

Nouveautés et traitements de la Sclérose en Plaques

Dr Géraldine ANDRODIAS

Dr Laurence GIGNOUX

Médecins coordonnateurs

Réseau Rhône-Alpes SEP

**Journée Rhônalpine d'Information sur la SEP
Session pour les professionnels**

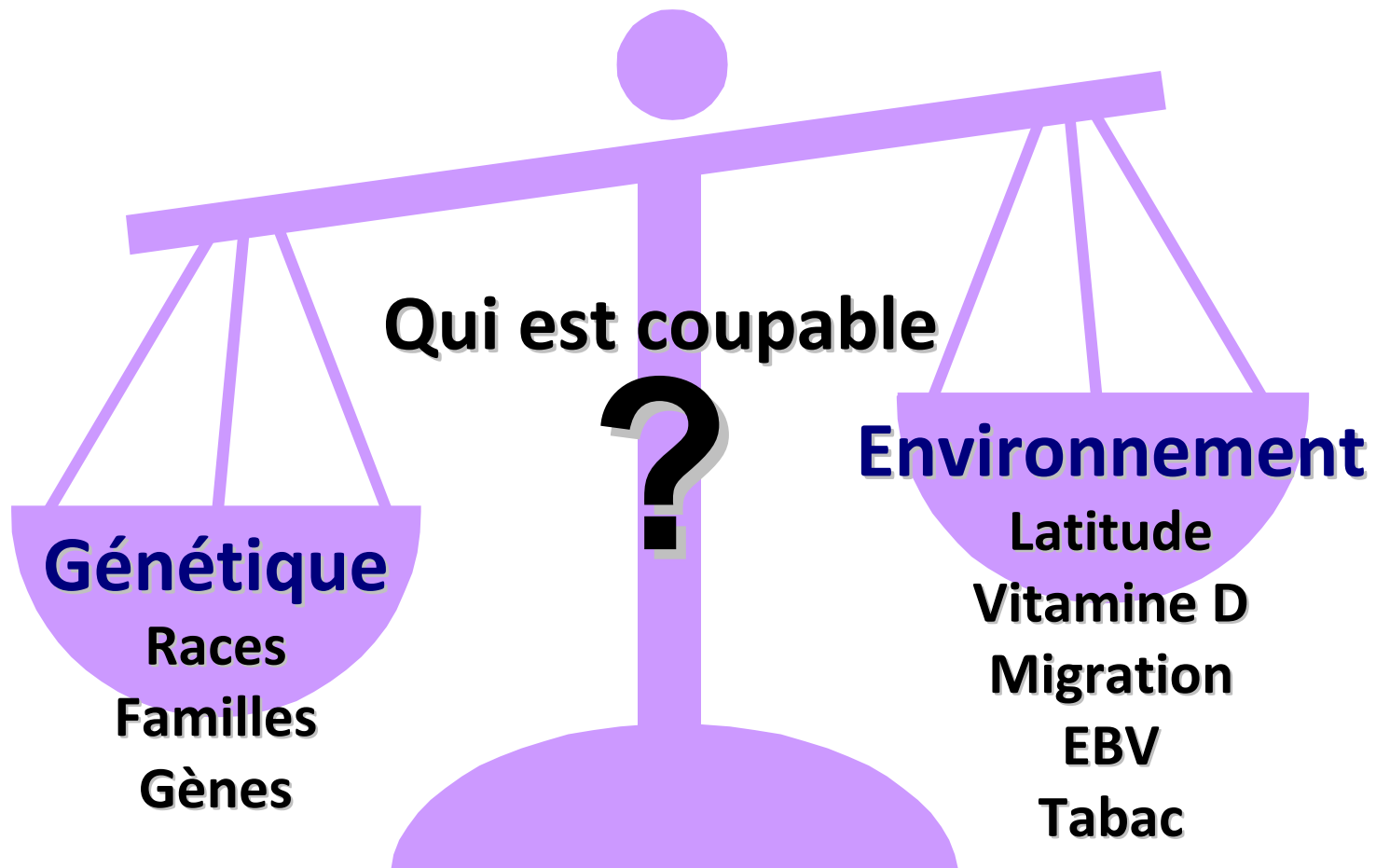
Espace Tête d'Or, Villeurbanne – samedi 19 octobre 2013



Epidémiologie

- Maladie fréquente (**1 personne/1000** en France)
soit 70 à 80 000 patients environ en France
- **1ère cause de handicap** chez l'adulte jeune
- Sex-ratio : **2 femmes pour 1 homme** (*en augmentation*)
- Age moyen de début : **30 ans**

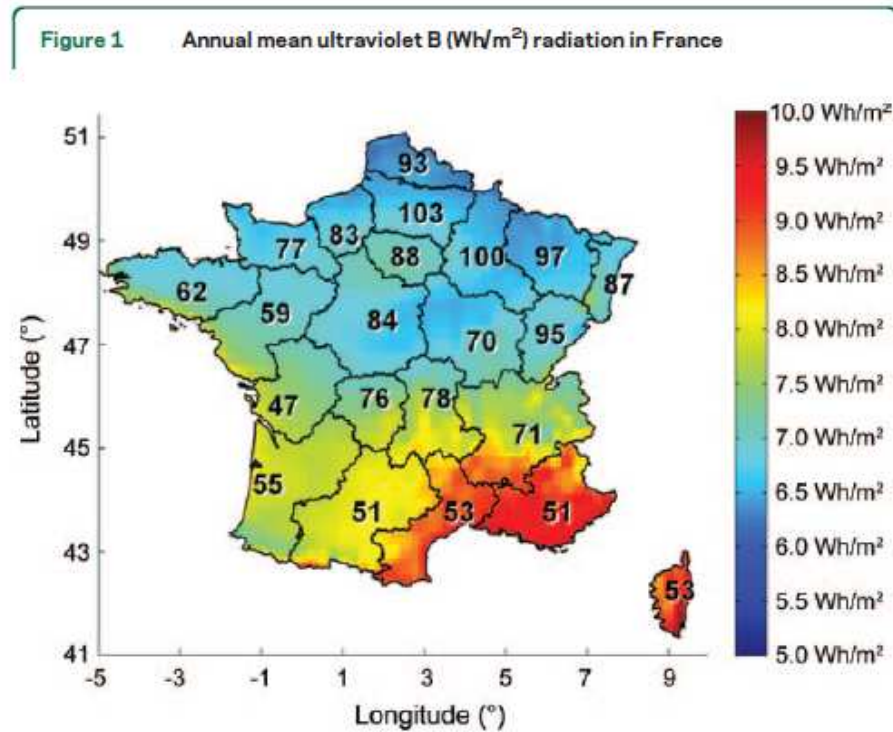
Les causes de la SEP



Les causes de la SEP : facteurs environnementaux

Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France

S.-M. Orton, PhD
L. Wald, PhD
C. Confavreux, MD
S. Vukusic, PhD
J.P. Krohn, MSc
S.V. Ramagopalan, PhD
B.M. Herrera, PhD
A.D. Sadovnick, PhD
G.C. Ebers, MD, FMedSci





Les causes de la SEP : facteurs environnementaux

Vitamine D ?

- ECTRIMS 2013 : encore 19 communications
- Nurses' Health Study (Neurology 2004) : rôle protecteur des taux les plus élevés sur le **risque de développer une SEP**
- Corrélation entre taux sanguins de vitamine D et le risque de poussée / l'activité IRM
- **A ce jour, pas de données sur le rôle bénéfique sur l'évolution de la SEP d'une supplémentation en vitamine D – études en cours**

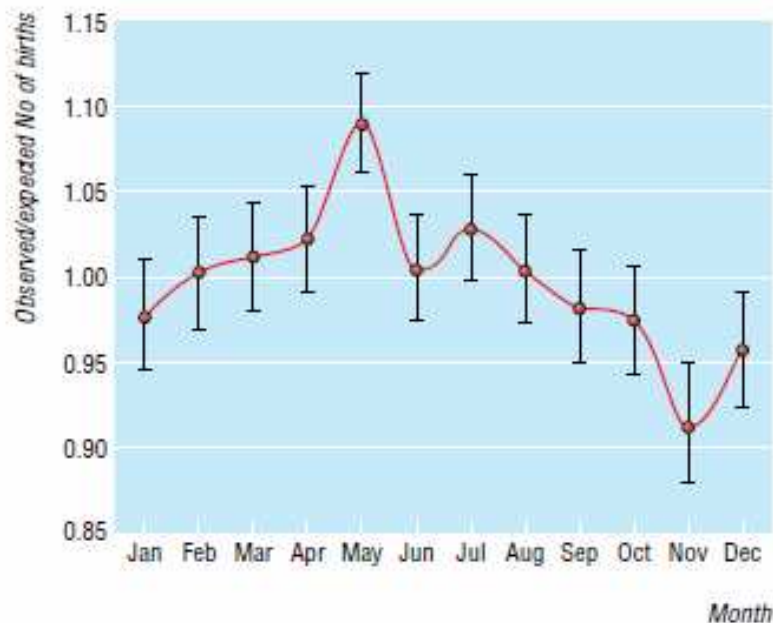
Les causes de la SEP : facteurs environnementaux

Période d'exposition à la vitamine D ?

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

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

BMJ 2005;330:120.

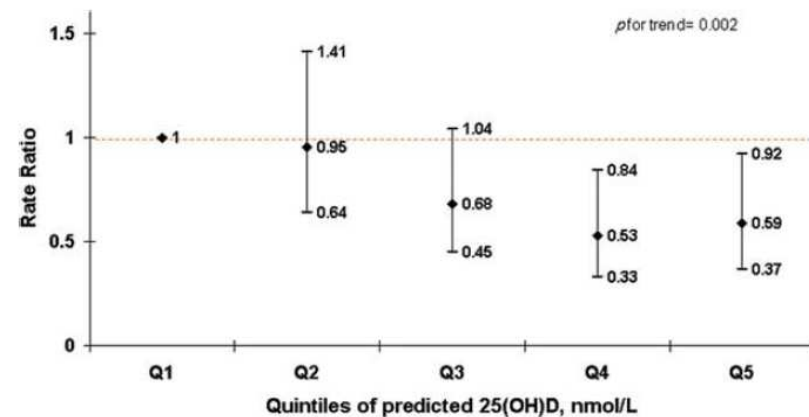


ORIGINAL ARTICLE

Gestational Vitamin D and the Risk of Multiple Sclerosis in Offspring

Fariba Mirzaei, MD, MPH, ScD,^{1,2} Karin B. Michels, ScD, PhD,^{2,3,4} Kassandra Munger, ScD,¹ Ellis O'Reilly, ScD,¹ Tanuja Chitnis, MD,⁵ Michele R. Forman, PhD, MS,⁶ Edward Giovannucci, MD, ScD,^{1,2,4} Bernard Rosner, PhD,^{4,7} and Alberto Ascherio, MD, DPH^{1,2,4}

ANN NEUROL 2011;70:30-40



Les causes de la SEP : facteurs environnementaux

Tabagisme

Facteur de risque ?

ARTICLE

Multiple Sclerosis 2007; 13: 610–615

Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis

CH Hawkes

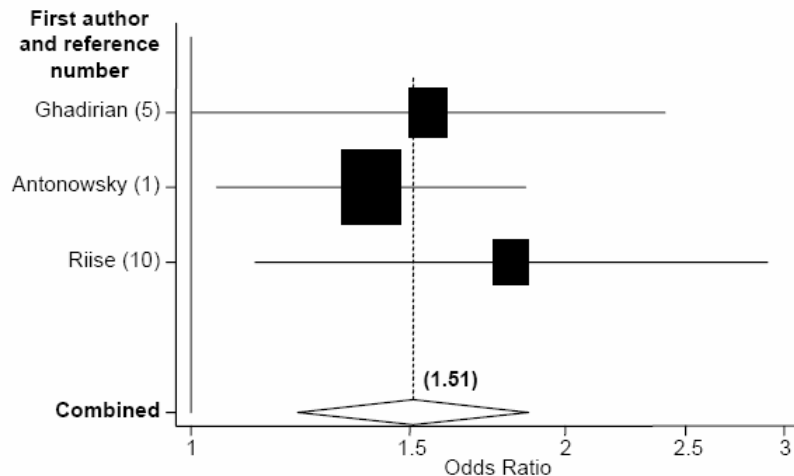


Figure 1 Metanalysis of retrospective studies using ever:n-

Facteur pronostique ?

Correale et al. ECTRIMS 2013 :

- Plus de risque de développer une SEP après un premier épisode
- Plus de risque d'évolution secondairement progressive
- Substratum immunologique
- Mais données controversées...



Les causes de la SEP - Synthèse

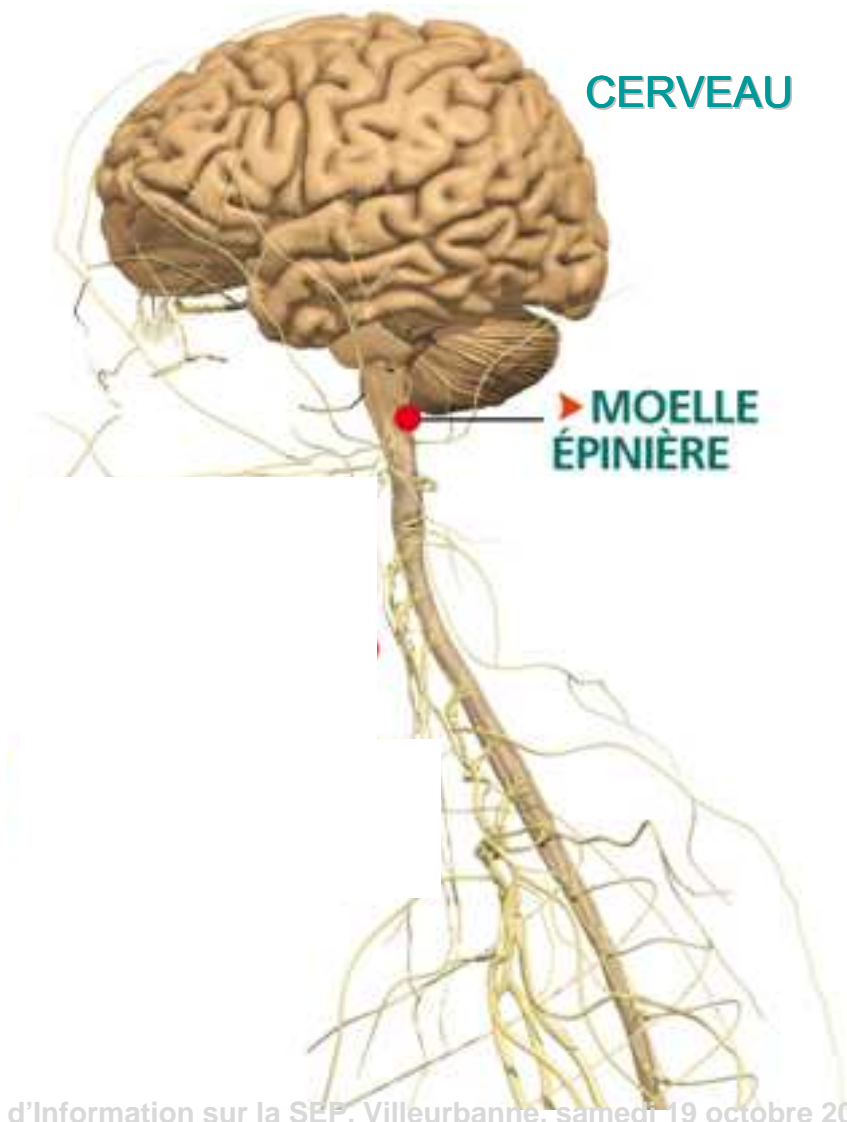
La susceptibilité à développer une SEP est probablement liée à une **interaction complexe** entre :

- une susceptibilité génétique et
- l'exposition à différents facteurs d'environnement

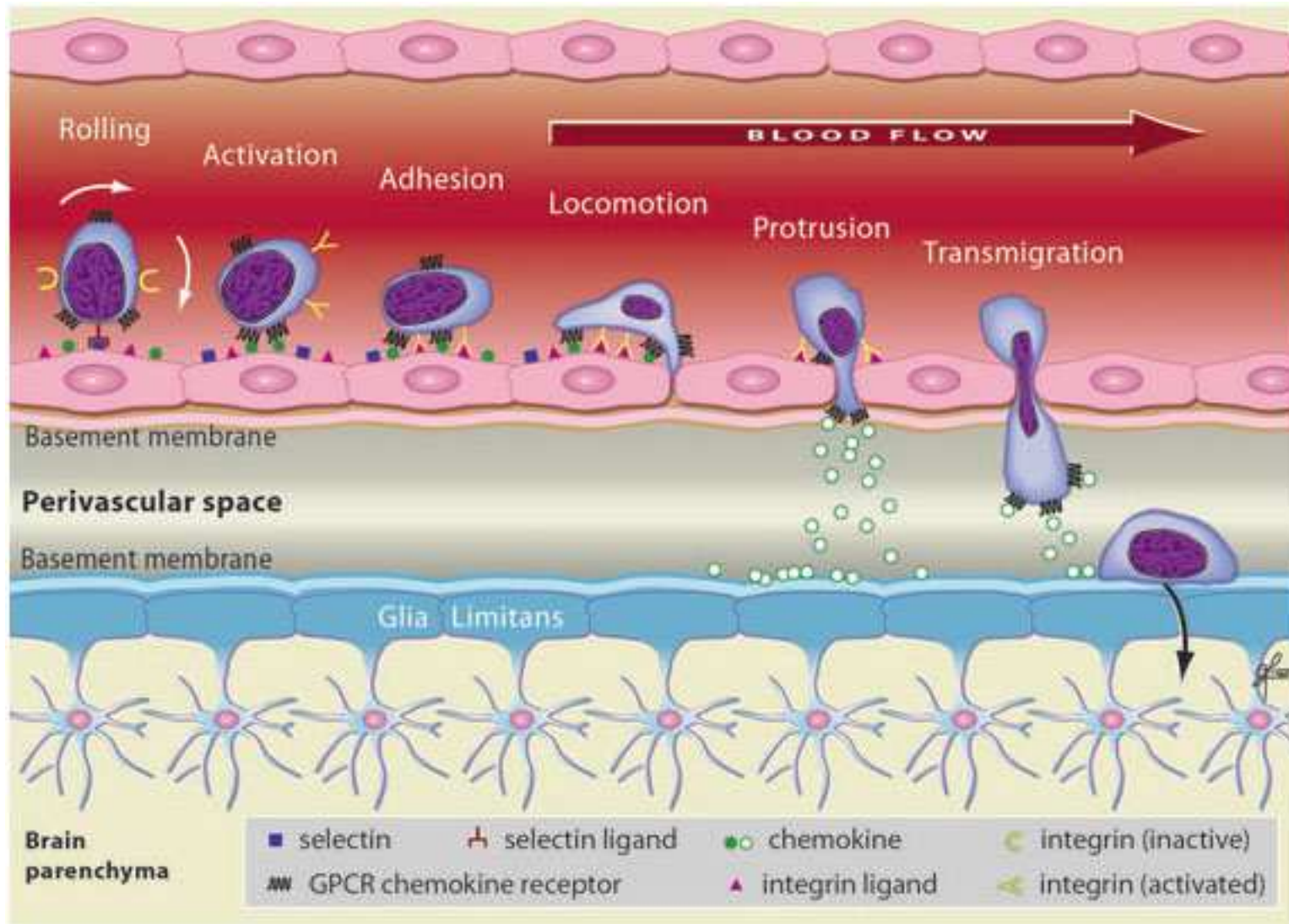
qui agissent principalement au cours de l'enfance ou l'adolescence.

Physiopathologie

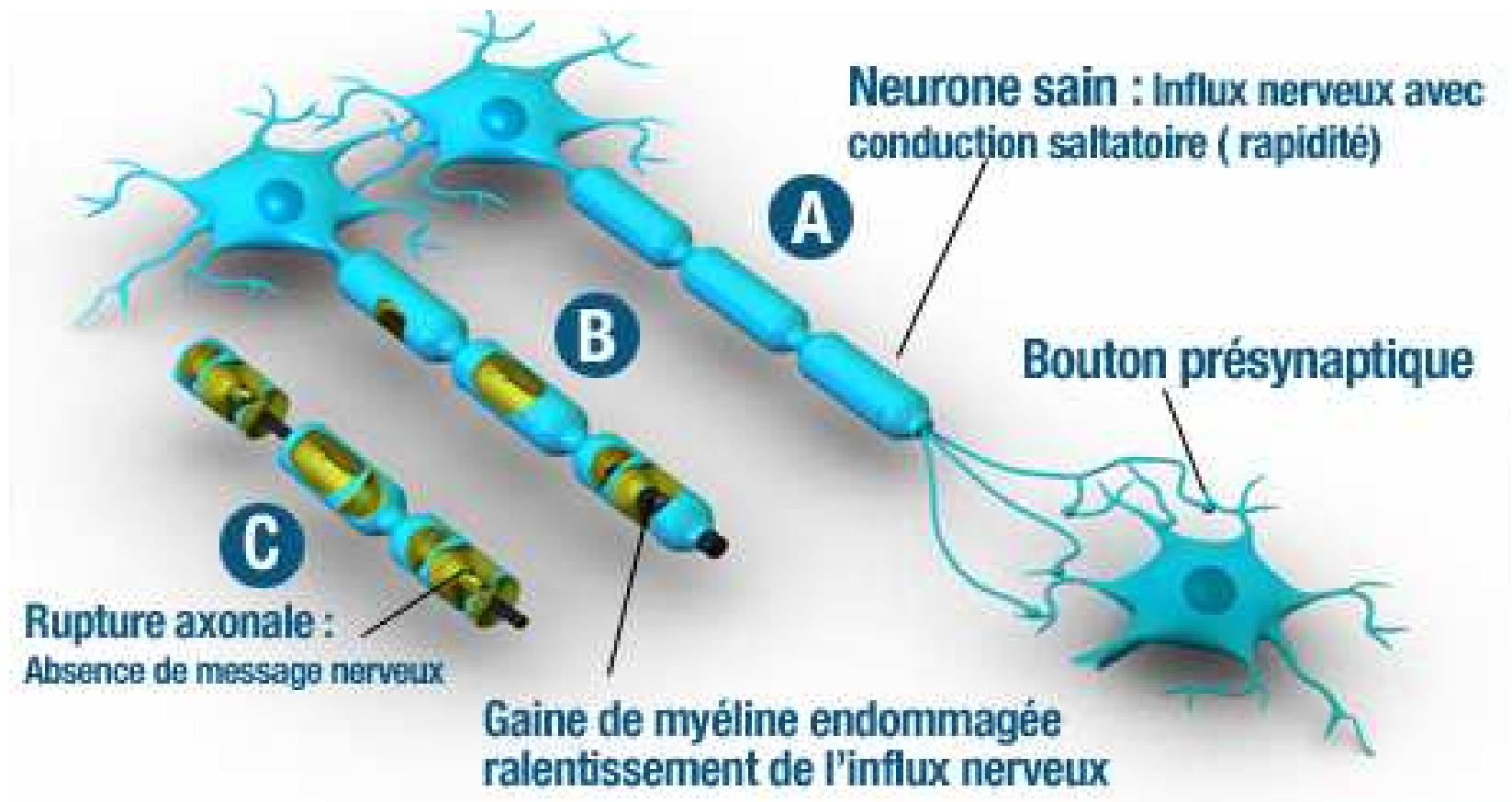
**Maladie
Démýélinisante
Inflammatoire
Multifocale
Du système nerveux central**



Physiopathologie



Physiopathologie





Sémiologie

- **Troubles moteurs** : troubles de la marche, gêne motrice des membres supérieurs, spasticité
- **Troubles sensitifs** : hypoesthésie, paresthésies, douleurs
- **Troubles génito-sphinctériens**
- **Troubles visuels** : NORB, diplopie
- **Troubles de l'équilibre**, de la coordination, dysarthrie
- **Troubles cognitifs**
- **Fatigue**



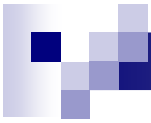
Sémiologie: deux événements de base

- **La poussée**

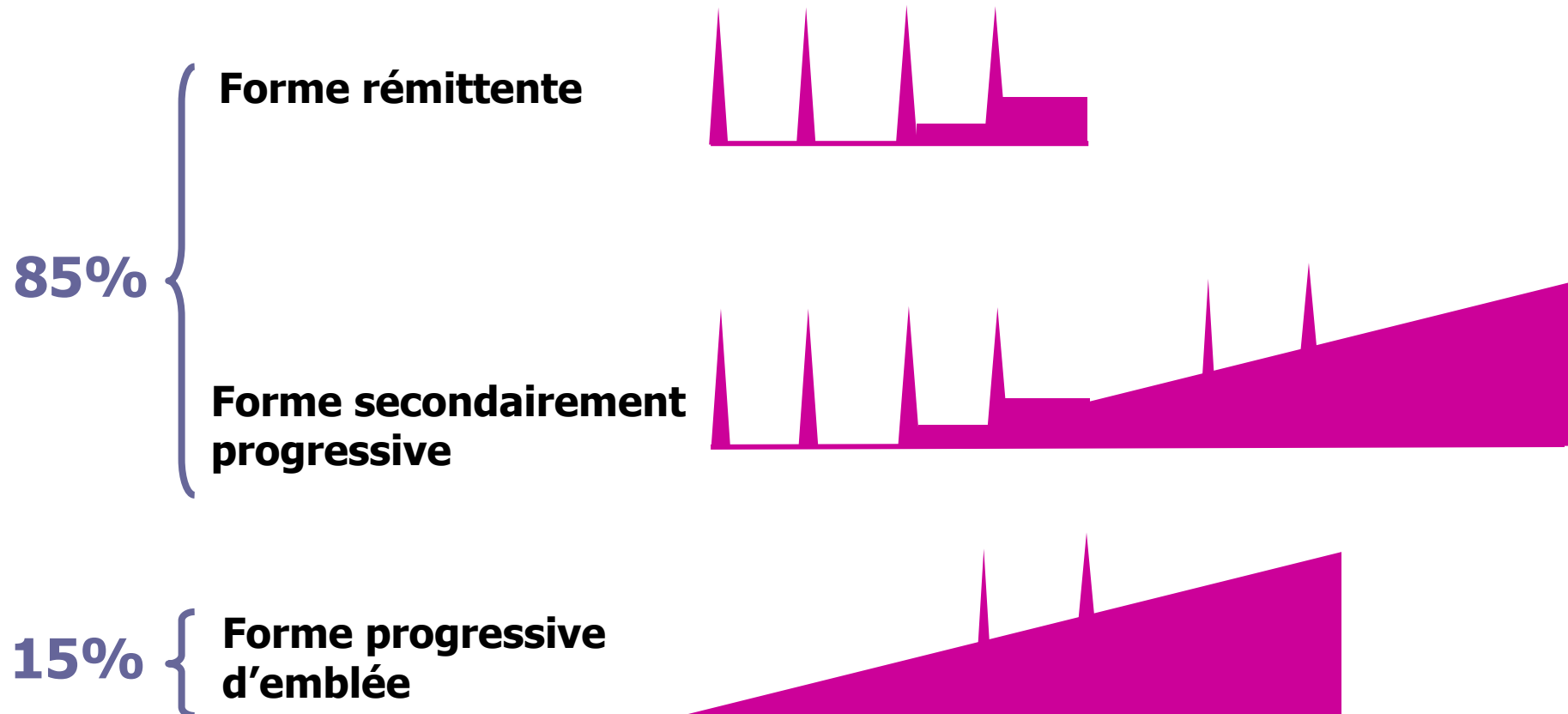
Apparition de nouveaux symptômes neurologiques, réapparition ou aggravation d'anciens symptômes, de manière subaiguë, pendant plus de 24 heures.

- **La progression**

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



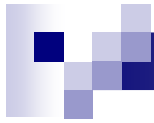
Les formes évolutives





Les traitements de la SEP

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

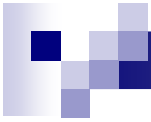


1. Traitements des poussées



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.



2. Traitements de fond



Traitements de fond des formes rémittentes

Objectifs

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



Les traitements de 1^{ère} ligne

Les immuno-modulateurs : réduction de 30% des poussées

1. Les 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 à 2 ans

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

CI : dépression, épilepsie non contrôlées



Les traitements de 1^{ère} ligne

2. Acétate de glatiramer (COPAXONE®)

20 mg, sous-cutané, 1 fois par jour

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



Les traitements de 2^{ème} ligne

1. Natalizumab (TYSABRI ®)

Anticorps monoclonal

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%)

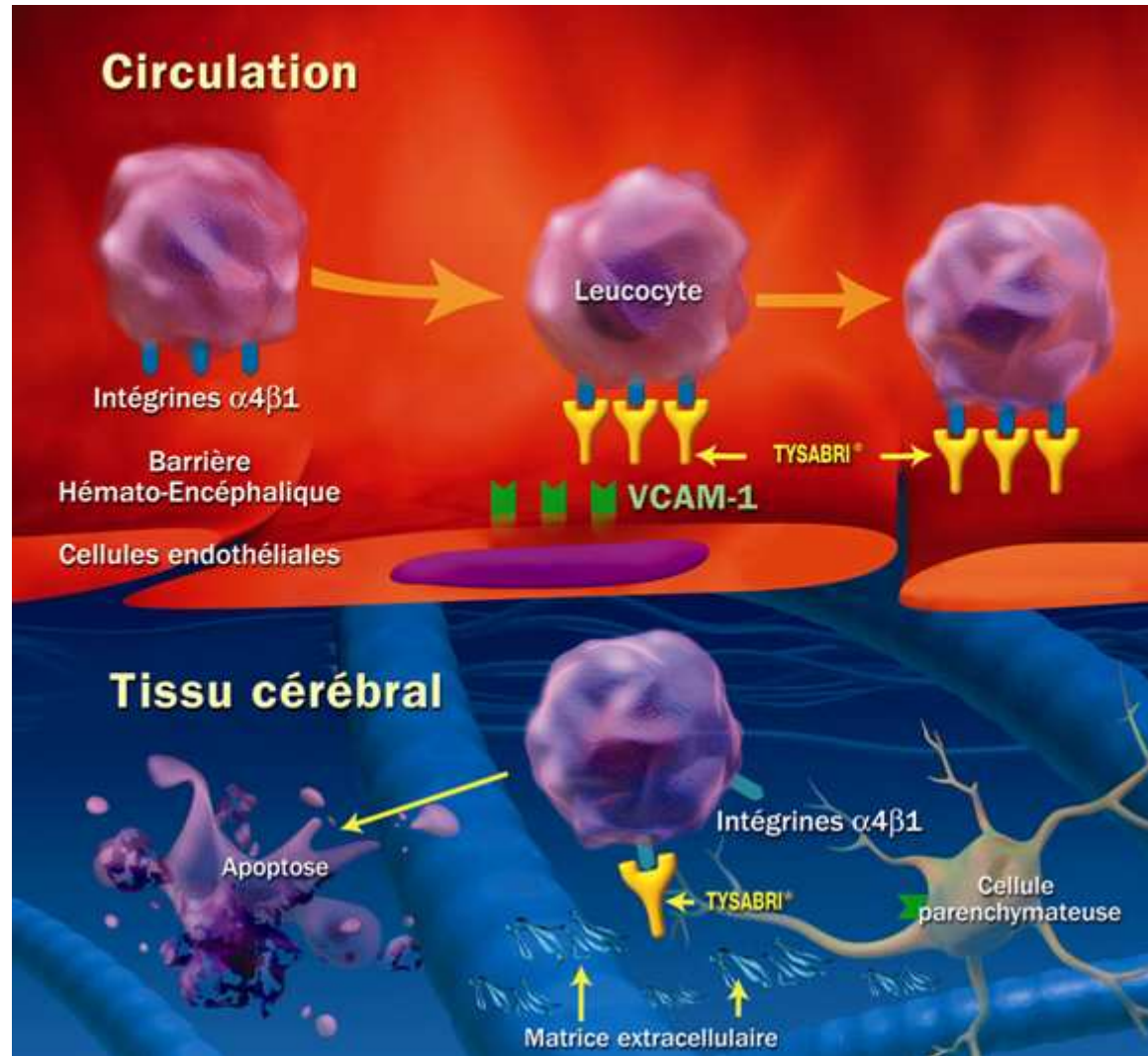
- anticorps neutralisants persistants (6%)

- infections opportunistes (LEMP)

- (cancers ?)

Prescription par neurologue uniquement en service de neurologie

Natalizumab – Mécanisme d'action





LEMP et natalizumab

Au 1^{er} septembre 2013 :

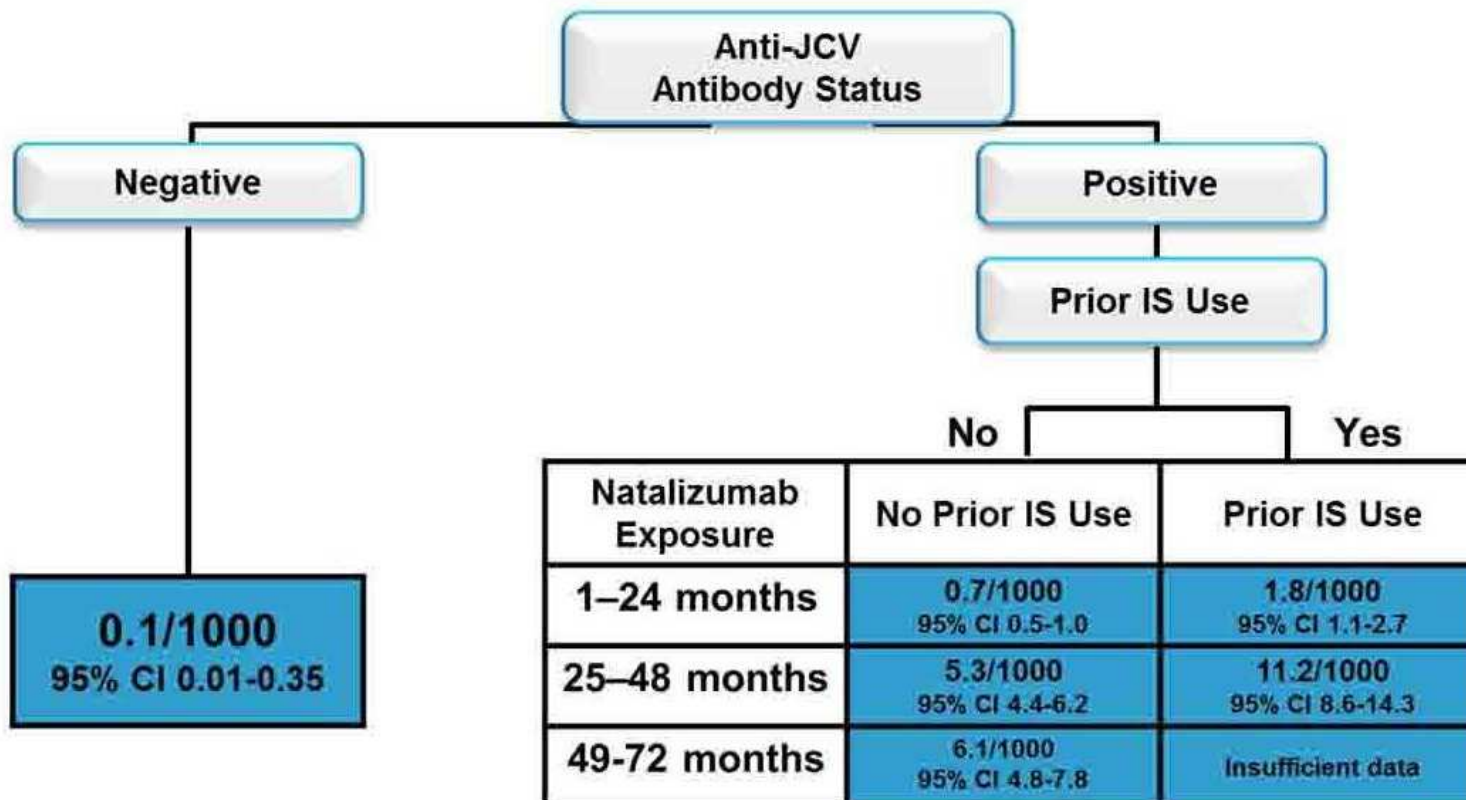
- **118 000 patients traités** dans le monde
- **343 cas de LEMP confirmés** chez des patients traités par TYSABRI, ce qui correspond à une incidence globale de **3,3/1000**

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

1. **Durée de traitement par TYSABRI**
2. **Traitement antérieur par immunosuppresseur**
3. **Présence d'anticorps anti-virus JC**

Stratification du risque de LEMP en fonction des 3 facteurs identifiés

LEMP et TYSABRI®





Les traitements de 2^{ème} ligne

2. Fingolimod (GILENYA®)

Molécule qui agit sur les lymphocytes pour empêcher leur passage dans la circulation sanguine.

Les lymphocytes sont alors séquestrés dans les ganglions et la rate.

Traitement per os: 0.5 mg soit 1 cp/jour

1^{ère} prise à l'hôpital avec surveillance cardiaque pendant 6 heures

Réduction de 50% de la fréquence des poussées

Effets indésirables :

bradycardie (0.5%)

œdème maculaire (0.5%)

infections

lymphopénie

risque de cancer à long terme?

Les nouveaux traitements pour 2014

1. Teriflunomide (AUBAGIO®)

Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B

Efficacité/Essais	Tolérance
<p data-bbox="376 794 949 890">Réduction du taux de poussées : 31,5 %</p> <p data-bbox="412 1168 972 1337"><i>AUBAGIO® 14 mg: 1cp/j Avis favorable du CHMP AMM pour le traitement des SEP RR Commercialisation 2014</i></p>	<p data-bbox="1160 715 1644 798">Rhinopharyngite, alopécie 13%, nausées, diarrhées, arthralgies.</p> <p data-bbox="1160 896 1706 932">Cytolyse hépatique et pancytopénie</p> <p data-bbox="1160 986 1756 1110"><u>Tératogénicité prolongée</u> jusqu'à 2 ans chez l'animal (contraception chez les femmes et les hommes traités)</p> <p data-bbox="1160 1257 1308 1292"><u>Cancers ?</u></p>

Les nouveaux traitements pour 2014

2. BG12 (TECFIDERA®)

Activité anti-oxydative	
Efficacité/Essais	Tolérance
<p>Réduction du taux de poussées: 45 à 50 %</p> <p><i>TECFIDERA®240 mg : 1 cp matin et soir</i> <i>Avis favorable du CHMP</i> AMM pour le traitement des SEP RR Commercialisation 2014</p>	<p>Flush 20 %, douleurs abdominales, nausées, diarrhées, céphalées, fatigue.</p> <p>Elévation des transaminases.</p> <p><u>Infections</u> :rhinopharyngite 20 % Aucune infection grave ni opportuniste observée.</p> <p><u>Cancers ?</u></p>

Les nouveaux traitements pour 2014

3. Alemtuzumab (LEMTRADA®)

Ac anti CD 52 : diminution des Lymphocytes B et T	
Efficacité/Essais	Tolérance
<p>12 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12 +/- M24</p> <p>Réduction des poussées : 45 à 50 % /groupe Rebif 44</p> <p><i>LEMTRADA® 12 mg/j sur 5 j puis 3 j à un an Avis favorable du CHMP AMM pour le traitement des SEP RR actives</i></p>	<p><u>Réactions à la perfusion et syndrome de relargage cytokinique</u> (graves chez 1.4% des patients) : céphalées, éruptions cutanées, fièvre...</p> <p><u>Infections 50 à 60 %</u> (lymphopénie prolongée) : Rhino , respiratoire,urinaire, zona(3%) 1 décès par sepsis/pancytopénie</p> <p><u>Maladies auto-immunes : 36% retardées</u> Troubles thyroïdiens : 25 à 30% Thrombopénie AI Néphropathie,</p> <p><u>Cancers ?</u></p>



Les indications: cas particuliers

1. Dès la première poussée:

Si premier épisode neurologique évocateur d'une affection inflammatoire démyélinisante et critères IRM

- ✓ **AMM** pour BETAFERON[®], AVONEX[®], REBIF[®], EXTAVIA[®] et COPAXONE[®]
 - ✓ Retarde le délai de survenue de la deuxième poussée
- Intérêt pour le pronostic à long terme ?

2. Formes secondairement progressives

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

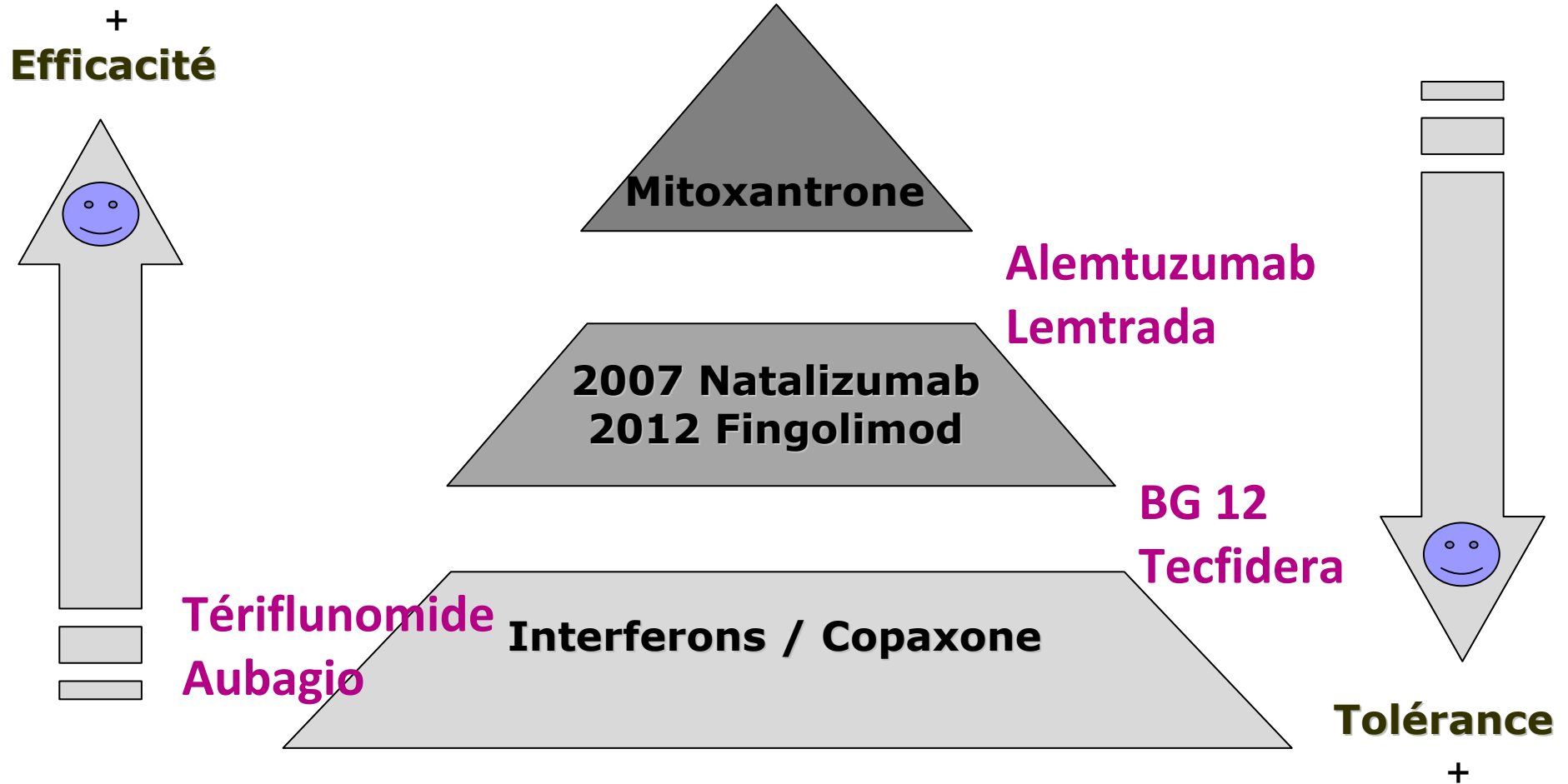
3. Formes progressives d'emblée

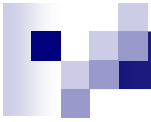
- ✓ *Hors AMM : méthotrexate, IMUREL[®], bolus mensuels de corticoïdes*

4. Formes sévères et rapidement évolutives

- ✓ Si poussées rapprochées et progression rapide du handicap
- ✓ **AMM** pour ELSEP[®] (mitoxantrone) et TYSABRI[®]

Stratégies thérapeutiques

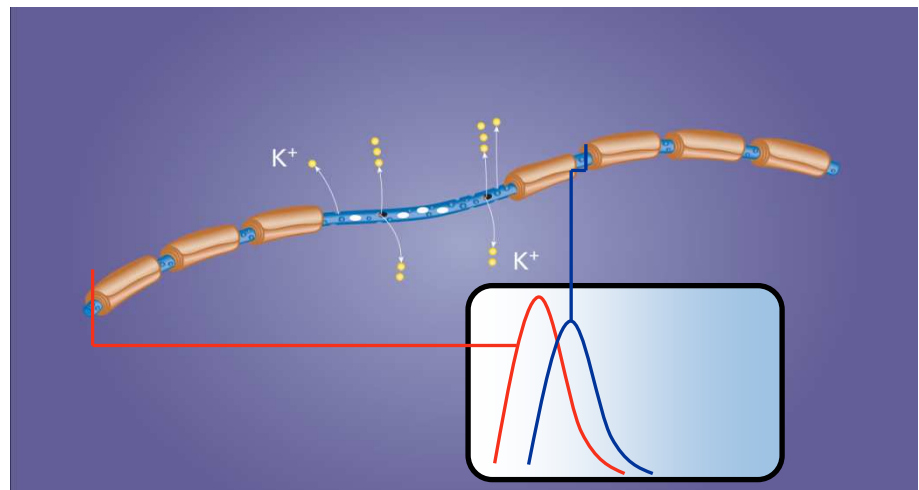
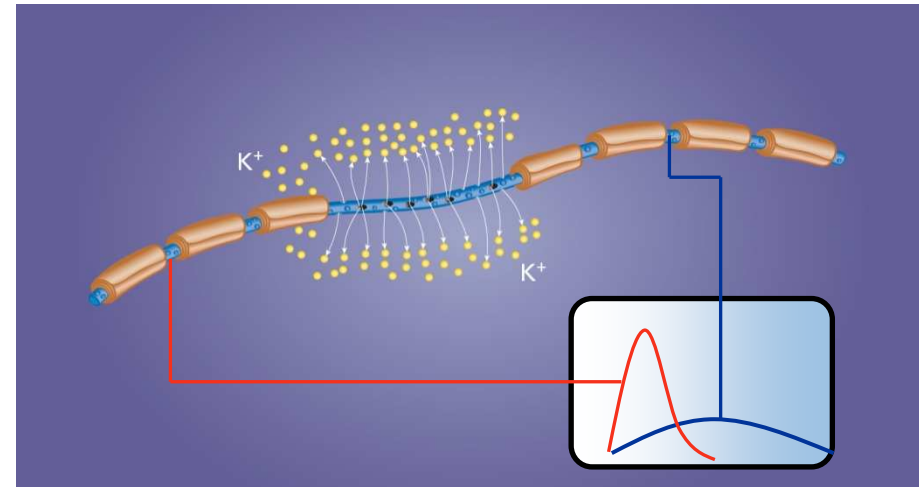




3. Traitements symptomatiques

Fampridine - FAMPYRA®

- 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® pourrait améliorer la conduction dans le SNC





Fampridine - FAMPYRA®

- **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

Nouveau traitement symptomatique de la SEP en 2014 ?

Dérivé cannabinoïde- Sativex®



REMERCIEMENTS



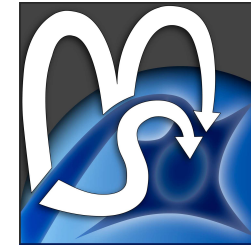
Transformons l'avenir de la SEP

biogen idec

REMERCIEMENTS



afsep



RHÔNE

Maison Départementale
des Personnes Handicapées



REMERCIEMENTS



Mme Elodie BASCH

M. Joël BOULAI

Mme Julie DEHESTRU

Mme Annick DUCHENE

Mme Aurélie MICHEL

Mme Julie RAULT

Magali ROGGERONE

Mme Béatrice RULLIAT