingolimod – Tolérance

Evénements cardio-vasculaires

Ils sont liés au mécanisme d'action du fingolimod sur les récepteurs S1P1 et S1P3.

Bradycardie

Transitoire, dose-dépendante, dans la première heure suivant la première prise

Asymptomatique chez la plupart des patients, <20 bpm

Symptomatique chez 4 patients (0.5%), spontanément réversible en moins de 24h

Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV)

12 cas (4,7%) de BAV type I : asymptomatique, spontanément résolutif en 24h

1 cas (0,2%) de BAV type II : asymptomatique

Augmentation de la pression artérielle

Moyenne 2 mmHg avec 0,5 mg

Au cours de 6 premiers mois, puis stabilisation

Fingolimod – Tolérance

Evénements ophtalmologiques

Oedème maculaire

Dose dépendant

Rare avec 0,5 mg : 2 cas (0,2%)

Asymptomatique et unilatéral, diagnostiqué lors d'un examen ophtalmologique programmé

Détecté au cours de 3-4 premiers mois

Évolution : spontanément résolutif en 3 mois après arrêt du traitement

Commercialisation du GILENYA®

Décembre 2011

Risques potentiels importants

Cancers cutanés, autres cancers, lymphomes

Pas de signal particulier, mais 3 cas de lymphomes (2x1,25 et 1x0,5)

Infections opportunistes. LEMP : aucun cas à ce jour

PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome): 1 cas

Informations manquantes importantes

Enfant, sujet âgé

Co-morbidités: diabète

Traitements antérieurs ou associés

Fertilité / Grossesse. 47 grossesses exposées à ce jour. Pas de signal particulier, mais 1 malformation tibiale, 1 tétralogie de Fallot et 1 acranie

Données à moyen et long terme: risque cardio-vasculaire et cancéreux

Suivi post-commercialisation de GILENYA®

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Glossaire | Abonnement | Rechercher... | Valider

Grand public | Professionnels de santé
Industriels | Experts | Presse

Infos de sécurité | Activités | Dossiers thématiques | Publications | Services | Partenariats | → L' AFSSAPS | Produits de santé

Accueil > Infos de sécurité > Points d'inform... > Gilenya® (fingolimod) : renforcement de la surveillance cardio-vasculaire de tous les patients durant les 24 heures suivant la première prise - Point d'information

Infos de sécurité

- > Messages d'alertes
- > Décisions de police sanitaire
- > Interdictions de publicité
- > Ruptures de stock et arrêts de commercialisation des médicaments
- > Retraits de lots et de produits
- > Autres mesures de sécurité
- > Information produit / Information traitement
- > Recommandations
- > **Points d'information**
- > Lettres aux professionnels de santé
- > Communiqués / Points presse

Répertoire des médicaments

Base de données des

← précédent

Gilenya® (fingolimod) : renforcement de la surveillance cardio-vasculaire de tous les patients durant les 24 heures suivant la première prise - Point d'information

20/01/2012

Med

L'agence européenne du médicament (EMA) a débuté une réévaluation du rapport bénéfices / risques du GILENYA®, indiqué en monothérapie dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente récurrente, sévère et d'évolution rapide.

Cette réévaluation a été initiée après la notification d'événements cardio-vasculaires chez des patients traités par GILENYA® et en particulier le décès d'une patiente aux Etats-Unis dans les 24 heures après la première administration. Six autres cas de décès inexpliqués ont par ailleurs été notifiés dont trois cas de décès par mort subite. De plus, trois autres décès en lien avec un infarctus du myocarde et un décès en lien avec un trouble du rythme cardiaque ont été signalés. A ce jour, le lien entre la survenue de ces décès et la prise de GILENYA® n'est pas établi.

Le risque de bradycardie associé au traitement par GILENYA®, en particulier dans les heures suivant la première administration, a été identifié dans les essais cliniques ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché. Le résumé des caractéristiques du produit prévoit une première administration en établissement de santé avec une surveillance clinique du patient pendant 6 heures.

PTC MTG PSL PTA THA
Med MDS SP Vac
DM DIV
Cos PT
Auf

Suivi post-commercialisation de GILENYA®

Renforcement de la surveillance cardio-vasculaire lors de l'instauration du traitement par GILENYA (fingolimod) chez les patients présentant une forme très active de sclérose en plaques rémittente-récurrente - Lettre aux professionnels de santé (06/02/2012)  (100 ko)

Éléments complémentaires concernant cette information de sécurité

Les laboratoires Novartis ont reçu des notifications d'événements cardio-vasculaires, dont un cas concernant une patiente de 59 ans atteinte de sclérose en plaques décédée dans les 24 heures après la première prise de Gilenya®. La patiente était traitée par métoprolol et amlodipine pour une hypertension. La cause exacte du décès de cette patiente n'est à ce jour pas établie.

Les recommandations actualisées ci-dessus sont destinées à minimiser le risque cardio-vasculaire associé au traitement par Gilenya®.

A la demande de l'Agence européenne du médicament les laboratoires Novartis réalisent actuellement une revue complète des événements cardio-vasculaires, incluant ceux issus des études cliniques et ceux rapportés depuis la commercialisation de Gilenya®.

Fingolimod - Indications

Compte tenu des inquiétudes sur les risques potentiels (infections sévères, cancers), les indications ont été restreintes aux SEP rémittentes très actives:

☒ Patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta.

Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium.

☒ Patients présentant une sclérose en plaques rémittente sévère et d'évolution rapide,

définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Les indications

1. Formes rémittentes

A - Si deux poussées en 2 (ou 3) ans et patient ambulatoire sans aide

- ✓ **AMM** pour BETAFERON[®], AVONEX[®], REBIF[®], EXTAVIA[®] et COPAXONE[®]
- ✓ *Hors AMM : IMMUNOSUPPRESSEURS PO (IMUREL[®], CELLCEPT[®])*

B – Formes rémittentes sévères

- ✓ Patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta.
- ✓ Patients présentant une sclérose en plaques rémittente sévère et d'évolution rapide (2 poussées en 1 an et lésion(s) Gado+ sur l'IRM)
- ✓ **AMM** pour TYSABRI[®], GILENYA[®] voire MITOXANTRONE[®]

Les indications

2. Épisodes inauguraux (CIS)

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

Les indications

3. Formes secondairement progressives

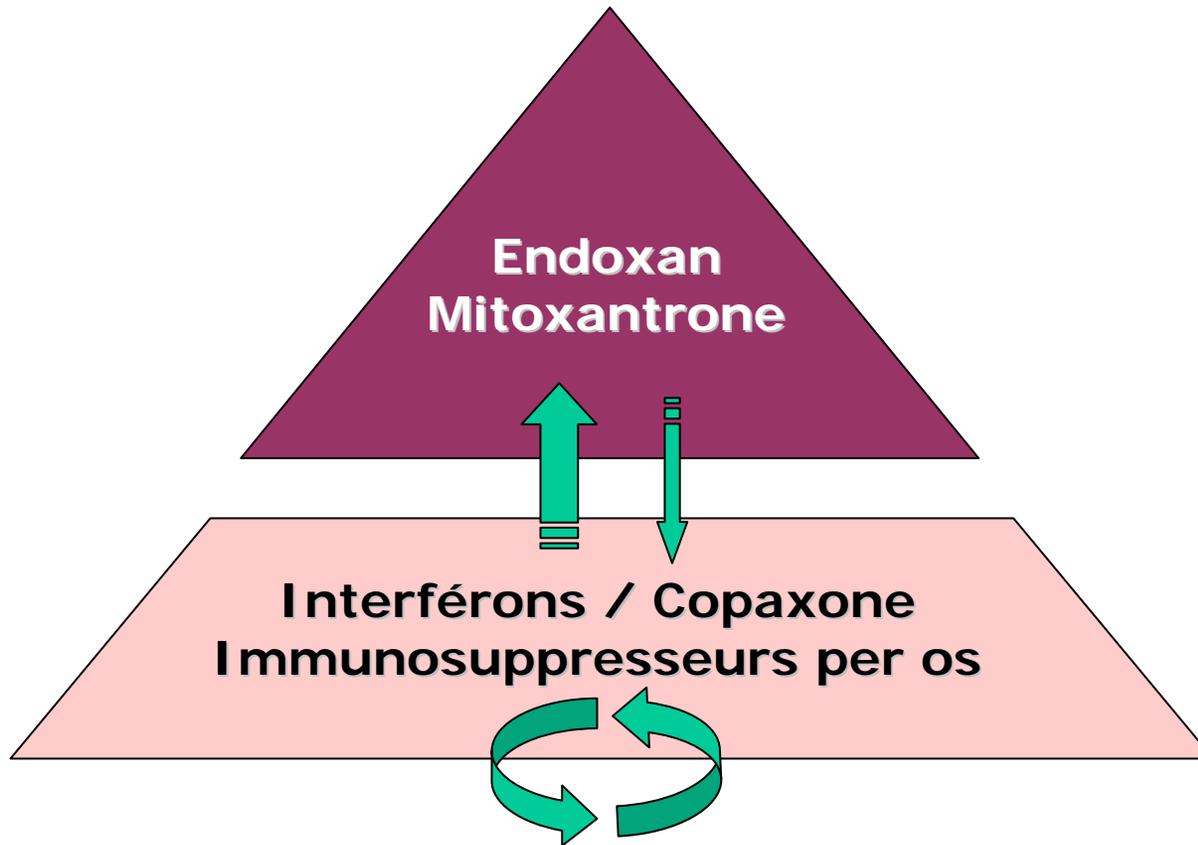
- ✓ Si patient ambulatoire, avec une canne maximum
- ✓ **AMM** pour BETAFERON[®] , EXTAVIA[®] et REBIF[®] (MITOXANTRONE pour les formes les plus sévères)
- ✓ Effet persistant sur les poussées s'il y en a
Effet toujours discutable sur le handicap, résultats contradictoires
- ✓ *Hors AMM : IMMUNOSUPPRESSEURS PO* voire ENDOXAN pour formes plus sévères

Les indications

4. Formes progressives d'emblée

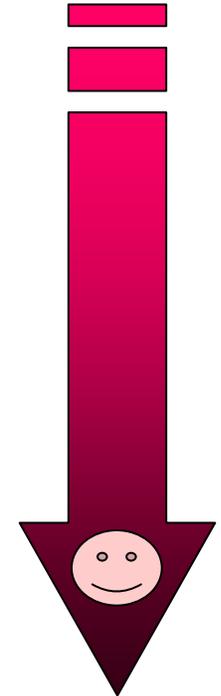
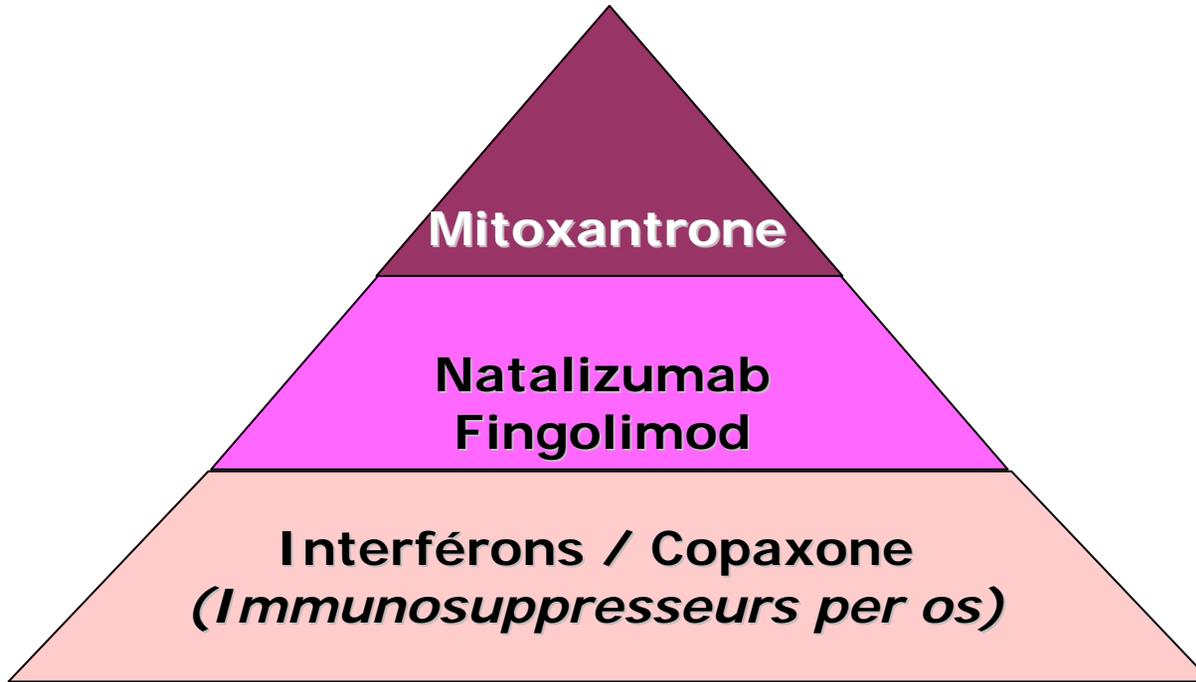
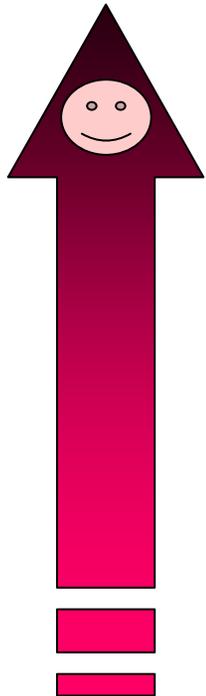
- ✓ *Hors AMM : immunosuppresseurs per os ou IV, bolus mensuels de corticoïdes*
- ✓ *Essai thérapeutique en cours : OCRELIZUMAB*

Les traitements de fond avant 2007



Les traitements de fond en 2012

Efficacité



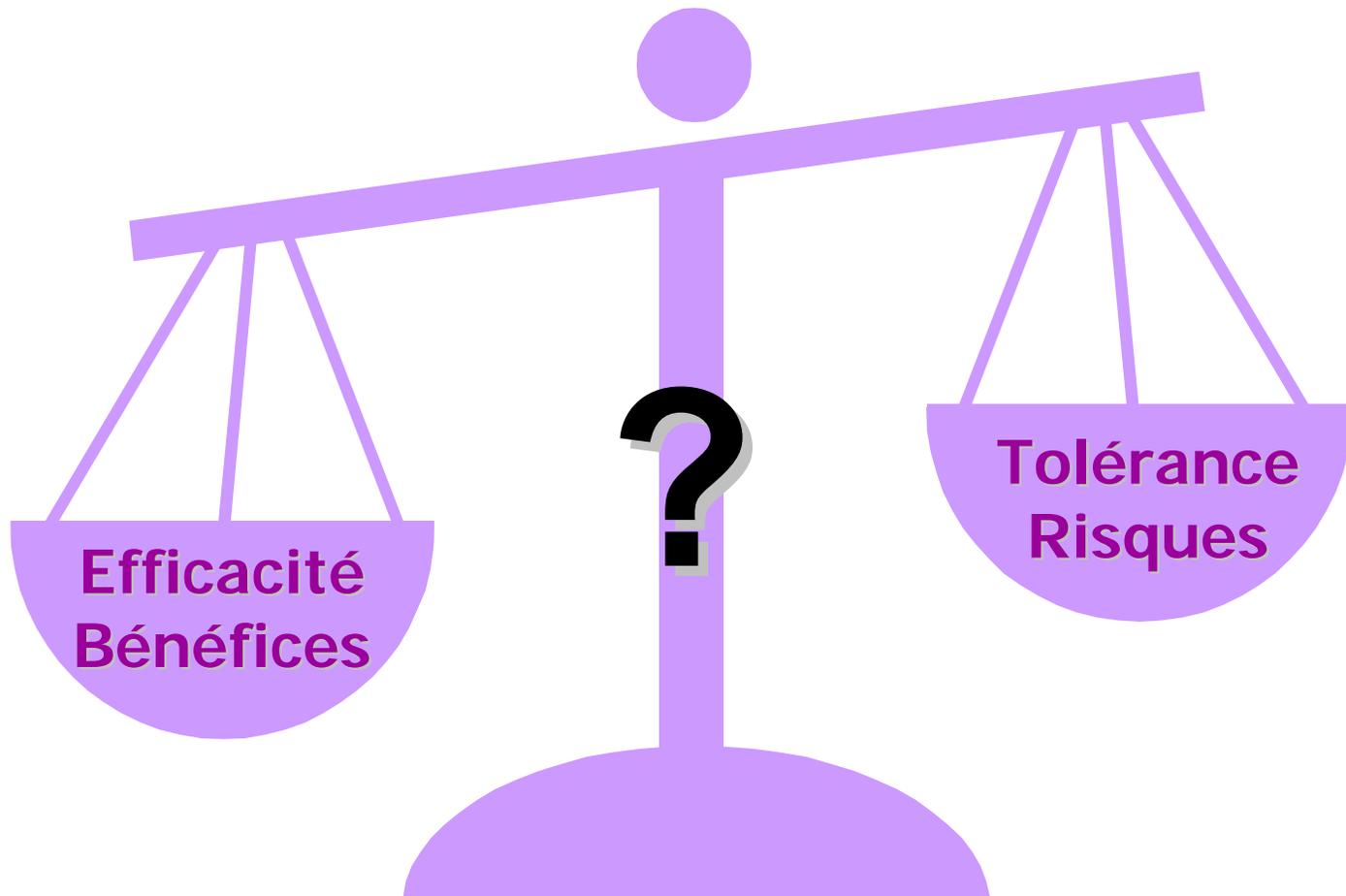
Tolérance

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

Traitements de fond



2012 : quelle stratégie thérapeutique ?

	Efficacité	Sécurité	Convenance
Gilenya®	<p>Poussées :</p> <ul style="list-style-type: none">- 54% vs placebo à 2 ans- 52% vs AVONEX® à 1 an	<p>Risque cardiaque, oculaire</p> <p>Risque infectieux</p> <p>Risque carcinologique ?</p>	<p>Per os, une fois / jour</p> <p>Durée : non limitée</p>
Tysabri®	<p>Poussées :</p> <ul style="list-style-type: none">- 67% vs placebo à 1 an- 68% vs placebo à 2 ans	<p>Risque infectieux : LEMP +++</p> <p>Risque carcinologique ?</p>	<p>IV, toutes les 4 semaines</p> <p>Durée : non limitée</p>
Elsep®	<p>Poussées :</p> <ul style="list-style-type: none">- ARR entre M0 et M6MTX+MP=0.7 vs MP=3.0	<p>Risque infectieux</p> <p>Risque cardiaque</p> <p>Risque carcinologique : LAM ++</p>	<p>IV, toutes les 4 semaines</p> <p>Durée : 6 cures maxi (120 mg)</p> <p>EI immédiat des perfusions</p>

Prise en charge des patients atteints de **Sclérose en Plaques**



www.rhone-alpes-sep.org

Tél. : 04 72 68 13 14

Fax : 04 27 86 92 50

Réseau Rhône-Alpes SEP

Cellule de coordination

Service de Neurologie A

G.H.E. - Hôpital Neurologique

59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex

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[®], MYOLASTAN[®]
Kinésithérapie : étirements
- **Tremblements** RIVOTRIL[®]
- **Troubles sensitifs** antalgiques, AD tricycliques, anti-épileptiques
- **Troubles urinaires**

Hyperactivité du détrusor : CERIS[®], DITROPAN[®], DRIPTANE[®] (anticholinergiques).
Surveillance du RPM.

Hyperactivité du sphincter lisse : XATRAL[®], OMIX[®], JOSIR[®] (alpha-bloquants)

Troubles mixtes : association des 2 classes (après BUD)

Autosondages urinaires. Dérivation urinaire (Bricker)

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, appareillages, bains froids**

Traitement des symptômes

A venir : FAMPYRA, 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 ?

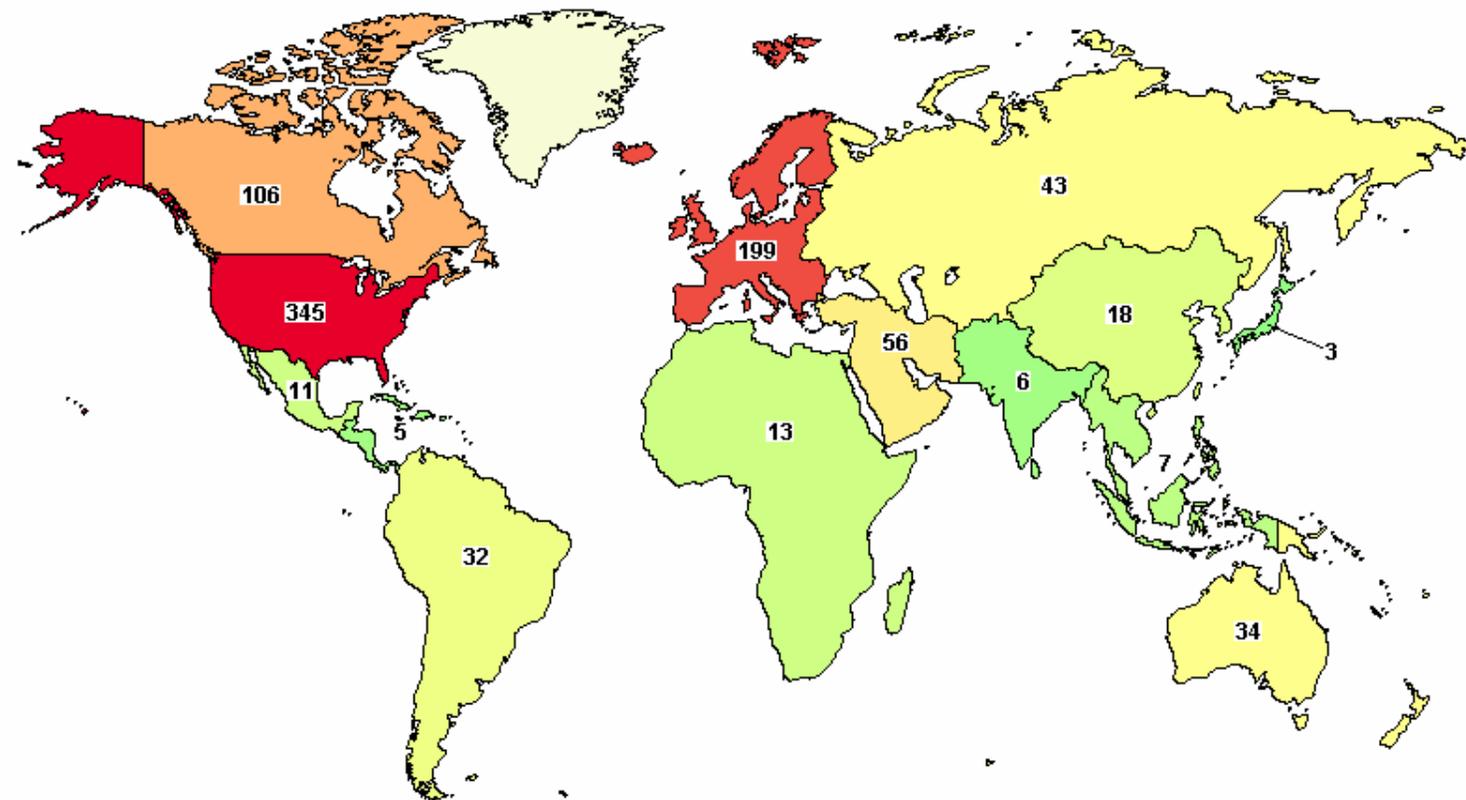
Ces études consistent à suivre la **pharmacovigilance**, c'est-à-dire la déclaration de tout effet anormal, inattendu ou tardif dû à l'administration d'un médicament.

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).

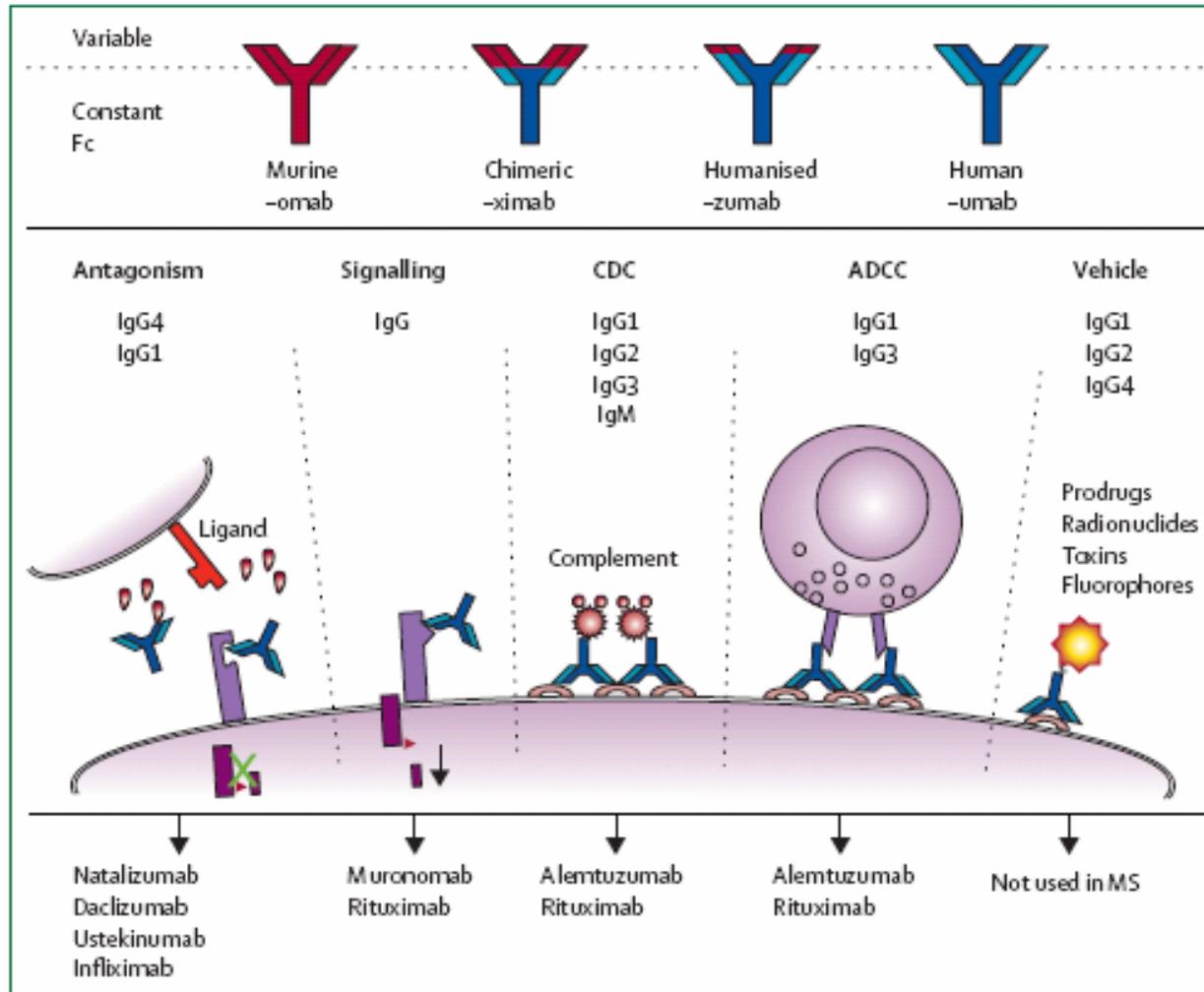


Colors indicate number of studies with locations in that region
 Least Most
 Labels give exact study count

<http://clinicaltrials.gov>

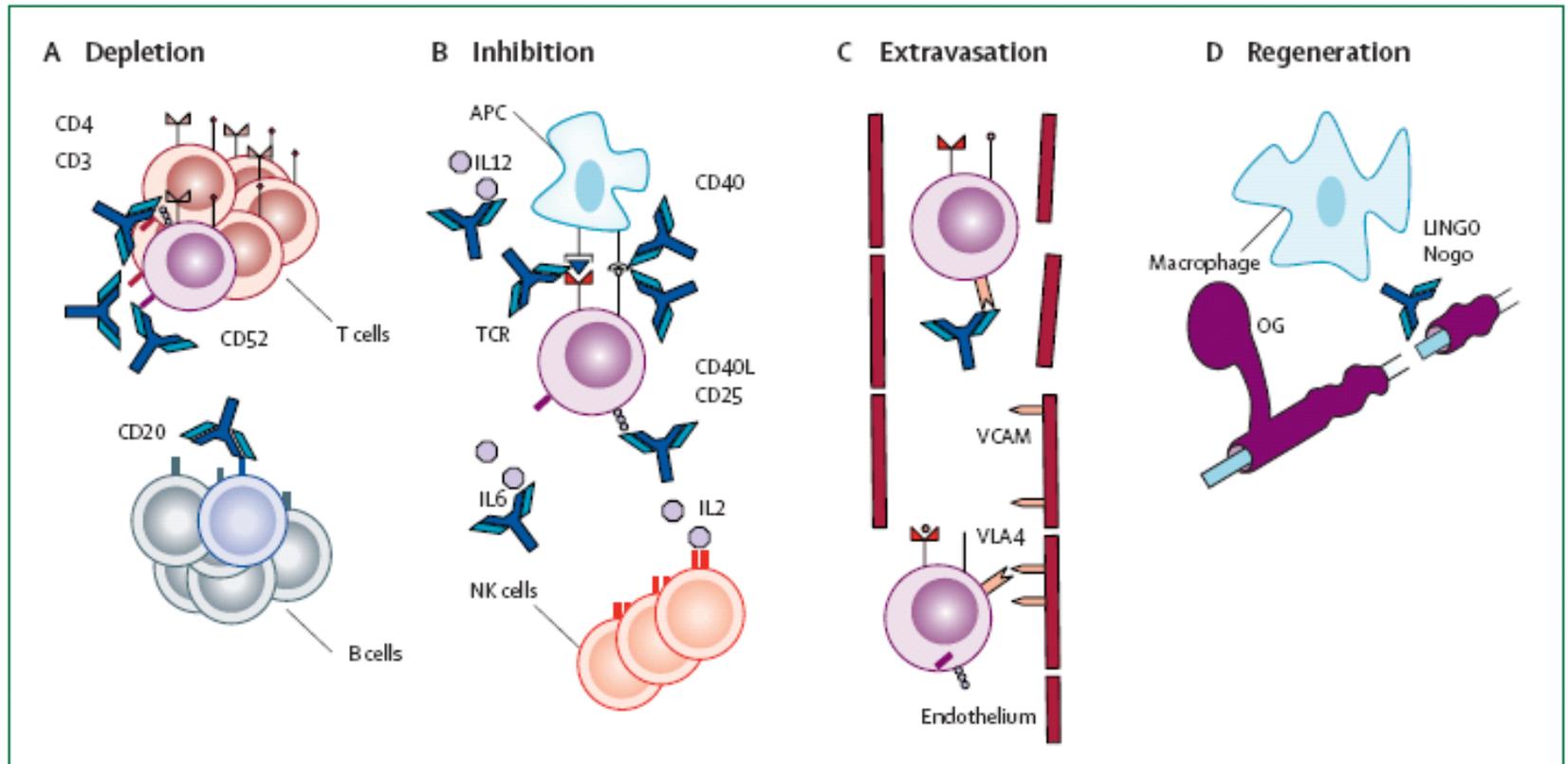
Les traitements en développement

Les anticorps monoclonaux



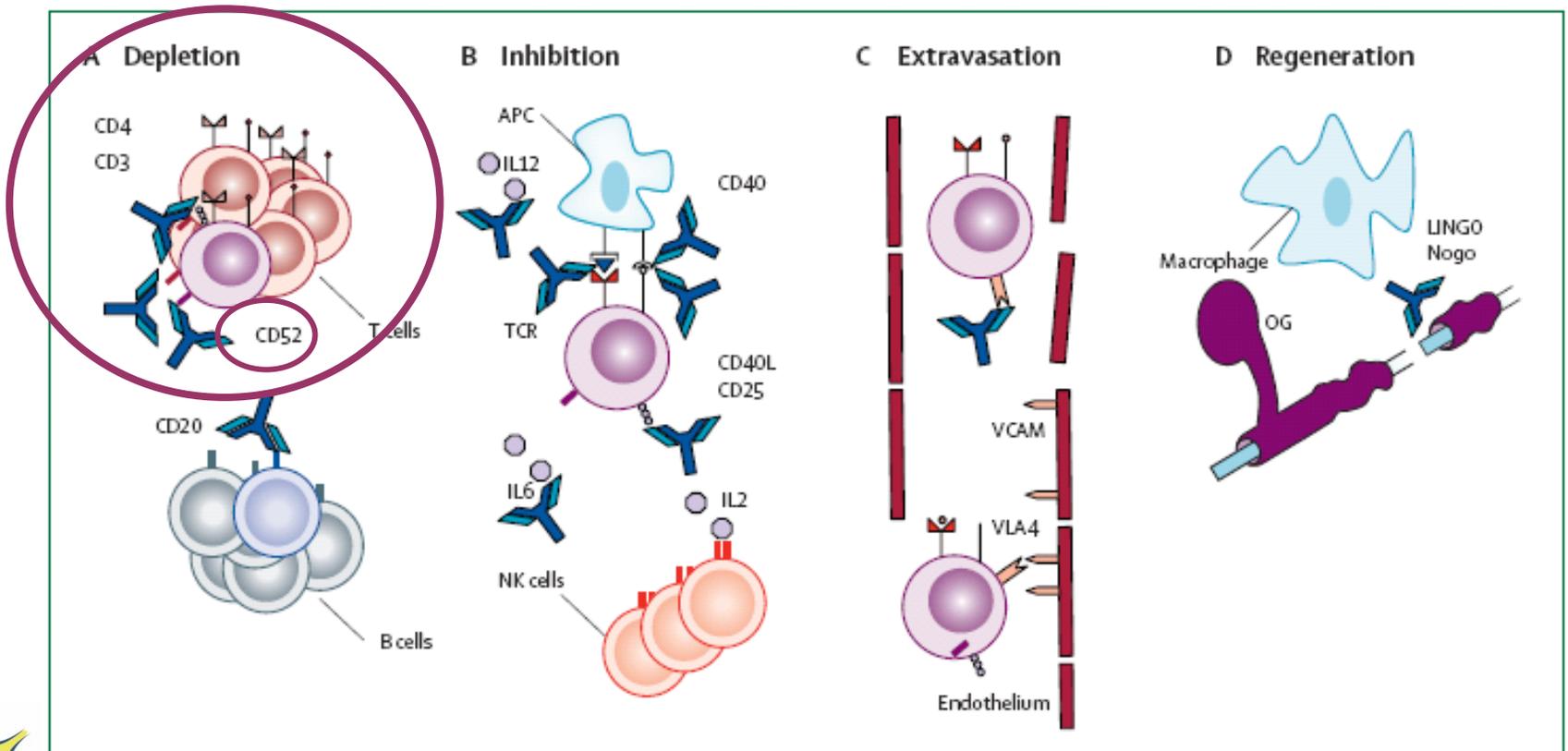
Lutterotti and Martin, Lancet 2008

Les anticorps monoclonaux



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

Alemtuzumab (ou Campath ou Mabcampath®)



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

Alemtuzumab (ou Campath ou Mabcampath®)

12-24 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12 +/- M24

Efficacité/Essais

Phase II : 334 SEP-RR
EDSS ≤ 3.0, ≥ 2 poussées/2 ans
Vs Rebif 44 (Rando 1:1:1)

- Aggravation EDSS confirmée à 6 mois :
9.0% vs 26.2%, $p < 0.001$
- Taux de poussées à 2 ans:
0.10 vs 0.36, $p < 0.001$

- Réduction significative du pourcentage de patients sans poussée, des modifications de la charge lésionnelle T2 et du volume cérébral.

Phase III : 2 études en cours vs Rebif
525 patients RR naïfs de traitement
1200 patients RR en échec d'INF/COP

Tolérance

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage cytoquinique (graves chez 1.4% des patients)

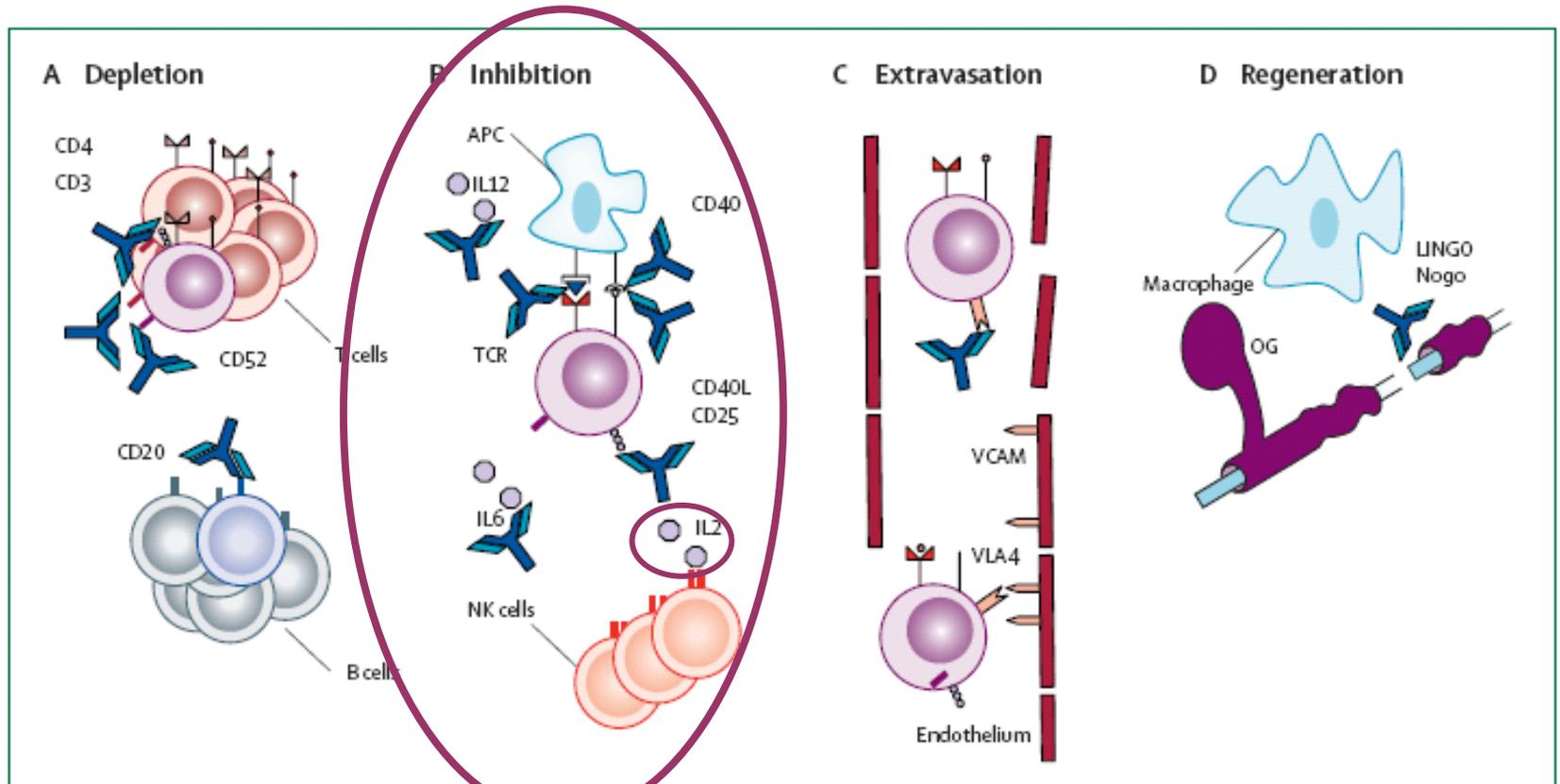
Infections (lymphopénie prolongée) :
Aucune infection grave observée.

Maladies auto-immunes :

- Maladie de Basedow (25 à 30%)
- Purpura thrombocytopénique (2.8%)
- Syndrome de Good-Pasture (3)

Cancers ? Lymphomes ?

Daclizumab



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

Daclizumab

1-2 mg/kg SC toutes les 2 à 4 semaines

Efficacité/Essais

Phase II : 230 SEP-RR

Echec INF bêta

Vs Placebo (Rando 1:1:1)

- Nombre cumulé de nouvelles lésions
Gd+ à 6 mois :
Réduction 72%, $p=0.004$

- Taux de poussées à 6 mois:
Réduction NS

Phase III : 1 étude en cours vs Rebif 44

Tolérance

Pas d'études au-delà de 6 mois dans la SEP pour le moment.

Réactions cutanées

Infections :

Possible aggravation de la sévérité
d'infections courantes.

Pas d'infections opportunistes décrites
dans la SEP.

Maladies auto-immunes :

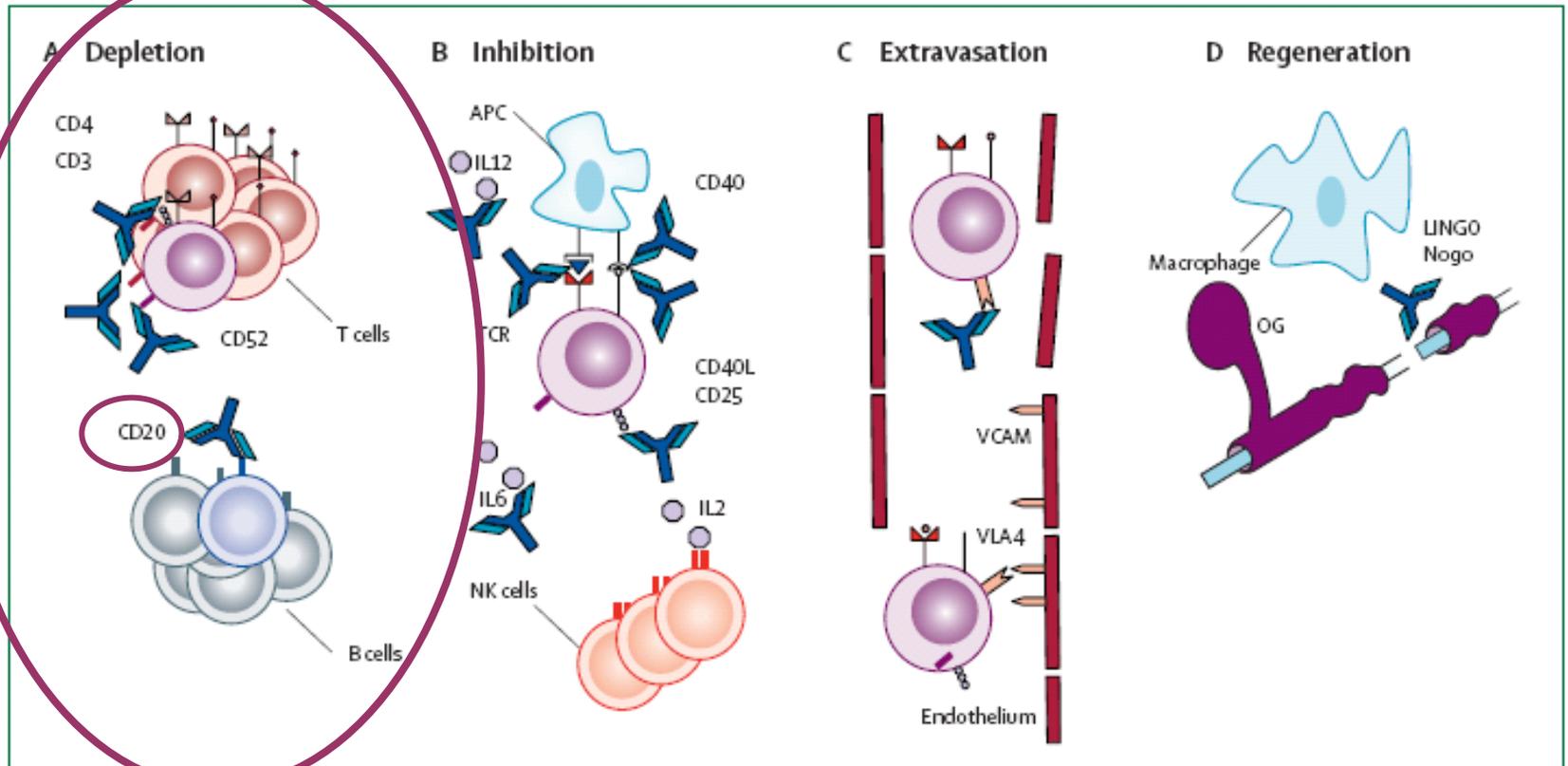
Non observé

Cancers ? Lymphomes ?

Ac anti-daclizumab :

Fréquence et signification à déterminer.

Rituximab (Mabthera®) / Ocrelizumab



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

Rituximab (Mabthera®) / Ocrelizumab

1000 mg IV à J1 et J5

Efficacité/Essais

Phase II : 69 SEP-RR
Vs Placebo (Rando 2:1)

- Nombre total de lésions Gd+ à W12, 16, 20 et W24 :

0.5 vs 5.5, $p < 0.001$

- Nombre cumulé de nouvelles lésions Gd+ entre W12 et W24:

0.1 vs 4.5, $p < 0.001$

-Pourcentage de patients ayant eu une poussée à W24 :

14.5% vs 34.3%, $p = 0.02$

-Pourcentage de patients ayant eu une poussée à W48 :

20.3% vs 40.0%, $p = 0.04$

Phase II : Ocrelizumab en cours

Tolérance

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage cytoquinique (graves parfois : détresse respiratoire, choc, infarctus du myocarde)

Infections (lymphopénie prolongée) : Aucune infection grave ni opportuniste observée chez les SEP, mais LEMP décrites dans d'autres pathologies.

Anticorps anti-rituximab : Fréquence et signification à déterminer.

Cancers ? Lymphomes ?

Traitements par voie orale

- **Immunosuppresseurs**
- **Hormones**
- **Immunomodulateurs**
- **Neuroprotecteurs**
- ...

Teriflunomide

7-14 mg/kg/jour per os

Efficacité/Essais

Phase II : 179 SEP-RR ou SP
7 vs 14 mg vs Placebo (Rando 1:1:1)

- Nombre médian de lésions Gd+ :
0.2 vs 0.3 vs 0.5

Phase III : 1088 SEP-RR
+ 1 étude vs placebo dans les CIS
Phase II : 2 études vs placebo en
association avec INF ou COP

Tolérance

Rhinopharyngites, alopécie, nausées,
douleurs des membres, diarrhées,
arthralgies.
Cytolyse hépatique et pancytopénie chez
les PR.

Tératogénicité prolongée jusqu'à 2
ans chez l'animal (contraception chez les
femmes et les hommes traités)

Cancers ? Lymphomes ?

Fumarate (ou acide fumarique)

480-720 mg/jour per os

Efficacité/Essais

Phase II : 257 SEP-RR
120 vs 360 vs 720 mg vs Placebo
(Rando 1:1:1:1)

Réduction significative seulement avec la dose de 720 mg vs placebo

- Nombre moyen cumulé de nouvelles lésions Gd+
1.4 vs 4.5, $p < 0.001$
- Réduction de 32% des poussées, NS

Phase II :
1011 SEP-RR
480 vs 720 vs placebo

1232 SEP-RR
480 vs 720 vs placebo po vs COP

Tolérance

Flush, sensation de chaleur, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, fatigue. Élévation des transaminases.

Infections :
Aucune infection grave ni opportuniste observée.

Cancers ? Lymphomes ?

Laquinimod

0.3-0.6 mg/jour per os

Efficacité/Essais

Phase II : 209 SEP-RR et SP
0.1 vs 0.3 vs Placebo (Rando 1:1:1)

Pas d'effet de la dose de 0.1 mg.
Réduction NS du nombre cumulé de lésions actives.

Phase II : 306 SEP-RR
0.3 vs 0.6 vs Placebo (Rando 1:1:1)

Pas d'effet de la dose de 0.3 mg.
Réduction significative du nombre de lésions cumulées Gd+ à 0.6 mg :
2.6 vs 4.2, $p=0.005$

Phase III : 2 études en cours
1000 SEP-RR, 0.6 mg vs placebo
1200 SE-RR, 0.6 mg vs Avonex

Tolérance

Elevation modérée des enzymes hépatiques

Temsirolimus

2-8 mg/jour per os

Efficacité/Essais

Phase II : 296 SEP-RR et SP
2 vs 4 vs 8 mg vs Placebo
(Rando 1:1:1:1). Suivi 9 mois

Aucun effet de doses de 2 et 4 mg.

A 8 mg :

- Nombre moyen cumulé de nouvelles lésions Gd+ :
 - 48%, p=0.01
- Taux de poussées:
 - 51%, p=0.02

-Aucun plan de développement.

Tolérance

Aptose, ulcérations buccales, hyperlipidémie, rach cutané, troubles menstruels.

Infections ?

Cancers ? Lymphomes ?

Des espoirs ... dans les formes progressives

Phase II

Natalizumab (12)

Idébénone (80)

Hydroxyurée (60)

Phase III

FTY720 (654)

Sunphénone (60)

Ocrelizumab (630)

... dans les formes secondairement progressives

Phase II

Natalizumab (12)

Simvastatine (140)

**Greffe de cellules souches
(30)**

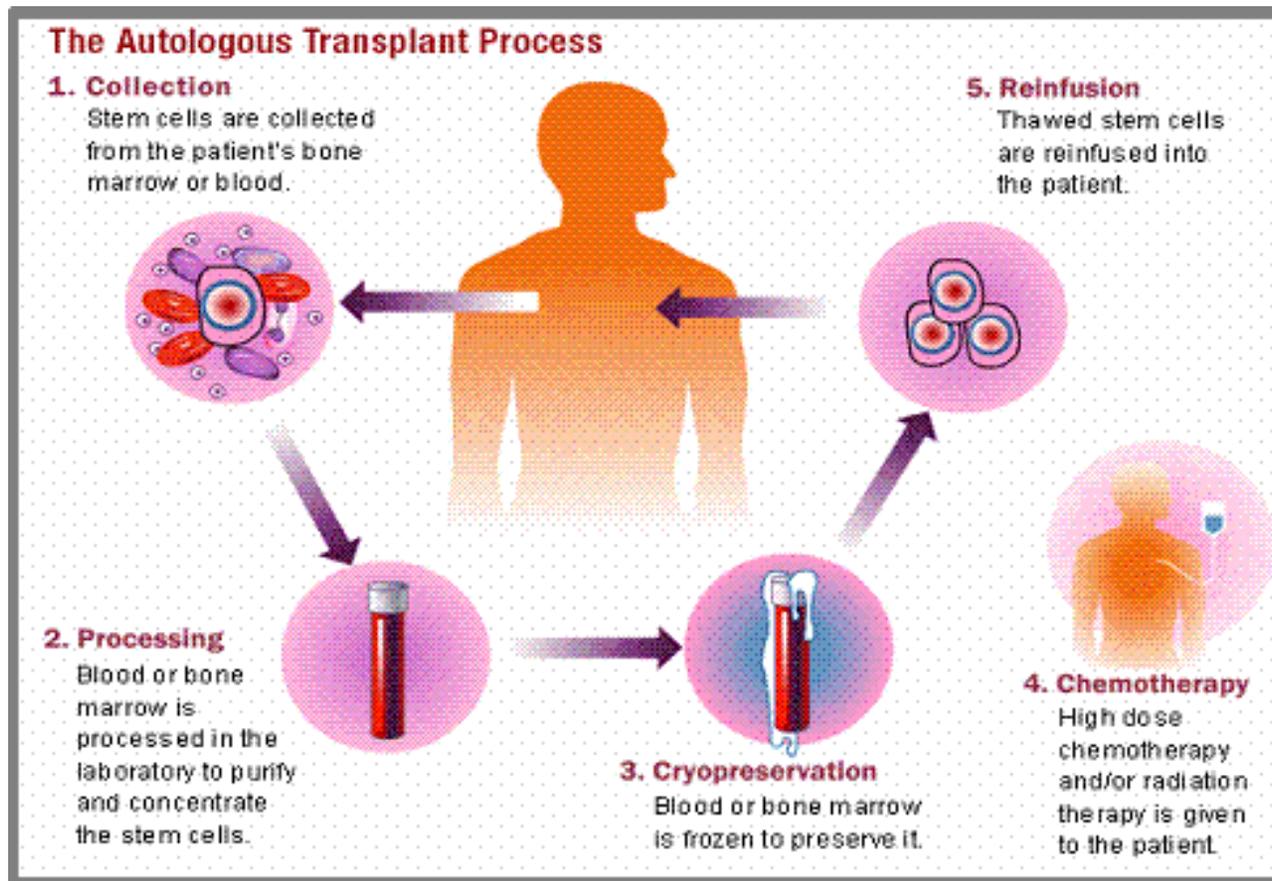
Phase III

Cyclophosphamide (360)

Sunphénone (60)

L'autogreffe de moelle osseuse

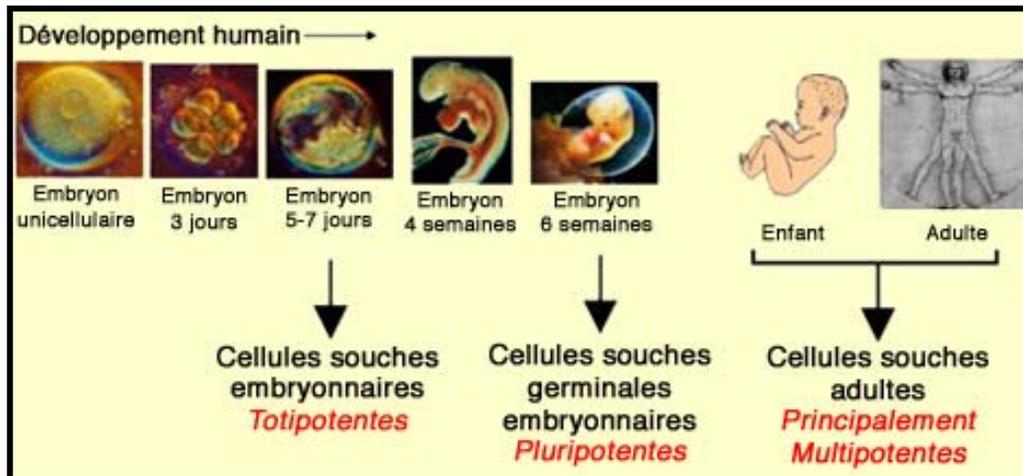
- **Objectif** : remplacer les cellules défaillantes du système immunitaire.



Les cellules souches

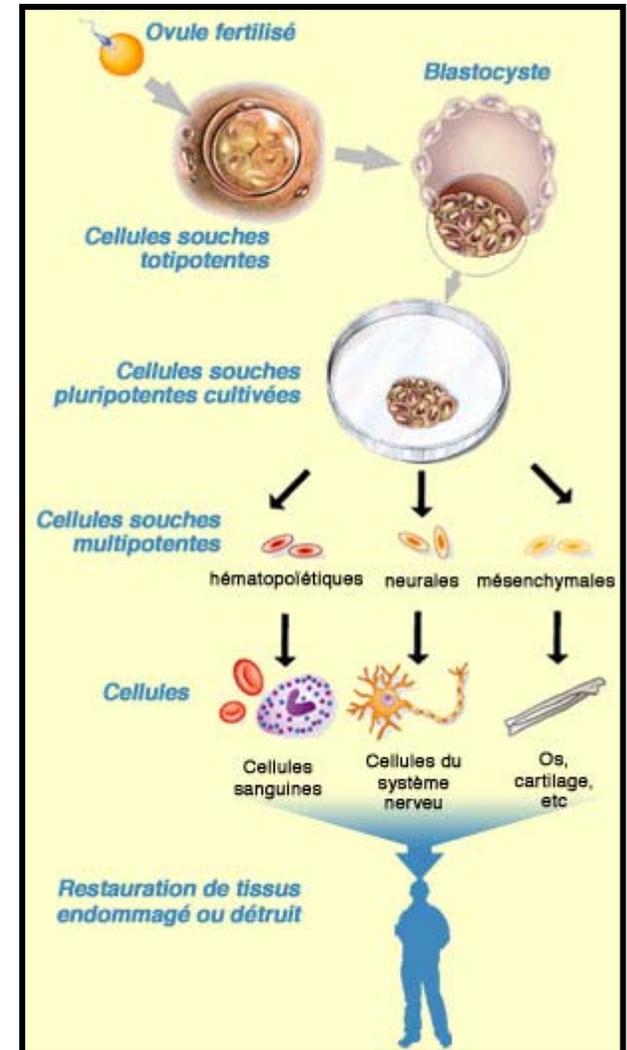
Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

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.

Stem cell transplantation in multiple sclerosis: current status and future prospects

Gianvito Martino, Robin J. M. Franklin, Anne Baron Van Evercooren, Douglas A. Kerr and the Stem Cells in Multiple Sclerosis (STEMS) Consensus Group

Abstract | This article provides an overview of the current knowledge relating to the potential use of transplanted stem cells in the treatment of patients with multiple sclerosis (MS). Two types of stem cells, CNS-derived neural stem/precursor cells (NPCs) and bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) are considered to provide reproducible and robust therapeutic effects when intravenously or intrathecally injected into both rodents and primates with experimental autoimmune encephalomyelitis. Furthermore, preliminary safety data concerning the use of intrathecally injected autologous MSCs in patients with progressive MS are available. We discuss how the data gathered to date challenge the narrow view that the therapeutic effects of NPCs and MSCs observed in the treatment of MS are accomplished solely by cell replacement. Both types of stem cell, when transplanted systemically, might instead influence disease outcome by releasing a plethora of factors that are immunomodulatory or neuroprotective, thereby directly or indirectly influencing the regenerative properties of intrinsic CNS stem/precursor cells.

Martino, G. et al. *Nat. Rev. Neurol.* advance online publication 20 April 2010; doi:10.1038/nrneurol.2010.35

Thérapies par cellules souches dans la SEP



Rédigé en partenariat avec



Cellule souche	Source	Description
Cellules souches adultes	Tissu adulte	Trouvées dans différentes parties du corps telles que la moelle osseuse et le cerveau. Elles peuvent produire un nombre limité de types différents de cellules spécialisées. Cela dépend de la zone du corps où elles ont été prélevées (par exemple, les cellules souches issues du cerveau produiront des cellules neurales).
Cellules souches embryonnaires	Don d'embryons (période comprise entre la fécondation et la 8ème semaine de développement)	Elles peuvent produire tous les types cellulaires de l'organisme.
Cellules souches fœtales	Fœtus (avortement) (période comprise entre la 9ème semaine de développement et l'accouchement)	Elles sont un peu plus développées que les cellules souches embryonnaires et un peu plus spécialisées – leurs différenciations sont donc un peu plus limitées. Cependant, elles peuvent produire la plupart des types cellulaires du corps.
Cellules souches du cordon ombilical	Donated umbilical cord blood	Elles sont similaires à celles trouvées dans la moelle osseuse. Elles peuvent produire un nombre limité de cellules présentes dans le sang, comme les cellules immunitaires.
Cellules souches pluripotentes induites (iPSCs)	Tissu adulte	Elles sont générées à partir de cellules plus « âgées » et totalement spécialisées – par exemple, les cellules de la peau, qui sont, normalement, uniquement aptes à garder cette fonction. Les chercheurs « stimulent » ces cellules « différenciées » pour qu'elles se comportent de nouveau comme des cellules souches embryonnaires, avec la capacité de produire tous les types cellulaires humains. C'est une technique complexe qui a été récemment développée et qui constitue un sujet de recherche très dynamique.

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.

Formes secondairement progressives 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.

ESCs – cellules souches embryonnaires et iPSCs – cellules souches pluripotentes induites

Ces cellules souches pourraient être capables de reconstruire les fibres nerveuses qui ont été endommagées ou détruites dans les formes progressives. Cependant, il n'existe pas d'essais cliniques avec les cellules ESCs et iPSCs actuellement en cours. Des travaux de recherche sont nécessaires pour évaluer les bénéfices potentiels ainsi que la sécurité de ces cellules.

Formes primaires progressives de SEP

HSCs – cellules souches hématopoïétiques

Il n'existe aucun essai clinique en cours utilisant des cellules HSCs dans les formes primaires progressives. De même, il n'existe aucune donnée scientifique suggérant que les personnes atteintes de la forme primaire progressive de SEP pourraient bénéficier de ce traitement.

MSCs – cellules souches mésenchymateuses

Actuellement, on ne sait pas si les personnes atteintes d'une forme primaire progressive pourraient bénéficier des cellules MSCs. Des travaux de recherche sont nécessaires avant qu'un essai clinique puisse être envisagé.

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). Dans un premier temps, cet essai devrait concerner les patients atteints d'une forme secondairement progressive. 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.

ESCs – cellules souches embryonnaires et iPSCs – cellules souches pluripotentes induites

Ces cellules souches pourraient être capables de reconstruire les fibres nerveuses qui ont été endommagées ou détruites dans les formes progressives. Cependant, il n'existe pas d'essais cliniques avec les cellules ESCs et iPSCs actuellement en cours. Des travaux de recherche sont nécessaires pour évaluer les bénéfices potentiels ainsi que la sécurité de ces cellules.

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

L'insuffisance veineuse cérébrospinale chronique ?

Insuffisance veineuse cérébrospinale et SEP

Research paper

Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis

P Zamboni,¹ R Galeotti,¹ E Menegatti,¹ A M Malagoni,¹ G Tacconi,¹ S Dall'Ara,¹
I Bartolomei,² F Salvi²

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;**80**:392–399.

Insuffisance veineuse cérébrospinale et SEP

POINT OF VIEW

Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Multiple Sclerosis

Omar Khan, MD,¹ Massimo Filippi, MD,² Mark S. Freedman, MD,³
Frederik Barkhof, MD, PhD,⁴ Paula Dore-Duffy, PhD,¹
Hans Lassmann, MD,⁵ Bruce Trapp, PhD,⁶ Amit Bar-Or, MD,⁷
Imad Zak, MD,⁸ Marilyn J. Siegel, MD,⁹ and Robert Lisak, MD¹

A chronic state of impaired venous drainage from the central nervous system, termed chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI), is claimed to be a pathologic phenomenon exclusively seen in multiple sclerosis (MS). This has invigorated the causal debate of MS and generated immense interest in the patient and scientific communities. A potential shift in the treatment paradigm of MS involving endovascular balloon angioplasty or venous stent placement has been proposed as well as conducted in small patient series. In some cases, it may have resulted in serious injury. In this Point of View, we discuss the recent investigations that led to the description of CCSVI as well as the conceptual and technical shortcomings that challenge the potential relationship of this phenomenon to MS. The need for conducting carefully designed and rigorously controlled studies to investigate CCSVI has been recognized by the scientific bodies engaged in MS research. Several scientific endeavors examining the presence of CCSVI in MS are being undertaken. At present, invasive and potentially dangerous endovascular procedures as therapy for patients with MS should be discouraged until such studies have been completed, analyzed, and debated in the scientific arena.

ANN NEUROL 2010;67:286–290