



Traitements de la SEP

Journée Rhônalpine annuelle

23/10/2010



Les traitements de la SEP

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



LE TRAITEMENT DES POUSSEES



- **Définition**

Apparition de nouveaux symptômes neurologiques, réapparition ou aggravation d'anciens symptômes, de manière subaiguë, pendant plus de 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'infection.

Une poussée tous les deux ans en moyenne

Dissociation anatomoclinique ou clinicoradiologique

« *MS never sleeps* »



Corticoïdes et poussées

Intéret d'une corticothérapie dans les poussées de SEP ?

Quelle ***dose*** ?

Quelle ***voie*** d'administration ? IV, PO ?

Quel ***lieu*** ? Hôpital, domicile ?



Corticoïdes et poussées

Molécules diverses : ACTH, Méthylprednisolone ou Prednisone

Voie d'administration variable : IV / PO / initialement IV puis relais PO.

Doses variables : doses usuelles / fortes doses

Groupes contrôles pas toujours « d'authentiques » groupes placebo,
(ONTT, groupe contrôle recevait seulement un placebo per os
mais pas de placebo par voie IV)

Effectifs faibles et durée d'observation souvent courte

Pas de *critère de jugement* principal standardisé



Corticoïdes IV vs PO vs placebo

Optic Neuritis Treatment Trial ONTT

Beck 1994-1995-1997-2003

n = 134 1g/j IV x 3 j, relai 1mg/kg/j PO x J4-J14

n = 129 1mg/kg/j Prednisone PO x 14j

n = 126 Placebo PO

**→ Amélioration plus rapide
persistante jusqu'à 6 mois
NS à un an**



Corticoïdes PO fortes doses vs IV

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1993;56:1219–1220

1219

SHORT REPORT

Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose

S M Alam, T Kyriakides, M Lawden, P K Newman

Biodisponibilité IV vs PO

Brief Communications

CME

The bioavailability of IV methylprednisolone and oral prednisone in multiple sclerosis

S.A. Morrow, MD; C.A. Stoian, MD, MSc; J. Dmitrovic, MSc; S.C. Chan, PhD; and L.M. Metz, MD, FRCPC

Abstract—Oral prednisone might be a convenient, inexpensive alternative to IV methylprednisolone (IVMP) if the bioequivalent dose was known. We compared the total amount of steroid absorbed after 1250 mg oral prednisone vs 1 gram IVMP in 16 patients with multiple sclerosis (MS). At 24 hours, the mean area under the concentration-time curve (AUC), the main component of bioavailability, did not differ between groups ($p = 0.122$). This suggests that the amount of absorbed corticosteroid is similar after either steroid at these doses.

NEUROLOGY 2004;63:1079–1080

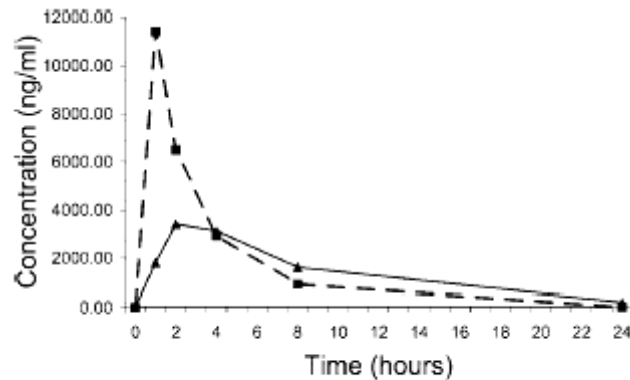


Figure 1. Mean concentration of methylprednisolone (■) and prednisolone (▲) over 24 hours.

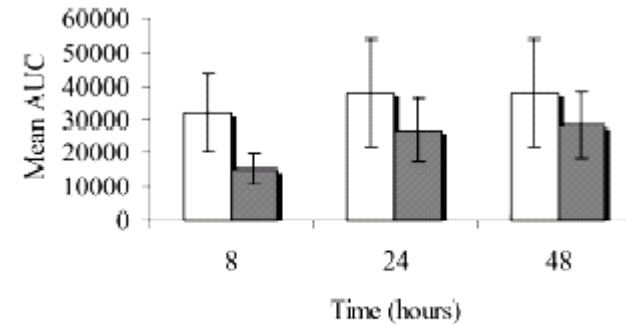


Figure 2. Mean AUC at 8, 24, and 48 hours of IVMP (□) and oral prednisone adjusted for potency (■).



La place des corticoïdes à forte dose par voie orale dans le traitement des poussées de SEP

E. Le Page





COPOUSEP

Corticothérapie Orale dans les POUssées de Sclérose En Plaques

Etude randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de la méthylprednisolone administrée à *forte dose* par *voie orale* ou par *voie intraveineuse* dans le traitement des poussées de sclérose en plaques

Objectif principal :

Evaluer la *non infériorité* de l'efficacité du traitement par Méthylprednisolone à forte dose (1gramme par jour pendant 3 jours) administré par voie orale versus voie intraveineuse, sur la récupération des poussées de SEP à *28 jours* du début du traitement.

Nombre de patients : 200



Hôpital vs domicile

Home versus outpatient administration of intravenous steroids for multiple-sclerosis relapses: a randomised controlled trial

Jeremy Chataway, Bernadette Porter, Afsane Riazi, Dominic Heaney, Hilary Watt, Jeremy Hobart, Alan Thompson

Les flashs de MP IV à domicile pour les poussées de sclérose en plaques ont démontré leur efficacité et leur sécurité lorsqu'ils sont coordonnés par une clinique de la SEP, dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Faisabilité

Sécurité

Diminution des coûts médicaux et non médicaux

Faible effectif

Un seul centre spécialisé

Analyse principale basée sur la satisfaction des patients

Lancet Neurol 2006; 5: 565-71



Conférence de consensus

La sclérose en plaques

Jeudi 7 et vendredi 8 juin 2001

Amphithéâtre Charcot – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Paris

III. QUESTION 2 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES A VISEE ETIOLOGIQUE

III.1. Lors des poussées

- ♦ La **méthylprednisolone** par voie intraveineuse (MP – IV), 1g/j en 3 heures, pendant 3 jours, est bien tolérée et réduit la durée des poussées (3 études de niveau de preuve intermédiaire¹). Aucune étude ne valide le recours à un relais *per os*.
- ♦ Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées.
- ♦ La corticothérapie *per os* n'est pas recommandée.
- ♦ Les échanges plasmatiques peuvent être un recours lors des rares poussées sévères ne répondant pas aux fortes doses de MP – IV (niveau de preuve intermédiaire).



En pratique

- Fonction de la gêne fonctionnelle engendrée par la poussée
 - ✓ Soit abstention thérapeutique
 - ✓ **Soit « flash » de méthylprednisolone**

1 gramme de SOLUMEDROL® IV par jour pendant 3 jours/6j/9j

+/- Relais per os:

Prednisone (Solupred®): 60-40-20 mg/j

ou: Méthylprednisolone (Médrol®): 48-32-16 mg/j

± 10 jours



- Le flash de corticoïdes permet une récupération plus rapide, mais pas meilleure à moyen ou long terme. Ne modifie pas l'évolution de la maladie à long terme.
- Ce n'est pas une urgence thérapeutique.



Plasmaphérèse

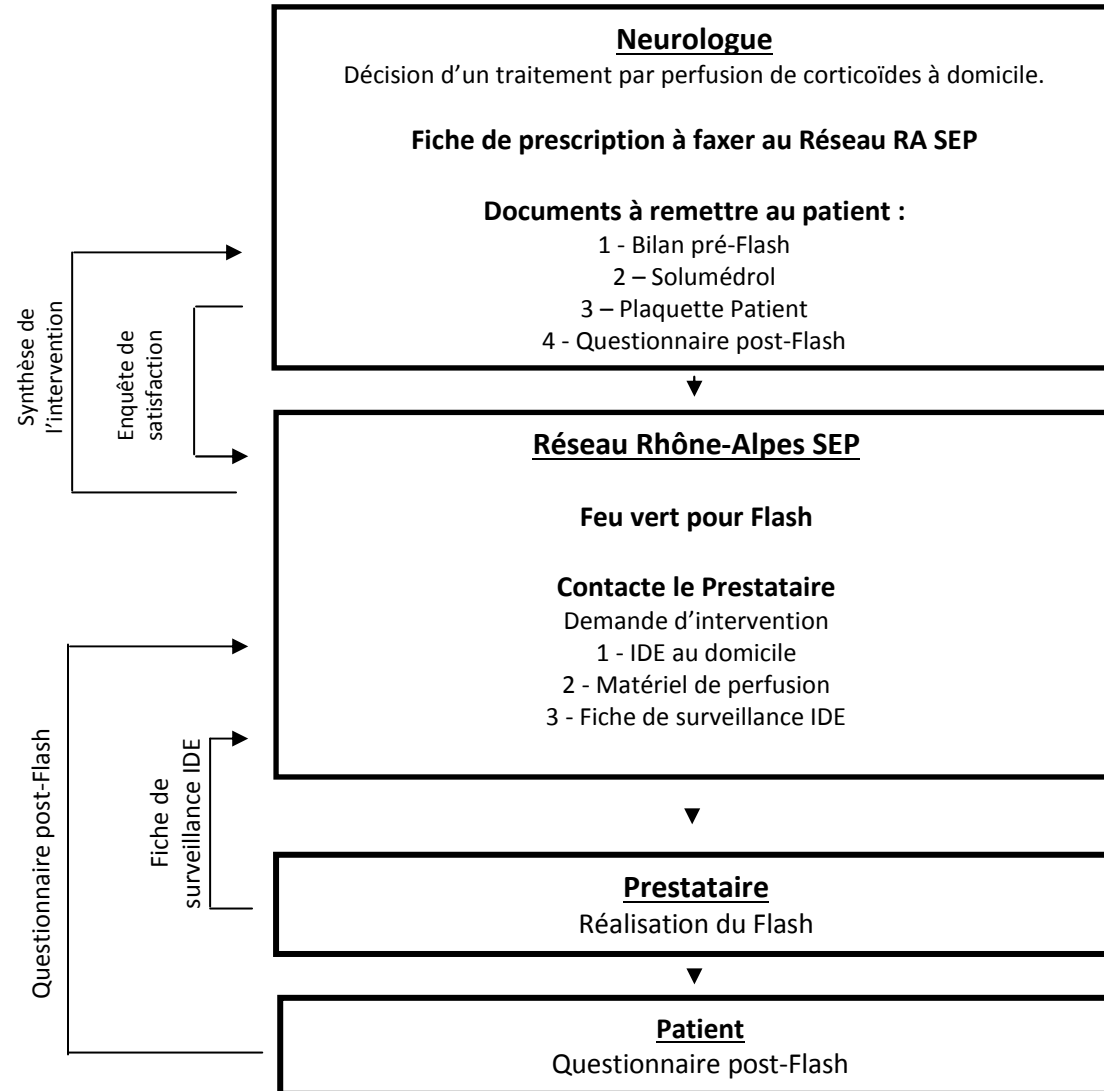
- Réservée dans le traitement des rares cas de symptomatologie grave et fulminante qui ne répondent pas à la corticothérapie intraveineuse.



Flashes à domicile – Réseau Rhône Alpes SEP

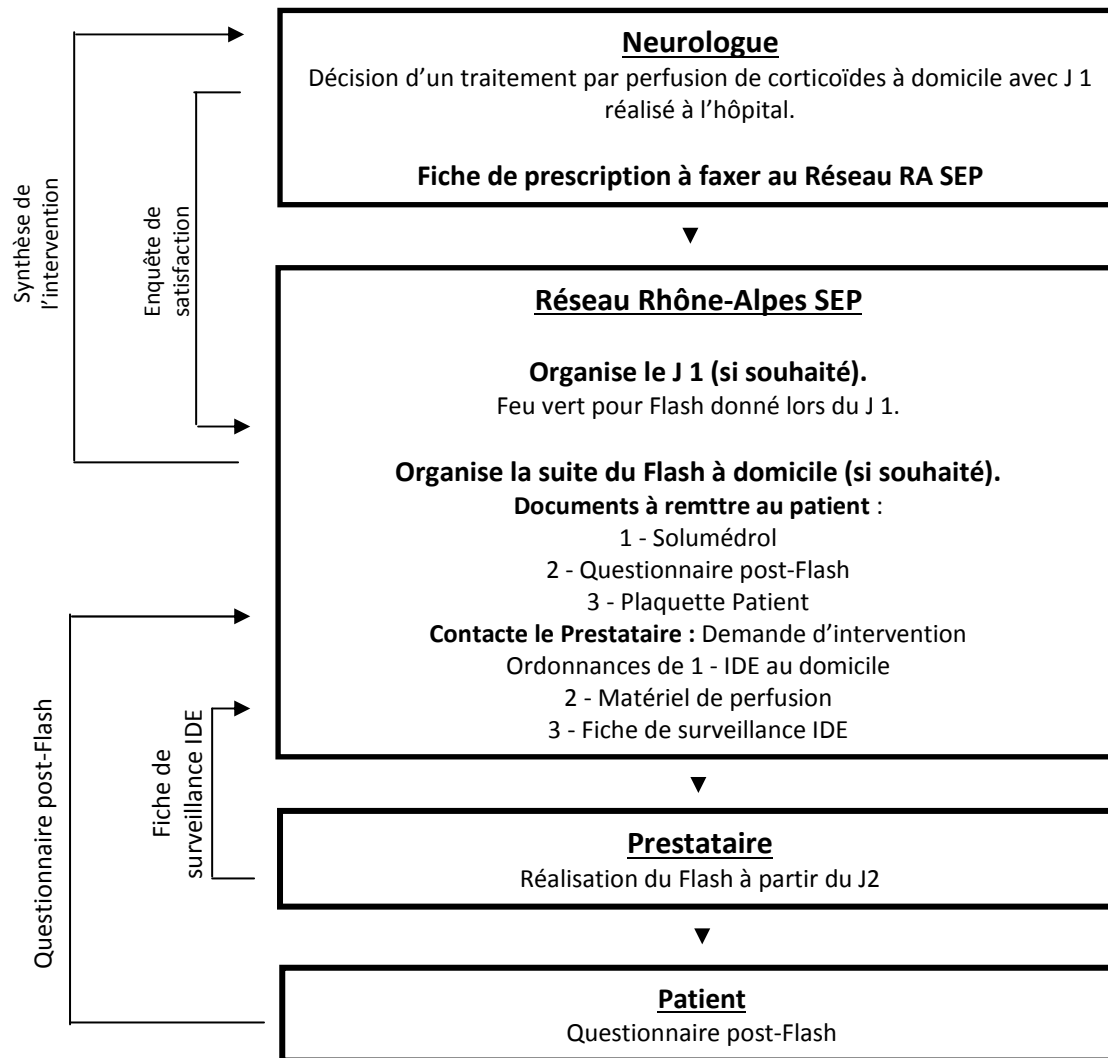


Procédure Perfusion Corticoïdes à Domicile Avec coordination par le Réseau.



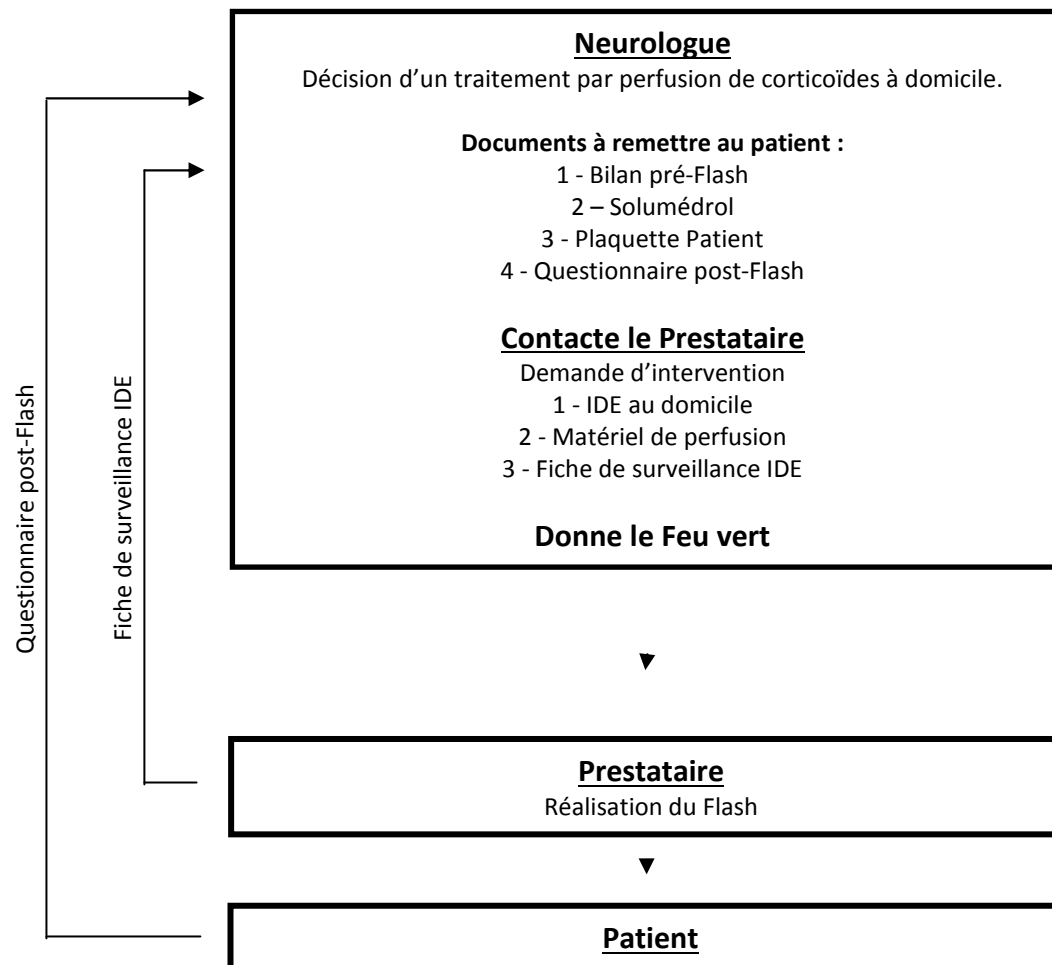


Procédure Perfusion Corticoïdes à Domicile J1 réalisé à l'hôpital, avec coordination par le Réseau.





Procédure Perfusion Corticoïdes à Domicile, Sans coordination par le Réseau.



Traitement des symptômes de la Sclérose en Plaques

La spasticité +/- déficit moteur

- + douleurs, crampes, spasmes
- Aggravée par toute « épine irritative »: infection urinaire, fécalome, ongle incarné, etc.
- Traitement en fonction de la gêne fonctionnelle, approche globale de l'état neurologique.

Rôle de la rééducation (étirements, massages..) +++

- **Médicaments par voie orale:**

- *Action centrale*

- Baclofène (Lioresal®): amélioration objective de la spasticité. Diffuse insuffisamment dans le SNC. Dose variable (en moyenne 1,2 mg/kg/j), jusqu'à 12 cp/j en 3 prises. Effets indésirables: hypotonie, somnolence, troubles mnésiques. CI en cas d'épilepsie.
 - Benzodiazépines: Diazépam (Valium®), Clonazépam (Rivotril®), Tétrazépam (Myolastan®). Effet sédatif.
 - Tizanidine (Sirdalud®). Effets indésirables: hTA, hépatotoxicité, sédation.

- *Action périphérique*

- Dantrolène (Dantrium®). Effet indésirable: hépatotoxicité.

La spasticité +/- déficit moteur

Autres molécules: les cannabinoïdes, les anticonvulsivants, la cyproheptadine, la chlorpromazine, les morphiniques...

Choix: empirique, pas de critères cliniques/paracliniques pour prédire l'efficacité.

Autres voies d'administration:

-intrathécale: pompe à Baclofène

-Injection locale: toxine botulinique (Botox[®], Dysport[®])

Interventions chirurgicales:

- Neurotomie sélective périphérique

- Dreztomie microchirurgicale

Douleurs, paresthésies

- Continues ou paroxystiques
- Traitement médicamenteux:
 - Carbamazépine (névralgie V +++)
 - Autres anticonvulsivants: Neurontin[®], Trileptal[®], Rivotril[®], Lyrica[®]
 - Antidépresseurs: Laroxyl[®], Cymbalta[®]
 - Antalgiques, AINS.
- Thermocoagulation du V
- Electrostimulation transcutanée

Fatigue

- Baisse d'énergie, épuisement...
- Pas de traitement spécifique
 - Hygiène de vie, aménagement du travail....
 - Refroidissement
 - Exercice

 - Amantadine (Mantadix[®]): un antiviral...
 - Modafinil (Modiodal[®]) mais n'est plus accepté
 - 3,4 diaminopyridine ou 4 aminopyridine

Troubles urinaires

- **L'impériosité mictionnelle:** sensation de besoin urinaire intense avec un risque imminent de fuite urinaire
- **La pollakiurie:** augmentation de la fréquence des mictions
- **La dysurie:** difficulté à déclencher la miction, associée ou non à une difficulté à uriner, se traduisant par un jet urinaire discontinu et/ou de faible pression.
- **La sensation de vidage vésical incomplet**
- **L'incontinence urinaire:**
- **Les infections urinaires:** peuvent survenir de façon isolée ou se répéter fréquemment, surtout en cas de vidage vésical incomplet.
- Les différents symptômes urinaires peuvent être **isolés**, mais ils sont le plus souvent **associés** entre eux. Ils peuvent survenir au cours d'une poussée de la maladie ou s'installer de manière insidieuse et progressive.

Troubles urinaires

- **vessie hyperactive** = vessie avec des contractions involontaires qui apparaissent dès qu'une quantité d'urine normale, et parfois même peu importante, s'accumule dans la vessie.
 - pollakiurie
 - incontinence urinaire par impériosité.
- **vessie rétentionniste** = vessie dont la vidange est incomplète à cause de la relaxation incomplète du sphincter, accompagnée ou non de troubles de la contractilité vésicale.
 - dysurie
 - pollakiurie
 - infections urinaires à répétition

Troubles urinaires

- **But du traitement** → assurer la vidange vésicale complète, régulière sans fuites urinaires : amélioration de la qualité de vie et préservation du appareil urinaire.
- **ANTICHOLINERGIQUES** si hyperactivité vésicale : oxybutinine (Ditropan[®]), flavoxate (Urispas[®]), trospium (Ceris[®]) sont les plus utilisés.
- **ALPHA BLOQUANTS** pour essayer de diminuer les résistances urétrales et améliorer la vidange vésicale (Xatral[®], Josir[®], Mecir[®], Omix[®]).

Autres:

- AUTO SONDAGES VESICAUX : utilisation de sondes pré-lubrifiées hydrophiles . Importance +++ car unique moyen sûr d'assurer vidange vésicale et diminuer risques infectieux et détérioration appareil urinaire.
- TOXINE BOTULINIQUE intra-vésicale : résultats ++ pour tableaux d'hyperactivité vésicale mais nécessité d'apprendre les auto-SV au préalable.
- Neuromodulation sacrée ou injection intra vésicale de capsaïcine ou résinefératoxine : indications rares.

Dysfonction intestinale

- Constipation
- Incontinence fécale (parfois par débordement...)
- Régime alimentaire, horaire fixe pour évacuer les selles, laxatifs doux.
- Rééducation ano-périnéale, techniques de biofeedback.
- Bouchons anaux.

Troubles sexuels

- Sexualité ≠ nombre rapports sexuels!!!
- COUPLE: partage du plaisir, sentiments, confiance...
- PARLER ! Sujet tabou, méconnaissance et pudeur de la malade et du personnel soignant.
- Déculpabiliser / tenter faire la part des troubles d'origine neurologique et psychogène;
- Pas de corrélation entre les différents troubles sexuels et l'âge du patient, la durée d'évolution de la Sclérose en Plaques et la sévérité du handicap.
- Evaluation globale.
- Prise en charge sexologique du couple

Troubles sexuels chez l'homme

- troubles de l'érection;
- troubles de l'éjaculation (perte d'éjaculation, éjaculation retardée, éjaculation difficile à obtenir ou éjaculation prématurée);
- diminution de la libido (contexte fatigabilité...);
- troubles sensitifs des organes génitaux.

Troubles sexuels chez l'homme

- **Troubles de l'érection :**

- Traitements PO: Viagra[®], Cialis[®], Levitra[®]
- Injections intra-caverneuses (PGE1): Edex[®], Caverject[®].
- Corticothérapie (lors des poussées)
- Pompes à vacuum

- **Troubles de l'éjaculation :**

- Vibromasseur
- Prélèvement chirurgical du sperme
- (Electro-éjaculation, α sympathicomimetiques)

Troubles sexuels chez la femme

- baisse du désir sexuel:Flibansérine (Ectris[®]) pas encore commercialisée et peu d'études chez la femme neurologique.
- troubles de la lubrification vaginale: traitements locaux (lubrifiants hydrosolubles)
- perte sensitive au niveau génital: vibromasseurs.
- paresthésies/dysesthésies périnéales: traitement médicamenteux (carbamazépine, etc).
- Corticothérapie (lors des poussées évolutives).

Ataxie: tremblements, troubles de la coordination, troubles de l'équilibre

- **Rééducation, ergothérapie +++**
- Traitement médicamenteux: peu efficace...
 - Isoniazide (Rimifon®),
 - Clonazépam (Rivotril®),
 - Bêtabloquants (Propranolol®),
 - Primidone (Mysoline®),
 - Carbamazepine (Tégrétol®)....
- Traitement chirurgical: peu évalué dans la SEP...
 - Thalamotomie
 - Stimulation thalamique

Effets secondaires redoutables: hémiparésie, dysphasie...

Autres symptômes

- **Dysarthrie, dysphagie**
 - Rééducation (orthophonie)
 - Gastrostomie pour éviter les pneumopathies d'inhalation.
- **Troubles visuels: oscillopsie, nystagmus pendulaire**
 - Essais Lioresal[®], Neurontin[®], Ebixa[®]
- **Troubles cognitifs: attention, raisonnement, organiser les tâches, mémoire récente – répercussions sur l'emploi...**
 - Réadaptation cognitive, exercices...
 - Médicaments: essais en cours
- **Troubles psychologiques et psychiatriques: irritabilité, dépression, anxiété...**
 - Rôle du psychologue
 - Antidépresseurs, anxiolytiques.



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 médicaments disponibles

1. Immuno-actifs globaux

Immuno-modulateurs : 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

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



Les médicaments disponibles

1. Immuno-actifs globaux

Immuno-suppresseurs

Azathioprine (**IIMUREL**®) : 2.5 mg/kg/j soit 3 cps par jour

Mycophénolate (**CCELLCEPT**®) : 2 grammes par jour

Mitoxantrone (**EELSEP**®, **NOVANTRONE**®) : toxicité cardiaque et leucémies

Cyclophosphamide(**EENDOXAN**®) : toxicité vésicale

Méthotrexate : 7.5 à 15 mg par semaine

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



Les médicaments disponibles

2. Immuno-actifs spécifiques

Acétate de glatiramer (**COPAXONE®**)

20 mg, SC, 1 fois par jour

EI : réactions cutanées aux points d'injection, lipoatrophie, sensation de striction thoracique (rare), allergie.



Les médicaments disponibles

3. Anticorps monoclonaux

Natalizumab (TYSABRI®)

Antagoniste des α 4-intégrines (molécules d'adhésion sélectives des lymphocytes sur la barrière hémato-encéphalique)

300 mg IV/4 semaines (uniquement en milieu hospitalier public ou privé)

EI : allergies (4%), anticorps neutralisants persistants (6%), infections opportunistes (Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive 1/2000 ?).

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

mais peu de l'IRM



Les indications

1. Formes rémittentes

- ✓ Si deux poussées en 2 (ou 3) ans et patient ambulatoire sans aide
- ✓ **AMM** pour BETAFERON[®], AVONEX[®], REBIF[®] et COPAXONE[®]
- ✓ Si une poussée sous traitement ou deux poussées sévères avec prise de gado sans traitement : **AMM** pour TYSABRI[®]
- ✓ *Hors AMM : IMUREL[®], CELLCEPT[®]*



Les indications

2. Formes secondairement progressives

- ✓ Si patient ambulatoire
- ✓ **AMM** pour BETAFERON[®] et REBIF[®]
- ✓ *Hors AMM : IMUREL[®], méthotrexate*



Les indications

3. Formes sévères

- ✓ Si poussées rapprochées et progression rapide du handicap
- ✓ **AMM** pour ELSEP® (mitoxantrone)
- ✓ Effet spectaculaire sur les poussées
Disparition de l'activité IRM

- ✓ *Hors AMM : ENDOXAN®*



Les indications

4. Épisodes inauguraux

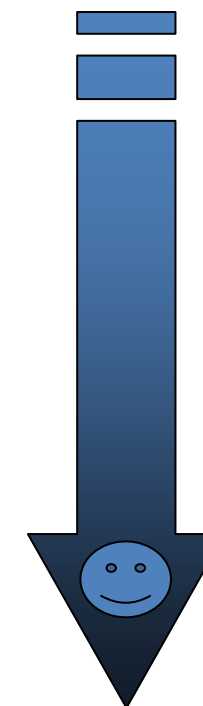
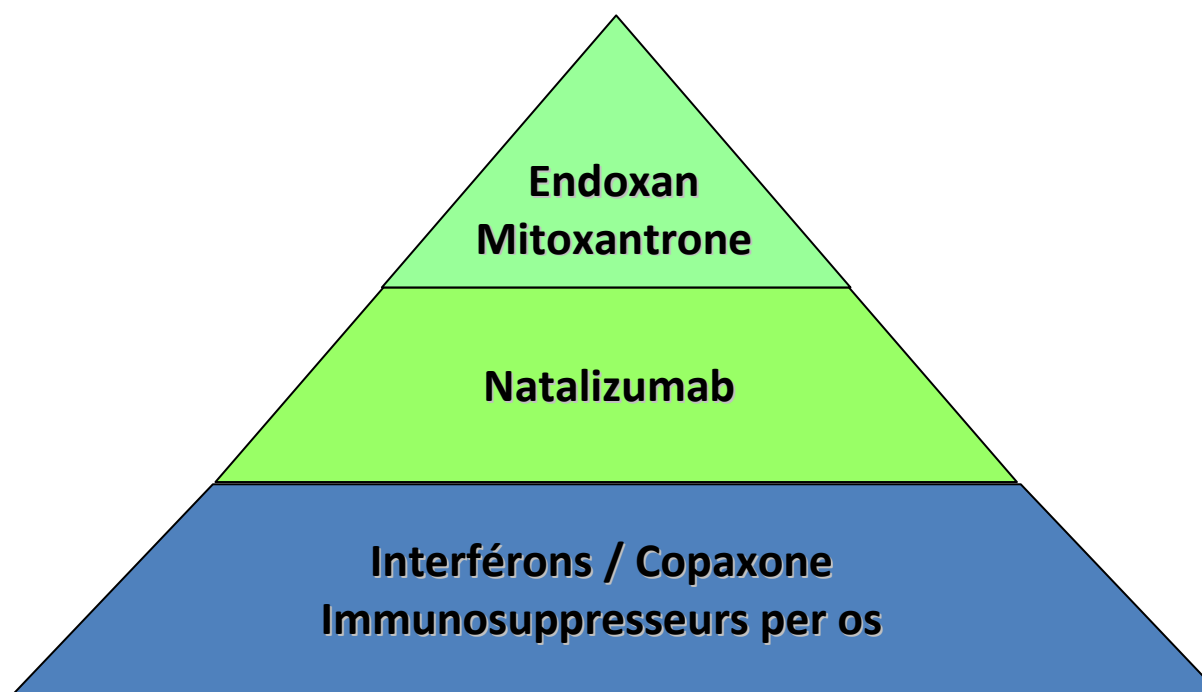
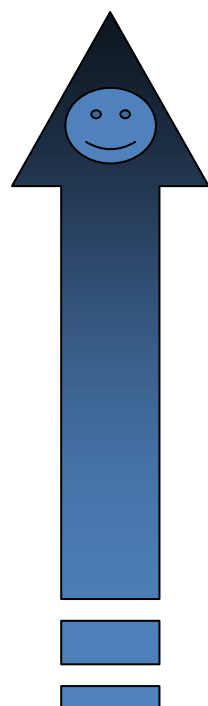
- ✓ Si épisode neurologique évocateur d'une affection inflammatoire démyélinisante et critères de dissémination dans l'espace IRM
- ✓ **AMM** pour AVONEX® et BETAFERON
- ✓ Retarde le délai de survenue de la deuxième poussée
Intérêt pour le pronostic à long terme ?

5. Formes progressives d'emblée

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

Traitements de fond en 2010

Efficacité



Tolérance

Cladribine

0.875 mg/kg per os sur 4-5 jours à M0, M1, M2, M3, et M12 (variable)

Efficacité/Essais

Phase II : 200 SEP-RR sous INF
Vs Placebo (Rando 2:1)

Phase III : 1300 SEP-RR
2 doses différentes vs placebo
Suivi 96 semaines.

Phase III : 642 CIS
2 doses différentes vs placebo

Tolérance

Infections (lymphopénie prolongée) :
Aucune infection grave ni opportuniste observée
chez les SEP.

Cancers ? Lymphomes ?

Fingolimod

Immuno-suppresseur

0.5-1.25 mg/jour per os

Efficacité/Essais

Phase II : 281 SEP-RR

1.25 vs 5 mg Vs Placebo (Rando 1:1:1)

Suivi 6 mois

- Nombre médian de lésions Gd+ sur IRM mensuelle :

1 vs 3 vs 5

- Taux de poussées annualisé :

0.35 vs 0.36 vs 0.77

Phase III : 1292 SEP-RR

1.25 vs 0.5 mg vs Avonex

Taux de poussées annualisé à 12 mois

Phase III : 1272 SEP-RR/1080 SEP-RR

1.25 vs 0.5 mg vs placebo

Taux de poussées annualisé à 24 mois

Tolérance

Rhinoparyngites, dyspnée, céphalées, diarrhées, nausées, élévation des transaminases.

Infections :

Aucune infection grave ni opportuniste observée chez les SEP

1 LEMP dans le groupe 5 mg.

Bradycardies à la 1ère dose.

Herpès.

Œdème maculaire dans les études chez les greffés.

Cancers ? Lymphomes ?