

QUEL TRAITEMENT POUR UN PATIENT ATTEINT DE SCLÉROSE EN PLAQUES EN 2015

OMéDIT Centre - Val de Loire

AM Guennoc

Service de neurologie, CHU Tours

Réseau Neuro Centre

- Femme jeune caucasienne
- Âge de début entre 15 et 40 ans dans 2/3 des cas
- 3 femmes pour un homme pour les formes avec poussée
- 1 femme pour un homme si évolution progressive
- Gradient Nord Sud

2 lésions ou hypersignaux suffisent à poser le diagnostic

Attention à l'analyse de l'IRM, par des professionnels entraînés spécialisés

**Relapsing-
Remitting**

No sequelae

Sequelae

Progressive

Onset

DSS 4

DSS 6

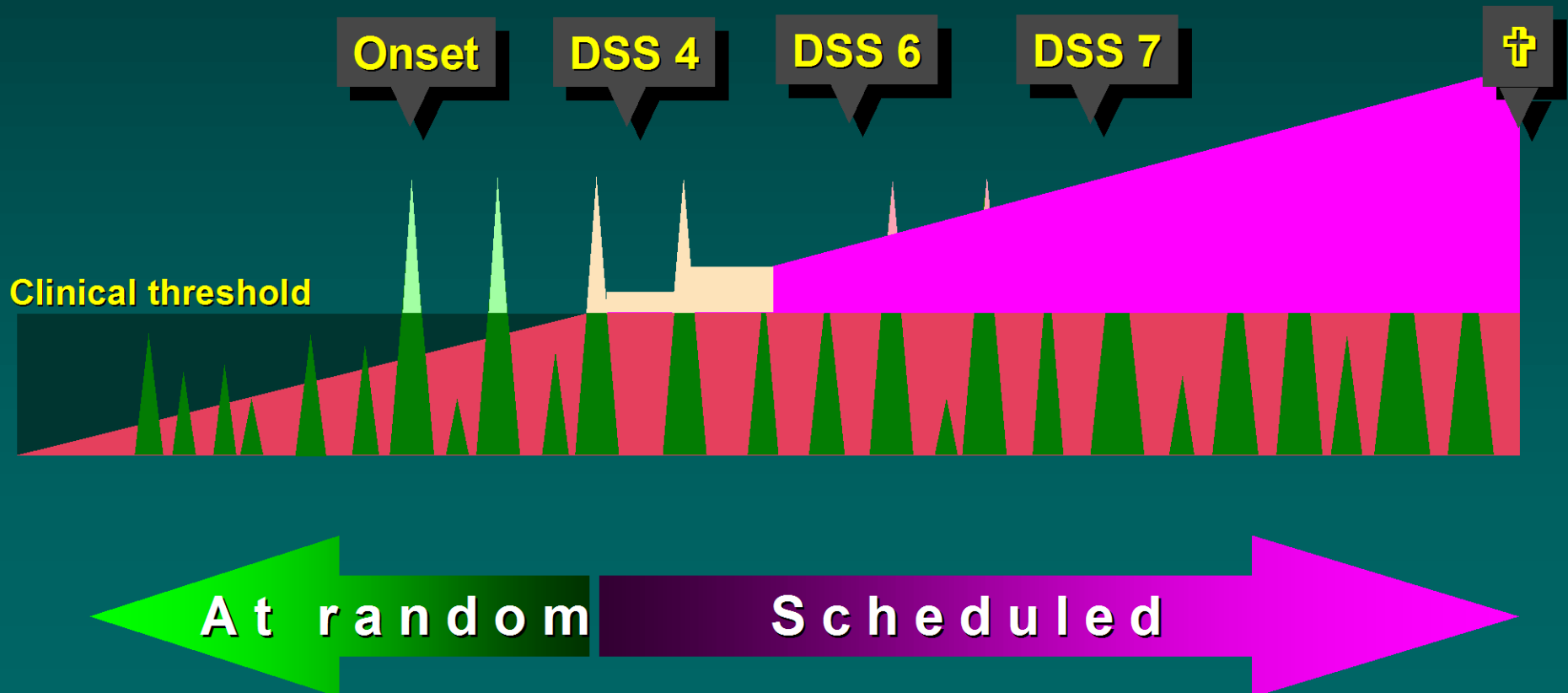
DSS 7



Clinical threshold

At random

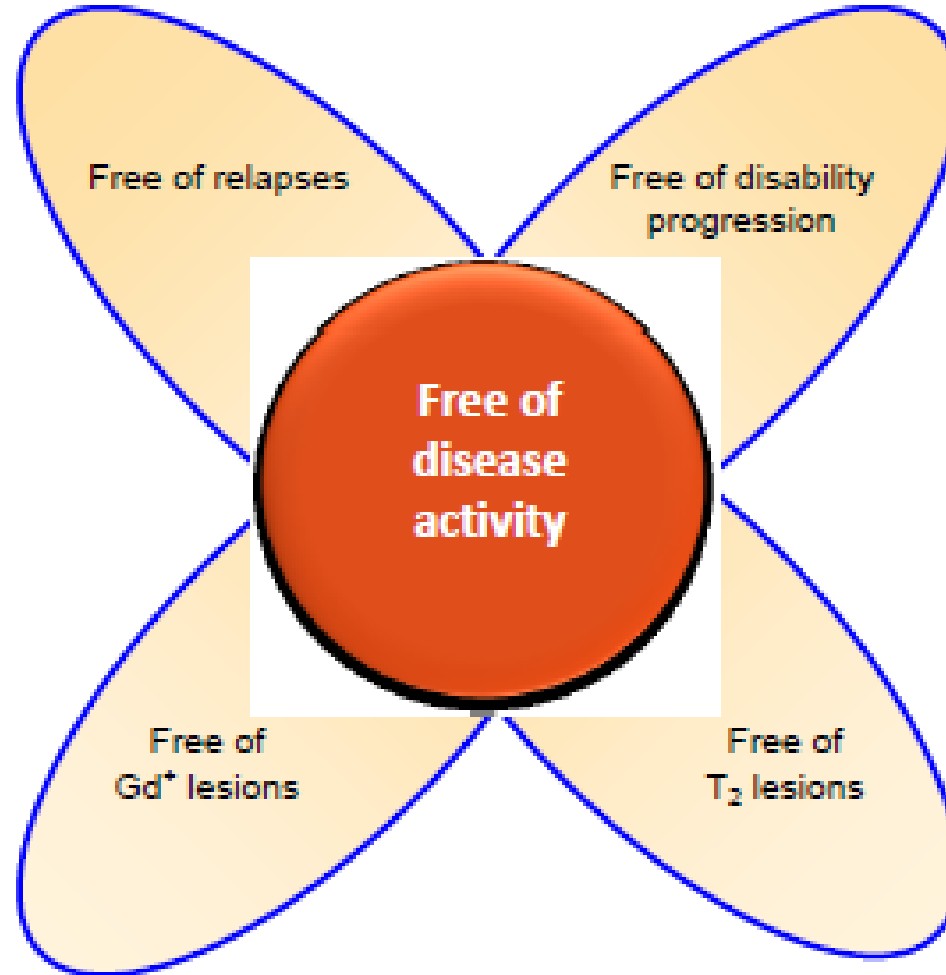
Scheduled



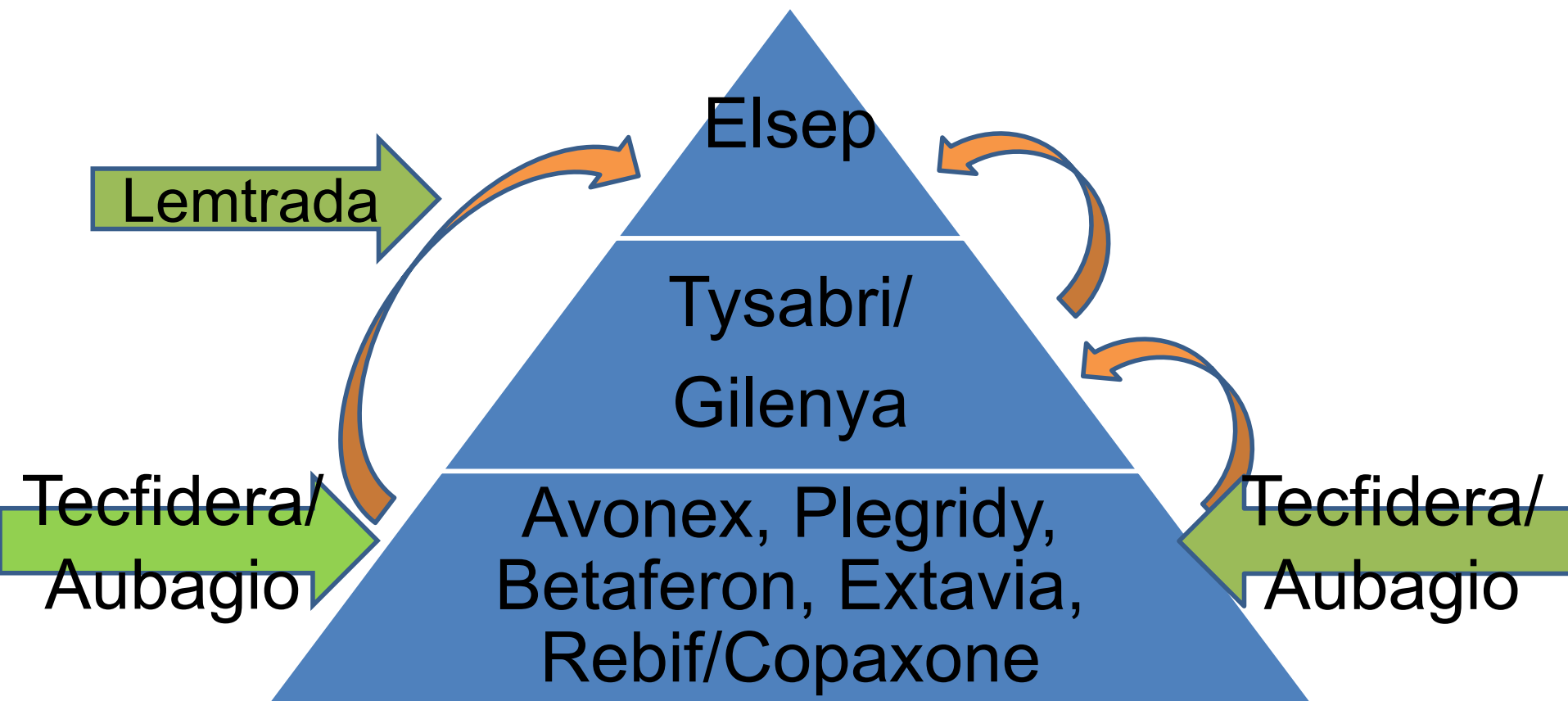
Stratégies thérapeutiques

- Traiter tôt
 - Dès la première poussée clinique
 - Si signes de progression sur les IRM
- Adapter le traitement à la situation initiale si signes d'agressivité
 - Plusieurs poussées rapprochées
 - Poussées sévères et récupération incomplète
 - Multiples prises de contraste sur première(s) IRM
- Evaluer l'efficacité sur traitement sur la première année
 - Clinique
 - IRM à 1 an
 - Changer si contrôle imparfait

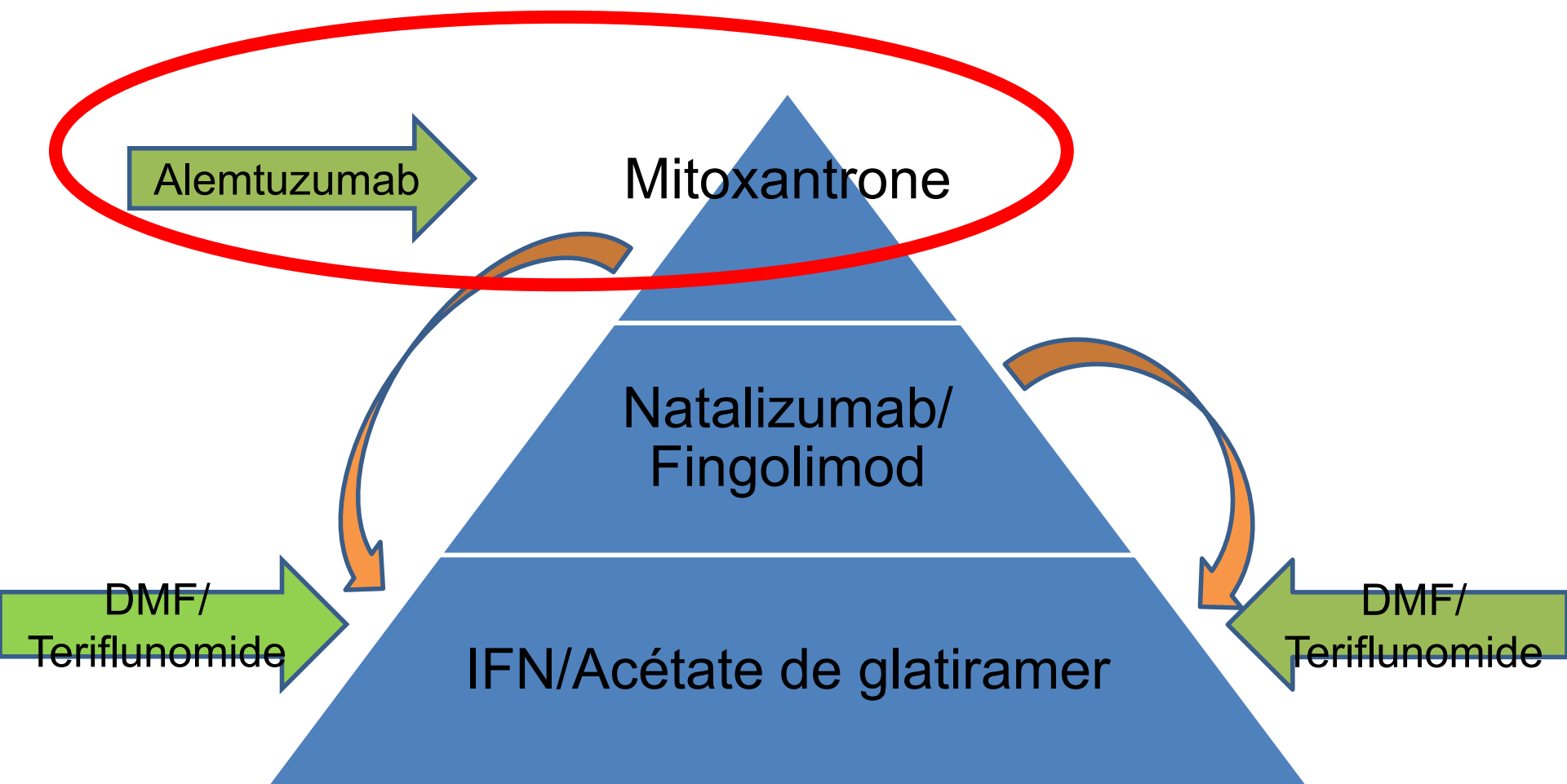
Une exigence plus élevée d'objectifs



Une stratégie d'escalade



Induction thérapeutique



Premières lignes

	Dose	Mode de prise	Fréquence	AMM
Interféron β1a Avonex© Plegridy© Rebif ©	30 μ g 125 μ g 22-44 μ g	IM SC SC	1/ sem 1/15j 3/sem	1997 2015 1998
Interféron β1b Betaferon© Extavia©	8 MUI	SC	1j/2	1995 2008
Acétate de glatiramer Copaxone©	20 mg	SC	1/ j	2002
Diméthyl Fumarate Tecfidera©	240 mg	PO	2/j pdt repas	2014
Teriflunomide Aubagio©	14mg	PO	1/j	2014

Efficacité

- Diminution de risque de poussée de 30 à 50% versus placebo
- Diminution du risque de nouveaux hypersignaux de 70 à 80%
- Effet discuté sur la progression du handicap
- Manque de données comparatives entre les injectables et les oraux

L'objectif :

Pas de poussée

Pas de nouvelles lésions sur IRM à 1 an

Pas de symptômes récurrents hors séquelles

Tolérance

Interférons	Copaxone	Tecfidera	Aubagio
<ul style="list-style-type: none">- Syndrome pseudo-grippal- Réactions aux points d'injections- Leuco neutropénie- Thrombopénie- Cytolyse hépatique- Exceptionnel: SHU	<ul style="list-style-type: none">- Allergie- Réactions aux points d'injections	<ul style="list-style-type: none">- Bouffées de chaleur, rougeur- Troubles digestifs- Infections rhinopharyngées et urinaires- Lymphopénie- Protéinurie- HTA	<ul style="list-style-type: none">- Troubles digestifs- Alopécie- Lombalgie- Cytolyse hépatique- lymphopénie- HTA

- Traitements symptomatiques possibles

Gestion des effets secondaires

- Sd pseudo grippal: paracétamol, AINS
- Réactions locales: pas de désinfectant alcoolisé, pommades, massages
- Bouffées de chaleur: aspirine 325mg ½ avant la prise et/ou antihistaminique
- Nausées: vogalene
- Douleurs digestives: gastrique (IPP), abdominale (spasfon, débridat, imodium)
- Diarrhée: smecta

Surveillance

Interférons	Copaxone	Tecfidera	Aubagio
<ul style="list-style-type: none">- NFS et transaminases à M1, M2, M3, M6 puis ts les 6 mois- Créatininémie ts les 6 mois +/- protéinurie selon résultats	<ul style="list-style-type: none">- NFS ts les ans	<ul style="list-style-type: none">- NFS, bilan hépatique tous les 3 mois- protéinurie	<ul style="list-style-type: none">- NFS ts les 3 mois- Bilan hépatique ts les 15 jours les 6 premiers mois puis ts les 2-3 mois

Remarques concernant les PO

- Disponibles maintenant en officine
- Attention aux interactions médicamenteuses
- Rappeler l'importance d'une contraception efficace
- Eviter les vaccins vivants atténués
- Attention aux oublis
- Ne pas banaliser le traitement de fond et sa surveillance
 - Intérêt toujours de l'éducation thérapeutique
- Tolérance à long terme?
 - Expérience du Fumaderm® et de l'Arava ® mais pathologies différentes

2^{nde} et 3^{ème} ligne: immuno-suppresseurs

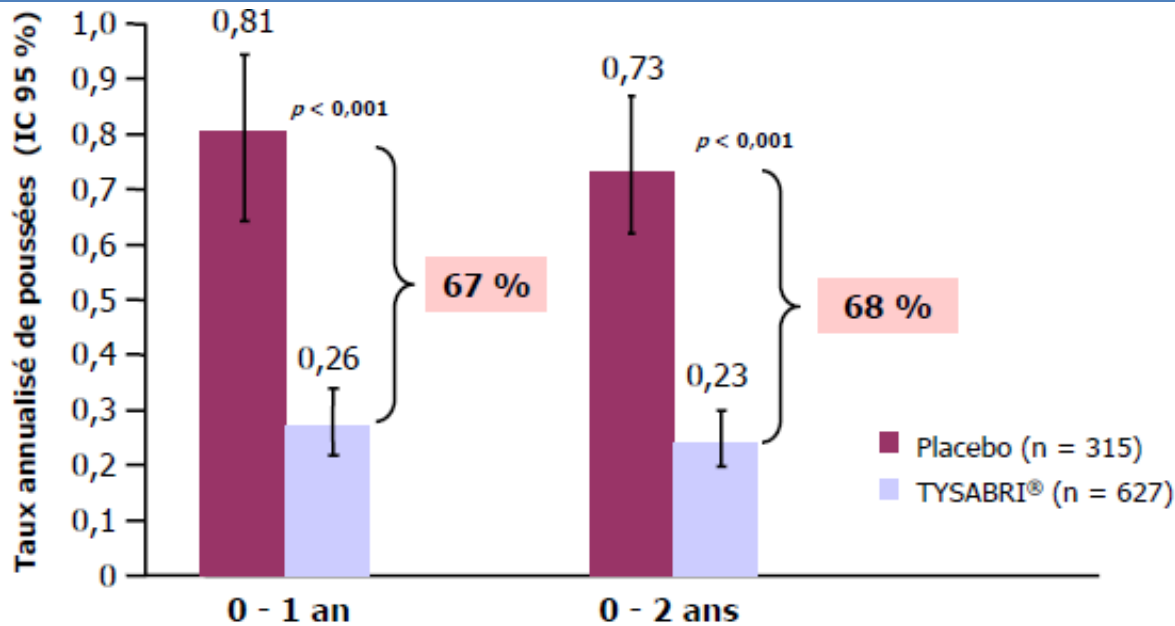
	CIS	SEP-RR	SEP-SP
Mitoxantrone Elsep© AMM en 2003	Non indiqué	Forme agressive: 2 poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion Gd+ sur IRM de - 3 mois, ou progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion Gd+ sur IRM de - 3 mois	Forme agressive
Natalizumab Tysabri© AMM en 2006	Non indiqué	-Forme active précédente et lésion Gd+ ma	
Fingolimod Gylenia© AMM en 2011			

Immuno-suppresseurs

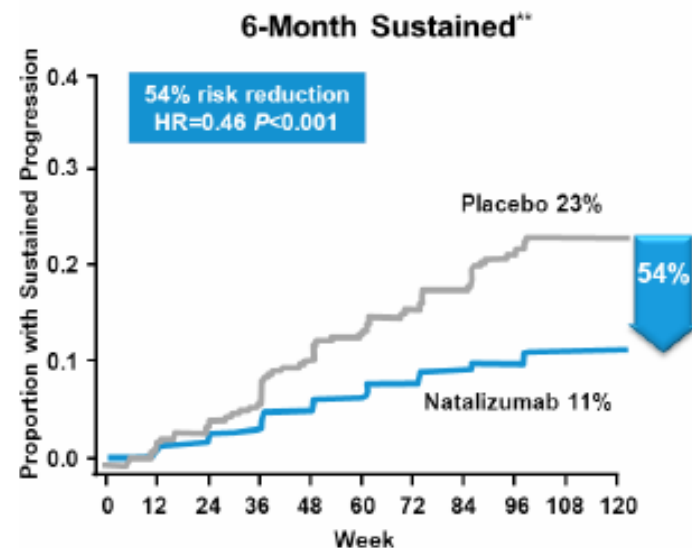
	Administration	Fréquence	Surveillance
Mitoxantrone Elsep© AMM en 2003	IV	20 mg par mois pdt 6 mois dose cumulative maxi: 120mg/m ² Milieu hospitalier	-NFS J10 et avt chaque cure et tous les 3 mois pendant 5 ans -écho cœur avant , à 6 mois et 1 fois par an pendant 5 ans
Natalizumab Tysabri© AMM en 2006	IV	Toutes les 4 semaines Milieu hospitalier	-NFS et bilan hépatique réguliers -IRM selon statut viral JC
Fingolimod Gylenia© AMM en 2011	PO	1 cp par jour Période régulière	NFS et bilan hépatique tous les 3 mois

Mitoxantrone, natalizumab, fingolimod

- **Traitements de seconde intention ou pour les formes actives ou agressives d'emblée**
- Effet net sur les poussées, la progression de la charge lésionnelle en IRM et le risque de progression du handicap
- Utilisation limitée par:
 - Effets secondaires potentiellement graves
 - Dose cumulative pour la mitoxantrone

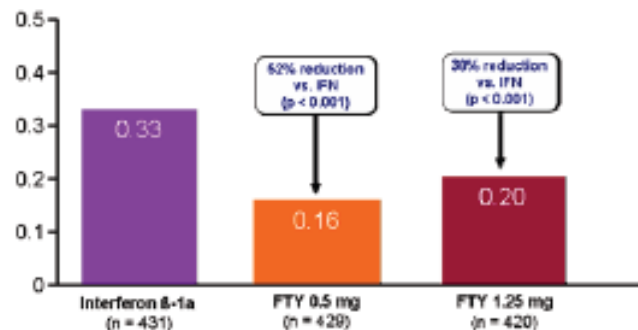
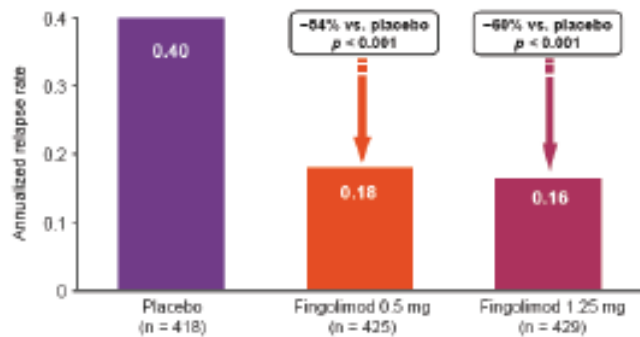


*Primary endpoint; †prespecified sensitivity analysis.



FREEDOMS (24 mois)

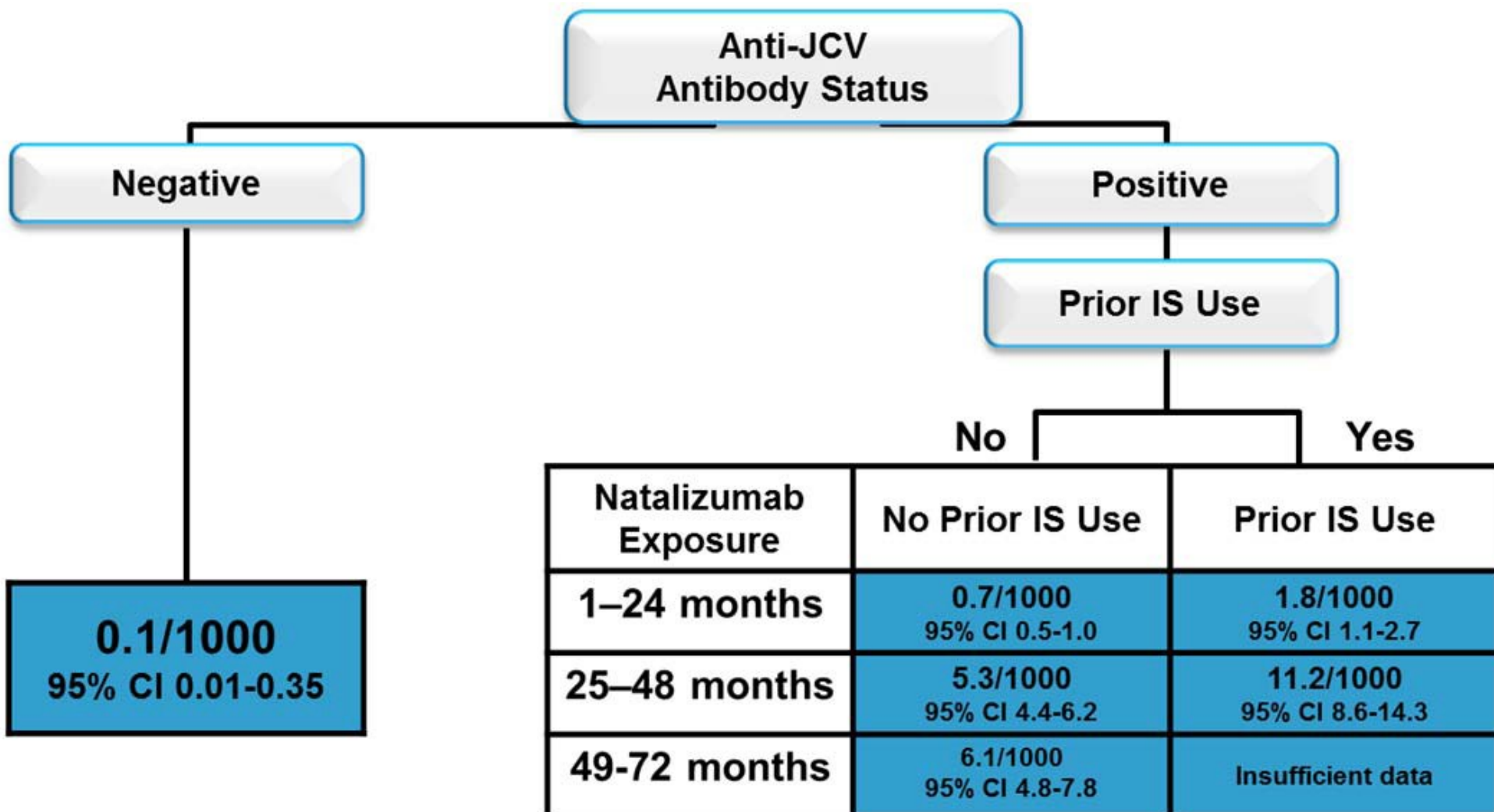
TRANSFORMS (12 mois)



Tolérance – effets secondaires

Mitoxantrone Elsep© AMM en 2003	Natalizumab Tysabri© AMM en 2006	Fingolimod Gylenia© AMM en 2011
<ul style="list-style-type: none"> - Cardiaques*: IC sympto: 0,1% ↓ transitoire FEVG: 3,3% ↓ persistante FEVG: 1,3% - Hématologiques: leucémie 0,8% - Aménorrhées*: 5,4% si ≤ 35 ans 30,7% si > 35 ans - Asthénie - Nausée - Alopécie <p>Edan, neurology 2006 Pollman et coll, étude AFFIRM, NEJM 2006 et suivi post commercialisation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie - Hématologiques: augmentation des leucocytes hormis PNN - Cancers? - LEMP 	<ul style="list-style-type: none"> • Bonne tolérance globale, peu d'arrêts liés au traitement (5à7%) • Effets indésirables spécifiques au fingolimod: <ul style="list-style-type: none"> • Bradycardie (1^{ère} dose) • BAV • Augmentation TA • Œdème maculaire • El liés au mécanisme de l'immunosuppression: <ul style="list-style-type: none"> • Lymphopénie • Infections • Cancers? • Cytolyse hépatique

Stratification du risque de LEMP



Anti-JCV
Antibody Status

Negative

Positive

Prior IS Use

No

Yes

Natalizumab
Exposure

No Prior IS Use

Prior IS Use

1–24 months

0.7/1000

95% CI 0.5-1.0

1.8/1000

95% CI 1.1-2.7

25–48 months

5.3/1000

95% CI 4.4-6.2

11.2/1000

95% CI 8.6-14.3

49-72 months

6.1/1000

95% CI 4.8-7.8

Insufficient data

0.1/1000

95% CI 0.01-0.35

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

Traitements symptomatiques

- Douleurs neurogènes:
 - Tramadol
 - Anti-épileptiques
 - Anti dépresseurs tricycliques
- Spasticité:
 - Kinésithérapie
 - Baclofène, dantrium
 - Toxine botulinique
 - Baclofene intrathécal
 - Dérivés du cannabis en attente (Sativex ®)

Traitements symptomatiques

- Fatigabilité
 - Réadaptation à l'effort
 - Fampridine
- Troubles vésicosphinctériens: explorer avant traitement
 - Anticholinergique ou/et α bloquant
 - Toxine intra vésicale
 - Sondages
 - Chirurgie
 - Attention ne pas traiter les bactériuries seulement si symptômes et pas d'ECBU systématiques

MERCI
