

Ecole de la SEP – Session 2017
Rhône-Alpes

Les traitements de la SEP

Dr Françoise DURAND-DUBIEF

Service de Neurologie A et Réseau Rhône-Alpes SEP
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer - Lyon



Les traitements de la SEP

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

Traitements des poussées

- 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

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.

Traitements des poussées

- Possibilité de réaliser le flash de corticoïdes à **domicile**
 - Si 1^{er} flash réalisé en milieu hospitalier
 - En l'absence de contre-indication

- *Possibilité d'administration **par voie orale** ? Etude COPOUSEP (2014)*

Les traitements de la SEP

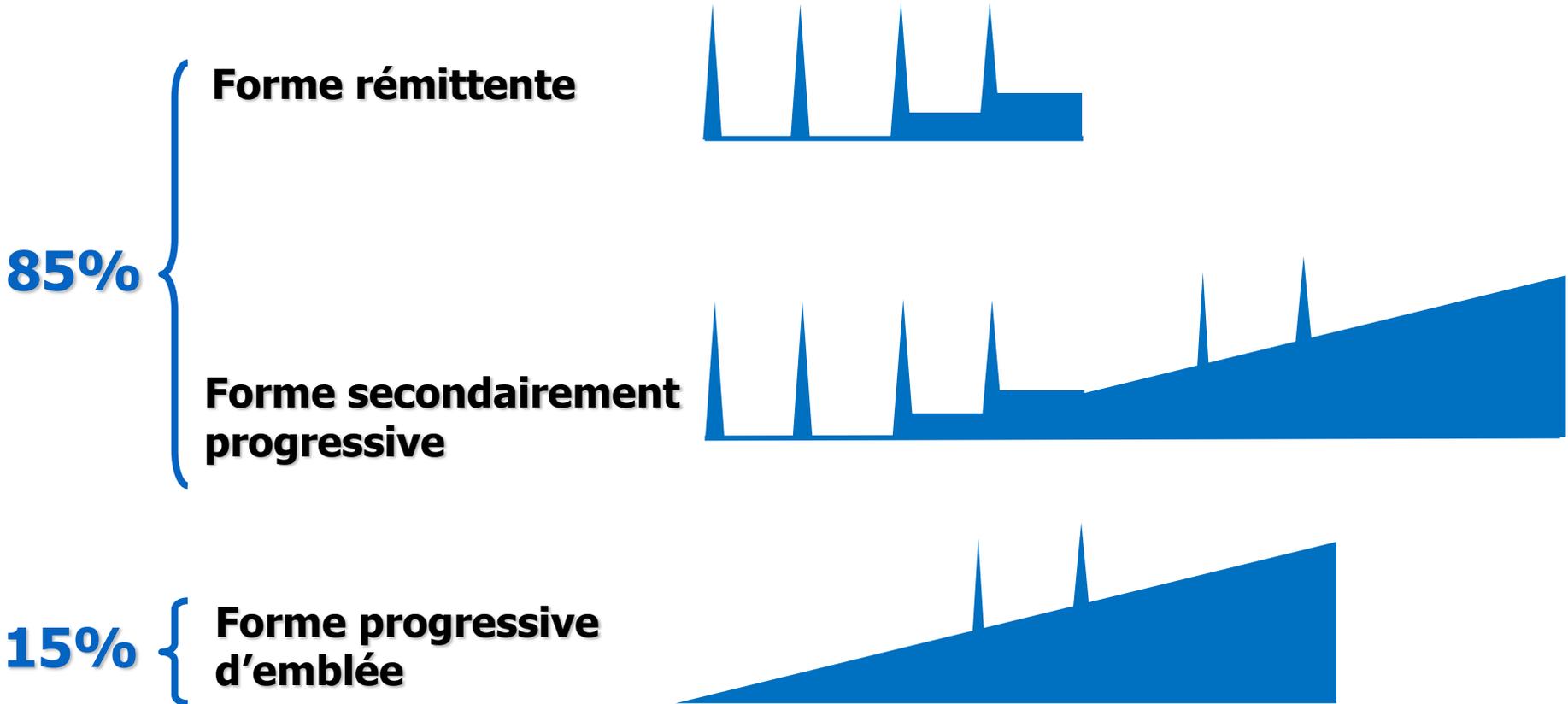
- 1. Traitement des poussées**
- 2. Traitement de fond**
- 3. Traitement des symptômes**

Traitements de fond

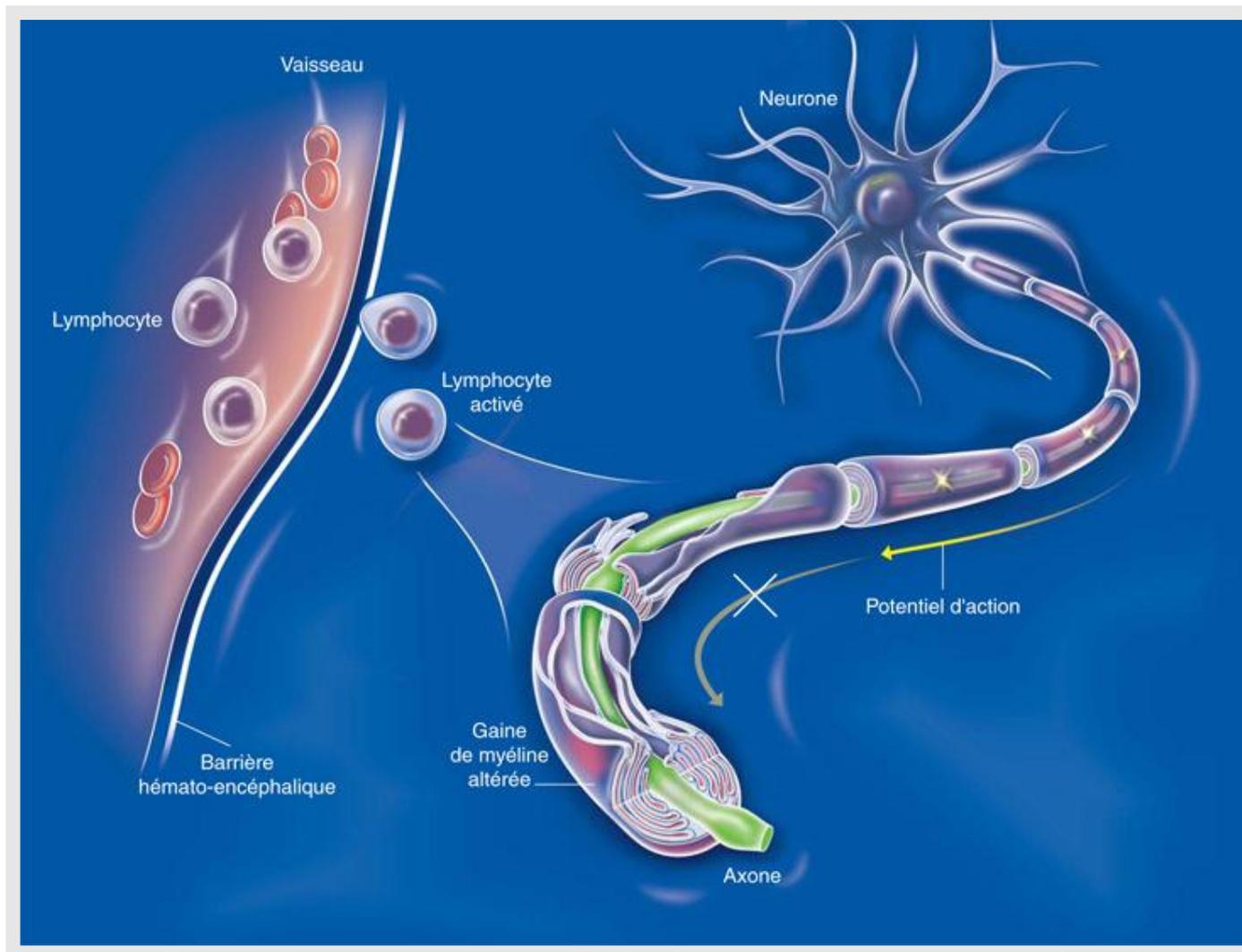
Objectifs

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

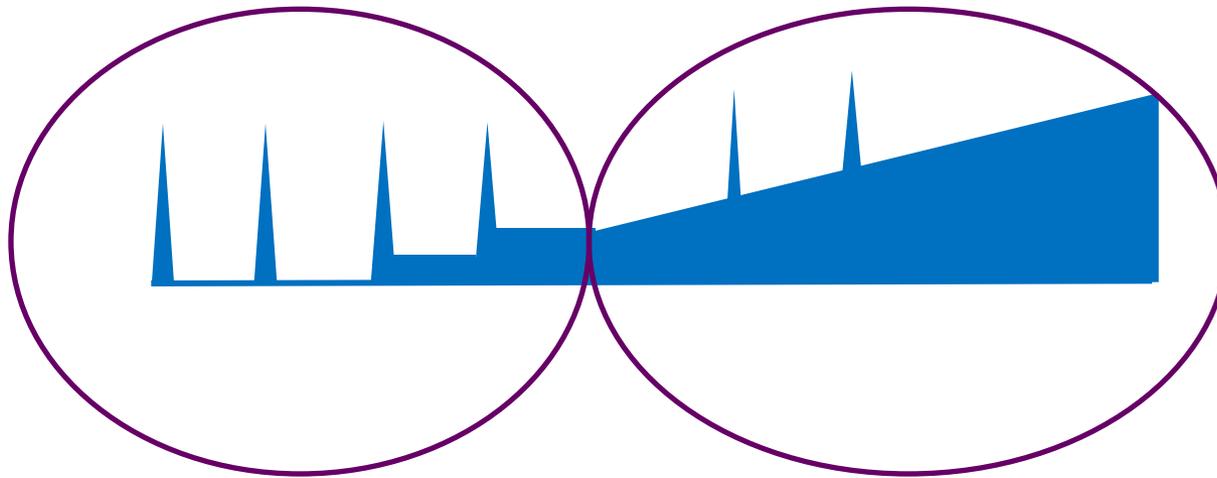
Formes évolutives de SEP



Quelles cibles pour les traitements ?



Quelles cibles pour les traitements ?



Poussées

Inflammation aiguë focale

Démyélinisation

Progression

Neurodégénérescence

Inflammation diffuse

SEP rémittentes

Les traitements de fond en 2017

3^{ème} ligne

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**)
Hors AMM : cyclophosphamide

2^{ème} ligne

Natalizumab (**TYSABRI[®]**) (2007)
Fingolimod (**GILENYA[®]**) (2012)
Alemtuzumab (**LEMTRADA[®]**) (2014)

*Ocrelizumab (**OCREVUS**) (2018)*
*Hors AMM : Rituximab (**MABTHERA**) (2016))*

1^{ère} ligne

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)
Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA[®]**) (2014)
Tériflunomide (**AUBAGIO[®]**) (2014)
*Dacriluzumab (**ZINBRYTA**) (2017 ? 2018?)*
Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Les traitements de fond en 2017

Interférons bêta (**AVONEX**®, **BETAFERON**®, **REBIF**®, **EXTAVIA**®, **PLEGRIDY**®)
Acétate de glatiramer (**COPAXONE**®)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA**®) (2014)

Tériflunomide (**AUBAGIO**®) (2014)

Dacriluzumab (**ZINBRYTA**) (2017 ? 2018?)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

1^{ère} ligne

Les traitements de 1^{ière} ligne

Immunomodulateurs

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

Diminution très significative de l'activité IRM

EI : **syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées**

CI : **dépression, épilepsie non contrôlées**

Les traitements de 1^{ière} ligne

Immunomodulateurs

Acétate de glatiramere (COPAXONE®)

- 20 mg, SC, 1 fois par jour,
- **Fin 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)

Les traitements de 1^{ière} ligne

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 30% de la progression du handicap
- Réduction de 80% du nombre de nouvelles lésions T2 / lésions rehaussées après injection sur l'IRM

Les traitements de 1^{ière} ligne

Teriflunomide - Aubagio ®

- **Effets secondaires :**

- **Alopécie** (15% des patients; arrêt du traitement 1,4%; spontanément résolutive)
- **Nausées, diarrhées**
- Infections ORL
- **Tératogénicité**
- Leucopénie, lymphopénie
- Cytolyse hépatique
- HTA

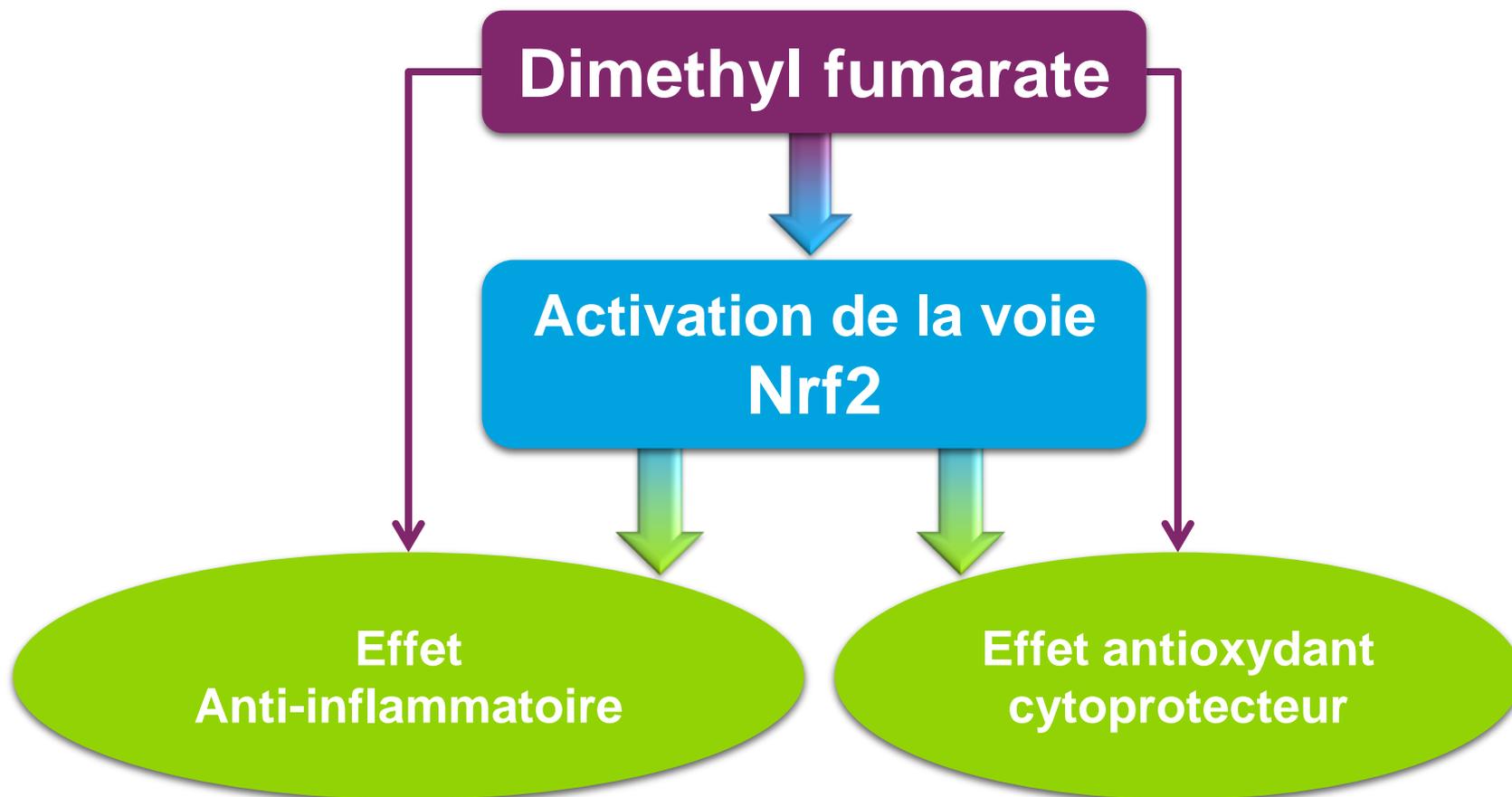
Les traitements de 1^{ière} ligne

Teriflunomide - Aubagio ®

- **AMM : traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de SEP**
- Un comprimé de 14 mg par jour
- **Tératogénicité prolongée jusqu'à 2 ans**
- **CONTRACEPTION++++**
- **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

Les traitements de 1^{ière} ligne

Diméthylfumarate - Tecfidera ®



Les traitements de 1^{ière} ligne

Diméthylfumarate - Tecfidera ®

- **Données d'efficacité :**
 - **53% de réduction du taux de poussées** par rapport au placebo
 - 38% de réduction du risque de progression du handicap
 - 85% de réduction du nombre de nouvelles lésions T2 sur l'IRM

Les traitements de 1^{ière} ligne

Diméthylfumarate - Tecfidera ®

Effets secondaires

Évènements les plus fréquents (rapportés avec une incidence $\geq 10\%$)

	Tecfidera	Placebo
Affections vasculaires		
Bouffées congestives	34%	4%
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	14%	10%
Nausées	12%	9%
Douleurs abdominales hautes	10%	6%

Les traitements de 1^{ière} ligne

Diméthylfumarate - Tecfidera ®

Effets secondaires

- **Lymphopénie**

- en moyenne diminution de 30% du taux de lymphocytes,
- **dans 5 % des cas lymphopénie plus sévère**
- essais thérapeutiques : incidence similaire des infections (58 % placebo versus 60 % DMF) et des infections graves (2% placebo versus 2 % DMF) ...
- **5 cas de LEMP** post-commercialisation dans un contexte de lymphopénie prolongée
- Arrêt si inférieur à 500 lymphocytes/mm³

Les traitements de 1^{ière} ligne

Diméthylfumarate - Tecfidera ®

- **AMM** : traitement des **patients adultes** atteints de **sclérose en plaques** de forme **rémittente** récurrente.
- Posologie : 1 cp de 240 mg matin et soir
- Pendant les repas (riches en graisse)
- Augmentation progressive de la posologie
- Aspirine pour réduire bouffées congestives
- Contraception efficace

Les traitements de 1^{ière} ligne

Daclizumab - Zinbryta

Réduction du taux de poussées de 45 % / IFN

AMM SEP récurrente, RR ou SP = SEP active (Lublin)

150 mg en SC tous les mois

Effets secondaires :

Réactions cutanées

Infections :

Possible aggravation de la sévérité d'infections courantes.

Hépatite

Cancers ? Lymphomes ?

Les traitements de fond en 2017

2^{ème} ligne

Natalizumab (**TYSABRI**®) (2007)
Fingolimod (**GILENYA**®) (2012)
Alemtuzumab (**LEMTRADA**®) (2014)

Ocrelizumab (**OCREVUS**) (2018)
Hors AMM : Rituximab (**MABTHERA**) (2016))

1^{ère} ligne

Interférons bêta (**AVONEX**®, **BETAFERON**®, **REBIF**®, **EXTAVIA**®, **PLEGRIDY**®)
Acétate de glatiramer (**COPAXONE**®)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA**®) (2014)
Tériflunomide (**AUBAGIO**®) (2014)
Dacriluzumab (**ZINBRYTA**) (2017 ? 2018?)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

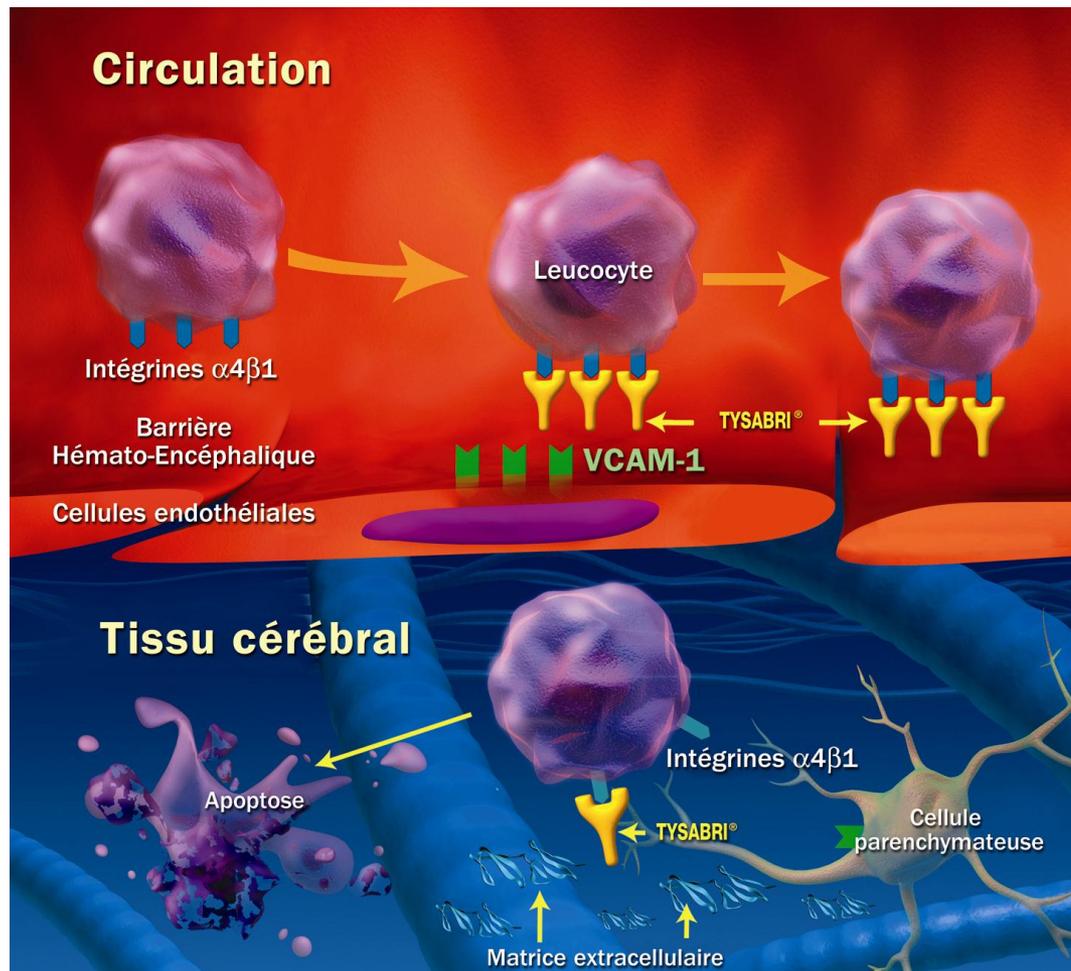
Les traitements de 2^{ième} ligne

Pour SEP d'emblée très active ou ayant fait une poussée sous première ligne de traitement

- **TYSABRI**[®] : une perfusion par mois disponible depuis 2007
- **GILENYA**[®] : un comprimé par jour disponible depuis 2012

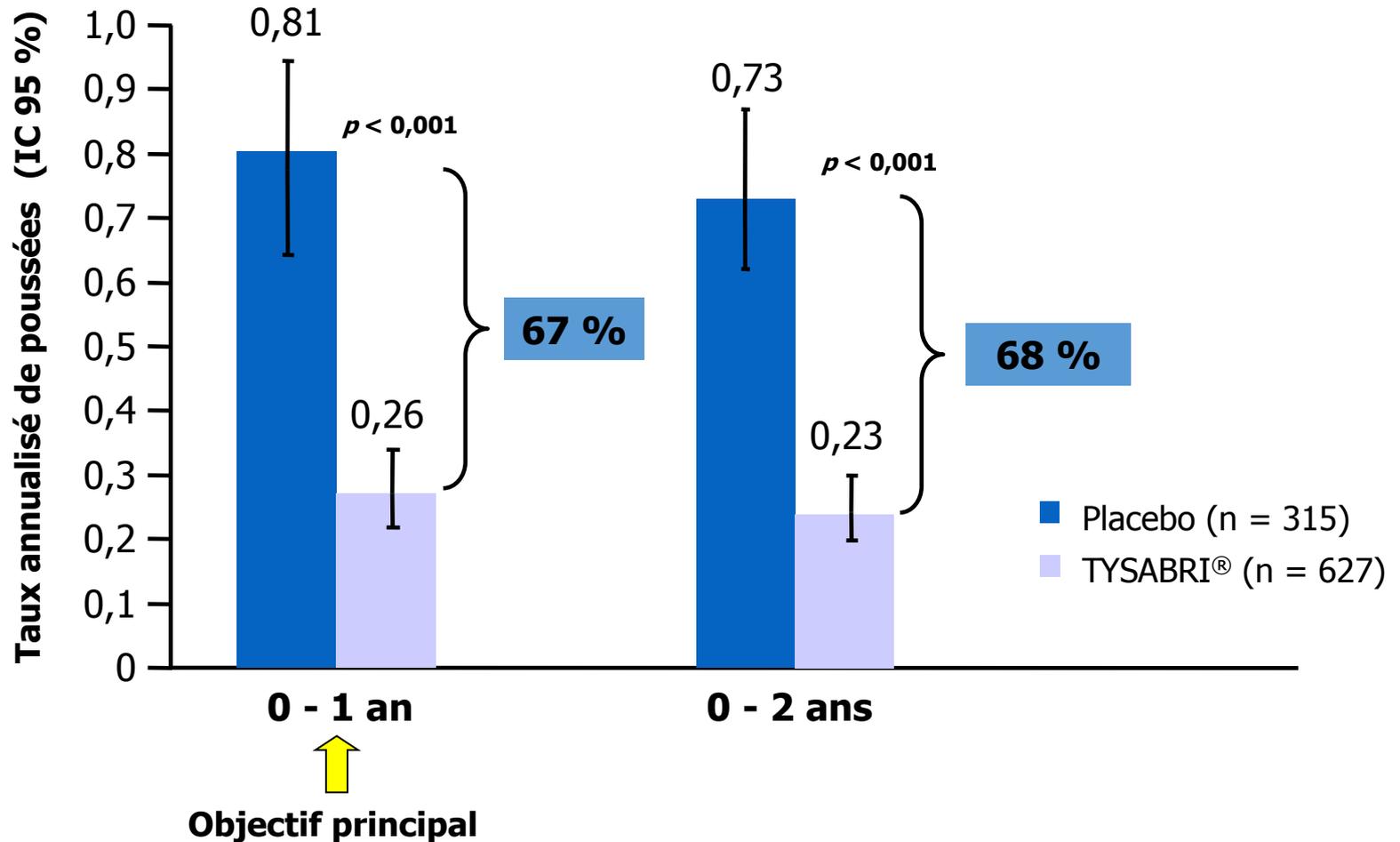
Les traitements de 2^{ème} ligne

Natalizumab - Tysabri®



Les traitements de 2^{ième} ligne

Natalizumab - Tysabri®



Les traitements de 2^{ième} 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**

Risque global à 4/1000 patients traités

Les traitements de 2^{ième} ligne

Natalizumab - Tysabri ®

- En fonction de :
 - **Sérologie JC**
 - **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 %
- **Patient séro JC - : pas de risque de LEMP**
- **Patient JC + : risque > à 4/1000**

Les traitements de 2^{ième} ligne

Fingolimod - Gilenya ®

Nouvelle classe thérapeutique dans la SEP

Module les **récepteurs sphingosin-1-phosphate**

au niveau du système immunitaire

et du système nerveux central

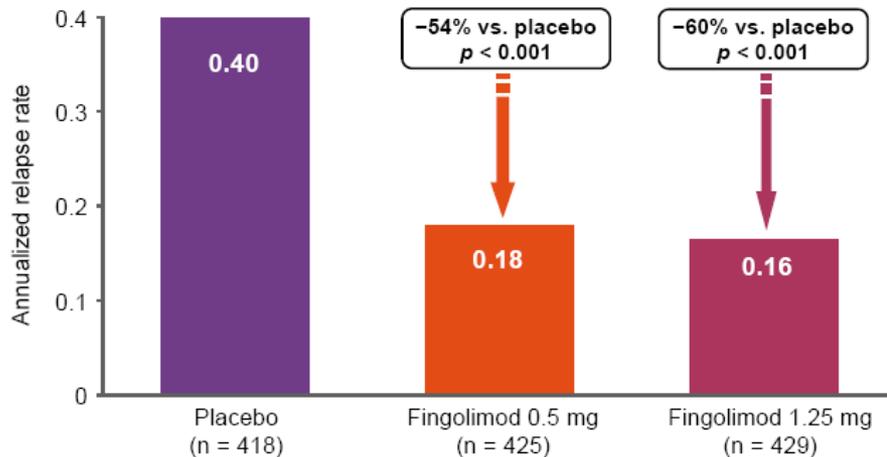
Retient les lymphocytes dans les ganglions
et diminue le nombre de lymphocytes circulants



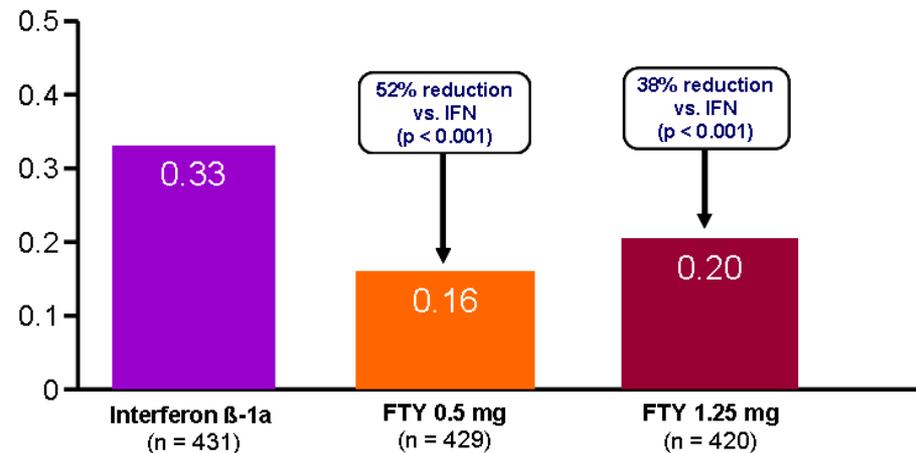
Les traitements de 2^{ème} ligne

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^{ième} ligne

Fingolimod - Gilenya ®

Effets secondaires :

Bradyarythmie, à la 1^{ère} administration

HTA

Transaminases Hépatiques

Ophthalmologique : Oedème Maculaire

Très rare à 0.5 mg (0.4%), dose dépendant

Infections

herpès généralisé

1 cas de réactivation varicelle, cryptococose

Lymphopénie

LEMP : 10 cas

Les traitements de 2^{ième} 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^{ième} 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, candidose 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^{ième} ligne ?

Rituximab – Mabtera®
Ocrelizumab - Ocrevus®

Ac anti CD 20 : Ac anti Lymphocytes B

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^{ième} ligne ?

Rituximab – Mabtera®
Ocrelizumab - Ocrevus®

Ac anti CD 20 : Ac anti Lymphocytes B

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

AMM en attente, commercialisation ?

Les traitements de 2^{ième} ligne ?

Rituximab – Mabtera®
Ocrelizumab - Ocrevus®

Effets secondaires :

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

Infections pulmonaires, ORL (lymphopénie prolongée)

Cancers ? Lymphomes ?

Les traitements de fond en 2017

3^{ème} ligne

Mitoxantrone (**ELSEP[®]**, **NOVANTRONE[®]**)
Hors AMM : cyclophosphamide

2^{ème} ligne

Natalizumab (**TYSABRI[®]**) (2007)
Fingolimod (**GILENYA[®]**) (2012)
Alemtuzumab (**LEMTRADA[®]**) (2014)
*Ocrelizumab (**OCREVUS**) (2018)*
*Dacriluzumab (**ZIMBRITA**) (2017 ? 2018?)*
*Hors AMM : Rituximab (**MABTHERA**) (2016))*

1^{ère} ligne

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)
Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA[®]**) (2014)
Tériflunomide (**AUBAGIO[®]**) (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Les traitements de 3^{ième} 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, tératogène

SEP progressives

Hors AMM : immunosuppresseurs per os ou IV
Bolus mensuels de corticoïdes

Nouveautés :

Ocrelizumab - Ocrevus[®]

Biotine, vit B 8 - Qizenday[®]

Les traitements des SEP progressives

Rituximab – Mabtera®
Ocrelizumab - Ocrevus®

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

AMM en attente, commercialisation ? ATU

Les traitements des SEP progressive

Biotine - Qizenday®

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

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

CI si grossesse

Effets secondaires : poussée ? Perturbation des bilans biologiques

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 desir de grossesse

Réunion de concertation



Objectifs :

- Discuter de dossiers difficiles
- Diagnostic, traitements

Exemple : CAT chez les patients traités par TYSABRI ayant une sérologie JCV positive

Les traitements de la SEP

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

Les traitements des symptômes

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

Les traitements des symptômes

- **Constipation**

Conseils hygiéno-diététique (boissons suffisantes, régime riche en fibres)

Laxatifs : DUPHALAC[®], MOVICOL[®], FORLAX[®].

Suppositoires : EDUCTYL[®]

MESTINON[®]

- **Troubles sexuels**

VIAGRA[®], CIALIS[®], LEVITRA[®]

Injections intra-caverneuses : EDEX[®]

- **Fatigue**

amantadine (MANTADIX[®]), Modafinil (MODIODAL[®])

anti-dépresseurs (PROZAC[®])

rééducation/réentraînement à l'effort

Thérapies cognitivo-comportementales, méditation...

Les traitements des symptômes

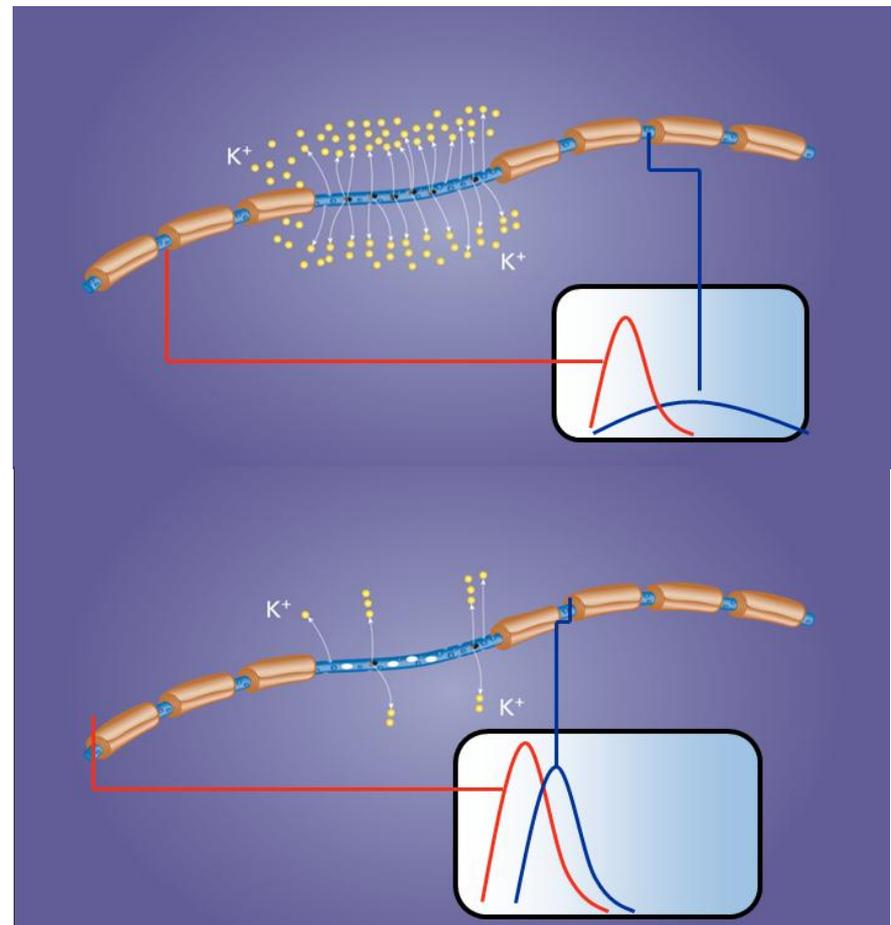
Fampridine - Fampyra®

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**

Elle **prolonge la repolarisation** et améliore la formation du potentiel d'action.

Amélioration de la conduction dans le système nerveux central.



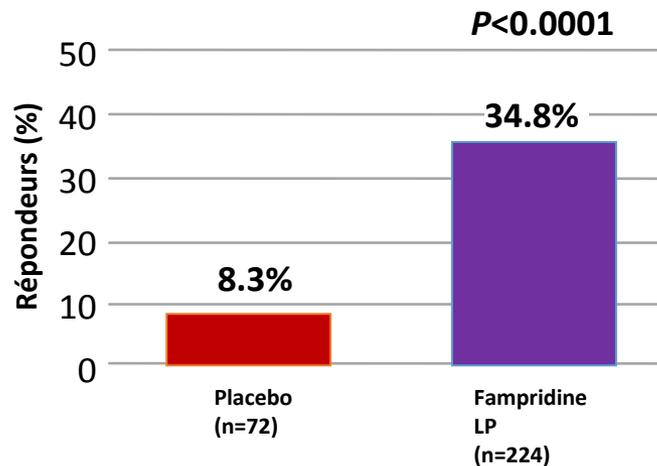
Les traitements des symptômes

Fampridine - Fampyra®

Critère principal : % de patients présentant une amélioration de la marche confirmée (T25FW)

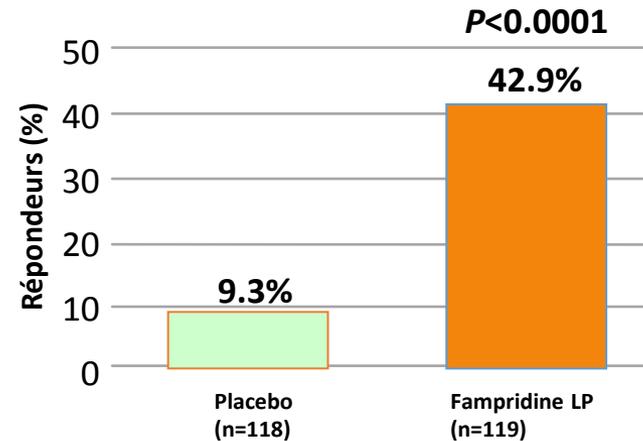
MS-F203

Population en intention de traiter (ITT)



MS-F204

Population en intention de traiter (ITT)



Les traitements des symptômes

Fampridine - Fampyra®

Abaissement du seuil épileptogène.

Administration avec prudence (du fait de son mécanisme d'action) chez les patients présentant des **troubles du rythme cardiaque**

Paresthésies, majoration des douleurs, vertiges, céphalées, insomnie, anxiété

Contre-indications

Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie

Insuffisance rénale légère, modérée et sévère (Clairance > 80 ml/mn).

Utilisation concomitante de **médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques (OCT2)** : cimétidine. Précaution d'emploi : Substrats de l'OCT2 - carvédilol, **propranolol**, pindolol, **metformine**, amantadine, mémantine...

Les traitements des symptômes

Fampridine - Fampyra®

2 cp par jour, espacées de 12h entre chaque prise et en dehors des repas.

Prescription initiale par un neurologue

Après vérification de la fonction rénale

Période d'essai de 14 jours.

Une épreuve de marche chronométrée

En l'absence d'amélioration mesurée ou rapportée par le patient, il convient **d'interrompre le traitement par Fampyra®**.



RESEAU
RHÔNE-ALPES
— SEP —

Les essais thérapeutiques

- **Phase expérimentale** en laboratoire, puis en expérimentation animale sur les souris, rats, lapins, etc.
= Recherche fondamentale

- **Phase d'essais thérapeutiques** chez l'Homme
Conditions rigoureuses de sécurité, qualité, éthique
= Recherche clinique

4 phases successives

Les essais thérapeutiques

Tout nouveau traitement doit répondre à deux critères fondamentaux :

- **ne pas nuire** : sa tolérance doit être acceptable pour le malade
- **apporter un bénéfice** : il doit avoir fait la preuve d'une réelle efficacité clinique.

Les essais thérapeutiques

C'est l'**évaluation** d'un **nouveau type de traitement** (médicament ou méthode thérapeutique) dans des **situations précises** (forme clinique, stade de la maladie, traitements déjà reçus, état du patient, etc.), dans le but **d'apporter un bénéfice au malade** à qui on le propose.

Les essais thérapeutiques

Phase I : cette molécule est-elle bien supportée par l'Homme ?

On étudie sa **tolérance**

Etablissement **doses, modalités d'administration** (injection, perfusion, durée de la perfusion, rythme, etc.), inconvénients et contre-indications éventuelles du produit.

Cette phase est réalisée chez des **volontaires sains** ou des **malades**.

Phase II : quels sont les bons et les mauvais effets de cette molécule?

Cette phase consiste à évaluer l'**efficacité** du traitement sur l'évolution de la maladie, tout en continuant à en surveiller les **effets indésirables potentiels**.

Les essais thérapeutiques

Phase III : ce médicament est-il vraiment efficace ?

Lorsqu'un traitement a pu ainsi apporter des bénéfices confirmés, il reste à **le situer par rapport aux méthodes de référence** habituellement prescrites. Laquelle est la plus efficace, la mieux tolérée ?

Quand il n'y a pas de traitement de référence, il faut tout de même montrer que le traitement est plus efficace que l'absence de traitement, dans les mêmes conditions d'utilisation.

On utilise alors un **placebo**.

Les essais thérapeutiques

Phase IV : ce médicament n'a-t'il pas d'autres effets indésirables dans la population générale ?

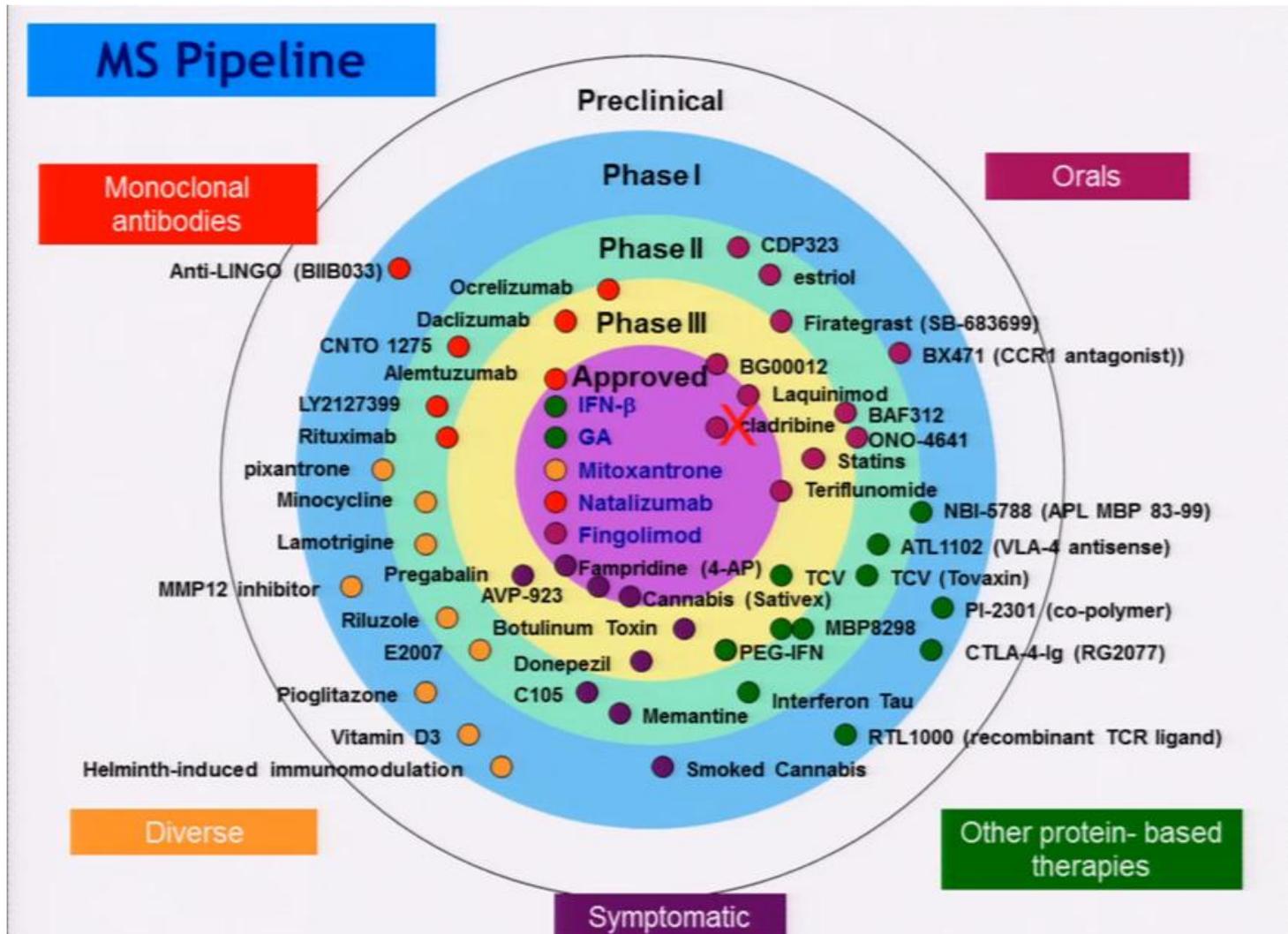
Ces études consistent à suivre la **pharmacovigilance**, c'est-à-dire la déclaration de tout effet anormal, inattendu ou tardif dû à l'administration d'un médicament.

Ils permettent ainsi d'étudier une vaste population qui utilise le médicament.



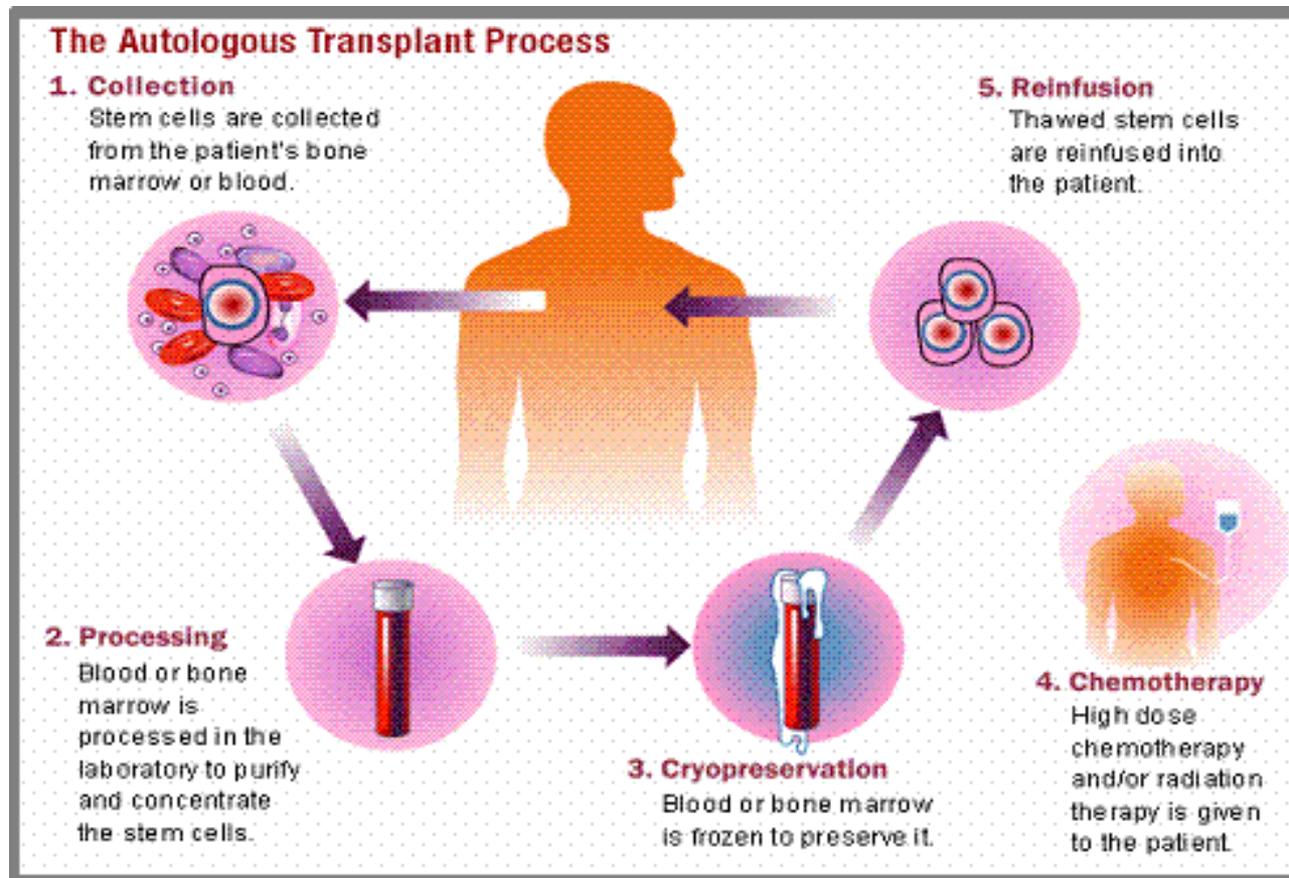
RESEAU
RHONE-ALPES
— SEP —

Les médicaments en cours de développement



Les cellules souches : L'autogreffe de MO

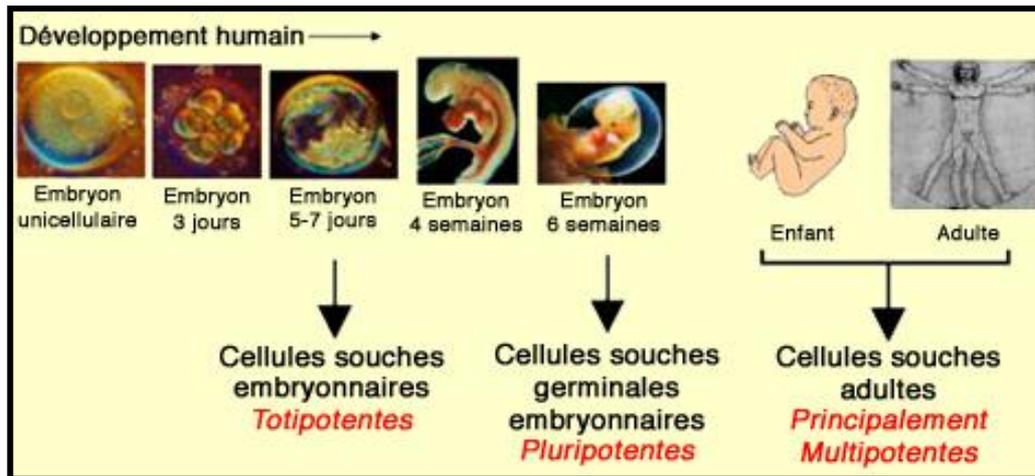
- **Objectif** : remplacer les cellules défaillantes du système immunitaire.



Les cellules souches :

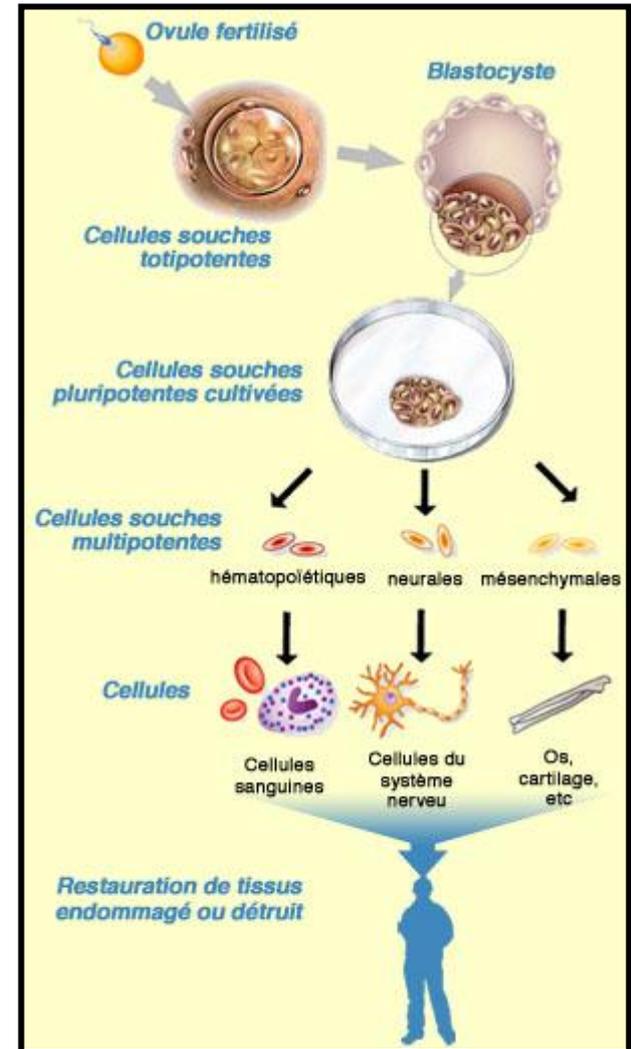
Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

C'est une cellule qui a la possibilité de se diviser pendant une période indéfinie et peut devenir n'importe quelle cellule du corps adulte.



Les types de cellules souches

(source www.hinnovic.org)



Thérapies par cellules souches dans la SEP



Rédigé en partenariat avec

