Ecole de la SEP – Session 2015
Rhône-Alpes

La sclérose en plaques :

les traitements

Dr Géraldine ANDRODIAS, Dr Françoise DURAND-DUBIEF
Service de Neurologie A et Réseau Rhône-Alpes SEP
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer - Lyon

Les traitements de la SEP

1. **Traitement des poussées**
2. **Traitement de fond**
3. **Traitement des symptômes**

Traitement des poussées

- Fonction de la gêne fonctionnelle engendrée par la poussée
  - ✓ Soit abstention thérapeutique
  - ✓ **Soit « flash » de méthylprednisolone**

    1 gramme de SOLUMEDROL® IV par jour pendant 3 jours

    Relais per os +/-

    CORTANCYL® 20 mg, SOLUPRED® 20 mg, MEDROL® 16 mg
    3 comprimés le matin pendant 3 jours
    2 comprimés le matin pendant 3 jours
    1 comprimé le matin pendant 3 jours

- Le flash de corticoïdes permet une récupération plus rapide, mais pas meilleure à moyen ou long terme. Ce n'est pas une urgence thérapeutique.

Traitement des poussées

- Possibilité de réaliser le flash de corticoïdes **à domicile**
  - Si 1er flash réalisé en milieu hospitalier
  - En l'absence de contre-indication

- *Possibilité d'administration **par voie orale ?** Etude COPOUSEP (2014)*

Les traitements de la SEP

1. **Traitement des poussées**
2. **Traitement de fond**
3. **Traitement des symptômes**

Traitement de fond

Objectifs

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

Les formes évolutives

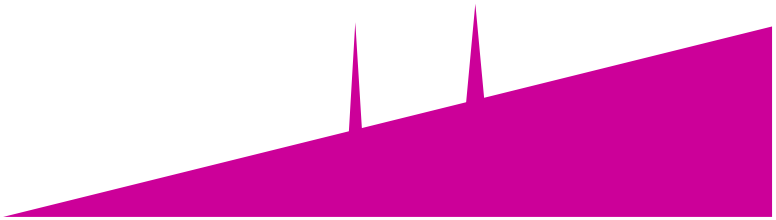
85%

Forme rémittente

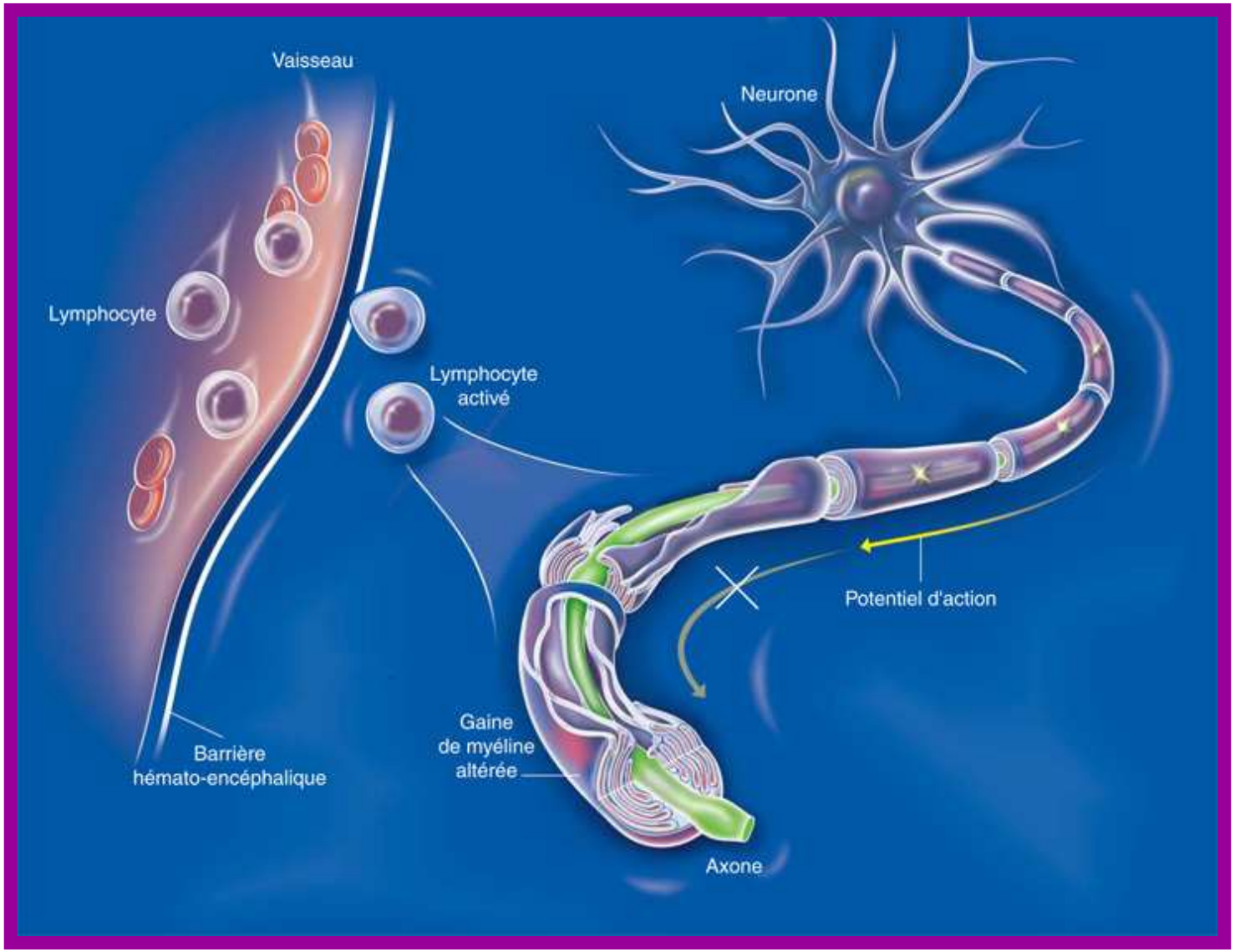
Forme secondairement progressive

15%

Forme progressive d'emblée

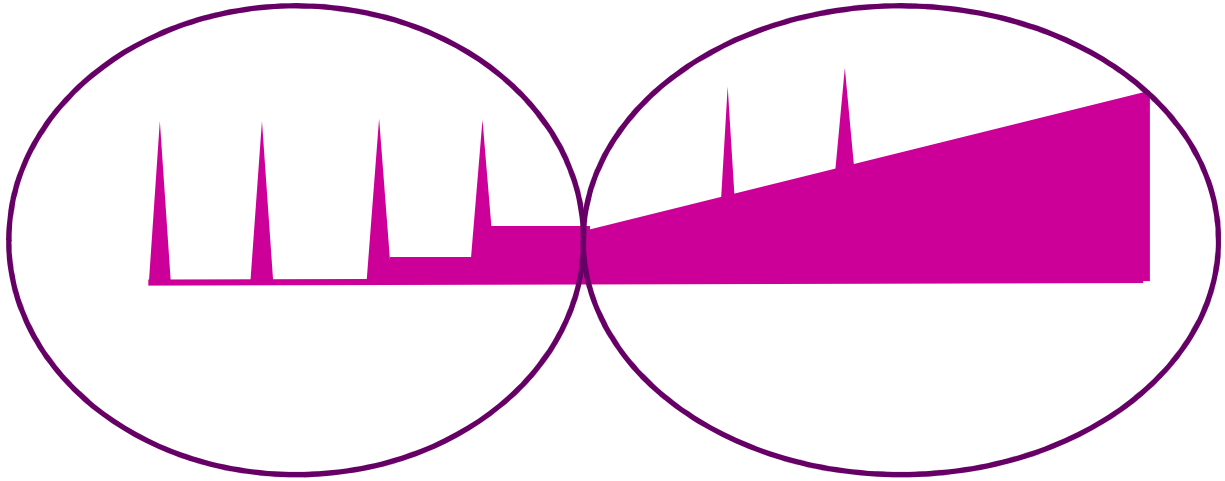


Quelles cibles pour les traitements ?



RESEAU RHONE-ALPES SEP

Quelles cibles pour les traitements ?



Poussées

Inflammation aigue focale

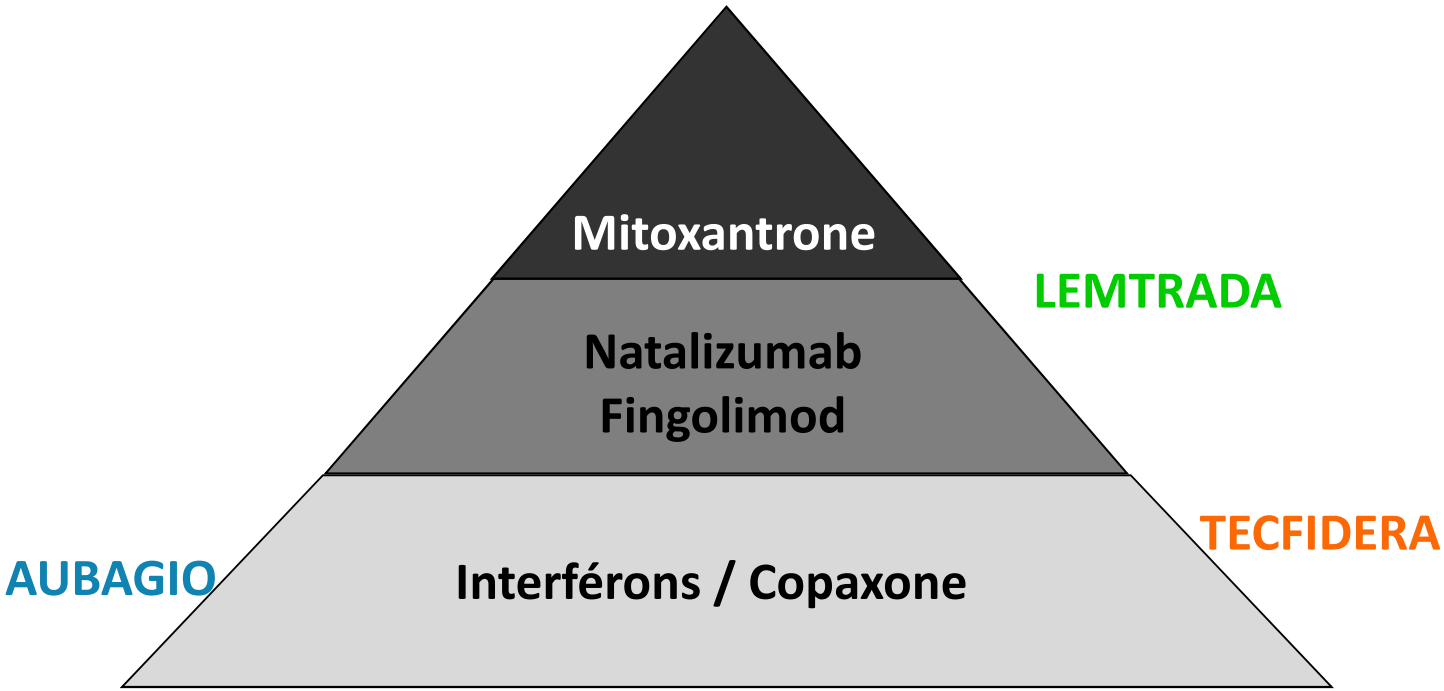
Démyélinisation

Progression

Neurodégénérescence

Inflammation diffuse

Les traitements de fond en 2015



Les traitements de première ligne

Immunomodulateurs

Interférons ß

BETAFERON® (IFNβ1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

AVONEX® (IFNβ1a) : 30 µg, IM, 1 fois par semaine

REBIF® (IFNβ1a) : 22 ou 44 µg, SC, 3 fois par semaine

EXTAVIA® (IFNβ1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées

Diminution très significative de l'activité IRM

Effet plus discutable sur le handicap

EI : **syndrome pseudo-grippal, réactions cutanées** au point d'injection surtout avec les formes SC. Leucopénie, augmentation des transaminases.

CI : dépression, épilepsie non contrôlées

Les médicaments disponibles

Immunomodulateurs

Acétate de glatiramere (COPAXONE®)

- 20 mg, SC, 1 fois par jour
- Réduction de **30 à 40% de la fréquence des poussées** à 2 ans
- EI : **réactions cutanées** aux points d'injection, lipodystrophie, sensation de striction thoracique (rare), allergie.

Les médicaments disponibles

Teriflunomide - Aubagio ®

- **Mécanisme d'action : immunosuppresseur sélectif**
  - Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydrorotate déhydrogénase = enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines.
  - Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B activés

- **Données d'efficacité :**
  - **Réduction de 30-35% du taux de poussées** par rapport au placebo
  - Réduction de 30% de la progression du handicap
  - Réduction de 80% du nombre de nouvelles lésions T2 / lésions rehaussées après injection sur l'IRM

Les médicaments disponibles

Teriflunomide - Aubagio ®

- **Effets secondaires :**
  - Alopécie (15% des patients; arrêt du traitement 1,4%; spontanément résolutive)
  - Nausées, diarrhées
  - HTA
  - Infections ORL
  - Leucopénie, lymphopénie
  - Cytolyse hépatique
  - Tératogénicité potentielle

Teriflunomide - Aubagio ® en pratique

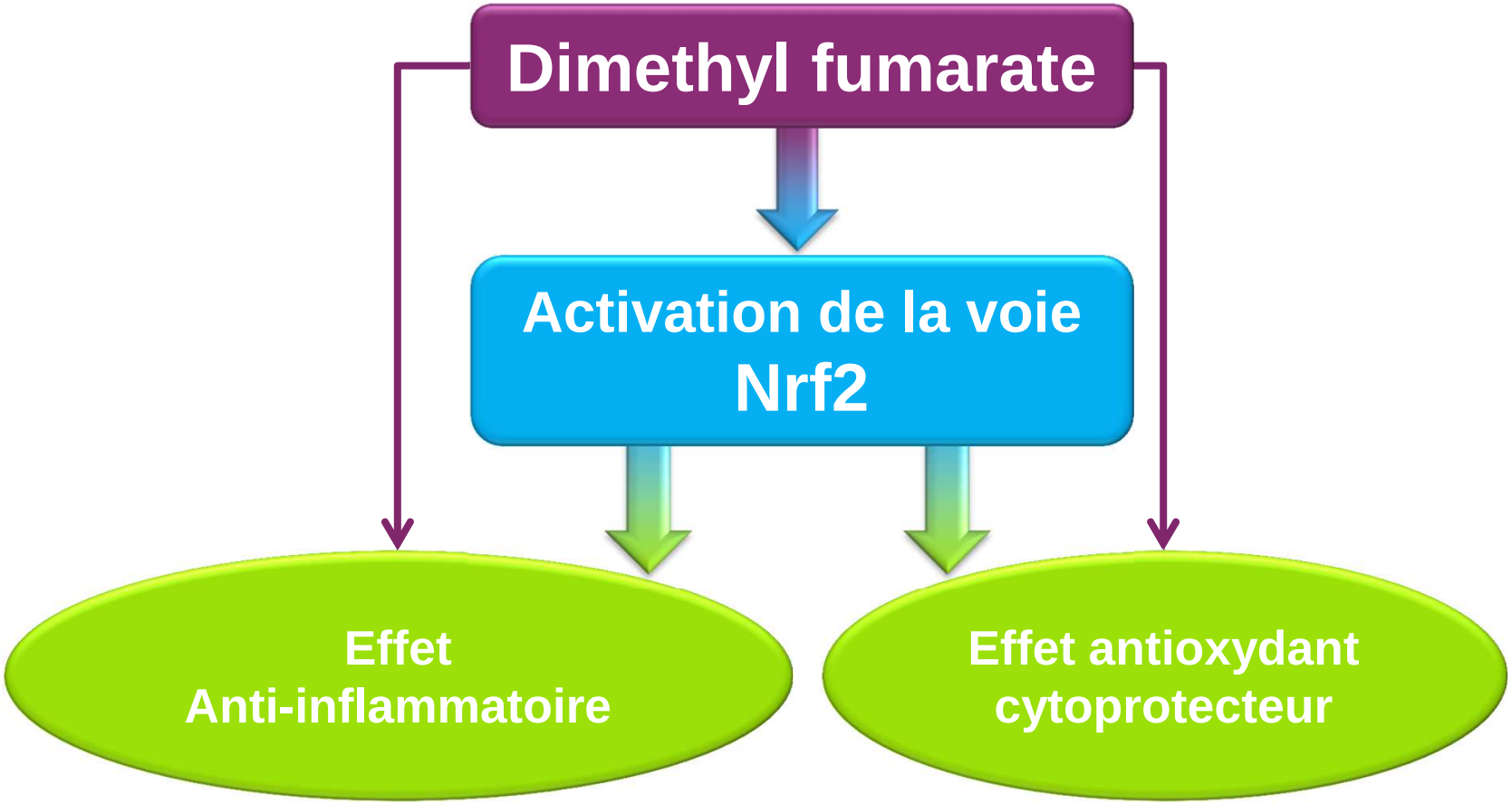
AMM : traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de SEP

Un comprimé de 14 mg par jour

Précautions d'emploi
Bilan pré-thérapeutique : Béta HCG, Bilan hépatique, NFS, TA **Surveillance biologique** Bilan hépatique /15 jours pendant 6mois NFP **Tératogénicité prolongée** jusqu'à 2 ans **CONTRACEPTION++++** **Chélation** Questran 2 sachets x 3/ j pdt 11 jours Dosage < à 0.02 mg/l à deux reprises Demi-vie : 19 jours Élimination théorique en 3.5 mois, en moyenne 8 mois

Les médicaments disponibles

Diméthylfumarate - Tecfidera ®



Les médicaments disponibles

Diméthylfumarate - Tecfidera ®

- **Données d'efficacité :**
  - **53% de réduction du taux de poussées** par rapport au placebo
  - 38% de réduction du risque de progression du handicap
  - 85% de réduction du nombre de nouvelles lésions T2 sur l'IRM

Diméthylfumarate - TECFIDERA

Effets secondaires

Évènements les plus fréquents (rapportés avec une incidence ≥ 10%)

	Tecfidera	Placebo
Affections vasculaires		
Bouffées congestives	**34%**	**4%**
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	**14%**	**10%**
Nausées	**12%**	**9%**
Douleurs abdominales hautes	**10%**	**6%**

Diméthylfumarate - TECFIDERA

Effets secondaires

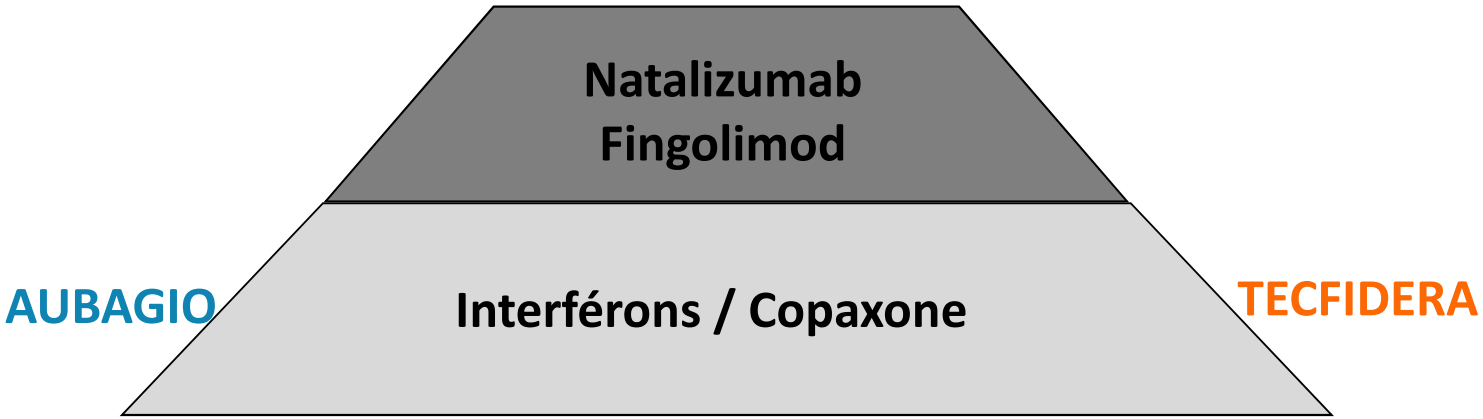
- Cytolyse hépatique
- Protéinurie ?
- **Lymphopénie**
  - en moyenne diminution de 30% du taux de lymphocytes
  - essais thérapeutiques : incidence similaire des infections (58 % placebo versus 60 % DMF) et des infections graves (2% placebo versus 2 % DMF) …
  - 1 cas de LEMP post-commercialisation dans un contexte de lymphopénie prolongée

TECFIDERA en pratique

- **AMM :** traitement des **patients adultes** atteints de **sclérose en plaques** de forme **rémittente** récurrente.
- Posologie : 1 cp de 240 mg matin et soir
- Pendant les repas (riches en graisse)
- Augmentation progressive de la posologie
- Aspirine pour réduire bouffées congestives
- Surveillance : NFP, bilan hépatique, fonction rénale
- Pharmacie hospitalière uniquement (« en l'absence d'autre alternative »)
- Contraception efficace

Les traitements de fond en 2015

Les traitements de fond en 2015



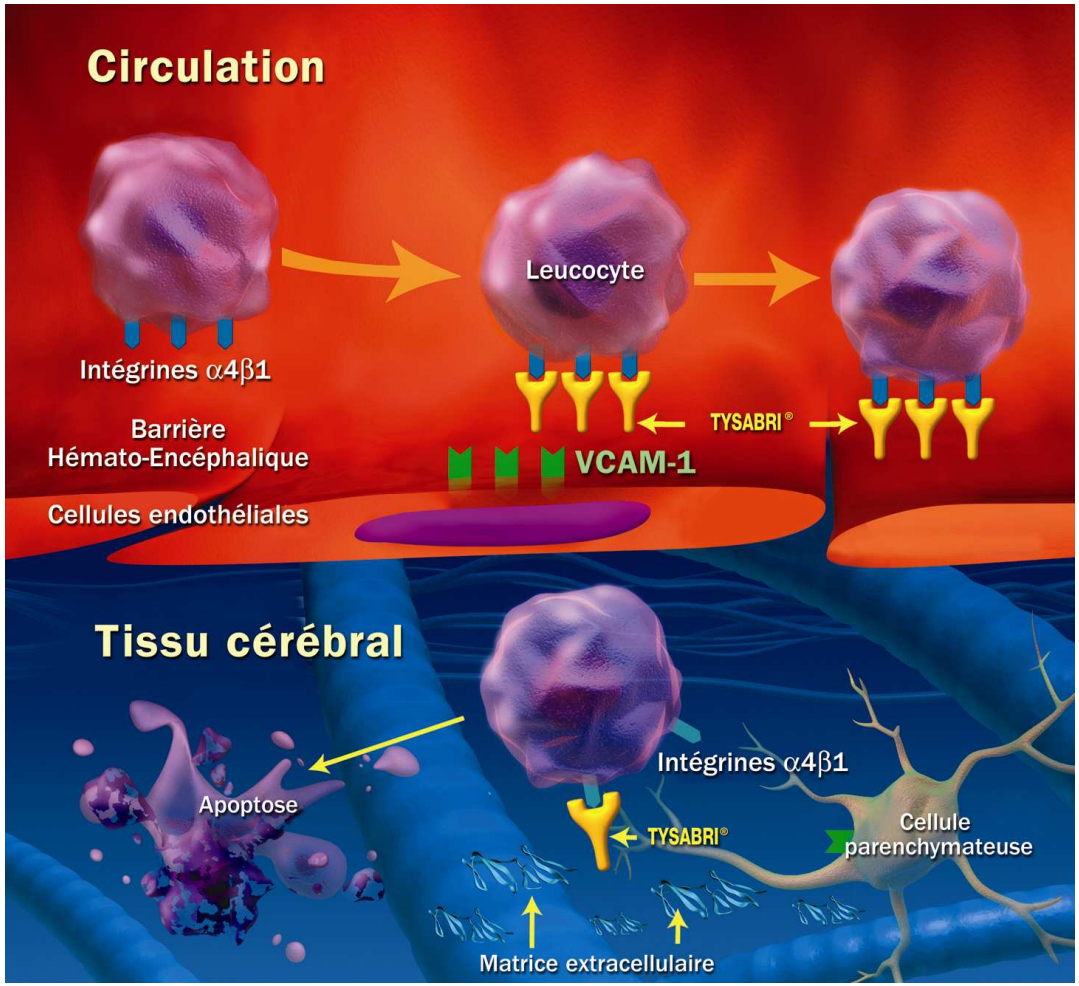
Les traitements de deuxième ligne

Pour SEP d'emblée très active ou ayant fait une poussée sous Interféron ou Copaxone

- **TYSABRI®** : une perfusion par mois disponible depuis 2007
- **GILENYA®** : un comprimé par jour disponible depuis 2012

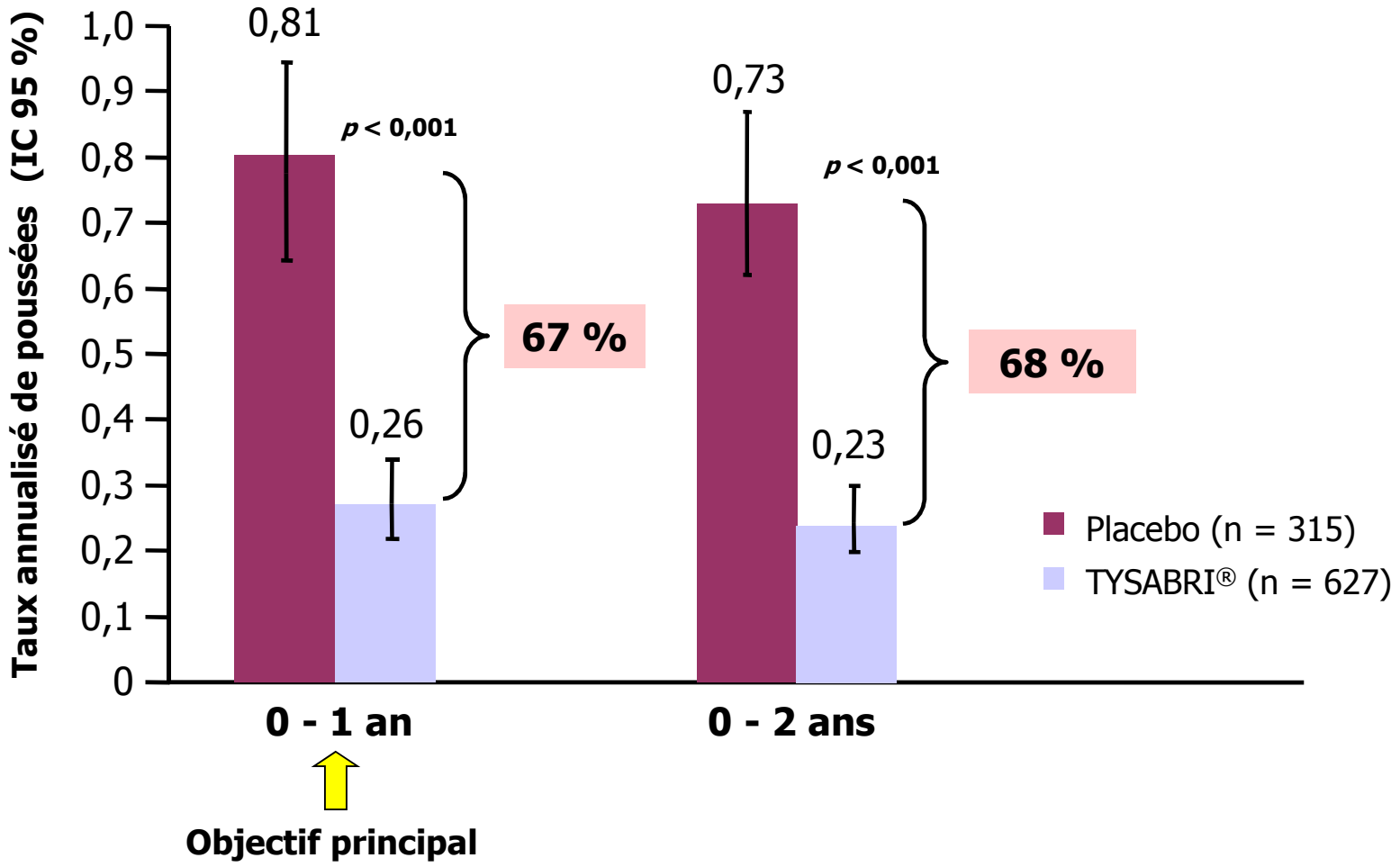
Natalizumab

Natalizumab (Tysabri®)



Natalizumab – Efficacité

Taux annualisé de poussées



Natalizumab (Tysabri®)

- **Modalités d'administration :**
  - ☐ 1 perfusion intraveineuse /4 semaines en milieu hospitalier
  - ☐ Surveillance risque d'allergie (2e et 3e perfusions surtout)
  - ☐ Excellente tolérance
  - ☐ **Risque de LEMP : LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive**

Risque global à 3/1000 patients traités

Stratification du risque

- En fonction de :
  - **Sérologie JC**
  - **Durée d'exposition au traitement (>2ans)**
  - **Antécédent de traitement immunosuppresseur**

- **Sérologie JCV** pour détecter les patients exposés au virus, disponible depuis Juin 2011 en France. Patient JC + **= 55 %**
- **Patient séro JC - : pas de risque de LEMP**
- **Patient JC + : risque > à 4/1000**

Fingolimod

Fingolimod (Gilenya®)

Nouvelle classe thérapeutique dans la SEP

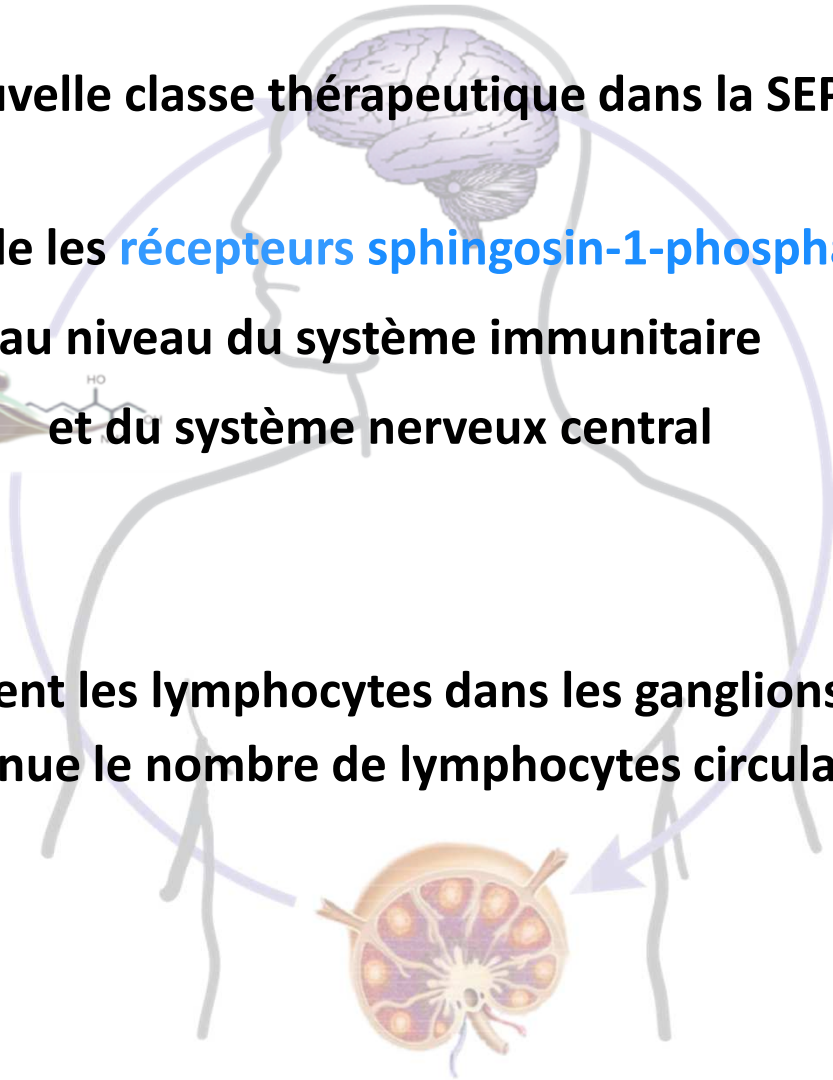
Module les récepteurs sphingosin-1-phosphate

au niveau du système immunitaire

et du système nerveux central

Retient les lymphocytes dans les ganglions

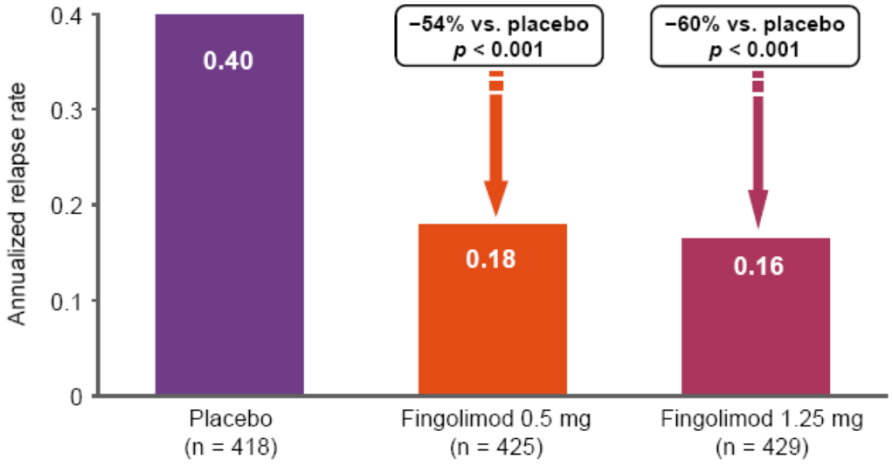
et diminue le nombre de lymphocytes circulants



Fingolimod – Efficacité

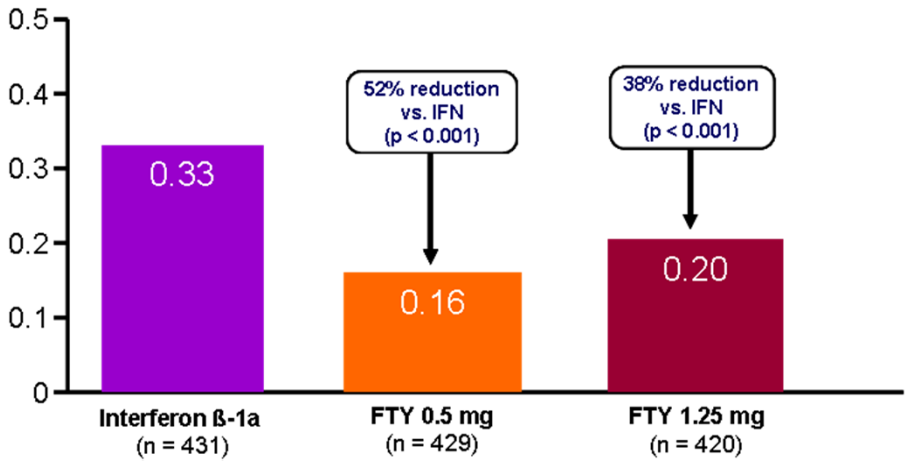
Taux annualisé de poussées

FREEDOMS (24 mois)



ITT population, Negative binomial regression model adjusted for treatment group, country, number of relapses in previous two years and baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) as covariates

TRANSFORMS (12 mois)



Fingolimod (Gilenya®)

Effets secondaires :

Bradyarythmie,

Consécutifs à 1ère administration Gilenya®

HTA

Transaminases Hépatiques

Ophtalmologique : Oedème Maculaire

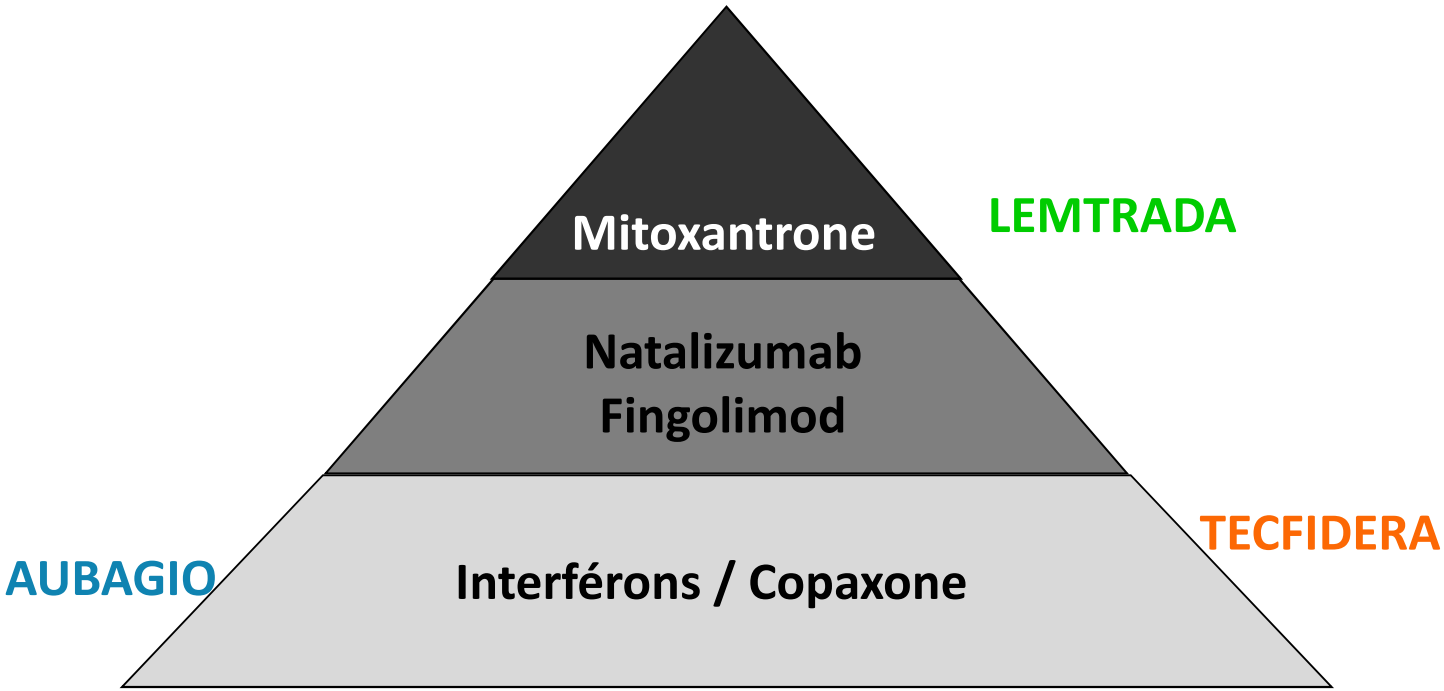
Très rare à 0.5 mg (0.4%), dose dépendant

Infections

herpès généralisé
1 cas de réactivation varicelle

Lymphopénie, leucopénie

Les traitements de fond en 2015



Mitoxantrone (ELSEP)

Chimiothérapie IV : une perfusion par mois pendant 6 mois

Pour les **SEP agressives** rémittentes ou secondairement progressives (2003) :

- 2 poussées avec séquelles dans l'année précédente et au moins une lésion inflammatoire active à l'IRM
- Aggravation rapide du handicap et au moins 1 lésion inflammatoire active à l'IRM

Risques **+++** : Toxicité cardiaque, Leucémie aiguë retardée, tératogène

Alemtuzumab (Lemtrada®)

Ac anti CD 52 : déplétion lymphocytaire T (CD3) et B (CD 19) puis repeuplement

Efficacité/Essais

Phase II : ≥2 poussées/2 ans - Vs Rebif 44
Taux de poussées à 2 ans: 0.10 vs 0.36, p<0.001

Phase III : à 2 ans
CARE MS I (naif): Alemtuzumab vs Rebif 44

CARE MS II (echec 1ère ligne): Alemtuzumab vs Rebif 44

TAP: - 49 à 54 % /groupe Rebif 44

Tolérance

Réactions liées à la perfusion et syndrome de relargage cytokinique :

céphalées, éruptions cutanées, fièvre…
graves chez 3 % des patients : hypoTA, nausée, gêne thoracique.

Infections 71 %

Rhino , respiratoire,urinaire, zona (3%), VZV, HPV, candidose 12%. Graves dans 2.7 %

Maladies auto-immunes : retardées
Troubles thyroïdiens : 36%
Thrombopénie AI 1 %
Néphropathie 0,3 %

Contraception pdt 4 mois après cure

LEMTRADA® 12 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12

AMM pour le traitement des SEP RR actives cliniquement ou radiologiquement

Commercialisation 2015 ?

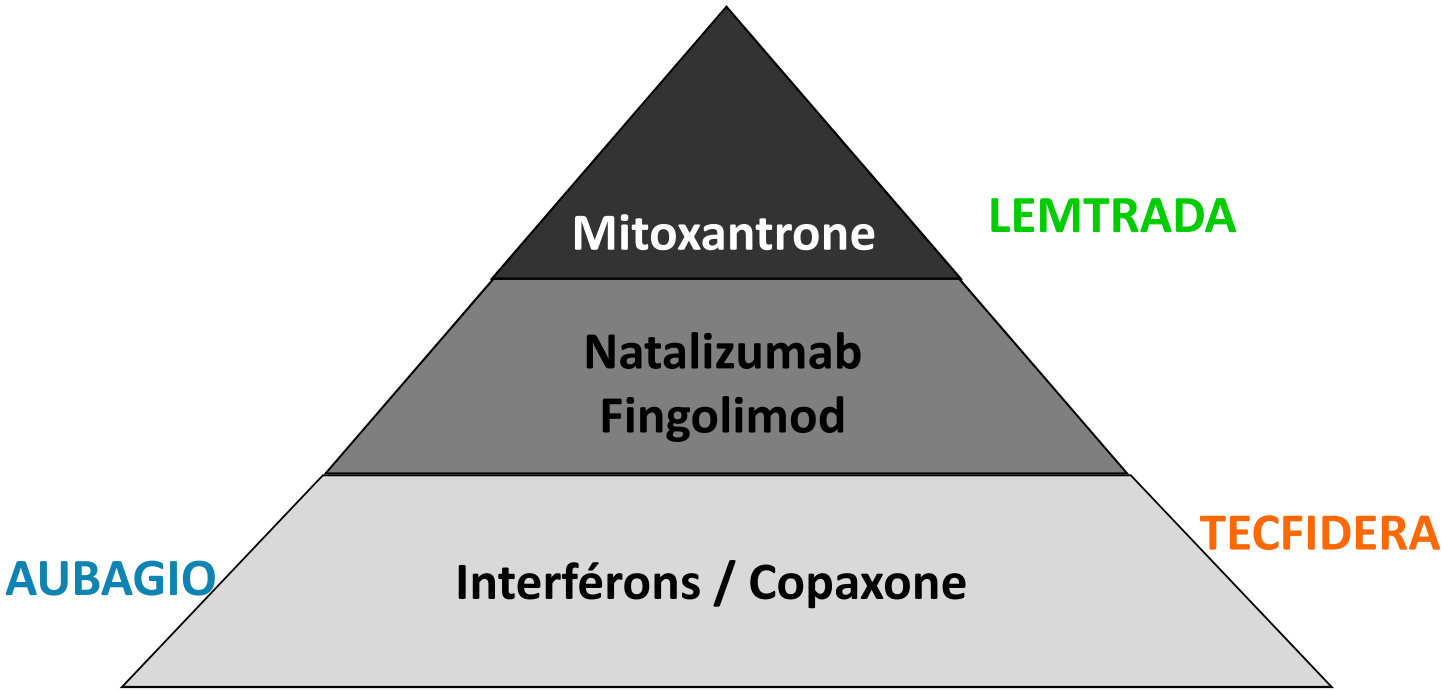
TTT de fond et formes secondairement progressives

- **AMM** pour BETAFERON , EXTAVIA et REBIF
- MITOXANTRONE pour les formes les plus sévères
- **Hors AMM** CELLCEPT, METHOTREXATE, ENDOXAN
- Effet persistant sur les poussées s'il y en a
- Effet discutable sur le handicap, résultats contradictoires
- Bolus mensuels de corticoïdes

TTT de fond et formes progressives d'emblée

- **Hors AMM** : immunosuppresseurs per os ou IV
- Bolus mensuels de corticoïdes

Les traitements de fond en 2015



Traitements de fond

RESEAU
RHONE-ALPES
SEP

Quel traitement pour quel patient ?

Le choix est fonction :

- du stade de la maladie
- de l'évolutivité de la maladie
- des directives officielles
- des préférences du médecin
- des préférences du patient

RESEAU
RHONE-ALPES
SEP

Réunions de concertation SEP

RESEAU
RHONE-ALPES
SEP

Objectifs :

- Discuter de dossiers difficiles
- Diagnostic, traitements

Exemple d'actualité : CAT chez les patients traités par TYSABRI ayant une sérologie JCV positive

Les traitements de la SEP

1. **Traitement des poussées**
2. **Traitement de fond**
3. **Traitement des symptômes**

Traitement des symptômes

- **Spasticité**
  - LIORESAL®, DANTRIUM®, benzodiazépines
  - *SATIVEX 2015*
  - Kinésithérapie

- **Troubles sensitifs, douleurs :** antidépresseurs, antiépileptiques

- **Troubles urinaires**
  - Hyperactivité vésicale : CERIS®, DITROPAN®, Vesicare®
  - Hyperactivité du sphincter : XATRAL®, OMIX®, JOSIR®
  - Autosondages urinaires
  - Traitement des infections urinaires symptomatiques

Traitement des symptômes

- **Constipation**

  Conseils hygiéno-diététique (boissons suffisantes, régime riche en fibres)
  Laxatifs : DUPHALAC®, MOVICOL®, FORLAX®.
  Suppositoires : EDUCTYL®
  Irrigation transanale PERISTEEN

- **Troubles sexuels**

  VIAGRA®, CIALIS®, LEVITRA®

  Injections intra-caverneuses : EDEX®

- **Fatigue**

  amantadine (MANTADIX®)

  anti-dépresseurs

  rééducation/réentraînement à l'effort

  Thérapies cognitovo-comportementales, méditation…

Traitement symptomatique de la SEP en 2013
Fampridine - Fampyra®

Inhibiteur des canaux potassiques.
Prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action.
Amélioration de la conduction dans le système nerveux central.

Efficacité/Essais

Pour les patients avec des troubles de la marche

Critère principal :

% de patients présentant une amélioration de la marche confirmée (T25FW)

Tolérance

Abaissement du seuil épileptogène.

Administration avec prudence chez les patients présentant des **troubles du rythme cardiaque**

Paresthésies, majoration des douleurs, vertiges, céphalées, insomnie, anxiété

Contre-indications

Patients épileptiques ou ATCD d'épilepsie

Insuffisance rénale légère, modérée et sévère

Fampridine - Fampyra®

En pratique

2 cp par jour, espacées de 12h entre chaque prise et en dehors des repas.

Prescription initiale par un neurologue

Après vérification de la fonction rénale

Période d'essai de 14 jours.

Une épreuve de marche chronométrée

En l'absence d'amélioration mesurée ou rapportée par le patient, il convient **d'interrompre le traitement par Fampyra®**.

Nouveau traitement symptomatique de la SEP en 2015
Dérivé cannabinoïde- Sativex®

Nouveau traitement symptomatique de la SEP en 2015
Dérivé cannabinoïde- Sativex®

- Mélange de deux extraits de cannabis

- **AMM dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et qui sont répondeurs à un traitement initial.**

- Pulvérisation buccale

- Période de titration

- ***Date de commercialisation ?***

L'Education Thérapeutique du Patient

- **Définition (OMS 1996, reprise par l'HAS) :** *« L'Éducation Thérapeutique des Patients (ETP) vise à les aider* ***à acquérir ou maintenir les compétences*** *dont ils ont besoin pour* ***gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique*** *»*

- **Objectifs pour le patient :**
  - ❑ S'approprier des **connaissances sur la maladie** et les traitements
  - ❑ D'adhérer au traitement et de renforcer ses comportements d'**observance**
  - ❑ D'adopter des **comportements de santé**
  - ❑ D'acquérir des **compétences d'auto-soins**
  - ❑ D'acquérir des **stratégies d'adaptation psychologique** (communication avec l'entourage, gestion du stress…)
  - ❑ De connaitre les différentes **démarches administratives** et sociales

Programme d'éducation thérapeutique Act'SEP

Quand?

1. Lors de la dernière consultation, votre neurologue vous a confirmé le **diagnostic de Sclérose en Plaques** (SEP) rémittente et a envisagé la mise en place d'un **traitement de fond.**

2. Vous souhaitez être aidé à **acquérir des connaissances et des compétences** pour **mieux gérer la maladie** au quotidien.

3. Vous pouvez alors **parler à votre neurologue** de votre souhait de participer au programme Act'SEP et **contacter le Réseau Rhône-Alpes SEP** pour plus d'informations.

Comment?

Réseau Rhône-Alpes SEP
Service de Neurologie A
G.H.E. - Hôpital Neurologique
59 Boulevard Pinel
69677 Bron Cedex

Téléphone
du lundi au vendredi de 8h à 16h30
fermé le mercredi après-midi
04 72 68 13 14

Email
infirmiere@rhone-alpes-sep.org
psychologue@rhone-alpes-sep.org

Informations
disponibles sur notre site internet
www.rhone-alpes-sep.org

C'est quoi l'éducation thérapeutique du patient?

> **C'est un droit. La loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires** (loi HPST du 21 juillet 2009) a introduit l'Education Thérapeutique du Patient (ETP) pour les patients atteints de maladie chronique par son article 84 dans le droit français.

> **C'est un programme d'acquisition et de maintien de connaissances et de compétences** qui permettent d'apprendre à mieux gérer la maladie au quotidien.

> **C'est un programme dispensé par une équipe pluridisciplinaire spécialisée** et accréditée par l'Agence Régional de Santé (ARS).

> **Les séances sont choisies en fonction de vos besoins,** lors d'un bilan individualisé avec un professionnel. Les séances sont individuelles et/ou collectives.

> **C'est un programme gratuit** qui s'adresse aux personnes atteintes d'une maladie chronique.

Programme d'éducation thérapeutique du patient Act'SEP

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Vous venez d'apprendre le diagnostic de Sclérose en Plaques rémittente et vous allez débuter un traitement de fond ? Vous pouvez vous inscrire au programme Act'SEP

1. La reprise de l'annonce du diagnostic
2. Le diagnostic éducatif
   Une rencontre privilégiée avec un professionnel de santé spécialisé, pour mieux comprendre vos besoins et vos attentes.
3. Le contrat éducatif
   Un échange pour se mettre d'accord sur les connaissances et les compétences à acquérir. Un planning des ateliers à réaliser.
4. Les séances d'apprentissage
   Des ateliers individuels et collectifs.
5. Le bilan
   Une évaluation des connaissances et des compétences acquises.

Des ateliers pour quoi faire ?

ateliers individuels **r apprendre à bien er les traitements**

Des **ateliers en petits groupes** pour apprendre à bien **s'alimenter**, à **faire du sport** et à **gérer la fatigue**

Des **ateliers individuels** pour parler de son **couple**, de ses **projets de grossesse**, de sa **sexualité**

ateliers individuels r apprendre à mmuniquer avec son ourage, ses enfants

Des **ateliers individuels** pour savoir comment **reconnaître et mieux gérer les poussées**

Des **ateliers individuels** pour réfléchir à sa **situation professionnelle**

Des **ateliers en petits groupes** pour améliorer et augmenter mes **connaissances sur la maladie**, mais aussi **partager mes expériences** avec mes proches et d'autres malades

Des **ateliers individuels** pour mieux **comprendre mes droits, mes devoirs,** mes **démarches administratives**

Des **ateliers individuels** pour apprendre des techniques de **gestion des émotions**

Des **ateliers en petits groupes** pour apprendre à **mieux communiquer** avec le **monde médical**

Des **ateliers en petits groupes** pour apprendre à mieux **comprendre le sens que prend la maladie pour chacun**

Des **ateliers individuels** pour apprendre à **mieux gérer les symptômes** et les **effets secondaires** des traitements

LES REALISATIONS DU RÉSEAU POUR LES PATIENTS

CONSULTATION D'ANNONCE DU DIAGNOSTIC

Neurologue libéral ou hospitalier, Médecin traitant

CONSULTATION POST-ANNONCE DU DIAGNOSTIC

Infirmière d'Education Thérapeutique du Patient

CONSULTATION DE DIAGNOSTIC EDUCATIF

Infirmière d'Education Thérapeutique du Patient et Psychologue

CONSULTATION INITIALE

Infirmière d'Education Thérapeutique du Patient et Psychologue

Gestion des traitements de fond

Gestion des traitements symptomatiques

Groupe social

Dépistage des symptômes invisibles

Adaptation Psychologique

(Affirmation de soi, communication à l'entourage, gestion des émotions, vie de couple/intimité)

Problématiques sociales et professionnelles

Sessions de groupe

(Ecole de la SEP, Session Act'SEP)

CONSULTATION DE SUIVI (A 3 mois)

Infirmière d'Education Thérapeutique du Patient et Psychologue

CONSULTATION DE SUIVI (A 6 mois)

Infirmière d'Education Thérapeutique du Patient et Psychologue

Les traitements à venir

RESEAU
RHONE-ALPES
SEP

Comment naît un nouveau médicament ?

• **Phase expérimentale** en laboratoire, puis en expérimentation animale sur les souris, rats, lapins, etc.

= Recherche fondamentale

• **Phase d'essais thérapeutiques** chez l'Homme
Conditions rigoureuses de sécurité, qualité, éthique

= Recherche clinique

4 phases successives

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Qu’est-ce qu’un essai thérapeutique ?

Tout nouveau traitement doit répondre à deux critères fondamentaux :

- **ne pas nuire** : sa tolérance doit être acceptable pour le malade

- **apporter un bénéfice** : il doit avoir fait la preuve d'une réelle efficacité clinique.

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Qu’est-ce qu’un essai thérapeutique ?

C'est l'**évaluation** d'un **nouveau type de traitement** (médicament ou méthode thérapeutique) dans des **situations précises** (forme clinique, stade de la maladie, traitements déjà reçus, état du patient, etc.), dans le but **d'apporter un bénéfice au malade** à qui on le propose.

RESEAU
RHONE-ALPES
SEP

Qu’est-ce qu’un essai thérapeutique ?

PHASE I : cette molécule est-elle bien supportée par l’Homme ?

On étudie sa **tolérance**

Etablissement **doses**, **modalités d'administration** (injection, perfusion, durée de la perfusion, rythme, etc.), inconvénients et contre-indications éventuelles du produit.

Cette phase est réalisée chez des **volontaires sains** ou des **malades**.

PHASE II : quels sont les bons et les mauvais effets de cette molécule?

Cette phase consiste à évaluer l'**efficacité** du traitement sur l'évolution de la maladie, tout en continuant à en surveiller les **effets indésirables potentiels**.

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Qu’est-ce qu’un essai thérapeutique ?

PHASE III : ce médicament est-il vraiment efficace ?

Lorsqu’un traitement a pu ainsi apporter des bénéfices confirmés, il reste à **le situer par rapport aux méthodes de référence** habituellement prescrites. Laquelle est la plus efficace, la mieux tolérée ?

Quand il n’y a pas de traitement de référence, il faut tout de même montrer que le traitement est plus efficace que l’absence de traitement, dans les mêmes conditions d’utilisation.
On utilise alors un **placebo**.

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Qu’est-ce qu’un essai thérapeutique ?

PHASE IV : ce médicament n’a-t’il pas d’autres effets indésirables dans la population générale ?

Ces études consistent à suivre la **pharmacovigilance**, c’est-à-dire la déclaration de tout effet anormal, inattendu ou tardif dû à l'administration d'un médicament.

Ils permettent ainsi d'étudier une vaste population qui utilise le médicament.

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Search of: multiple sclerosis - Results on Map - ClinicalTrials.gov - Microsoft Internet Explorer fourni par les HCL

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?

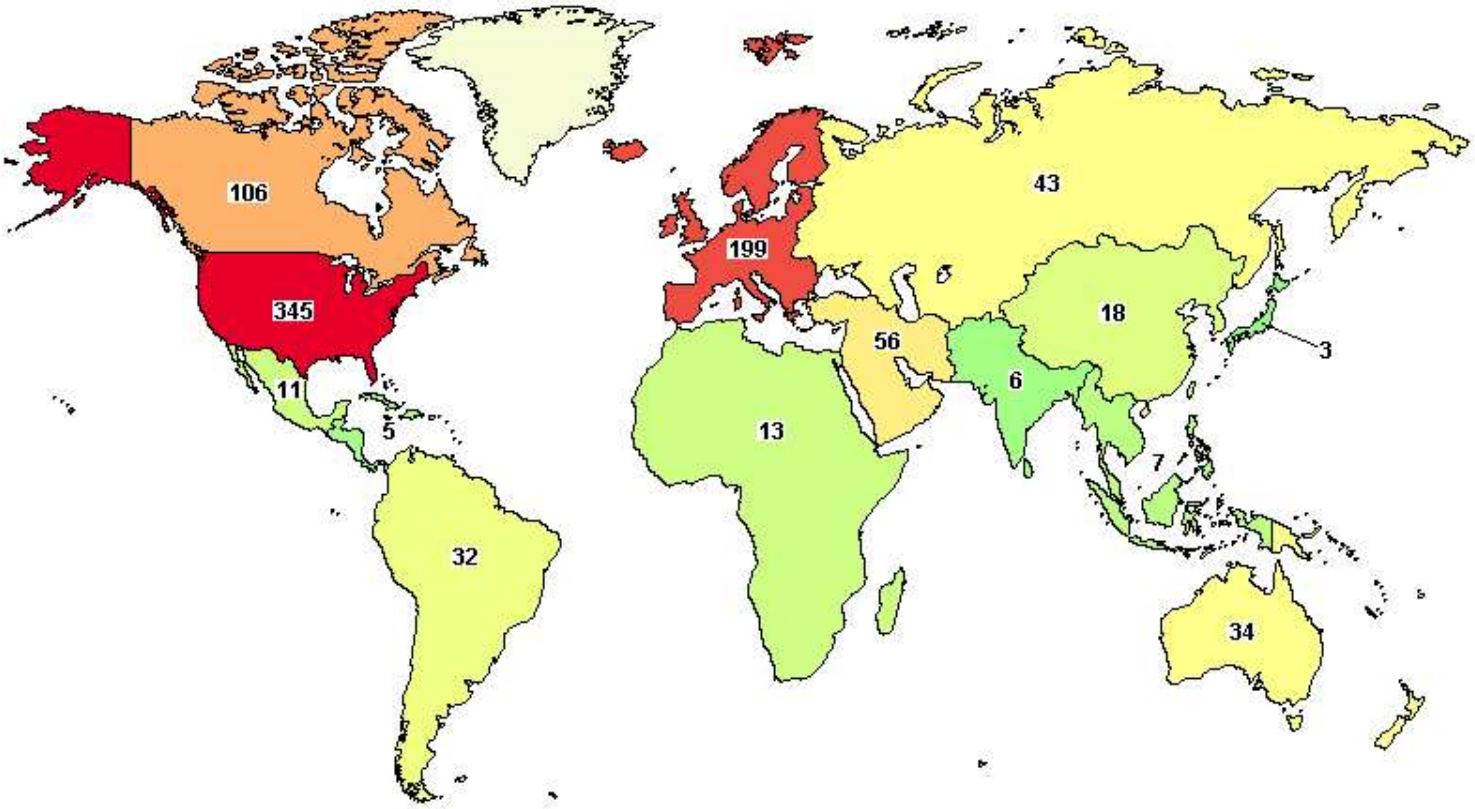
Précédente Rechercher Favoris Média

Adresse http://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?term=multiple+sclerosis OK Liens

List Results | Refine Search | Results by Topic | Results on Map | Search Details

Map of 612 studies found by search of: multiple sclerosis

Click on the map below to show a more detailed map (when available) or search for studies (when map not available).



Colors indicate number of studies with locations in that region

Least — Most

Labels give exact study count

http://clinicaltrials.gov

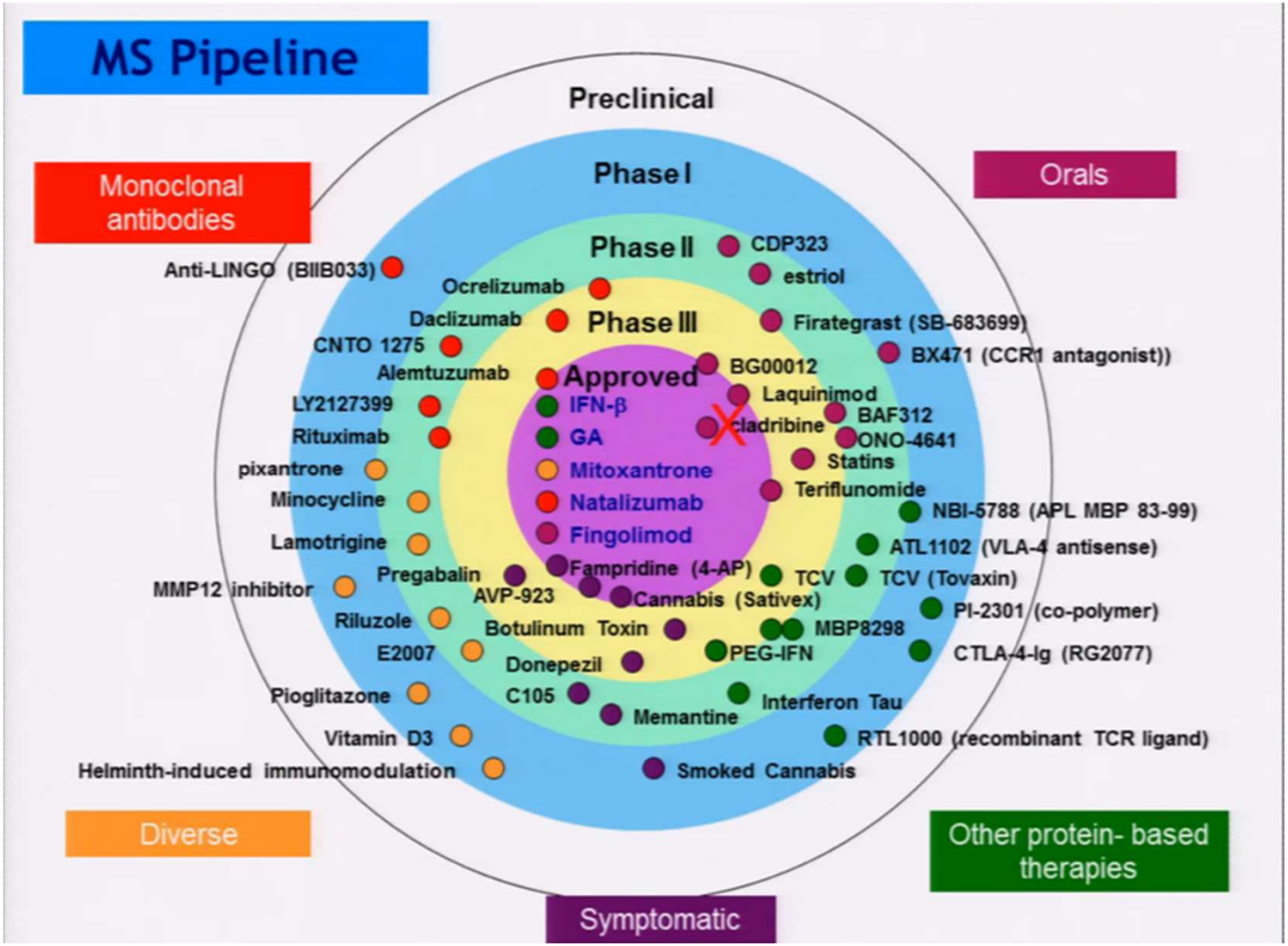
Terminé Internet

Démarrer | Boîte de récepti... | Search of: mu... | F:\Sandra\Diapos | 2010.06.05 Lyo... | Liens | 09:34

Les traitements en développement

RESEAU
RHONE-ALPES
SEP

Médicament en développement



RESEAU RHONE-ALPES SEP

Laquinimod

Immunomodulateur. Suppression de la réponse pro-inflammatoire des lymphocytes T. Diminution de l'accumulation de monocytes pro-inflammatoires et l'activation des macrophages/microglie au sein du système nerveux central

Efficacité/Essais

phase III, ALLEGRO
0.6 mg/j vs placebo

TAP -23%

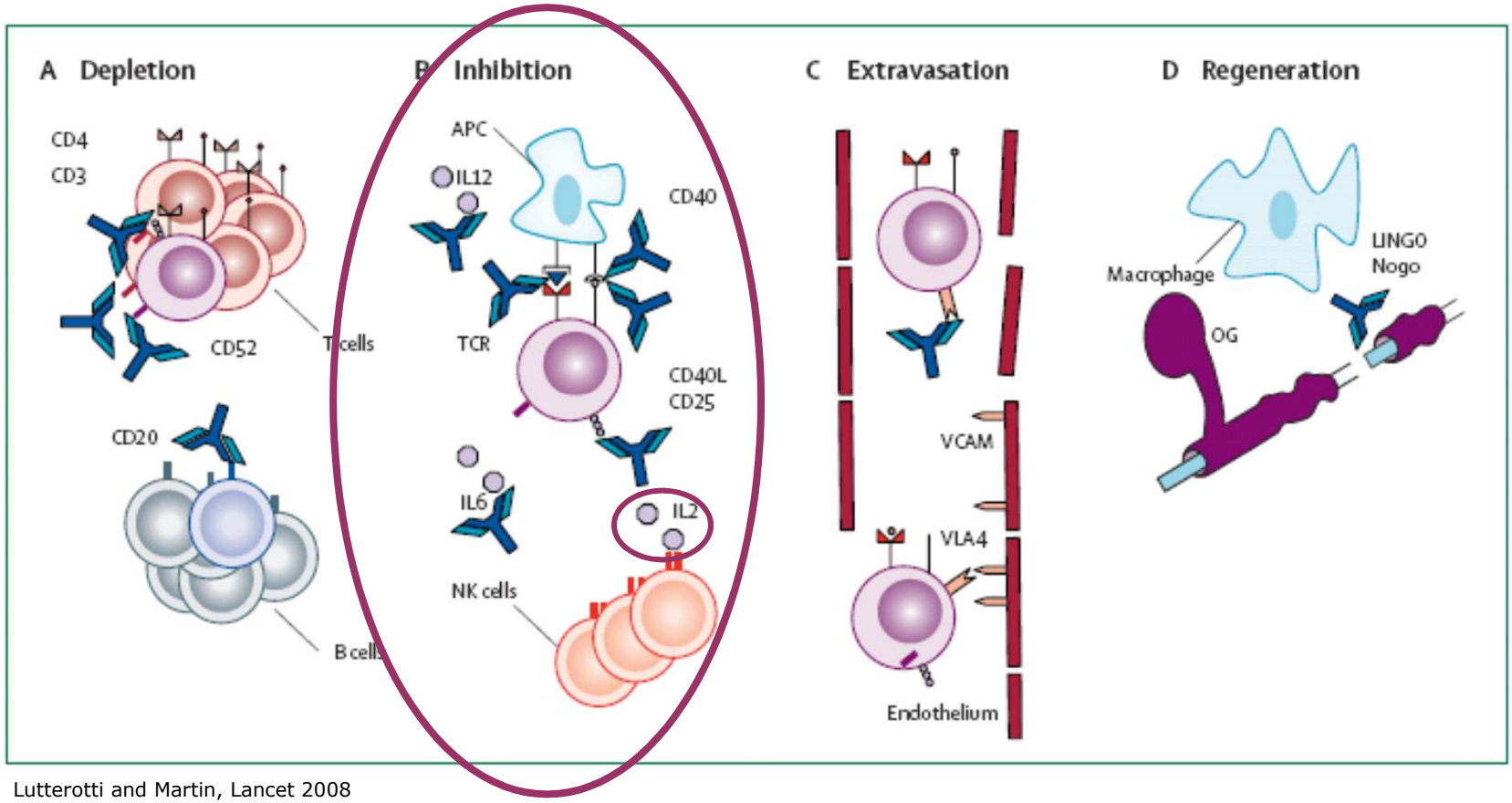
Réduction de la progression du handicap à 3 mois de -36%

Tolérance

Elevation modérée des enzymes hépatiques

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Daclizumab



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

Daclizumab

1-2 mg/kg SC toutes les 2 à 4 semaines

Efficacité/Essais

Phase II : 230 SEP-RR
Echec INF bêta
Vs Placebo (Rando 1:1:1)

- Nombre cumulé de nouvelles lésions Gd+ à 6 mois :
  Réduction 72%, p=0.004

- Taux de poussées à 6 mois:
  Réduction NS

Phase III : 1 étude en cours vs Rebif 44

Tolérance

Réactions cutanées

Infections :
Possible aggravation de la sévérité d'infections courantes.
Pas d'infections opportunistes décrites dans la SEP.

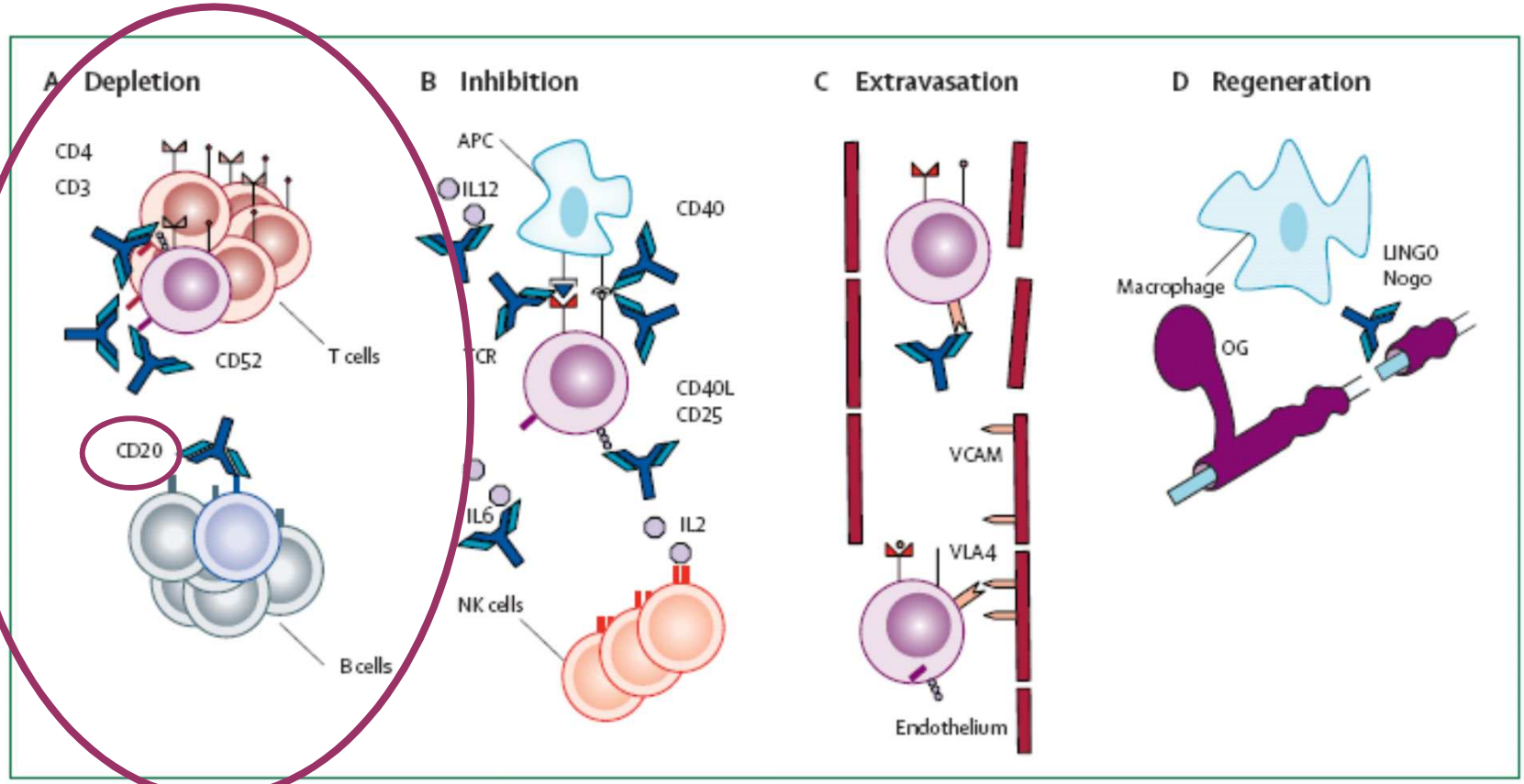
Maladies auto-immunes :
Non observé

Cancers ? Lymphomes ?

Ac anti-daclizumab :
Fréquence et signification à déterminer.

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Rituximab (Mabthera®) / Ocrelizumab



Lutterotti and Martin, Lancet 2008

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Rituximab (Mabthera®) / Ocrelizumab

1000 mg IV à J1 et J5/ 6 mois

Efficacité/Essais

Phase II : 69 SEP-RR
Vs Placebo (Rando 2:1)

- Nombre total de lésions Gd+ à W12, 16, 20 et W24 :
  0.5 vs 5.5, p<0.001
- Nombre cumulé de nouvelles lésions Gd+ entre W12 et W24:
  0.1 vs 4.5, p<0.001

-Pourcentage de patients ayant eu une poussée à W24 :
14.5% vs 34.3%, p=0.02
-Pourcentage de patients ayant eu une poussée à W48 :
20.3% vs 40.0%, p=0.04

Phase II : Ocrelizumab en cours

Tolérance

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage cytoquinique (graves parfois : détresse respiratoire, choc, infarctus du myocarde)

Infections (lymphopénie prolongée) : Aucune infection grave ni opportuniste observée chez les SEP, mais LEMP décrites dans d'autres pathologies.

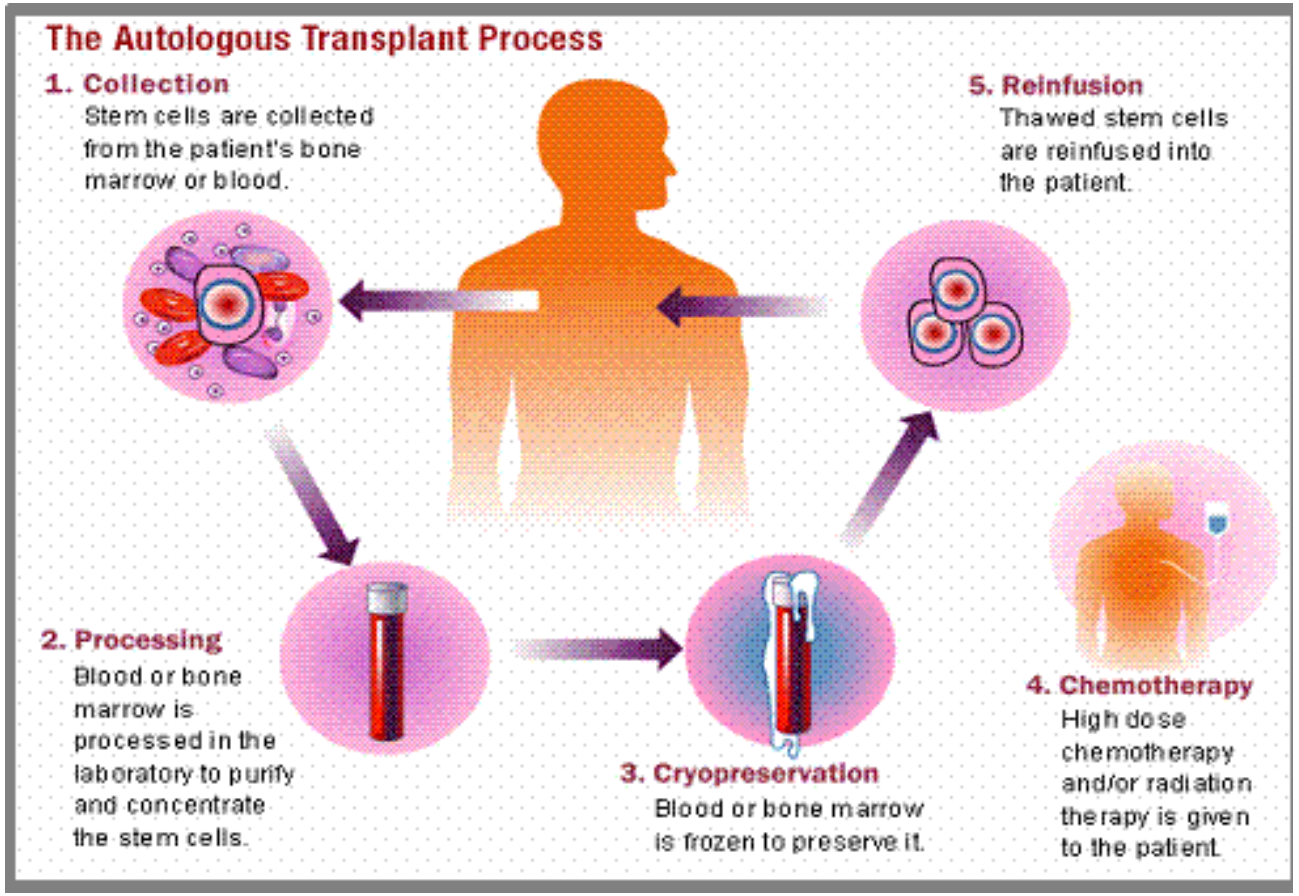
Anticorps anti-rituximab :
Fréquence et signification à déterminer.

Cancers ? Lymphomes ?

RESEAU RHONE-ALPES SEP

L'autogreffe de moelle osseuse

- **Objectif :** remplacer les cellules défaillantes du système immunitaire.

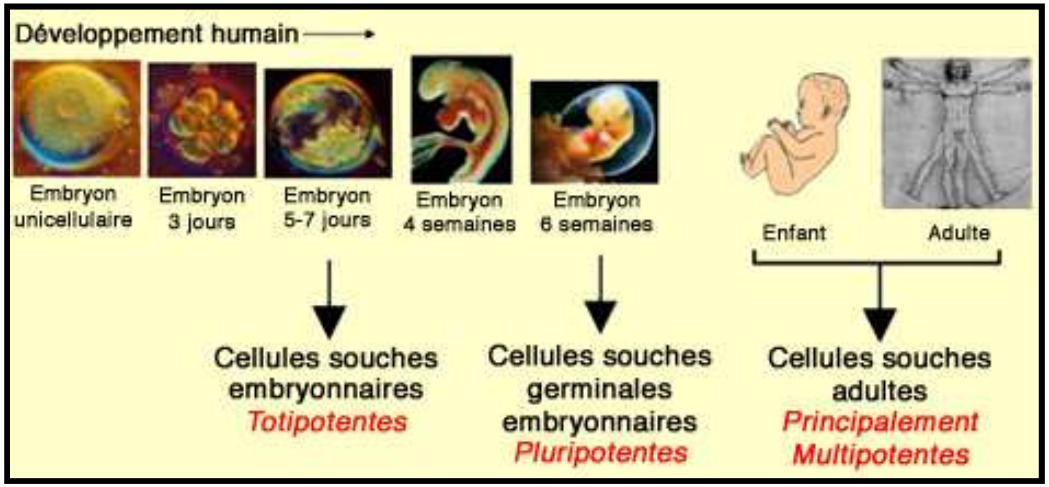


RESEAU RHONE-ALPES SEP

Les cellules souches

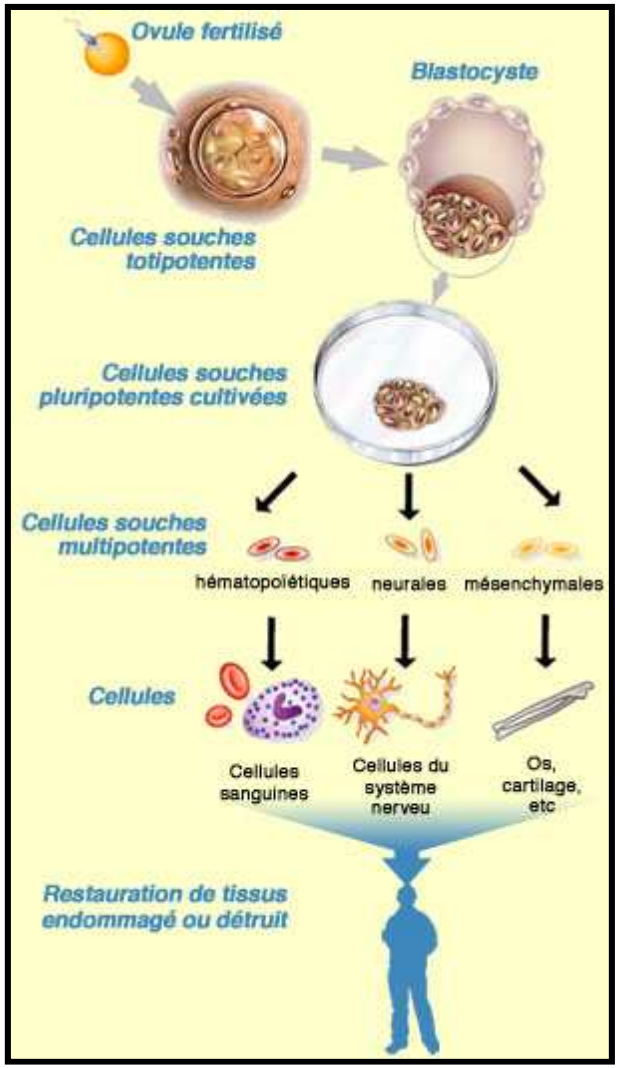
Qu'est-ce qu'une cellule souche ?

C'est une cellule qui a la possibilité de se diviser pendant une période indéfinie et peut devenir n'importe quelle cellule du corps adulte.



Les types de cellules souches

(source www.hinnovic.org)



RESEAU RHONE-ALPES SEP

Les cellules souches

Le rôle des associations SEP dans la recherche sur les cellules souches

En Mai 2009, les sociétés américaine (NMSS) et anglaise (UK MS Society) de SEP ont organisé un congrès international à Londres pour mettre en place un consensus sur les thérapies par cellules souches dans la SEP.

L'évènement a été soutenu par les sociétés nationales italienne, française (ARSEP), canadienne, australienne et la fédération internationale de SEP (MSIF).

Vingt-sept experts dans les cellules souches et la SEP, ainsi que 17 représentants des sociétés nationales de SEP étaient présents, parmi lesquels plusieurs personnes atteintes de SEP.

Cette réunion de consensus a abouti à :

- une déclaration de consensus ainsi qu'à des propositions visant à accélérer le développement thérapeutique.
- la rédaction d'un livret d'information pour les personnes atteintes de SEP.

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Thérapies par cellules souches dans la SEP

Rédigé en partenariat avec

Multiple Sclerosis Society · National Multiple Sclerosis Society · Sclerosi Multipla associazione italiana · arsep fondation · MS Research Australia · multiple sclerosis international federation

RESEAU RHONE-ALPES SEP

Formes rémittentes de SEP

HSCs – cellules souches hématopoïétiques

Les HSCs injectées par voie intraveineuse sont un traitement expérimental parfois utilisé pour la SEP. Les HSCs sont prélevées sur le patient lui-même – ce sont des cellules dites « autologues ». Ce traitement est encore non validé et comporte un risque de mortalité (avec 1 à 2 % de taux de décès). Ce traitement n'est actuellement utilisé que pour des formes rémittentes extrêmement actives qui ne répondent pas aux thérapies disponibles.

Des essais cliniques (phase I, phase II et phase III) sont en cours avec pour objectif d'évaluer l'efficacité des HSCs dans la SEP et d'identifier les moyens de réduire le taux de décès et les autres effets secondaires.

Le principal objectif des HSCs est l'immunomodulation – pour prévenir les lésions causées dans le système nerveux par le système immunitaire.

MSCs – cellules souches mésenchymateuses

Les cellules MSCs autologues injectées par voie intraveineuse et intrathécale sont actuellement étudiées dans des essais cliniques (phase I). Ces essais concernent actuellement les patients ayant une forme secondairement progressive débutante. Des études dans les formes rémittentes pourraient être envisagées dans un second temps.

Le principal objectif des MSCs est l'immunomodulation, mais il est possible que les MSCs favorisent la remyélinisation.

NSCs – cellules souches neurales

Les NSCs injectées par voie intrathécale pourraient être étudiées dans un essai clinique (phase I) dans un avenir assez proche. Cet essai va utiliser des NSCs issues de fœtus humains. Ce sont des cellules souches « allogéniques » (provenant d'un autre individu). Cet essai devrait concerner les patients atteints d'une forme secondairement progressive dans un premier temps. Une étude dans les formes rémittentes pourrait ensuite être envisagée.

Le principal objectif des NSCs est la remyélinisation. A l'avenir, des essais avec des NSCs utilisées par voie intraveineuse pourraient émerger, avec l'immunomodulation comme objectif principal.

RESEAU
RHONE-ALPES
SEP

Que faut-il penser des cliniques qui offrent les traitements par cellules souches ?

Des traitements par cellules souches sont présentés par certaines cliniques comme une thérapeutique qui guérit la SEP ! Comme mentionné précédemment, il n'existe actuellement aucun traitement par cellules souches validé et disponible pour la SEP.

Les seules études « légitimes » sont celles qui s'effectuent dans le cadre d'essais cliniques officiels, afin d'évaluer leur efficacité et leur sécurité.

Il est important de mettre en garde les patients contre ces « cliniques des cellules souches » non officielles.

Le « marketing » réalisé par ces cliniques peut être sophistiqué et persuasif, mais en réalité :
- le montant demandé est très élevé
- aucune donnée ne montre leur efficacité
- elles représentent des risques considérables pour la sécurité

RESEAU RHONE-ALPES SEP