Sclérose en Plaques

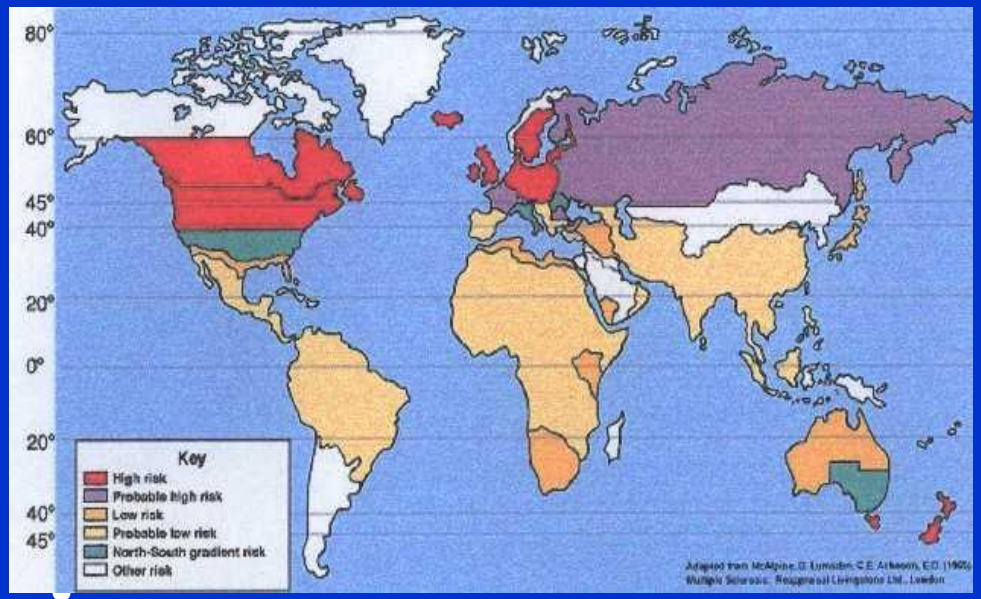
« La guerre est déclarée »

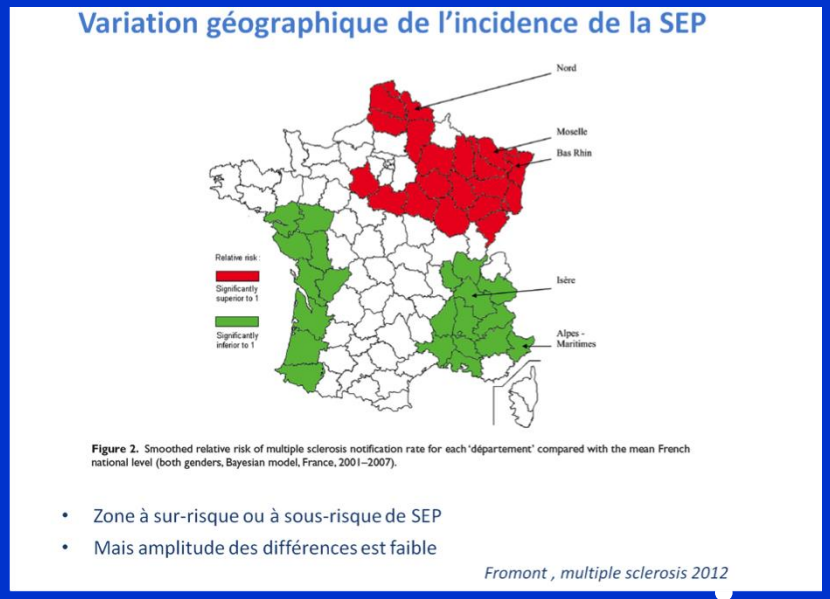
Réunion ORPHEM 8 juin 2013

Dr Audrey Rico-Lamy
Service de Neurologie Pr Pelletier
CHU - Timone
Marseille

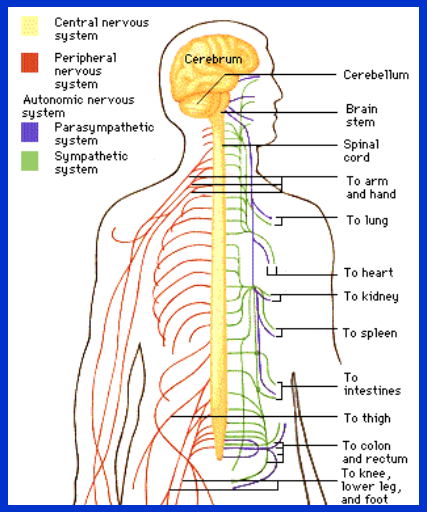
Maladie neurologique chronique acquise de l'adulte jeune

- 1 / 1000 = 80 000 personnes en France
- 3 Femmes pour 1 Homme
- début 2ème décade

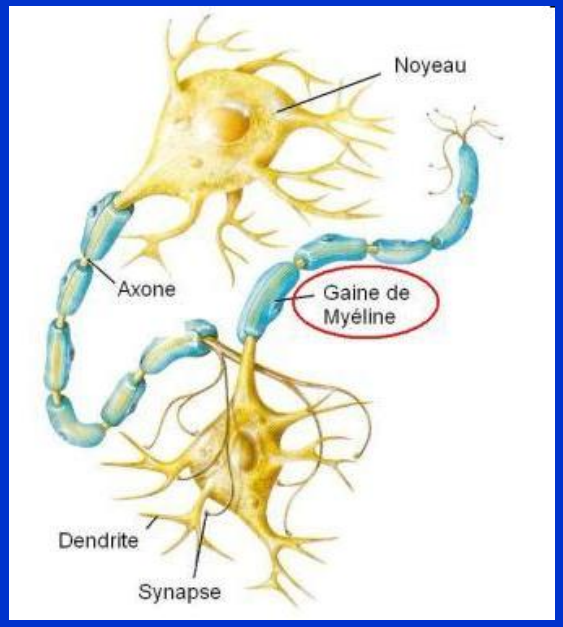


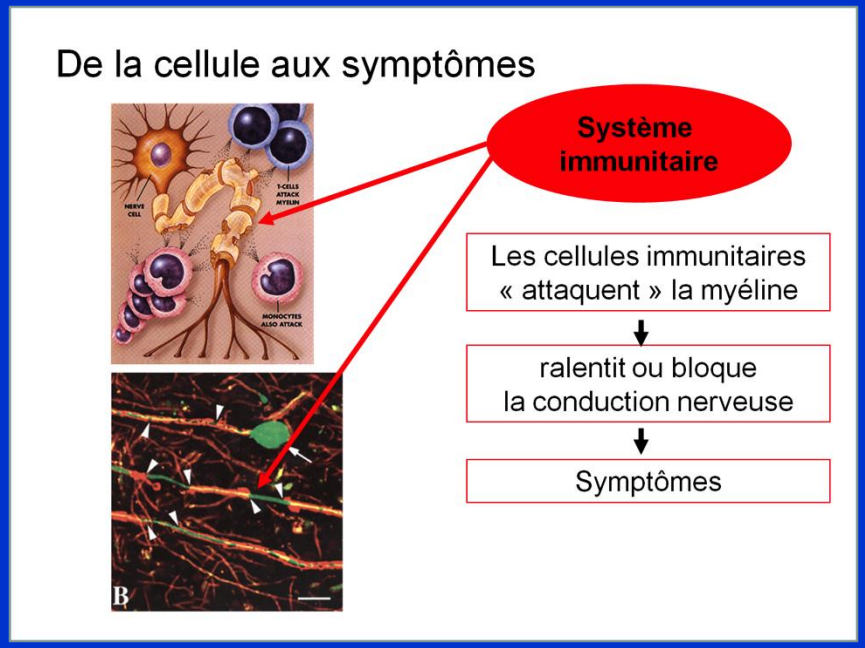


Maladie dys-immunitaire

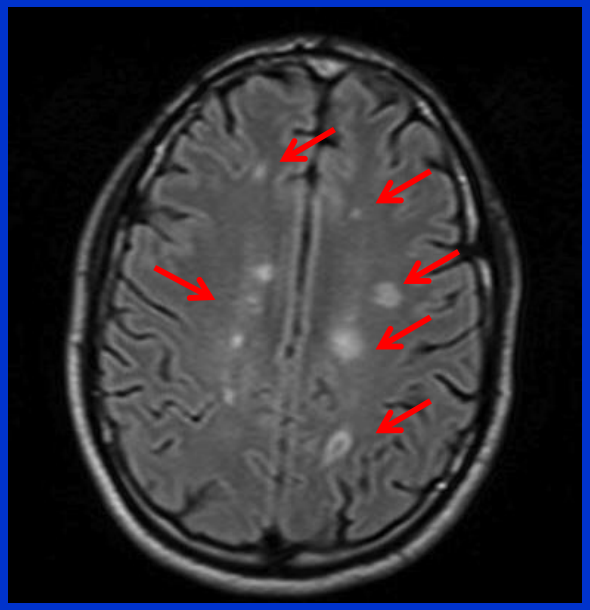


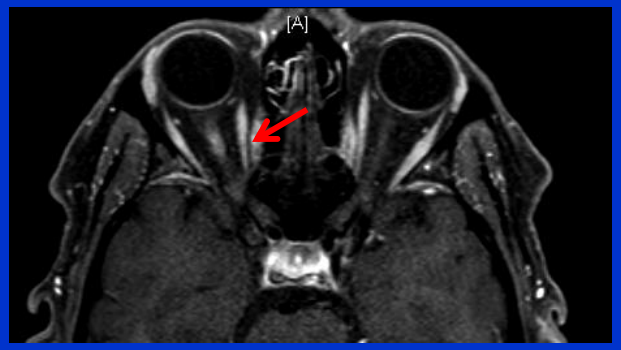
- du système nerveux central
- dirigée contre la myéline
- étiopathogénie ?





Processus multifocal





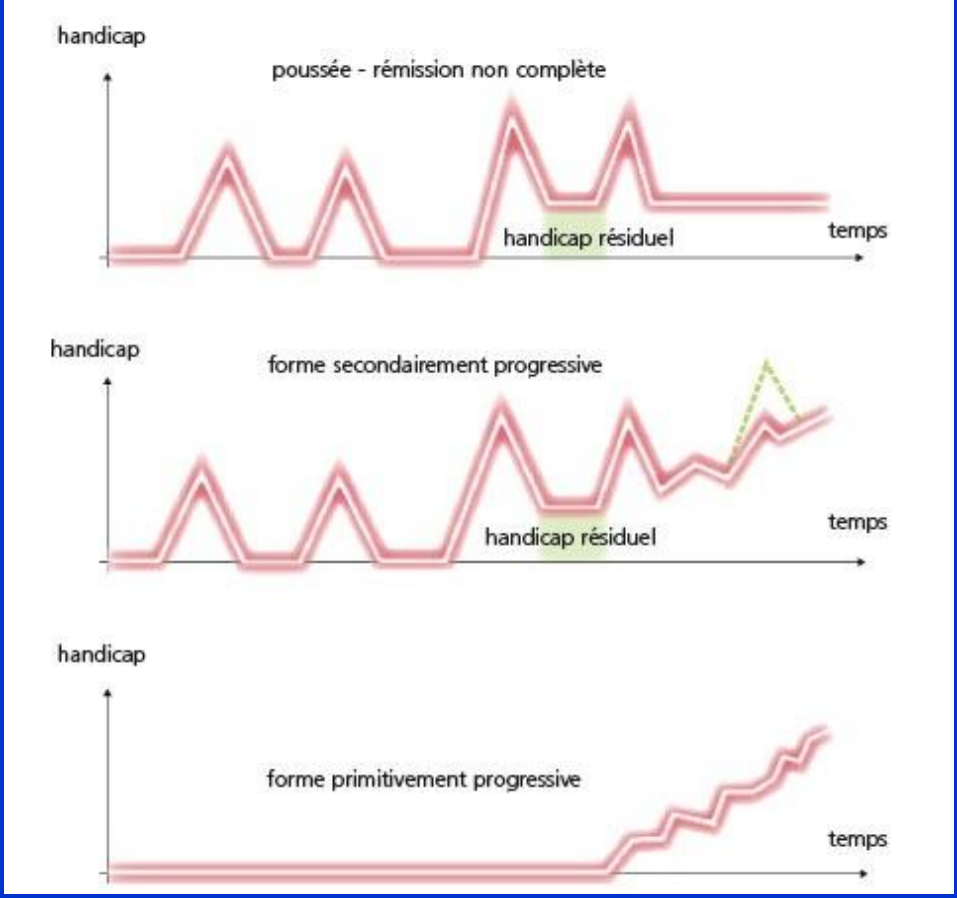
Encéphale Nerf optique Moelle

Processus évolutif au cours du temps sous plusieurs formes

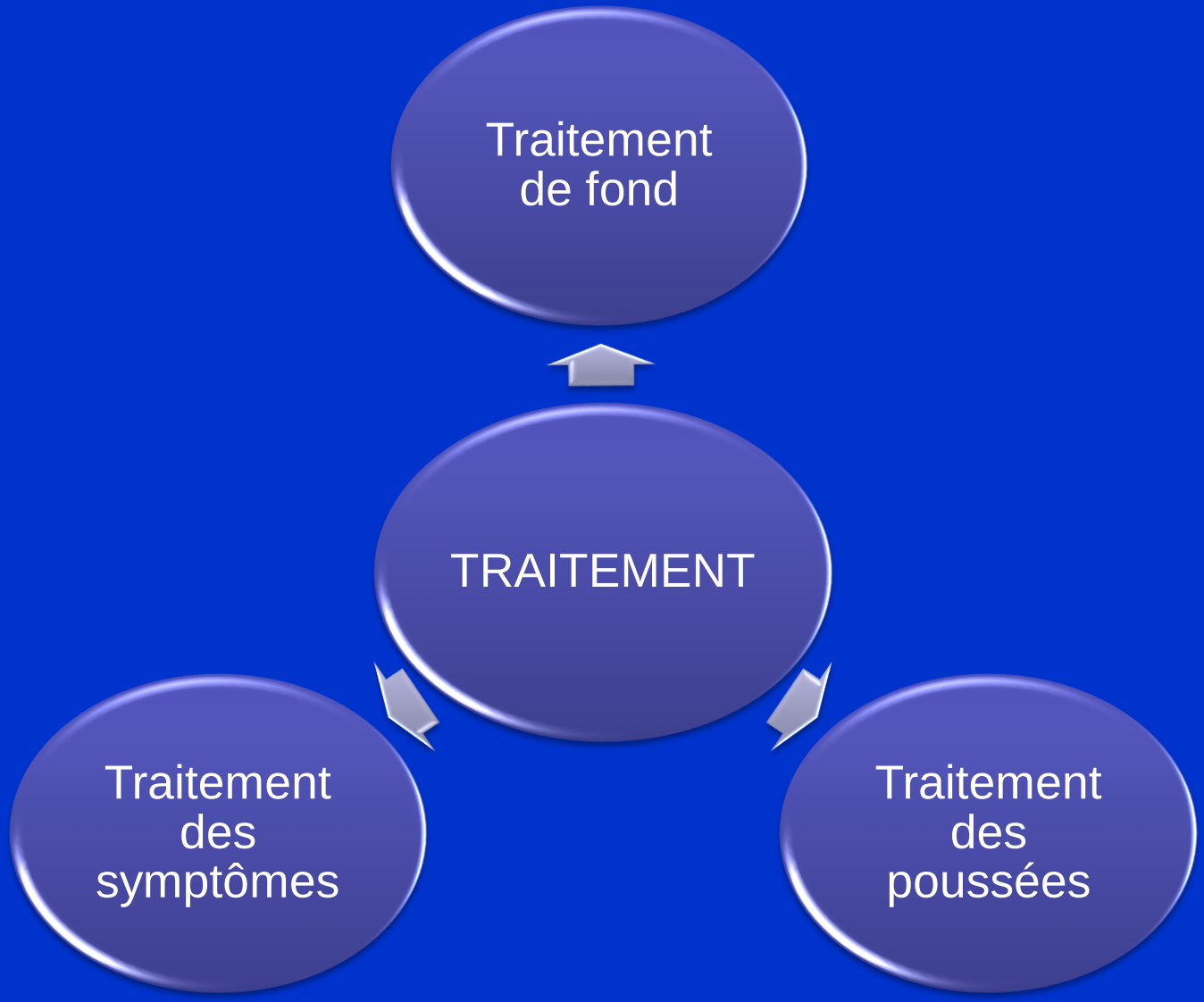
SEP rémittente

SEP secondairement progressive

SEP primaire progressive



3 axes de traitements



Traitements de Fond : Objectifs

Limiter l'évolution de la maladie :

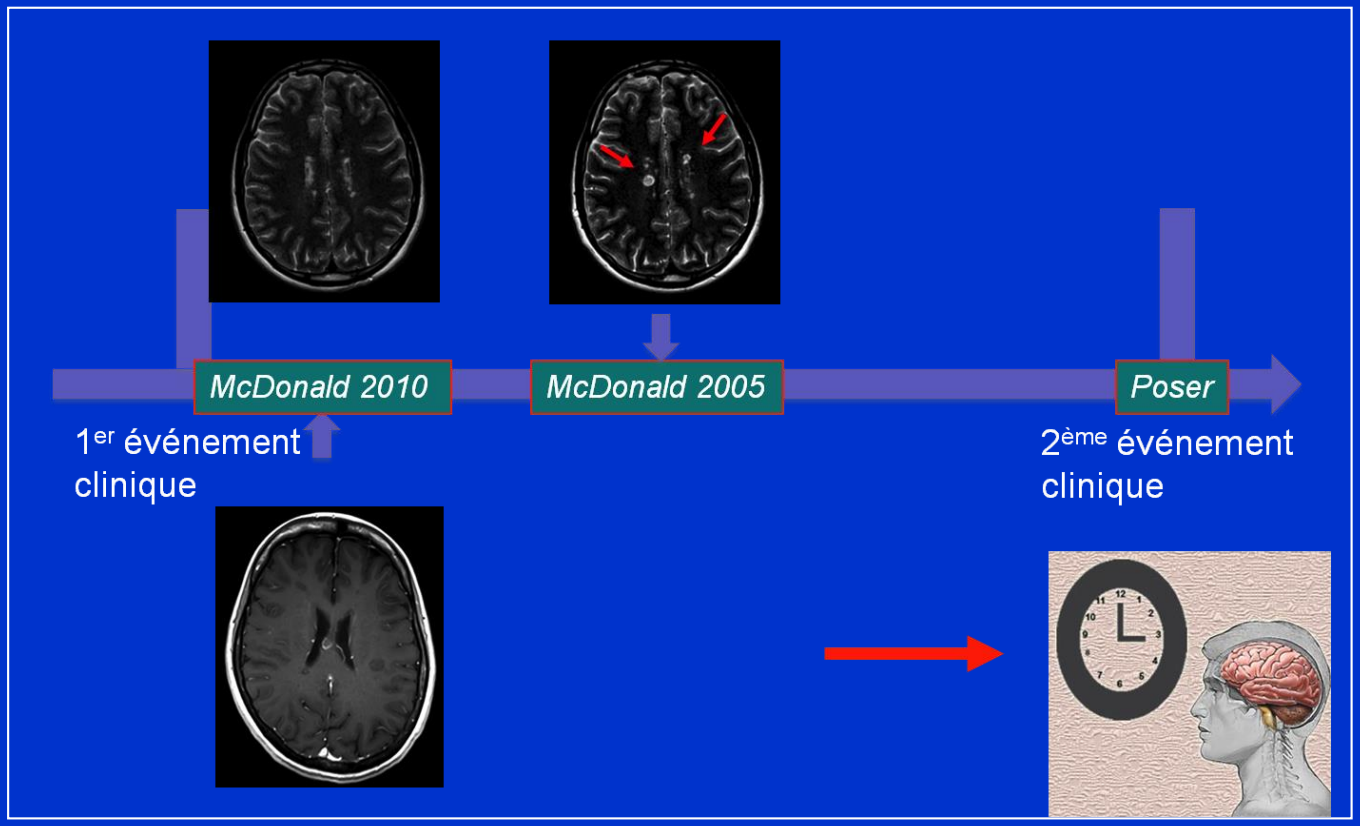
- Diminuer la fréquence et l'intensité des poussées
- Eviter ou retarder le passage en forme progressive
- Ralentir la progression

=> Limiter l'installation de symptômes définitifs

Quand ?

Le plus tôt possible si nécessaire

- dès la première poussée
- en fonction de l'évolutivité



l'arsenal thérapeutique

- **Immunomodulateurs**
  - Interférons béta (Rebif®, Bétaféron®, Extavia® Avonex®)
  - Copolymère (Copaxone®)

  - Corticoïdes IV (Solumedrol®)

- **Immunosuppresseurs**
  - Mitoxantrone (Elsep®)
  - Natalizumab (Tysabri®)
  - Fingolimod (Gilenya®)

  - Cyclophosphamide (Endoxan®)
  - Azathioprine (Imurel®)
  - Méthotréxate

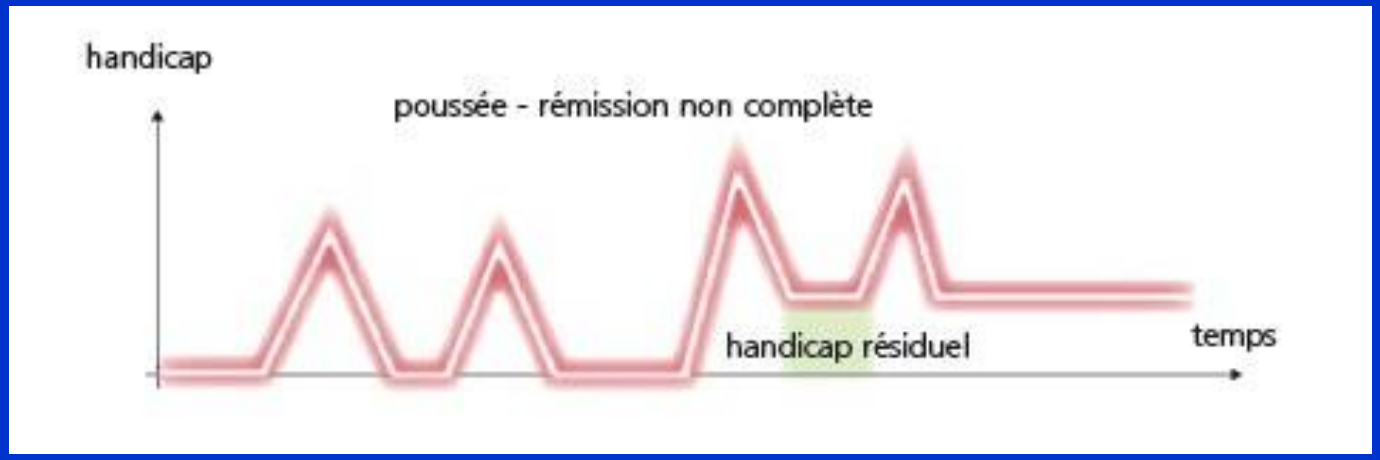
Un choix complexe

Forme de la maladie → Rémittente, Progressive

Activité de la maladie → Fréquence poussées, Vitesse progression

Personne → Mode de vie, Personnalité, Projets

TT de fond
Sclérose en plaques rémittente



Situation la plus courante

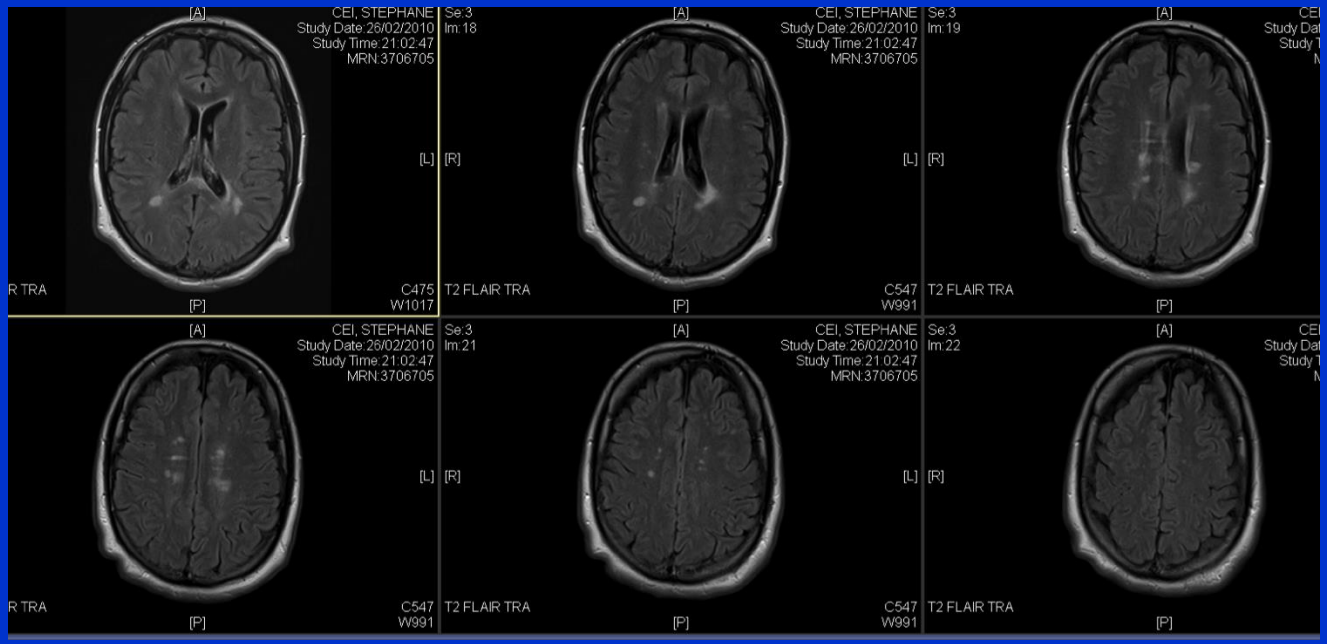
Melle B. 23 ans

Troubles sensitifs de l'hémiface droite

Disparition spontanée en 2 semaines

LCR +

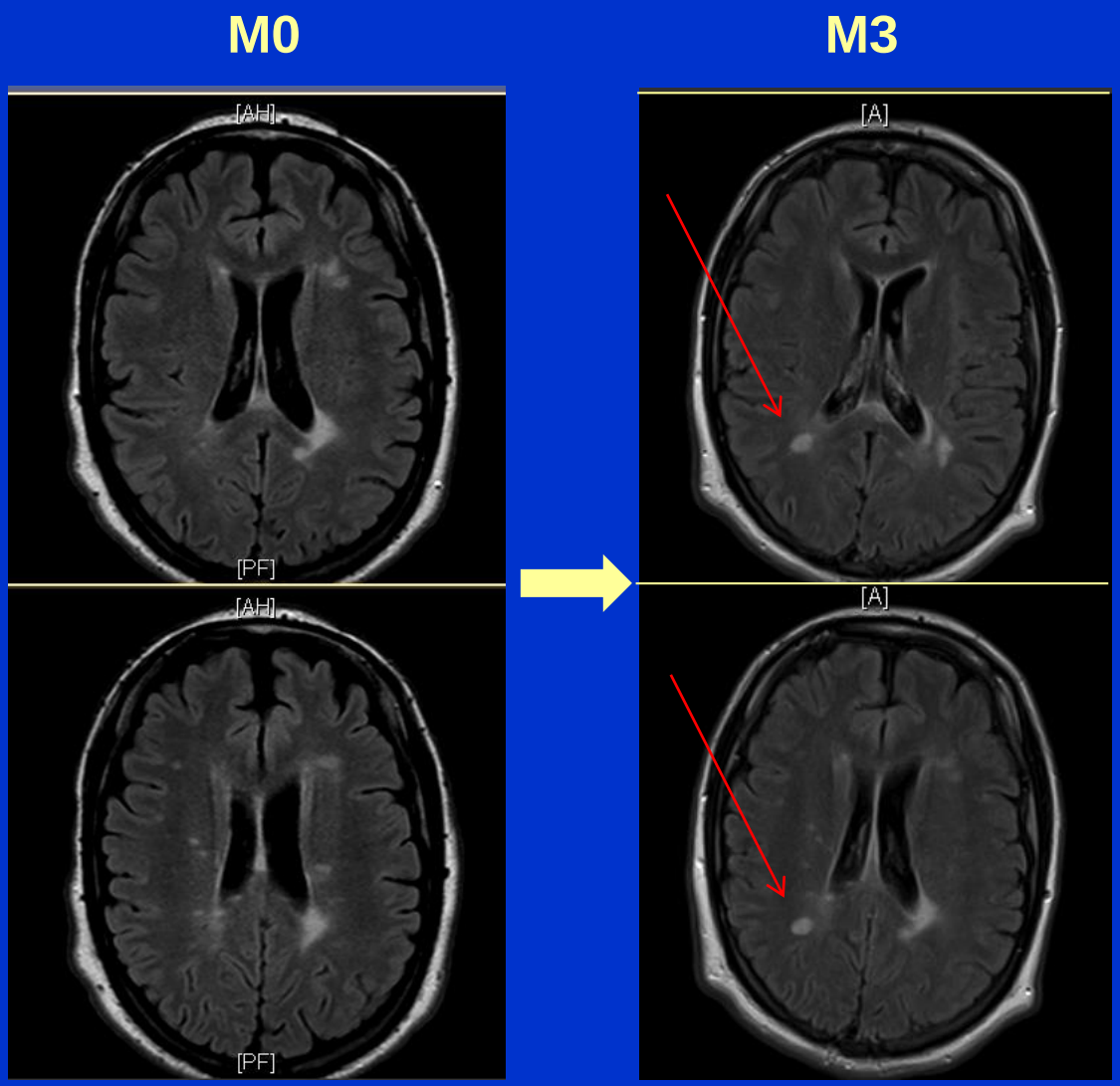
IRM Mo=>



A 3 mois :

Fatigue isolée

IRM M3



=> Traitement immuno-modulateur

Les immunomodulateurs

	Interférons béta			Acétate de glatiramère
	AVONEX® IFNβ-1a	**BETAFERON® EXTAVIA® IFNβ-1b**	**REBIF® IFNβ-1a**	**COPAXONE®**
Voie	IM	SC	SC	SC
Fréquence	1x / semaine	1 jour / 2	3x / semaine	1x / jour
Effet secondaire principal	**Syndrome pseudo-grippal/ fatigue**			**Réactions cutanées**
Conservation	froid	T° ambiante	froid	froid
Fréquence poussées	**- 30 %**			

Indication : SEP rémittente (dès premier évènement)

Quel immunomodulateur ?

Choix, compréhension, adhésion, technique…
=> éducation thérapeutique du patient

Intérêt des immunomodulateurs

- EFFICACITE:
  - fréquence des poussées
  - activité IRM
  - installation de signes persistants

- SECURITE => traitement prolongé possible

Mais

- Non-répondeurs
- Échappement

Intolérance injections …?

Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003982.

Azathioprine for multiple sclerosis.

Casetta I, Iuliano G, Filippini G.
Universita degli Studi di Ferrara, Clinica Neurologica, Corso Giovecca, 203, Ferrara, Italy, 44100. cti@dns.unife.it

Display Settings: Abstract Send to:

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 May 23. [Epub ahead of print]

Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis: a multicentre retrospective study on 344 patients.

Michel L, Vukusic S, De Seze J, Ducray F, Ongagna JC, Lefrère F, Jacq-Foucher M, Confavreux C, Wiertlewski S, Laplaud DA.
Service de Neurologie, CHU Nantes, , Nantes, France.

Abstract

OBJECTIVES: Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressive agent, sometimes used as a disease-modifying therapy for multiple sclerosis (MS). Several studies have reported the relative safety of this treatment but, to date, its efficacy has rarely been described. We performed a retrospective study to assess the safety and efficacy of MMF in patients with MS.

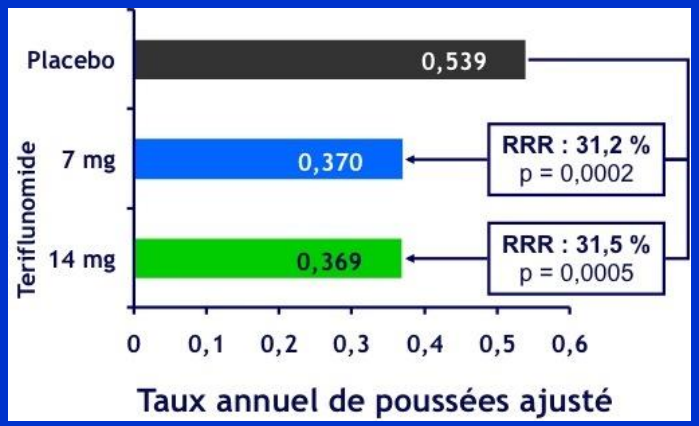
METHODOLOGY: Three French MS centres included all of their patients treated by MMF. The main outcome criterion was annualised relapse rate (ARR) in the 1 year period after onset of MMF compared with the 1 year control period. Treatment with another immunosuppressive drug, such as mitoxantrone or cyclophosphamide, in the 2 years preceding initiation of MMF was included in a subgroup analysis. MMF safety and progression of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score were also assessed.

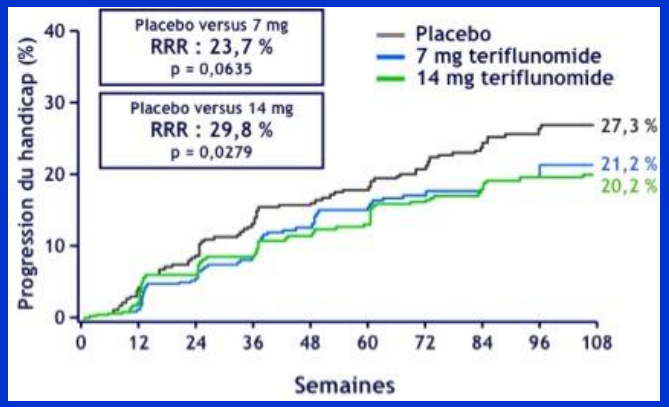
RESULTS: 344 patients were included; 149 patients were previously treated with another immunosuppressant (IS group). Mean MMF treatment duration was 25.3±1.1 months. During the 1 year control period, ARR was 1.11±0.08, and for the 1 year treatment period, ARR was reduced significantly to 0.35±0.05 ($p<0.0001$, Wilcoxon paired test). Adverse events (occurring in 11% of patients) were mainly digestive disorders, benign infections, asthenia and transitory lymphopenia. Concerning the progression of disability, in the subgroup of patients without previous immunosuppressant treatment, EDSS remained stable between initiation and 1 year after the beginning of MMF.

INTERPRETATION: Our results suggest that MMF can improve or stabilise MS patients and can be used as an alternative therapy.

Tériflunomide (Aubagio ®)

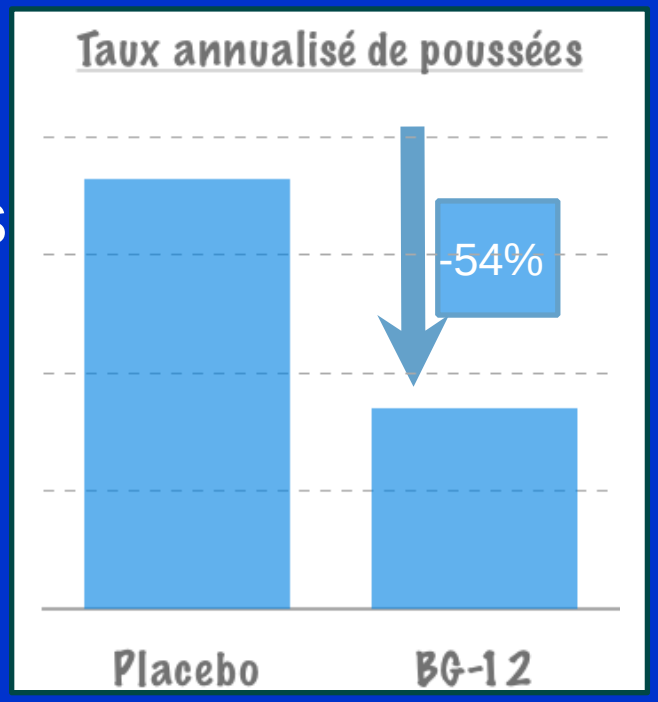
- Inhibiteur des bases pyrimidines
- **Voie orale**
- Formes rémittentes de SEP
- Bon profil de tolérance
  - Effets digestifs,
  - alopécie modérée
  - Surveillance hépatique





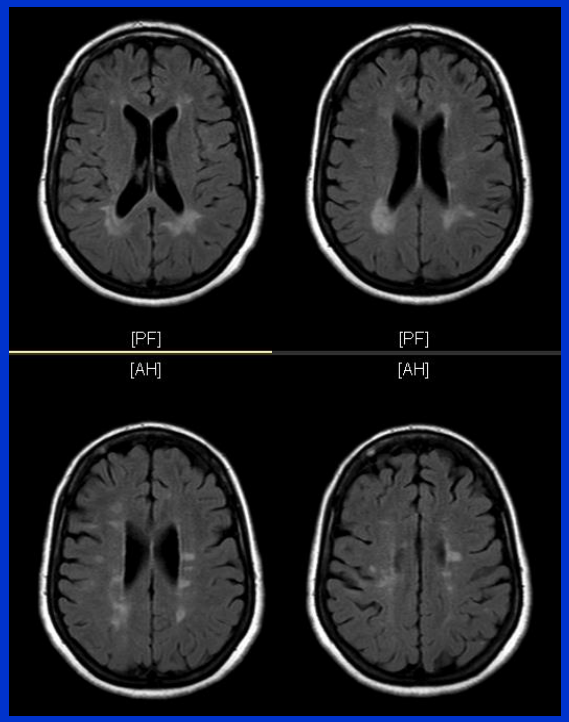
BG-12 ou dimethyl fumarate Tecfidera®

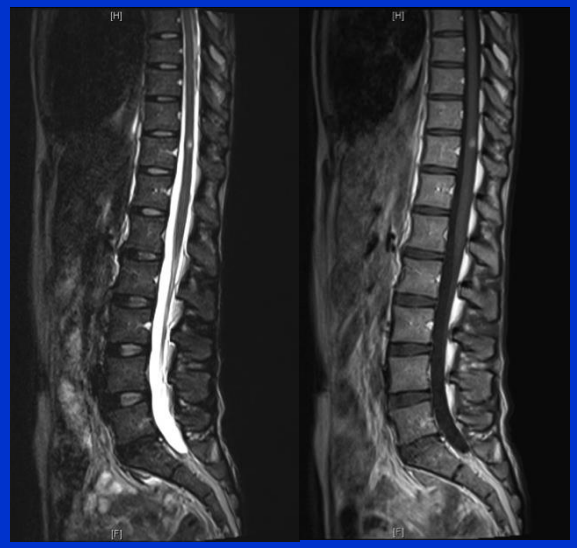
- Molécule activant les voies antioxydantes
- Activité anti inflammatoire +/- cytoprotectrice
- **voie orale**
- Données de tolérance rassurantes
  - flush, diarrhée

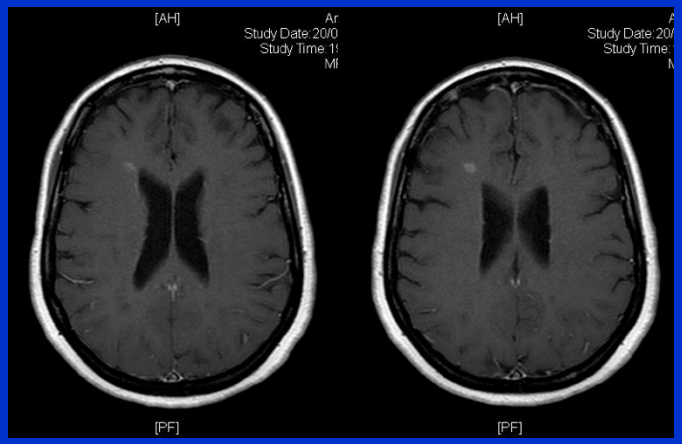


M. H. 32 ans

- SEP rémittente depuis 3 ans
- 2 poussées la première année
- IFNβ depuis 2 ans
- Trb sensitifs MI depuis 5 jours



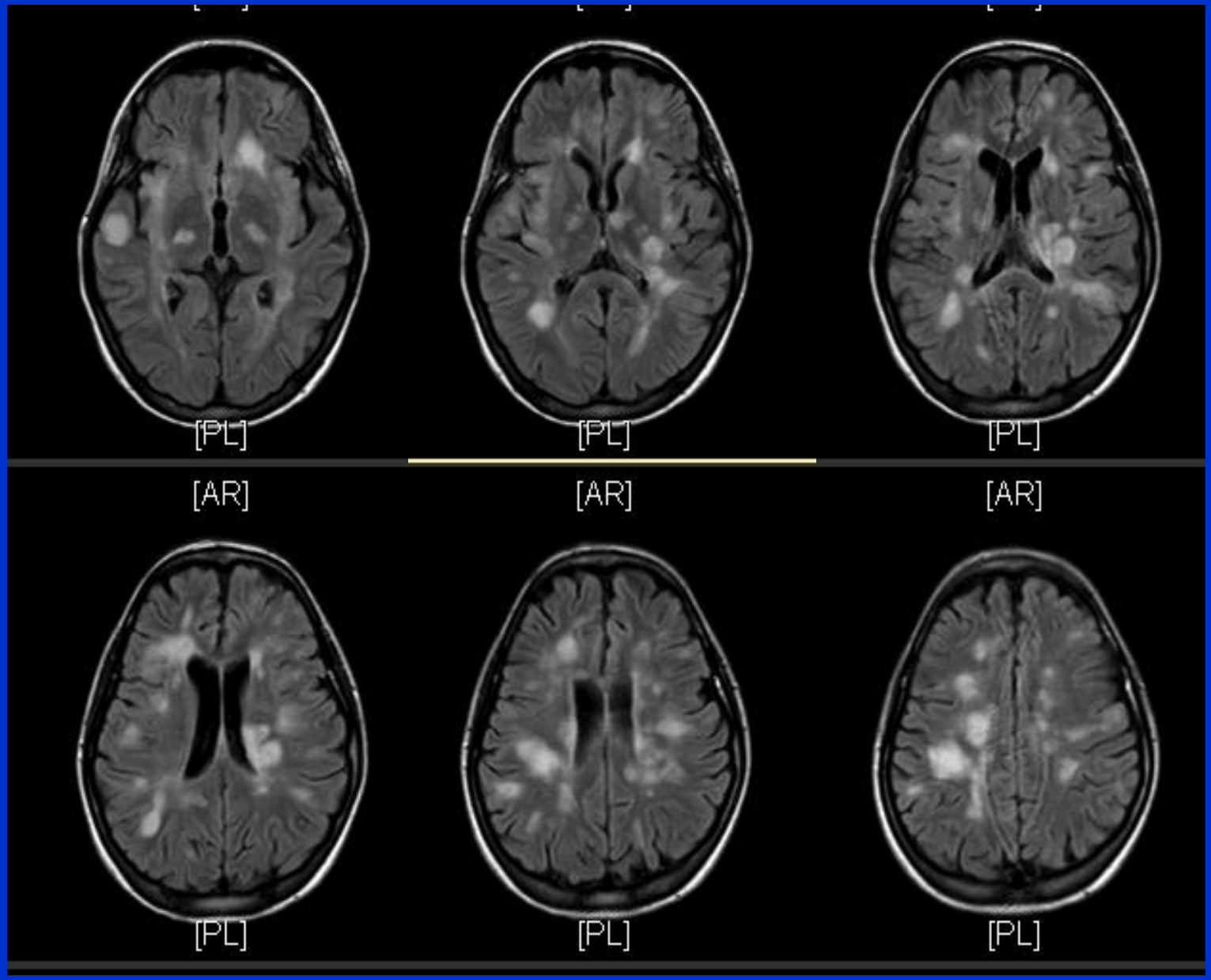


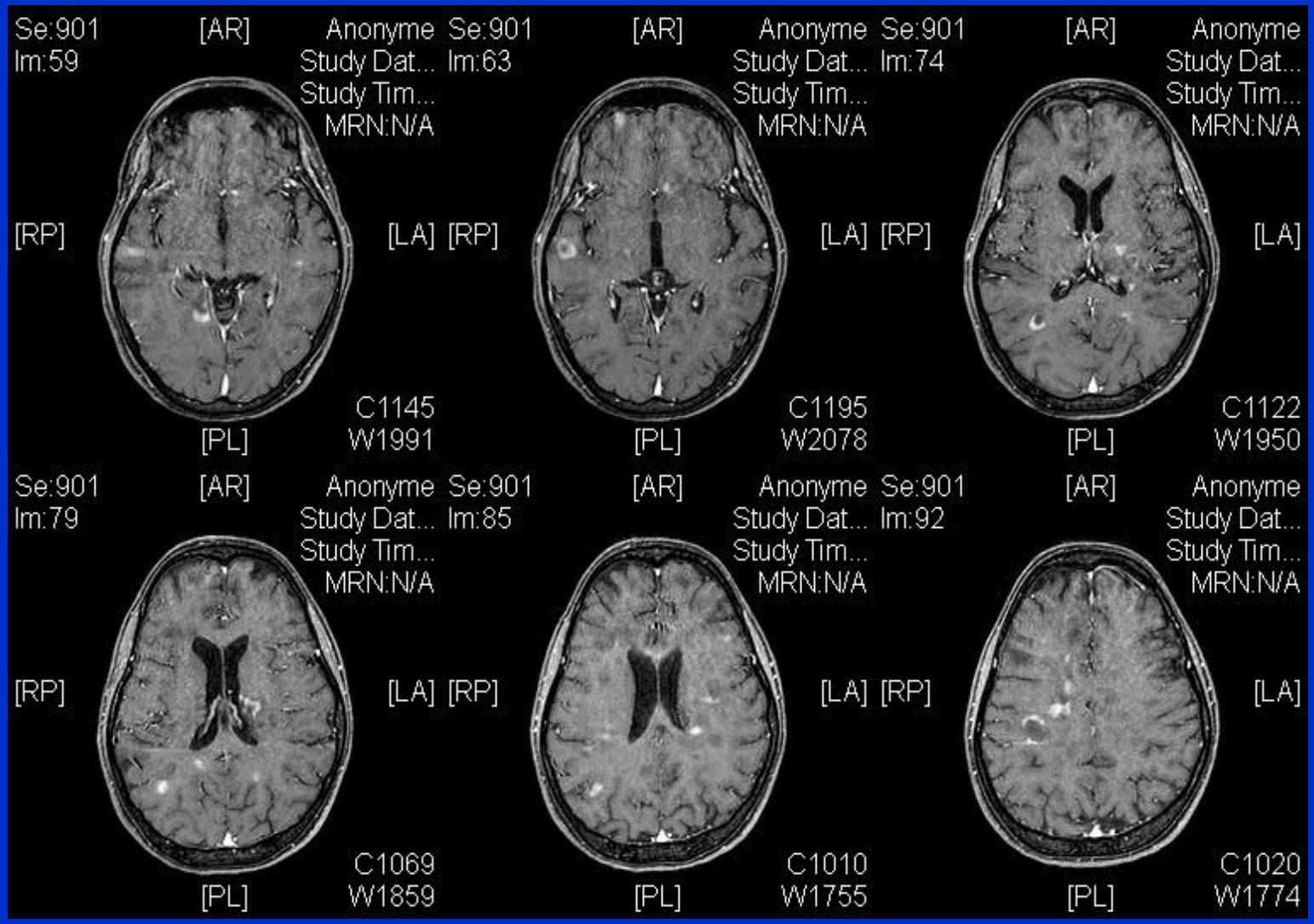


=> Renforcement thérapeutique

Melle A. 21 ans école d'ingénieur de haut niveau

- Mai 2010: paresthésies main et jambe droites résolutives en 3 semaines
- Aout 2010: troubles du comportement avec ralentissement, irritabilité, désinhibition, faiblesse hémicorps gauche, troubles urinaires


[PL]
[PL]
[PL]
[AR]
[AR]
[AR]
[PL]
[PL]
[PL]



=> Traitement immunosuppresseur

Les immunosuppresseurs

SEP rémittente

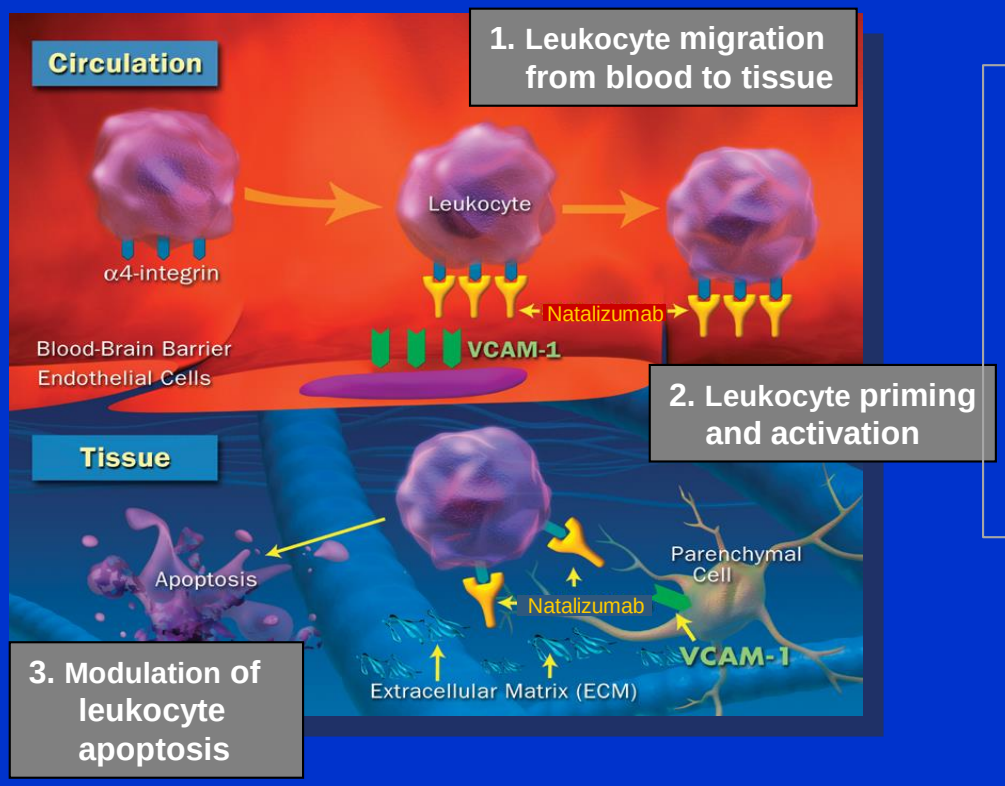
NATALIZUMAB TYSABRI® (iv)
FINGOLIMOD GILENYA® (oral)
MITOXANTRONE ELSEP® (iv)

- Plus incisifs

  (↓ poussées de 55 à 65 %)
- Effets secondaires graves
- Surveillance plus stricte
- Indications :
  - échec immunomodulateur
  - formes très évolutives

Natalizumab (Tysabri®)

Premier anticorps monoclonal dans la SEP



INDICATION : SEP rémittente

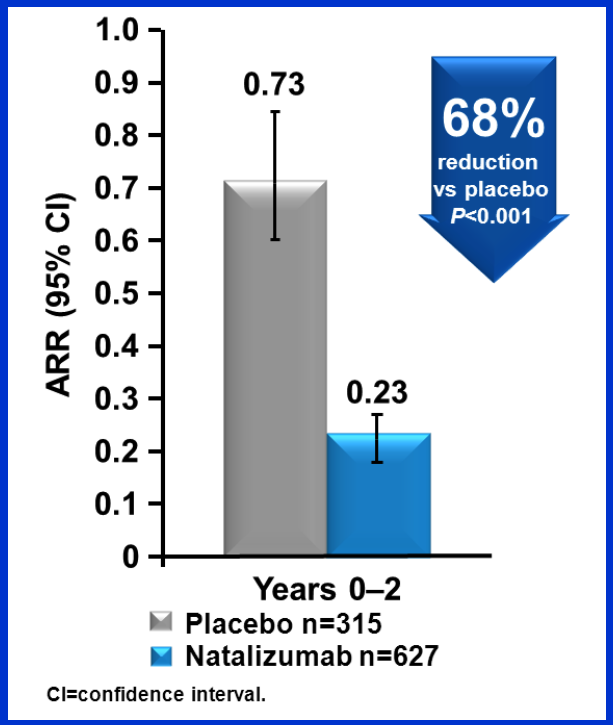
- évolutive sous immuno-modulateur *
- très évolutive d'emblée**

1 perfusion / mois en HDJ

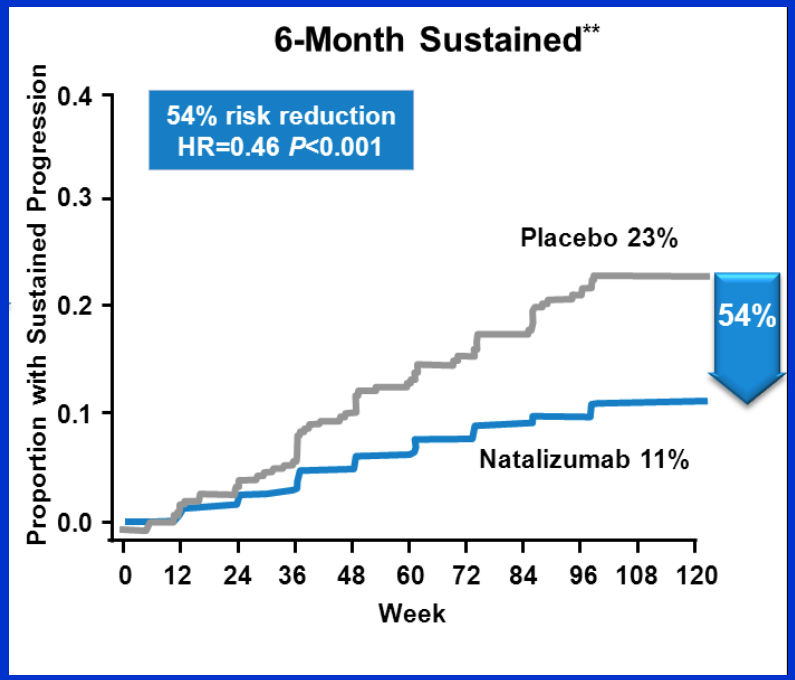
** 1 poussée au cours de l'année sous IMD ET au moins 9 lésions T2 ou 1 lésion Gd+*
*** 2 poussées invalidantes dans l'année ET 1 Gd+ ou augmentation Charge lésionnelle T2*

Efficacité

taux annualisé de poussées



progression du handicap (EDSS)

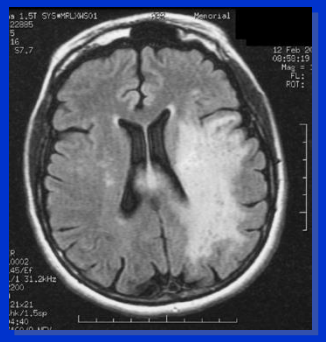


* * EDSS maintenu à 6 mois

Polman CH, et al. N Engl J Med. 2006;354:899–910

Tolérance - Surveillance

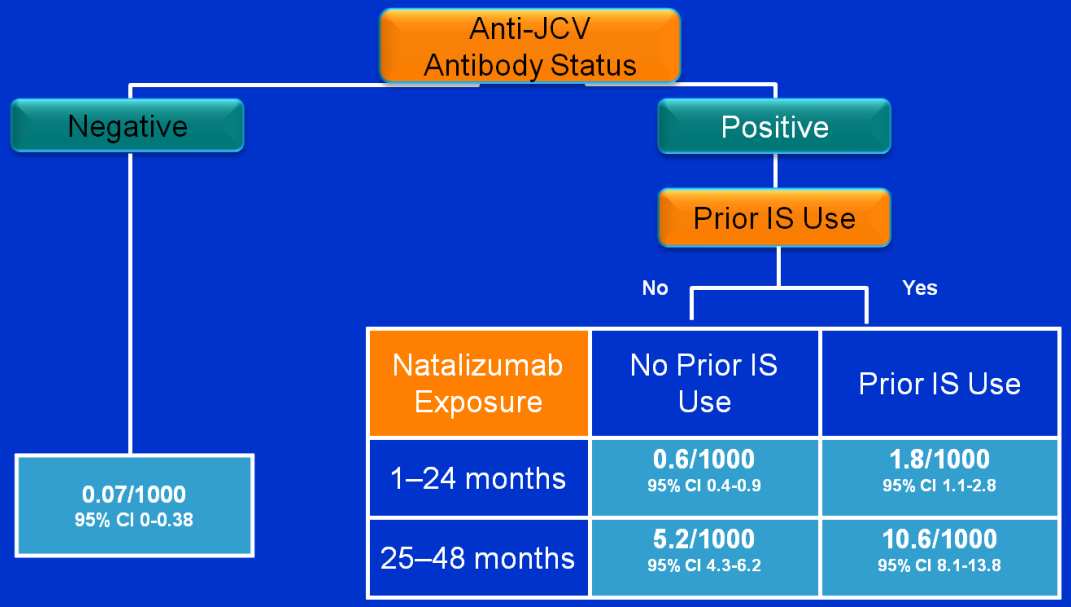
- A court terme : excellente



- A long terme :
  - Risque d'encéphalite à virus JC (LEMP)
  - Facteur de risque :
    - traitement > deux ans
    - immunosuppresseurs antérieurs
    - sérologie virus JC positive

Incidence LEMP *(au 5 février 2013)*

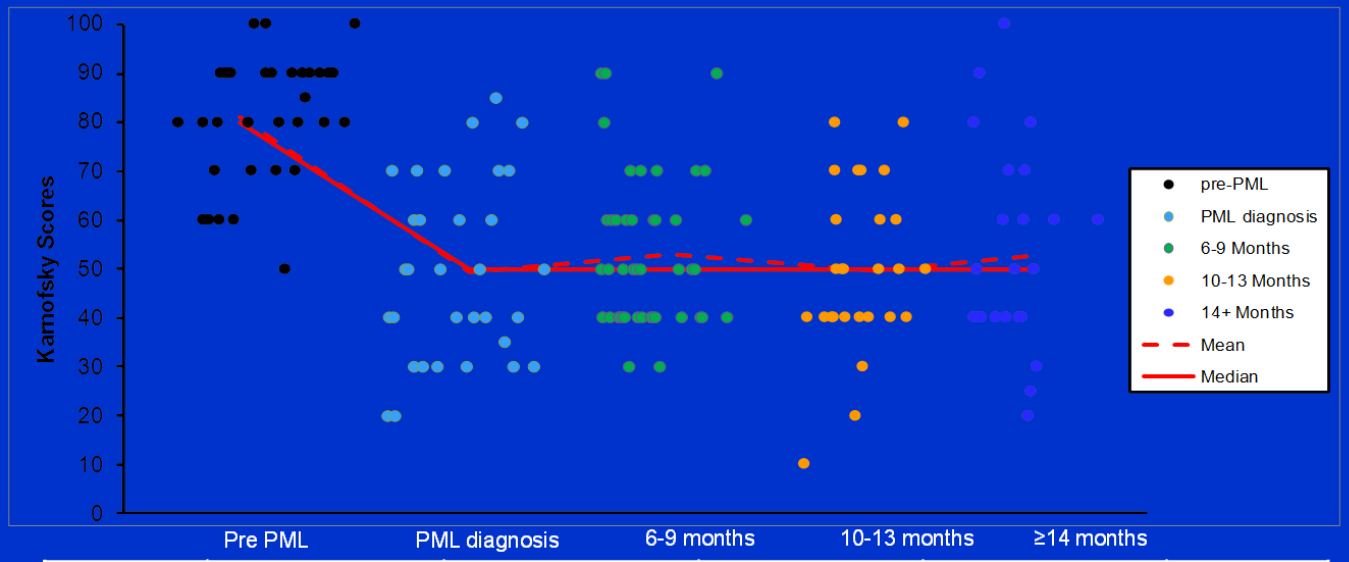
- 331 cas confirmés de LEMP sur 112 200 patients traités
- Incidence globale de 2,88 /1000 patients
- **Risque : 0, 5 % à 1 % au delà de 2 ans si sérologie JCV +**



Natalizumab Exposure	No Prior IS Use	Prior IS Use
1–24 months	**0.6/1000** 95% CI 0.4-0.9	**1.8/1000** 95% CI 1.1-2.8
25–48 months	**5.2/1000** 95% CI 4.3-6.2	**10.6/1000** 95% CI 8.1-13.8

Pronostic LEMP sous Natalizumab

- Décès : 76 / 332 (23%)
- Majoration du handicap fonctionnel



	pre-PML	PML diagnosis	6-9 months	10-13 months	≥14 months
Mean	81.1	49.4	53.1	49.6	52.6
Median	80	50	50	50	50
n	33	32	45	27	25

activité normale mais avec effort

Dépendance totale

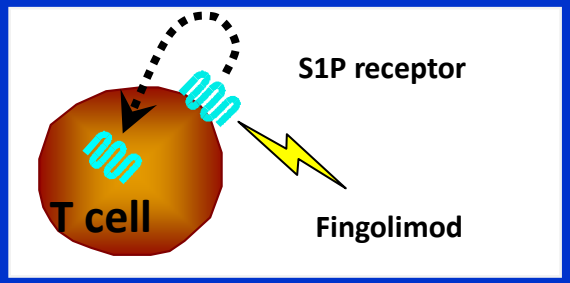
Biogen Idec, data on file.

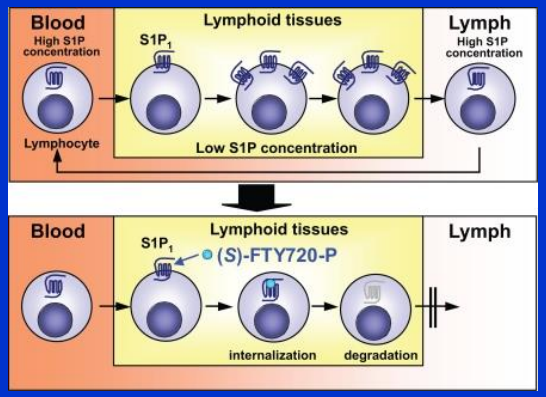
Natalizumab (Tysabri®)

- Efficacité remarquable
- Utilisation prolongée possible
- Tolérance court terme excellente
- Complication grave non rare: LEMP
  - Détermination individuelle balance / bénéfice risque au-delà de 2 ans
  - Surveillance neurologique mensuelle, IRM trimestrielle (au delà de 2 ans si JC +)

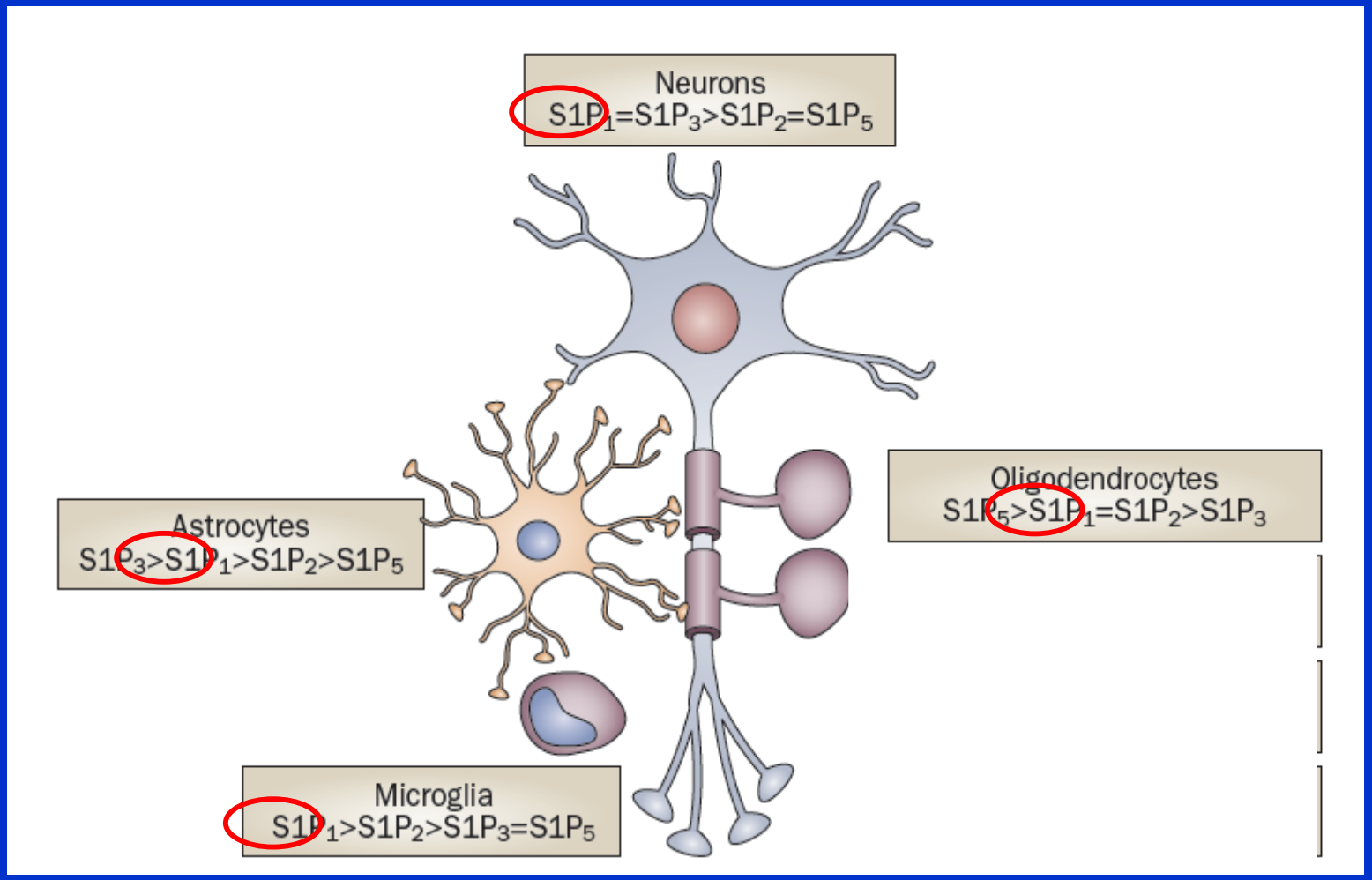
Fingolimod (Gilenya®)

- Premier traitement oral
- Nouvelle classe = modulateur des récepteurs du sphingosine 1 Phosphate
- Effet antagoniste par sous expression du récepteur (stimulation => internalisation => destruction)
- Séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques





Action possible dans le SNC



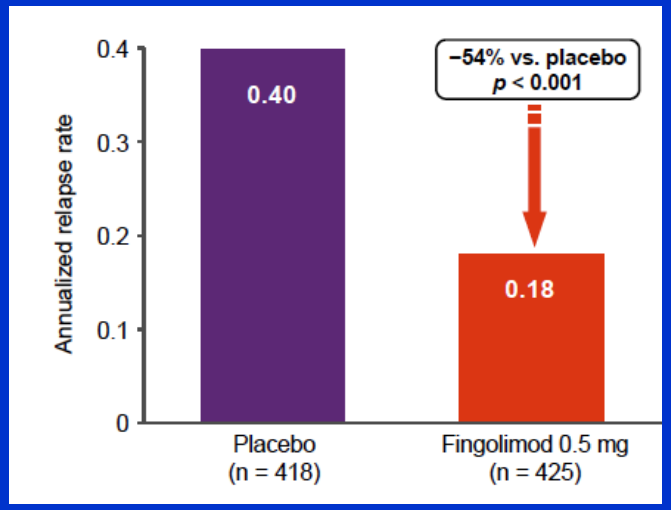
Fingolimod (Gilenya®)

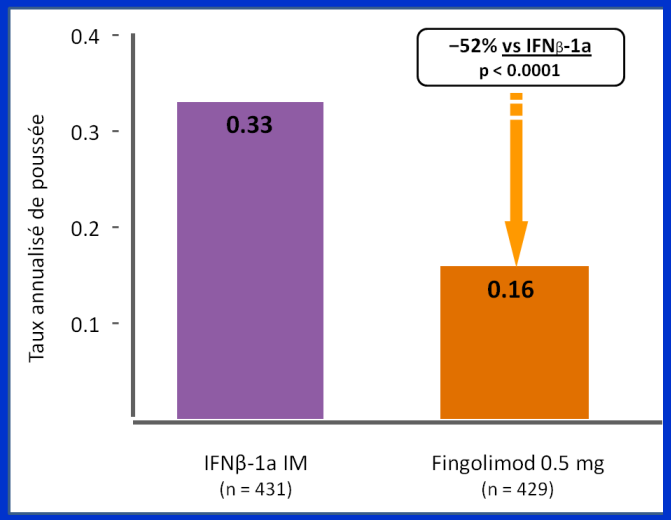
- Indication identique Natalizumab

  = SEP rémittente

  - évolutive sous immuno-modulateur *
  - très évolutive d'emblée**

- Efficacité :





** 1 poussée au cours de l'année sous IMD ET au moins 9 lésions T2 ou 1 lésion Gd+*

*** 2 poussées invalidantes dans l'année ET 1 Gd+ ou augmentation Charge lésionnelle T2*

Fingolimod (Gilenya®)

- Bilan pré thérapeutique :
  - Infection latente
  - Immunisation varicelle
  - Fond d'œil
  - consultation dermatologique
  - ECG ou consultation cardiologique

- Première administration hospitalière

=> Surveillance cardiaque scopée de 6h

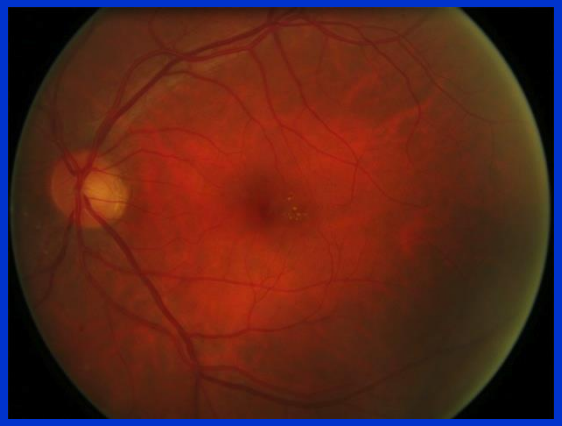
Tolérance court terme

- Bradycardie, BAV après la première prise maximale entre 4ème et 5ème heure
- Céphalées
- Asthénie
- Infections respiratoires hautes plus fréquentes
- Perturbations hépatiques réversibles à l'arrêt

Effets secondaires sévères

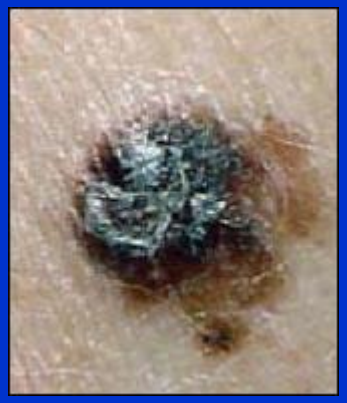
- Œdème maculaire réversible

  (2/854)



- Mélanome malin

  (3/854)



- Infections sévères à herpes virus

  (VZV, HSV) *(2/854)*

Fingolimod (Gilenya®)

- Réelle avancée dans le traitement de la SEP
  - Premier traitement oral
  - Efficacité Réelle
  - Bonne tolérance au quotidien
- Effets secondaires graves possibles :
  - Herpes virus ++++
  - Mélanome
  - ….. à long terme ? (nouvelle classe)

Mitoxantrone (ELSEP®)

- Anthracycline
- Déplétion lymphocytaire T prolongée
- Perfusion hospitalière mensuelle
- Durée courte (6 mois)
- Dose cumulée maximale (120 mg)
- Effet prolongé

Indications

Formes agressives de SEP rémittente ou secondairement progressive

= 2 poussées avec séquelles ou une progression importante du handicap ds l'année + 1 lésion active

Tolérance à court terme

- Dysménorrhée (43 %)

  => contraception orale protectrice

- Alopécie et nausées peu intenses
- Neutropénie attendue

Toxicité dose dépendante sévère

- Insuffisance cardiaque congestive (0,2 % en neurologie)

Rivera et Al. Multiple Sclerosis 2009

- Leucémie aigue (0.8%)

Chan et al Neurology 2013

- Aménorrhée définitive âge et dose dépendante (17.3 %)

Table 2. Summary of MITOX's safety profile in 802 MS patients over 5 years

Side effect		Frequency N (%)
Cardiac	Symptomatic cardiac failure	1/802 (0.1%)
	Decrease of the LVEF < 50%	39/794
	Transitory decrease of the LVEF	27/39 (69%)
	Persistent decrease of the LVEF	11/39 (28%)
Haematological	Acute leukaemia	2/802 (0.25%)
Reproductive function	Amenorrhea ≤ 35 years	9/167 (5.4%)
	Amenorrhea > 35 years	46/150 (30.7%)
	Teratogenicity/52 births	0
Death attributed to MITOX	1 case (Leukemia)	1/802 (0.1%)

Edan et Al. Multiple Sclerosis 2009

Surveillance et précaution

- Avant le traitement et pendant : échocardiographie, ECG, hémogramme et βHCG
- Après le traitement :
  - Contraception : F = 3 mois ; H = 6 mois
  - cardiologique tous les ans pendant 5 ans
  - Hématologique tous les 3 mois pendant 5 ans

Les immunosuppresseurs

SEP rémittente

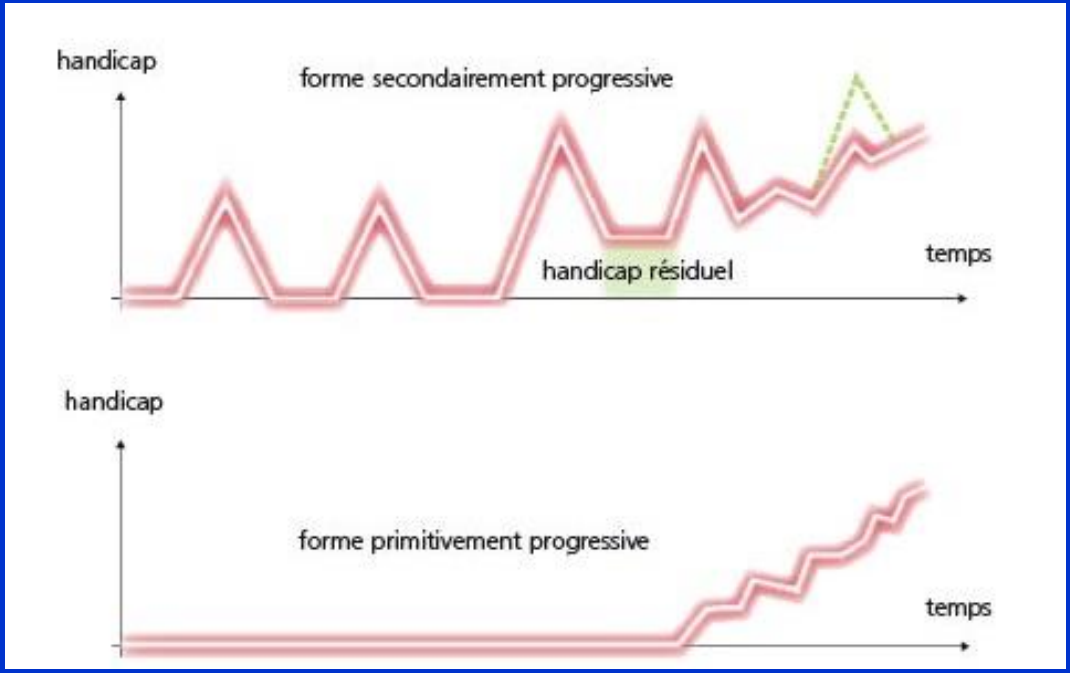
NATALIZUMAB
TYSABRI®
(iv)

FINGOLIMOD
GILENYA®
(oral)

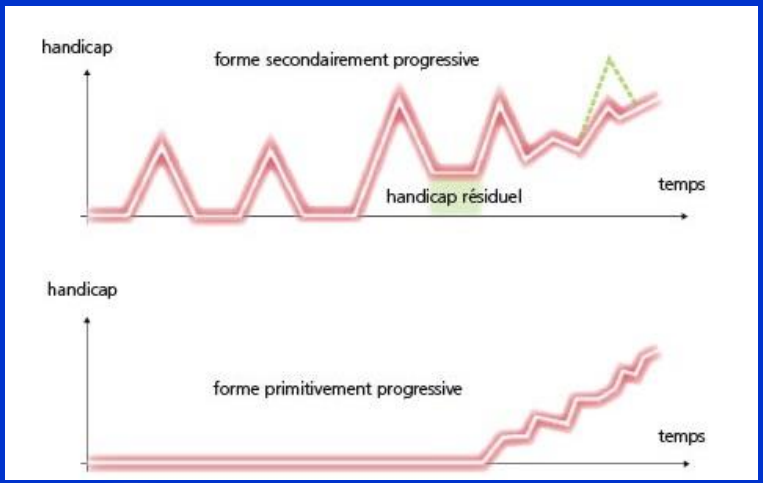
MITOXANTRONE
ELSEP®
(iv)

Choix ?

TT de fond
SEP progressives



TT de fond SEP progressives



avec poussées

MITOXANTRONE
ELSEP®
(iv)

IFNβ-1b
BETAFERON®

sans poussée

Ø

avec poussées

MITOXANTRONE
ELSEP®
(iv)

IFNβ-1b
BETAFERON®

sans poussée

CYCLOPHOSPHAMIDE
ENDOXAN®
(iv)

METHOTREXATE
AZATHIOPRINE
(oral)

…..?

NATALIZUMAB ?
SIPONIMOD ?

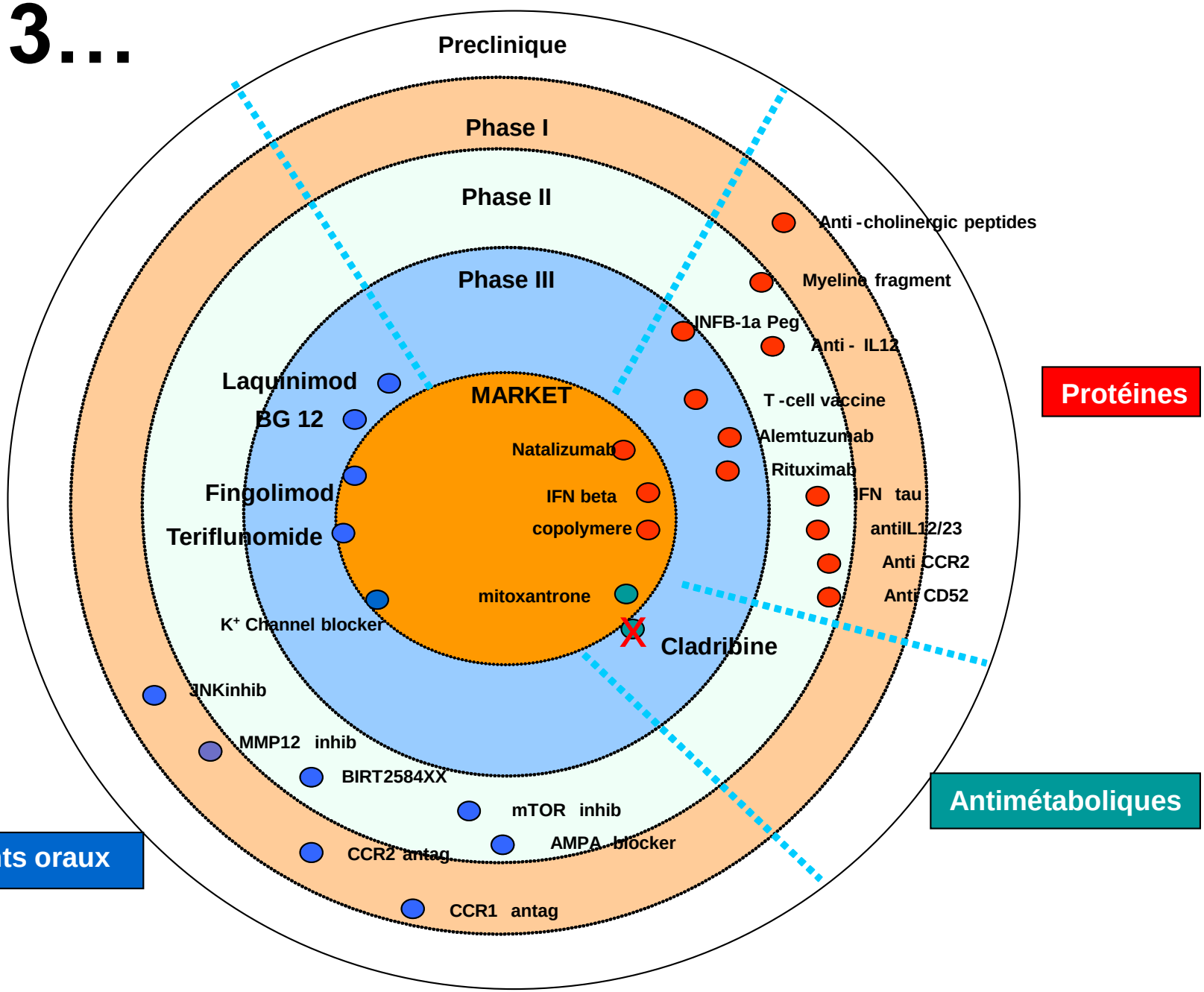
FINGOLIMOD ?
OCRELIZUMAB ?

Conclusion

- En 2O ans : prise en charge et pronostic transformés pour la SEP rémittente
- Beaucoup de chemin encore à parcourir pour les SEP progressives
- Nouvelles problématiques
  - Gestion du risque
  - Stratégies : Quel traitement, pour qui et quand ?
  - Éducation thérapeutique

Merci
pour
votre attention

2013…


Preclinique
Phase I
Phase II
Phase III
MARKET
Anti -cholinergic peptides
Myeline fragment
INFB-1a Peg
Anti - IL12
T -cell vaccine
Alemtuzumab
Rituximab
IFN tau
antiIL12/23
Anti CCR2
Anti CD52
Protéines
Laquinimod
BG 12
Fingolimod
Teriflunomide
Natalizumab
IFN beta
copolymere
mitoxantrone
Cladribine
K+ Channel blocker
JNKinhib
MMP12 inhib
BIRT2584XX
mTOR inhib
AMPA blocker
CCR2 antag
CCR1 antag
Antimétaboliques
Traitements oraux

AMM en France pour ELSEP® (octobre 2003)

- SEP rémittente ou secondairement progressive de forme agressive :

  - 2 poussées avec séquelles ou une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 derniers mois

et

  - 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM datée de moins de 3 mois.

- Pas d'indication en première intention, ni dans les formes progressives primaires

Protocole recommandé par les autorités

- France :
  12 mg/m^2 (max 20 mg) + 1g de méthylprednisolone tous les mois pendant 6 mois
  Dose cumulée maximale = 72 mg/m^2 (max 120 mg)
  (Essai franco-britannique)

- Allemagne et USA :
  12 mg/m^2 tous les 3 mois pendant 2 ans
  Dose cumulée maximale = 140 mg/m^2
  (MIMS)

Le natalizumab est uniquement indiqué en monothérapie chez les patients ayant une forme très active de SEP remittente

 n’ayant pas ou insuffisamment répondu à un traitement par interféron bêta, (habituellement d’une durée d’au moins un an),

Ou

 d’évolution rapide définie par au moins 2 poussées invalidantes au cours de l’année précédente associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium sur l’IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Gilenya est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta.

  Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Cyclophosphamide: Endoxan®

- Immunodépression globale modérée
- Utilisé à doses anti inflammatoires
- Forme progressive
- Perfusions hospitalières mensuelles
- Surveillance hématologique et vésicale

Les immunosuppresseurs oraux

- Methotréxate
  - Formes progressives
  - Surveillance hématologique et hépatique
- Azathioprine: Imurel®
  - Toutes formes
  - Surveillance hématologique et hépatique
- Mycophénolate Mofétil: Cellcept®
  - Idem imurel