



**Journée Rhône-Alpine de la Sclérose en Plaques
Lyon, le 26 septembre 2015**

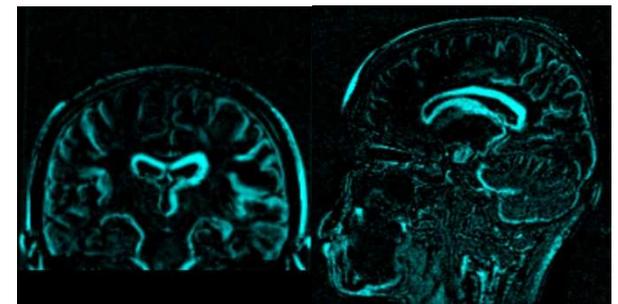
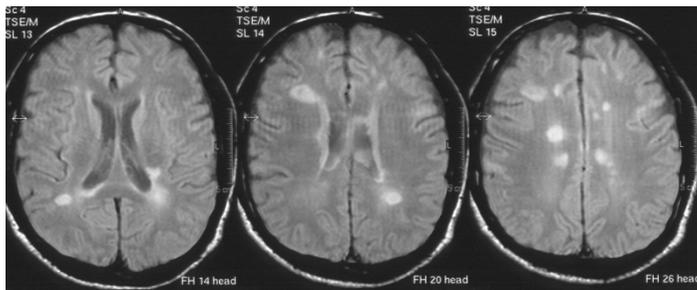
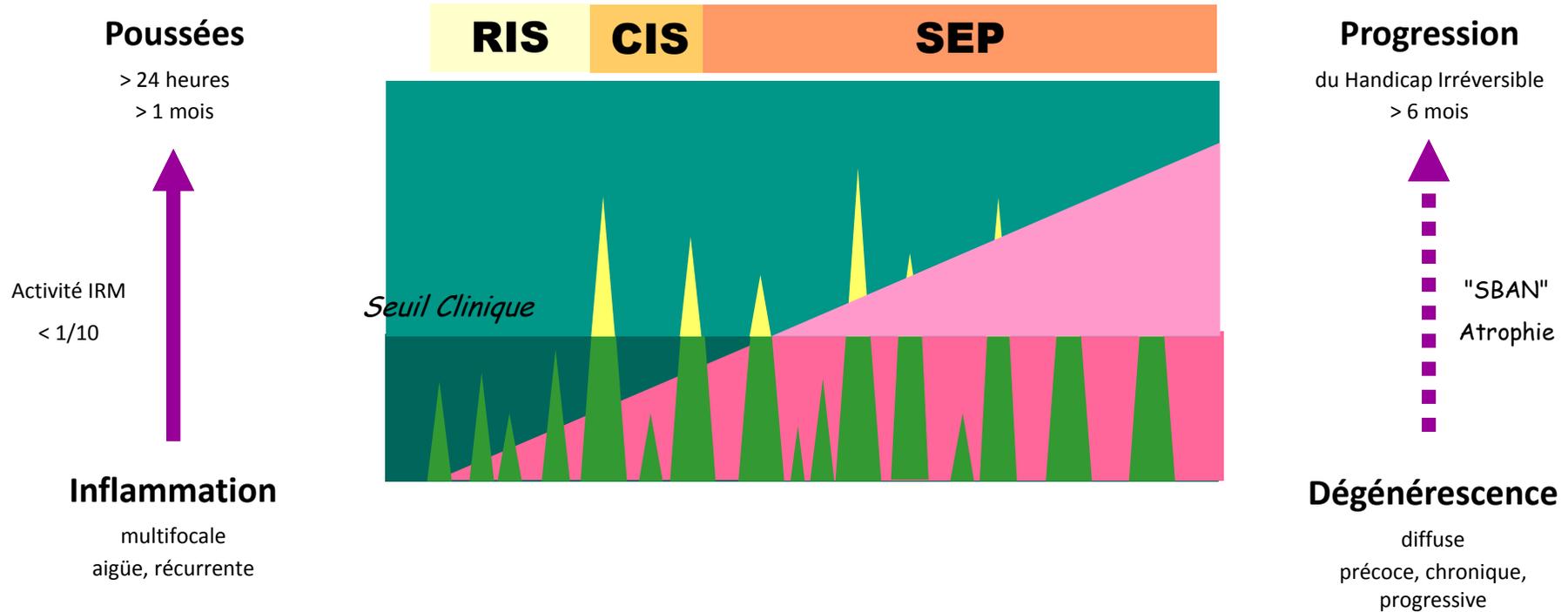
Actualités sur la Sclérose en Plaques

Pr. Sandra VUKUSIC

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



Evolution générale de la SEP



Les formes évolutives de la SEP – Ancienne classification

85%

Forme rémittente

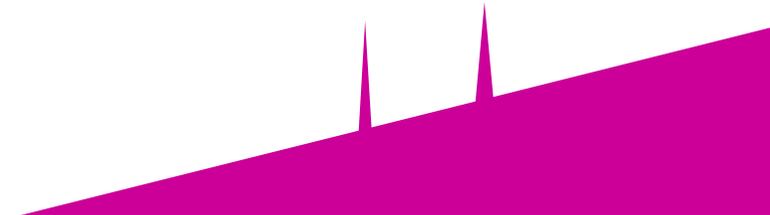


Forme secondairement progressive



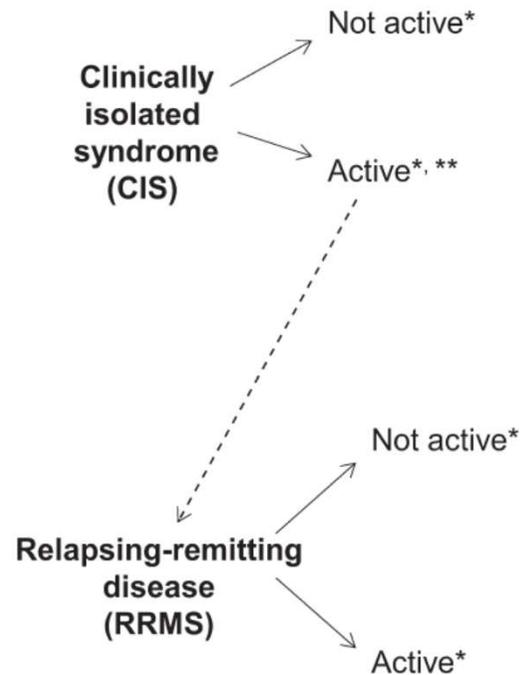
15%

Forme progressive d'emblée

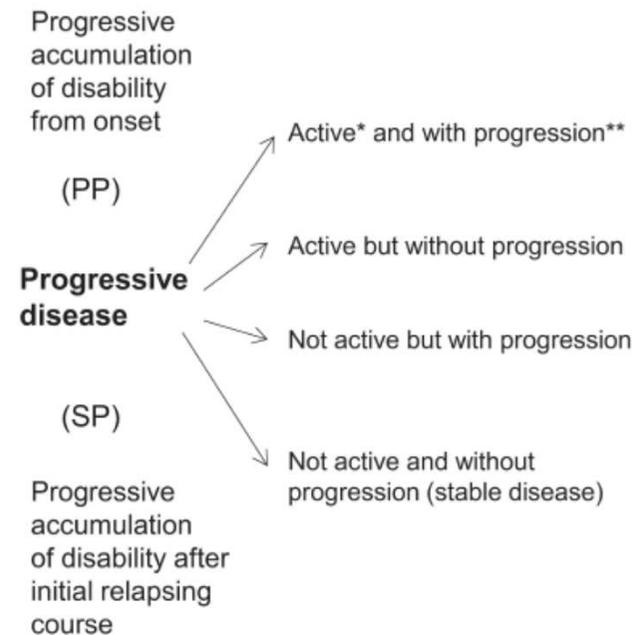


Les formes évolutives de la SEP – Nouvelle classification

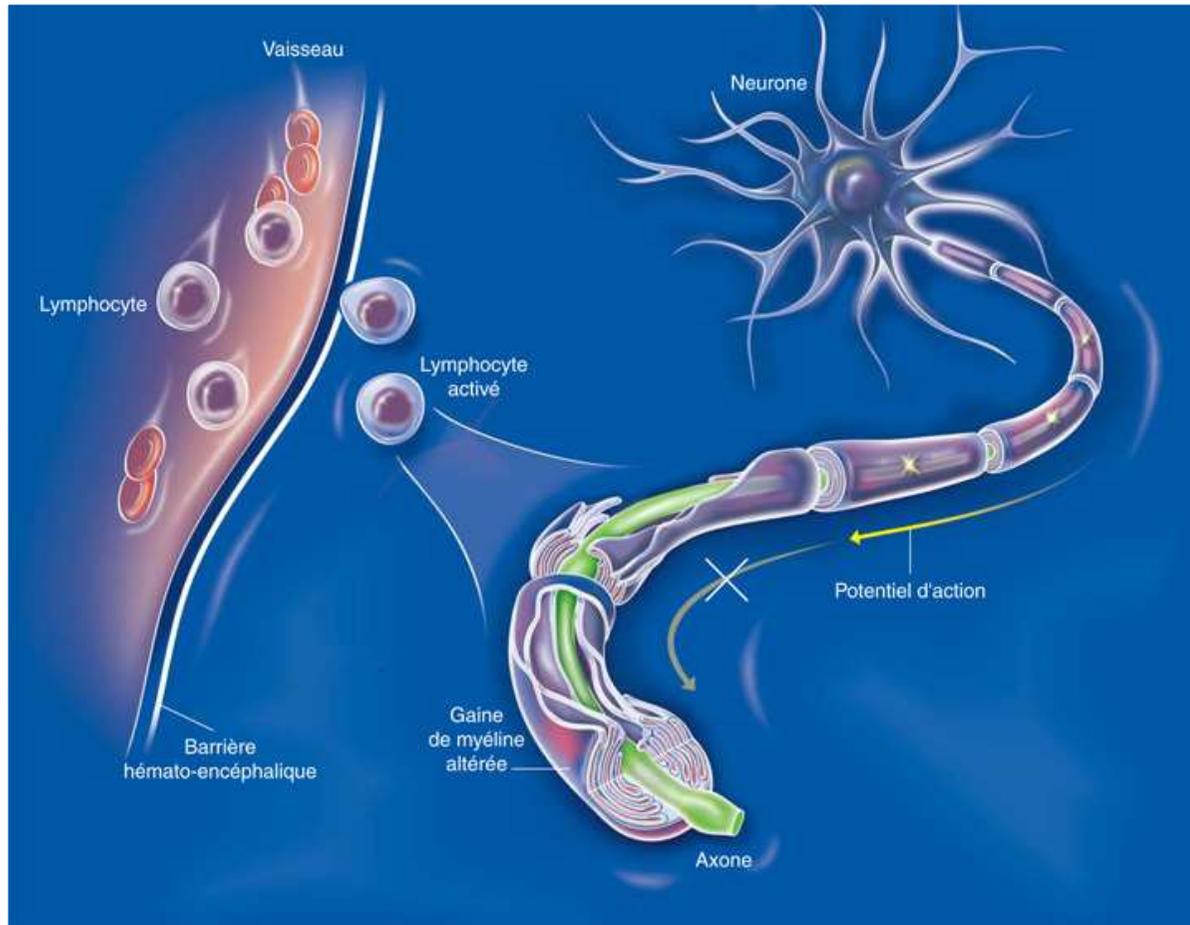
2013
MS disease modifiers
Phenotypes



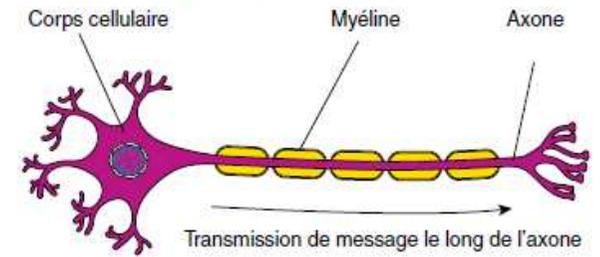
2013
MS disease modifiers
Phenotypes



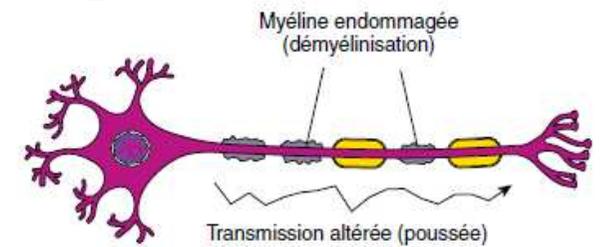
Les mécanismes de la SEP



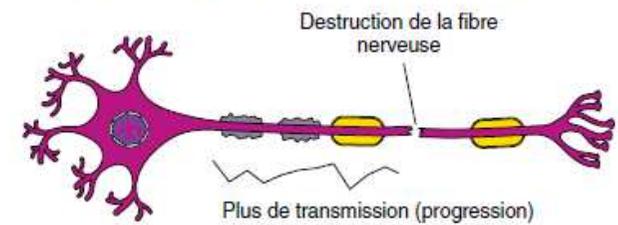
Neurone normal



Démyélinisation dans la SEP



Atteinte de la l'axone dans la SEP





Le traitement de fond de la SEP

Objectifs

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

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

- Efficacité
- Tolérance / Confort
- Risques

Les traitements disponibles en 2013

Mitoxantrone (**ELSEP®**, **NOVANTRONE®**)

Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI®**) (2007)

Fingolimod (**GILENYA®**) (2012)

Interférons bêta (**AVONEX®**, **BETAFERON®**, **REBIF®**, **EXTAVIA®**)

Acétate de glatiramer (**COPAXONE®**)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Les traitements disponibles en 2015

Mitoxantrone (**ELSEP®**, **NOVANTRONE®**)
Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI®**) (2007)
Fingolimod (**GILENYA®**) (2012)
Alemtuzumab (**LEMTRADA®**) (2014)

Interférons bêta (**AVONEX®**, **BETAFERON®**, **REBIF®**, **EXTAVIA®**)
Acétate de glatiramer (**COPAXONE®**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA®**) (2014)
Térfunomide (**AUBAGIO®**) (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Les traitements à venir (2016-2017 ?)

Interféron bêta-1a pegylé (PLEGRIDY®)

Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study

Peter A Calabresi, Bernd C Kieser, Douglas L Arnold, Laura J Balcer, Alexey Boyko, Jean Pelletier, Shifang Liu, Ying Zhu, Ali Seddighzadeh, Serena Hung, Aaron Deykin, for the ADVANCE Study Investigators*

1 injection sous-cutanée toutes les deux semaines

o Taux annualisé de poussées à un an

0,256 [0,206 à 0,318] dans le groupe peginterféron bêta-1a

0,397 [0,328 à 0,481] dans le groupe placebo

Soit une réduction de 36 %

o Pourcentage de patients avec une progression du handicap à un an

6,8% dans le groupe peginterféron bêta-1a

10,5% dans le groupe placebo

Soit une réduction de 38 %

Effets indésirables: syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées au point d'injection



Les traitements à venir (2016-2017 ?)

COPAXONE® 40 mg

3 injections sous-cutanées par semaine

Effets indésirables: réactions cutanées au point d'injection

Les traitements à venir (2016-2017 ?)

Daclizumab (XENAPAX®)

1 injection sous-cutanée toutes les 4 semaines
Anticorps monoclonal anti-récepteur IL2

o Taux annualisé de poussées à deux ans

Réduction de 45 % par rapport à l'Interféron bêta-1a

o Progression du handicap

Réduction de 16 % (NS)

Effets indésirables: réactions cutanées au site d'injection, élévation des transaminases, infections communes

Les traitements à venir (2016-2017 ?)

Cladribine (MOVECTRO®)

1 cure de 4-5 jours par mois sur 4 mois, puis 2 cures 1 an plus tard
Immunosuppresseur agissant surtout sur les lymphocytes

o Taux annualisé de poussées à deux ans

0,14-0.15 [0,12 à 0,17] dans les deux groupes cladribine

0,33 [0,29 à 0,38] dans le groupe placebo

Soit une réduction de 54.5 à 56.7 %

o Pourcentage de patients avec une progression du handicap à deux ans

14.7 à 15.1% dans le groupe cladribine

20.6% dans le groupe placebo

Effets indésirables: infections, cancers ?

ORIGINAL ARTICLE

A Placebo-Controlled Trial of Oral
Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis

Gavin Giovannoni, M.B., B.Ch., Ph.D., Giancarlo Comi, M.D., Stuart Cook, M.D.,
Kottil Rammohan, M.D., Peter Rieckmann, M.D.,
Per Soelberg Sørensen, M.D., D.M.Sc., Patrick Vermersch, M.D., Ph.D.,
Peter Chang, Ph.D., Anthony Hamlett, Ph.D., Bruno Musch, M.D., Ph.D.,
and Steven J. Greenberg, M.D., for the CLARITY Study Group*

Les traitements à venir (2016-2017 ?)

Ocrelizumab

1 perfusion à J1 et J15, tous les 6 mois
Anticorps monoclonal humanisé anti-CD20

Communiqué de presse du 30 juin 2015

« L'ocrelizumab de Roche a réduit significativement le nombre de poussées et la progression du handicap comparé à l'interféron bêta-1a (Rebif®) au cours de deux études de phase III menées chez des personnes atteintes de sclérose en plaques... Une étude de phase III sur la SEP primaire progressive est en cours. »

Hors AMM : rituximab (MABTHERA®)

Les traitements à venir (2016-2017 ?)

Biotine

1 comprimé matin et soir (300 mg par jour)

Vitamine B8 – coenzyme participant à la synthèse des acides gras, des glucides et des acides aminés

SEP progressive

o Pourcentage de patients avec une amélioration du handicap à un an

12.6% dans le groupe biotine

0% dans le groupe placebo

Diminution de 67% du risque de progression

Effets indésirables: aucun ? Perturbations des résultats de certains examens biologiques



Comment choisit-on un traitement de fond ?

- ✓ la forme clinique
- ✓ la sévérité de la maladie
- ✓ les risques potentiels
- ✓ les préférences du patient
- ✓ les préférences du neurologue
- ✓ un éventuel désir de grossesse



Quand change-t-on un traitement de fond ?

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



La thérapie cellulaire

Les cellules souches

**Thérapies
par cellules
souches
dans la SEP**

Rédigé en partenariat avec

MS Multiple Sclerosis Society
MS National Multiple Sclerosis Society
SCHEUREN
arsep
MS 11222711
BELL LEE SCIENCE INTERNATIONAL FEDERATION

<http://www.arsep.org/fr/171-brochures.html>

Les cellules souches – qu'est-ce que c'est ?

- ✓ Des cellules qui s'auto-renouvellent
- ✓ Des cellules qui se différencient

Les cellules souches – d'où viennent-elles ?

- ✓ Tissus adultes
- ✓ Don d'embryons (fécondation à 8 semaines)
- ✓ Foetus
- ✓ Sang du cordon ombilical

Les cellules souches – pour quoi faire ?

- ✓ Immunomodulation
- ✓ Remyélinisation

Les cellules souches

Type de cellule	Origine	Effet attendu
Cellules souches hématopoïétiques	Moelle osseuse et sang adulte. Peuvent produire toutes les cellules du sang et du système immunitaire.	Immunomodulation « Reboot » du système immunitaire <i>10 études en cours</i>
Cellules souches mésenchymateuses	Moelle osseuse, peau, graisse chez l'adulte. Peuvent produire des cellules qui aident les autres cellules souches à mieux fonctionner.	Immunomodulation <i>18 études en cours</i>
Cellules souches neurales	Cerveau adulte, fœtus. Réparent la myéline dans le système nerveux central.	Remyélinisation <i>Peuvent être stimulées par des médicaments</i> <i>1 étude en cours?</i> <i>Anti-LINGO : Phase I terminée</i>
Cellules souches embryonnaires	Embryon Peuvent produire tous les types de cellules	Immunomodulation Remyélinisation <i>Risque de tumeurs ?</i>
Cellules souches pluripotentes induites	Tissu adulte Peuvent produire tous les types de cellules	Immunomodulation Remyélinisation <i>Risque de tumeurs ?</i>



La recherche clinique en France

L'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques



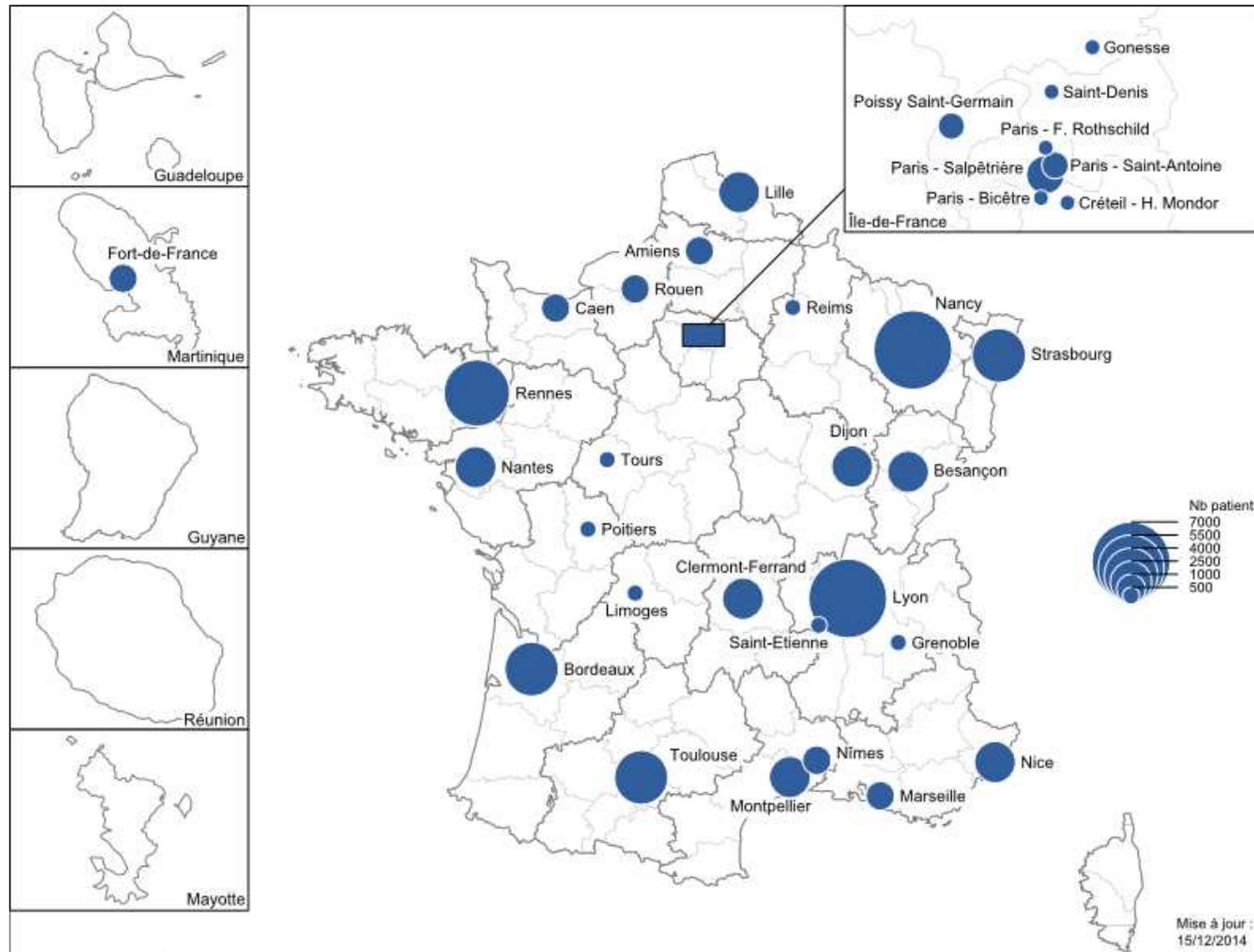
PROJET OFSEP



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

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

L'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques





Le Plan des Maladies Neuro-Dégénératives

Des mesures qui concernent la Sclérose en Plaques

* **Identification de Centres Experts**

Maximum 24 répartis sur le territoire
Utilisant la base de données EDMUS
Avenir des Réseaux ?....

* **EDMUS/OFSEP : base de données « officielle » pour la SEP**

Projet de convention avec l'Etat
Pour un accès par les ARS et l'Etat
Outil d'aide au pilotage des politiques publiques

www.rhone-alpes-sep.org



RESEAU
RHONE-ALPES
— SEP —

ACCÈS PROFESSIONNEL

Rechercher...

RECHERCHE

TAILLE DU TEXTE : + -

LE RÉSEAU
Découvrez-nous

LA MALADIE
Les traitements

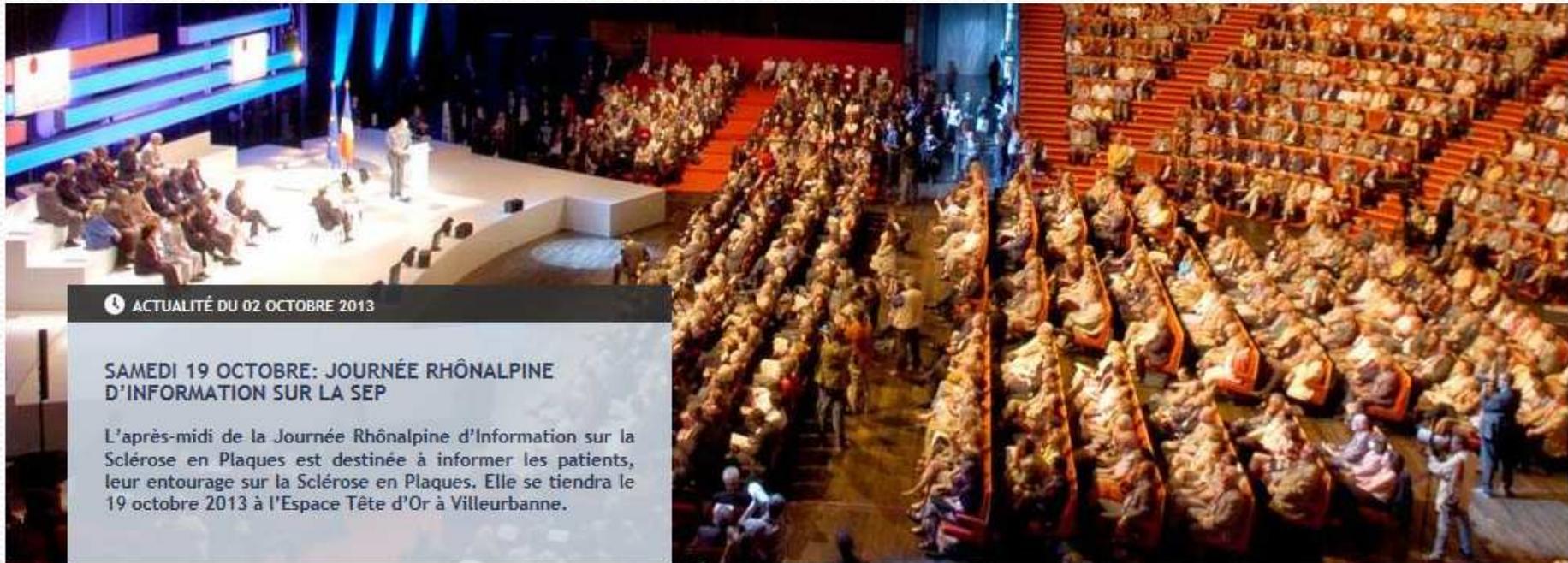
FORMATIONS
Réunions

ACTUALITÉS
& Évènements

STRUCTURES
Liste des acteurs

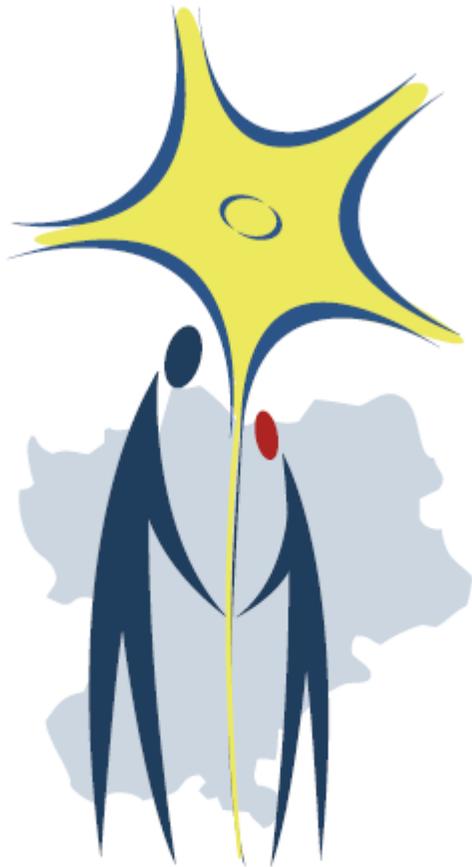
QUESTIONS
Réponses

CONTACT
& Accès



Les intervenants de la table ronde et des ateliers

Les associations



RESEAU
RHÔNE-ALPES
— SEP —



Les laboratoires

