



**Journée Rhône-Alpine de la Sclérose en Plaques
Lyon, le 19 octobre 2013**



Actualités dans la sclérose en plaques

Prof. Sandra VUKUSIC

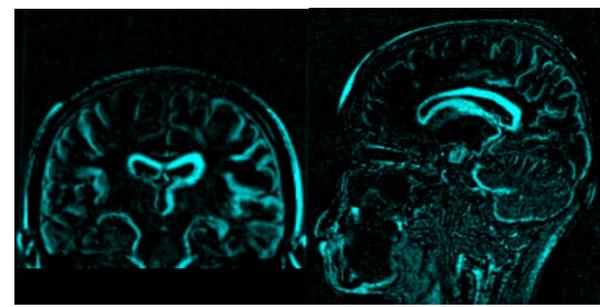
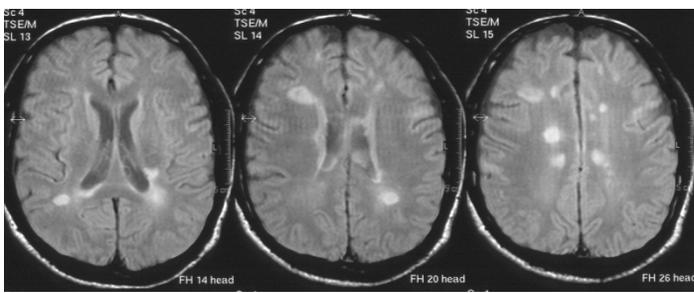
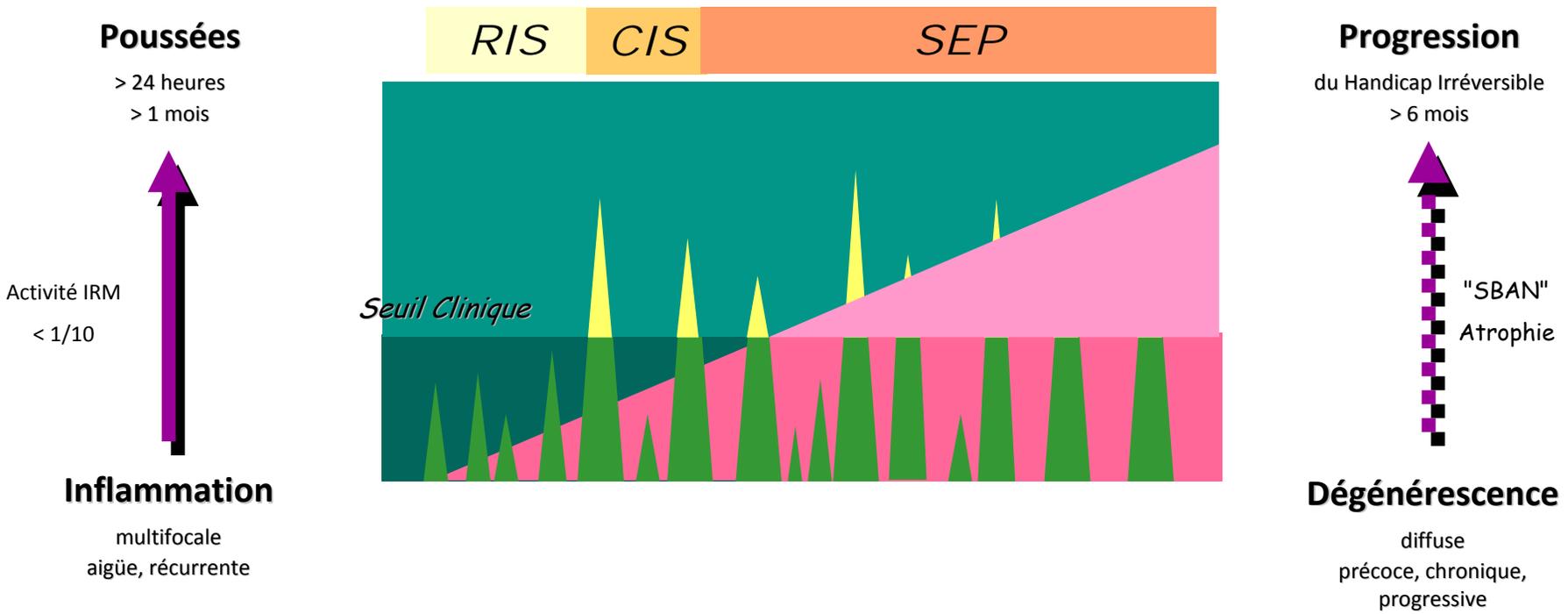
Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France
Université Claude Bernard Lyon 1
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - INSERM 1028 et CNRS UMR5292
Equipe Neuro-oncologie et Neuro-inflammation



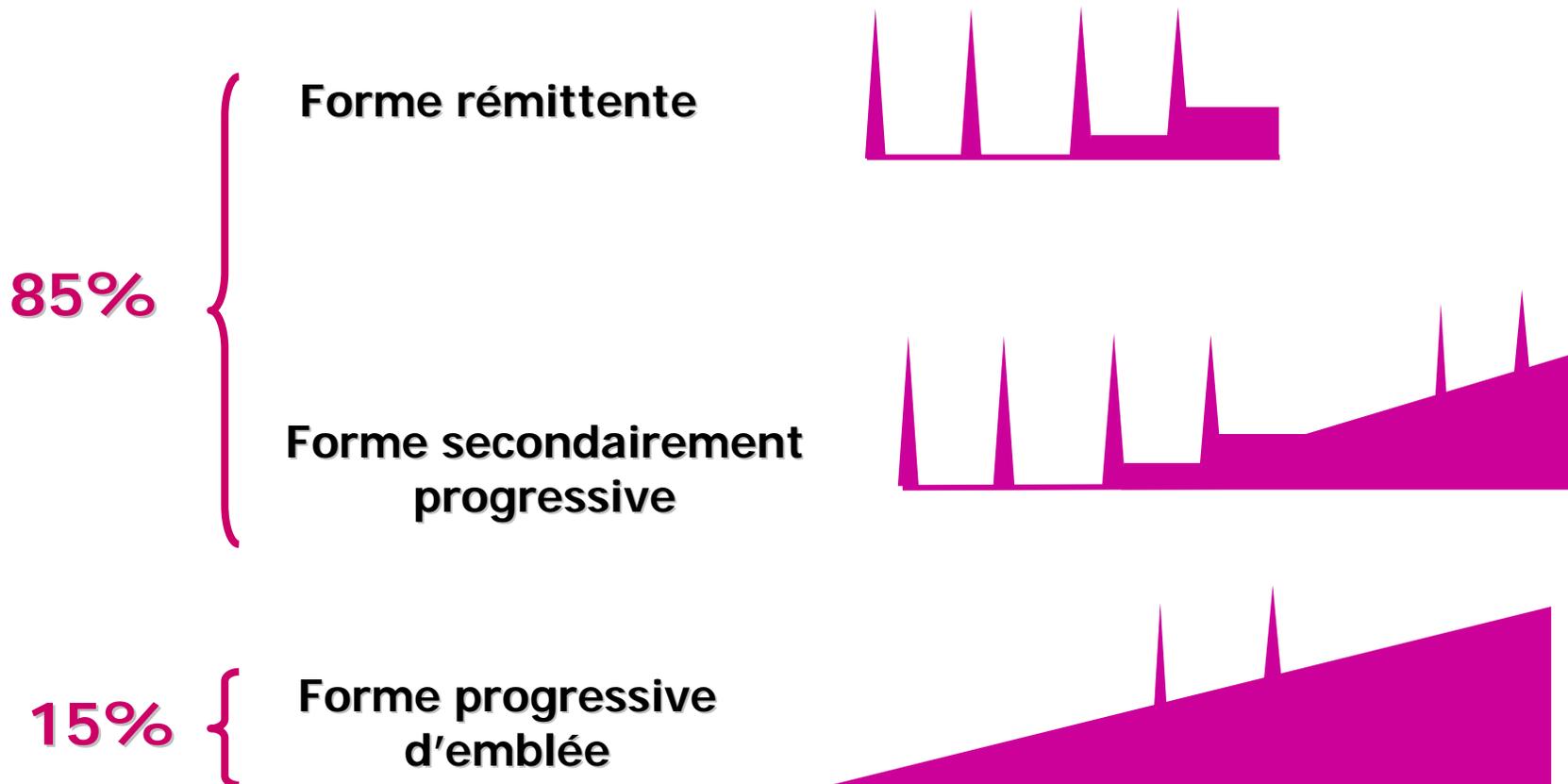
Hôpitaux de Lyon



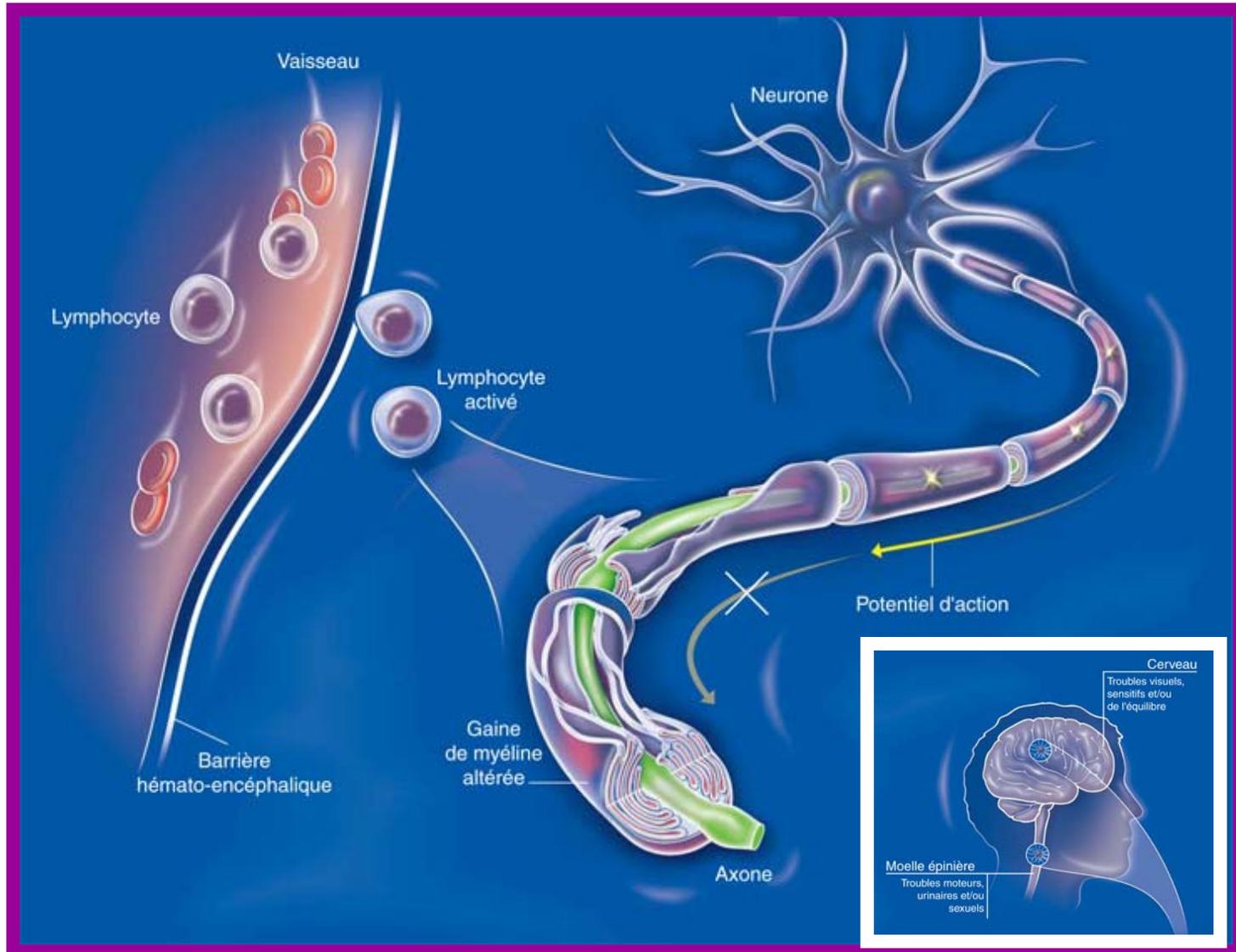
Evolution générale de la SEP



Les formes évolutives de la SEP



Les mécanismes de la SEP



Le traitement des poussées

Traitement des poussées

- Fonction de la gêne fonctionnelle engendrée par la poussée
 - ✓ Soit abstention thérapeutique
 - ✓ **Soit « flash » ou « bolus » de méthylprednisolone**
1 gramme de SOLUMEDROL® par jour pendant 3 jours
Relais per os +/-
- Le flash de corticoïdes permet une récupération plus rapide, mais pas meilleure à moyen ou long terme.
- Ce n'est pas une urgence thérapeutique.

Traitement des poussées à domicile



21.07.2005 : La commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a rendu un avis favorable pour la retrocession hospitalière des corticoïdes injectables fortement dosés (1 gramme).

Réalisation des Flashes à domicile : amélioration de la qualité de vie, coût moindre

Conditions

Flashes antérieurs à l'hôpital, abord veineux facile, patients motivés, présence tierce personne, téléphone à domicile, MT informé.

Patients indemnes des pathologies suivantes : point d'appel infectieux, allergie, diabète, HTA, épigastralgies, ATCD troubles du rythme cardiaque, séjour récent zone d'endémie, ATCD troubles psychiatriques évolutifs.

Documentation complète à disposition sur le site du Réseau Rhône-Alpes SEP

www.rhone-alpes-sep.org



Le traitement de fond

Traitement de fond

Objectifs

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

Avec l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique, les traitements sont évalués selon trois dimensions :

- Efficacité
- Tolérance / Confort
- Risques

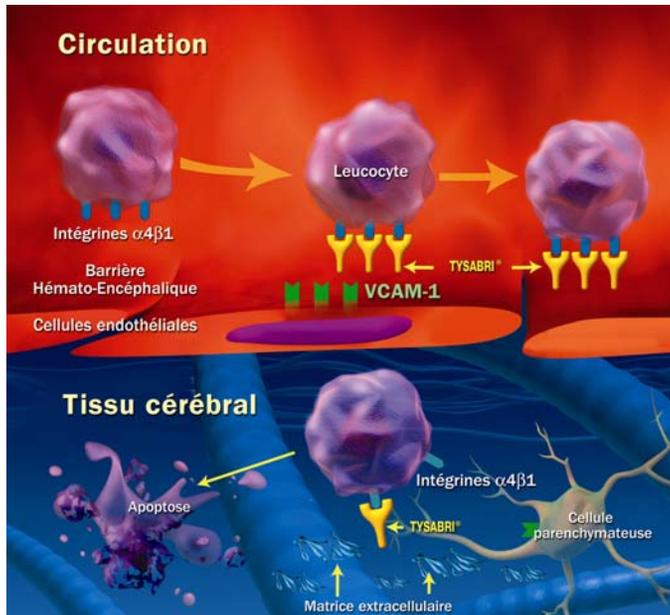
Les molécules disponibles en 2013

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

Natalizumab (TYSABRI[®]) (2007)
Fingolimod (GILENYA[®]) (2012)

Interférons bêta (AVONEX[®], BETAFERON[®], REBIF[®], EXTAVIA[®])
Acétate de glatiramer (COPAXONE[®])
Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

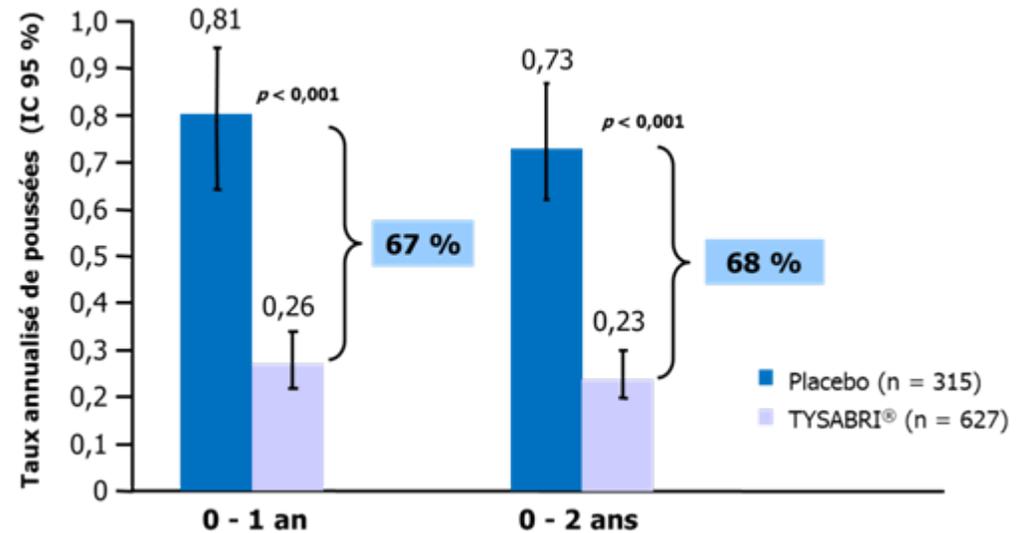
Natalizumab



Anticorps monoclonal anti-molécules d'adhésion

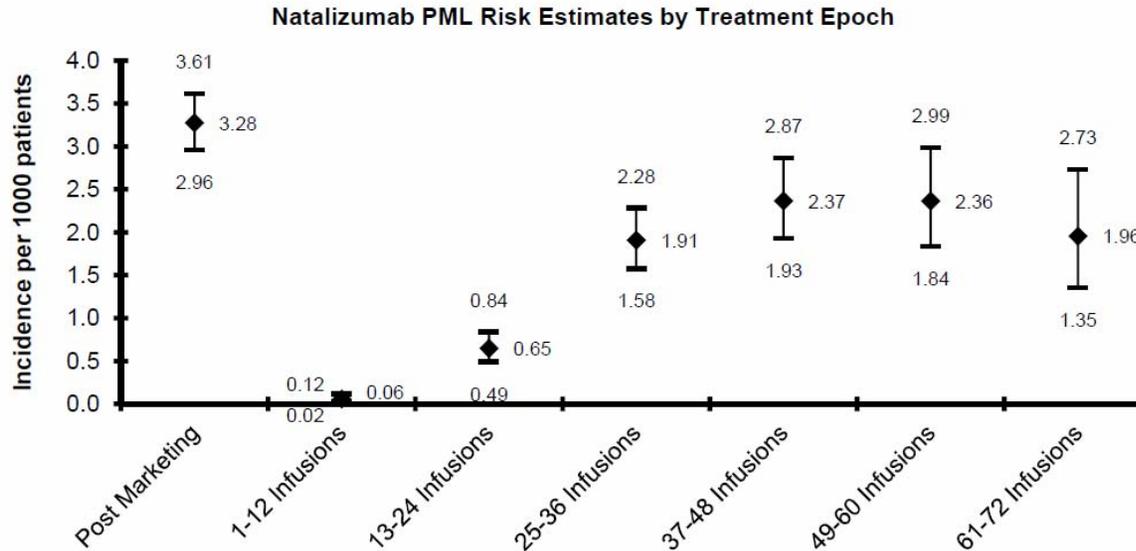
300 mg en une perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines

Uniquement en milieu hospitalier



Natalizumab

- Au 6 aout 2013 : **395 cas de LEMP confirmés** parmi plus de 118 000 patients traités par TYSABRI, ce qui correspond à une incidence globale de **3,28/1000 (2,96 à 3,61)**



Source : www.biogenidec-international.com

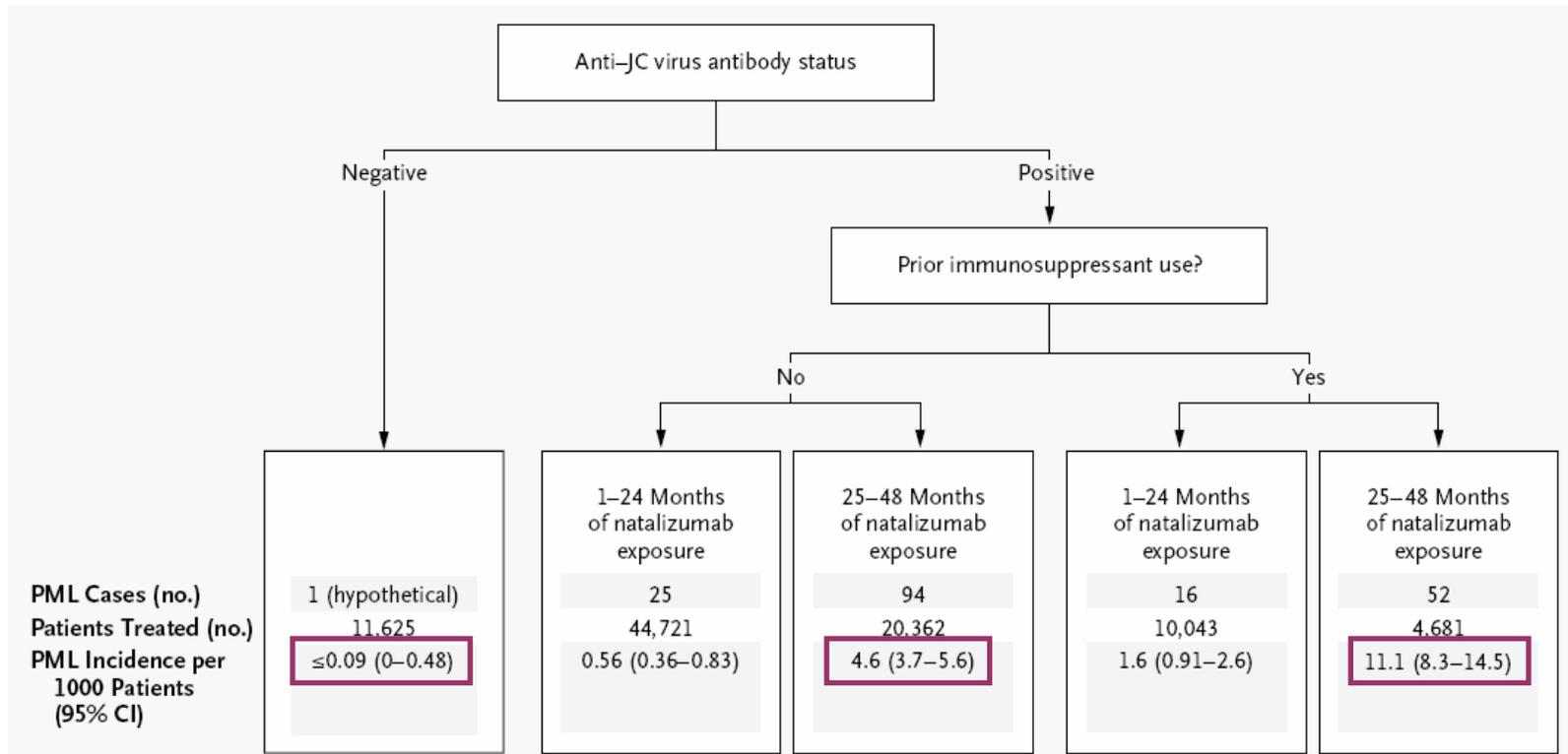
Natalizumab

- 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**

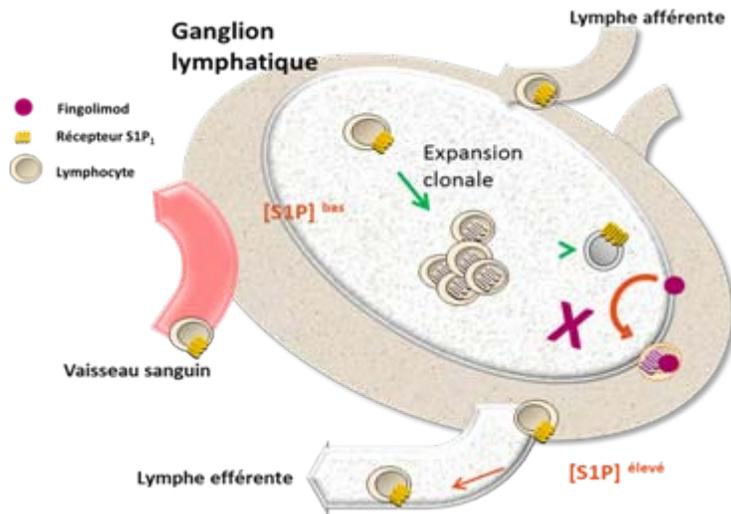
ORIGINAL ARTICLE

Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Gary Bloomgren, M.D., Sandra Richman, M.D., Christophe Hotermans, M.D.,
Meena Subramanyam, Ph.D., Susan Goelz, Ph.D., Amy Natarajan, M.S.,
Sophia Lee, Ph.D., Tatiana Plavina, Ph.D., James V. Scanlon, Pharm.D.,
Alfred Sandrock, M.D., and Carmen Bozic, M.D.



Fingolimod



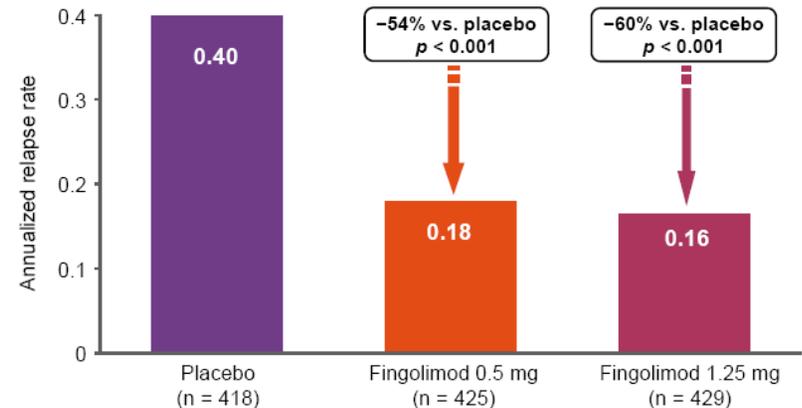
Modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) de type 1.

Provoque la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques.

Fingolimod (GILENYA®) : 0.5 mg/j soit 1 cp par jour

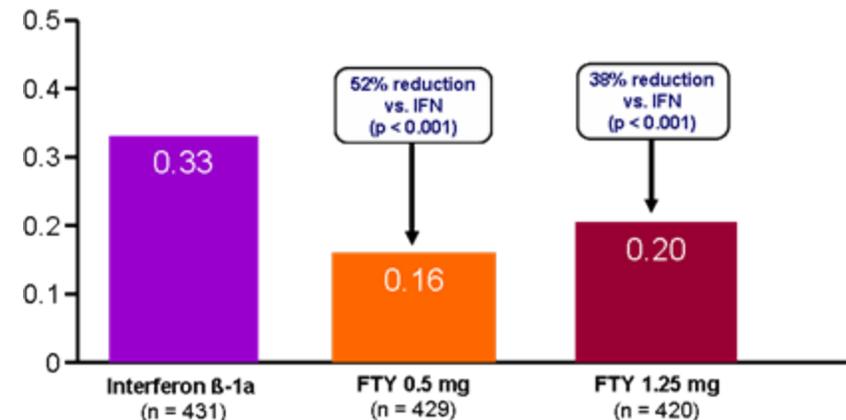
Prescription initiale et tous les 6 mois par neurologue hospitalier

FREEDOMS (24 mois)

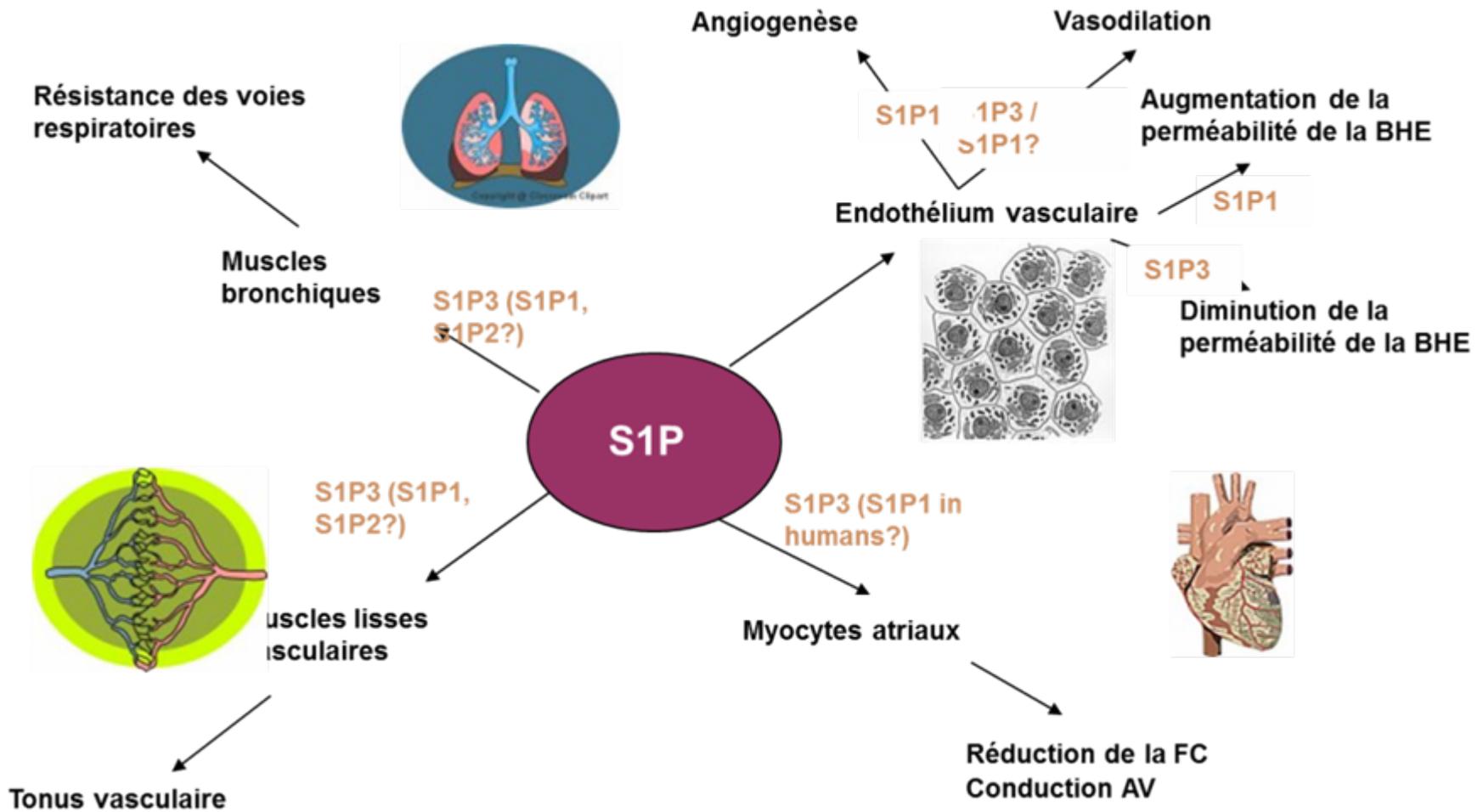


ITT population, Negative binomial regression model adjusted for treatment group, country, number of relapses in previous two years and baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) as covariates

TRANSFORMS (12 mois)

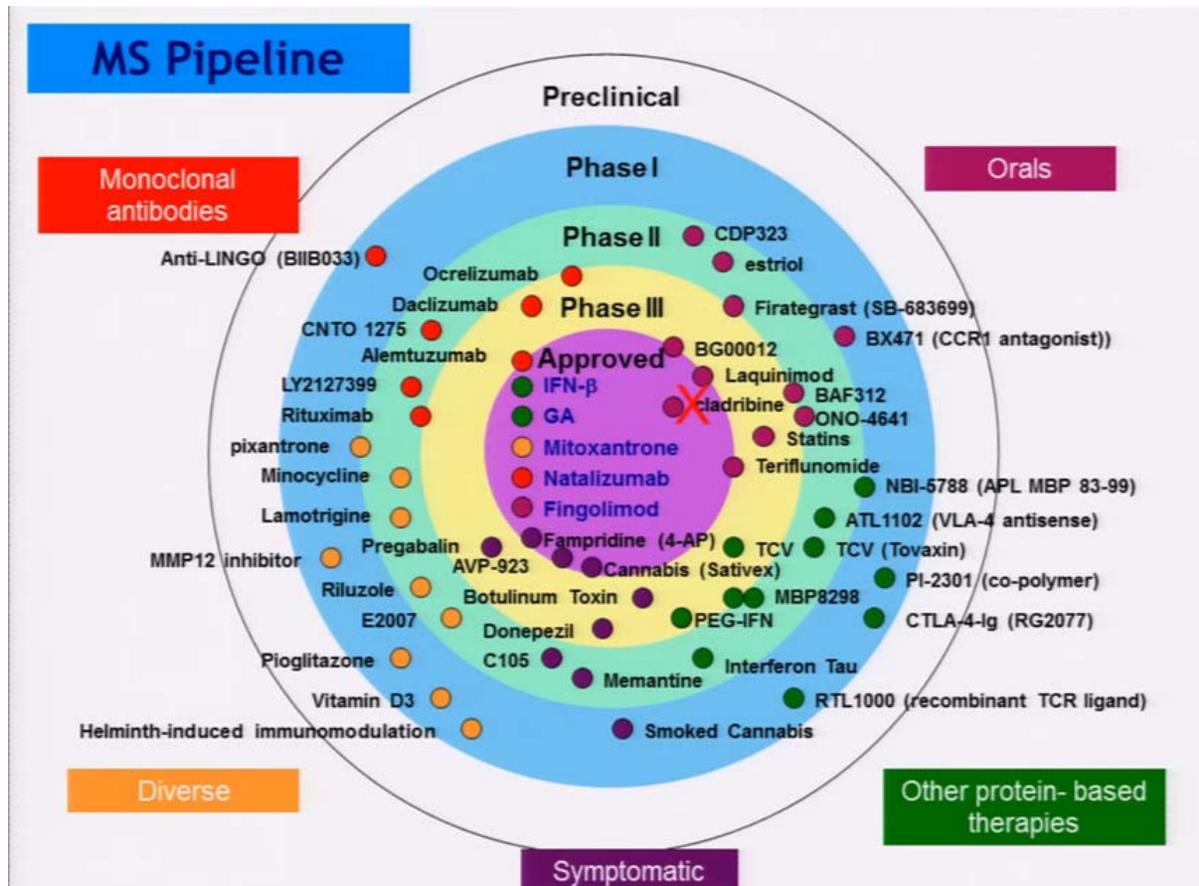


Fingolimod



2014 et après...

MS pipeline

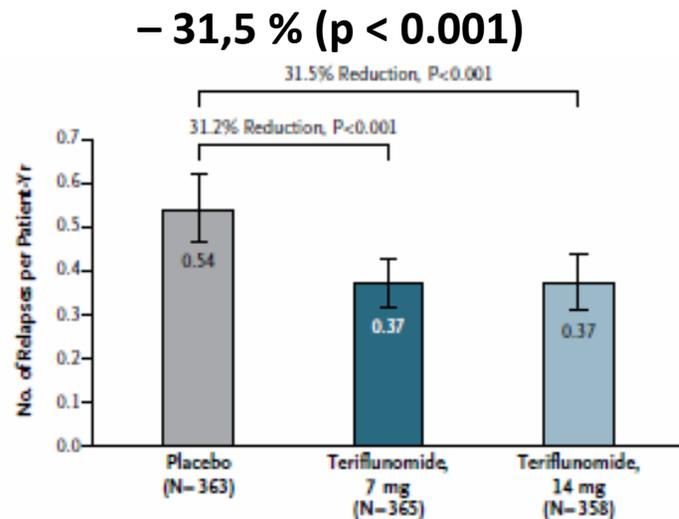


Tériflunomide (AUBAGIO®)

Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydroorotate déshydrogénase, enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines.
Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B

Efficacité/Essais

<u>Phase III TEMSO</u>	7mg vs 14mg vs Plb
<u>Phase III TENERE</u>	7mg vs 14mg vs IFN
<u>Phase III TOWER</u>	7mg vs 14mg vs Plb



Tolérance

Rhinopharyngites, **alopécie 13%**, nausées, douleurs des membres, diarrhées, arthralgies.
Cytolyse hépatique et pancypopénie chez les PR.

Térogénicité prolongée jusqu'à 2 ans chez l'animal (contraception chez les femmes et les hommes traités)

Cancers ?

14 mg/j
Avis favorable du CHMP
AMM pour le traitement des SEP RR
Commercialisation 2014

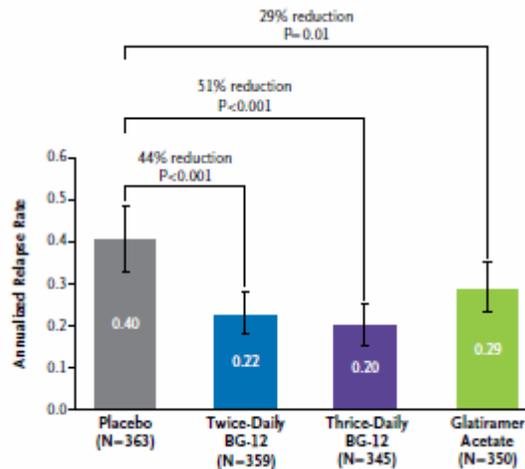
BG 12 ou Diméthyl Fumarate (TECFIDERA®)

Activité anti-oxydative

Efficacité/Essais

phase III, DEFINE 2 cp vs 3 cp vs Plb
Phase III CONFIRM 2 cp vs 3 cp vs COPAXONE®

- 45 à 50 % (p<0.0001)



Tolérance

Flush, sensation de chaleur, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, fatigue.
 Élévation des transaminases.

Infections :

Aucune infection grave ni opportuniste observée.

Cancers ?

T480 mg/j
Avis favorable du CHMP
AMM pour le traitement des SEP RR
Commercialisation 2014

Laquinimod (NERVENTRA®)

Immunomodulateur. Suppression de la réponse pro-inflammatoire des lymphocytes T.
Diminution de l'accumulation de monocytes pro-inflammatoires et l'activation des macrophages/microglie au sein du système nerveux central

Efficacité/Essais

phase III, ALLEGRO 0.6 mg/j vs placebo

- 23%

Réduction de la progression du handicap à 3 mois de -36%

Tolérance

Elevation modérée des enzymes hépatiques

Alemtuzumab (LEMTRADA®)

Ac monoclonal anti CD 52

Efficacité/Essais

**12 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12
+/- M24**

Phase II : 334 SEP-RR
EDSS ≤ 3.0, ≥ 2 poussées/2 ans
Vs Rebif 44 (Rando 1:1:1)
Taux de poussées à 2 ans:
0.10 vs 0.36, p < 0.001

Phase III :
CARE MS I: Alemtuzumab vs Rebif
525 patients RR naïfs de traitement
- 55%
CARE MS II: Alemtuzumab vs Rebif
1200 patients RR en échec d'INF/COP
-49 %

Tolérance

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage cytokinique (graves chez 1.4% des patients)

Infections (lymphopénie prolongée) :
Aucune infection grave observée.

Maladies auto-immunes :
Maladie de Basedow (25 à 30%)
Purpura thrombocytopénique (2.8%)
Syndrome de Good-Pasture (3)

Cancers ?

2 cycles de 12 mg/j x 5 j puis x3 j
Avis favorable du CHMP
AMM pour le traitement des SEP RR actives
Commercialisation 2014

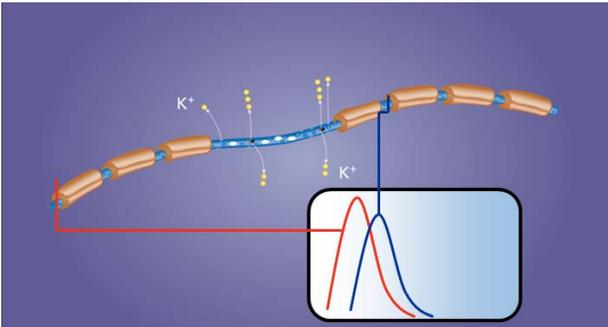
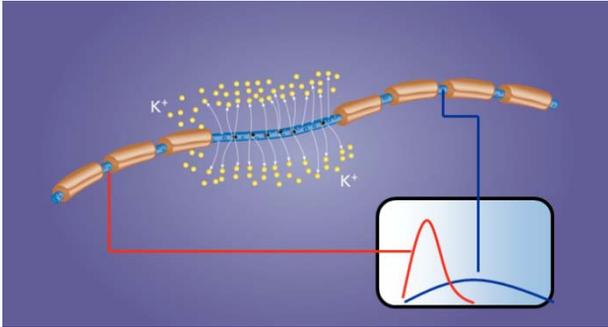
2014 et après...

Quand faut-il changer de traitement de fond ?

- ✓ Quand il est insuffisamment efficace (poussées, aggravation des séquelles)
- ✓ Quand il est mal supporté
- ✓ Quand il fait courir des risques (plus importants que les bénéfices attendus)
- ✓ Quand on envisage une grossesse (dans certains cas)

Le traitement des symptômes

Fampridine

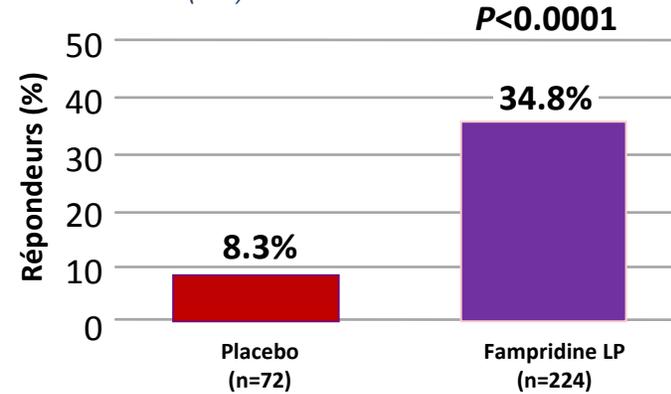


La fampridine est **un inhibiteur des canaux potassiques**

10 mg PO deux fois par jour

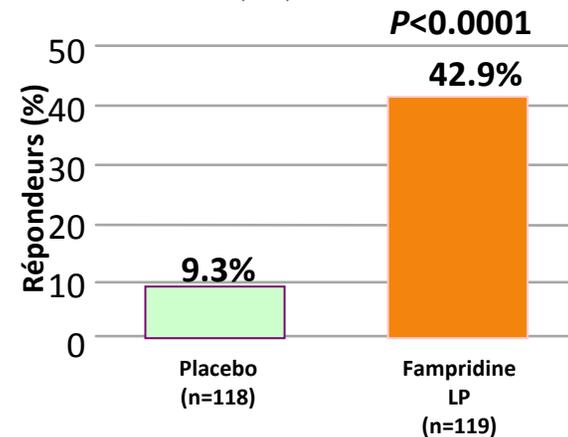
MS-F203

Population en intention de traiter (ITT)



MS-F204

Population en intention de traiter (ITT)



Fampridine

Abaissement du seuil épileptogène.

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

Contre-indications

Patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie

Insuffisance rénale légère, modérée et sévère (Clairance > 80 mmol/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...

Prescription initiale par un neurologue

Période d'essai de 14 jours.

La recherche clinique en France

L'Observatoire Français de la SEP



PROJET OFSEP



MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE
COMMISSARIAT GÉNÉRAL
À L'INVESTISSEMENT

INTITULE DU PROJET	OFSEP
PORTEUR / PARTENAIRE(S) DU PROJET	Université Claude Bernard Lyon 1 Hospices civils de Lyon INSERM
FINANCEMENT	10 341 968 €
TYPE DE COHORTE	Patient
PATHOLOGIE	Maladie chronique
DESCRIPTION	<p>Ce projet vise à consolider et développer la cohorte française de patients porteurs de sclérose en plaque (SEP). Cette cohorte est un instrument unique comportant plus de 30.000 patients, s'appuyant sur 28 centres de référence et 16 réseaux ville-hôpital, et sur un logiciel unique de recueil de données cliniques (EDMUS). Le projet permettra de l'enrichir de données biologiques d'imagerie, et de données socioéconomiques. Il vise aussi à développer, au sein de cette cohorte générique, des cohortes plus ciblées: SEP à début précoce, SEP et grossesse, formes particulières de SEP, suivi pharmaco-épidémiologique des patients traités par natalizumab et suivi de la sécurité de certains traitements.</p>



RESEAU
RHONE-ALPES
SEP

 ACCÈS PROFESSIONNEL

Rechercher...

RECHERCHE

TAILLE DU TEXTE :   

LE RÉSEAU
Découvrez-nous

LA MALADIE
Les traitements

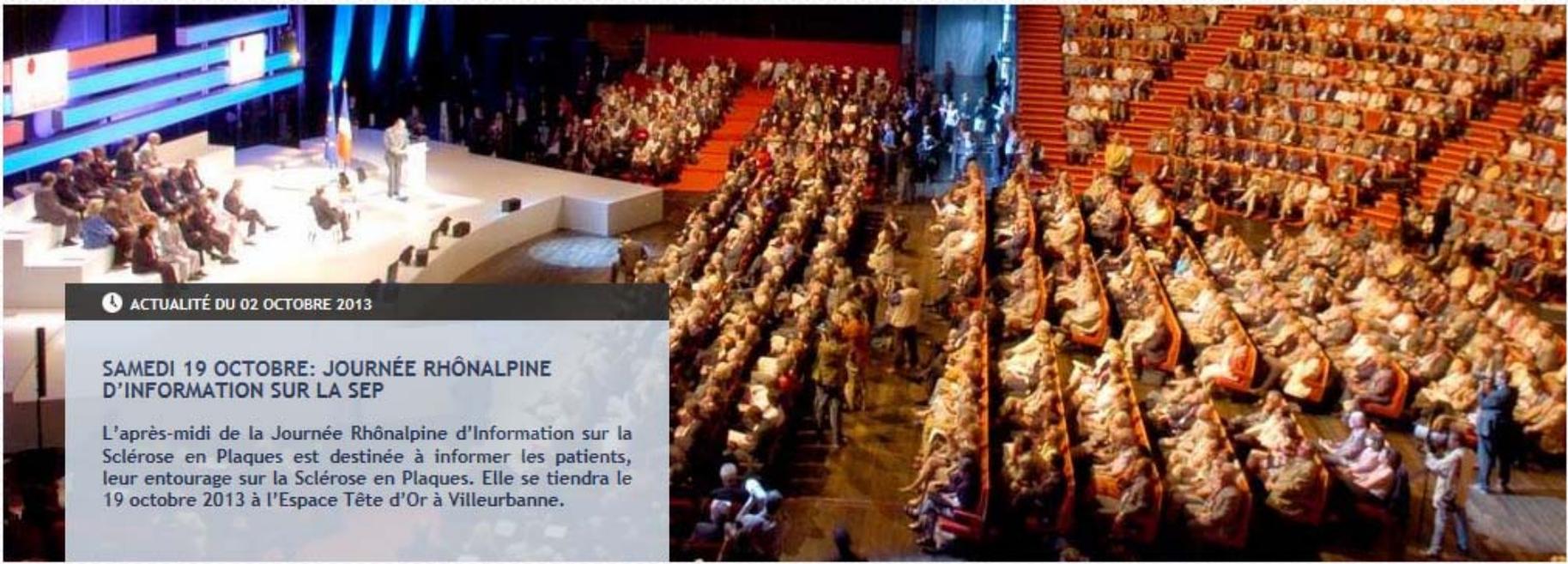
FORMATIONS
Réunions

ACTUALITÉS
& Evénements

STRUCTURES
Liste des acteurs

QUESTIONS
Réponses

CONTACT
& Accès



 ACTUALITÉ DU 02 OCTOBRE 2013

**SAMEDI 19 OCTOBRE: JOURNÉE RHÔNALPINE
D'INFORMATION SUR LA SEP**

L'après-midi de la Journée Rhônalpine d'Information sur la Sclérose en Plaques est destinée à informer les patients, leur entourage sur la Sclérose en Plaques. Elle se tiendra le 19 octobre 2013 à l'Espace Tête d'Or à Villeurbanne.