

La sclérose en plaques Les traitements de fond Quand et comment?



Docteur Dominique Latombe

- Journées Rhônalpines d'information sur la Sep: 8/10/2011 -

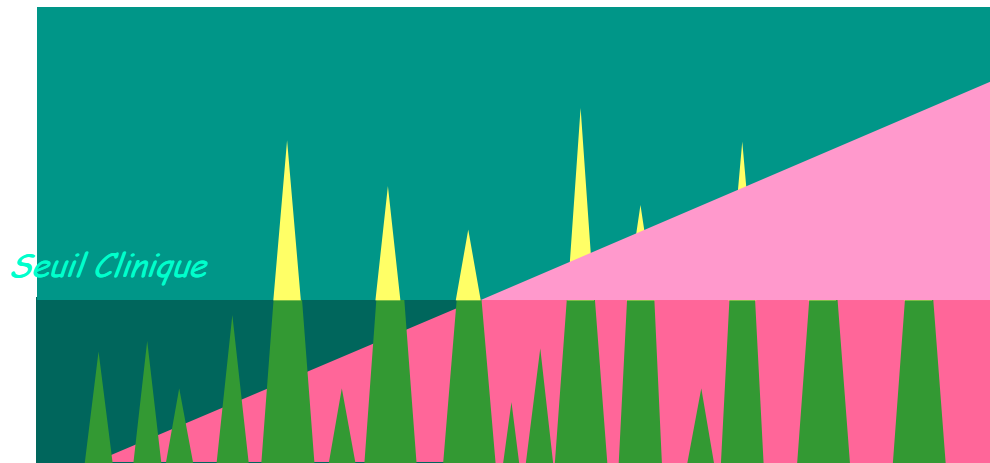
Les traitements de la SEP

- 1 - Traitement des poussées
- 2 - Traitements symptomatiques
- 3 - **Traitements de fond**



Poussées

> 24 heures
> 1 mois



Progression

du Handicap Irréversible
> 6 mois



Inflammation

multifocale
aigüe, récurrente

Dégénérescence

diffuse
précoce, chronique,
progressive

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.

Une poussée tous les deux ans en moyenne

Dissociation anatomoclinique ou clinicoradiologique

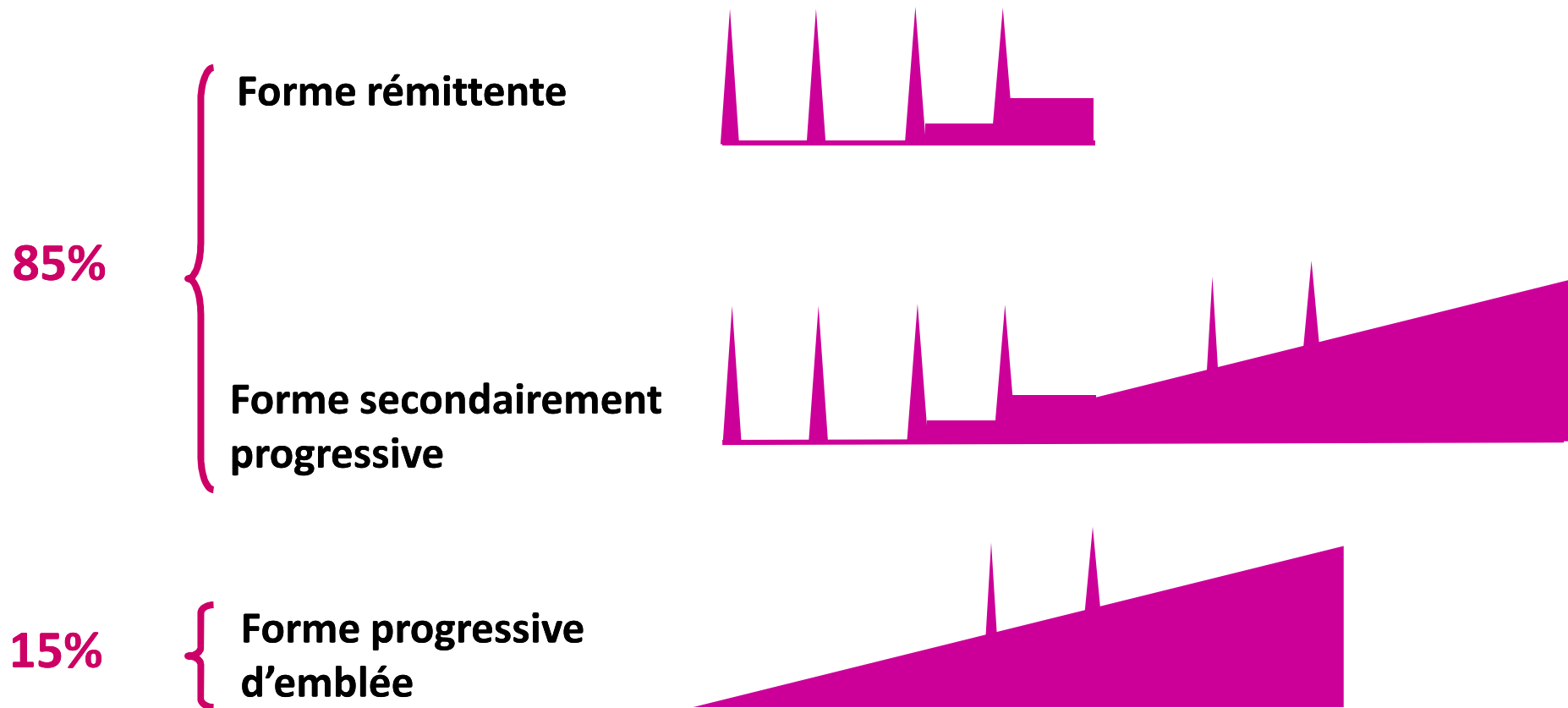
« *MS never sleeps* »

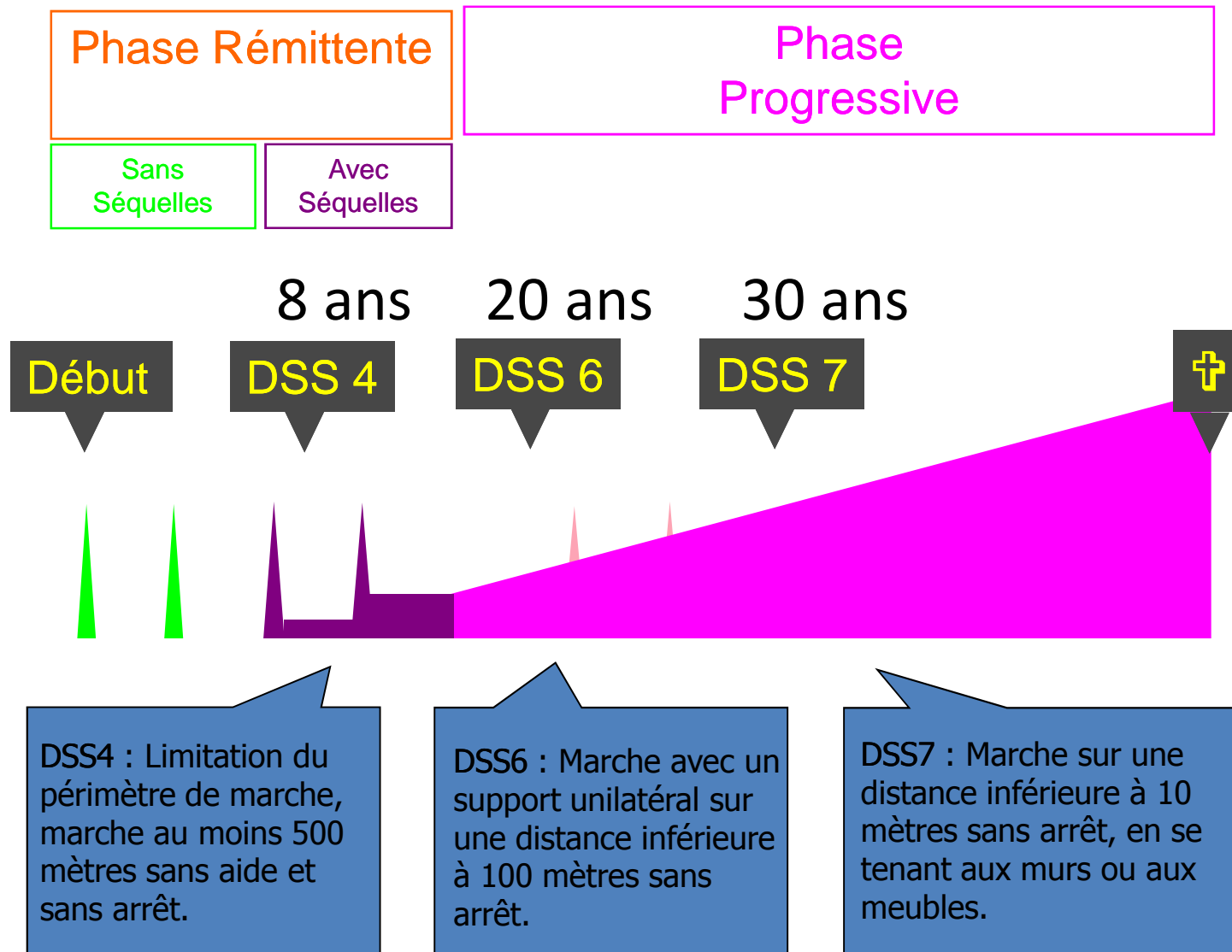
- **La progression**

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

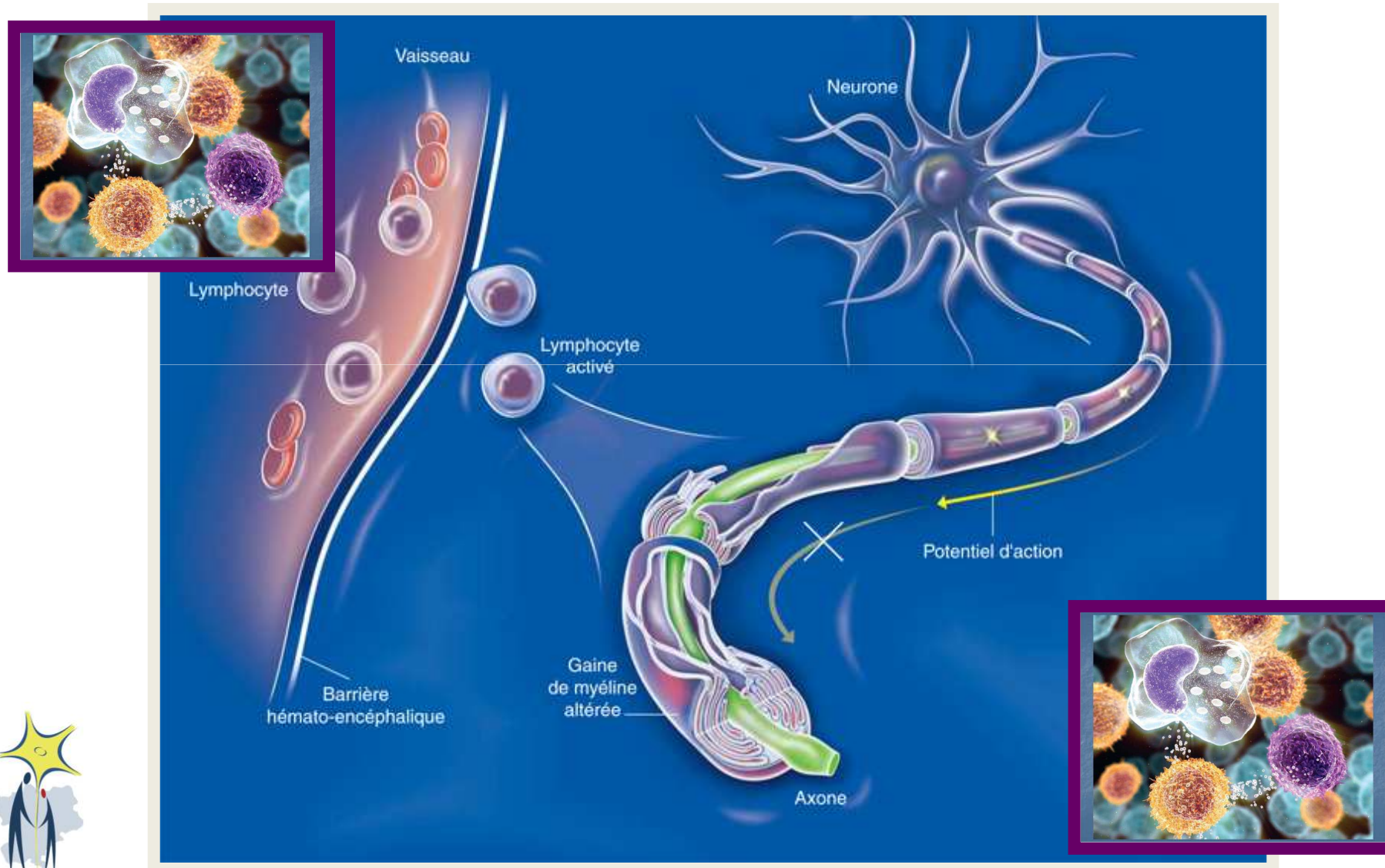


Les formes évolutives





Quelles cibles pour les traitements ?



Les médicaments disponibles

1 Immunomodulateurs

2 Immunosuppresseurs

Les médicaments disponibles

1 Immunomodulateurs

Globaux: 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, fatigue, réactions cutanées au point d'injection surtout avec les formes SC. Dépression. Leucopénie, augmentation des transaminases.

Les médicaments disponibles

1. Immunomodulateurs

Spécifiques : Acétate de glatiramere (**COPAXONE®**)

- 20 mg, SC, 1 fois par jour
- EI : réactions cutanées aux points d'injection, lipodystrophie, sensation de striction thoracique (rare), allergie.

Les médicaments disponibles

2. Immuno-suppresseurs

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

Mycophénolate (**CELLCEPT[®]**) : 2 grammes par jour

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**) : toxicité cardiaque et leucémies; 1 perf mensuelle; max 6 mois

Cyclophosphamide (**ENDOXAN[®]**) : 1 Perf/mois; toxicité vésicale

Méthotrexate : 7.5 à 15 mg par semaine

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

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)

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

Les médicaments bientôt disponibles

4. Fingolimod (GILENYA®)

- Nouvelle classe thérapeutique : modulateur des récepteurs sphingosine-1-phosphate = immunosuppresseur sélectif
 - Retient les lymphocytes autoréactifs dans les organes lymphoïdes
 - +/- effet neuroprotecteur ? (non démontré)
 - Cp 0.5 mg : 1/j
 - 1ère administration en milieu hospitalier (bradycardie)
- EI : bradycardie, œdème maculaire, cytolyse hépatique, infections (VZV)...
- **Commercialisation prévue début 2012**

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

Les indications

1. Formes rémittentes

- ✓ Abstention

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

- ✓ **AMM** pour BETAFERON[®], AVONEX[®], REBIF[®], EXTAVIA[®] et COPAXONE[®]

Les indications

1. Formes rémittentes

- ✓ **BETAFERON[®], AVONEX[®], REBIF[®], EXTAVIA[®] et COPAXONE[®]**
- ✓ Diminution relative de la fqce des poussées de 30 à 40%
- ✓ Diminution très significative de l'activité IRM
- ✓ Effet plus discutable sur le handicap

Les indications

1. Formes rémittentes

- ✓ **Formes très actives :**
 - ✓ une poussée sous traitement de 1ère ligne
 - ✓ ou deux poussées sévères sans traitement avec activité IRM importante (prise de gadolinium et/ou augmentation significative de la charge lésionnelle)

- ✓ **AMM** pour TYSABRI® et GILENYA®

Les indications

1. Formes rémittentes

TYSABRI®

- ✓ Réduction de 60 à 70% de la fqce des poussées
- ✓ Effet spectaculaire sur l'activité IRM

Les indications

1. Formes rémittentes

✓ *Hors AMM : IMUREL[®], CELLCEPT[®]*



Les indications

2. Formes secondairement progressives

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

Les indications

2. Formes secondairement progressives

- ✓ **BETAFERON[®], EXTAVIA[®] et REBIF[®]**
- ✓ *effet persistant sur les poussées s'il y en a*
- ✓ *effet toujours discutable sur le handicap (résultats contradictoires)*

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

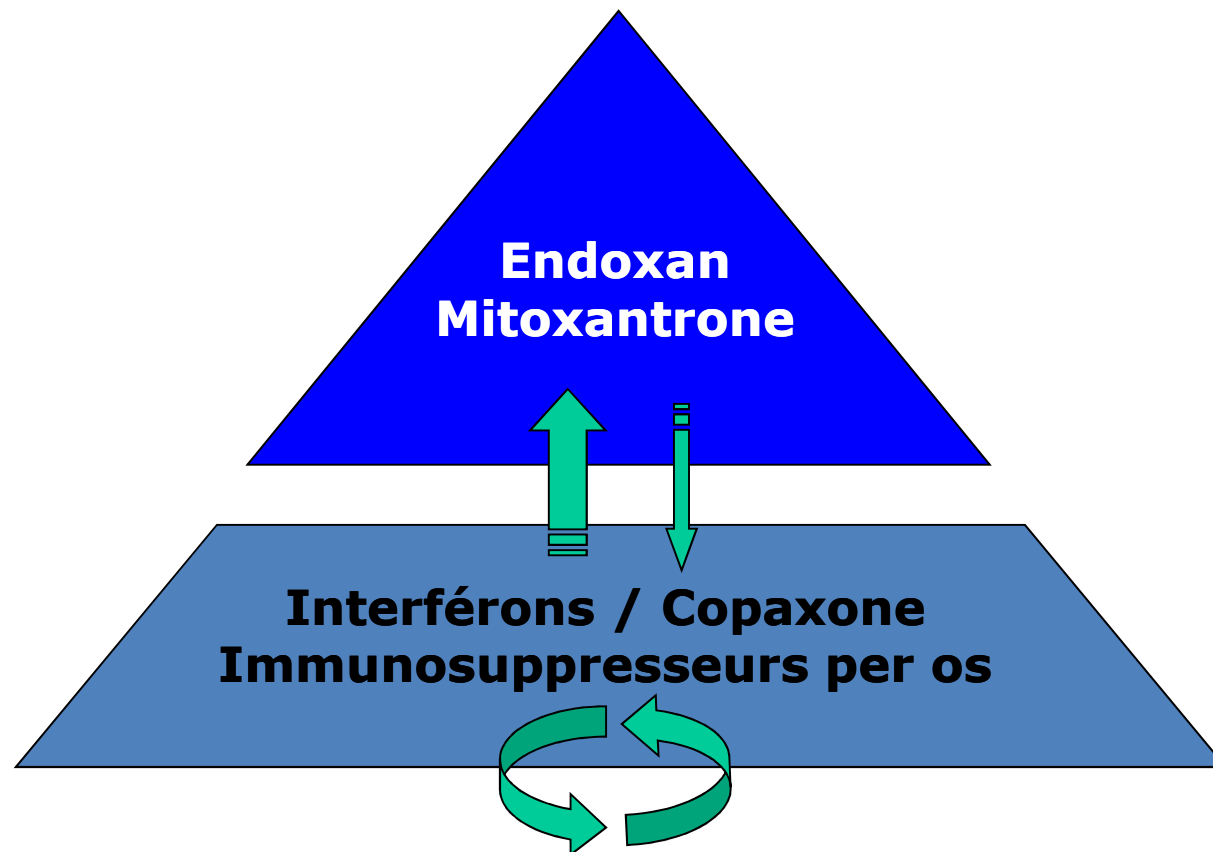
- ✓ Si épisode neurologique évocateur d'une affection inflammatoire démyélinisante et critères de dissémination dans l'espace IRM
- ✓ **AMM** pour AVONEX[®], BETAFERON[®], EXTAVIA[®], COPAXONE[®]
- ✓ Retarde le délai de survenue de la deuxième poussée
Intérêt pour le pronostic à long terme ?

Les indications

5. Formes progressives d'emblée

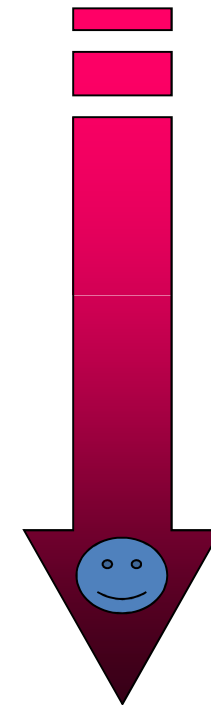
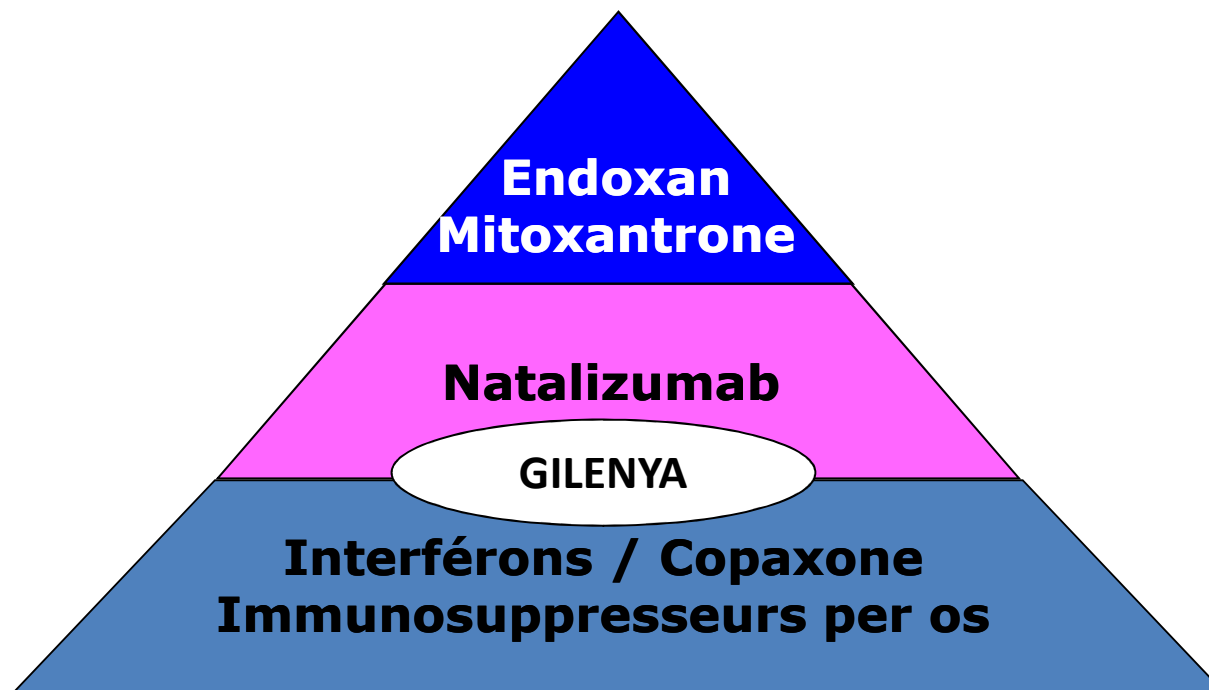
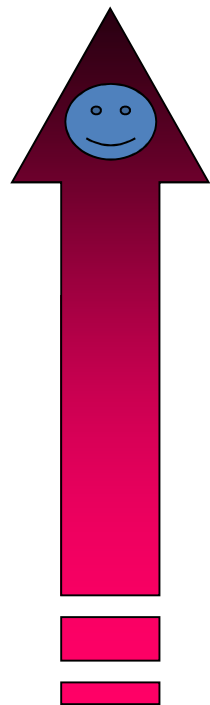
- ✓ *Hors AMM : Immunosuppresseurs, bolus mensuels de corticoïdes*

Les traitements de fond avant 2007



Les traitements de fond depuis 2007

Efficacité



Tolérance

Traitements de fond

