

# Actualités dans la SEP

---

**Dr Géraldine ANDRODIAS**

Centre de Ressources et de Compétences SEP  
Département Sclérose en plaques, Pathologies de la myéline et Neuro-inflammation  
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France  
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)



*Journée Rhônalpine d'Information sur la SEP, samedi 22 septembre 2018*

# Actualités dans la SEP

- Epidémiologie**
- Physiopathologie
- Clinique
- Diagnostic
- Traitement

# Epidémiologie

- ❑ Maladie fréquente (> **1 personne/1000** en France)  
soit 100.000 patients environ en France
- ❑ 1ère cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune
- ❑ Sex-ratio : **3 femmes pour 1 homme** (*en augmentation*)
- ❑ Age moyen de début : **30 ans**



# Quelles sont les causes de la SEP ? *Facteurs environnementaux*

## La vitamine D

### Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis

K.L. Munger, MSc; S.M. Zhang, MD, ScD; E. O'Reilly, MSc; M.A. Hernán, MD, DrPH; M.J. Olek, DO; W.C. Willett, MD, DrPH; and A. Ascherio, MD, DrPH

NEUROLOGY 2004;62:60–65

Nurses' Health Study I (92.253 femmes suivies entre 1980 et 2000)

Nurses' Health Study II (95.310 femmes suivies entre 1991 et 2001).

Enquête alimentaire prospective, de référence puis tous les 4 ans. Estimation de :

- l'apport total de vitamine D
- l'apport de vitamine D d'origine alimentaire
- l'apport de vitamine D par des suppléments

173 diagnostics de SEP après l'entrée dans la cohorte.

**Résultats :** Tendence pour une association « protectrice » de l'apport total de vitamine D sur le risque de développer une SEP, significative uniquement pour les apports par suppléments  $\geq 400$  UI/jour.

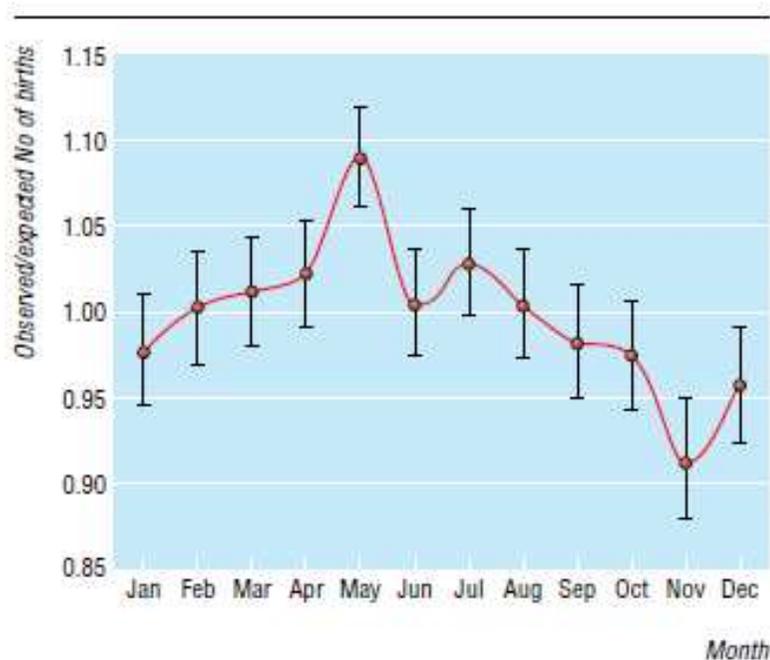
# Quelles sont les causes de la SEP ? *Facteurs environnementaux*

## La vitamine D

### Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study

Cristen J Willer, David A Dymnt, A Dessa Sadovnick, Peter M Rothwell, T Jock Murray, George C Ebers for the Canadian Collaborative Study Group

BMJ 2005;330:120.

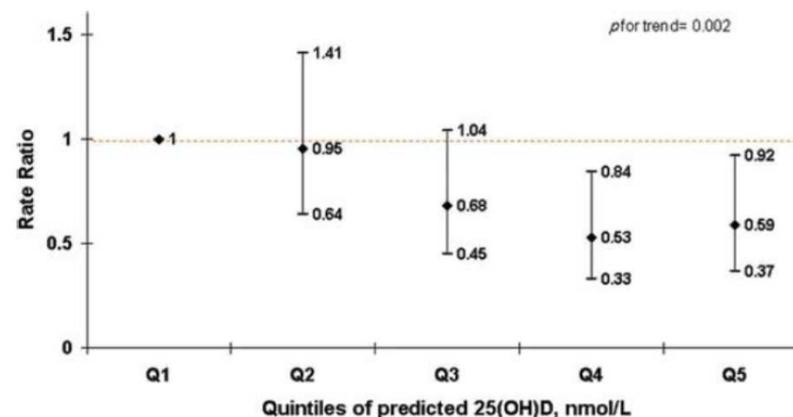


ORIGINAL ARTICLE

### Gestational Vitamin D and the Risk of Multiple Sclerosis in Offspring

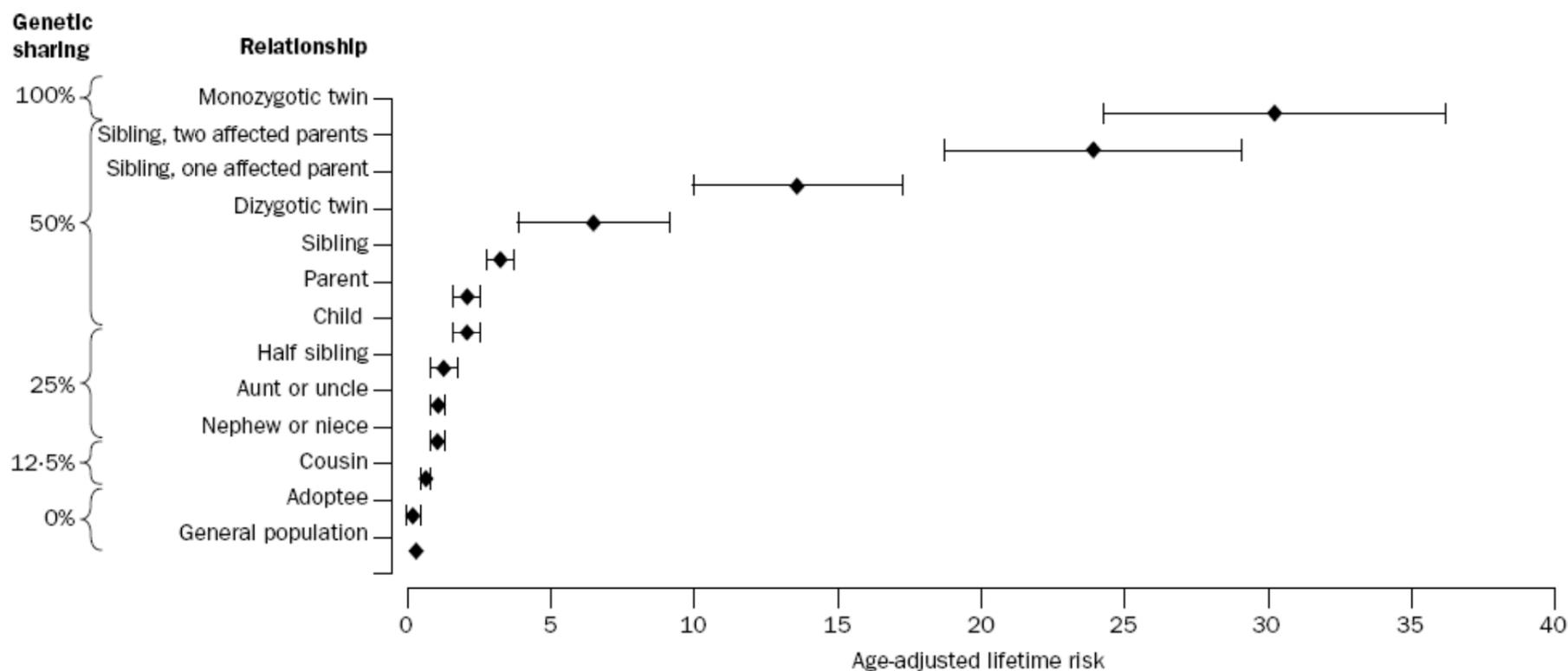
Fariba Mirzaei, MD, MPH, ScD,<sup>1,2</sup> Karin B. Michels, ScD, PhD,<sup>2,3,4</sup> Kassandra Munger, ScD,<sup>1</sup> Eilis O'Reilly, ScD,<sup>1</sup> Tanuja Chitnis, MD,<sup>5</sup> Michele R. Foman, PhD, MS,<sup>6</sup> Edward Giovannucci, MD, ScD,<sup>1,2,4</sup> Bernard Rosner, PhD,<sup>4,7</sup> and Alberto Ascherio, MD, DPH<sup>1,2,4</sup>

ANN NEUROL 2011;70:30-40

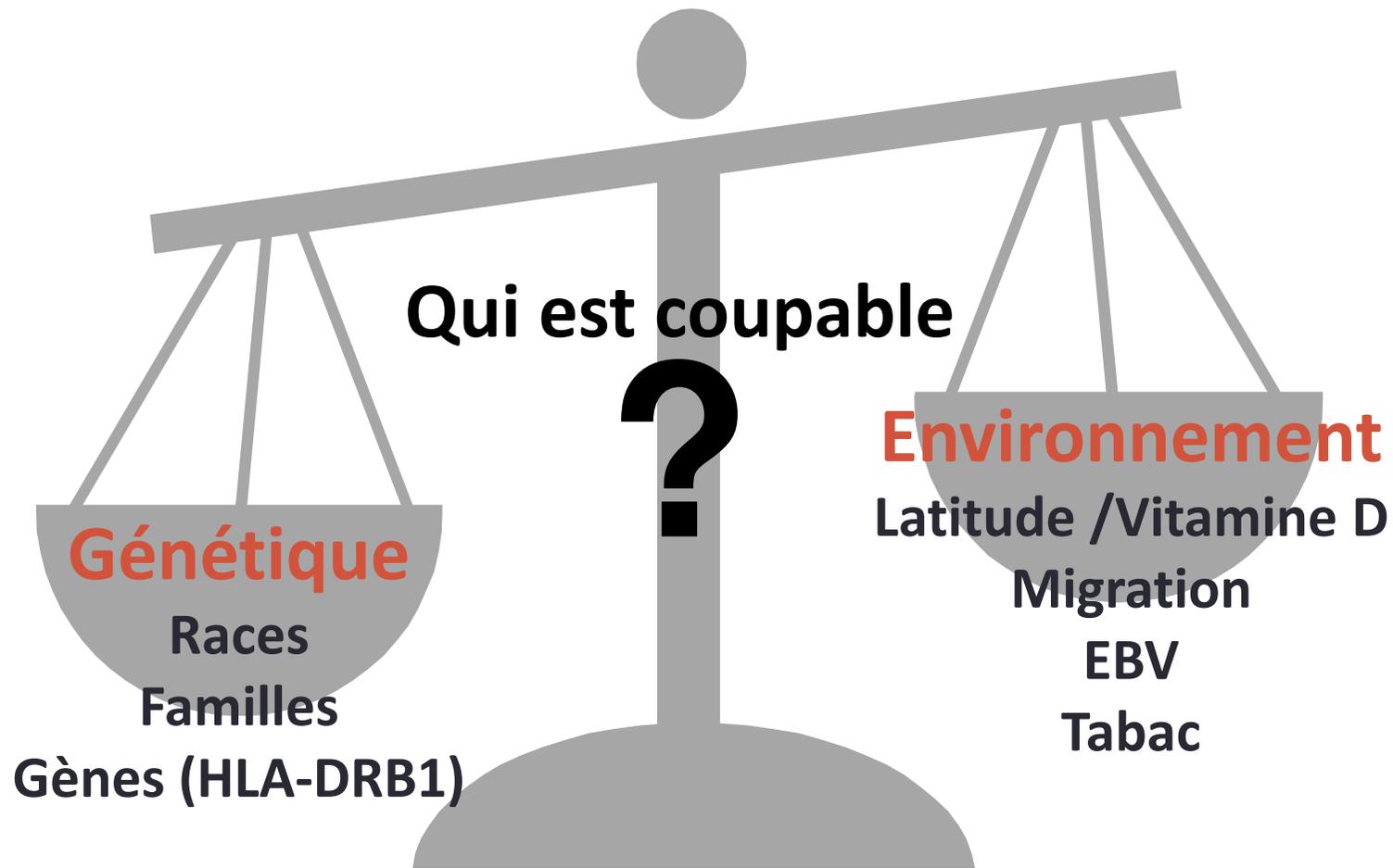


# Quelles sont les causes de la SEP ? *Facteurs génétiques*

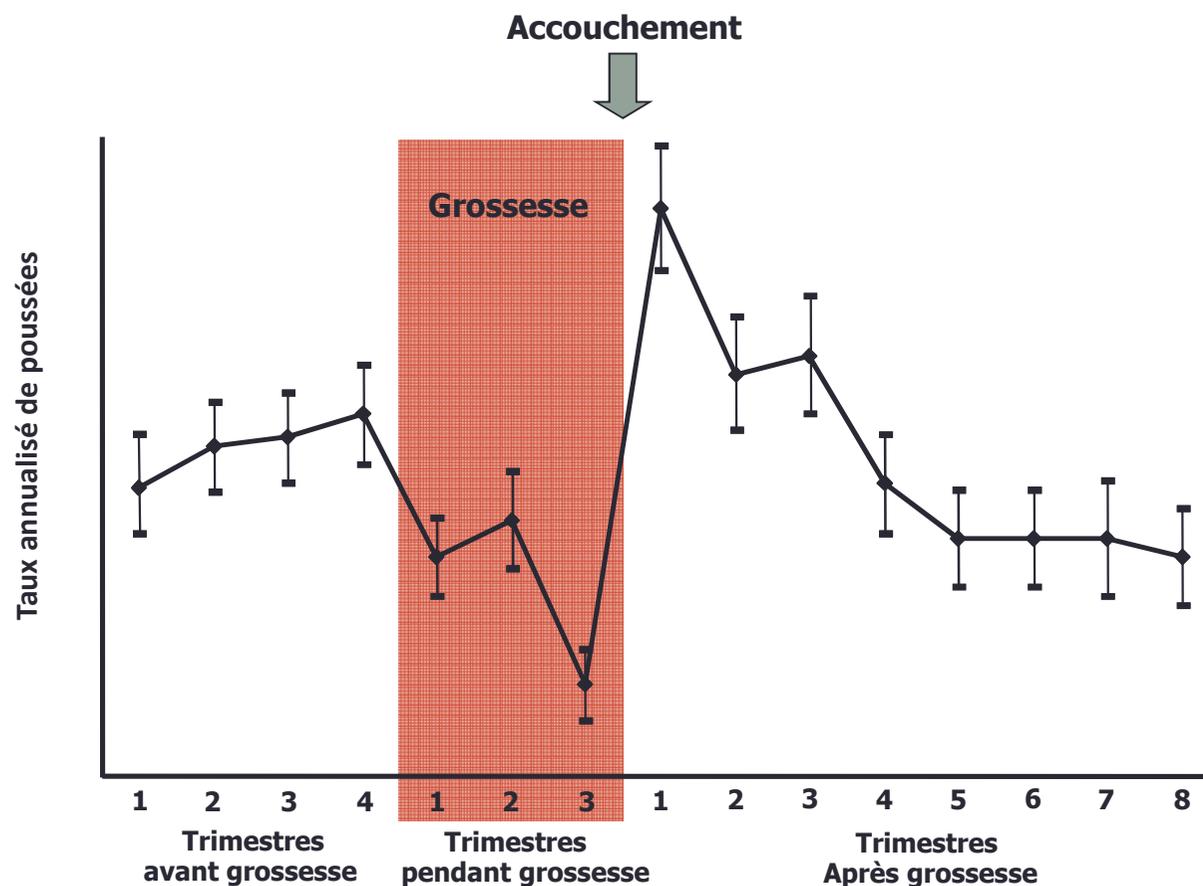
Lancet 2002; 359: 1221-31



# La SEP : une maladie multifactorielle



## Grossesse



DOI: 10.1093/brain/awh152

Brain (2004), 127, 1353–1360

### Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse

Sandra Vukusic,<sup>1</sup> Michael Hutchinson,<sup>5</sup> Martine Hours,<sup>1</sup> Thibault Moreau,<sup>2</sup>  
 Patricia Cortinovis-Tourmiaire,<sup>3</sup> Patrice Adeleine,<sup>4</sup> Christian Confavreux<sup>1</sup> and the Pregnancy In  
 Multiple Sclerosis Group\*

# Vaccins

## The New England Journal of Medicine

---

© Copyright, 2001, by the Massachusetts Medical Society

---

VOLUME 344

FEBRUARY 1, 2001

NUMBER 5

---



### VACCINATIONS AND THE RISK OF RELAPSE IN MULTIPLE SCLEROSIS

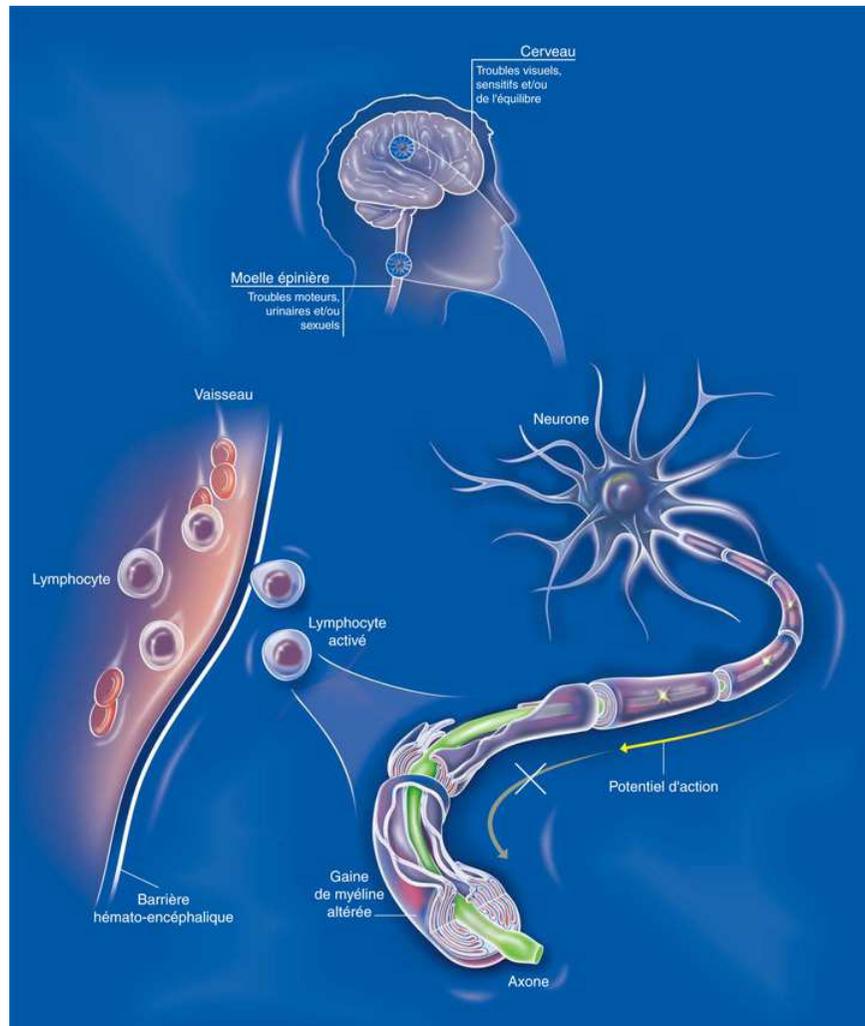
CHRISTIAN CONFAVREUX, M.D., SAMY SUISSA, PH.D., PATRICIA SADDIER, M.D., PH.D., VALÉRIE BOURDÈS, M.D., M.P.H.,  
AND SANDRA VUKUSIC, M.D., FOR THE VACCINES IN MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP\*

### HEPATITIS B VACCINATION AND THE RISK OF MULTIPLE SCLEROSIS

ALBERTO ASCHERIO, M.D., DR.P.H., SHUMIN M. ZHANG, M.D., Sc.D., MIGUEL A. HERNÁN, M.D., DR.P.H.,  
MICHAEL J. OLEK, M.D., PAUL M. COPLAN, Sc.D., KIMBERLY BRODOVICZ, M.P.H.,  
AND ALEXANDER M. WALKER, M.D., DR.P.H.

# Actualités dans la SEP

- Epidémiologie
- Physiopathologie**
- Clinique
- Diagnostic
- Traitement



- 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**

# Actualités dans la SEP

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Clinique**
- Diagnostic
- Traitement

# Deux évènements de base

- **La poussée**

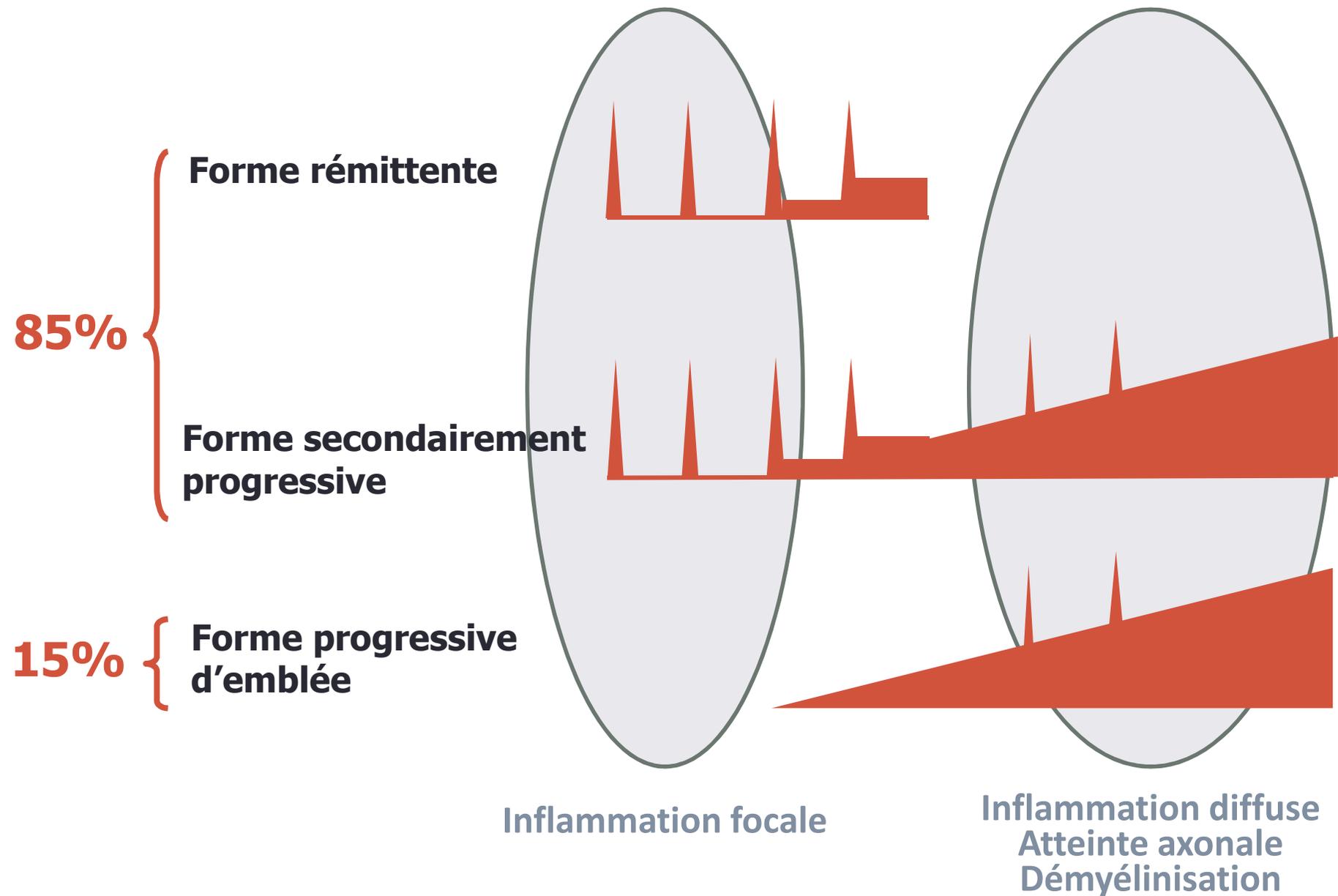
Apparition de nouveaux symptômes neurologiques, réapparition ou aggravation d'anciens symptômes, de manière subaiguë, pendant plus de 24 heures.

Une poussée tous les deux ans en moyenne

- **La progression**

Aggravation continue des symptômes sur une période d'au moins 6 mois, indépendamment des poussées.

## Les formes évolutives (Classification de Lublin et Reingold - 1996)



## 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



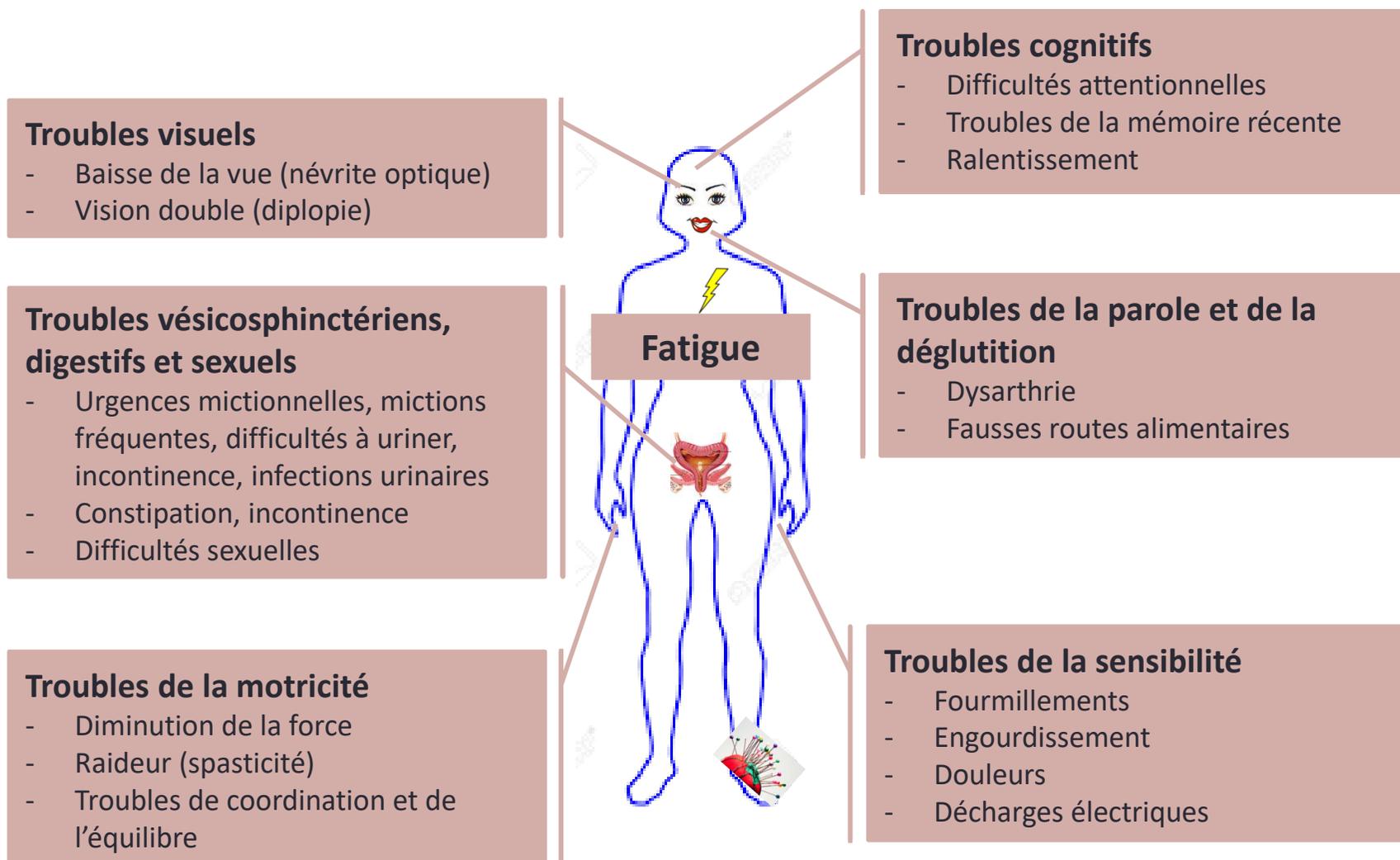
### *De nouveaux concepts*

#### 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.~~

# LES SYMPTÔMES DE LA SEP



# Actualités sur la SEP

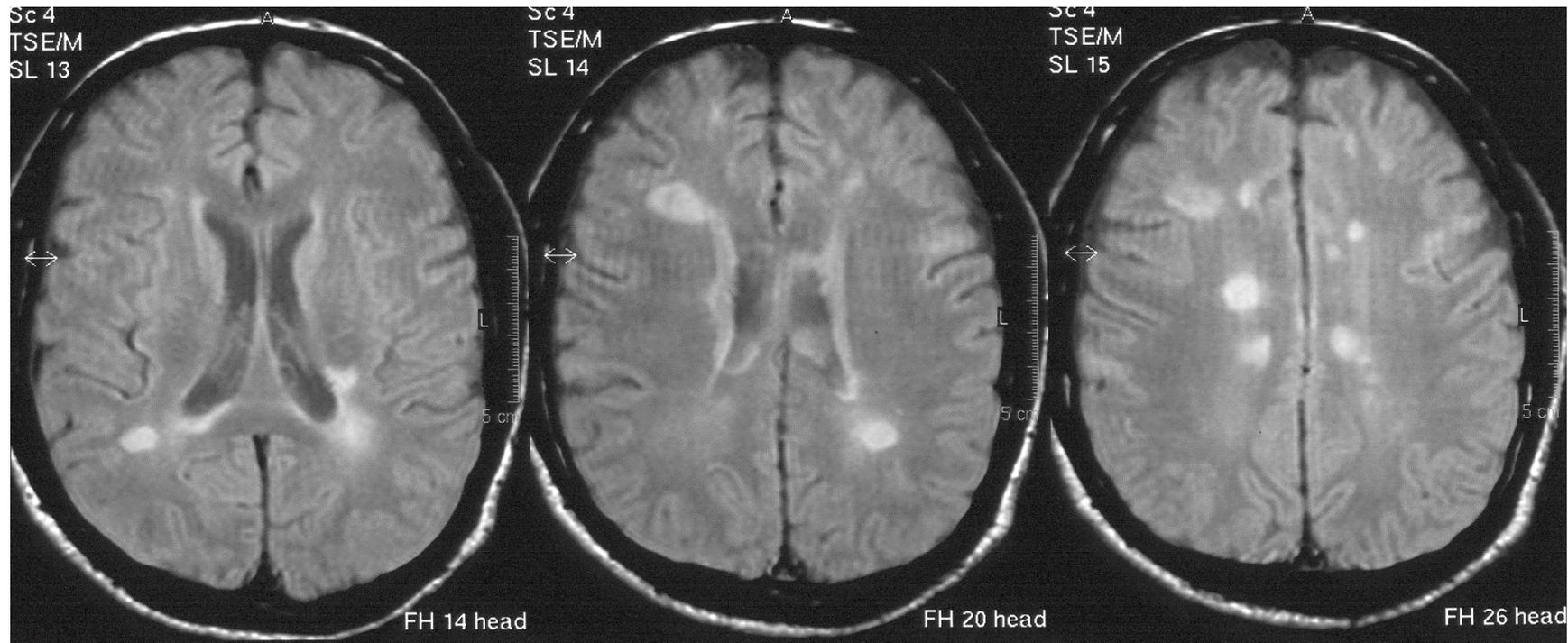
- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Diagnostic**
- Traitement

## Comment fait-on le diagnostic de SEP en 2018 ?

- ❑ Pas de marqueur diagnostique
  
- ❑ Quatre notions fondamentales :
  - ❑ Dissémination dans le temps (DIT)
  - ❑ Dissémination dans l'espace (DIS)
  - ❑ Inflammation du SNC (*ponction lombaire*)
  - ❑ Absence de meilleure explication

## Apport de l'IRM

- ❑ 1<sup>ère</sup> publication : **Lancet 1981**. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. [Young IR](#), [Hall AS](#), [Pallis CA](#), [Legg NJ](#), [Bydder GM](#), [Steiner RE](#)



# Evolution des critères diagnostiques

## *Dissémination dans l'espace*

### Critères de Barkhof (1997)

Au moins 3 des 4 critères suivants :

- 1 lésion T1 Gado+ ou  $\geq 9$  lésions T2
- $\geq 1$  lésion sous-tentorielle
- $\geq 1$  lésion juxtacorticale
- $\geq 3$  lésions périventriculaires

### Critères de Swanton (2006)

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

- Périventriculaire
- Juxtacorticale
- Sous-tentorielle
- Médullaire

# CRITÈRES DE McDONALD RÉVISÉS EN 2017

## DÉMONSTRATION DE LA DIS - IRM

DIS:  $\geq 1$  lésion T2 dans  $\geq 2$  localisations

périventriculaire



corticale



infratentorielle



moelle épinière



*Modifications par rapport aux critères McDonald 2010 :*

- *Pas de distinction entre lésions symptomatiques et asymptomatiques*
- *Les lésions corticales et juxtacorticales peuvent toutes être utilisées*

# CRITÈRES DE McDONALD RÉVISÉS EN 2017

## DÉMONSTRATION DE LA DIT - IRM

La **DIT** peut être démontrée par :

- La présence simultanée de lésions réhaussées et non réhaussées par le gadolinium à n'importe quel moment

**OU**

- Une nouvelle lésion hyperintense T2 ou une lésion réhaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, en comparaison à un examen de référence, indépendamment du moment de la réalisation de cette IRM de référence

*Modification par rapport aux critères de McDonald 2010 : pas de distinction entre lésions symptomatiques et non symptomatiques*

## 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 (ponction lombaire)</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 (ponction lombaire)</b>

# Actualités sur la SEP

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Traitement**

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

- Fonction de la gêne fonctionnelle engendrée par la poussée
  - Soit abstention thérapeutique
  - Soit « **flash** » de **méthylprednisolone**
  - 1 g de SOLUMEDROL<sup>®</sup> IV par jour pendant 3 jours
  - +/- Relais per os
- **Le flash de corticoïdes permet une récupération plus rapide, mais pas meilleure à moyen ou long terme. Ce n'est pas une urgence thérapeutique.**
- Possibilité de réaliser le flash de corticoïdes à **domicile**
  - Si 1<sup>er</sup> flash réalisé en milieu hospitalier
  - En l'absence de contre-indication
- Possibilité d'administration **par voie orale** : étude COPOUSEP (*Lancet 2015*)

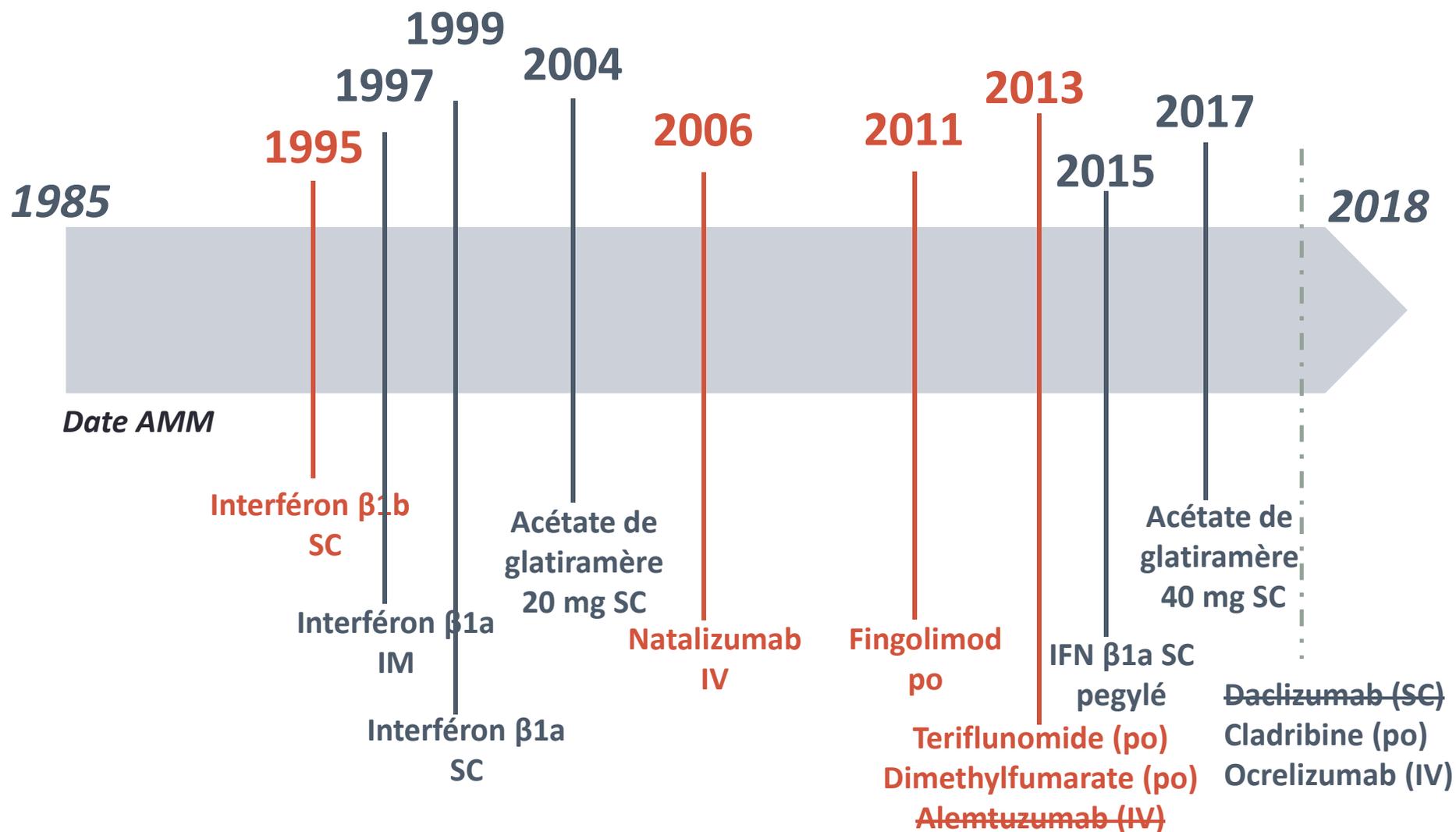
1. Traitement des poussées
- 2. Traitement de fond**
3. Traitement des symptômes

# Traitements de fond des formes rémittentes

## Objectifs

- Prévenir la survenue des poussées
- Prévenir ou freiner la progression du handicap

## Arrivée des traitements de fond



## Les traitements de fond en 2018

3<sup>ème</sup> ligne

Mitoxantrone (**ELSEP<sup>®</sup>**, **NOVANTRONE<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**) (2016))

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)  
~~Dacriluzumab (**ZINBRYTA**) (2017 ? 2018?)~~  
 Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

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

### 1. Les 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**<sup>®</sup> (PegIFN $\beta$ 1a) : 125 mg, SC, 1 inj/15 jours

**Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées à 2 ans**

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

Pas de CI pendant la grossesse

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

### 2. Acétate de glatiramere (COPAXONE®)

20 mg, sous-cutané, 1 fois par jour

Ou 40 mg SC 3/semaine

**Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées à 2 ans**

Effets indésirables :

réactions cutanées aux points d'injection

lipodystrophie

sensation de striction thoracique (rare)

allergie

Pas de surveillance biologique, pas de CI pendant la grossesse

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

## 3. Teriflunomide (AUBAGIO®)

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

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

### 3. Teriflunomide (AUBAGIO®)

**14 mg, par voie orale, 1 fois par jour**

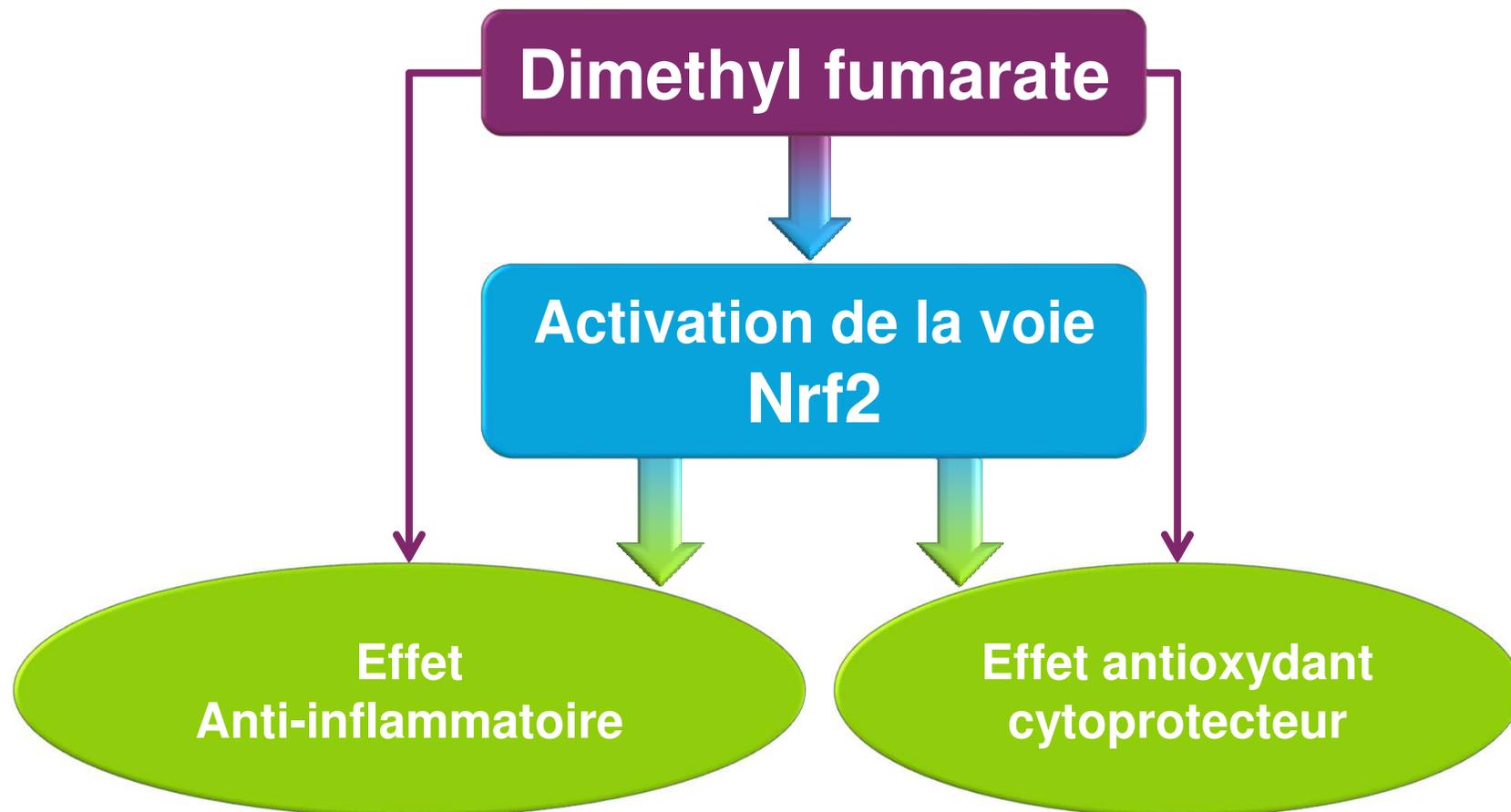
#### **Effets indésirables :**

- perturbation du bilan hépatique
- amincissement transitoire des cheveux
- nausées, diarrhées transitoires
- réactions allergiques cutanées
- tératogénicité potentielle → procédure d'élimination accélérée

#### **Surveillance biologique**

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

### 4. Dyméthylfumarate (TECFIDERA®) = immunomodulateur



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

### 4. Dyméthylfumarate (TECFIDERA<sup>®</sup>)

1 gélule de 240 mg 2 fois par jour pendant les repas

Réduction du taux de poussées d'environ 50%

85% de réduction du nombre de nouvelles lésions T2 sur l'IRM

Effets indésirables :

Flush

Troubles gastro-intestinaux

Lymphopénie (5 cas de LEMP)

Surveillance biologique

## Les traitements de fond en 2018

3<sup>ème</sup> ligne

Mitoxantrone (**ELSEP<sup>®</sup>**, **NOVANTRONE<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**) (2018 ?)  
 Cladribine (**MAVENCLAD**) (2018 ?)  
*Hors AMM : Rituximab (**MABTHERA**) (2016))*

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)  
~~Dacriluzumab (**ZINBRYTA**) (2017 ? 2018?)~~  
*Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate*

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

### 1. Natalizumab (TYSABRI ®)

Anticorps monoclonal anti-intégrine

300 mg en **intra-veineuse**/4 semaines (uniquement en milieu hospitalier)

Réduction de 60 à 70% de la fréquence des poussées à 1 et 2 ans.

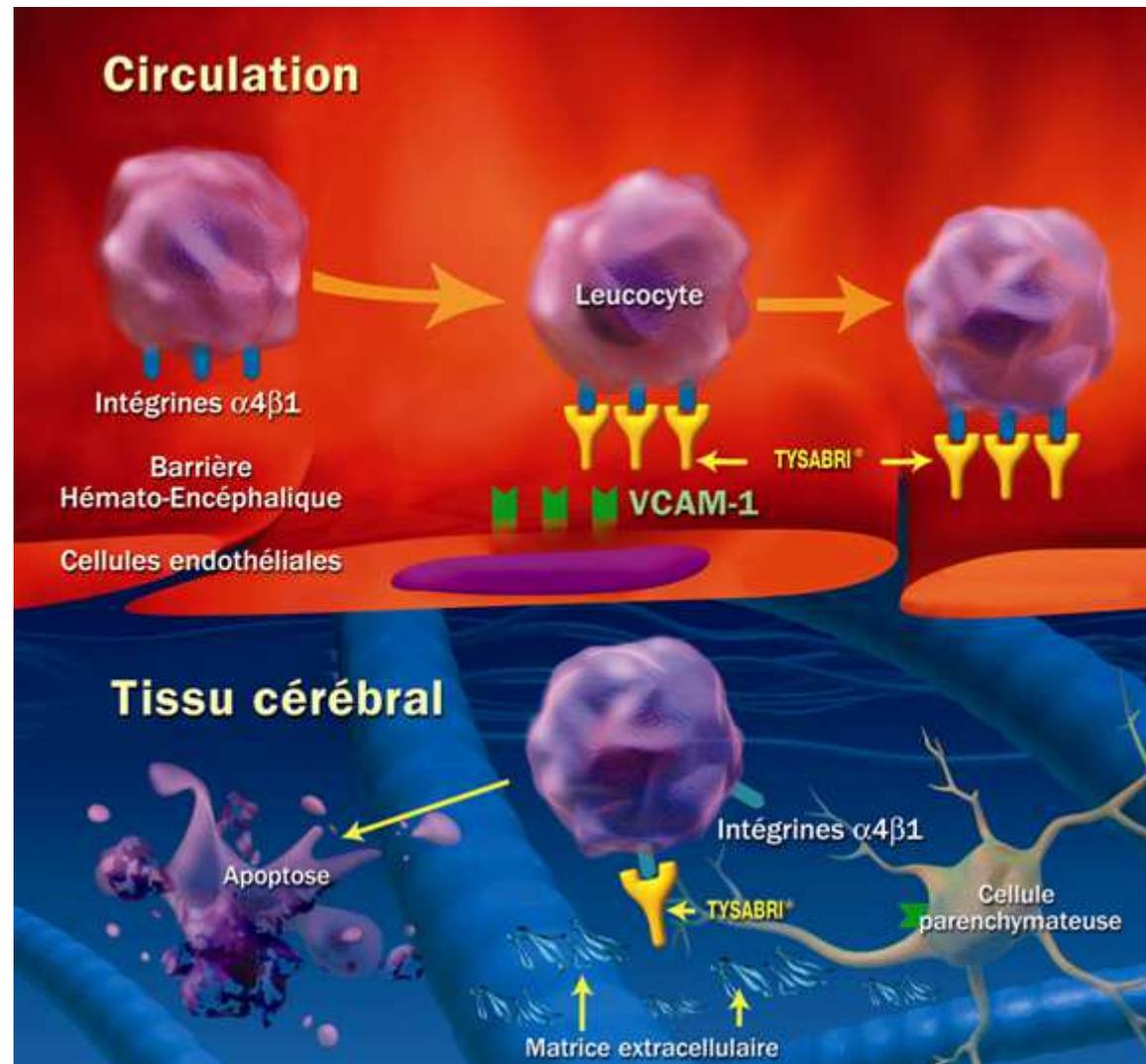
Effets indésirables :

allergies (4%)

anticorps neutralisants persistants (6%)

infections opportunistes (LEMP: 4/1000)

## Natalizumab – Mécanisme d'action



## LEMP et natalizumab

Au 5 septembre 2018:

- **190 000 patients** exposés au TYSABRI
- **795 cas de LEMP confirmés** chez des patients traités par TYSABRI, ce qui correspond à une incidence globale de **4,16 /1000**

- Identification de 3 facteurs de risque de LEMP associés à TYSABRI :

**1. Durée de traitement par TYSABRI (> 2 ans)**

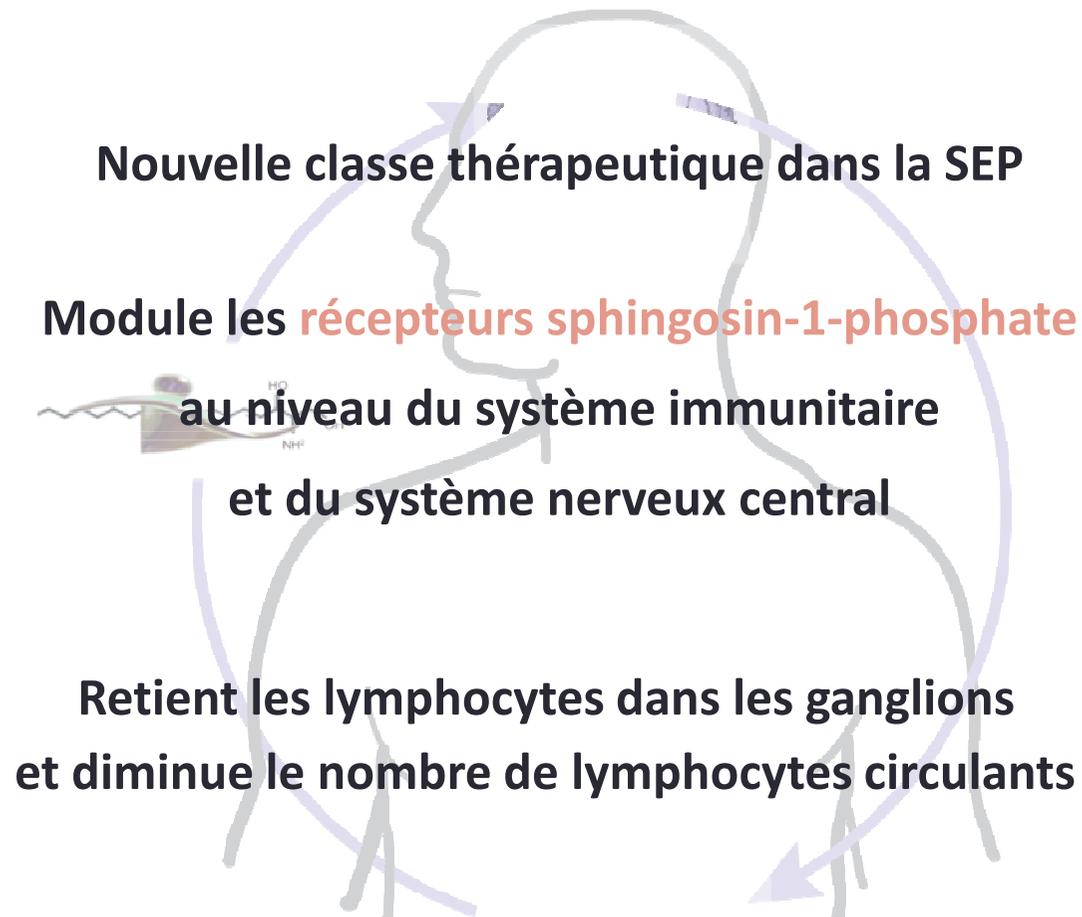
**2. Traitement antérieur par immunosuppresseur**

**3. Présence d'anticorps anti-virus JC/Index**

Stratification du risque de LEMP en fonction de ces 3 facteurs

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

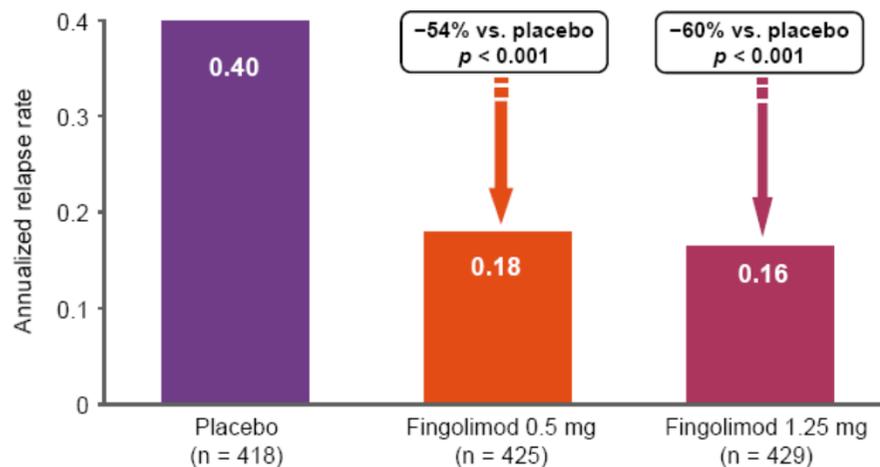
## 2. Fingolimod - Gilenya ®



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

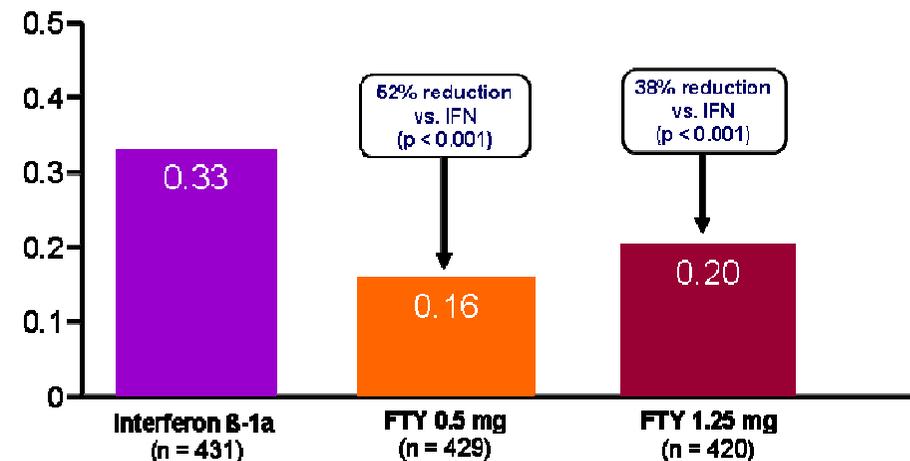
## Fingolimod - Gilenya®

### FREEDOMS (24 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

### TRANSFORMS (12 mois)



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

## Fingolimod - Gilenya ®

1 cp de 0,5 mg/j

**Première prise à l'hôpital** avec surveillance TA, FC, ECG pendant 6 heures

**Effets secondaires :**

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

**HTA**

**Cytolyse hépatique**

**Œdème Maculaire** (0.4%)

**Infections** : HSV, VZV, cryptococcose, LEMP (19 cas)

**Lymphopénie**

**Tératogénicité potentielle**

# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne à venir ?

## Ocrelizumab - Ocrevus®

**Ac anti CD 20 : Ac anti Lymphocytes B**

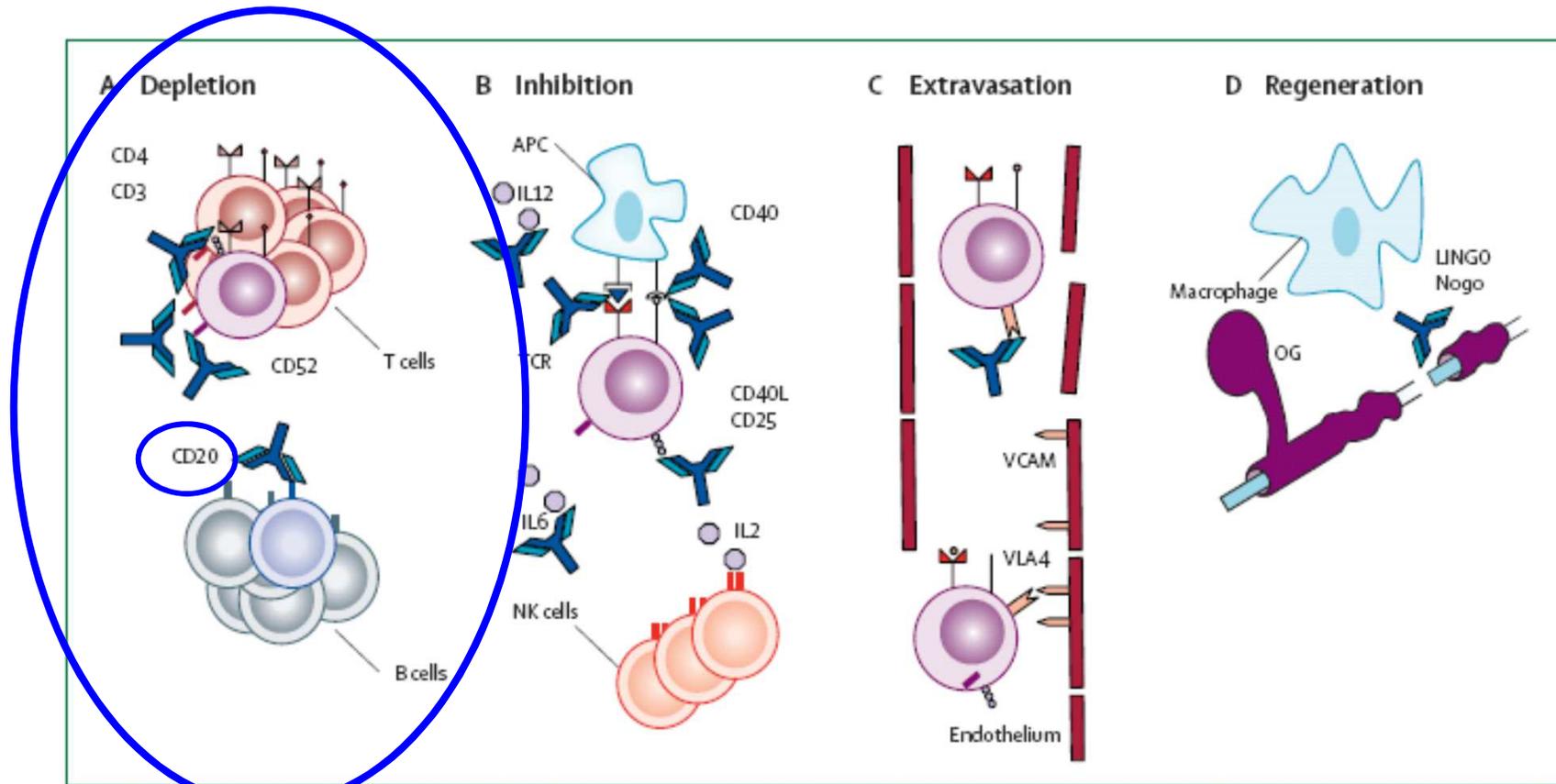
**Diminution du taux annualisé de poussées de 46 % / IFN**

**1 cycle de perfusion tous les 6 mois en milieu hospitalier**

***AMM Européenne 12/01/2018 : traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente active, définie par des éléments cliniques et d'imagerie***

# Ocrelizumab

## AC anti CD20



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne à venir ?

## Ocrelizumab - Ocrevus®

### Effets secondaires :

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage

Infections pulmonaires, ORL

*Cancers ?*

# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne à venir ?

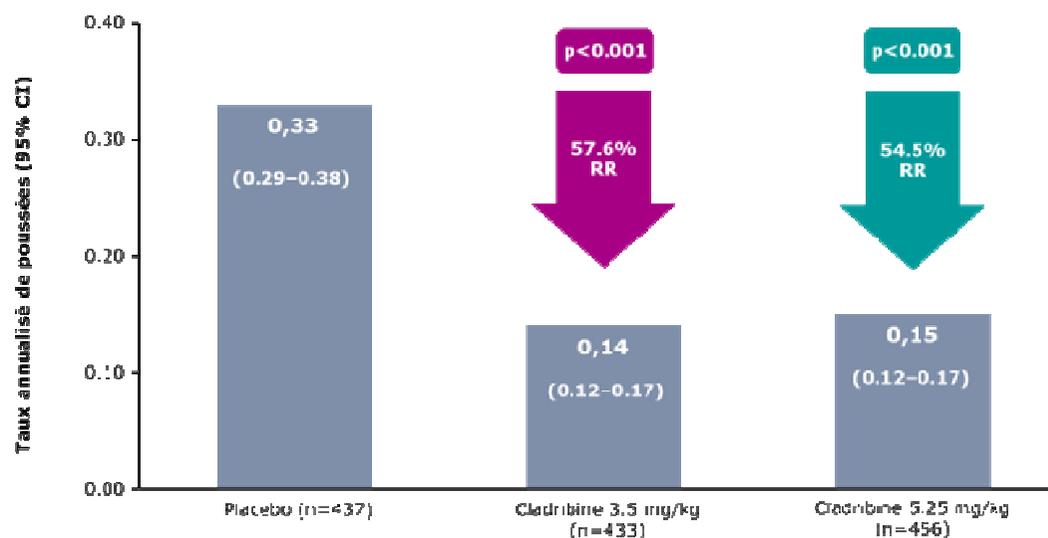
## Cladribine – Mavenclad ®

- Cible de manière sélective et périodique les **lymphocytes T et B**
- **Per os**  
**2 cycles de traitement à 1 an d'écart**  
Chaque cycle est composé de 4 à 5 jours de traitement à 1 mois d'écart
- Effets secondaires : lymphopénie  
infections (HSV, VZV)  
cancers ?

# Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne à venir?

## Cladribine – Mavenclad®

- Le taux annualisé de poussées à 96 semaines était significativement réduit dans les deux groupes cladribine comprimés comparé au groupe placebo (0.14 dans le groupe cladribine comprimés 3.5 mg/kg et 0.15 dans le groupe cladribine comprimés 5.25 mg/kg, vs. 0.33 dans le groupe placebo), pour une réduction relative de 57.6% et 54.5% respectivement;  $p < 0.001$  pour les deux comparaisons.



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

# Les traitements de 3<sup>ème</sup> ligne

## 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)

## Et la recherche ?

- Siponimod** dans les formes progressives
- Ibudilast** : données IRM
- Clémastine** : données PEV
- Traitements pro-myélinisants : **anti-LINGO**

# SEP PROGRESSIVES

---

# Traitement de fond des SEP progressives

- **Hors AMM** : immunosuppresseurs per os ou IV
- *Bolus mensuels de corticoïdes*
- **Ocrelizumab - Ocrevus<sup>®</sup>** (*AMM 01/2018 mais problème de remboursement*)
- *Rituximab – hors AMM*
- **Biotine, vit B 8 - Qizenday<sup>®</sup>** (*ATU*)

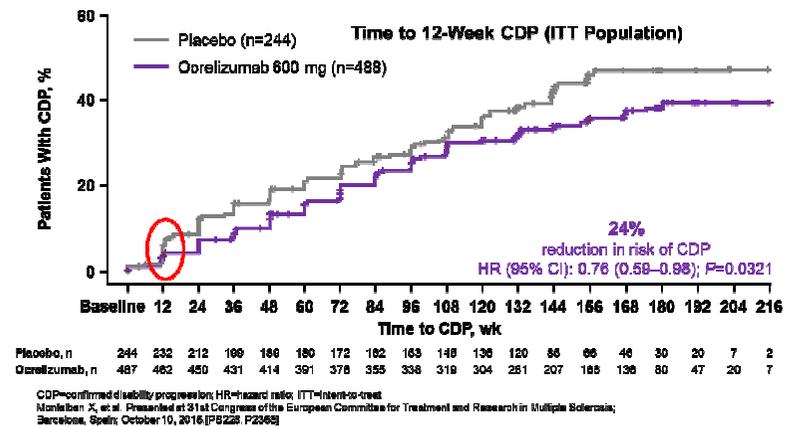
# Les traitements des SEP progressives

## Rituximab – Mabthera® hors AMM Ocrelizumab - Ocrevus®

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\*



# 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.

# Traitement de fond des SEP progressives

## Biotine - Qizenday® en ATU

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

**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** : Perturbation des bilans biologiques ++  
*Poussée ?*

## 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

## Comment choisir un traitement de fond de 1<sup>ère</sup> ligne ?

- Pas de preuve de différence d'efficacité à ce jour
- Discussion au cas par cas avec le patient :

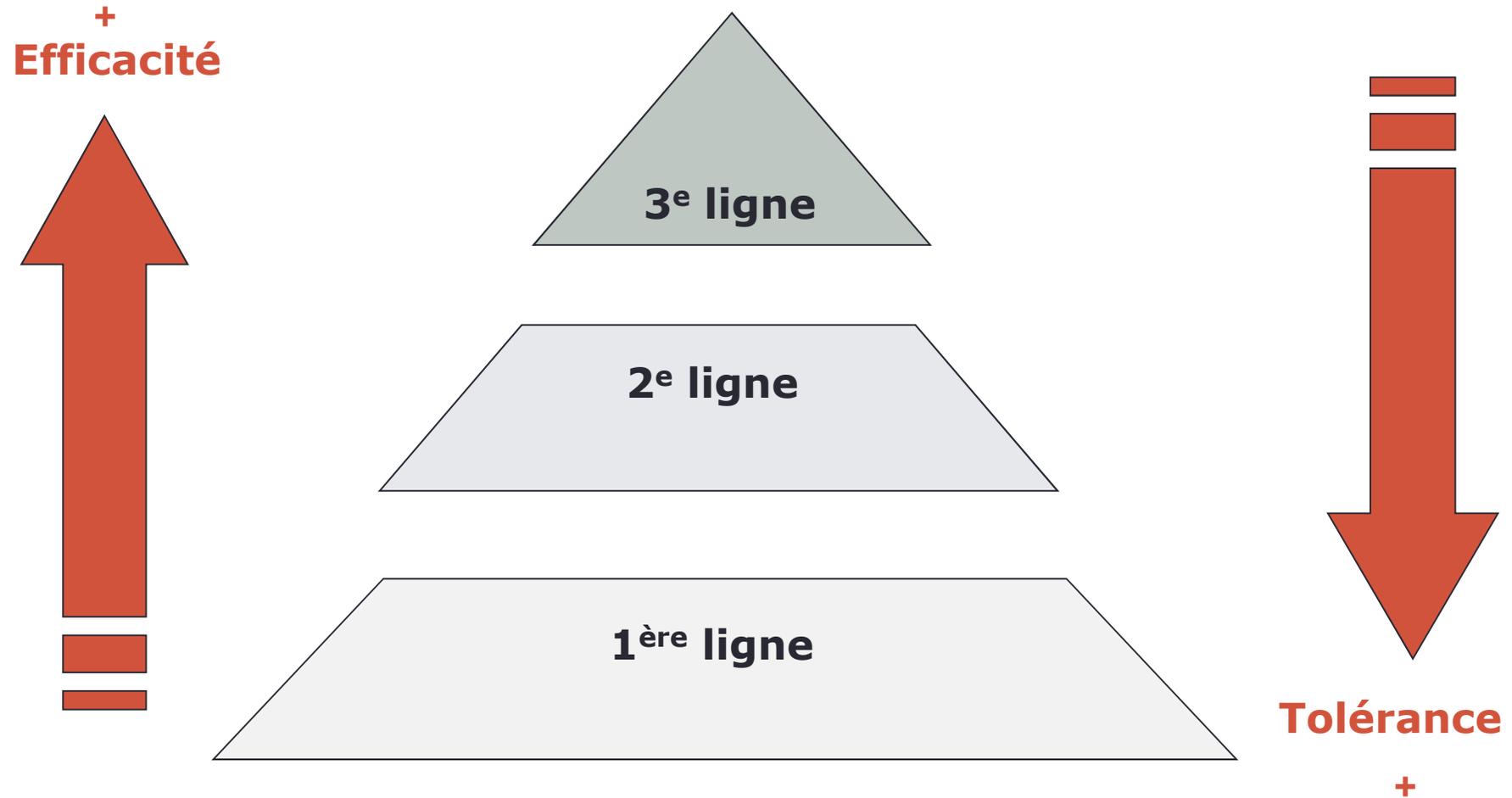
### Immunomodulateurs injectables

- Sécurité à long terme
- Projet de grossesse
- Mais effets indésirables
- Contraintes liées à l'injection

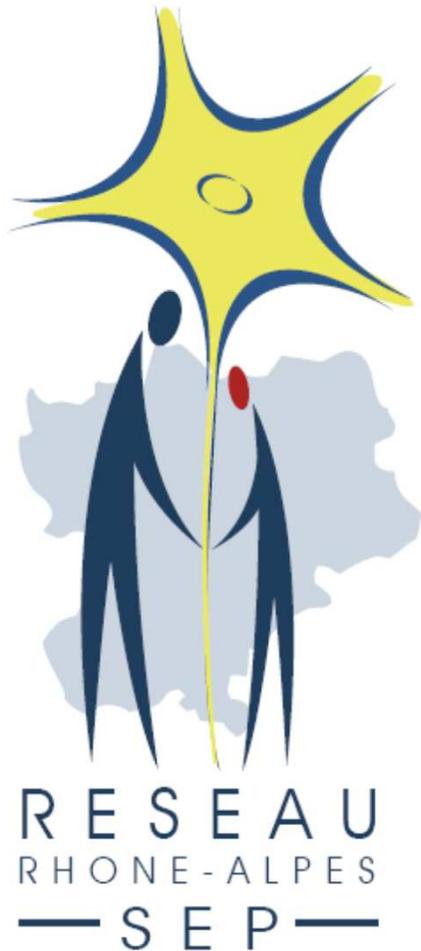
### Traitements per os

- Administration per os
- Manque de données à long terme
- Projet de grossesse
- Surveillance biologique
- Effets secondaires

# Stratégies thérapeutiques



# Réunion de concertation



## Objectifs :

- Discuter de dossiers difficiles
- Diagnostic
- Traitement

# Les traitements de la SEP

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

## Les traitements symptomatiques

- Spasticité
- Douleur
- Troubles sphinctériens
- Troubles sexuels
- Fatigue
- Troubles neuropsychologiques
- Troubles psychologiques

# Les traitements des symptômes

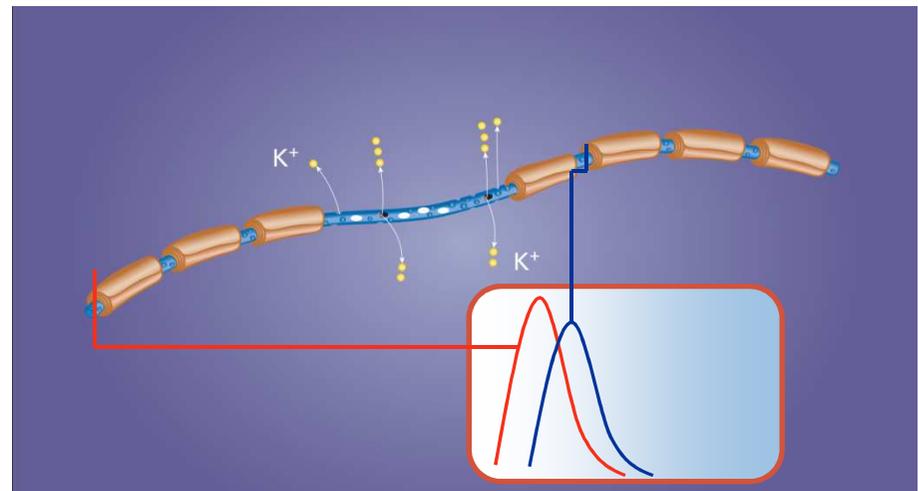
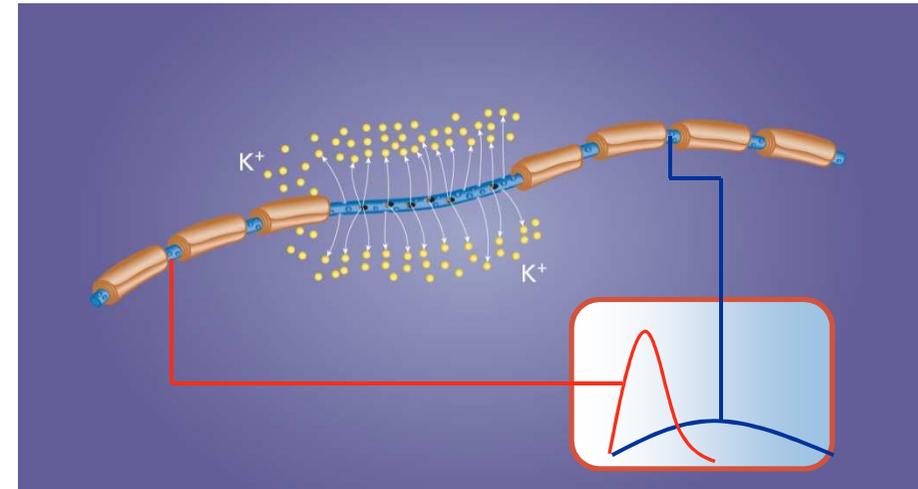
- **Spasticité**
  - LIORESAL<sup>®</sup>, DANTRIUM<sup>®</sup>, benzodiazépines
  - Kinésithérapie
  - SATIVEX ?
- **Troubles sensitifs, douleurs** : antidépresseurs, antiépileptiques
- **Troubles urinaires**
  - Hyperactivité vésicale : CERIS<sup>®</sup>, DITROPAN<sup>®</sup>, VESICARE<sup>®</sup>
  - Hyperactivité du sphincter : XATRAL<sup>®</sup>, OMIX<sup>®</sup>, JOSIR<sup>®</sup>
  - Autosondages urinaires
  - Traitement des infections urinaires symptomatiques

# Les traitements des symptômes

- **Constipation**  
Conseils hygiéno-diététique (boissons suffisantes, régime riche en fibres)  
Laxatifs : DUPHALAC<sup>®</sup>, MOVICOL<sup>®</sup>, FORLAX<sup>®</sup>.  
Suppositoires : EDUCTYL<sup>®</sup>  
MESTINON<sup>®</sup>
- **Troubles sexuels**  
VIAGRA<sup>®</sup>, CIALIS<sup>®</sup>, LEVITRA<sup>®</sup>  
Injections intra-caverneuses : EDEX<sup>®</sup>
- **Fatigue**  
amantadine (MANTADIX<sup>®</sup>), Modafinil (MODIODAL<sup>®</sup>)  
anti-dépresseurs (PROZAC<sup>®</sup>)  
rééducation/réentraînement à l'effort  
Thérapies cognitivo-comportementales, méditation...

## Fampridine - FAMPYRA<sup>®</sup>

- Les fibres nerveuses démyélinisées perdent leur capacité à conduire efficacement les potentiels d'action par fuites potassiques
- La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques
- En améliorant la formation du potentiel d'action, Fampyra<sup>®</sup> pourrait améliorer la conduction dans le SNC



# Fampridine - FAMPYRA<sup>®</sup>

- **Deux prises par jour**
- **Contre-indications**
  - Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie
  - Patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère
  - Utilisation concomitante de médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques : glucophage, avlocardyl et certains anti-arythmiques
- **Prescription initiale limitée à 2 semaines** et réévaluation par le médecin ou le kinésithérapeute pour poursuite ou non du traitement

## Dérivé cannabinoïde- Sativex®

*Pas de commercialisation en France...*



# La prise en charge des patients en 2018

- ❑ Un arsenal thérapeutique riche pour les formes à poussée
- ❑ Un espoir dans les formes progressives
- ❑ Amélioration des traitements symptomatiques
  - ❑ Douleur
  - ❑ Toxine botulique
- ❑ Meilleure prise en compte des symptômes « invisibles »
  - ❑ Fatigue
  - ❑ Troubles cognitifs
- ❑ Prise en charge globale et multidisciplinaire (Réseaux SEP)
- ❑ Education thérapeutique du patient (ETP)

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

