



RESEAU
RHONE-ALPES
— SEP —

Journée Rhône-Alpine de la Sclérose en Plaques Lyon, le 27 septembre 2014



Actualités dans la sclérose en plaques

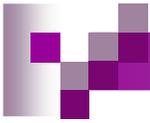
Prof. Sandra VUKUSIC

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

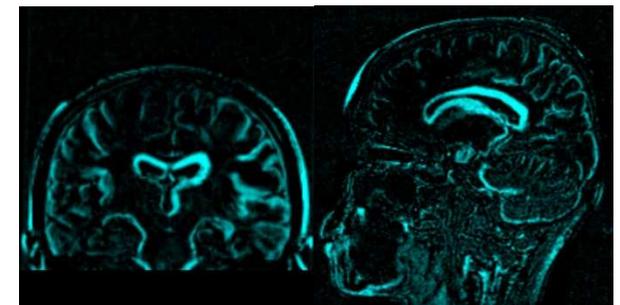
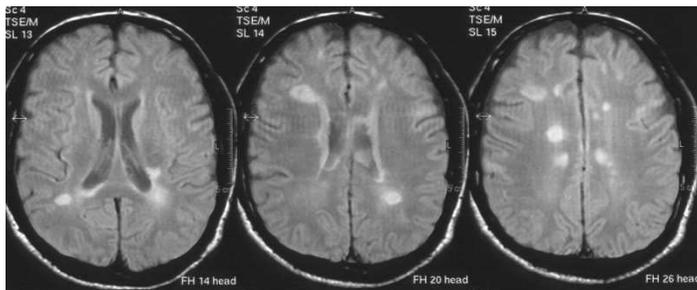
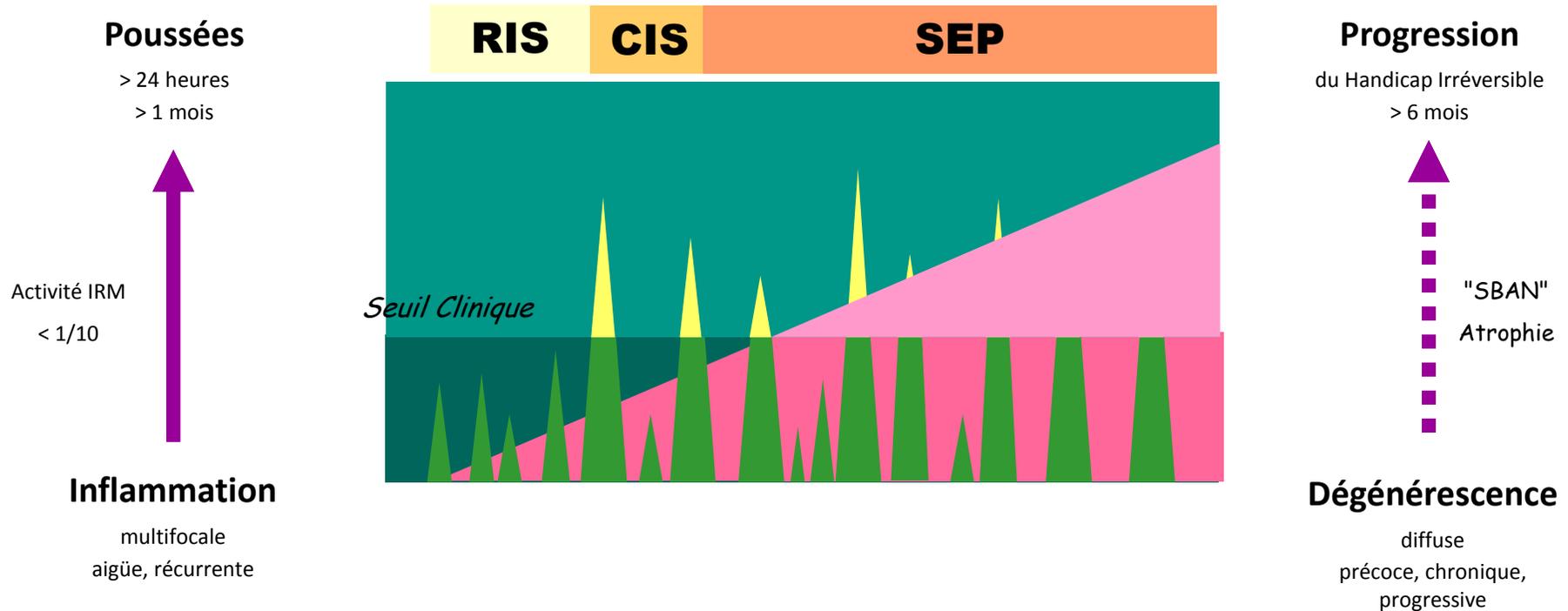


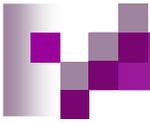
Hôpitaux de Lyon





Evolution générale de la SEP

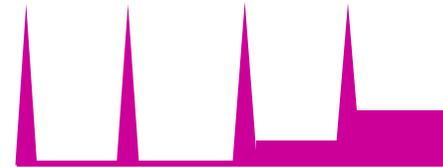




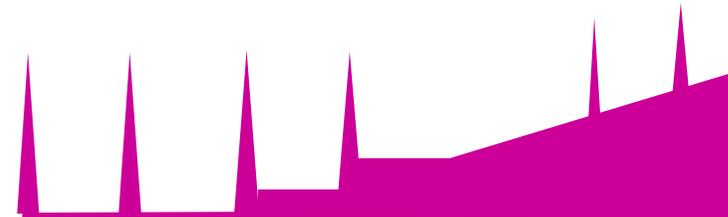
Les formes évolutives de la SEP

85%

Forme rémittente

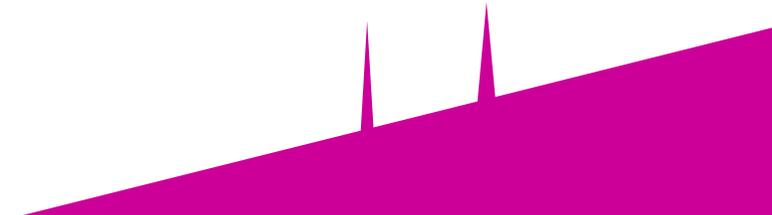


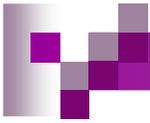
Forme secondairement progressive



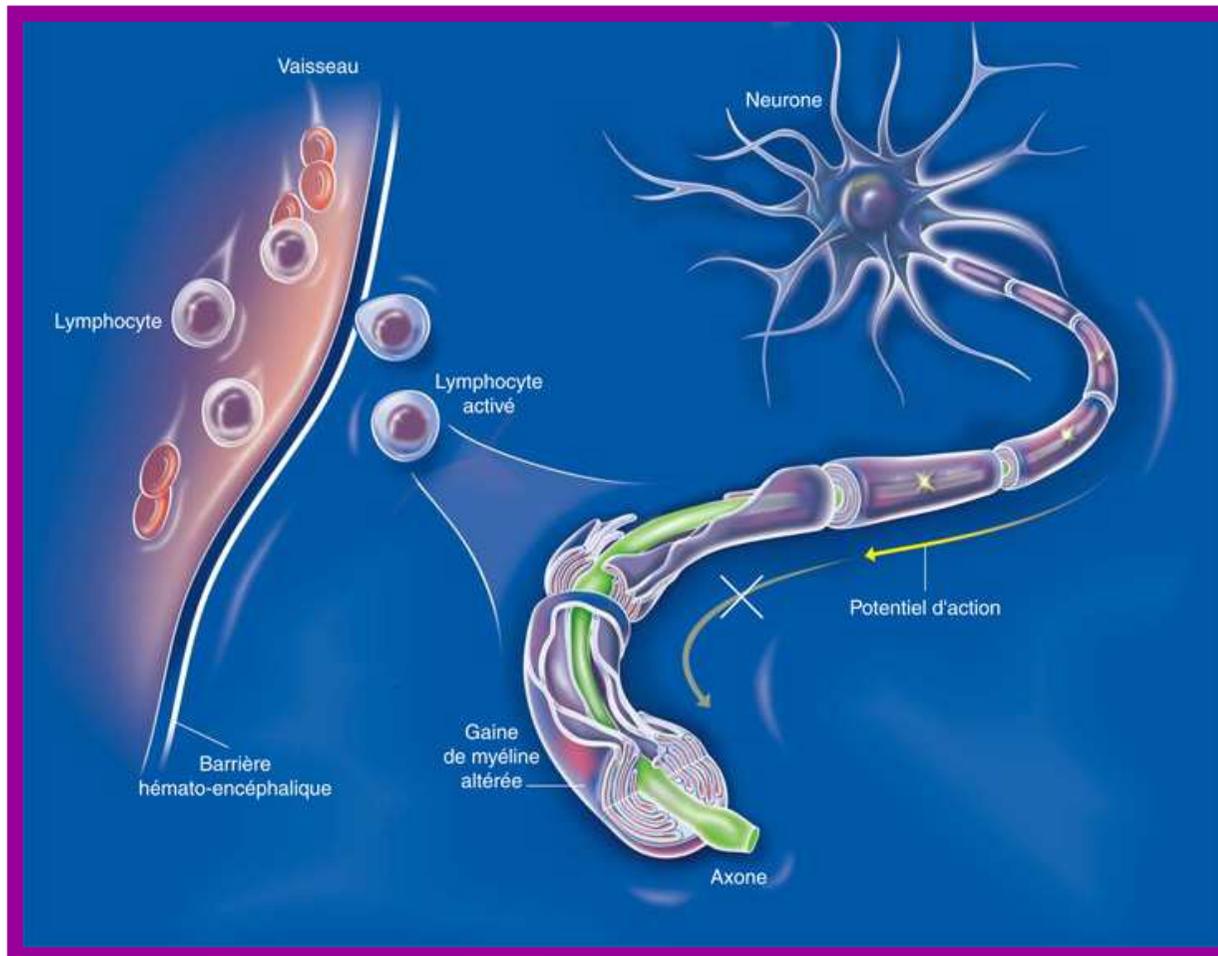
15%

Forme progressive d'emblée

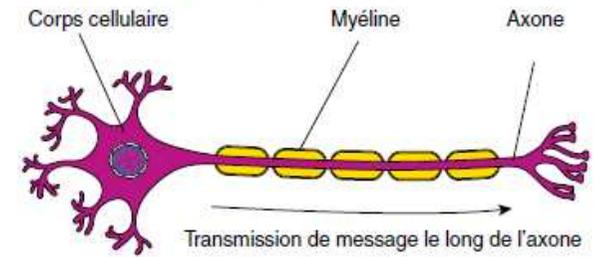




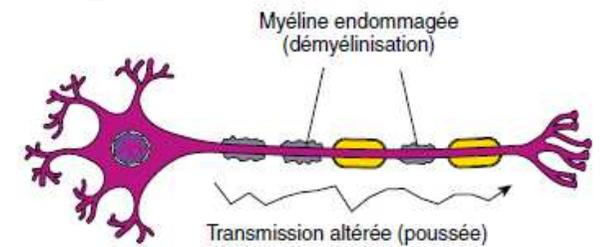
Les mécanismes de la SEP



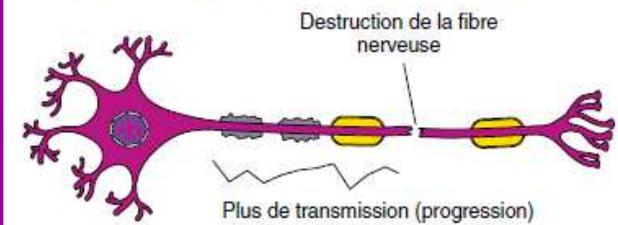
Neurone normal



Démyélinisation dans la SEP



Atteinte de la fibre nerveuse dans la SEP



Traitement de fond

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 molécules 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 molécules disponibles en 2014

Mitoxantrone (ELSEP[®], NOVANTRONE[®])
Hors AMM : cyclophosphamide

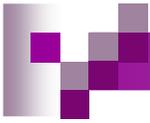
Natalizumab (TYSABRI[®]) (2007)
Fingolimod (GILENYA[®]) (2012)

Alemtuzumab (LEMTRADA[®]) (2014)

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

Diméthylfumarate (TECFIDERA[®]) (2014)
Tériflunomide (AUBAGIO[®]) (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate



Les molécules disponibles en 2014



DCI	Spécialité	AMM européenne	Prix (ref Vidal en ligne)	Indications
Interferons beta	BETAFERON®	1995	920,97 € (15 fl)	CIS / RRMS / SPMS + - Age ≥ 12 ans
	AVONEX®	1997	956,31 € (4 ser)	CIS / RRMS - Age ≥ 18 ans
	REBIF® 22/44	1998	880,80 € (12 ser)	CIS / RRMS / SPMS + - Age ≥ 12 ans
	EXTAVIA®	2008	762,60 € (15 fl)	CIS / RRMS / SPMS + - Age ≥ 12 ans
Acétate de glatiramer	COPAXONE®	2004	904,47 € (28 ser)	CIS / RRMS - Age ≥ 12 ans
Natalizumab	TYSABRI®	2006	1800,00 € (1 fl)	RRMS - Age ≥ 18 ans SEP très active
Fingolimod	GILENYA®	2011	1923,17 € (28 gel)	RRMS - Age ≥ 18 ans SEP très active
Mitoxantrone	ELSEP®	2002	?	RRMS / SPMS - Age ≥ 18 ans SEP agressive

Tériflunomide (AUBAGIO®)

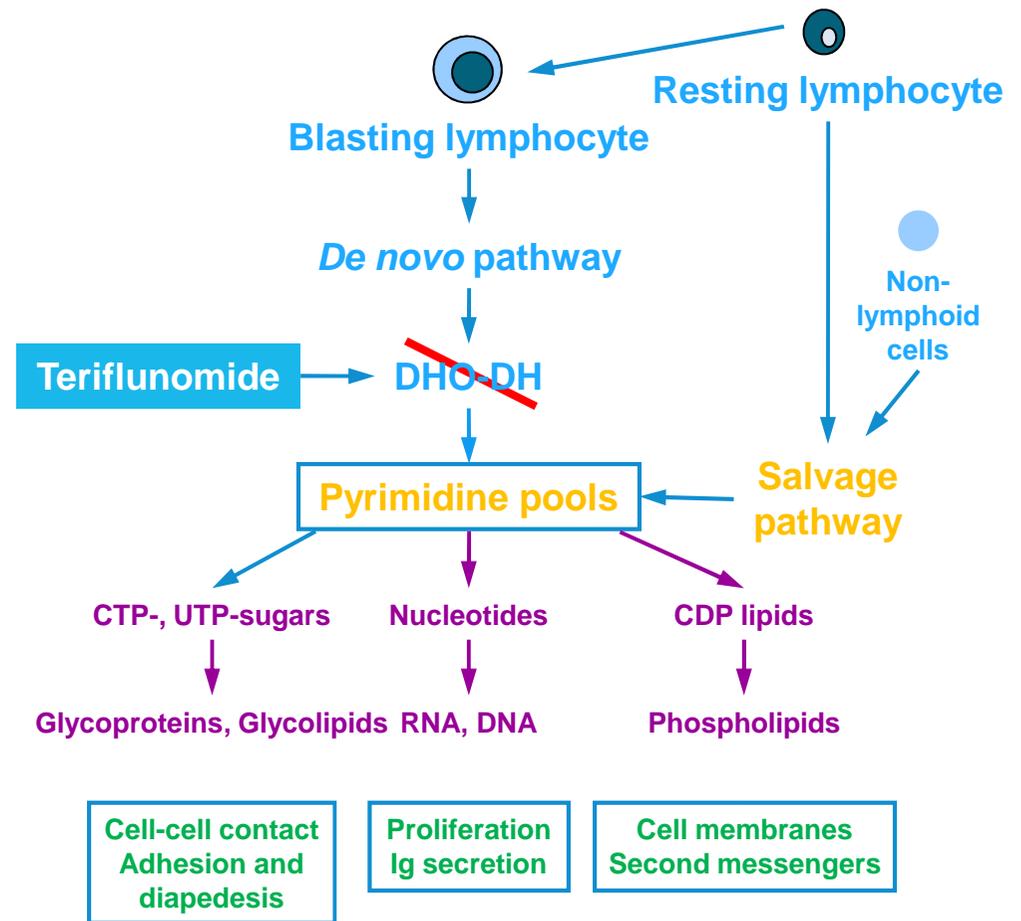
Métabolite actif du léflunomide
(traitement de la polyarthrite rhumatoïde)

Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH), enzyme mitochondriale clef dans la voie de synthèse *de novo* des pyrimidines¹

Limite la prolifération des lymphocytes T et B activés

Réduit le nombre de lymphocytes T et B activés disponibles pour migrer dans le SNC

Préserve la prolifération des cellules quiescentes (e.g. cellules hématopoïétiques, lymphocytes T mémoires)



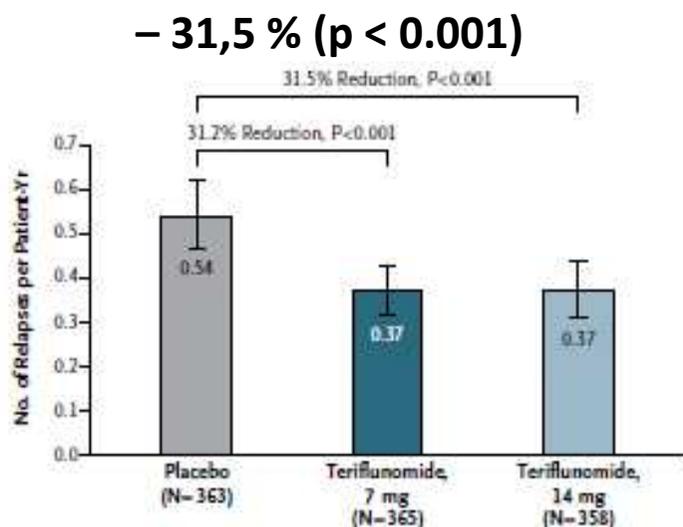
CTP, cytosine triphosphate; DHO-DH, dihydro-orotate dehydrogenase; UTP, uracil triphosphate

Tériflunomide (AUBAGIO®)

Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydroorotate déhydrogénase, enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines.
Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B

Efficacité/Essais

Phase III TEMSO 7mg vs 14mg vs Plb
Phase III TENERE 7mg vs 14mg vs IFN
Phase III TOWER 7mg vs 14mg vs Plb



Tolérance

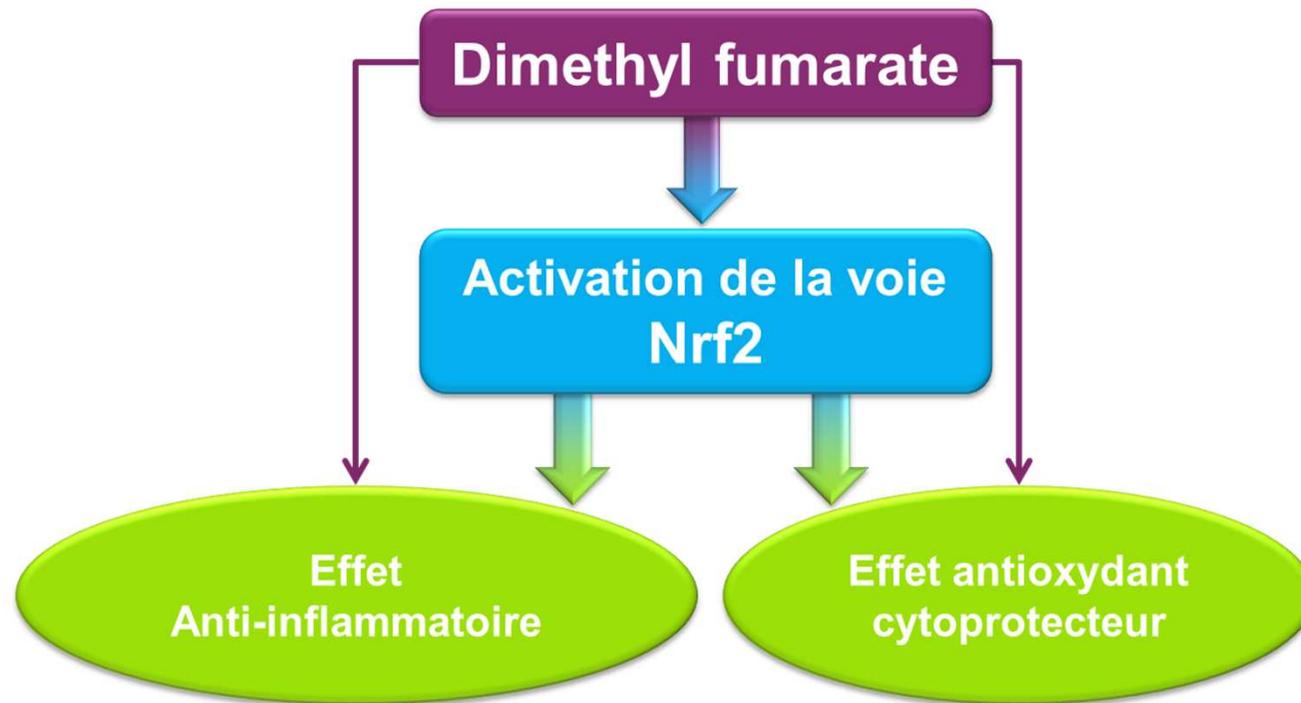
Rhinopharyngites, **alopécie 13%**, nausées, douleurs des membres, diarrhées, arthralgies.
Cytolyse hépatique et pancytopénie chez les PR.

Térogénicité prolongée jusqu'à 2 ans chez l'animal (contraception chez les femmes et les hommes traités)

Cancers ?

1 comprimé à 14 mg/j
Avis favorable du CHMP
AMM pour le traitement des SEP RR
Commercialisation Octobre 2014

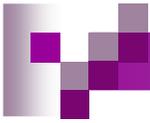
Diméthylfumarate (TECFIDERA®)



Nrf2=nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2.

Linker RA et al. *Brain*. 2011;134:678-692; Schilling S et al. *Clin Exp Immunol*. 2006;145:101-107;

Wipke et al. Presented at ECTRIMS; October 10–13, 2012; Lyon, France. P797; Arnold HM et al. Presented at ECTRIMS; Amsterdam, The Netherlands; October 19–22, 2011. Poster 958; Ellrichmann G et al. *PLoS ONE*. 2011;6:e16172; Scannevin RH et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;341:274-284.



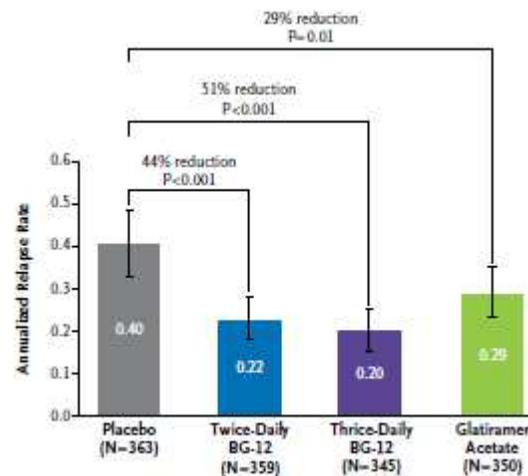
Diméthylfumarate (TECFIDERA®)

Activité anti-oxydative

Efficacité/Essais

phase III, DEFINE 2 cp vs 3 cp vs Plb
Phase III CONFIRM 2 cp vs 3 cp vs COPAXONE®

- 45 à 50 % (p<0.0001)



Tolérance

Flush, sensation de chaleur, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, fatigue.
Élévation des transaminases.

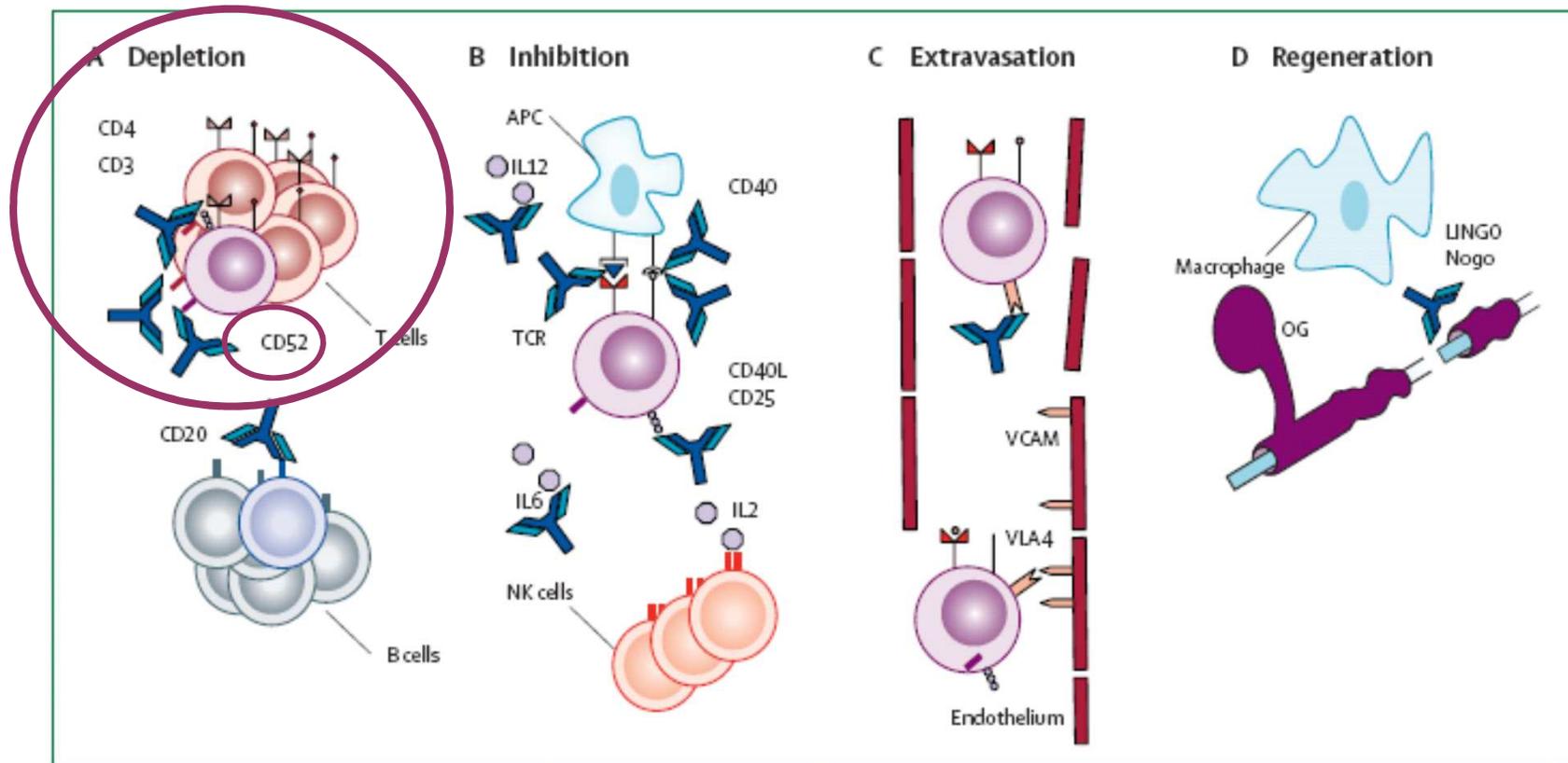
Infections :

Aucune infection grave ni opportuniste observée.

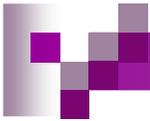
Cancers ?

1 comprimé matin et soir, 480 mg/j
Avis favorable du CHMP
AMM pour le traitement des SEP RR
Commercialisation Février 2014

Alemtuzumab (LEMTRADA®)



Lutterotti and Martin, Lancet Neurol 2008



Alemtuzumab (LEMTRADA®)

Ac monoclonal anti CD 52

Efficacité/Essais

**12 mg IV/jour/5 jours à M0, /3 jours à M12
+/- M24**

Phase II : 334 SEP-RR

EDSS ≤ 3.0, ≥ 2 poussées/2 ans

Vs Rebif 44 (Rando 1:1:1)

Taux de poussées à 2 ans:

0.10 vs 0.36, p < 0.001

Phase III :

CARE MS I: Alemtuzumab vs Rebif

525 patients RR naïfs de traitement

- 55%

CARE MS II: Alemtuzumab vs Rebif

1200 patients RR en échec d'INF/COP

-49 %

Tolérance

Réactions à la perfusion et syndrome de relargage cytokinique (graves chez 1.4% des patients)

Infections (lymphopénie prolongée) :
Aucune infection grave observée.

Maladies auto-immunes :

Maladie de Basedow (25 à 30%)

Purpura thrombocytopenique (2.8%)

Syndrome de Good-Pasture (3)

Cancers ?

*2 cycles de 12 mg/j x 5 j puis x3 j
Avis favorable du CHMP
AMM pour le traitement des SEP RR actives
Commercialisation 2014*

Quand faut-il changer de traitement de fond ?

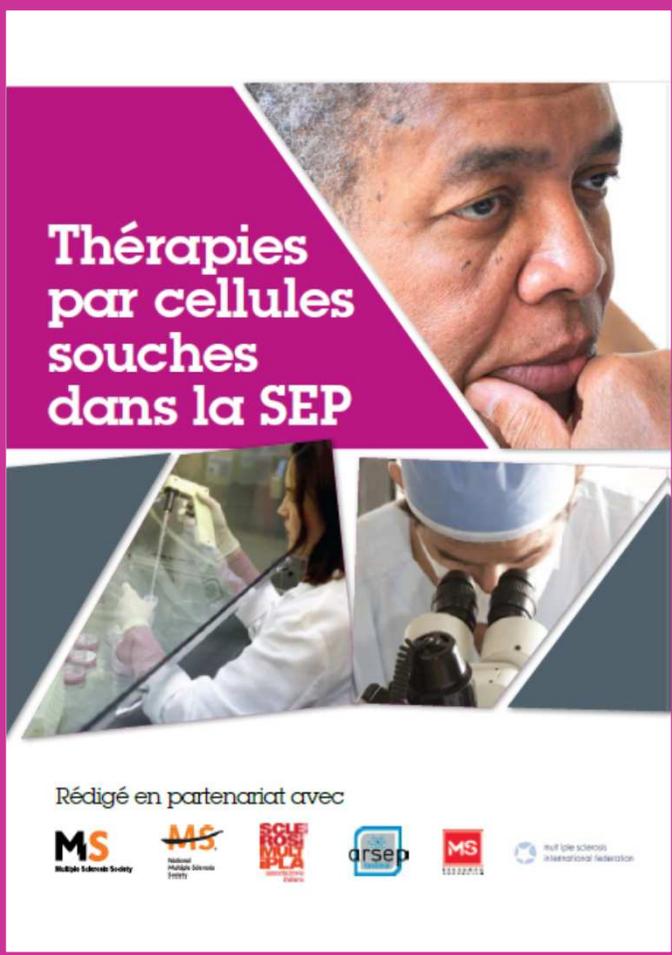


- ✓ Quand il est insuffisamment efficace (poussées, aggravation des séquelles)
- ✓ Quand il est mal supporté
- ✓ Quand il fait courir des risques (plus importants que les bénéfices attendus)
- ✓ Quand on envisage une grossesse (dans certains cas)



La thérapie cellulaire dans la SEP

Les cellules souches



**Thérapies
par cellules
souches
dans la SEP**

Rédigé en partenariat avec

MS Multiple Sclerosis Society
MS National Multiple Sclerosis Society
SCHE Société Française de la SEP
arsep
MS 11222711
Full Life Sciences International Federation

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

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

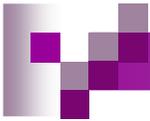
- ✓ Des cellules qui s'auto-renouvellent
- ✓ Des cellules qui se différencient

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 10 études en cours
Cellules souches mésenchymateuses	Moelle osseuse, peau, graisse chez l'adulte. Peuvent produire des cellules qui aident les autres cellules souches à mieux fonctionner.	Immunomodulation 18 études en cours
Cellules souches neurales	Cerveau adulte, fœtus. Réparent la myéline dans le système nerveux central.	Remyélinisation <i>Peuvent être stimulées par des médicaments</i> 1 étude en cours? <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 SEP



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.



www.rhone-alpes-sep.org



RESEAU
RHONE-ALPES
— SEP —

ACCÈS PROFESSIONNEL

Rechercher...

RECHERCHE

TAILLE DU TEXTE : + -

LE RÉSEAU
Découvrez-nous

LA MALADIE
Les traitements

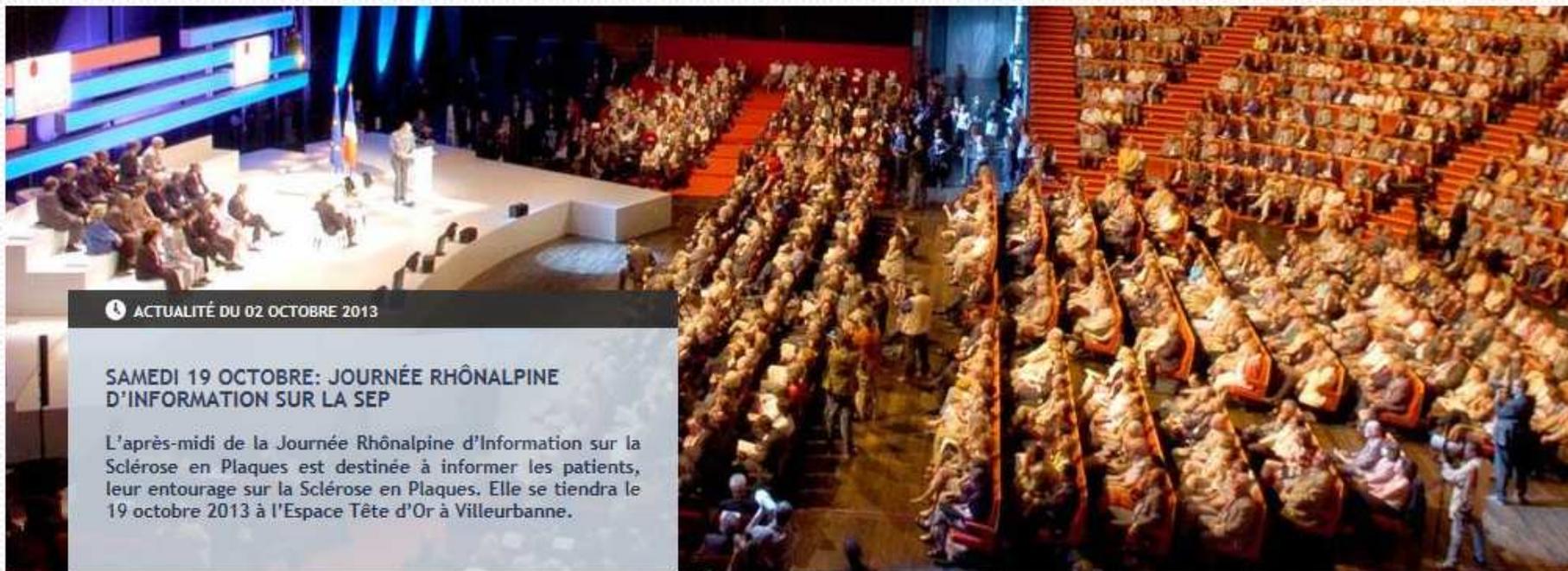
FORMATIONS
Réunions

ACTUALITÉS
& Evènements

STRUCTURES
Liste des acteurs

QUESTIONS
Réponses

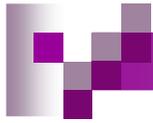
CONTACT
& Accès



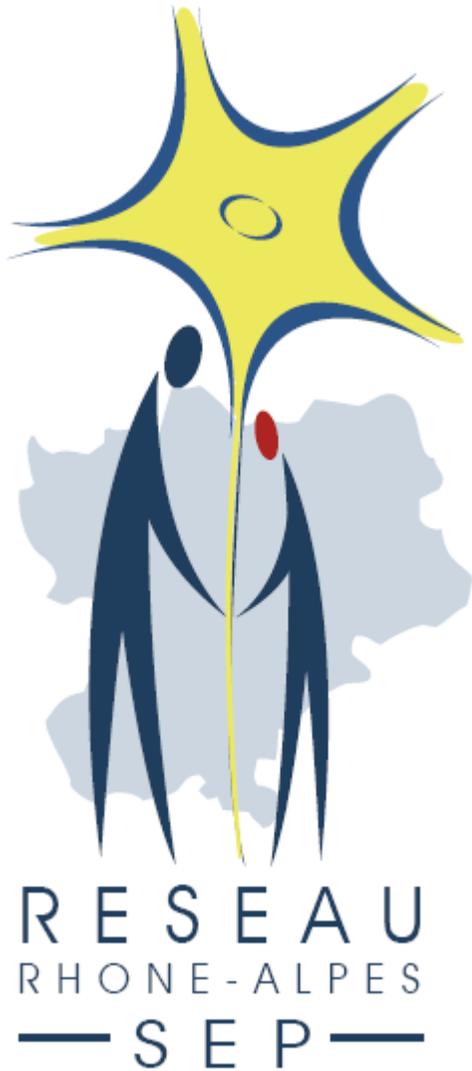
ACTUALITÉ DU 02 OCTOBRE 2013

SAMEDI 19 OCTOBRE: JOURNÉE RHÔNALPINE D'INFORMATION SUR LA SEP

L'après-midi de la Journée Rhônalpine d'Information sur la Sclérose en Plaques est destinée à informer les patients, leur entourage sur la Sclérose en Plaques. Elle se tiendra le 19 octobre 2013 à l'Espace Tête d'Or à Villeurbanne.



REMERCIEMENTS



Dr Estelle CHARPY

Dr Aymeric FRECON

M. Alexandre GOUY

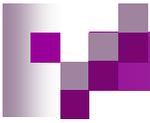
Dr Delphine LAMOTTE

Dr Brigitte LUC

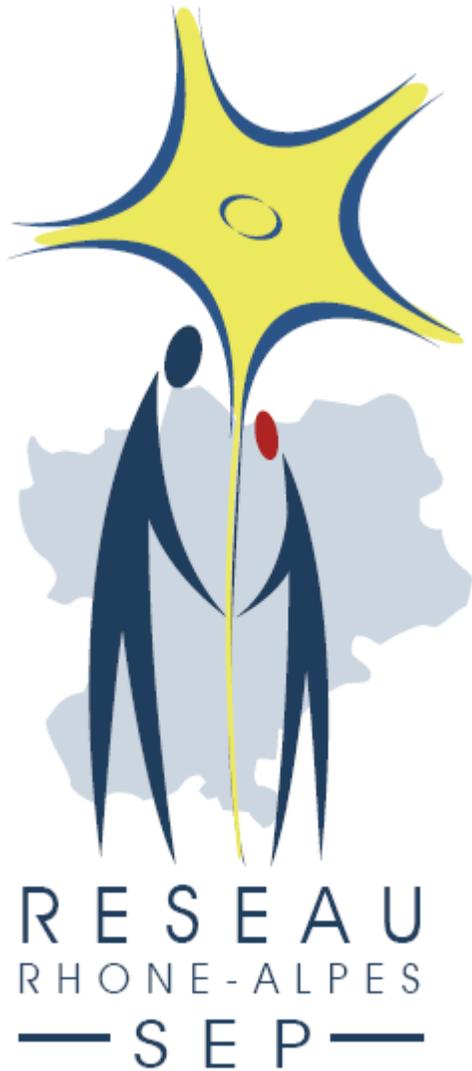
Dr Jean-Louis MASSON

M Damien PITIOT

M. Julien ROUSSILLON



REMERCIEMENTS



Coloplast

Merck Serono

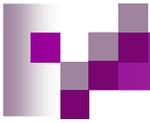
genzyme
A SANOFI COMPANY



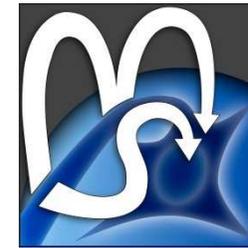
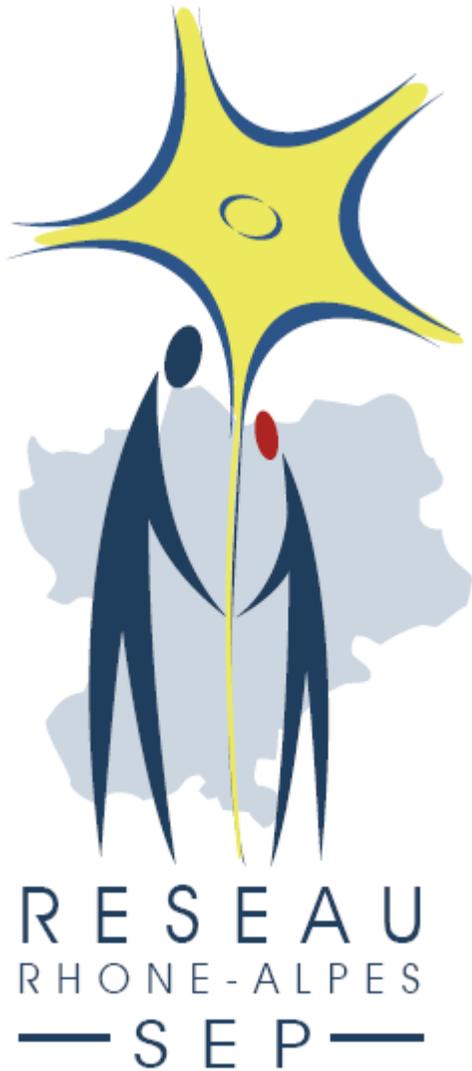
NOVARTIS

Transformons l'avenir de la SEP

biogen idec



REMERCIEMENTS



RHÔNE

Maison Départementale
des Personnes Handicapées