

Les traitements pharmacologiques de la sclérose en plaques (SEP)

Sébastien Faure

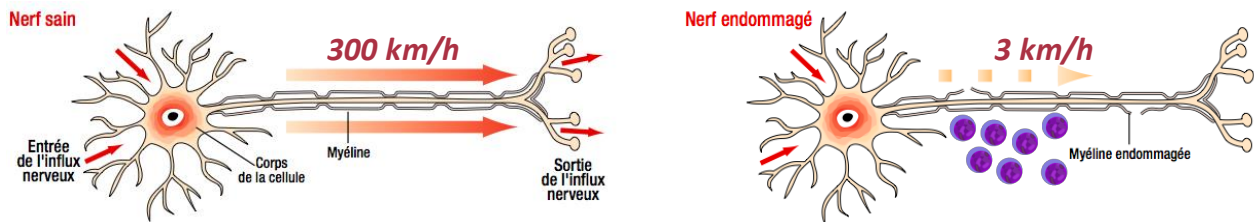
Inserm U1066 – CNRS 6021
sebastien.faure@univ-angers.fr

OBJECTIFS

- **Comprendre** l'intérêt des différentes classes médicamenteuses indiquées dans la prise en charge de la sclérose en plaques (SEP)
- **Valider** les prescriptions médicales (au regard du respect des règles de prescription, indications, absence d'interactions...)
- **Conseiller** les patient.e.s (administration, gestion des oublis, automédication, prévention des effets indésirables, surveillance, suivi)
- **Orienter** les patient.e.s selon leurs besoins

Sclérose en plaques

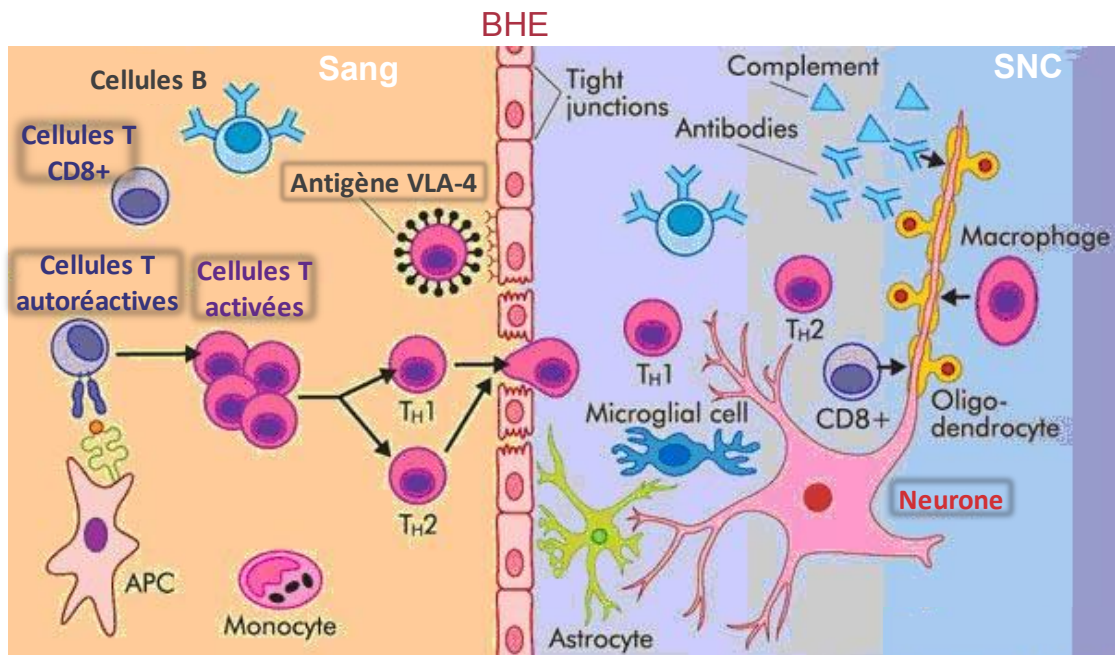
- Pathologie **auto-immune** associée à un phénomène **neurodégénératif**
- Maladie **inflammatoire** et **démyélinisante** du SNC (subst blanche périventr, nerf optique)
- Inflammation **myéline** ⇒ destruction myéline par leucocytes
⇒ troubles conduction nerveuse



- Remyélinisation ± complète ⇒ séquelles (signes inflammatoires)
- 2 types de manifestations :
 - **poussée**, témoin de l'inflammation
 - **progression du handicap**, témoin de la dégénérescence axonale

4

Cellules impliquées dans la SEP



Cellules **immunitaires** :

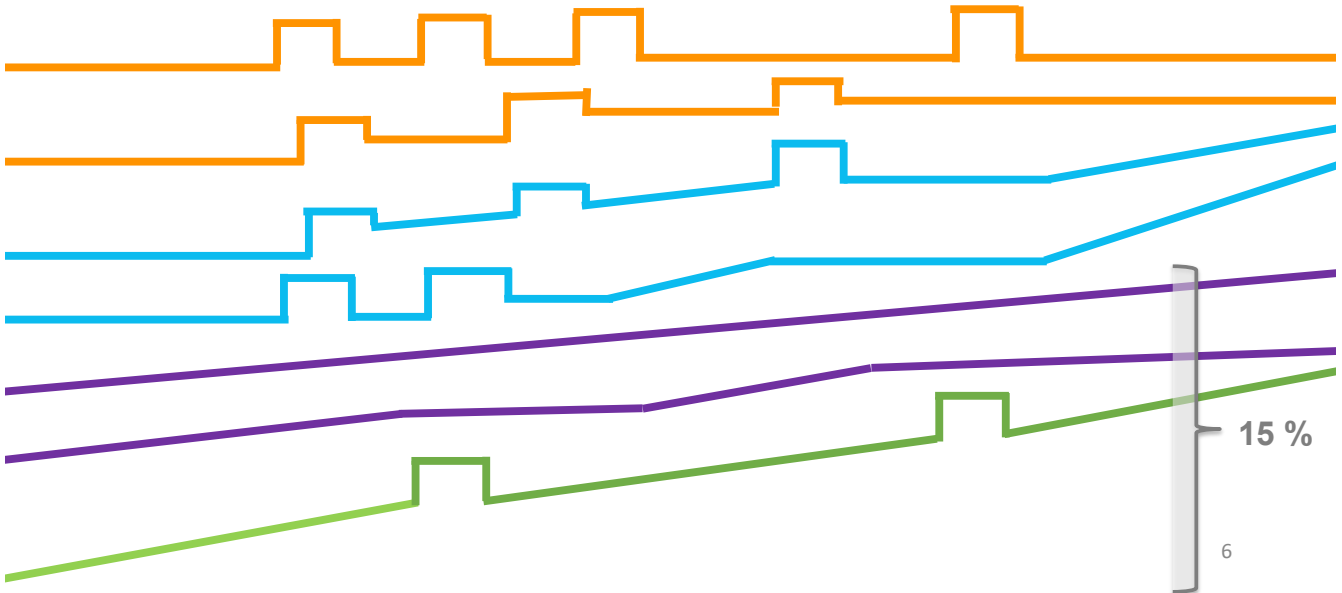
- Monocytes => **macrophages**
- **Lymphocytes** T CD4+ helpers activés => cytokines pro-inflammatoires⁵

5

Sclérose en plaques

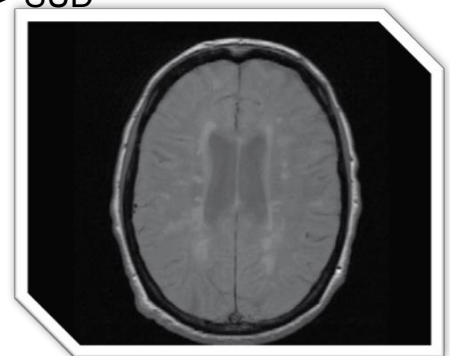
- **Trois formes cliniques :**

- Début par poussées 85 %
- **SEP-RR** récurrente/rémittente (la + fréquente initialement)
 - **SEP-SP** secondairement progressive (50 % des patients après 5 à 20 ans)
- progressif 15 %
- **SEP-PP** progressive primaire et continue d'emblée (10 % des patients)
 - **SEP-PR** progressive récurrente (5 %)



Sclérose en plaques

- Entre 20 et 40 ans
- Sex ratio = 2 à 5 femmes / 1 homme
- **Prévalence** = 90 000 à 120 000 personnes en France (incidence variable : environ 5/100 000/an)
- **Répartition** géographique inégale : gradient NORD > SUD
- **Etiologie :**
 - Facteurs exogènes : infection virale ??
 - Facteurs endogènes : prédisposition génétique



- **Diagnostic :**
 - IRM cérébrale (hypersignaux périventriculaires = plaques) +++ signes pré-cliniques
 - Ponction lombaire en cas de doute

- **Initialement :**

- faiblesse **membres** (déficit moteur de type pyramidal)
- signes **visuels** : névrite optique rétrobulbaire (NORB, unilatérale, début brutal, douloureuse, flou visuel, régressive)
- troubles **sensitifs** (paresthésies, douleurs type brûlure, névralgies)
- troubles de l'**équilibre** (« ataxie »)

- **Ensuite :**

- troubles de la **marche**
- troubles **vésico-sphinctériens** et sexuels
- troubles **cognitifs**, de la **déglutition**...

- **Pronostic :**

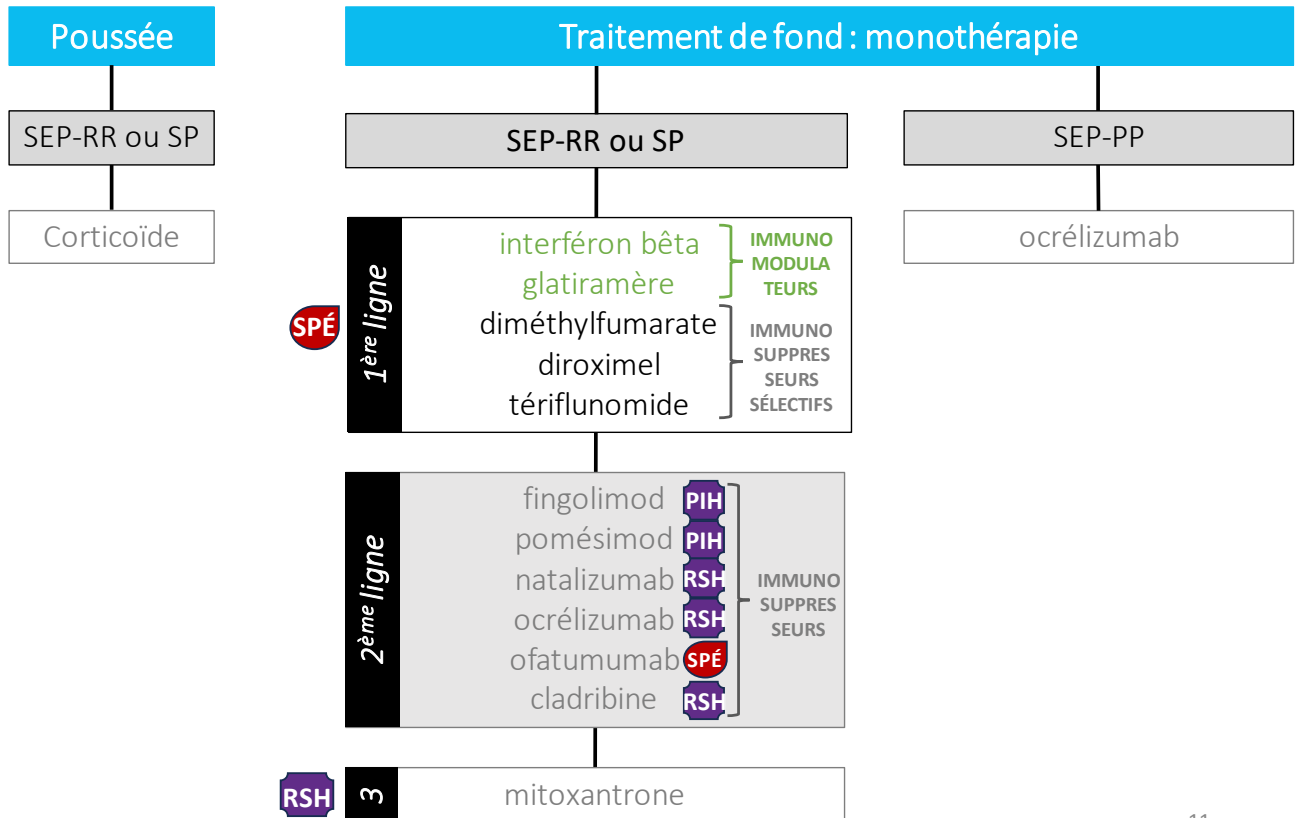
- formes **bénignes** (25 %)
- formes **progressives** (75 %) par dégénérescence axonale
=> perte de la marche au bout de 15 ans
- pronostic vital non menacé (ttt symptomatique efficace)

8

Objectifs du traitement



Traitement de la sclérose en plaques



11

Traitement de la sclérose en plaques

1. Traitement des poussées ou crises

- **Perfusion IV corticoïdes : méthylprédnisolone (Solumédrol®)**
1 g/jour sur 3 h pdt 3 ou 5 jours ; 3 à 4 g/jour si poussée très intense
voie per os possible
+ REPOS
- Diminue durée et intensité de la poussée (effets ressentis en 8 à 10 jours)
- Pas d'incidence sur récupération ou poussées ultérieures
- Hospitalisation
- **Bilan prébolus** : NFS, CRP, iono, glycémie, ALAT/ASAT, BU, PA, ECG...
- (Associée avec potassium, régime hyposodé et hypoglucidique, protection gastrique, surveillance pression, kaliémie, glycémie)

12

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes : « ttt de fond »

- Si au moins 2 poussées dans les 2 ans
- Sauf si caractérisation au gadolinium (= SEP) ou syndrome clinique isolé à forte probabilité d'évolution => traitement de fond d'emblée
- **OBJECTIF** = ralentir évolution de la maladie :
 - ↓ fréquence des poussées
 - ↓ risque handicap
 - ↓ progression des lésions en IRM

⇒ Immunomodulateurs / immunosuppresseurs

13

Sclérose en plaques

Fampridine
FAMPYRA®
Amélioration marche
1 cp 2 fois/j

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes : « ttt de fond »

<p>Interféron bêta-1a SPÉ</p> <p>AVONEX® SEP-RR 1 inj. IM de 30 µg/sem</p> <p>REBIF® SEP-RR 1 inj. SC x3/sem</p> <p>Peginterféron bêta-1a</p> <p>PLEGRIDY® SEP-RR 1 inj. SC tous les 14 j</p> <p>Interféron bêta-1b</p> <p>BETAFERON® EXTAVIA® SEP-RR et SP 1 inj. SC tous les 2 j</p>	<p>Glatiramère SPÉ</p> <p>COPAXONE® SEP-RR 1 inj. 20 mg SC/j 1 inj. 40 mg SCx3/s</p> <p>Tériflunomide</p> <p>AUBAGIO® SEP-RR SPÉ 1 cp/j</p> <p>Fingolimod GILENYA® SEP-RR très act 1 gélule/j</p> <p>Ponésimod PONVORY® SEP-R 1 gélule/j</p> <p>Diméthyl fumarate SPÉ TECFIDERA® SEP-RR 1 gél 2 fois/j</p> <p>Diroximel fumarate SPÉ VUMERITY® SEP-RR 2 gél 2 fois/j</p>	<p>Mitoxantrone RSH</p> <p>ELSEP® SEP-RR et SP <u>hautement</u> actives 1 perf par mois - 6 mois</p> <p>Natalizumab RSH</p> <p>TYSABRI® SEP-RR très actives 1 perf toutes les 4 sem</p> <p>Ocrélizumab RSH</p> <p>OCREVUS® SEP-RRactives + SEP-PP 1 perf tous les 6 mois</p> <p>Ofatumumab SPÉ</p> <p>KESIMPTA® SEP-RR + SEP-PP 1 SC tous les 4 sem</p>
---	--	---

Traitement de la sclérose en plaques

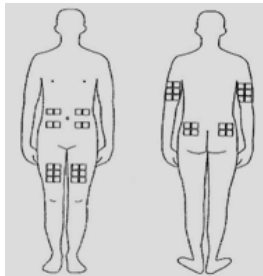
2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (au moins 2 poussées en 2 ans)

2.1. Interférons bêta : Avonex® (1 IM/sem), Rébif® (3 SC/sem), Bêtaféron® ou Extavia® (1 SC/2j), pegINF : Plégridy® (1 SC toutes les 2 sem) **SPÉ EXC**
TRAITEMENT DE REFERENCE (possible au cours de la grossesse)

⇒ ↑ cytokines **anti**-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-17)
 & ↓ cytokines **pro**-inflammatoires (IL-2, IL-12, INF γ , TNF α)

⇒ Modulation de la leucodiapédèse = **IMMUNOMODULATEUR**

Ttt non limité dans le temps (médicament d'exception, PIH, réservée neurologue)



15

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (au moins 2 poussées en 2 ans)

2.1. Interférons bêta : Avonex® (1 IM/sem), Rébif® (3 SC/sem), Bêtaféron® ou Extavia® (1 SC/2j), pegINF : Plégridy® (1 SC toutes les 2 sem) **SPÉ EXC**
TRAITEMENT DE REFERENCE (possible au cours de la grossesse)

Tableau 1 : Les interférons bêta

Spécialité	DCI	Dosage	Voie d'injection	Rythme d'injection
Avonex®	Interféron bêta-1a	6 MUI/mL SEP-RR	Intramusculaire	1 fois par semaine
Betaferon®/Extavia®	Interféron bêta-1b	8 MUI/mL SEP-RR et SEP-SP	Sous-cutanée	Tous les 2 jours
Rebif®	Interféron bêta-1a	6 MUI/0,5 mL-22 mg 12 MUI/0,5 mL-44 mg	Sous-cutanée SEP-RR et SEP-SP	3 fois par semaine
Plégridy®	Peginterféron bêta-1a	63, 94, 125 µg SEP-RR	Sous cutanée instauration progressive par palier	Toutes les 2 sem

- Douleurs et **réactions** inflammatoires au **site injection** (changer sites d'injection)
- Syndrome **pseudogrippal** (débuter ¼ dose, inj le soir + 1g paracétamol en préventif)
- Aggravation **dépression** (suicide)
- Neutropénies, thrombopénies et ↑ transaminases ⇒ NFS, ALAT, ASAT hebdomadaires (3 premiers mois) puis tous les 3 mois

16

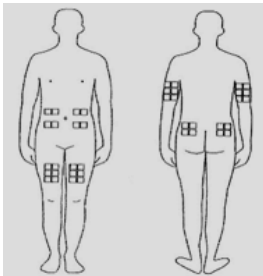
Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (au moins 2 poussées en 2 ans)

2.1. Interférons bêta : pegINF : Plégridy® (1 SC toutes les 2 sem) SPÉ EXC

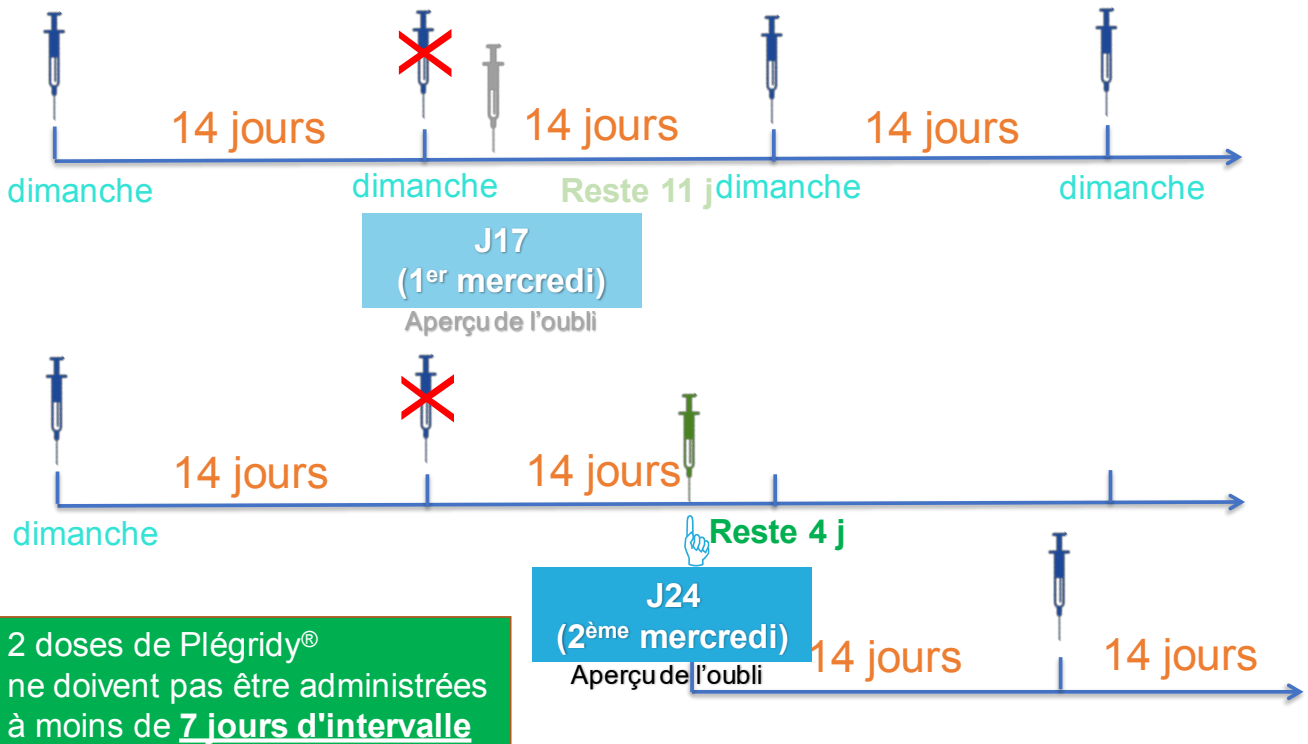
Plégridy®			
Dose	Calendrier*	Dosage (µg)	Étiquette stylo
Dose 1	Jour 0	63	Orange
Dose 2	Jour 14	94	Bleue
Dose 3	Jour 28	125 (dose complète)	Grise

*Posologie toutes les 2 semaines (14 jours)



17

Que faire en cas d'oubli ?



20

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes

SEP-RR

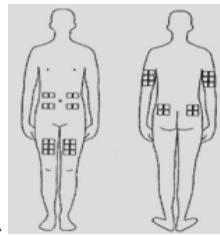
2.2. Acétate de glatiramère : Copaxone® (1 SC de 20 mg/j ou 40 mg 3 fois/sem)

SPÉ EXC 7j max 15-25°

⇒ Polypeptide synthétique proche de la myéline ⇒ déviation réponse immunitaire
IMMUNOMODULATEUR

Effets indésirables

- Réactions au site d'injection : érythème, prurit, induration, inflammation => Chgt
- Réaction immédiate (10%) : vasodilatation, dyspnée, oppression thoracique, tachycardie
- Asthénie
- Apparition anticorps
- Attention interféron bêta et corticoïdes



Glatiramère 20 mg non CI
au cours de la grossesse

⇒ IFNβ et glatiramère en 1^{ère} intention ⇒ ↓ de 30 à 50 % les poussées 21

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes

2.3. Diméthylfumarate : Tecfidéra® SEP-RR SPÉ EXC §

(120 mg 2 fois/jour pdt 7 j puis 240 mg 2 fois/jour per os)



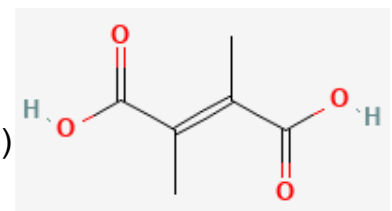
Activateur de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 => effet anti-oxydant

- Induction des cytokines Th2
- Induction de l'apoptose des cellules T activées
- Diminution des molécules d'adhésion de la paroi vasculaire (diminution migration des lymphocytes au niveau SNC)

IMMUNOSUPPRESSEUR

Effets indésirables (surtout 1^{er} mois) :

- Neutro-lymphopénie (vaccins vivants CI)
- Bouffées congestives (traitées par aspirine 75 mg)
- Diarrhées, nausées, douleurs abdominales (repas, paliers)



Interactions :

Médicaments néphrotoxiques (diurétiques, AINS, ATB, lithium)

NFS, ASAT/ALAT
ts les 3 mois

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes

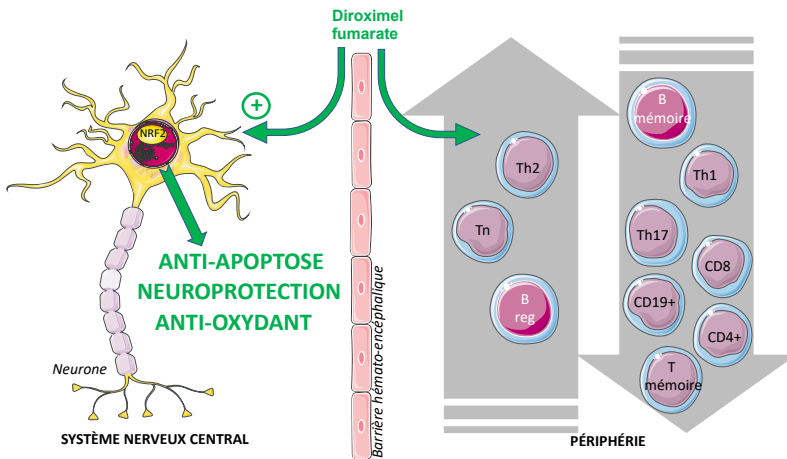
2.4. Diroximel fumarate : Vumécity® SEP-RR SPÉ EXC

(231 mg 2 fois/jour puis 462 mg 2 fois/jour per os)

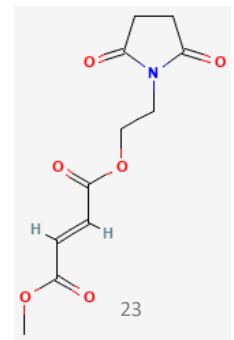
Même forme active que diméthylfumarate = monométhyl fumarate

En cas d'oubli de doses :

- Maintenir un écart d'au moins 4 heures entre 2 doses



IMMUNOSUPPRESSEUR



Meilleure tolérance pendant repas (bouffées congestives)

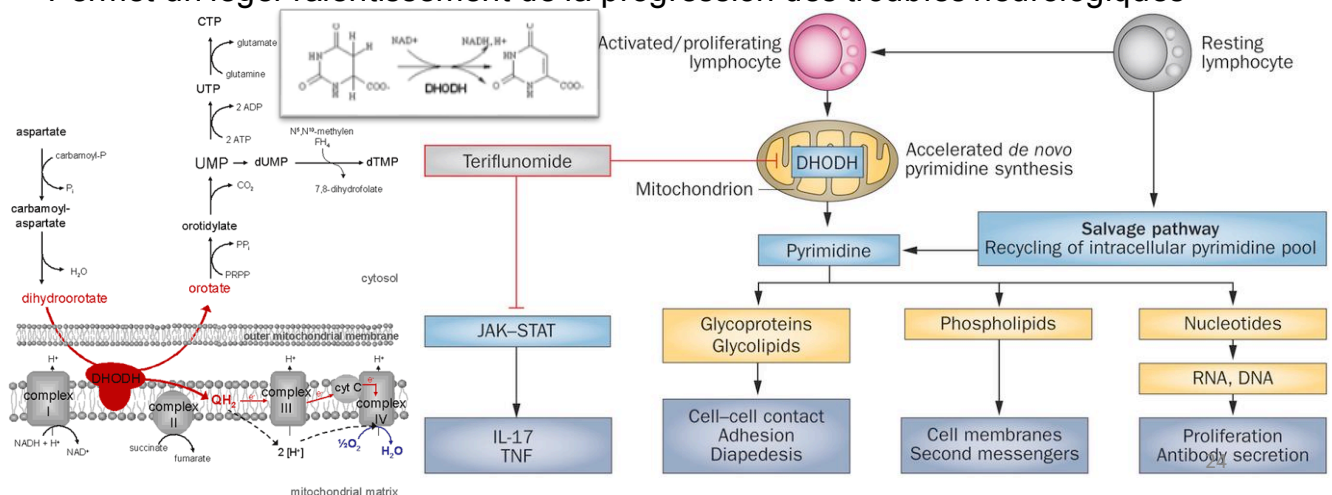
Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (alternative à l'INF et au glatiramère)

2.5. Tériflunomide : Aubagio® (7 à 14 mg per os/jour) EXC SEP-RR SPÉ

Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH) enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine
=> ↓ prolifération lymphocytes T activés **IMMUNOSUPPRESSEUR**

Permet un léger ralentissement de la progression des troubles neurologiques



Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (alternative à l'INF et au glatiramère)

2.5. Tériflunomide : Aubagio® (7 à 14 mg per os/jour) **EXC** **SEP-RR** **SPÉ**

Inhibiteur sélectif et réversible de la **dihydroorotate déhydrogénase** (DHO-DH) enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse *de novo* de pyrimidine)
=> ↓ prolifération lymphocytes T activés

Permet un léger ralentissement de la progression des troubles neurologiques

Effets indésirables (les + fréquents) :

- ↗ des enzymes hépatiques (**ALAT**), **nausées**, **diarrhées**, **alopécie**, rhinopharyngite, maux de dos, paresthésies, arthralgies, sciatiques, myalgies, réactions allergiques
- Neutro-lymphopénie (**NFS**, vaccins vivants CI), éruptions cutanées (**surveillance**)
- Infections des voies urinaires et pyélonéphrite (**température**)
- Effets tératogènes (contraception efficace pdt ttt et tant que [c]>0,02 mg/L)

Interactions :

Inducteurs CYP3A4, substrats 2C8 (répaglinide, paclitaxel) et 1A2 (duloxétine, tizanidine, warfarine, substrats OAT3 (péniG, ciprofoxacine, furosémide, kétoprofène)

=> Médicament d'exception, prescription réservée aux neurologues

25

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (alternative à l'INF et au glatiramère)

2.5. Tériflunomide : Aubagio® (7 à 14 mg per os/jour) **EXC** **SEP-RR** **SPÉ**

Inhibiteur sélectif et réversible de la **dihydroorotate déhydrogénase** (DHO-DH) enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse *de novo* de pyrimidine)
=> ↓ prolifération lymphocytes T activés

Permet un léger ralentissement de la progression des troubles neurologiques

Effets indésirables (les + fréquents) :

- ↗ des enzymes hépatiques (**ALAT**), **nausées**, **diarrhées**, **alopécie**, rhinopharyngite, maux de dos, paresthésies, arthralgies, sciatiques, myalgies, réactions allergiques
- Neutro-lymphopénie (**NFS**, vaccins vivants CI), éruptions cutanées (**surveillance**)
- Infections des voies urinaires et pyélonéphrite (**température**)
- Effets tératogènes (contraception efficace pdt ttt et tant que [c]>0,02 mg/L)

Procédure d'élimination accélérée

8 g de colestyramine (Questran® 4 g) 3 fois/jour
ou 50 g de poudre de charbon actif toutes les 12 heures
pendant 11 jours

=> Médicament d'exception, prescription réservée aux neurologues

26

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

SEP-RR très actives **PIH** **SPÉ** **EXC** 

2.6. Fingolimod : Gilenya® (1 gélule 0,5 mg 1 fois/j)



Modulateur des récepteurs à la **sphingosine 1-phosphate (S1P)**

Récepteurs à la S1P présents à la surface des lymphocytes T

Fingolimod empêche sortie des LT des ganglions lymphatiques => ↓ infiltration dans SNC

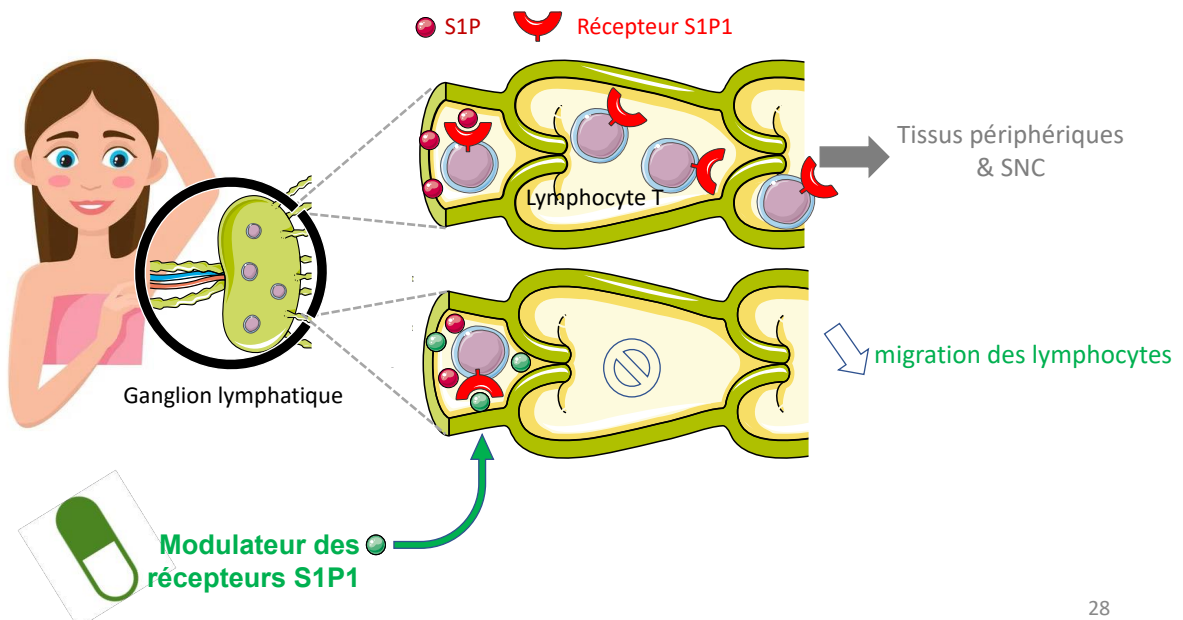
27

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

SEP-RR très actives **PIH** **SPÉ** **EXC** 

2.6. Fingolimod : Gilenya® (1 gélule 0,5 mg 1 fois/j)



28

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

SEP-RR très actives    

2.6. Fingolimod : Gilenya® (1 gélule 0,5 mg 1 fois/j)



Modulateur des récepteurs à la **sphingosine 1-phosphate** (S1P)

Récepteurs à la S1P présents à la surface des lymphocytes T

Fingolimod empêche sortie des LT des ganglions lymphatiques => ↓ infiltration dans SNC (risque rebond à l'arrêt)

Effets indésirables :

- Lymphopénie (vaccins vivants CI), infections herpétiques, grippe, toux => **Vaccin HPV**
- Céphalées, diarrhées (prise au cours des repas+), ↓ transaminases
- Tumeurs malignes cutanées (carcinomes basocellulaires) => **Surv annuelle dermato**
- HTA, **arythmies cardiaques** (BAV) => [surv. cardio à la 1^{ère} adm \(milieu hospitalier\)](#)

⇒ **Gilenya® en 2^{ème} intention en monothérapie** (prescription par neurologue) ²⁹

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

SEP-RR très actives    

2.6. Fingolimod : Gilenya® (1 gélule 0,5 mg 1 fois/j)



Modulateur des récepteurs à la **sphingosine 1-phosphate** (S1P)

Récepteurs à la S1P présents à la surface des lymphocytes T

Fingolimod empêche sortie des LT des ganglions lymphatiques => ↓ infiltration dans SNC (risque rebond à l'arrêt)

Gestion des oublis :

⇒ **Réhospitalisation pour surv cardiaque :**

- Si oubli **1 jour** ou + au cours des **2 premières semaines de traitement**
- Si oubli de **7 jours** au cours des **3^{èmes} et 4^{èmes} premières semaines de traitement**
- Si oubli de **2 semaines** au delà d'**un mois de traitement**

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

SEP-RR très actives **PIH** **SPÉ** **EXC** 

2.6. Fingolimod : Gilenya® (1 gélule 0,5 mg 1 fois/j)



Interactions médicamenteuses :

- Antinéoplasiques/immunomodulateurs/immunosupresseurs
- Médicaments bradycardisants : bêta-bloquants, anti-arythmiques classes Ia et III, inhibiteurs calciques...
- Inhibiteurs du CYP3A4 : antifongiques azolés, inhibiteurs de la protéase, certains macrolides (clarythromycine, télithromycine)
- Inducteurs du CYP3A4 : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, efavirenz, millepertuis...

CONTRACEPTION OBLIGATOIRE

31

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

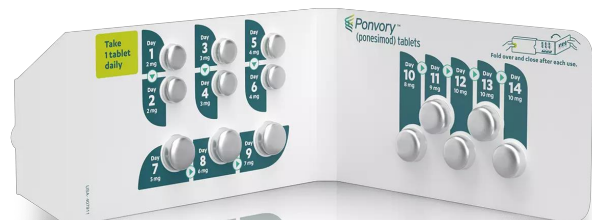
SEP-RR actives

2.7. Ponésimod : Ponvory® (1 cp 20 mg 1 fois/j)



Instauration progressive : sur 14 jours

Schéma de titration de dose	
Jour de titration	Dose journalière
Jours 1 et 2	2 mg 1^{ère} prise hôpital
Jours 3 et 4	3 mg
Jours 5 et 6	4 mg
Jour 7	5 mg
Jour 8	6 mg
Jour 9	7 mg
Jour 10	8 mg
Jour 11	9 mg
Jours 12, 13 et 14	10 mg



Gestion des oublis

si < 4 doses consécutives oubliées => reprendre traitement avec la 1^{ère} dose oubliée

si ≥ 4 doses consécutives oubliées => reprendre traitement au jour 1 (2 mg) du programme de titration (nouveau pack d'initiation du traitement)

32

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives) **SEP-RR actives**

2.7. Ponésimod : Ponvory® (1 cp 20 mg 1 fois/j)



Effets indésirables :

- Rhinopharyngite (19,7 %)
- ↑ ALAT (17,9 %) **Arrêt si > 3N**
- Infection voies respiratoires supérieures (11 %) et infections diverses
- Diminution lymphocytes **Vaccinations (HPV) +++**
- Dépression, insomnie, anxiété
- Etourdissements, vertiges, migraine... **Fond d'œil chez tous les patients avant instauration et si besoin**
- **Œdème maculaire** → **Automesure**
- **Hypertension** → **Spirométrie**
- **Dyspnée, toux, dyspepsie** → **Spirométrie**
- Douleurs articulaires...
- Fatigue
- Tumeurs cutanées **Protection solaire**

ECG à l'instauration

Vaccinations (HPV) +++

Fond d'œil chez tous les patients avant instauration et si besoin

Automesure

Spirométrie

Protection solaire

33

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

2.7bis. siponimod : Mayzent® (1 cp 2 mg 1 fois/j) NR

SEP-SP actives

Instauration progressive : sur 6 jours

J1	J2	J3	J4	J5	À partir de J6
0,25 mg	0,25 mg	0,5 mg	0,75 mg	1,25 mg	Dose d'entretien

Dose d'entretien :

- 2 mg/jour chez les patients présentant tous les autres génotypes du CYP2C9
- 1 mg/jour chez les patients présentant le génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3

CI chez les patients présentant le génotype CYP2C9*3*3

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

2.7ter. ozanimod : Zéposia® (1 gél 0,92 mg 1 fois/j)

SEP-RR actives

Instauration progressive : sur 8 jours

Jours 1 à 4	0,23 mg une fois par jour
Jours 5 à 7	0,46 mg une fois par jour
À partir du jour 8	0,92 mg une fois par jour

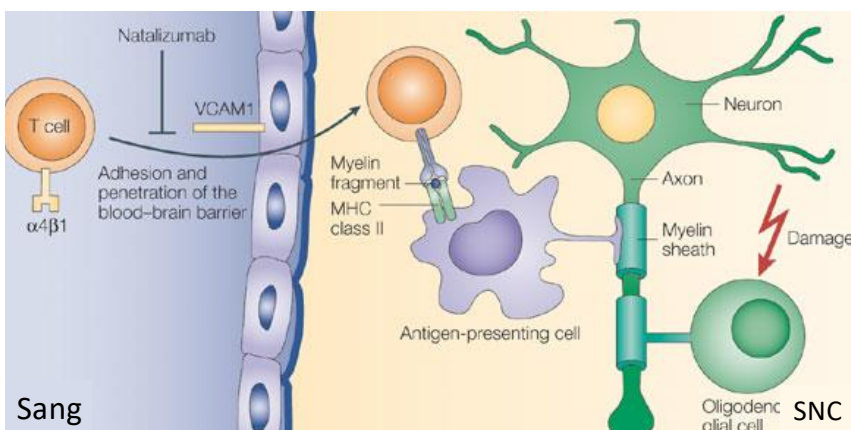
35

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

2.8. Natalizumab : Tysabri® (1 perf IV lente 1 fois/mois) **RSH** SEP-RR très actives anti-intégrine alpha 4 (VLA-4)

Intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ présentes à la surface des leucocytes => interaction avec VCAM-1 (vascular-cell adhesion molecule-1, CD106) présents à la surface des cellules endothéliales => natalizumab inhibe traversée BHE par lymphocytes.



Risque rebond à l'arrêt

Effets indésirables

- Leuco-encéphalopathies multifocales progressives

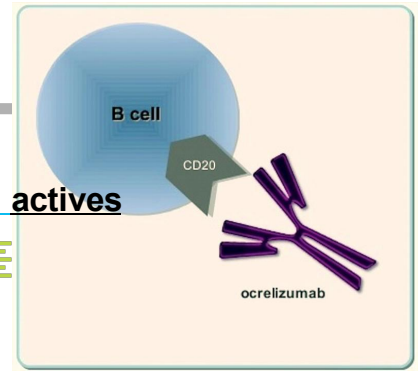
- Infections (zona)

- Réactions d'hypersensibilité

⇒ Tysabri® en 2^{ème} intention ⇒ ↓ de 80 % les poussées

36

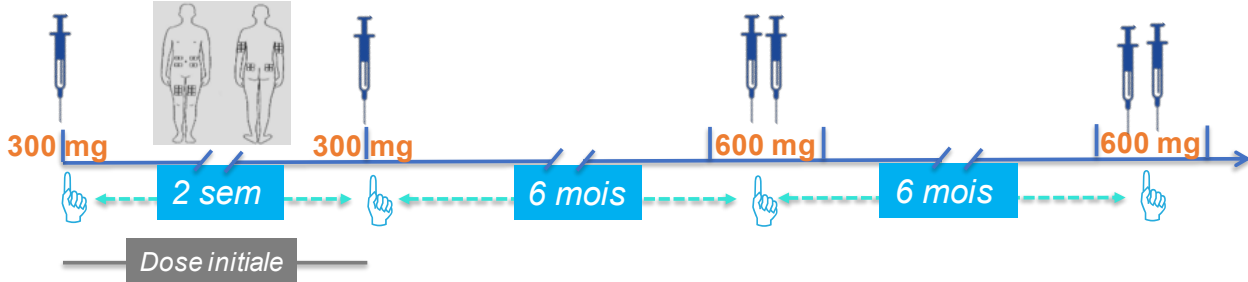
Sclérose en plaques



2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes très actives

2.9. Ocrélizumab : Ocrévus® RSH SEP-RR et SEP PP

anticorps monoclonal anti-CD20 (lymphocytes B)
⇒ Immunomodulation par déplétion des lymphocytes B.



(prémédication par 100 mg de méthylprednisolone + antiH₁ 30 min avant chaque perfusion)

Effets indésirables :
Infections respiratoires

Risque de **réactions associées à la perfusion (= RAP)** : prurit, rash, dyspnée, hypotension, fièvre, nausées...



Interrompre les ttt hypertenseurs 12h avant et pdt perf
Reporter perf en cas d'infection

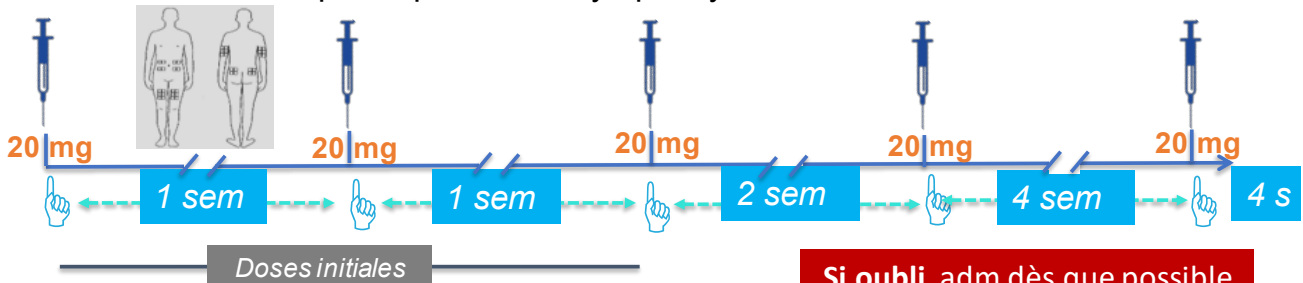
Sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes très actives

2.10. ofatumumab : Kesimpta® 20 mg stylo SPÉ SEP-RR et SEP PP



anticorps monoclonal anti-CD20 (lymphocytes B)
⇒ Immunomodulation par déplétion des lymphocytes B.



Si oublié, adm dès que possible puis toutes les 4 sem

Effets indésirables :

- Infections respiratoires (rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et grippe)
 - Infections urinaires
 - RSI (érythème, douleur, prurit et œdème)
 - Réactions systémiques liées à l'injection (fièvre, céphalée, myalgie, frissons et fatigue)
- ⇒ **Ne pas administrer si infection ou déficit immunitaire**

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes très actives

2.11. Cladribine : Mavenclad® (3,5 mg/kg per os sur 2 ans en 2 cures de 4/5 j à un mois d'intervalle chaque année)

SPÉ SEP-RR 
CONTRACEPTION
OBLIGATOIRE

Immunosuppresseur

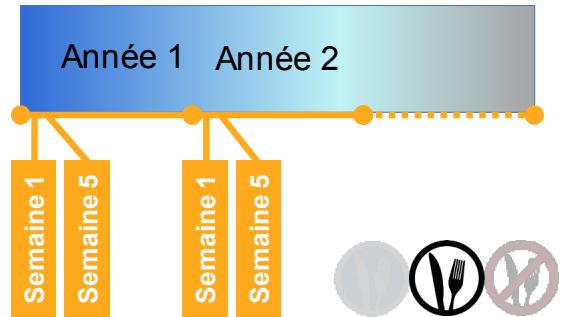
Analogue des nucléosides puriques ciblant les lymphocytes T-CD4 et T-CD8 probablement aussi les lymphocytes B

Effets indésirables :

- Lymphopénie (risque infectieux)
- Éruption cutanée, alopecie
- Suivi ALAT/ASAT

Interactions :

- => A espacer d'au moins **3 heures** de tout autre médicament (hydroxypropylbétadex)
- Médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, corticoïdes, méthotrexate...), hématotoxiques (carbamazépine...), INF bêta
 - Vaccins vivants ou atténués



42

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes très actives

2.11. Cladribine : Mavenclad® (3,5 mg/kg per os sur 2 ans en 2 cures de 4/5 j à un mois d'intervalle chaque année)

SPÉ SEP-RR 
CONTRACEPTION
OBLIGATOIRE

Immunosuppresseur

Analogue des nucléosides puriques ciblant les lymphocytes T-CD4 et T-CD8 probablement aussi les lymphocytes B

Effets indésirables :

- Lymphopénie (risque infectieux)
- Éruption cutanée, alopecie
- Suivi ALAT/ASAT

Interactions :

- => A espacer d'au moins **3 heures** de tout autre médicament (hydroxypropylbétadex)
- Médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, corticoïdes, méthotrexate...), hématotoxiques (carbamazépine...), INF bêta
 - Vaccins vivants ou atténués

Bien se laver les mains avant et après prise du traitement



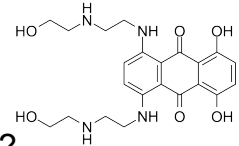
43

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes (>2 poussées/an et formes agressives)

2.12. Mitoxantrone : Novantrone® (1 IV de 12 mg/m²/mois pendant 6 mois) RSH

dose maximale cumulée de 72 mg/m² 



→ Anthracycline, agent intercalant

CONTRACEPTION OBLIGATOIRE

→ Réduction des poussées, du handicap mais efficacité à long terme ?

→ **Effets indésirables** : Fatigue, nausées, vomissements, alopecie, tb fertilité
toxicité hématologique (neutropénie, leucopénie, thrombopénie, LAM à long terme),
toxicité cardiaque cumulée (arythmie, myocardite, insuffisance cardiaque à lg terme),
risque carcinologique majoré

→ **Suivi** : NFS mensuelle pendant le traitement, puis tous les trimestres pendant 5 ans,
ECG + FEVG annuel pendant 5 ans

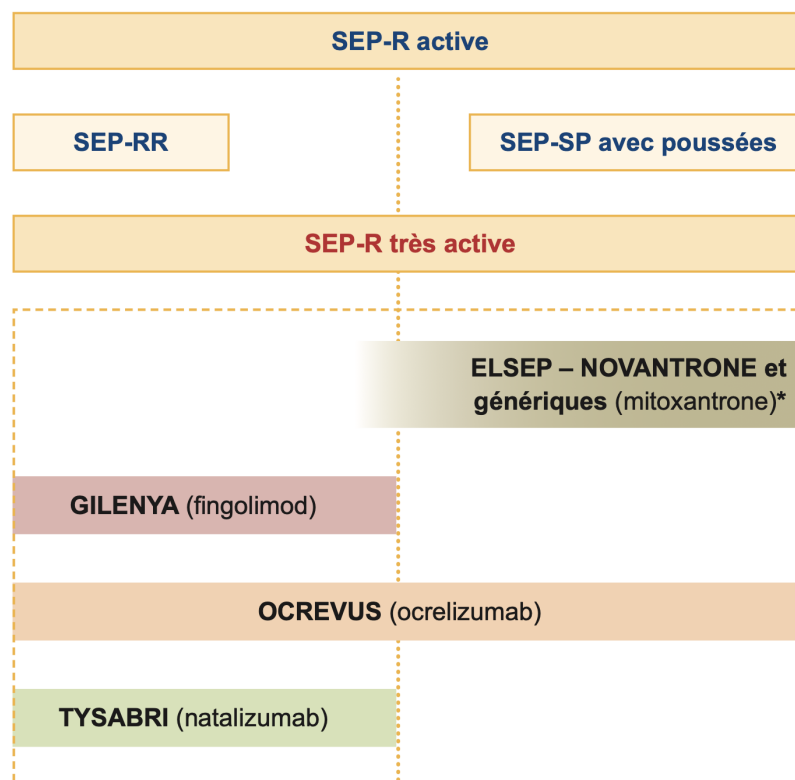
→ RSH (inj en milieu hospitalier), prescription par neurologue

⇒ Mitoxantrone en **2^{ème} intention** **SEP-RR** et **SEP-SP** agressives
(très peu utilisé actuellement)

44

Traitement de la sclérose en plaques

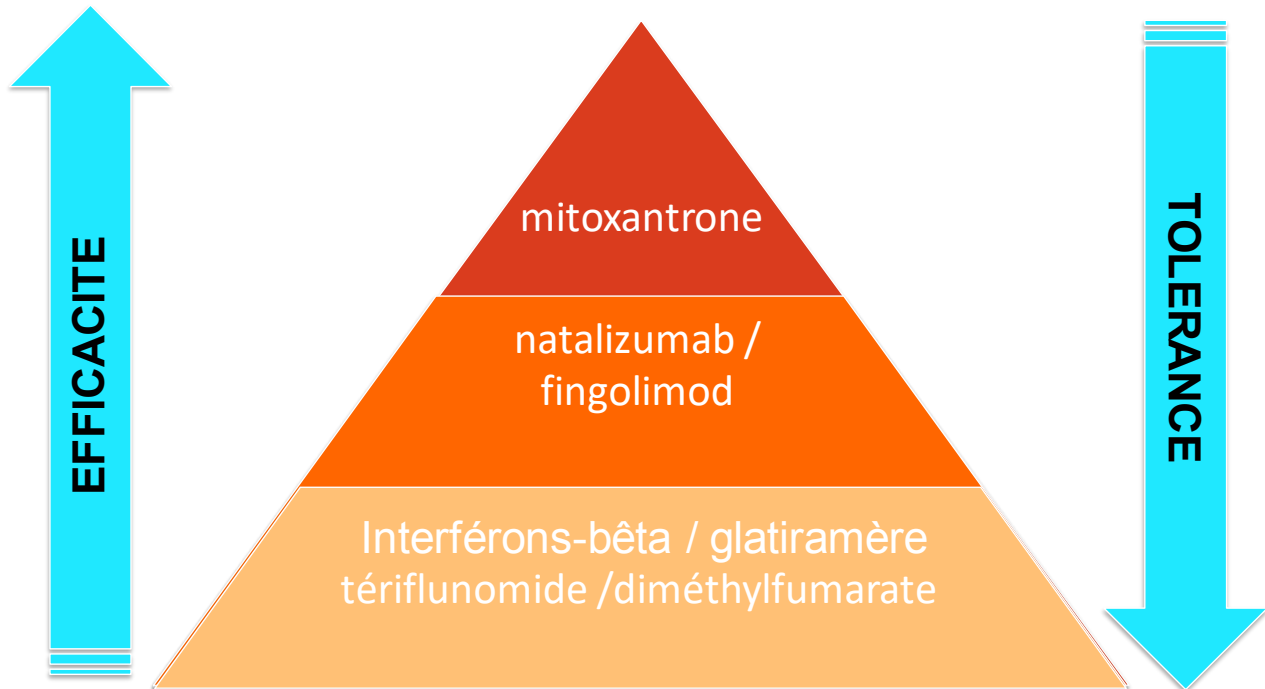
2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes



45

Traitement de la sclérose en plaques

2. Traitement des formes récurrentes/rémittentes



46

Traitement de la sclérose en plaques

Récapitulatif bénéfice clinique des molécules *per os*

Molécule	Conséquences cliniques
Tériflunomide	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ du nombre de poussées annuelles - ↓ modeste du risque de progression du handicap (court terme)
Diméthylfumarate	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ du nombre de poussées annuelles (50 %) - ↓ le risque de progression du handicap
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ du nombre de poussées annuelles (50 %) - ↓ du risque de progression du handicap - Efficacité clinique supérieure à l'IFN bêta-1a


47

Récapitulatif surveillance des molécules *per os*

Molécule	Surveillance clinique et biologique
Tériflunomide	<ul style="list-style-type: none"> - Pression artérielle et signes d'infections (température) - Enzymes hépatiques (tous les 15 jours pendant 6 mois) et NFS - Dosage β-HCG avant instauration et vérification d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer
Diméthylfumarate	<ul style="list-style-type: none"> - Effets digestifs et signes d'infection (température) - NFS à l'instauration et tous les 6 mois - Fonction rénale et bilan hépatique tous les 3 à 6 mois
Fingolimod	<ul style="list-style-type: none"> - Signes d'infections - Contrôle ophtalmique régulier et dermatologique des patients à risque - Rythme cardiaque (ECG) en cours et en cas d'interruption de traitement - NFS et des enzymes hépatiques - Vérification d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer

48

3. Traitement des formes progressives

- **Interféron** (SEP-SP avec poussées)
- **Mitoxantrone : Novantrone®** (SEP-SP agressives et SEP-PP) 
 - Agent intercalant
 - EI : Nausées, vomissements, **toxicité hématologique**, **toxicité cardiaque**, alopecie
- **Cyclophosphamide : Endoxan®**
 - Agent alkylant (hors AMM)
 - EI : Alopecie, nausées, vomissements, toxicité hématologique, réaction allergique, cystite hémorragique

49

3. Traitement des formes progressives

- **Azathioprine : Imurel[®], Azathioprine[®]**

→ Immunosuppresseur cytotoxique agissant sur lymphocytes T et cellules hématopoïétiques

→ Surveillance de l'hémogramme, peau

- **Méthotrexate : Novatrex[®], Ledertrexate[®], Méthotrexate[®]**

→ Analogue de l'acide folique ⇒ faux substrat ⇒ inhibition dihydrofolate réductase

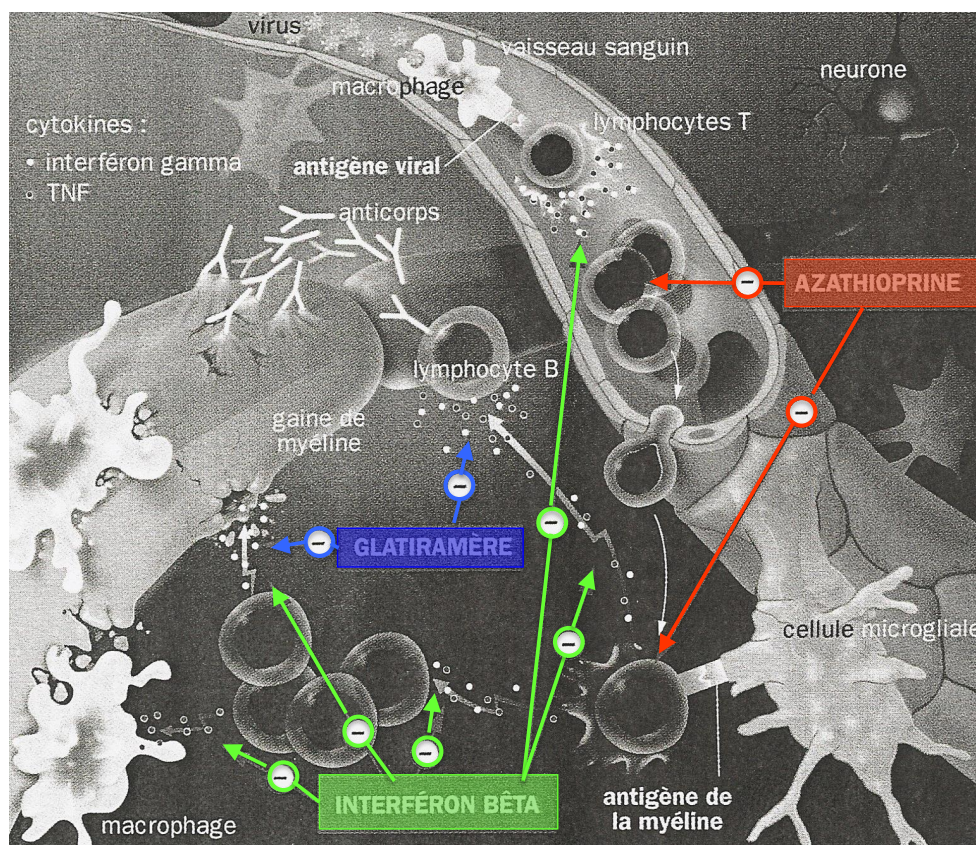
→ EI : Toxicité hématologique, toxicité hépatique, alopecie, nausées, vomissements, ulcération, IR, ...

- **Mycophénolate mofétil : Cellcept[®]**

→ Inhibition synthèse nucléotides guanosine

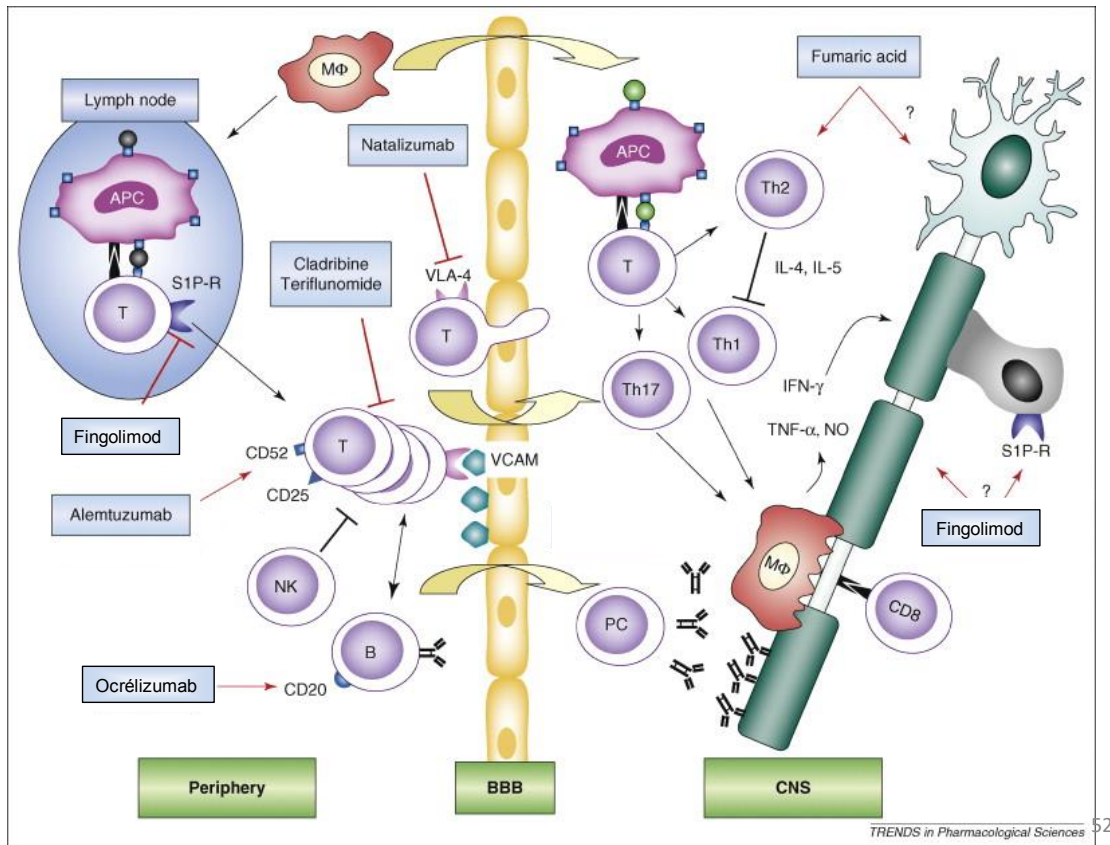
→ EI : Troubles hématologiques, troubles digestifs, infection, ...

50



51

Traitement de la sclérose en plaques






Traitement de la sclérose en plaques

5. Traitements symptomatiques

• Fatigue

=> segmentation des activités

→ **Fampridine** (Fampyra[®]) 1 cp x2/j    1h avant repas
⇒ AMM : amélioration de la capacité de marche

→ Amantadine (Mantadix[®]) ⇒ excitation, insomnie, anticholinergiques... **hors AMM**

• Douleur

→ **Antidépresseurs tricycliques** (amitryptiline : Laroxyl[®] + effet antidépresseur)

→ Anti-épileptiques

→ Si besoin, paliers II ou III (morphine)

5. Traitements symptomatiques

• Troubles vésico-sphinctériens

→ **Hyperactivité vésicale** : anticholinergiques oraux : oxybutynine (Ditropan[®]), chlorure de trospium (Céris[®]), solifénacine (Vésicare[®]), ou inh PDE : flavoxate (Urispas[®])

EI : rétention urinaire, bouche sèche, mydriase, constipation, ↑ pression intra-oculaire, confusion mentale...

+ imipraminiques (AMM énurésie nocturne chez l'enfant)

→ **Hyperactivité du sphincter** (présence de résidu) : alpha-bloquants (hors AMM), toxine botulinique dans le sphincter strié

→ **Troubles érectiles** : sildénafil (Viagra[®]) ou alprostadil (Edex[®])

55

5. Traitements symptomatiques

• Tremblements et mouvements anormaux

→ Hors AMM : clonazéпам, primidone, propranolol (40 mg), isoniazide...

• Spasticité, motricité

→ AMM : baclofène (Lioréal[®]), dantrolène (Dantrium[®]), nabiximols = delta-9-THC + cannabidiol (Sativex[®], AMM, ASMR V, non commercialisé), cannabis médical

→ Hors AMM : benzodiazépines (Rivotril[®]), gabapentine (Neurontin[®])...


→ Injection de toxine botulique (Botox[®]) dans les muscles hyperactifs

• Divers

→ Soutien psychologique, rééducation motrice (kiné), activité physique, aide à la marche (canne...), fractionnement des efforts, aménagement domicile (ergothérapeute)...

56

6. Points particuliers

- Vivre le plus normalement possible, activités sportives recommandées en respectant fatigue
- Lien stress - maladie ou poussée non établi
- **Grossesse** possible : traitement de fond à interrompre selon molécule
allaitement possible sans traitement
(glatiramère non CI, si SEP très active : natalizumab) 
- **Vaccinations** réalisables (DTP tous les 10 ans, grippe, pneumocoque, HPV...)
SAUF vaccins vivants (fièvre jaune, varicelle, ROR) avec immunosuppresseurs
Après vaccination, attendre **6 semaines** (vaccin vivant) ou **1 mois** (vaccin inerte) pour instaurer immunosuppresseurs
Vaccins à distance de cure de corticoïdes (**3 mois** pour vivants, **4 à 6 sem** pr inertes)
Pas lien significatif vaccination hépatite B ⇔ SEP : au contraire !
(schéma classique M0 M1 M6 ou accéléré J0-J7-J21-M12)
- Grosses chaleurs accentuent signes de la maladie

57

7. Résumé

- **Poussées de SEP** :
méthylprednisolone IV ou per os
- **Traitements de fond de 1^{ère} intention de SEP-RR** :
immunomodulateur IFN β , acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthylfumarate
- **En cas d'échec ou formes agressives** :
immunosuppresseur (mitoxantrone, natalizumab, fingolimod)
- **Formes progressives** :
SEP-SP : IFN β si poussée
mitoxantrone si forme agressive

SEP-PP : mitoxantrone si forme agressive
(cyclophosphamide hors AMM)
- Prise en charge **symptomatique +++**



58