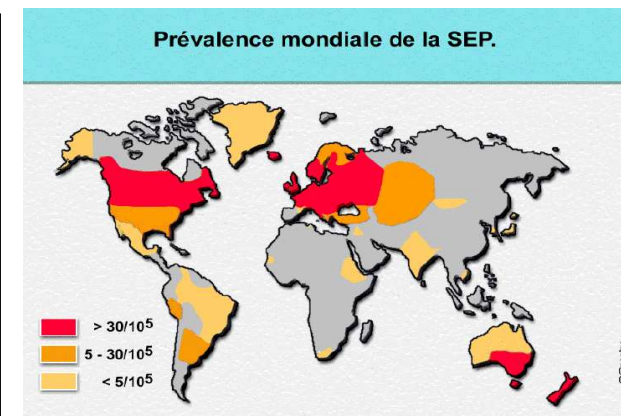
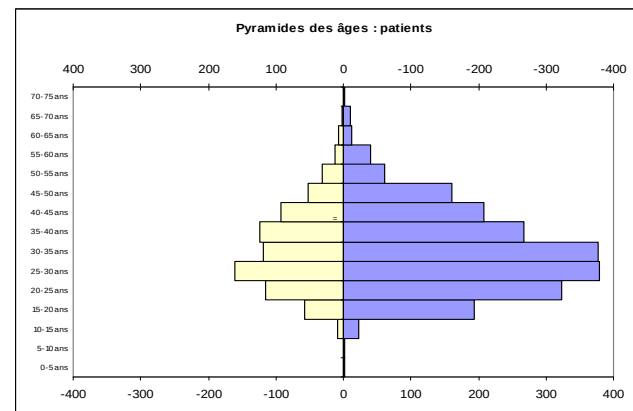
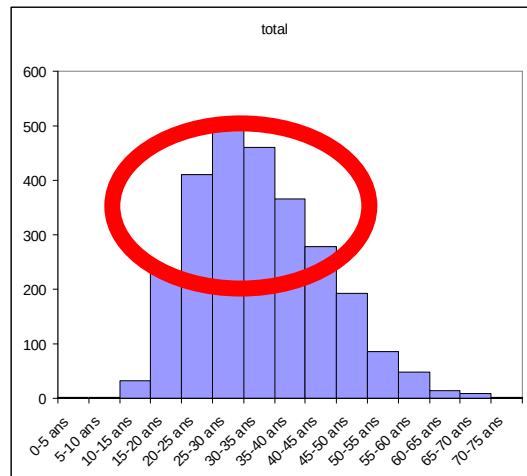


Scléroses en Plaques

Qualifié 2009-2012
Requalifié 2013-2017
par le Comité National des Registres

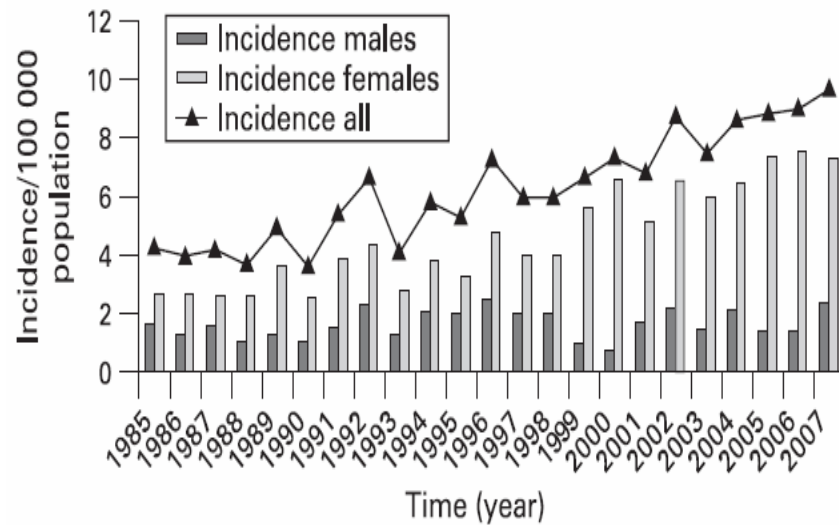
La sclérose en plaques

- 70% femmes,
- 70% débutent entre 20 et 40 ans,
- Descendants des « Caucasiens »

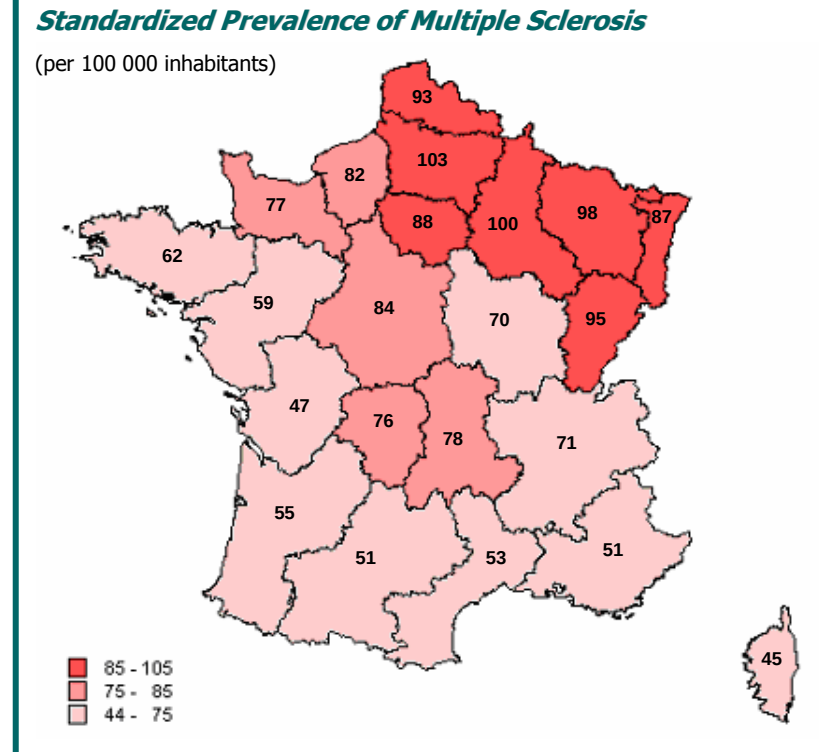


- Un tiers perdent leur emploi après 5 ans d'évolution, deux tiers entre 10 et 15 ans
- Coût pour l'AM de plus d'un milliard €/an

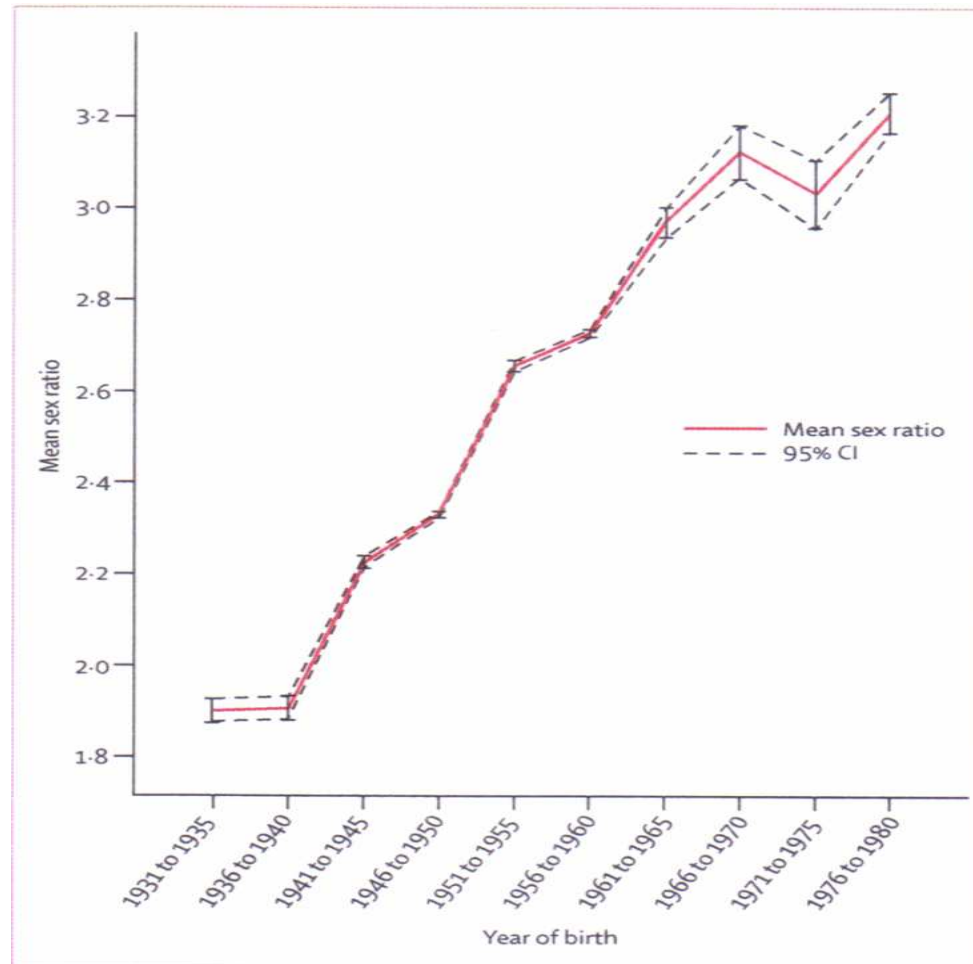
Incidence/Prévalence de la SEP



Alvaro A, Miguel AH. Neurology 2008; 71: 129-135.
 Noonan C, Kathman SJ, White MC. Neurology 2002; 58: 136-8.
 Forbes RB, Swingler RJ. Am J Epidemiol 1998; 149: 1016-1024.
 McDonnell GV, Hawkins SA. Neurology 1998; 50: 423-8.
 Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Neurology 1999; 53: 1711-18.
 Pugliatti M et al. Eur J Neurol 2006; 13: 700-22.
 Rosati G. Neurol Sci 2001; 22: 117-39.
 Wasay M et al. Int MS Journal 2006; 13: 58-65.
 Nicoletti A et al. Neurology 2005; 65:1259-1263.
 Grytten N et al. Neurology 2006; 66: 182-186.
 Hirst C et al. JNNP 2009; 80: 386-391.
 Vukusic S et al. JNNP 2007; 78:709-711
 Fromont A et al. Brain 2010 ; 133 : 1889-1899



Sex-ratio



Orton SM et al. Lancet Neurol 2006;5:932-9

Ebers GC. Lancet Neurol 2008;7:268-77

Sources

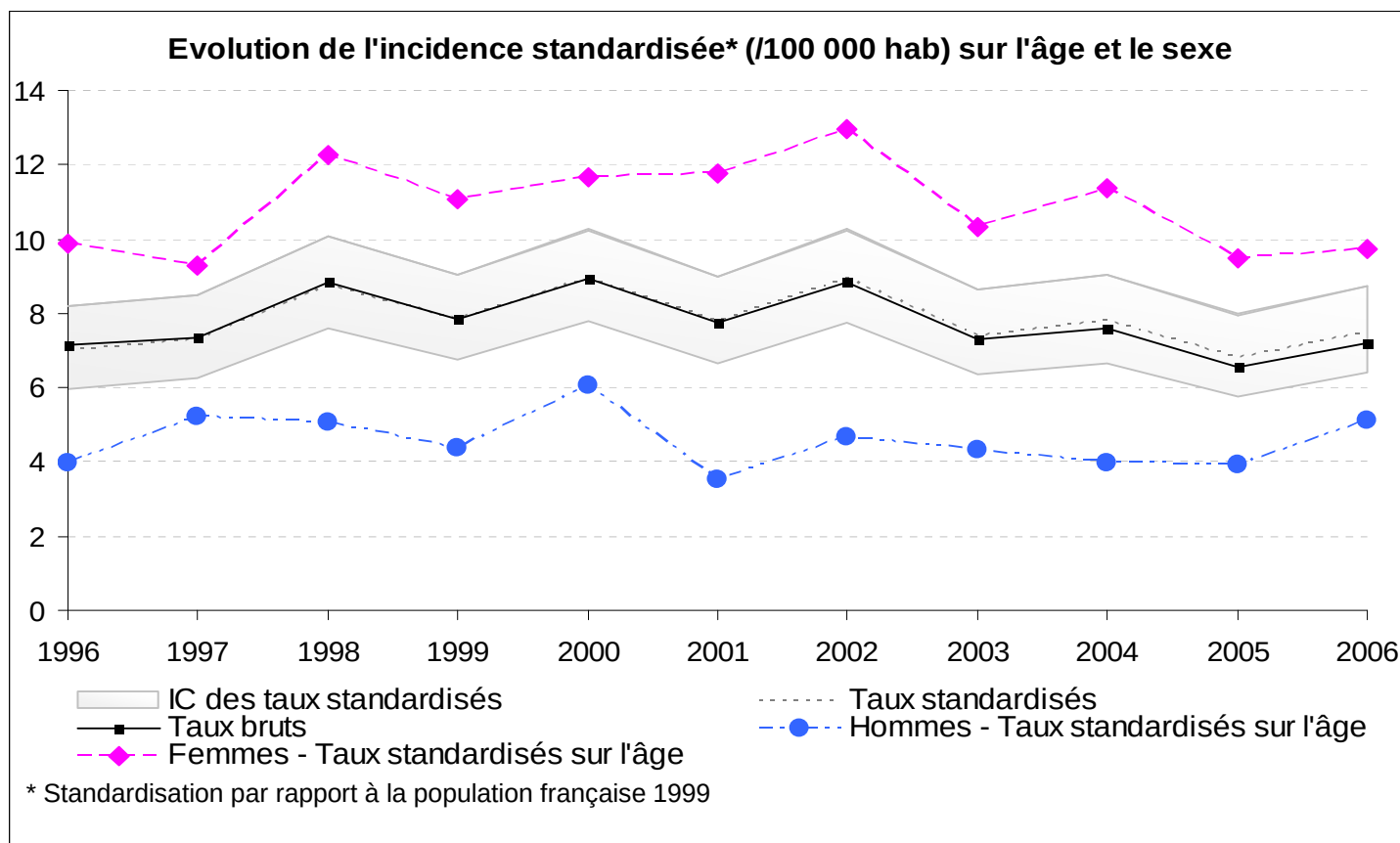
- Neurologues hospitaliers et libéraux (LORSEP)
- Assurance Maladie (régime général et spéciaux) : ALD 25 - Traitements spécifiques SEP - IRM
- ATIH : séjours G35 (CIM-10) de résidents lorrains, en France
- Département d'information médicale : séjour avec code G35 (CIM-10)
- Laboratoires de biochimie spécialisés : analyses spécifiques SEP

Mois :	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Neurologues Hospitaliers et Libéraux	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ATIH						x	x					
DIM (PMSI)							x		x			
Assurance Maladie (tous régimes)	x	x										
alSacEP			x	x					x	x		
Laboratoires biologiques					x	x					x	x

Sollicitation

relance

Incidence



Diagnostic de SEP

- CHARCOT 1868



- SCHUMACHER 1965

Cliniquement certain
probable
possible



- POSER 1983

+ paraclinique
(PE, LCR, imagerie)



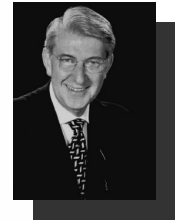
- McDONALD 2001, 2005, 2010

IRM $\Rightarrow$ Dissémination temporelle

Diagnostic plus vite, plus tôt...

Les critères de McDonald (2001)

Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis



W. Ian McDonald, FRCP,¹ Alistair Compston, FRCP,² Gilles Edan, MD,³ Donald Goodkin,⁴
Hans-Peter Hartung, MD,⁵ Fred D. Lublin, MD,⁶ Henry F. McFarland, MD,⁷ Donald W. Paty, MD,⁸
Chris H. Polman, MD,⁹ Stephen C. Reingold, PhD,¹⁰ Magnhild Sandberg-Wollheim, MD,¹¹
William Sibley, MD,¹² Alan Thompson, MD,¹³ Stanley van den Noort, MD,¹⁴ Brian Y. Weinshenker, MD,¹⁵
and Jerry S. Wolinsky, MD¹⁶

Diagnostic précoce

Critères de McDonald (2001)

- **Présentation clinique**
 - 1 poussée
 - 1 lésion objective
- **Données additionnelles**

?

Critères de McDonald (2001)

- Trois des quatre critères IRM suivants :

- au moins 9 lésions hyperintenses en T2 ou une lésion rehaussée au gadolinium
- au moins une lésion sous-tentorielle
- au moins une lésion juxtacorticale
- au moins trois lésions périventriculaires

(2001)

elles

à l'espace

diffusif

à IRM ou plus

dans le temps

épisode clinique

Critères de McDonald 2010

Dissémination spatiale (DS)

≥ 1 lésion T2 asymptomatique dans ≥ 2 localisations:

- périventriculaire,
- juxtacorticale,
- sous-tentorielle,
- médullaire

Dissémination temporelle (DT)

Présence simultanée d'1 lésion asymptomatique gado+ et d'une lésion gado - (qq soit le délai)

1 nouvelle lésion T2 et/ou gado+ sur l'IRM de suivi qq soit le délai / IRM de référence

SEP progressives d'emblée

Critères 2010

- Progression de la maladie ≥ 1 an (évaluation prospective ou rétrospective)
 - et
- ≥ 2 des 3 critères suivants:
 - ≥ 1 lésion T2 dans ≥ 1 localisation (périventriculaire, juxtacortical, sous-tentorial)
 - ≥ 2 lésions T2 médullaires
 - LCR positif (BOC et/ou $\uparrow$ index IgG)

Pour les syndromes médullaires et du tronc cérébral, les lésions symptomatiques ne sont pas prises en compte

Critères 2005

- Progression de la maladie ≥ 1 an (évaluation prospective ou rétrospective)
 - et
- ≥ 2 des 3 critères suivants :
 - IRM cérébrale positive (9 lésions ou au moins 4 lésions avec des PEV anormaux)
 - IRM médullaire positive (au moins deux lésions T2)
 - LCR positif (bandes IgG oligoclonales ou augmentation de l'index IgG ou les deux)

Critères de McDonald 2010

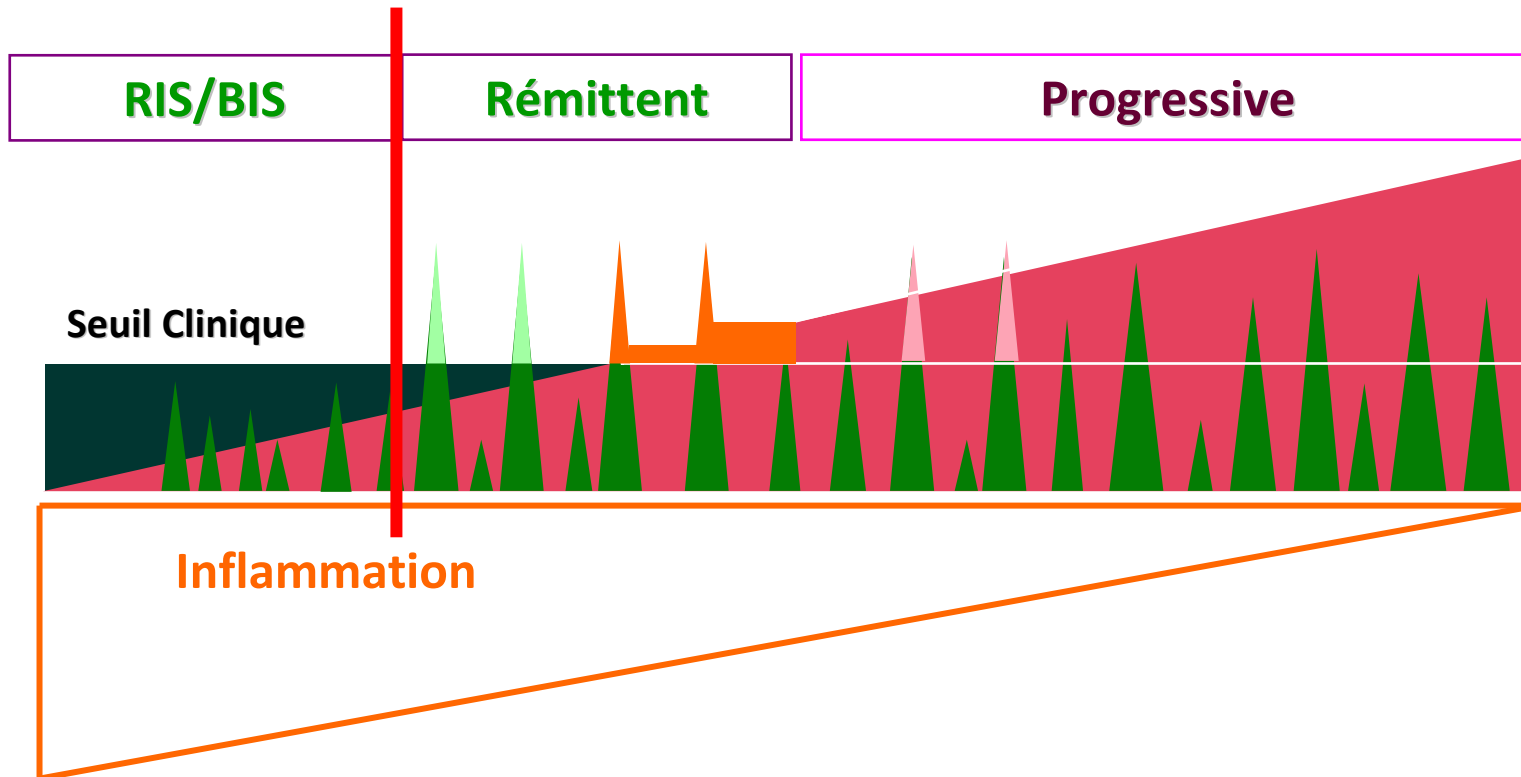
- Dissémination temporelle et spatiale
 - Augmentation du rôle de l'IRM
 - Met en évidence DS et DT
 - Diminution du rôle du LCS
 - Disparition du rôle des Potentiels Evoqués
- Exclusion de tout autre diagnostic

Diagnostic précoce:



Attention aux faux positifs

SEP: les types évolutifs



A. Seewann
C. Enzinger
M. Filippi
F. Barkhof
A. Rovira
A. Gass
D. Miller
X. Montalban
A. Thompson
T. Yousry
M. Tintore
N. de Stefano
J. Palace
M. Rovaris
C. Polman
F. Fazekas
for the MAGNIMS network

MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain

A review of reported findings

REVIEW

Multiple Sclerosis 2008; 14: 1157–1174

Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach

*DH Miller¹, BG Weinshenker², M Filippi³, BL Banwell⁴, JA Cohen⁵, MS Freedman⁶, SL Galetta⁷,
M Hutchinson⁸, RT Johnson⁹, L Kappos¹⁰, J Kira¹¹, FD Lublin¹², HF McFarland¹³, X Montalban¹⁴,
H Panitch¹⁵, JR Richert¹⁶, SC Reingold^{16,17} and CH Polman¹⁸*

**Solomon AJ et al. « Undiagnosing » multiple sclerosis: The challenge of misdiagnosis in MS;
Neurology 2012;78:1986–91**

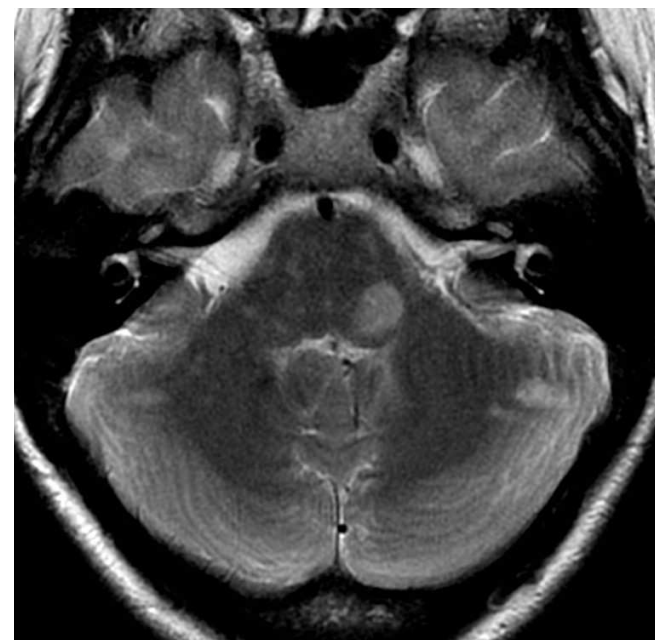
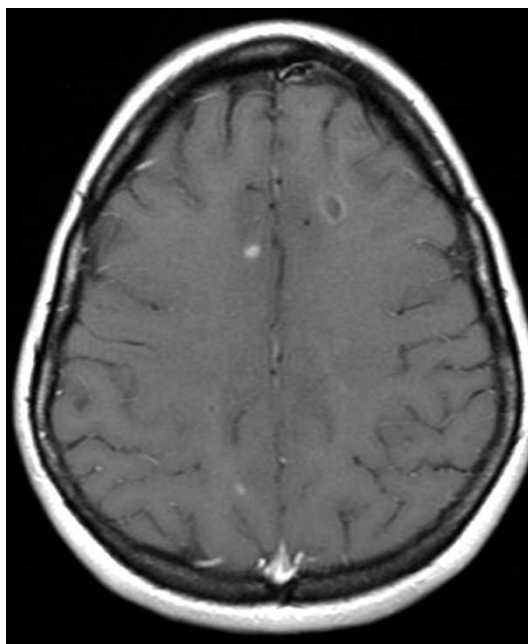
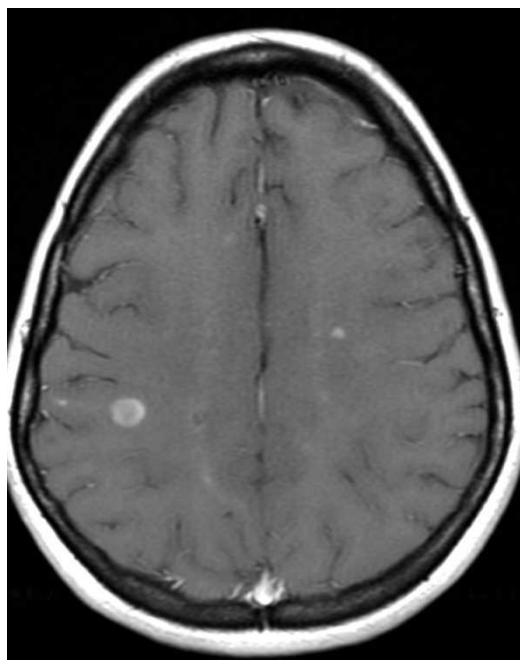
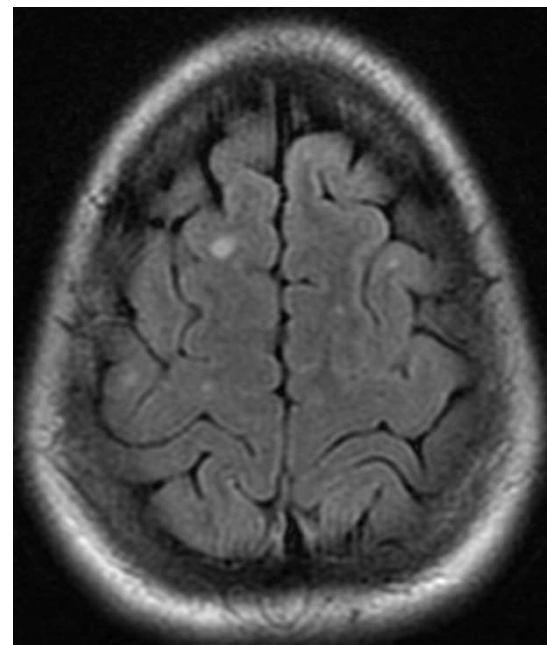
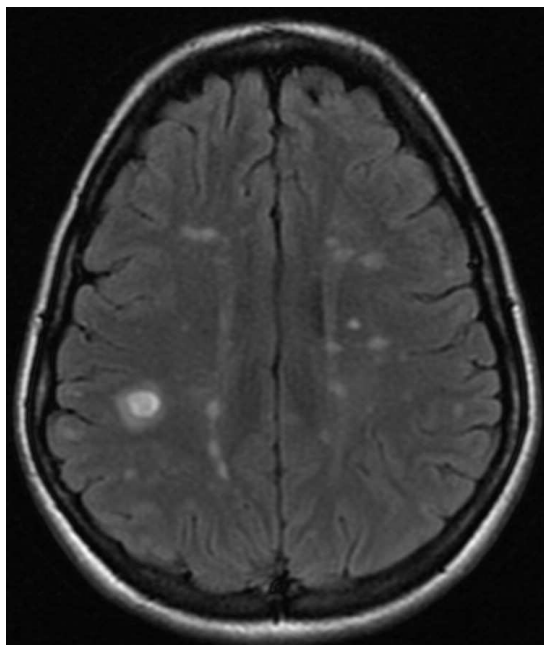
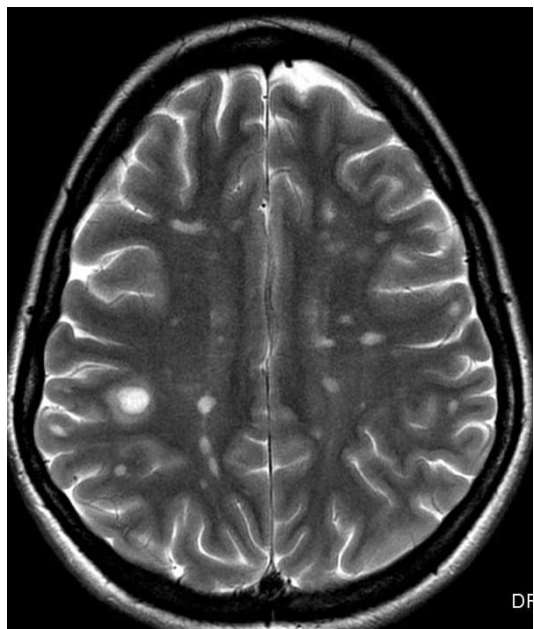
= 95% des neurologues: au moins un cas/an de faux positif

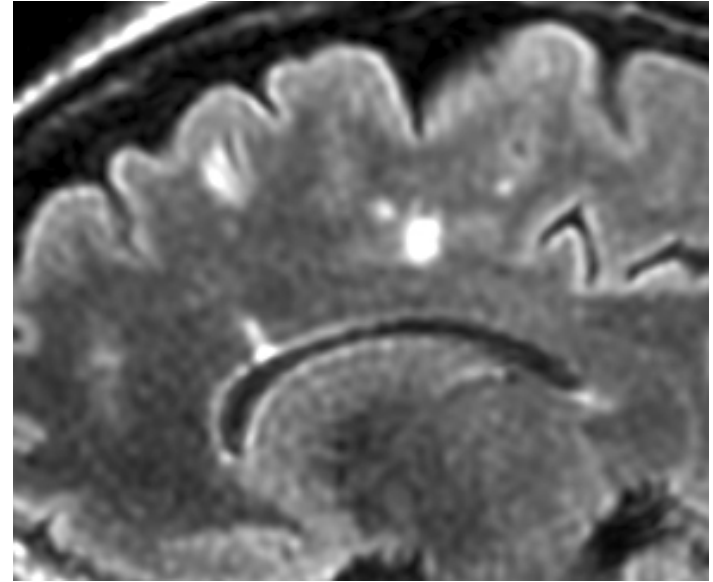
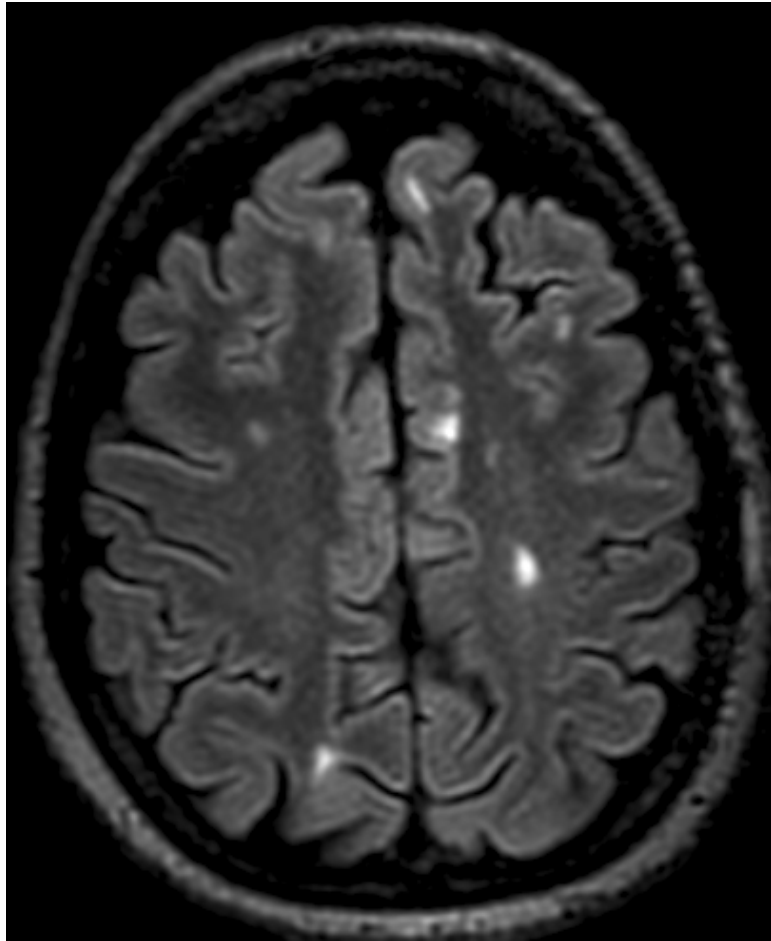
Diagnostic précoce:

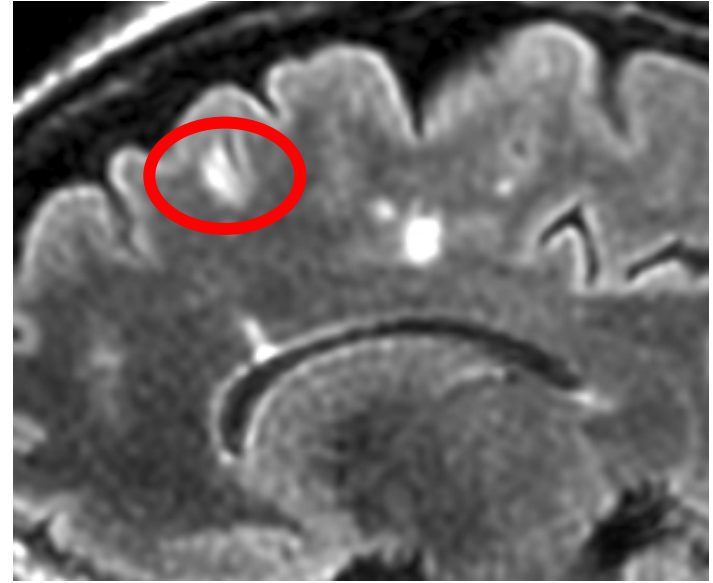
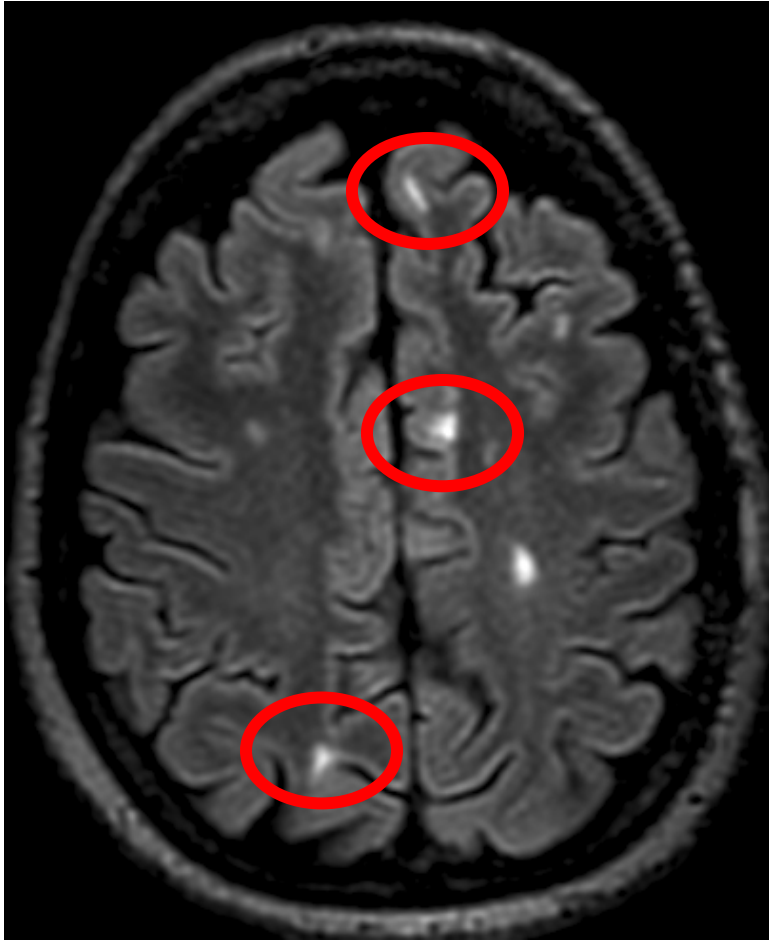


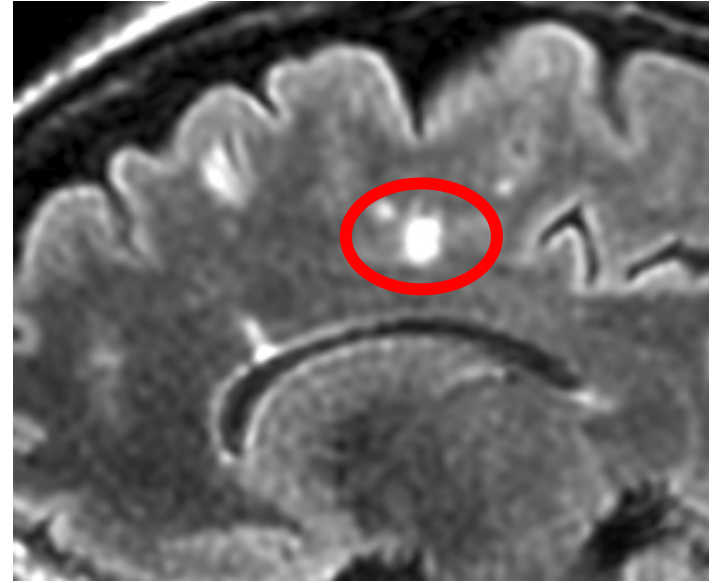
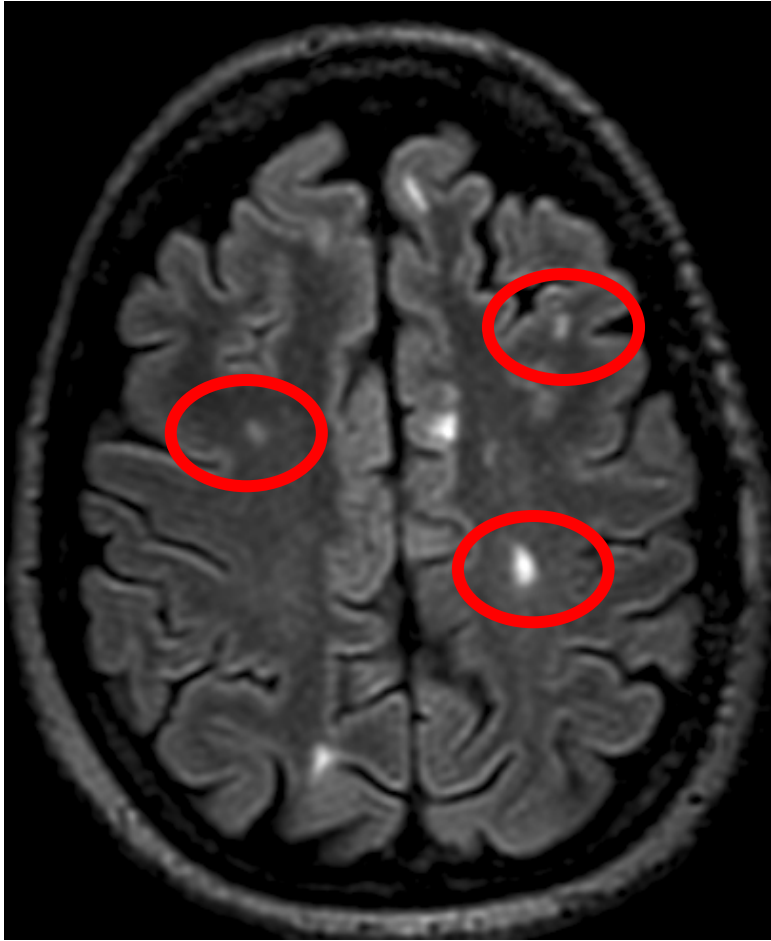
Attention aux faux positifs

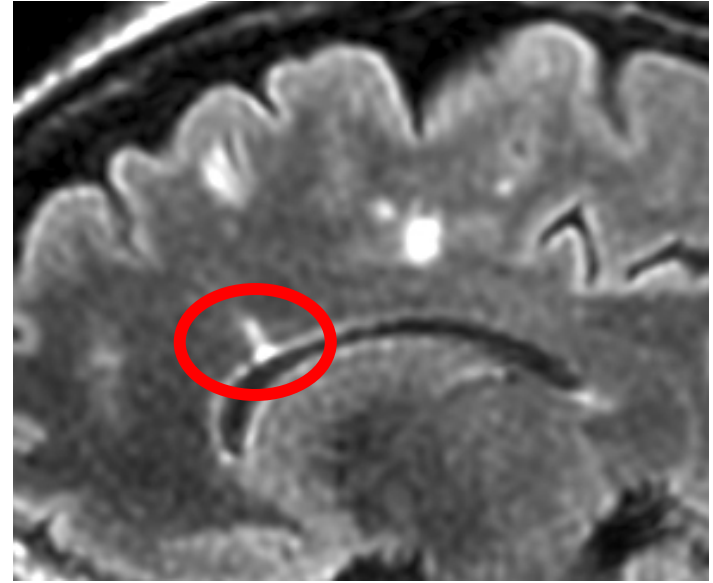
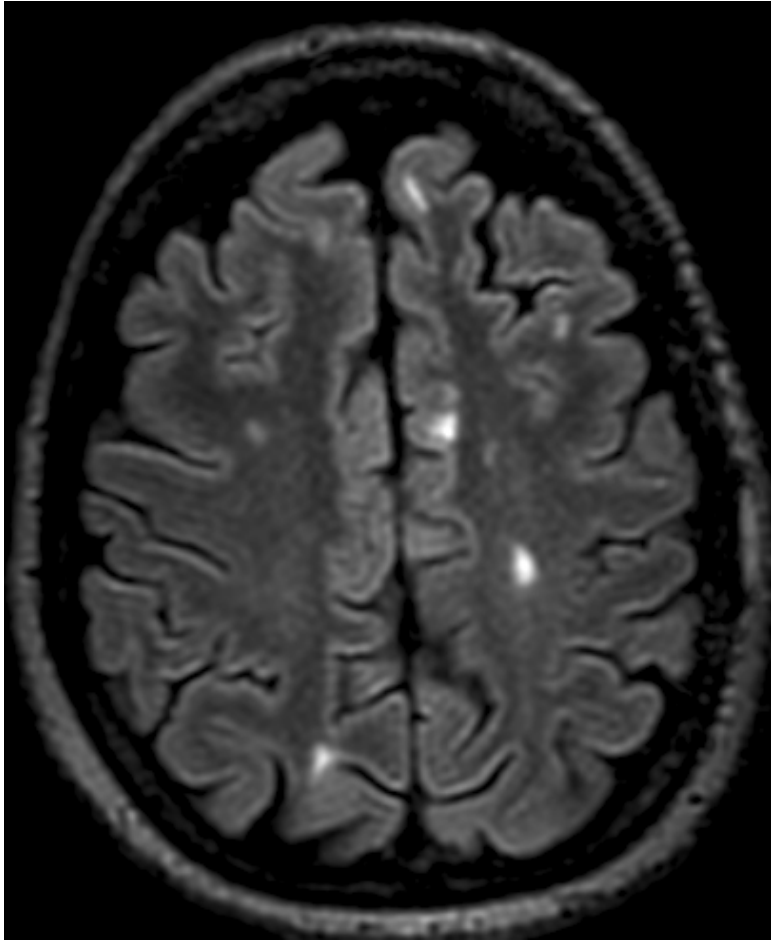
IRM= examen fragile



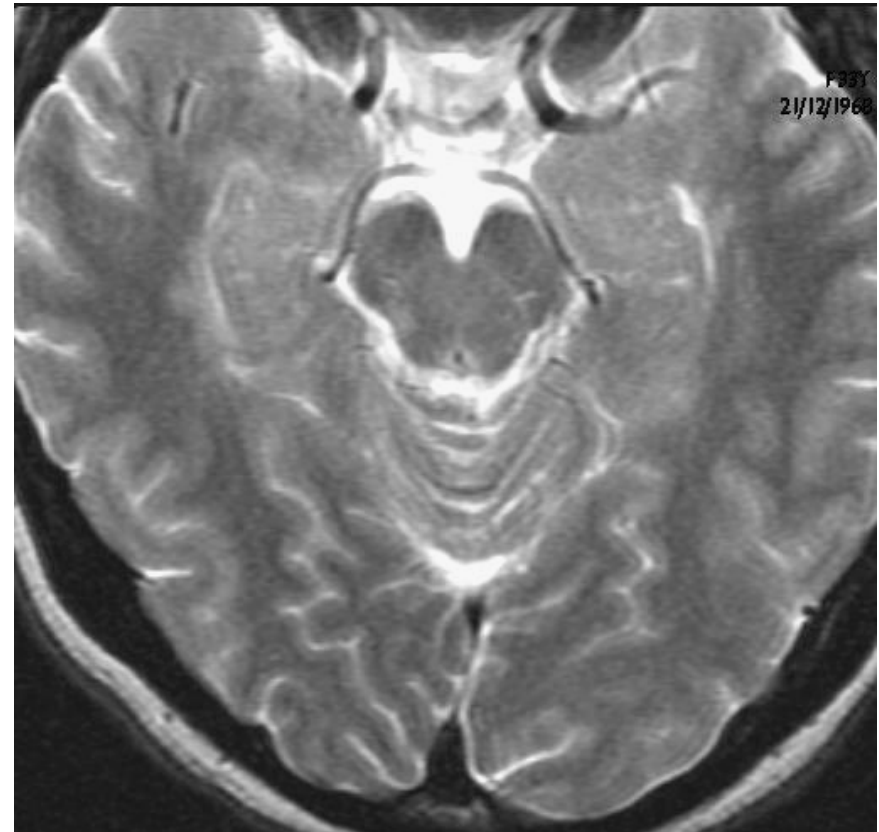
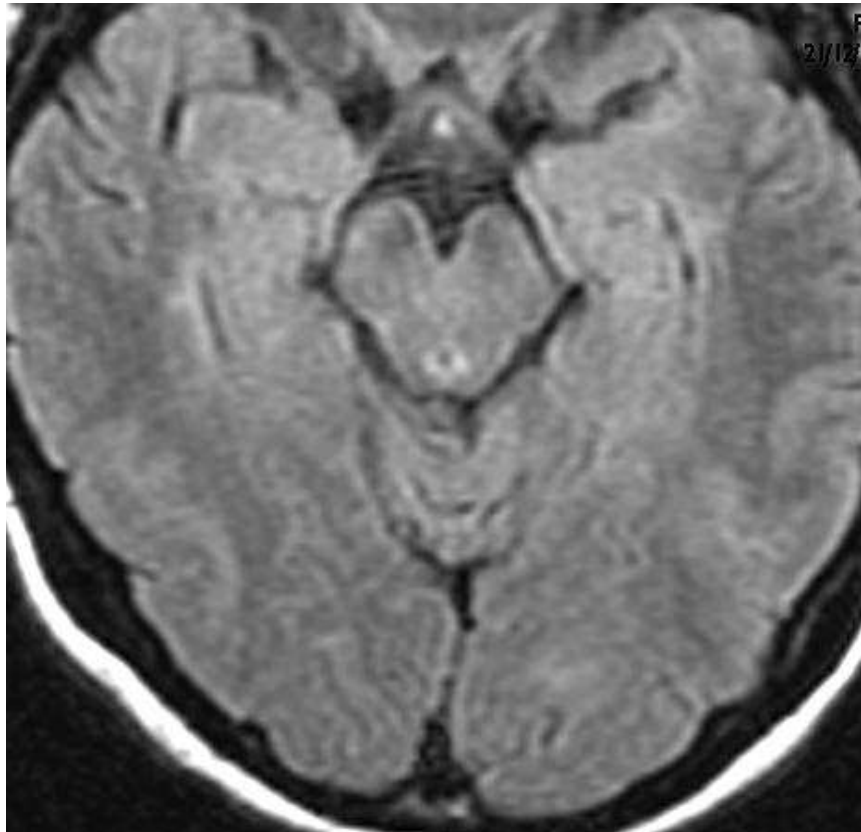


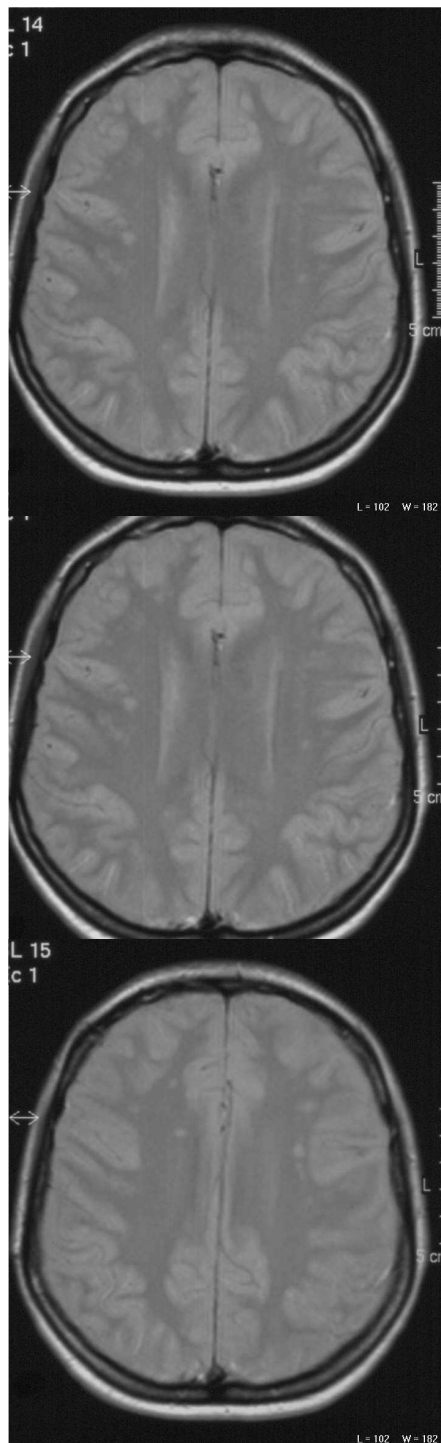






Lésions sous-tentorielles



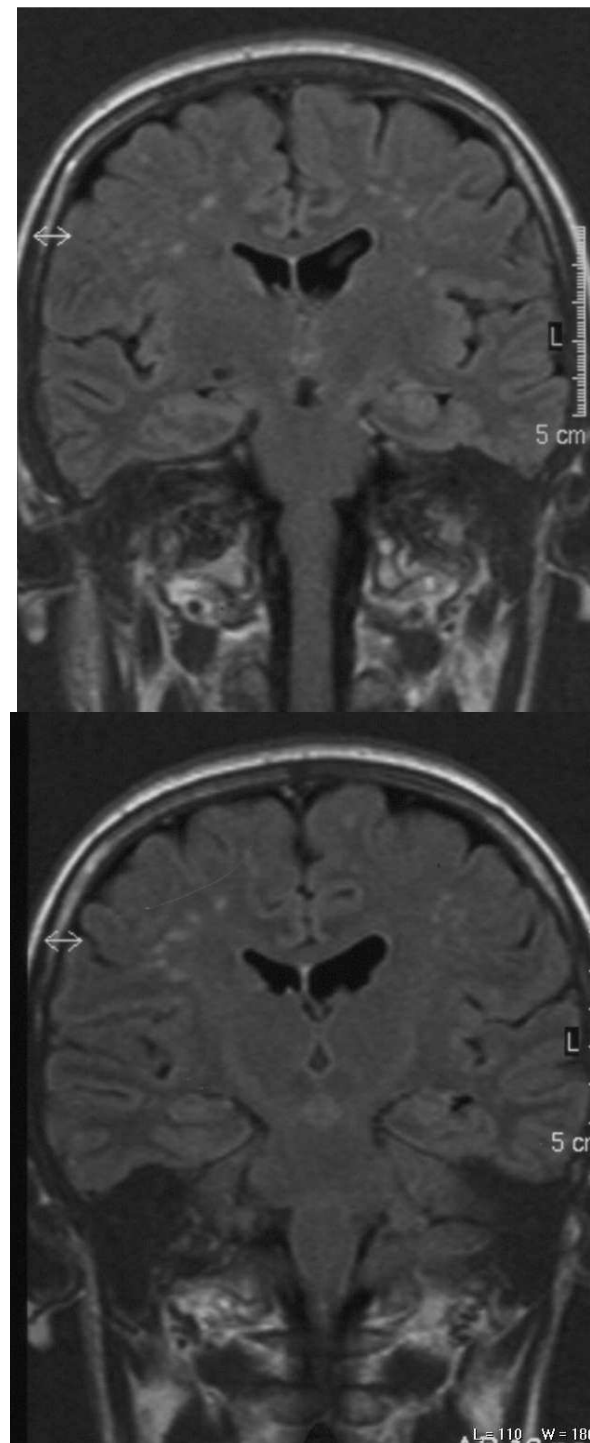


Femme de 37 ans

**Les séquences réalisées
permettent de constater la
présence de plages de
démýélinisation péri-
ventriculaires bilatérales.**

CONCLUSION :

**Plages de démýélinisation
péri-ventriculaires.
Pas d'autre anomalie
décelable.**



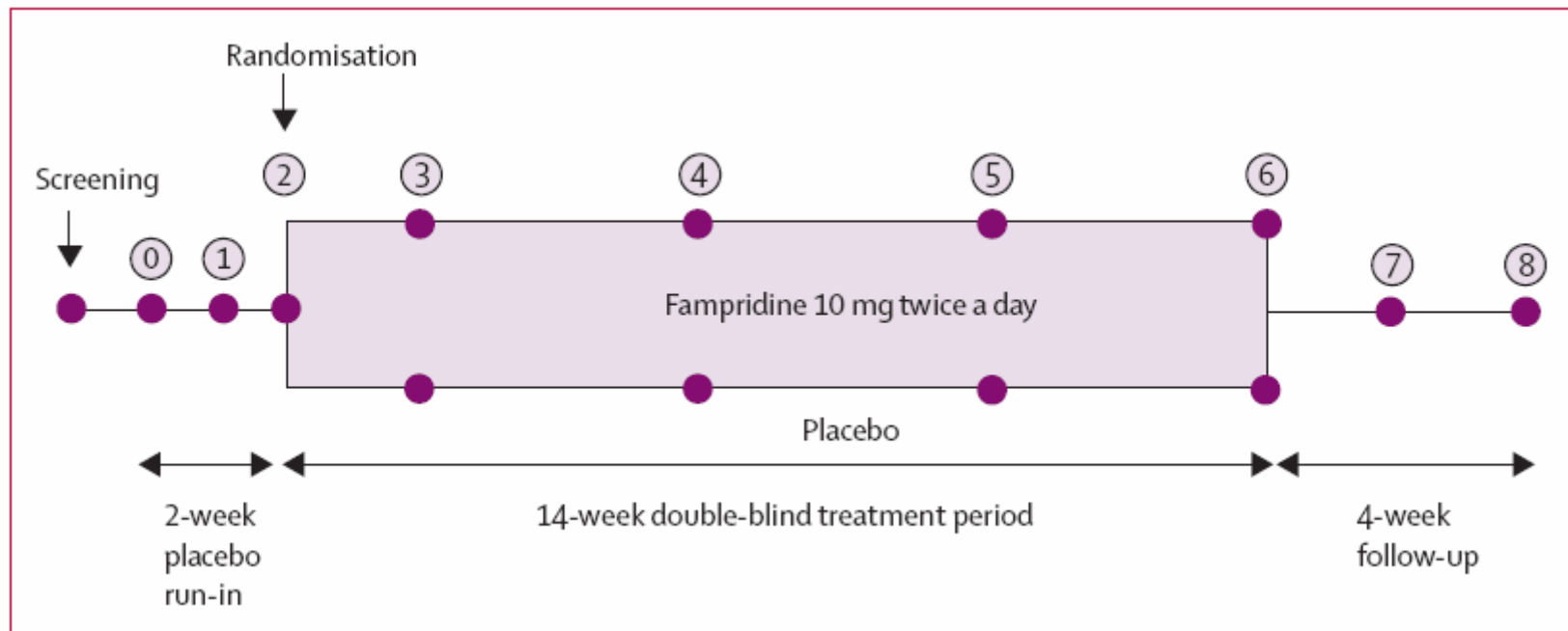
A titre d'exemple:

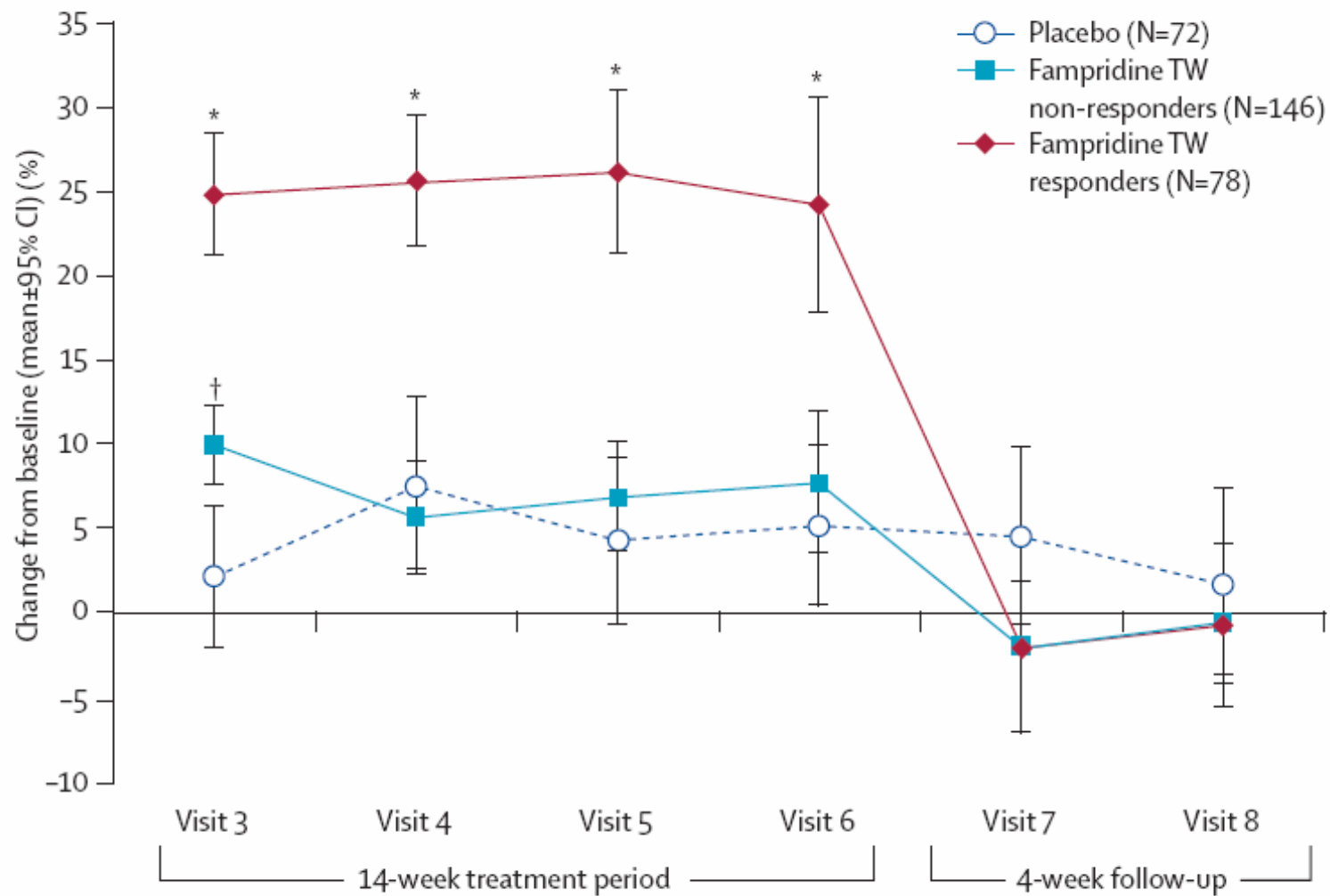
- Un semestre: 01/10/2013 au 31/03/2014
- Consultations SEP: 786
 - Suivi, avis, nouveaux diagnostics, ...
 - Nouveaux patients adressés par MG ou venant d'eux-mêmes pour une question de diagnostic évoqué de SEP sur une IRM:
 - 28 personnes
 - 3 SEP (DS+DT)
 - 6 CIS (DS)
 - 2 CIS sans DS
 - 1 RIS et 1 BIS
 - 1 CADASIL
 - 14 IRM avec des hypersignaux sans signification particulière

Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial

Andrew D Goodman, Theodore R Brown, Lauren B Krupp, Randall T Schapiro, Steven R Schwid*, Ron Cohen, Lawrence N Marinucci, Andrew R Blight, on behalf of the Fampridine MS-F203 Investigators†

Lancet 2009; 373: 732–38





Traitement de fond : Les immunomodulateurs 1ère LIGNE

Interféron Beta 1b (Bétaféron®) voie SC tous les 2 jours

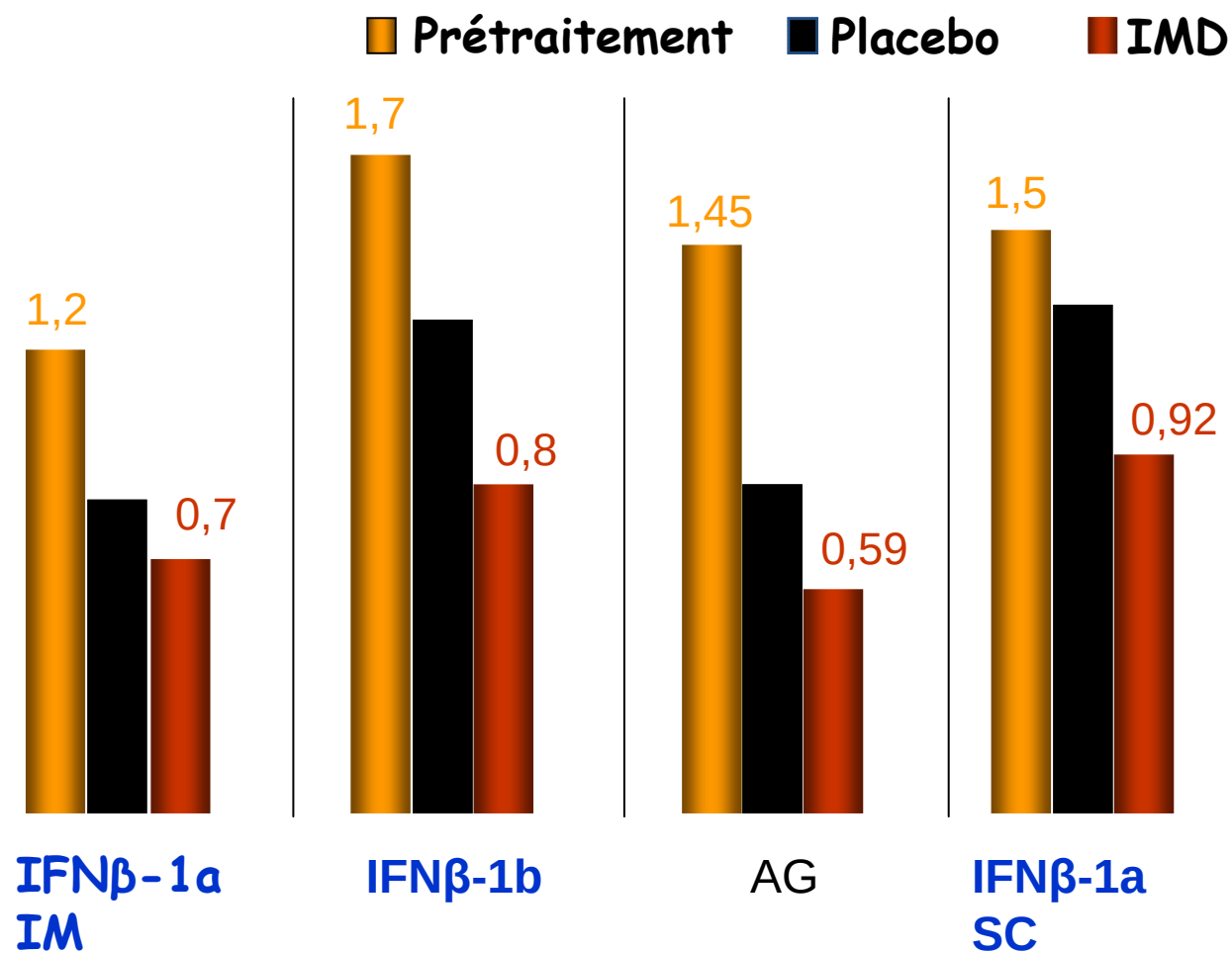
Interféron Beta 1a (Avonex®) voie IM 1 fois /semaine

Interféron Beta 1a (Rebif®) voie SC 3 fois /semaine

Acétate de glatiramère (Copaxone®) voie SC tous les jours

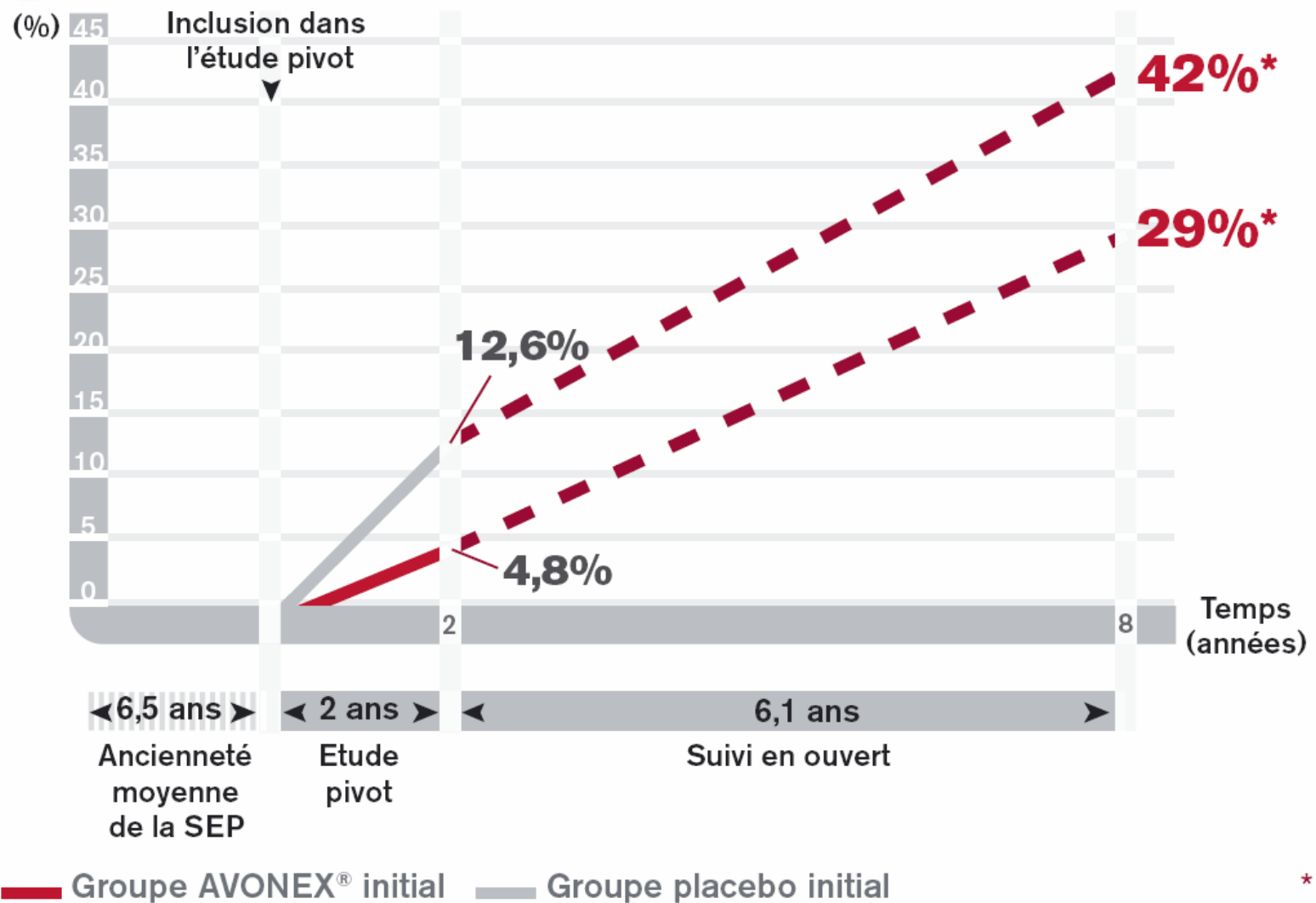
- Médicaments d'exception (prise en charge à 100 %)
 - maladie
 - médicament
- Prescription neurologique exclusive

Effets sur le taux annuel des poussées



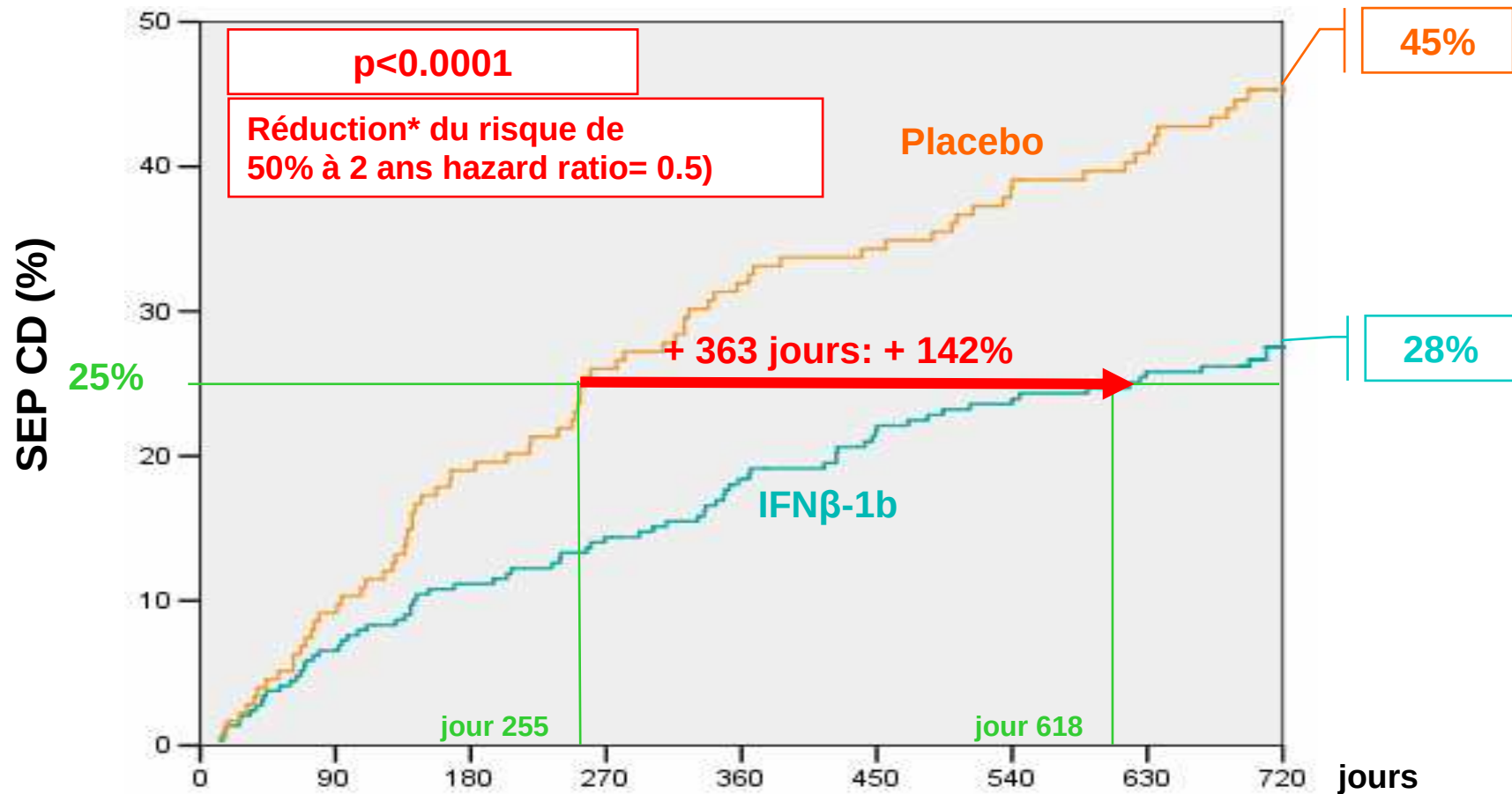


Pourcentage de patients avec un score EDSS ≥ 6



Rudick et al. Mult Scler 2005; 11 : 626-634.

IFN β -1b prolonge de 1 an le délai avant conversion de SEP CD



* by adjusted proportional hazards regression

2ème ligne:

Les immunosuppresseurs

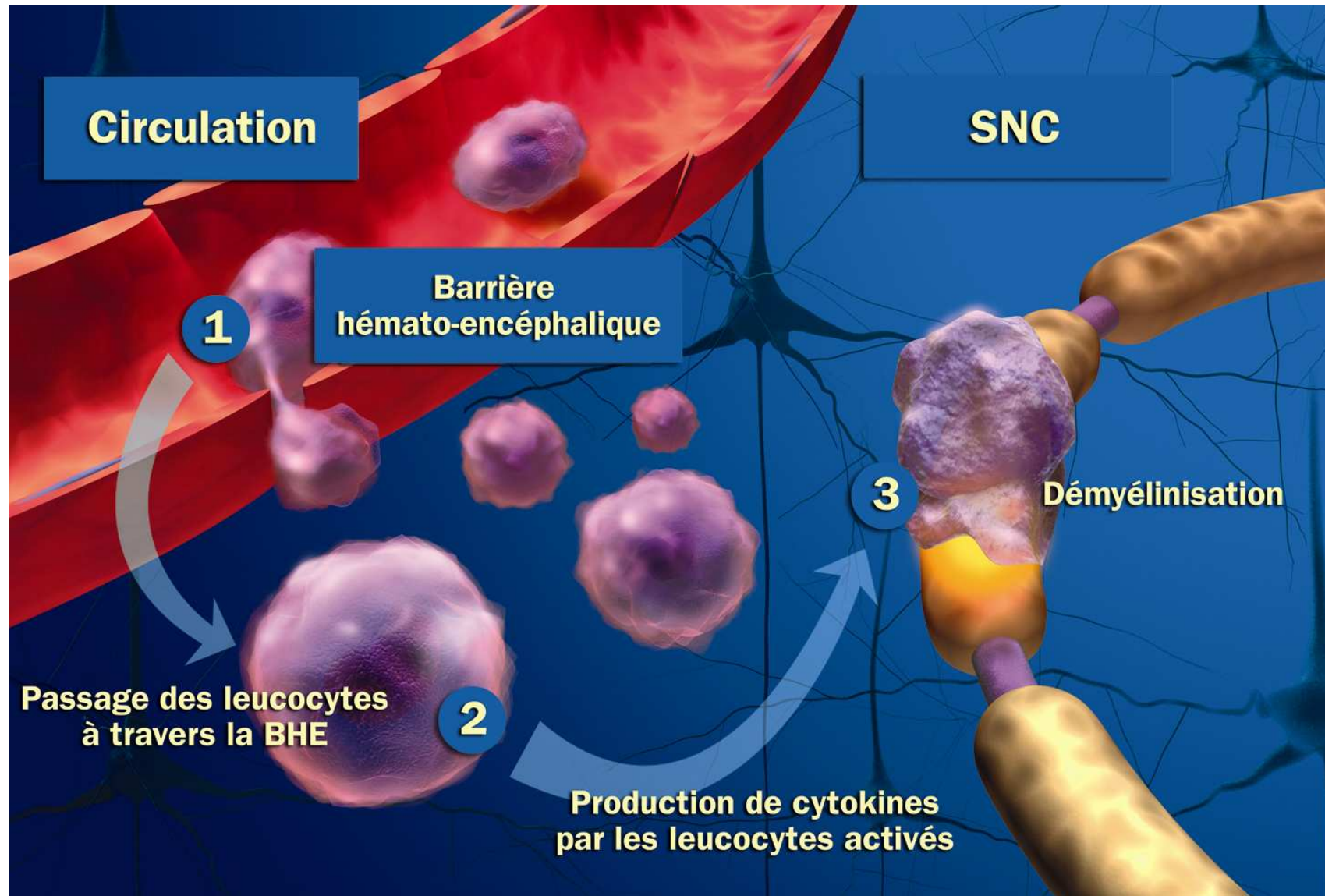
- Le TYSABRI® (natalizumab) AMM 2007
 - Anticorps monoclonal,
 - Forme rémittente: échappement
 - Perfusion mensuelle
 - Immunosuppression sélective,
 - Risque d'infections opportunistes :LEMP
 - Selon statut sérologique virus JC:
 - Si positif: 5/1000 si plus de 2 ans de traitement,
 - Si négatif: négligeable ou nul,
 - Risque allergique: 2ème ou 3ème perfusion: 4%

Natalizumab:

1^{er} anticorps monoclonal dans la SEP

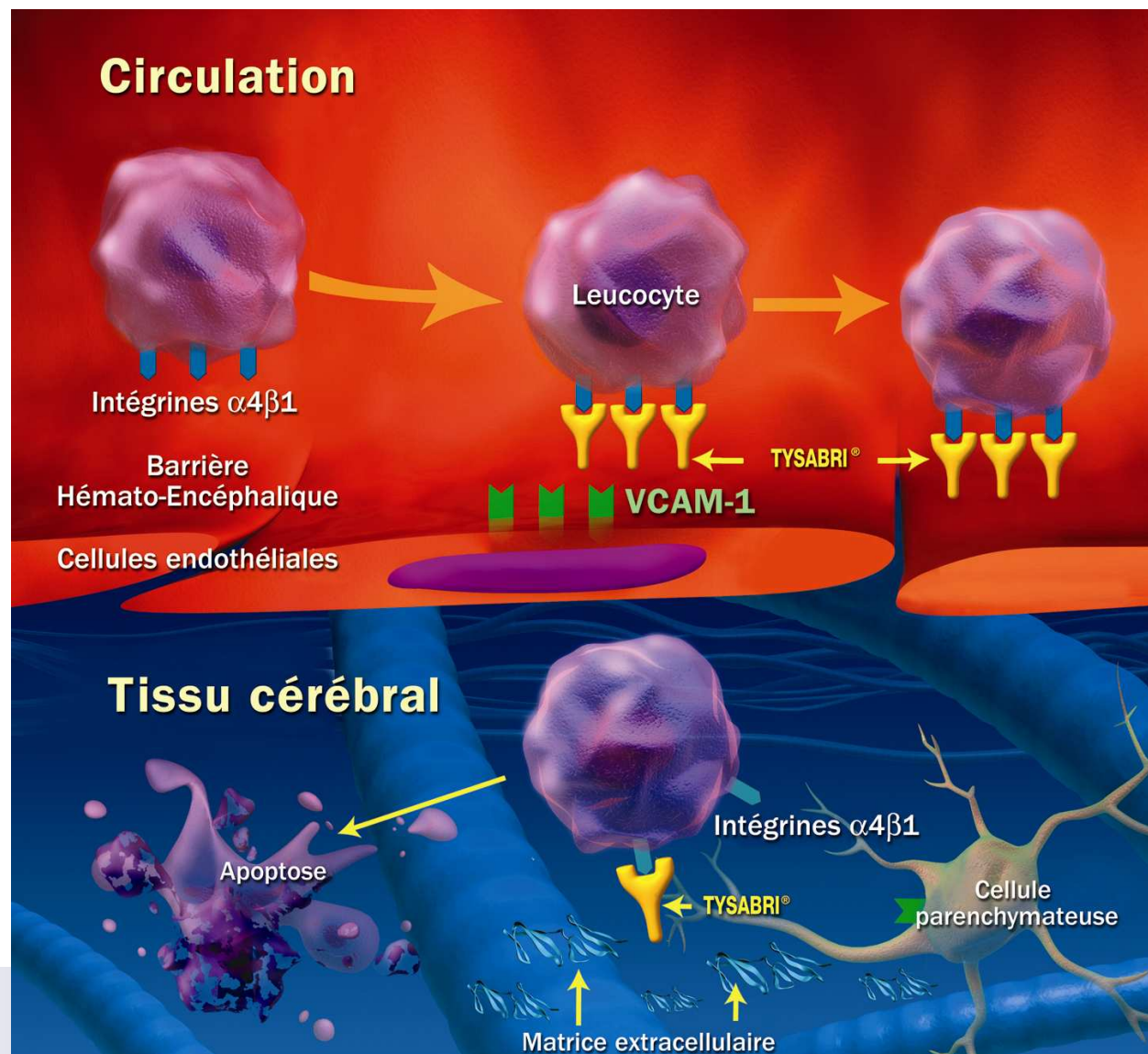
- TYSABRI® est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion
- TYSABRI® bloque l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4 \beta 1$ et la molécule endothéliale VCAM-1 et empêche la migration des leucocytes à travers la barrière hémato-encéphalique vers le tissu cérébral

TYSABRI®, au début de la réaction inflammatoire de la SEP



TYSABRI®

Mécanisme d'action



Tysabri et LEMP:

- STRATIFY: étude observationnelle sur 1096 patients,
 - Évolution du statut JC au cours du temps ? : monitoring
 - 54% positifs à l'inclusion,
 - Séroconversion chez 7.5%
 - Il semble qu'il existe des patients avec des sérologies positives transitoires, « fluctuateurs »
- Faux négatifs de la sérologie: 2.2%
- Stratification du risque:

0.6/1000	1.8/1000
5.2/1000	10.6/1000 (8.1/13.8

2ème ligne:

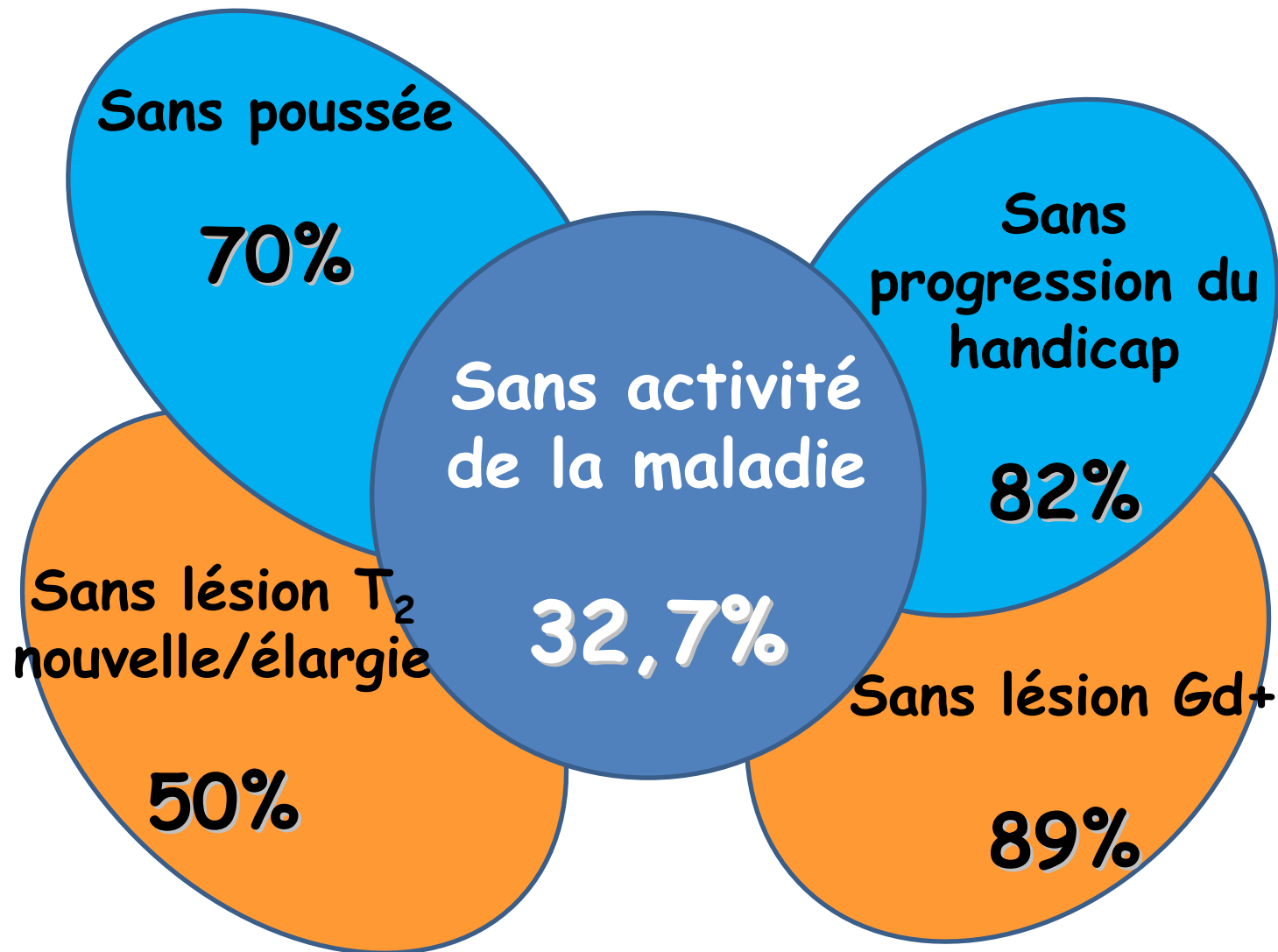
Les immunosuppresseurs

- Le GILENYA® (fingolimod) AMM 2011
 - Antisphingosine
 - Forme rémittente: échappement
 - Voie orale: 1gel/jour
 - Administration initiale à l'hôpital,
 - Lymphopénie persistante,
 - Risque d'accidents cardiaques par BAV,
 - Augmentation du risque de cancer ?

Fingolimod module les récepteurs à la S1P au niveau des lymphocytes et des cellules du SNC

- L'effet principal du fingolimod sur le système immunitaire:
 - Rétention **sélective** des lymphocytes circulants dans les ganglions lymphatiques
 - Post-traitement: **Réversibilité** de l'action de rétention des lymphocytes, car **action non cytotoxique**
- Effets potentiels du fingolimod sur le SNC:
 - fingolimod pénètre dans le SNC
 - Les cellules gliales et les neurones expriment les récepteurs à la S1P

Patients sans activité de la maladie à 24 mois



Evénements indésirables

- **LYMPHOPÉNIE**

- Arrêt du traitement si < 200 elts
- Remontée entre 6 et 12 semaines

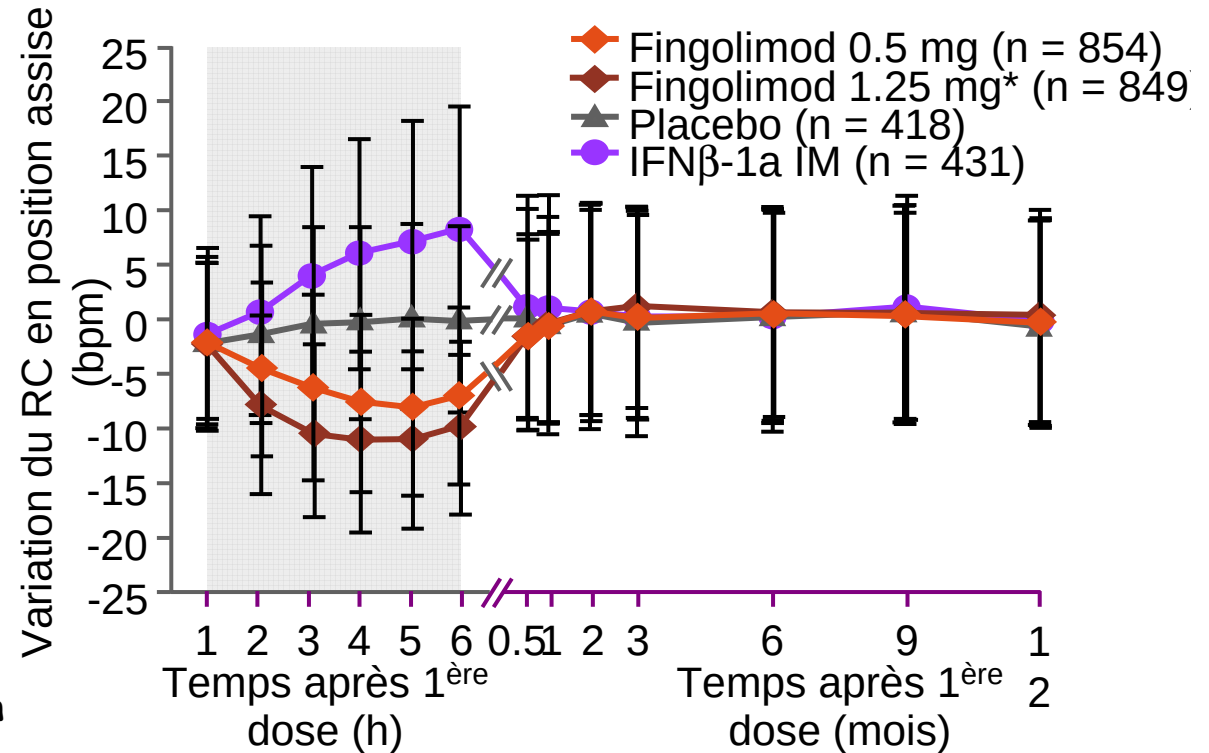
Taux (/mm ³) moyenne ± ET	Placebo (n = 418)	Fingolimod 0,5 mg (n = 425)
Leucocytes		
Valeur initiale	6640 ± 1880	6500 ± 1810
A 24 mois	6470 ± 1930	4240 ± 1610
Neutrophiles		
Valeur initiale	4160 ± 1540	4020 ± 1450
A 24 mois	4070 ± 1570	3220 ± 1420
Lymphocytes		
Valeur initiale	1820 ± 560	1840 ± 620
A 24 mois	1760 ± 570	490 ± 340

Taux (/mm ³) moyenne ± ET	IFNB-1a (n = 431)	Fingolimod 0,5 mg (n = 429)
Leucocytes		
Valeur initiale	6400 ± 1800	6400 ± 1700
A 12 mois	6300 ± 2000	4400 ± 1700
Neutrophiles		
Valeur initiale	4000 ± 1450	3900 ± 1370
A 12 mois	4000 ± 1700	3300 ± 1500
Lymphocytes		
Valeur initiale	1700 ± 520	1800 ± 530
A 12 mois	1700 ± 570	500 ± 310

Liés au mode d'action du fingolimod : liaison aux récepteurs $S1P_1$ (et $S1P_3$) $\Rightarrow$ rôle dans la régulation de la conduction auriculo-ventriculaire et de la fréquence cardiaque

• BRADYCARDIE

- Transitoire, dose-dépendante, survenant dans l'heure suivant la 1^{ère} administration
- Réduction moyenne maximale dans les 4 à 5h de 8 bpm en moyenne
- Chez la plupart des patients, bradycardie asymptomatique avec réduction < 20 bpm
- Bradycardie symptomatique chez 4 (0,5%) patients avec résolution sous 24h sans traitement (3 sensations vertigineuses, 1 somnolence en fin de journée)



• AUGMENTATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

- 2 mmHg en moyenne

- Instauration traitement à l'hôpital (clinique)
- Surveillance pendant 6h
- Patient en position assise ou actif

Evénements indésirables

- **ŒDÈME MACULAIRE**

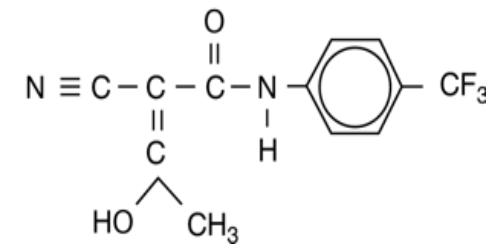
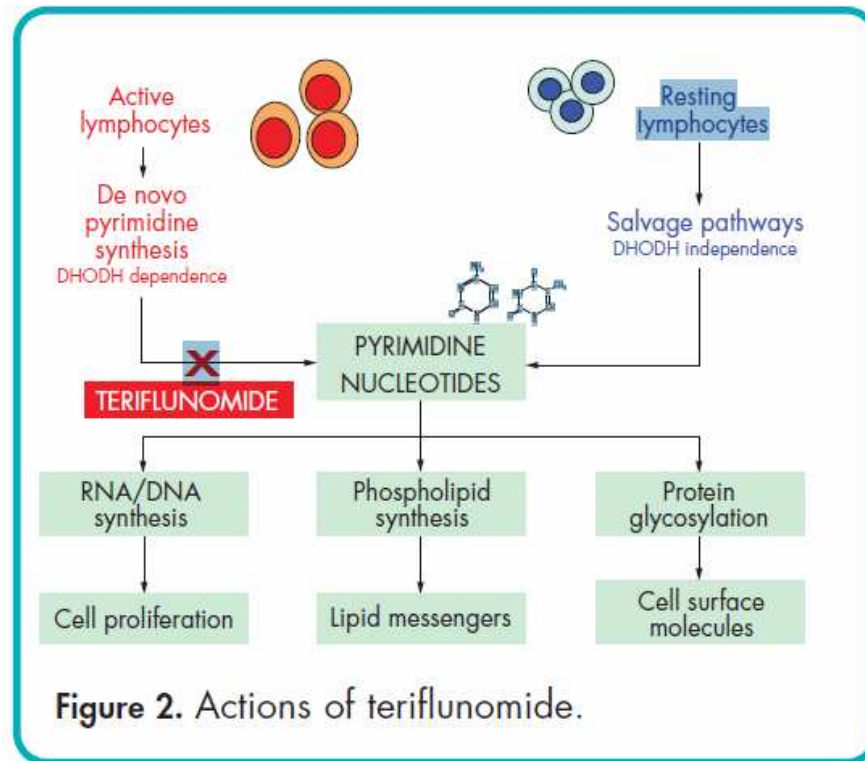
- Effet dose-dépendant
- Rare sous 0,5 mg : 2 cas (0,2%), confirmés par un ophtalmo spécialiste de la rétine
- Asymptomatique dans la majorité des cas avec découverte à l'examen ophtalmologique systématique, uni ou bilatéral
- Détectés dans les 3 à 4 premiers mois de traitement
- Evolution : résolution dans les 3 mois après l'arrêt du traitement

- Pas de bilan pré-instauration sauf si patient à risque (antécédent uvéite, diabète)
- Consultation ophtalmo 3-4 mois post instauration.

3ème ligne : La mitoxantrone

- Mitoxantrone : ELSEP® si forme inflammatoire très active (critères cliniques et radiologiques) : AMM spécifique,
- Formes RR et progressives
- Risque leucémique (1/200) ou d'insuffisance cardiaque,
- Une perfusion/mois pdt 6 mois;
- Traitement unique,

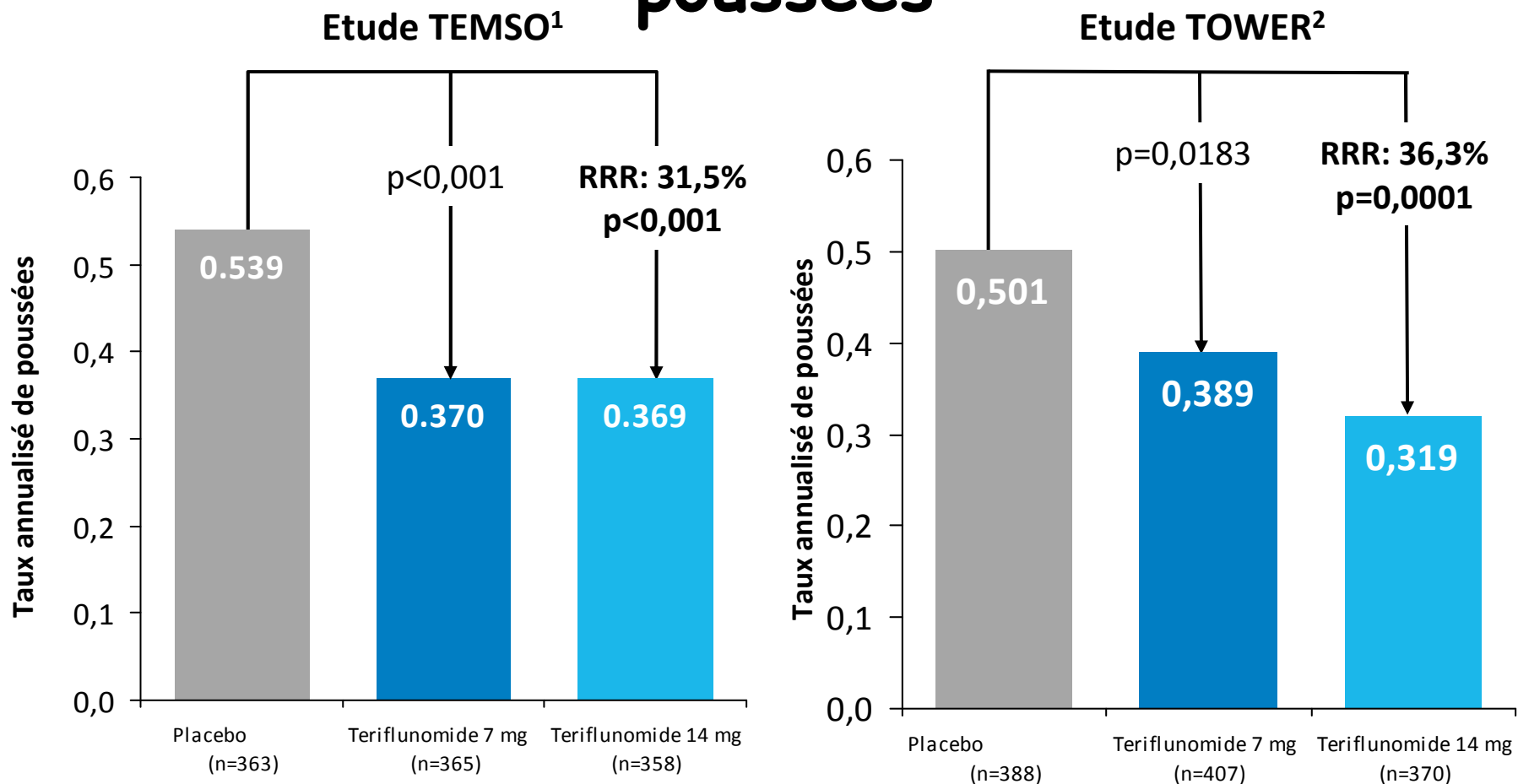
Teriflunomide= AUBAGIO



Métabolite actif du leflunomide
Inhibiteur DHODH
Cellules B > Cellules T

Toxicité (≈ leflunomide):
pleurale ?, hépatique, pancréas
Neuropathie, vascularites ?

Critère principal : taux annualisé de poussées



Le tériflunomide 14mg réduit significativement le taux annualisé de poussées

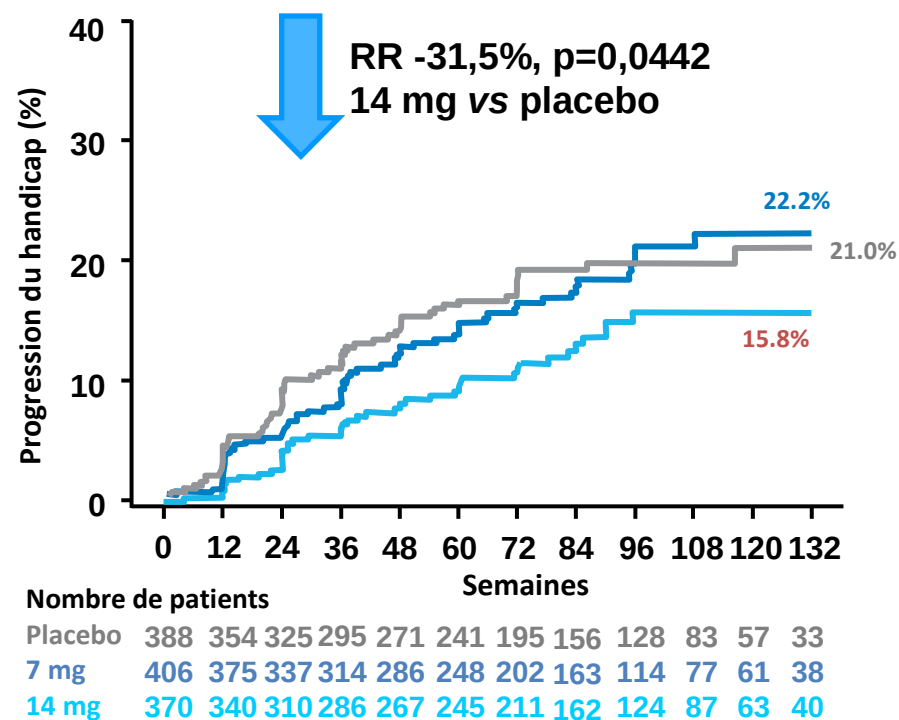
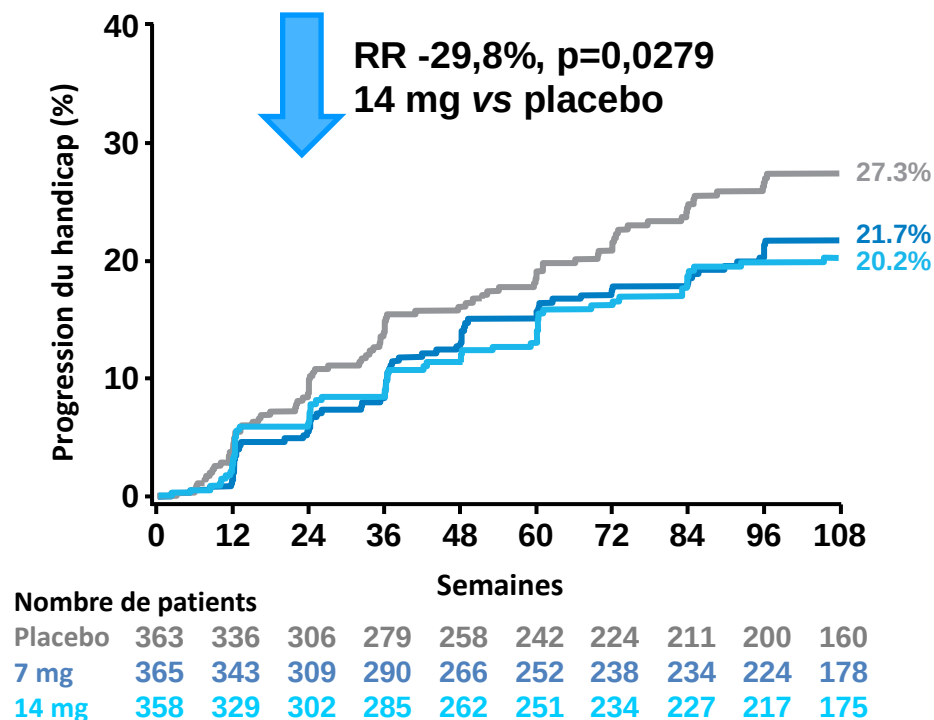
RRR, réduction du risque relatif

1. O'Connor et al. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303 - 2. Kappos et al. ECTRIMS 2012

Critère secondaire : progression du handicap (SAD à 12 semaines)

TEMISO¹

TOWER²



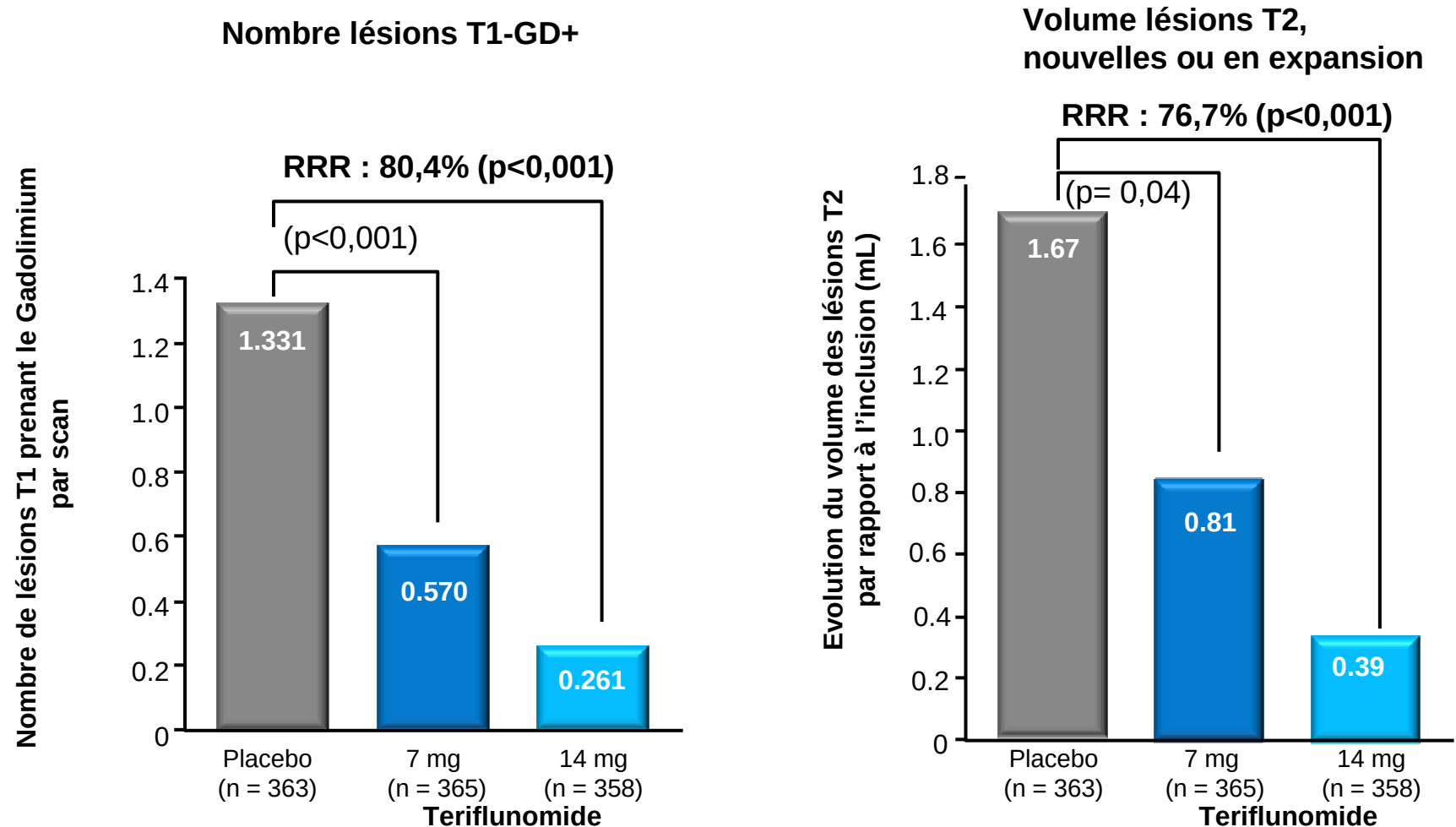
**Le tériflunomide 14mg réduit le risque de progression du handicap
confirmé à 12 sem**

— Placebo
— Teriflunomide 7 mg
— Teriflunomide 14 mg

RR, risque relatif; SAD, Sustained Accumulation of Disability

1. O'Connor et al. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303 - 2. Kappos et al., ECTRIMS 2012

TEMSO, critères secondaires : mesures d'IRM (2)



Le tériflunomide 14mg réduit le risque de survenue de lésions T1 Gd+ et le volume de lésions T2 nouvelles ou en expansion

TOWER : événements indésirables fréquents*

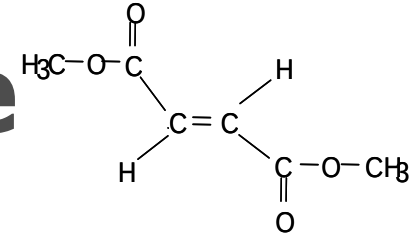
Événements indésirables (EI), n (%) ^a	Placebo 320 (83.1)	Teriflunomide 7 mg 344 (84.1)	Teriflunomide 14 mg 320 (86.3)
EI graves, n (%)	47 (12.2)	52 (12.7)	44 (11.9)
EI entraînant le décès, n (%)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)
EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	24 (6.2)	53 (13.0)	58 (15.6)
Céphalées EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	42 (10.9) 1 (0.3)	60 (14.7) 0	46 (12.4) 0
Augmentation des ALAT^a EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	32 (8.3) 6 (1.6)	46 (11.2) 12 (2.9)	52 (14.0) 9 (2.4)
Diminution de la densité capillaire^{a,b} EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	17 (4.4) 1 (0.3)	42 (10.3) 0	50 (13.5) 6 (1.6)
Diarrhées^a EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	28 (7.3) 1 (0.3)	49 (12.0) 4 (1.0)	41 (11.1) 3 (0.8)
Nausées^a EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	34 (8.8) 0	34 (8.3) 0	38 (10.2) 3 (0.8)
Neutropénies EI entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	11 (2.9) 0	29 (7.1) 4 (1.0)	35 (9.4) 8 (2.2)

*EI survenant chez ≥8% of patients dans un ou l'autre des groupes Teriflunomide, et rapportés avec une fréquence >1% par rapport au placebo, et classés par ordre décroissant dans l'un ou l'autre des groupes tériflunomide.

^a EI survenant plus fréquemment dans les groupes tériflunomide; ^b Définition MedDRA : alopecie.

Quatre décès ont été rapportés au cours de l'étude: une infection respiratoire (Placebo), un accident de la route (tériflunomide 7 mg), un suicide, une septicémie Gram-négative (tériflunomide 14 mg)

BG-12 (fumarate TECFIDERA



- **Description:**
 - Fumarate par voie orale enregistré en Allemagne (psoriasis – 50 ans d'expérience)
 - Seconde génération: diméthylesther fumarate
- **Action :**
 - Apoptose cellules T (nuclear transcription factor NF-kappa-B inhibitor)
 - Plutôt Th2
 - Diminution de l'expression de certaines molécules d'adhérence (sélectine)
 - Effects neuroprotecteurs ? (voie nrf2) ++

¹Treumer F et al. *J Invest Dermatol.* 2003;121:1383; ²Ockenfels HM et al. *Br J Dermatol.* 1998;139:390; ³Loewe R et al. *J Immunol.* 2002;168:4781;

⁴Loewe R et al. *J. Invest. Dermatol.* 2001 ;117:1363

Deux essais de phase III:

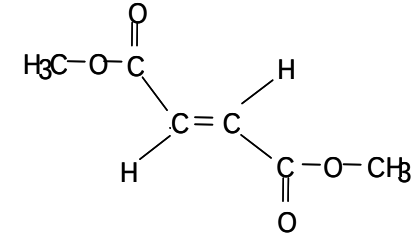


- (Determination of the Efficacy and Safety of Oral Fumarate in Relapsing-Remitting MS)
 - Protocol 109-MS-301



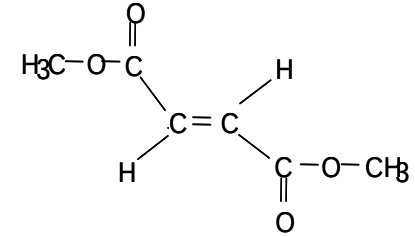
- (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing Remitting MS)
 - Protocol 109-MS-302

BG-12



- Principaux résultats de DEFINE:
 - Trois bras. Un groupe placebo, 1 groupe à 240mg x2/j, 1 groupe à 240mg x3/j. 1237 patients inclus.
 - RR/ EDSS de 0 à 5/Au moins une poussée dans l'année ou une IRM récente (6 semaines) retrouvant au moins une prise de contraste.
 - Risque de poussée diminué de 49% (HR entre 0.4 et 0.66) et 50% (HR entre 0.39 et 0.65)
 - Réduction du risque d'aggravation de l'EDSS de 38% (HR entre 0.44 et 0.87) et 34% (HR entre 0.48 et 0.92)
 - Réduction des HST2 (nouvelles ou augmentées) de 85 et 74%,
 - Réduction des prises de contraste de 90 et 73%

BG-12



- Principaux résultats de CONFIRM:
 - Quatre bras. Un groupe comparateur (Copaxone), 1 groupe placebo, 1 groupe à 240mg x2/j, 1 groupe à 240mg x3/j. 1430 patients inclus.
 - RR/ EDSS de 0 à 5/Au moins une poussée dans l'année ou une IRM récente (6 semaines) retrouvant au moins une prise de contraste.
 - Risque de poussée diminué de 44% (HR entre 0.4 et 0.66) et 51% (HR entre 0.39 et 0.65). Risque diminué de 29% avec AG
 - Réduction NS du risque d'aggravation de l'EDSS de 21 et 24% (vs 7% pour l'AG)
 - Réduction des HST2 (nouvelles ou augmentées) de 71 et 73%, (vs 54% pour AG)

Oral treatment for multiple sclerosis

Joep Killestein, Richard A Rudick, Chris H Polman

Lancet Neurol 2011; 10: 1026–34

	Fingolimod (FREEDOMS) ¹⁴	Cladribine (CLARITY) ¹³	Teriflunomide (TEMPO) ¹⁹	Laquinimod (ALLEGRO) ²⁰	Laquinimod (BRAVO) ²¹	Dimethyl fumarate (DEFINE) ²²
Reduction in annual relapse rate	54%	58%	31%	23%	Not significant (p=0.075); after statistical adjustment, 21% reduction, p=0.026	53%
Absolute reduction in annual relapse rate	0.22	0.19	Not yet reported	0.091	Not yet reported	Not yet reported
Confirmed reduction in EDSS progression	30%	33%	30%	36%	34%	38%
Reduction in number of new or enlarging T2 lesions on MRI	75%	73%	67%	30%	Not yet reported	85%
Reduction in number of gadolinium-enhancing lesions	82%	86%	Not yet reported*	37%	Not yet reported	90%
Disease-free patients in active versus placebo groups	33% versus 13%	44% versus 16%	Not yet reported	Not yet reported	Not yet reported	Not yet reported

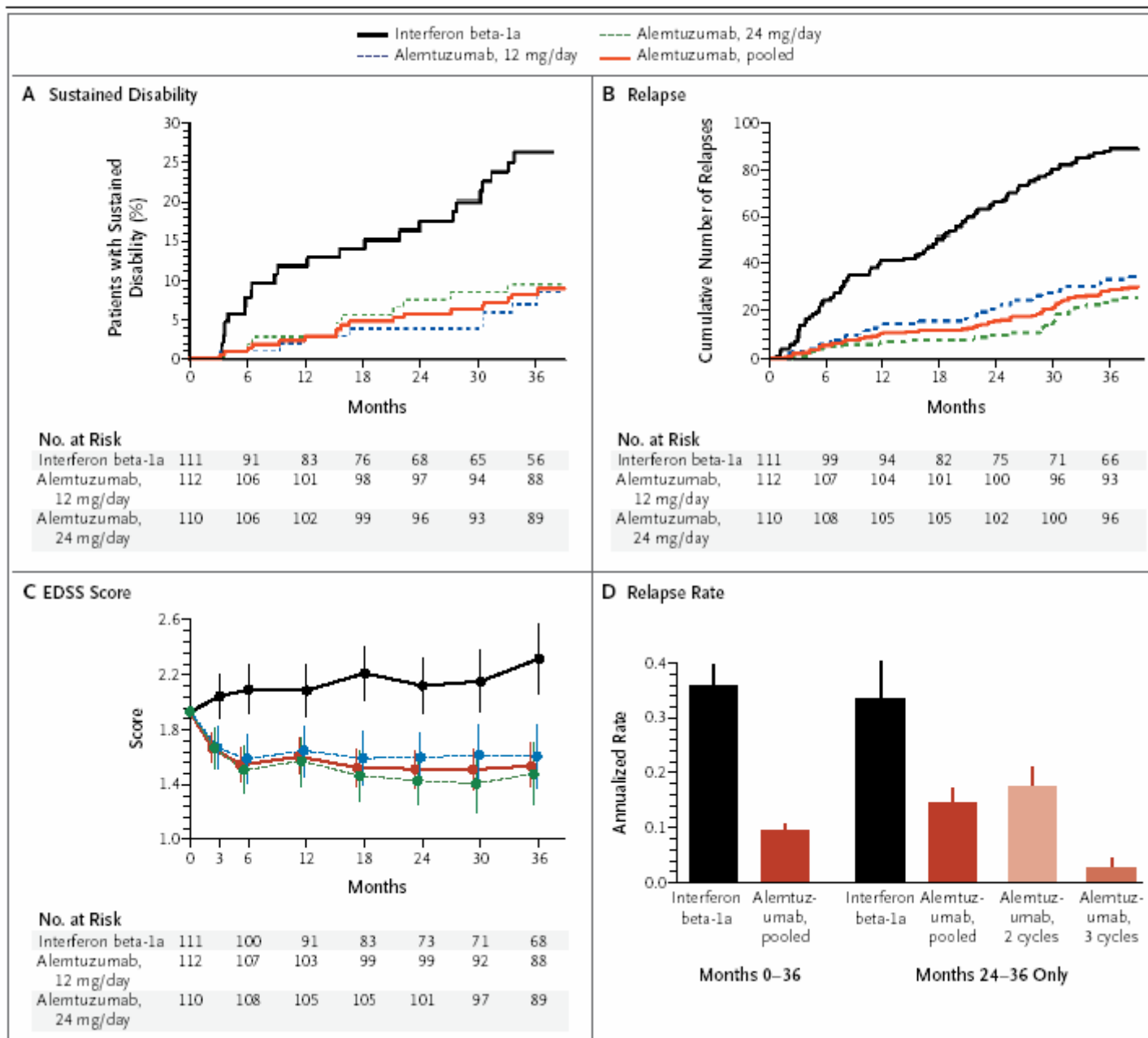
Alemtuzumab= LEMTRADA

- ▶ Anticorps monoclonal humanisé liant la molécule de surface CD52 (lymphocytes B et T, thymocytes et monocytes)
 - ✓ Approuvé depuis 2001 (FDA / EMEA) dans le traitement des LLC réfractaires
 - ✓ Induit une lymphopénie immédiate et prolongée malgré $\frac{1}{2}$ vie de 6js et absence d'effet connu sur précurseurs cellulaires (*)

ORIGINAL ARTICLE

Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis

The CAMMS223 Trial Investigators*



Alemtuzumab : événements auto-immuns

Adverse Event, n (%)	Year 3 Incidence N=929	Cumulative Years 0- 3 Incidence N=972
Thyroid	180 (19.4)	291 (29.9)
Immune Thrombocytopenia	4 (0.4)	13 (1.3)
Nephropathy	1 (0.1)	3 (0.3)

- Incidence of autoimmune events similar to that previously reported in phase 2
- Protocol-specified safety monitoring and education allowed for early detection and effective management of autoimmune AEs

Lemtrada : conduite et surveillance du traitement

Conduite du traitement :

- 2 cycles de traitement : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs suivis 12 mois après par 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs
- Prémédication :
 - Corticoïdes 1 000 mg/j pendant les 3 premiers jours de chaque cycle de traitement.
 - Antihistaminiques et/ou antipyrétiques possibles
- Prophylaxie orale des infections herpétiques dès le 1^{er} jour de chaque cycle et pendant au moins un mois (200 mg d'aciclovir ou un équivalent deux fois par jour)

Surveillance (jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion) :

- Tous les mois :
 - NFS-Plaquettes, créatininémie, bandelette urinaire (protéinurie et/ou hématurie)
- Tous les 3 mois :
 - TSH

Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis

Michael G. Serpell · William Notcutt ·
Christine Collin

Received: 21 March 2012 / Revised: 9 July 2012 / Accepted: 18 July 2012
© Springer-Verlag 2012

Abstract Sativex is an endocannabinoid system modulator principally containing Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). During a 6-week randomised controlled trial, Sativex had a clinically relevant effect on spasticity associated with multiple sclerosis (MS). Patients self-titrated oromucosal Sativex to symptom relief or maximum tolerated dose (maximum of 130 mg THC and 120 mg CBD daily). The primary objective was to evaluate the safety and tolerability of long-term treatment by recording the incidence and severity of adverse events (AEs). Secondary outcomes were to determine evidence of developing tolerance and to assess the long-term dosing profile of Sativex. A validated 11-point Numerical Rating Scale of spasticity severity was used to assess efficacy. A total of 146 patients elected to enter this open-label follow-up safety trial. Mean treatment exposure was 334 days (standard deviation, SD = 209 days), and patients administered on average 7.3 (SD = 4.42) actuations per day.

Fifty-two (36 %) patients withdrew from the study in the first year, 14 % due to AEs and 9 % due to lack of efficacy. Most AEs were mild/moderate in severity. Common (>10 %) treatment-related AEs were dizziness (24.7 %) and fatigue (12.3 %). Serious AEs occurred in five patients (3.4 %), with two psychiatric events reported by one patient. No psychoses, psychiatric AE trends, or withdrawal symptoms occurred following abrupt cessation of treatment. Baseline symptoms including spasticity did not deteriorate but were maintained to study completion in those patients who did not withdraw. No new safety concerns were identified with chronic Sativex treatment, and serious AEs were uncommon. There was no evidence of tolerance developing, and patients who remained in the study reported continued benefit.

Keywords Cannabinoid · Long-term safety · Multiple sclerosis · THC/CBD oromucosal spray · Spasticity