

Les traitements de fond de la SEP

Place du pharmacien

Dr Géraldine ANDRODIAS

Médecin coordonnateur

Réseau Rhône-Alpes SEP

Lyon



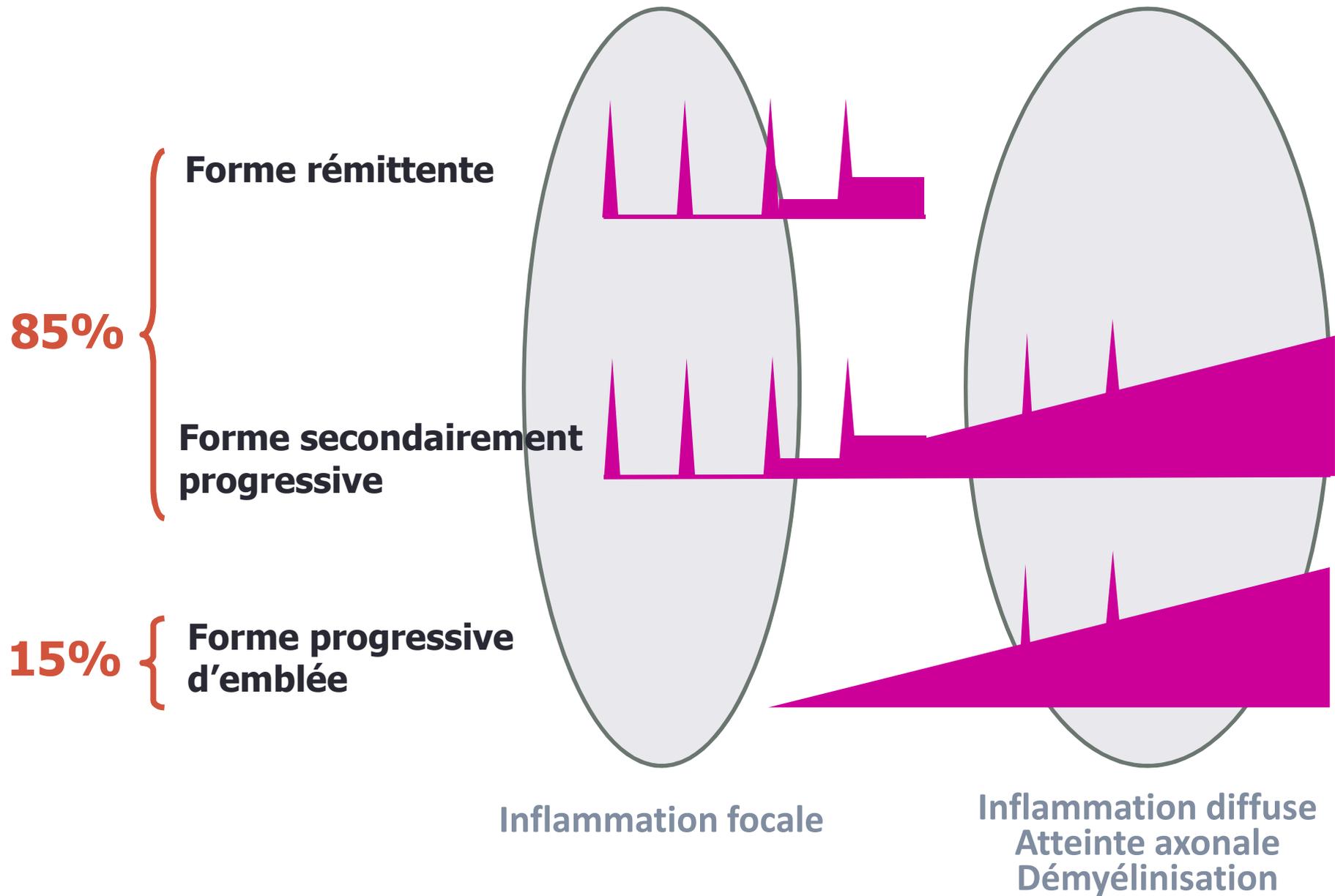
Journée Rhônalpine, Matinée des Professionnels, Lyon – 7 octobre 2017

Traitements de fond

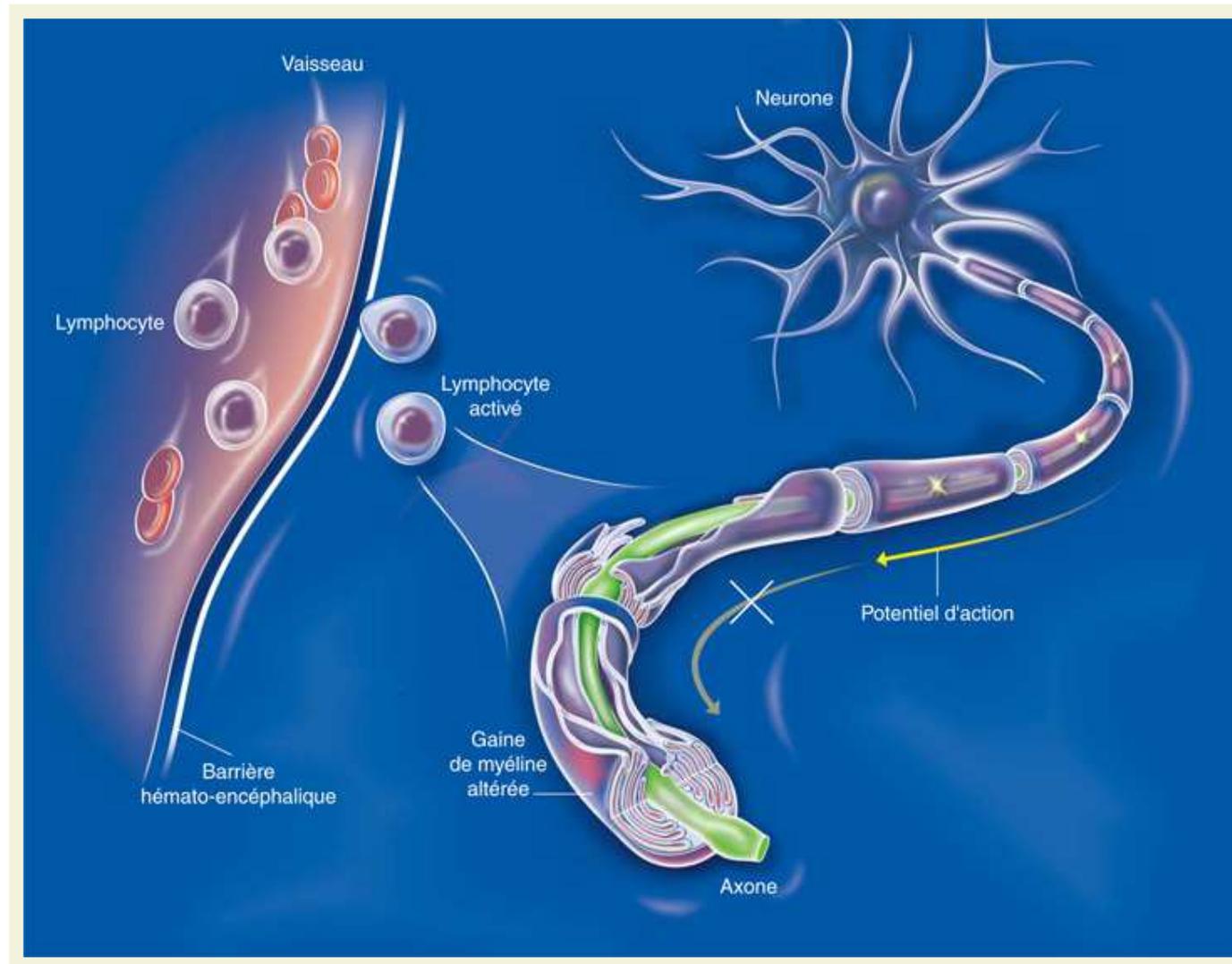
Objectifs

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

Quelles cibles pour les traitements ?

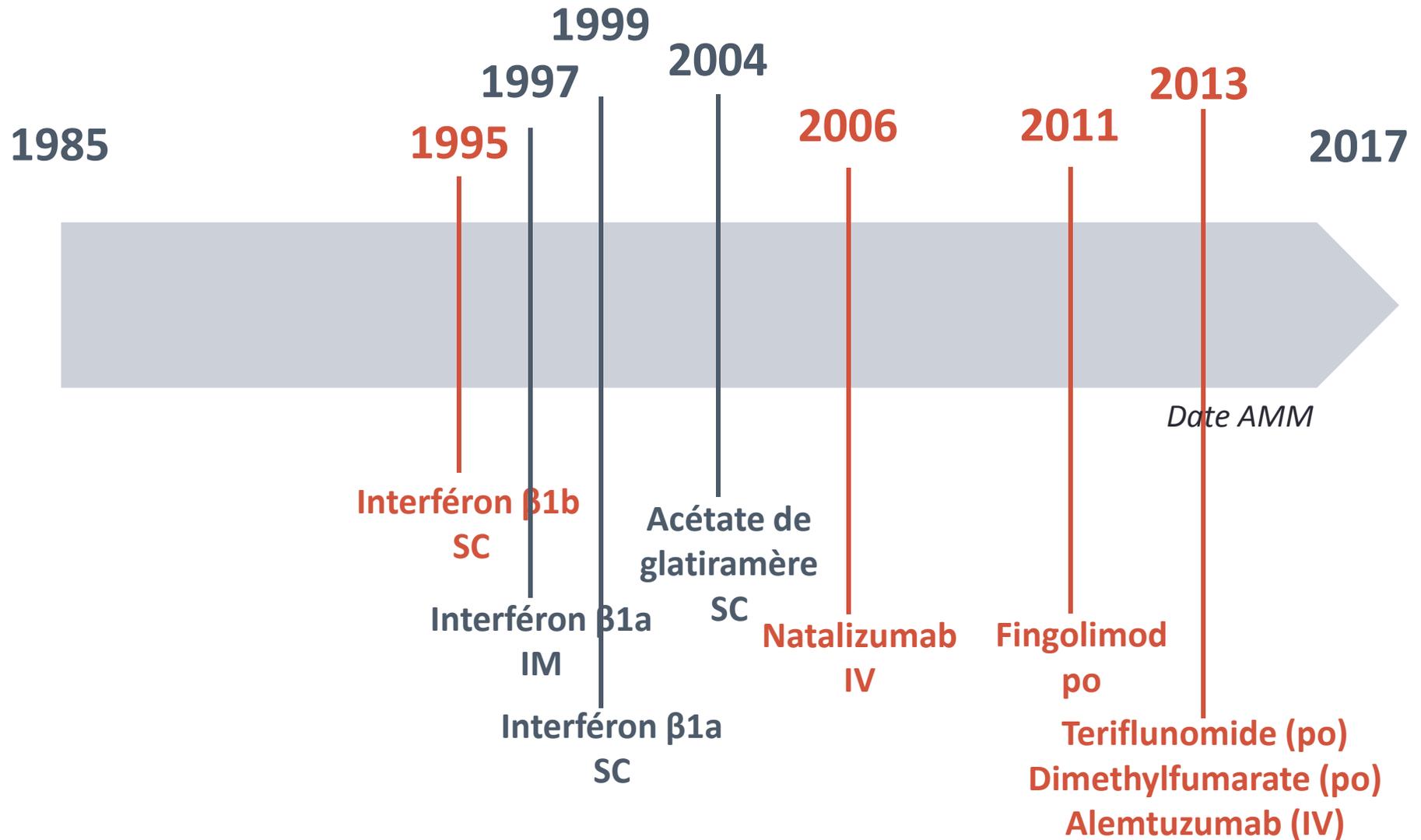


Quelles cibles pour les traitements ?



SEP RÉMITTENTE

Arrivée des traitements de fond



Les traitements de fond en 2017

Formes agressives de SEP RR ou SP	Mitoxantrone	
Formes actives de SEP RR	Natalizumab Fingolimod	<i>Hors AMM : Rituximab</i>
SEP RR en 1 ^{ère} intention	Interférons / Acétate de glatiramère Tériflunomide Diméthylfumarate	<i>Hors AMM : Azathioprine, Mycophenolate mofetil</i>

Les traitements de 1^{ère} ligne

Immunomodulateurs injectables

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

PLEGRIDY ((IFN β 1a) : 125 μ g, SC, 2 fois par mois

Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées

EI : syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées

CI : dépression, épilepsie non contrôlées

Surveillance NFP – transaminases / 6 mois

Les traitements de 1^{ère} ligne

Immunomodulateurs injectables

Acétate de glatiramere (COPAXONE®)

- 20 mg, SC, 1 fois par jour,
- Depuis avril 2017 : 40 mg, SC, 3 x par semaine
- Réduction de **30 à 40% de la fréquence des poussées** à 2 ans
- EI : réactions cutanées aux points d'injection, lipodystrophie, sensation de striction thoracique (rare)

Teriflunomide - Aubagio®

Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydrorotate déshydrogénase, enzyme impliquée dans la synthèse *de novo* des pyrimidines.
Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B activés = **immunosuppresseur sélectif**.

AMM

Patients adultes atteints de SEP-RR
Commercialisation depuis **novembre 2014**

Efficacité

Réduction de **30 à 35%** du taux de poussées

Tolérance

Alopécie (15%)
Nausées, diarrhées, inconfort digestif
Cytolyse hépatique
HTA
Infections ORL
Risque tératogène

En pratique

Bilan pré-thérapeutique :

Béta HCG, ASAT/ALAT, NFS, TA

1 comprimé de 14mg/j

Surveillance biologique

Bilan hépatique /15 jours pendant 6mois puis
toutes les 8 semaines

NFS : fréquence ?

Contraception efficace (pendant les 2 ans qui suivent
l'arrêt du traitement)

Chélation : Questran 2 sachets x 3/ j pdt 11 jours

Dosage < à 0.02 mg/l à deux reprises

Demi-vie : 19 jours

Élimination théorique en 3.5 mois, en moyenne 8 mois

Pour toutes les femmes en âge de procréer ?

Diméthyl Fumarate - Tecfidera®

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

AMM

Patients adultes atteints de SEP-RR
Commercialisation depuis 2015 (ATU en 2014)

Efficacité

Réduction de **45 à 50%** du taux de poussées

Tolérance

Bouffées congestives (34%)
Douleurs abdominales, nausées, diarrhées
Lymphopénies
LEMP (5 cas)

En pratique

Bilan pré-thérapeutique :

NFS, ASAT/ALAT/bilirubine, créat, protéinurie, (BHCG)

2 comprimés de 240 mg/j pendant les repas

Avec instauration progressive

Surveillance biologique

Bilan hépatique / bilan rénal « à M3-M6 puis tous les 6 à 12 mois »

NFS tous les 3 mois ?

Contraception

Amélioration tolérance : Aspirine, SINGULAIR

Comment choisir un traitement de fond de 1^{ère} 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

Les traitements de fond en 2017

Formes actives de SEP RR	Natalizumab Fingolimod	<i>Hors AMM :</i> <i>Rituximab</i>
SEP RR en 1 ^{ère} intention	Interférons / Acétate de glatiramère Tériflunomide Diméthylfumarate	<i>Hors AMM :</i> <i>Azathioprine,</i> <i>Mycophenolate</i> <i>mofetil</i>

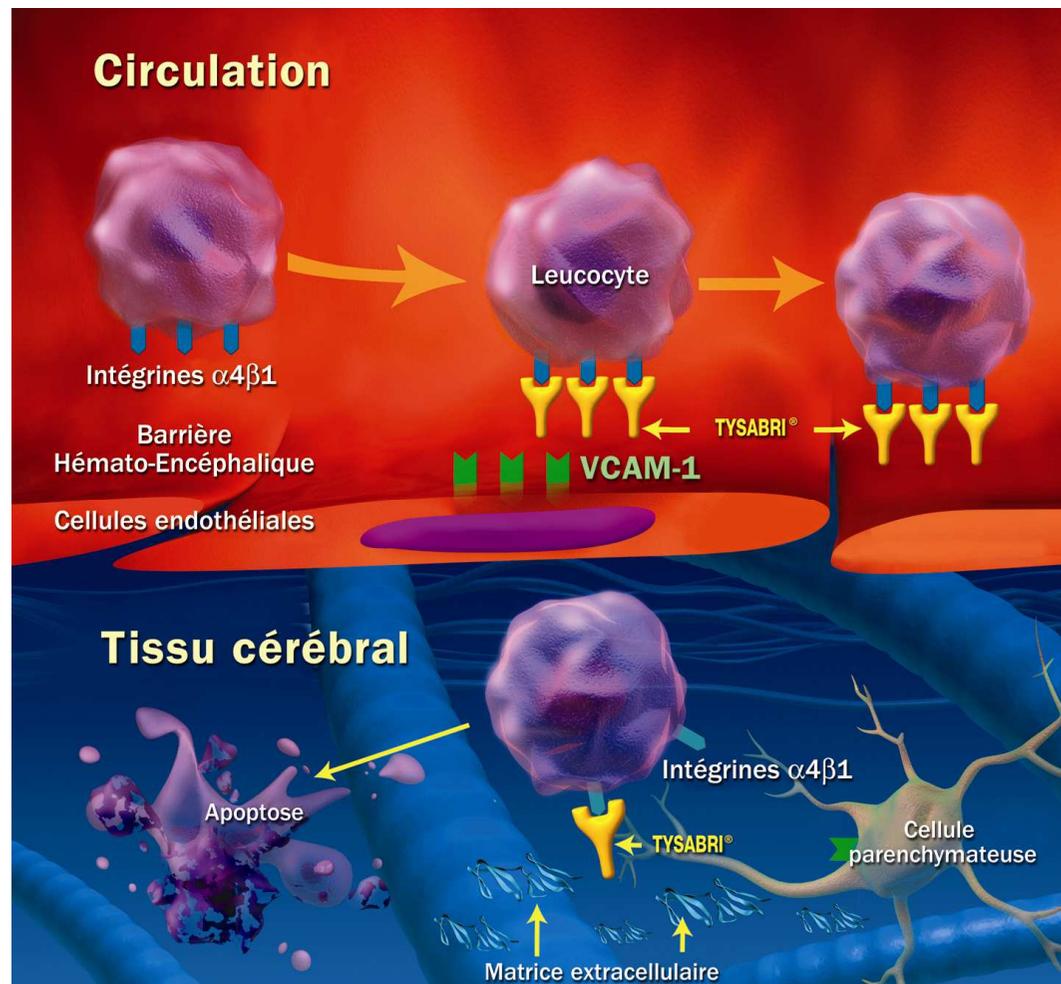
Les traitements de 2^{ème} ligne

« **Formes très actives de SEP RR définies par :**

- ❑ **Formes très actives malgré un traitement de fond bien conduit**
- ❑ **OU d'emblée pour SEP RR sévères et d'évolution rapide définies par au moins 2 poussées invalidantes au cours d'une année associées à au moins 1 lésion Gado+ et/ou une augmentation significative de la charge lésionnelle sur l'IRM »**

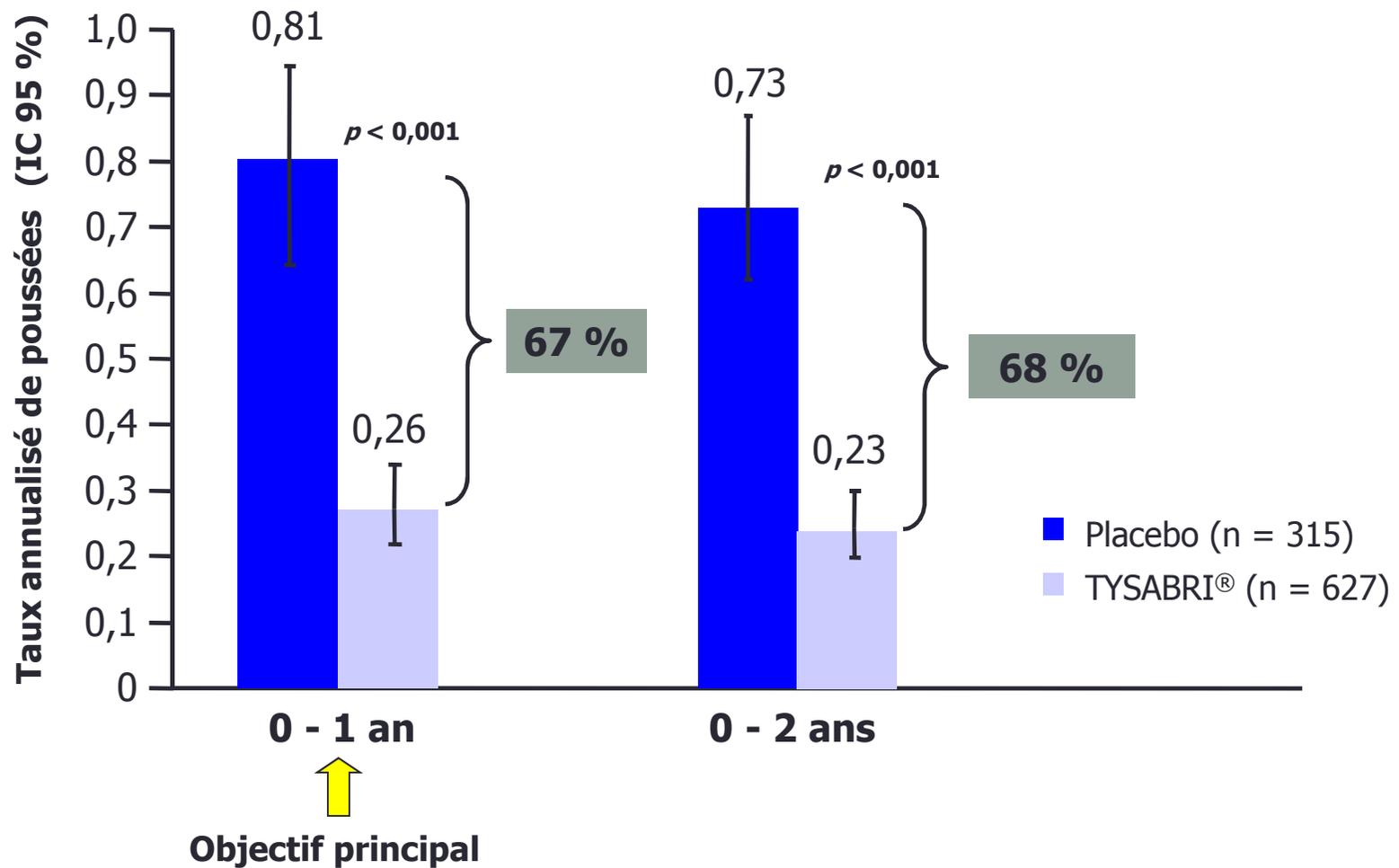
Les traitements de 2^{ème} ligne

Natalizumab - Tysabri® depuis 2007



Les traitements de 2^{ème} ligne

Natalizumab - Tysabri®



Les traitements de 2^{ème} ligne

Natalizumab - Tysabri ®

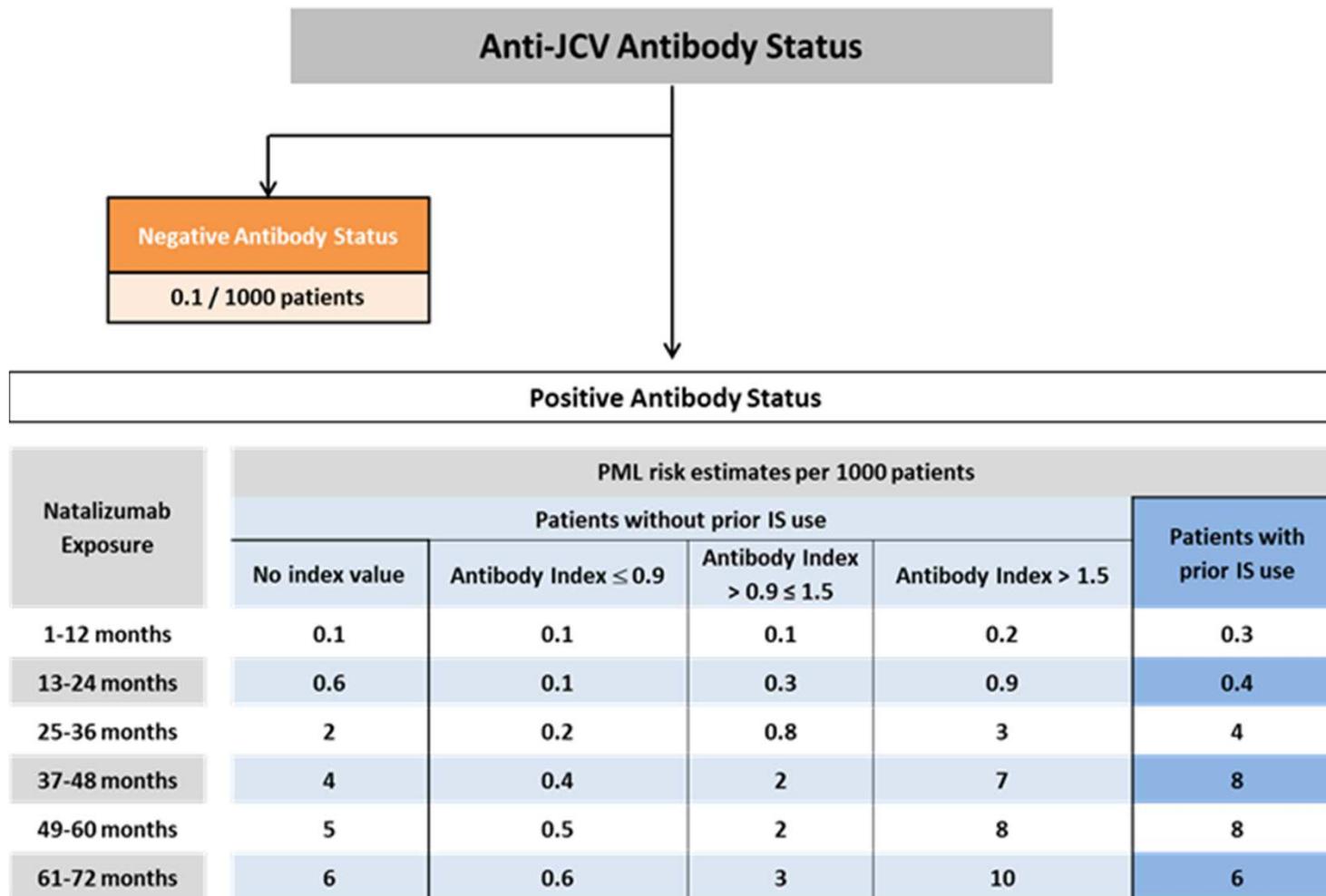
- **Modalités d'administration :**
 - 1 perfusion intraveineuse /4 semaines en milieu hospitalier
 - Surveillance risque d'allergie (2^e et 3^e perfusions surtout)
 - Excellente tolérance
 - **Risque de LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (681 cas recensés)**

Les traitements de 2^{ème} ligne

Natalizumab - Tysabri ®

- En fonction de :
 - **Sérologie JC et index**
 - **Durée d'exposition au traitement (>2ans)**
 - **Antécédent de traitement immunosuppresseur**
- **Sérologie JCV** pour détecter les patients exposés au virus, disponible depuis Juin 2011 en France. Patient JC + = **55 %**

Stratification du risque de LEMP sous Tysabri



Les traitements de 2^{ème} ligne

Fingolimod - Gilenya® depuis 2012

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



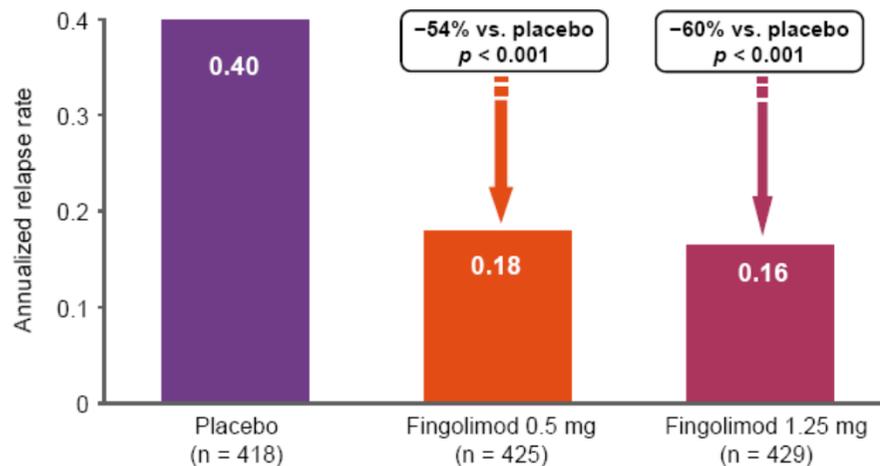
Retient les lymphocytes dans les ganglions
et diminue le nombre de lymphocytes circulants



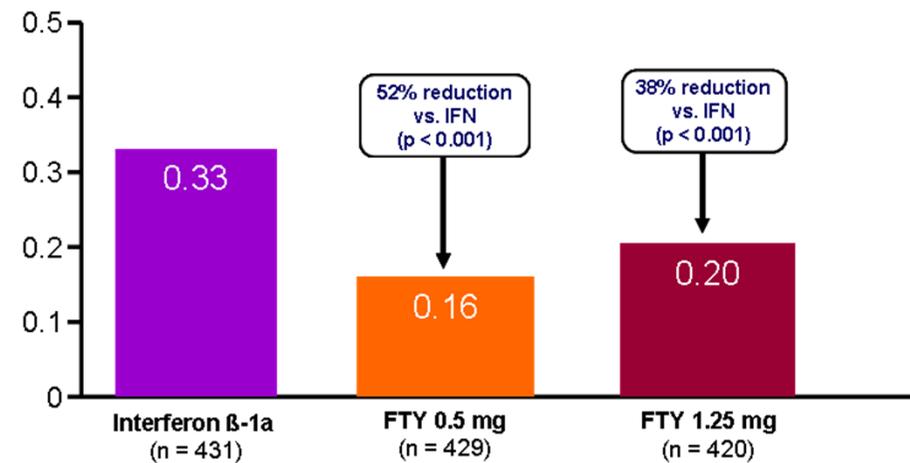
Les traitements de 2^{ème} ligne

Fingolimod - Gilenya®

FREEDOMS (24 mois)



TRANSFORMS (12 mois)



ITT population, Negative binomial regression model adjusted for treatment group, country, number of relapses in previous two years and baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) as covariates

Les traitements de 2^{ème} ligne

Fingolimod - Gilenya ®

Effets secondaires :

Bradyarythmie, à la 1^{ère} administration

HTA

Cytolyse hépatique

Œdème Maculaire

Infections

Herpès, varicelle

Cryptococcose

LEMP

Les traitements de 2^{ème} ligne

Alemtuzumab - Lemtrada ®

- Ac anti CD 52 : déplétion lymphocytaire T (CD3) et B (CD 19) puis repeuplement
- **Réduction du taux annualisé de poussées : - 49 à 54 % /groupe Rebif 44**
- 12 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12
- ***AMM pour le traitement des SEP RR actives cliniquement et radiologiquement***
- ***En France, indiqué quand aucun autre recours thérapeutique***
- ***Pas de commercialisation pour l'instant***

Les traitements de 2^{ème} ligne

Alemtuzumab - Lemtrada ®

Effets secondaires

Réactions liées à la perfusion et syndrome de relargage cytokinique :

céphalées, éruptions cutanées, fièvre...

graves chez 3 % des patients : hypoTA, nausée, gêne thoracique

Infections 71 %

Rhino, respiratoire, urinaire, zona (3%), VZV, HPV, candidoses 12%. Graves dans 2.7 %

Maladies auto-immunes : retardées

Troubles thyroïdiens : 36%

Thrombopénie AI 1 %

Néphropathie 0,3 %

Contraception pdt 4 mois après cure

Les traitements de 2^{ème} ligne

Rituximab – Mabthera® *hors AMM*

Ocrelizumab - Ocrevus® *en attente de commercialisation*

Ac anti CD 20 : Ac anti Lymphocytes B

OCRELIZUMAB, essai OPERA dans formes RR : Diminution du taux annualisé de poussées de 46 % réduction / IFN

Rituximab 1000 mg / perf, 2 perfusions à 15 j d'écart, tous les 6 mois

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

Les traitements de 2^{ème} ligne

Rituximab – Mabthera®

Ocrelizumab - Ocrevus®

Effets secondaires :

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

Infections pulmonaires, ORL (lymphopénie prolongée)

Cancers ? Lymphomes ?

Les traitements de fond en 2017

Formes agressives de SEP RR ou SP	Mitoxantrone	
Formes actives de SEP RR	Natalizumab Fingolimod	<i>Hors AMM : Rituximab</i>
SEP RR en 1 ^{ère} intention	Interférons / Acétate de glatiramère Tériflunomide Diméthylfumarate	<i>Hors AMM : Azathioprine, Mycophenolate mofetil</i>

Les traitements de 3^{ème} 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 myéloïde retardée

SEP PROGRESSIVES

SEP progressives

Hors AMM : immunosuppresseurs per os
(azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate)
ou IV (cyclophosphamide)

Bolus mensuels de corticoïdes

Nouveautés depuis 2016 :

Ocrelizumab - Ocrevus[®]

Biotine, vit B 8 - Qizenday[®]

Les traitements des SEP progressives

Rituximab – Mabthera® *hors AMM*

Ocrelizumab - Ocrevus® *en attente de commercialisation*

Ac anti CD 20 : Ac anti Lymphocytes B

Réduction de 25 % de l'accumulation du handicap

Rituximab 1000 mg / perf, 2 perfusions à 15 j d'écart, tous les 6 mois

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

Les traitements 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 et qui s'aggrave

BIOTINE : vitamine B8

Coenzyme clé dans la synthèse d'ATP +/- rôle pro-remyélinisant ?

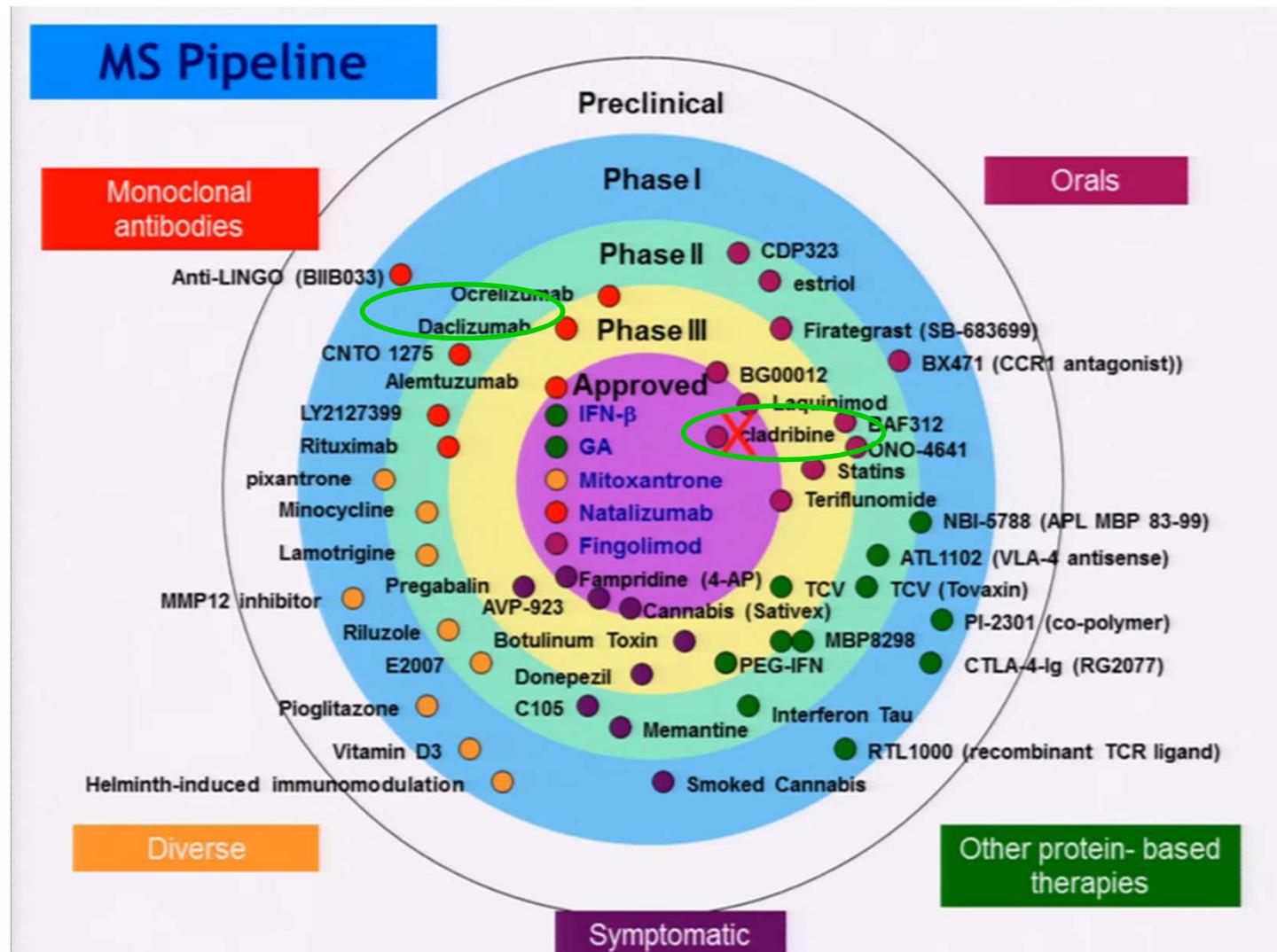
100 mg : **1 cp matin, midi et soir**

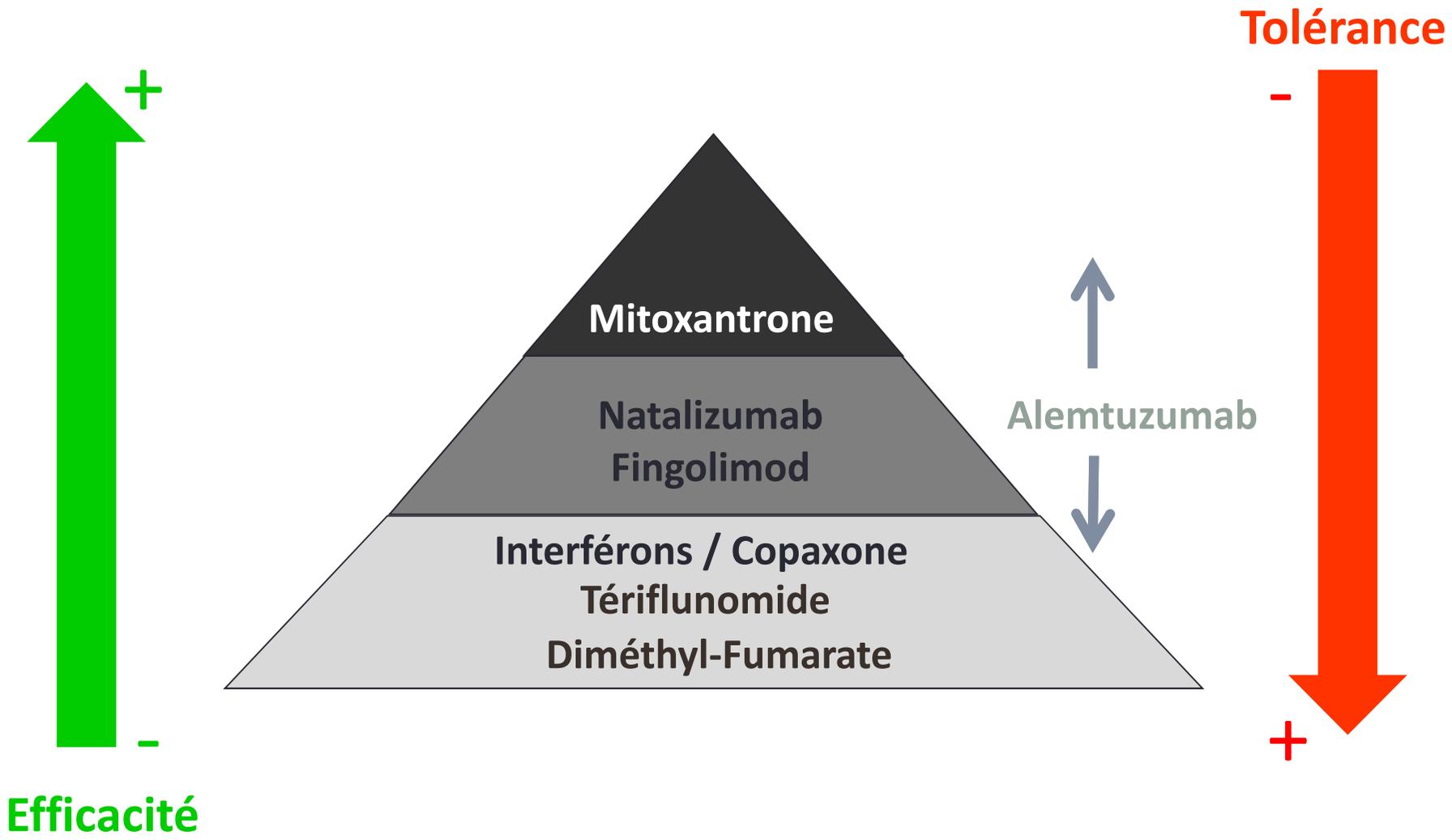
Amélioration des symptômes chez 13 % des patients

Stabilisation des symptômes chez 25 % des patients

Effets secondaires : Perturbation des bilans biologiques
Poussée ?

Les médicaments en cours de développement





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



Intérêt des réunions de concertation pour les cas les plus difficiles

La place du pharmacien

- **Traitements délivrés en officine :**
 - Rôle primordial de **conseil et d'information** sur le médicament
 - +/- **Mode d'administration** particulier
 - Prévenir des **effets secondaires +/- les atténuer**
 - Savoir **orienter** le patient (neurologue, IDE, Réseau, ETP...)
 - Informer sur les **risques**, la nécessité d'une **surveillance** ...
 - Faciliter **l'observance**
- **Mais aussi pour les traitements à administration ou à délivrance hospitalière !**
 - Rôle primordial de conseil et d'information sur le médicament
 - +/- Mode d'administration particulier
 - Prévenir des effets secondaires
 - Savoir orienter le patient
 - Informer sur les risques, la nécessité d'une surveillance ...
 - Faciliter l'observance