



**DES de Neurologie – Inter région Rhône-Alpes Auvergne
Lyon, le 28 février 2014**

Les traitements de fond de la SEP

Prof. Sandra VUKUSIC

Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
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

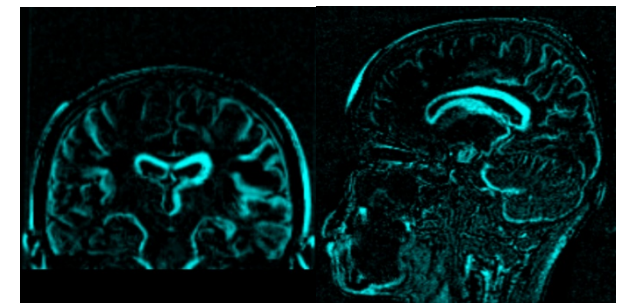
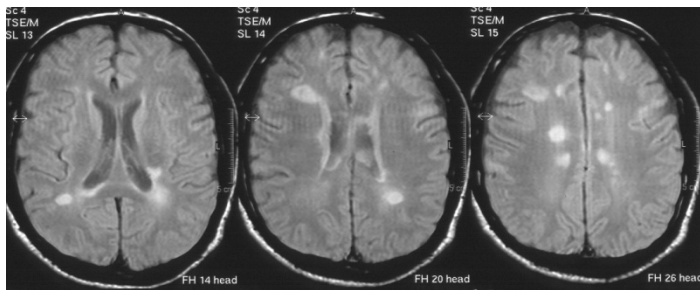
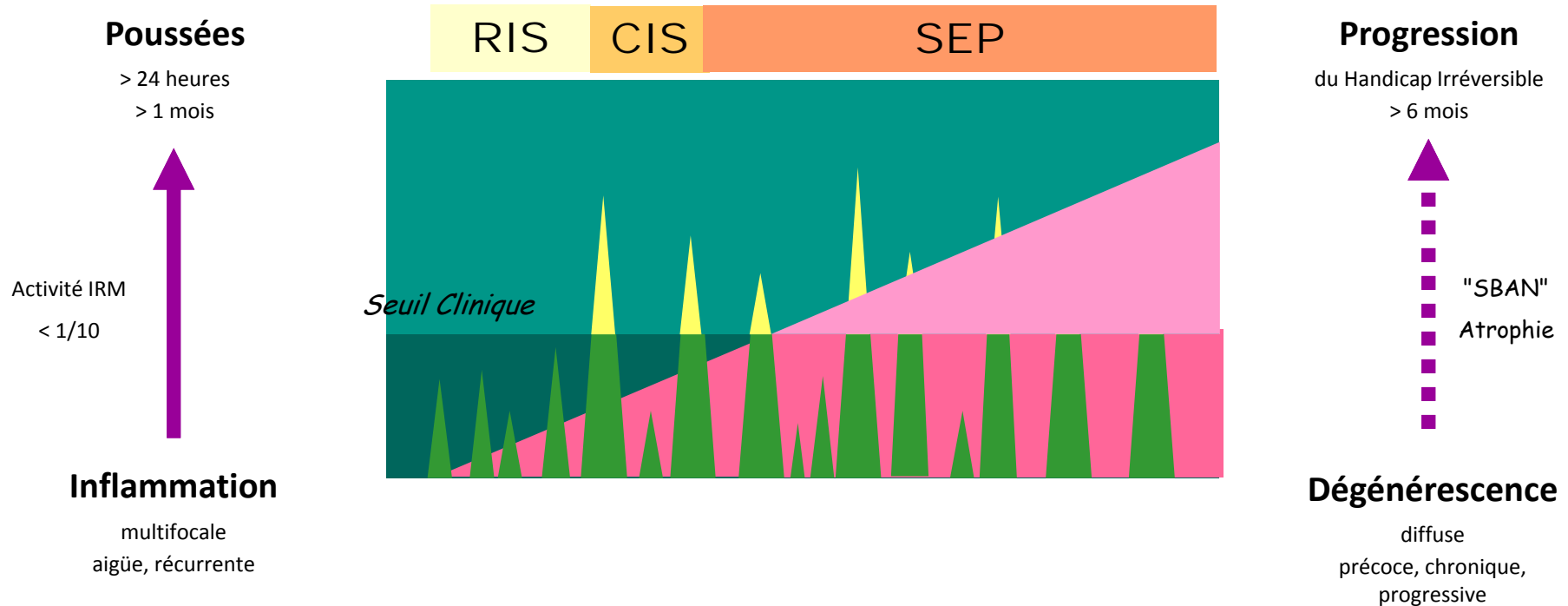




Déclaration de conflits d'intérêts

S. Vukusic déclare avoir reçu des honoraires comme consultant ou pour des présentations de Bayer-Schering, Biogen Idec, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Sanofi Aventis et Teva Pharma; un soutien à son activité de recherche de Bayer-Schering, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis et Teva Pharma.

Evolution générale de 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



L'arsenal thérapeutique en 2013

Mitoxantrone

Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (2007)

Fingolimod (2012)

Interférons bêta

Acétate de glatiramer

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate



Evolution de l'arsenal thérapeutique en 2014

Mitoxantrone

Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (2007)

Fingolimod (2012)

Alemtuzumab (2014)

Interférons bêta

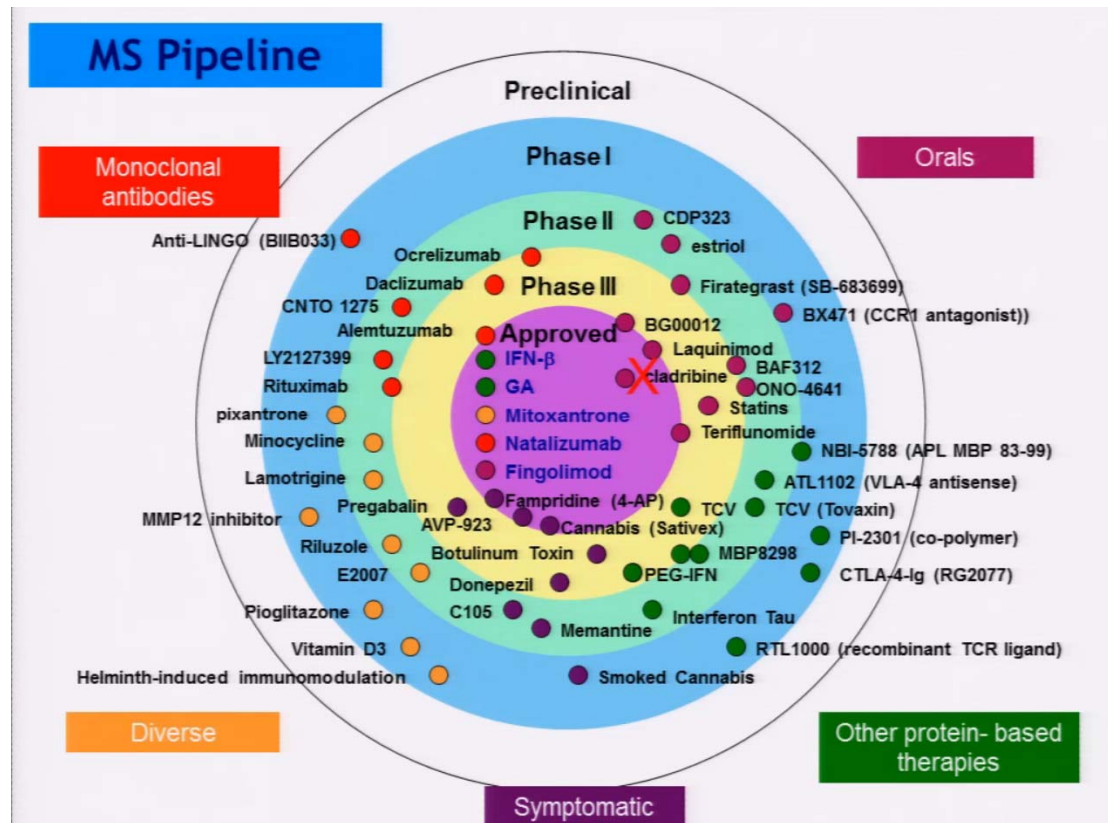
Acétate de glatiramer

Diméthyl-fumarate (2014)

Tériflunomide (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

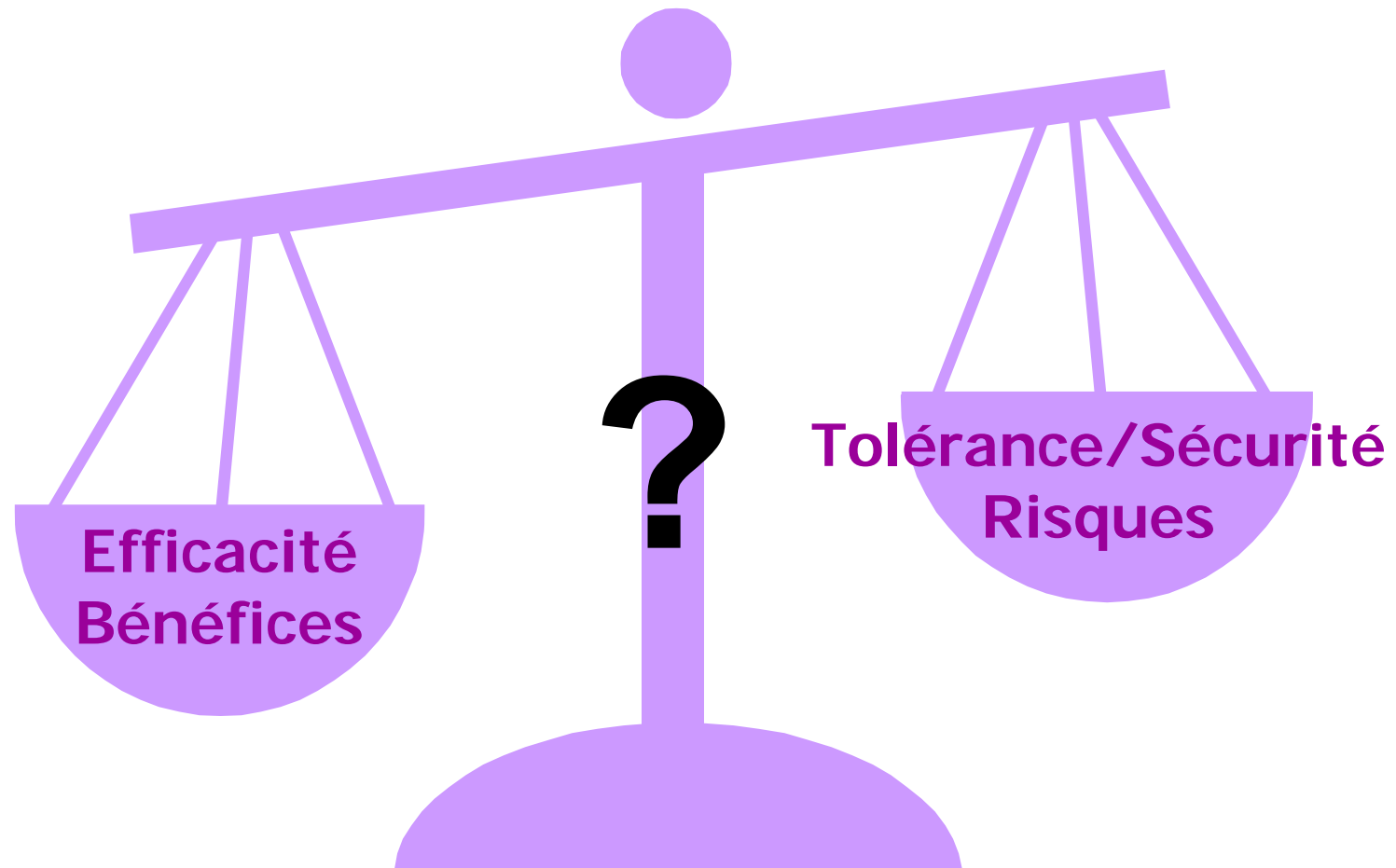
MS pipeline



L'arsenal thérapeutique en 2013

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

Balance Bénéfices / Risques





Balance Bénéfices / Risques

Au moment de l'Autorisation de Mise sur le Marché, les informations sur la sécurité d'emploi d'un médicament sont relativement limitées.

Cela est dû à des nombreuses raisons, dont :

- le faible nombre de sujets inclus dans les essais cliniques,
- une population restreinte en terme d'âge, sexe ou origine ethnique,
- des co-morbidités restreintes,
- des traitements associés restreints,
- des conditions d'utilisation restreintes,
- une durée d'exposition et de suivi relativement courtes.



De la pharmacovigilance

Surveillance du risque d'effet indésirable survenu au décours de l'administration d'un médicament dans les conditions réelles d'utilisation

Car

Les phases de développement clinique sont insuffisantes pour détecter des effets indésirables de survenue rare (<1/1000) ou dans des populations peu ou pas étudiées dans les essais.

... au Plan de Gestion des Risques

Août 2001

Cérvastatine
Staltor[®], Cholstat[®]



Octobre 2004

Rofécoxib
Vioxx[®]



➔ **2005 : Mise en place de
Plans de Gestion des Risques**



... au Plan de Gestion des Risques

Mots-clés : Détection / Evaluation / Minimisation / Communication

- Approche **proactive**, systématisée, sans cesse confrontée au bénéfice dans le but d'optimiser le **rapport bénéfice/risque** des médicaments
- Tout au long de la vie du produit

Définition EMEA

« Ensemble d'activités de pharmacovigilance et d'interventions destinées à identifier, caractériser, prévenir et minimiser les risques (liés aux médicaments), de manière proactive, incluant la communication des risques et l'évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation des risques. »

(EMEA/CMPH/96268/2005)



... au Plan de Gestion des Risques

PGR : Que comprend-il et pourquoi ?

✓ **Les risques identifiés « les plus importants »**

Problèmes de sécurité pouvant avoir un impact sur la balance bénéfique/risque pour lequel il existe une association causale avec le médicament (relation temporelle et plausibilité biologique par ex).

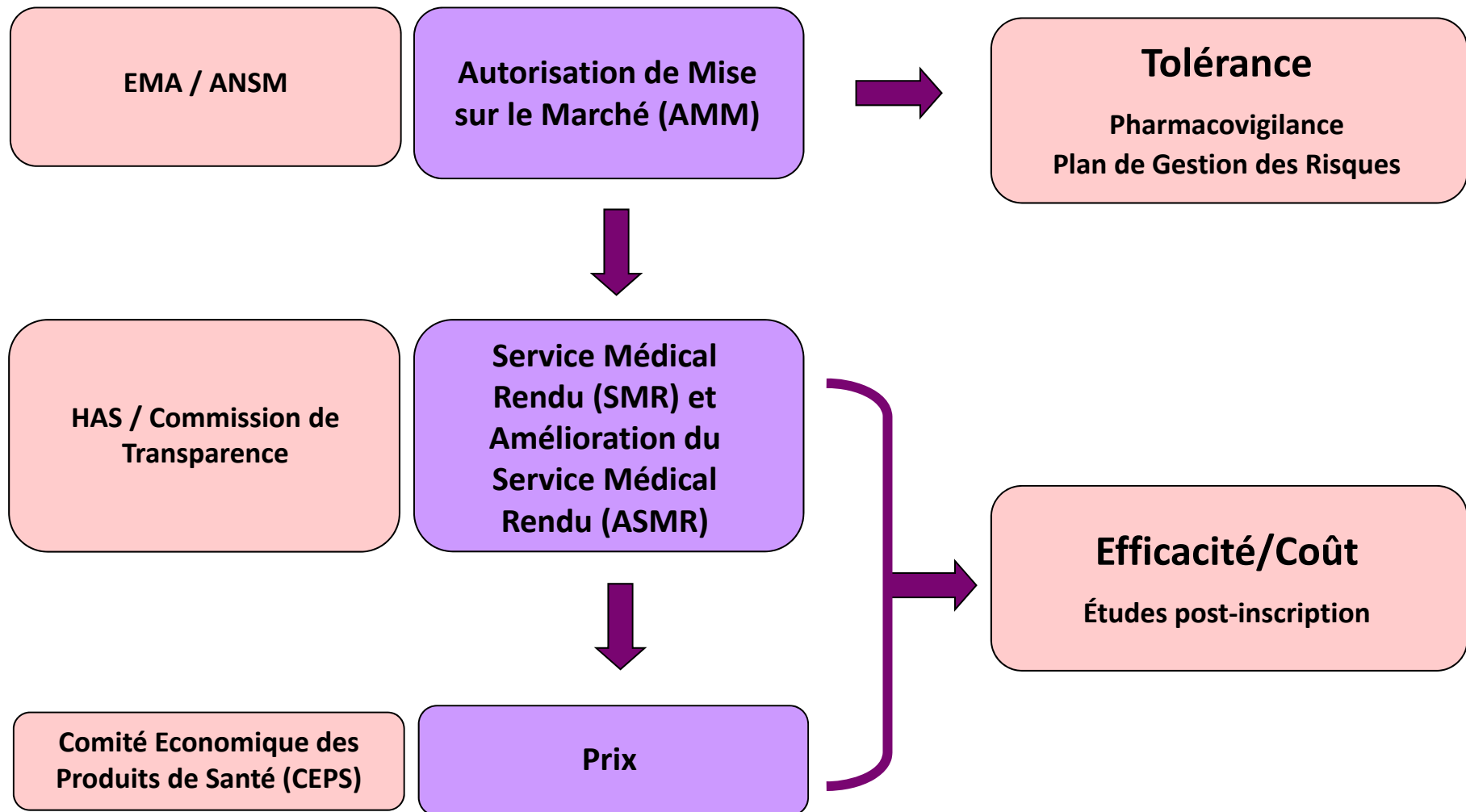
✓ **Les risques potentiels « importants »**

L'association avec le médicament est évoquée, mais doit être confirmée.

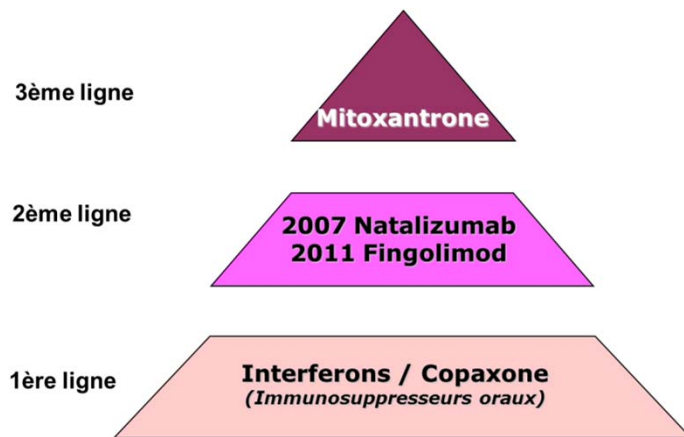
✓ **Les informations manquantes « importantes »**

Informations non disponibles avant la demande d'autorisation (en terme de population à risque par ex) et nécessaires pour appréhender le profil de sécurité d'emploi du produit, une fois commercialisé.

... au Plan de Gestion des Risques



L'arsenal thérapeutique en 2013



❑ **Années 1990: Interferons beta, acétate de glatiramer**

Surveillance limitée aux déclarations spontanées à la pharmacovigilance

❑ **Années 2000: Mitoxantrone**

Risques : cardio-toxicité dose-cumulative et leucémies chimio-induites.

Pas de PGR car AMM avant 2005.

❑ **Après 2005: natalizumab, fingolimod**

PGR obligatoire, proposé par la compagnie dans le dossier de demande d'AMM

Dispositif européen – Possibilité de demandes complémentaires par les agences nationales



L'Observatoire Français de la SEP

- ✓ **Elargissement de l'arsenal thérapeutique**

 - ➔ Multiplication des Plans de Gestion des Risques

- ✓ **Gestion des changements de traitements**

- ✓ **Successions / Associations de traitements**

 - ➔ Problèmes d'interprétation des données

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.



L'Observatoire Français de la SEP

La multiplication des PGR dans la SEP pousse à envisager une nouvelle vision des choses :

un « registre » mutualisé

en collaboration entre
les Autorités de Santé,
les sociétés savantes,
les partenaires industriels

L'Observatoire Français de la SEP

	Clinical trials	Traditional post-marketing studies	MS drug registries
Phase	Pre-marketing	Post-marketing	Post-marketing
Driven by	Industry +++	Industry +++ Health Authorities/Academics +	Academics +++ Health Authorities/Industry +
Number of patients	Limited (hundreds to 1-2 thousands)	Extended (several thousands)	Tend to exhaustivity
Type of patients	Highly selected	Selected	"Real life settings"
-Co-treatments	0	+	+
-Co-morbidities	0	+/-	+
-Age groups	0	+	+
-Pregnancy	0		
Duration	Short term (2-4 years)	Mean term (5 years)	Long term (not limited)
Lost to Follow-up And Missing data	+/-	+	++
Efficacy	+++	+++	+++
Safety (detection of adverse events)	+++	+++	+++
Frequent AE	+	++	+++
Rare AE			



Les médicaments disponibles

1. Immuno-modulateurs

Interférons β

BETAFERON[®] (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

AVONEX[®] (IFN β 1a) : 30 μ g, IM, 1 fois par semaine

REBIF[®] (IFN β 1a) : 22 ou 44 μ g, SC, 3 fois par semaine

EXTAVIA[®] (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux

Réduction de 30 à 40% de la fréquence des poussées à 2 ans

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

CI : dépression, épilepsie non contrôlées

Médicaments d'exception – Prescription par neurologue



Les médicaments disponibles

1. Immuno-modulateurs

Acétate de glatiramer (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, lipoatrophie, sensation de striction thoracique (rare), allergie.

Médicaments d'exception – Prescription par neurologue



Les médicaments disponibles

2. Immuno-suppresseurs

EI : toxicité hématologique et augmentation du risque de cancer à long terme

Azathioprine (**IMUREL**[®]) : 2.5 mg/kg/j soit 3 cps par jour

Mycophénolate (**CELLCEPT**[®]) : 2 grammes par jour

Mitoxantrone (ELSEP[®], NOVANTRONE[®]) : toxicité cardiaque dose-cumulative et leucémies chimio-induites

Cyclophosphamide (**ENDOXAN**[®]) : toxicité vésicale

Méthotrexate : 7.5 à 15 mg par semaine



Mitoxantrone – Effets indésirables

Nausées, Vomissements, Alopécie

Cardiotoxicité DOSE-DEPENDANTE

Aiguë : tachycardie ou arythmie

Chronique : diminution de la Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG),
asymptomatique ou conduit à une insuffisance cardiaque congestive (1/802 dans
l'étude française)

Amenorrhée définitive

<10%, âge-dépendante (plus de 35 ans)

Immunosuppression

Leucémie Myéloblastique Aiguë

2/802 dans l'étude française

1/333 (sur plus de 5000 patients) dans une méta-analyse



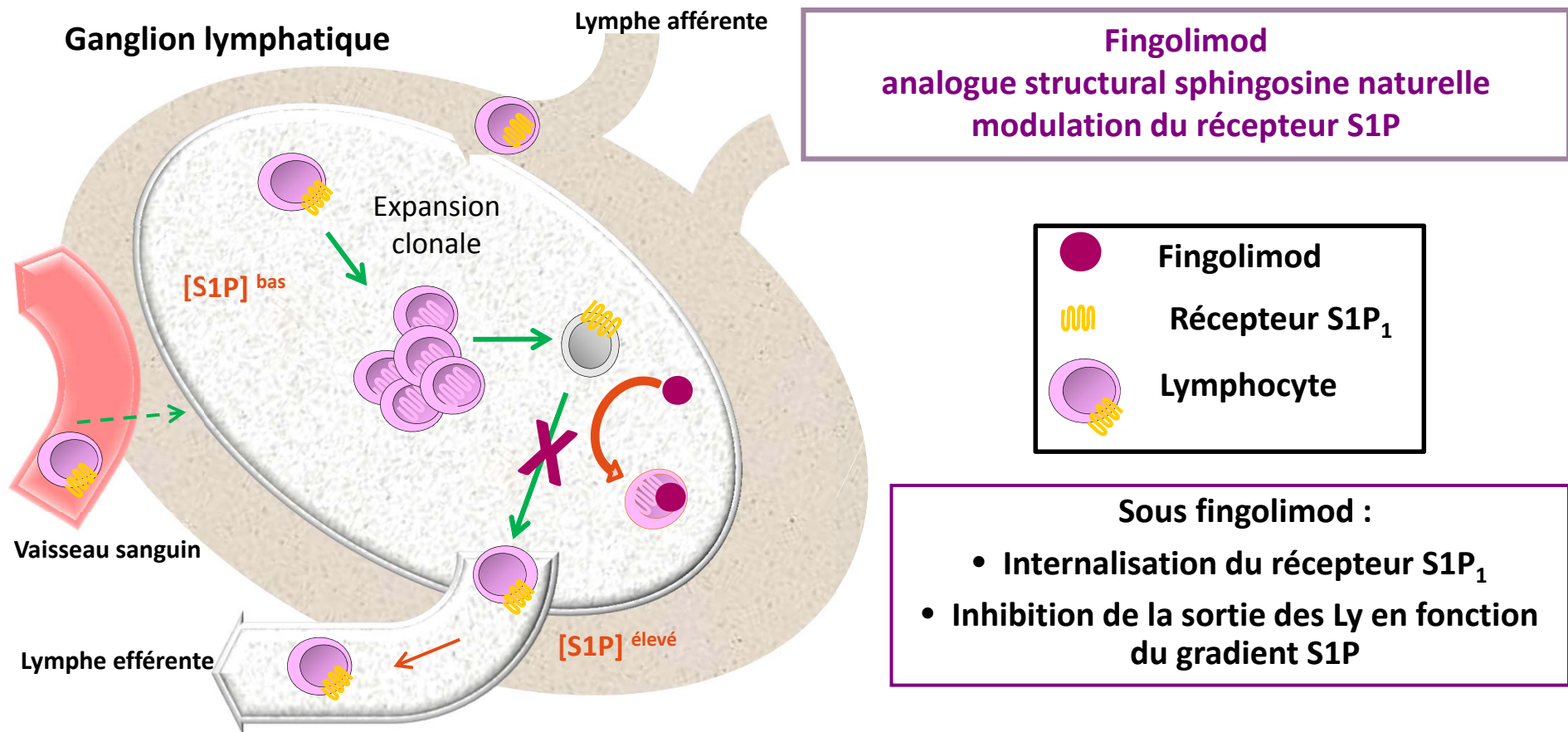
Les médicaments disponibles

2. Immuno-suppresseurs

EI : toxicité hématologique et augmentation du risque de cancer à long terme

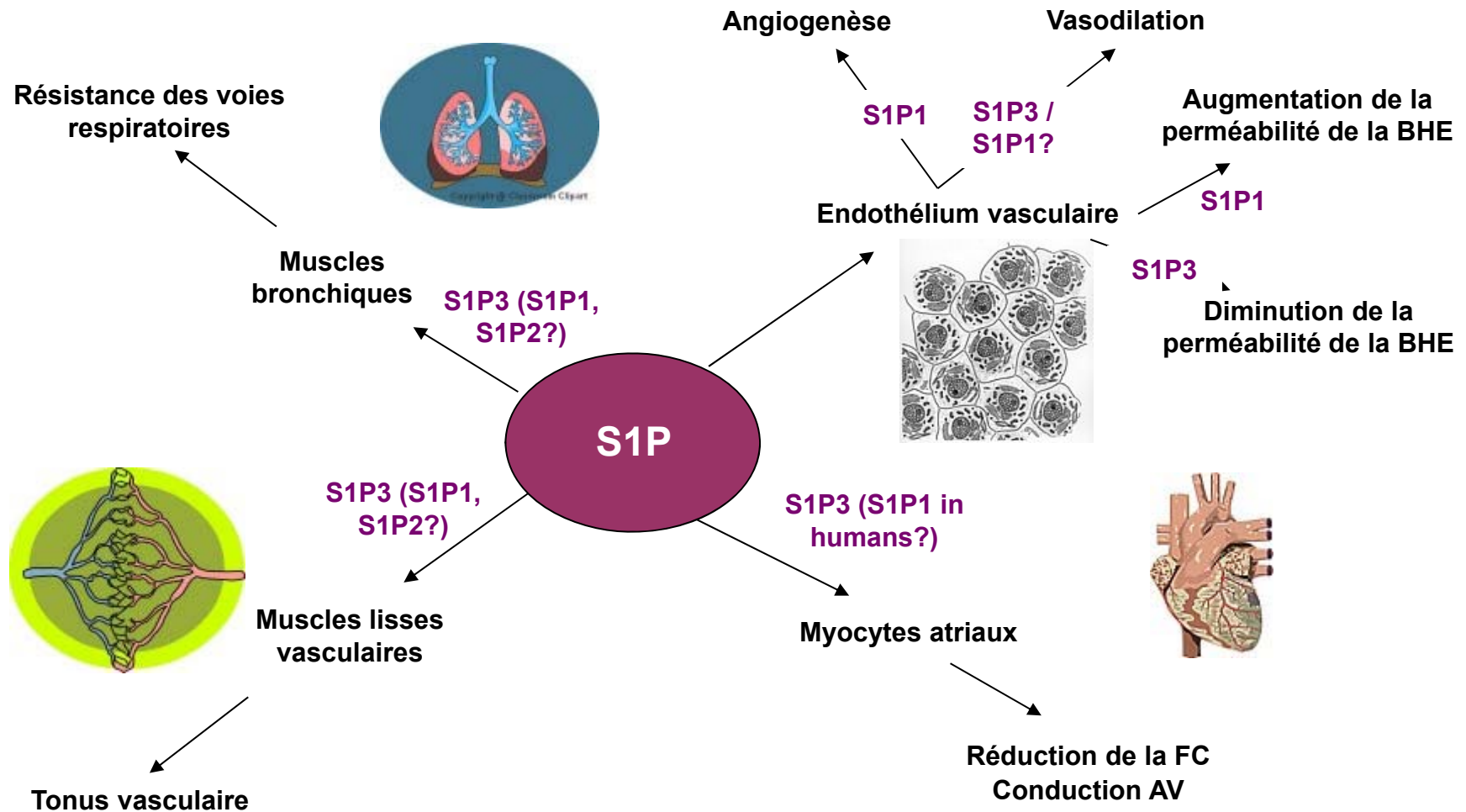
Fingolimod (GILENYA®) : 0.5 mg/j soit 1 cp par jour

Fingolimod – Mécanisme d'action



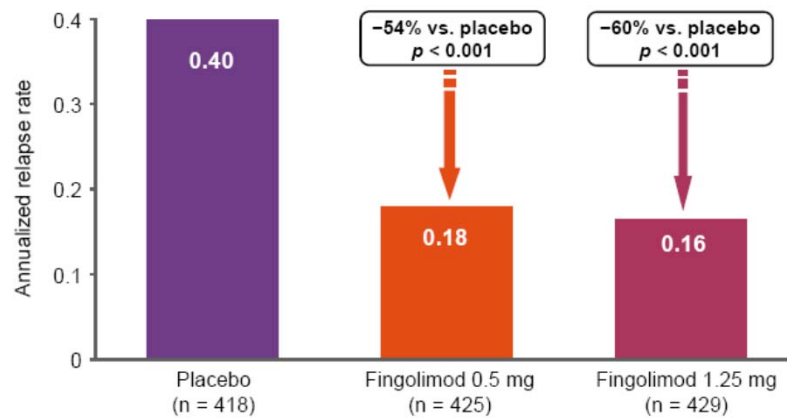
Fingolimod retient les lymphocytes circulants dans les ganglions lymphatiques, diminuant le nombre des lymphocytes en périphérie et leur passage vers le SNC

Fingolimod – Mécanisme d'action



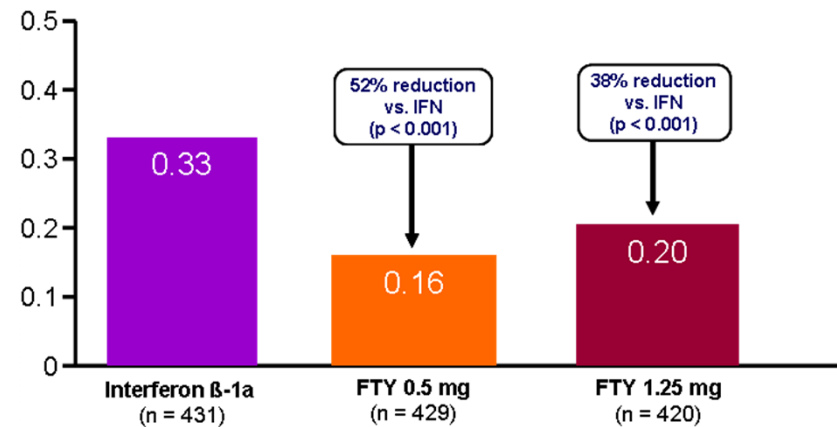
Fingolimod - Efficacité

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)





Les médicaments disponibles

2. Immuno-suppresseurs

EI : toxicité hématologique et augmentation du risque de cancer à long terme

Fingolimod (GILENYA®) : 0.5 mg/j soit 1 cp par jour

Réduction de 50% de la fréquence des poussées vs placebo et IFN.

EI : bradycardie (0.5%), œdème maculaire (0.5%), infections (cancers cutanés?)

Médicaments d'exception – Prescription par neurologue hospitalier (ou clinique)



Fingolimod

✓ **Les risques identifiés « les plus importants »**

Troubles du rythme. Œdème maculaire.

✓ **Les risques potentiels « importants »**

Cancers ? Infections sévères ? Maladies cardio-vasculaires ?

✓ **Les informations manquantes « importantes »**

Age < 18 ans ou > 50 ans - Grossesse



Les médicaments disponibles

3. Anticorps monoclonaux

Natalizumab (TYSABRI®)

Antagoniste des α 4-intégrines (molécules d'adhésion sélectives des lymphocytes sur la barrière hémato-encéphalique)

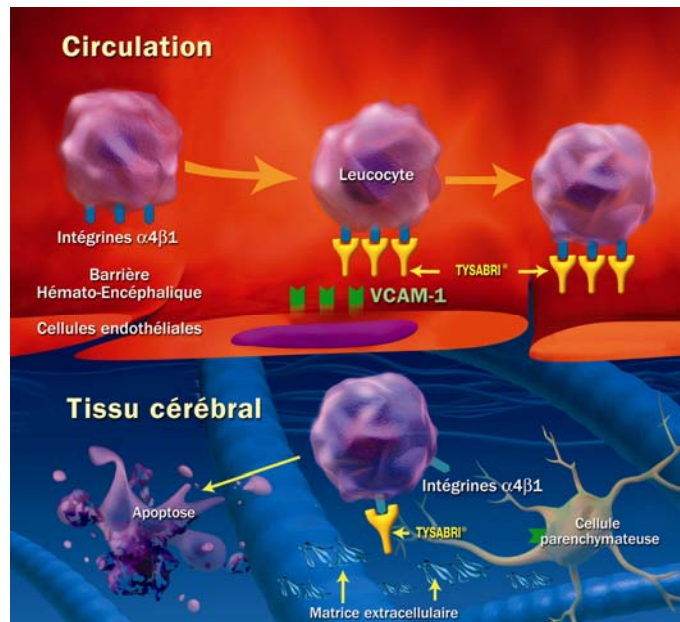
300 mg IV/4 semaines (uniquement en milieu hospitalier)

Réduction de 60 à 70% de la fréquence des poussées à 1 et 2 ans.

EI : allergies (4%), anticorps neutralisants persistants (6%), infections opportunistes (LEMP). (cancers ?)

Prescription par neurologue uniquement en service de neurologie

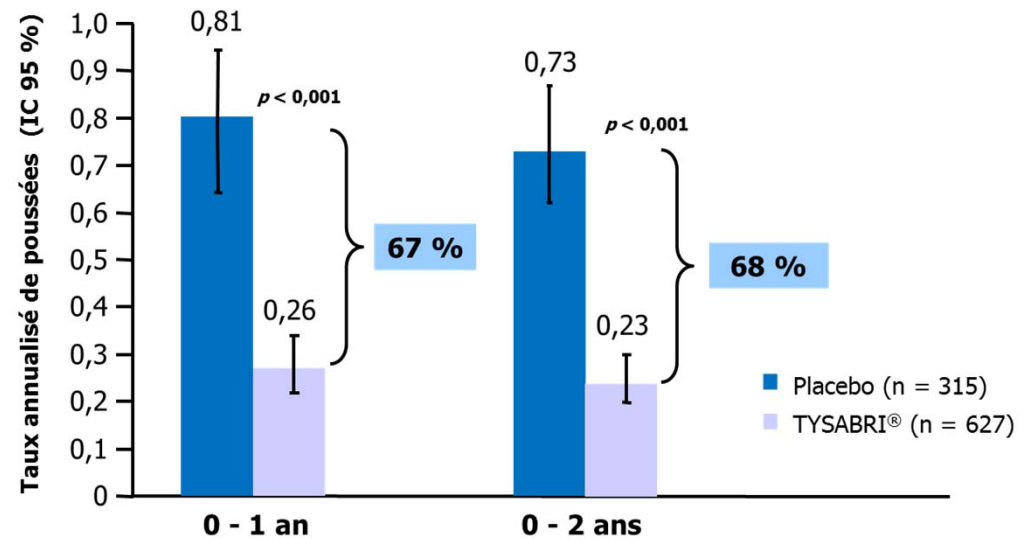
Natalizumab



Anticorps monoclonal anti-molécules d'adhésion

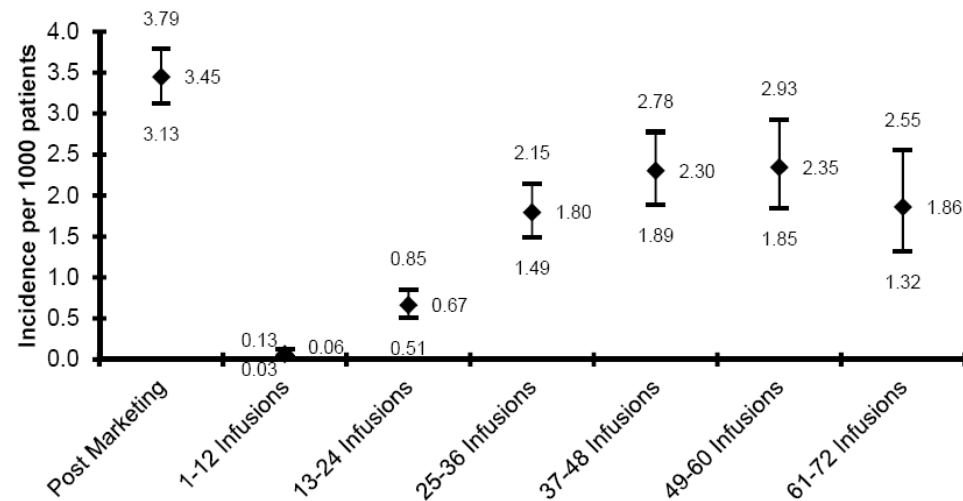
300 mg en une perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines

Uniquement en milieu hospitalier



LEMP et natalizumab

- Au 6 janvier 2014 : **428 cas de LEMP confirmés** chez des patients traités par TYSABRI, ce qui correspond à une incidence globale de **3,45/1000 (3,13 à 3,79)**

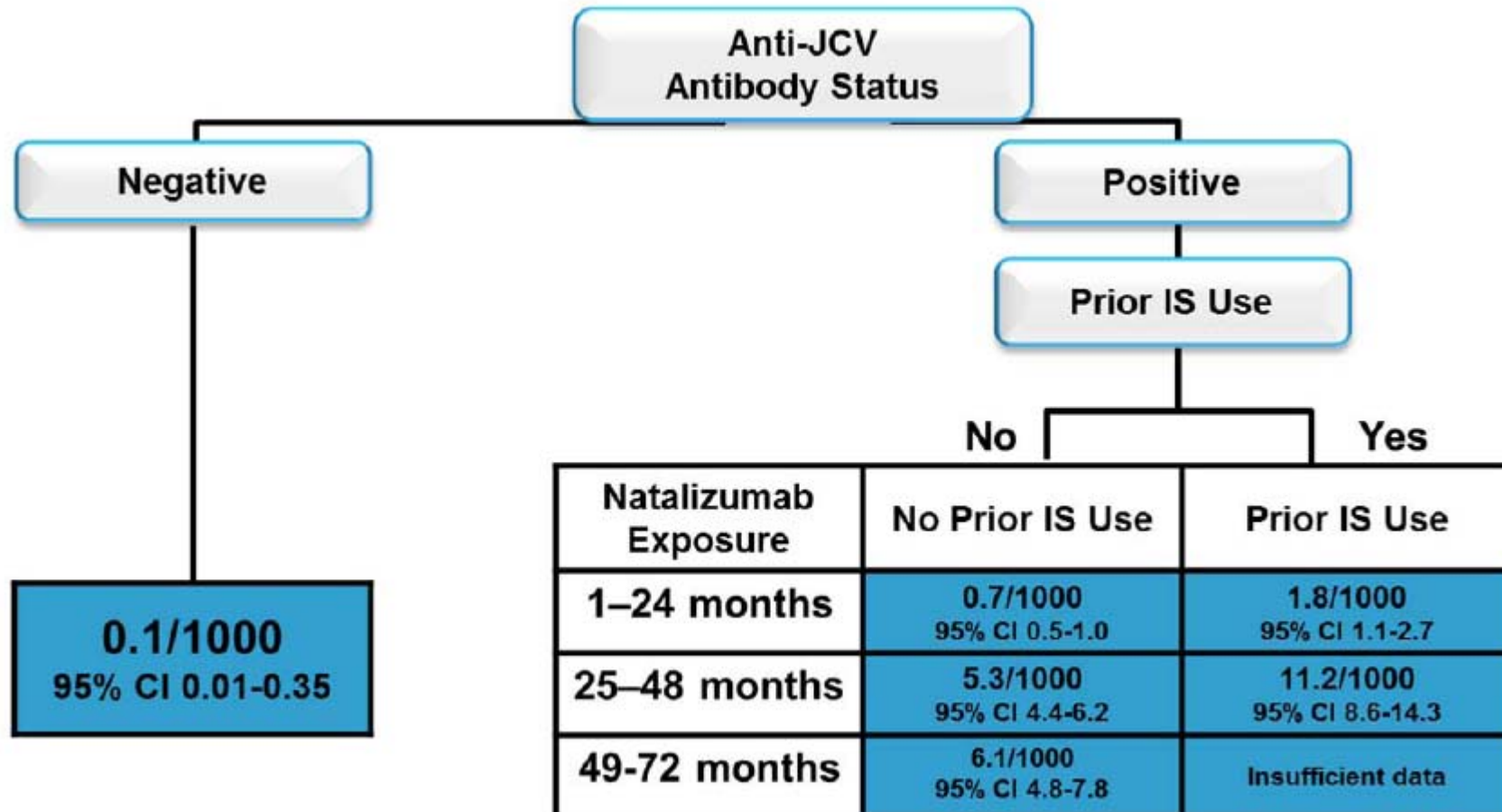


- Identification de 3 facteurs de risque de LEMP associés à TYSABRI :

1. **Durée de traitement par TYSABRI**
2. **Traitement antérieur par immunosuppresseur**
3. **Présence d'anticorps anti-virus JC**

Stratification du risque de LEMP en fonction des 3 facteurs identifiés

LEMP et TYSABRI®





Natalizumab

- ✓ **Les risques identifiés « les plus importants »**

 - LEMP (allergies – Ac neutralisants)

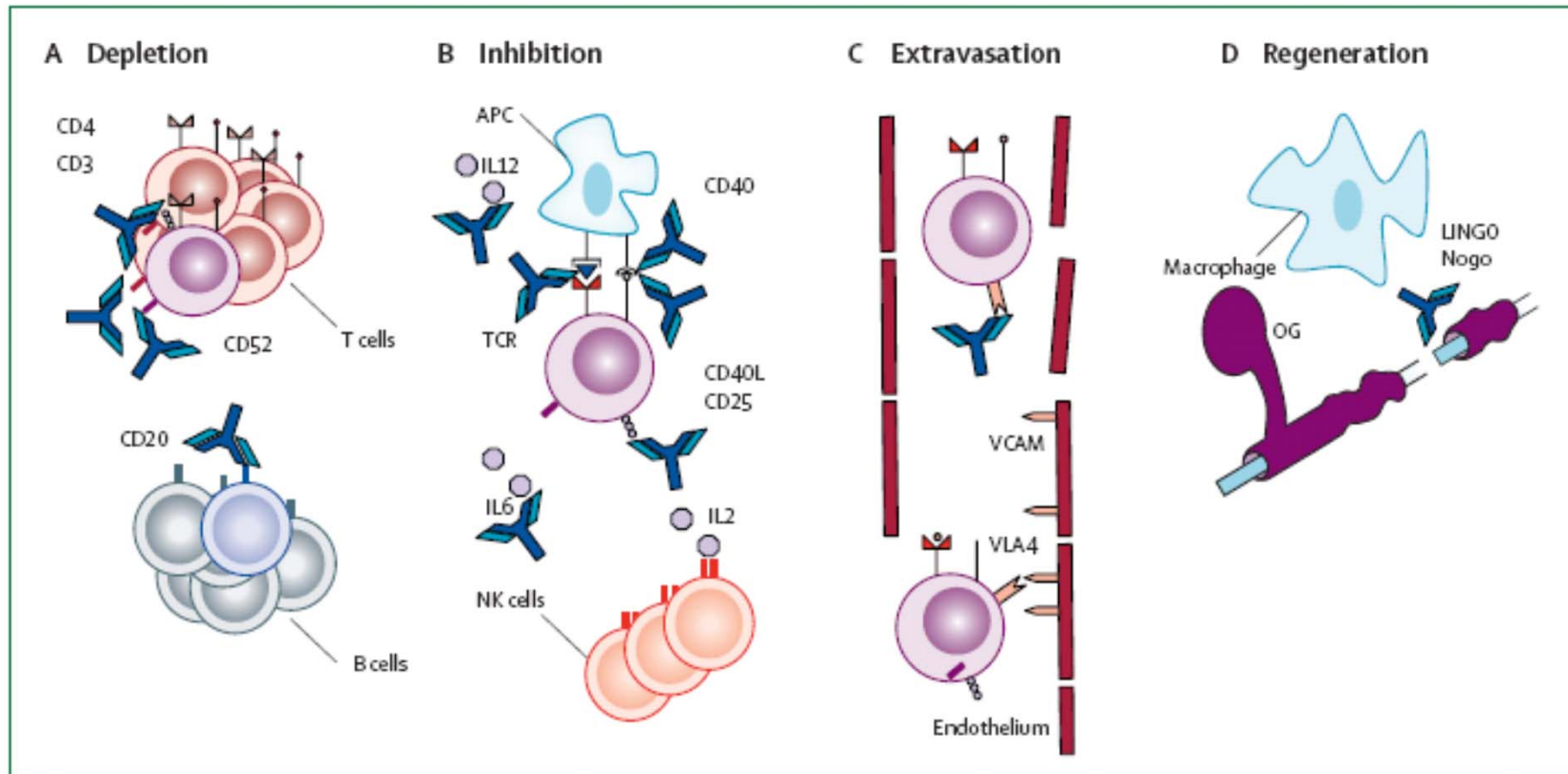
- ✓ **Les risques potentiels « importants »**

 - Lymphomes ? Cancers ? Autres infections opportunistes ?

- ✓ **Les informations manquantes « importantes »**

 - Age < 18 ans ou > 50 ans – Grossesse Traitements antérieurs

Les anticorps monoclonaux

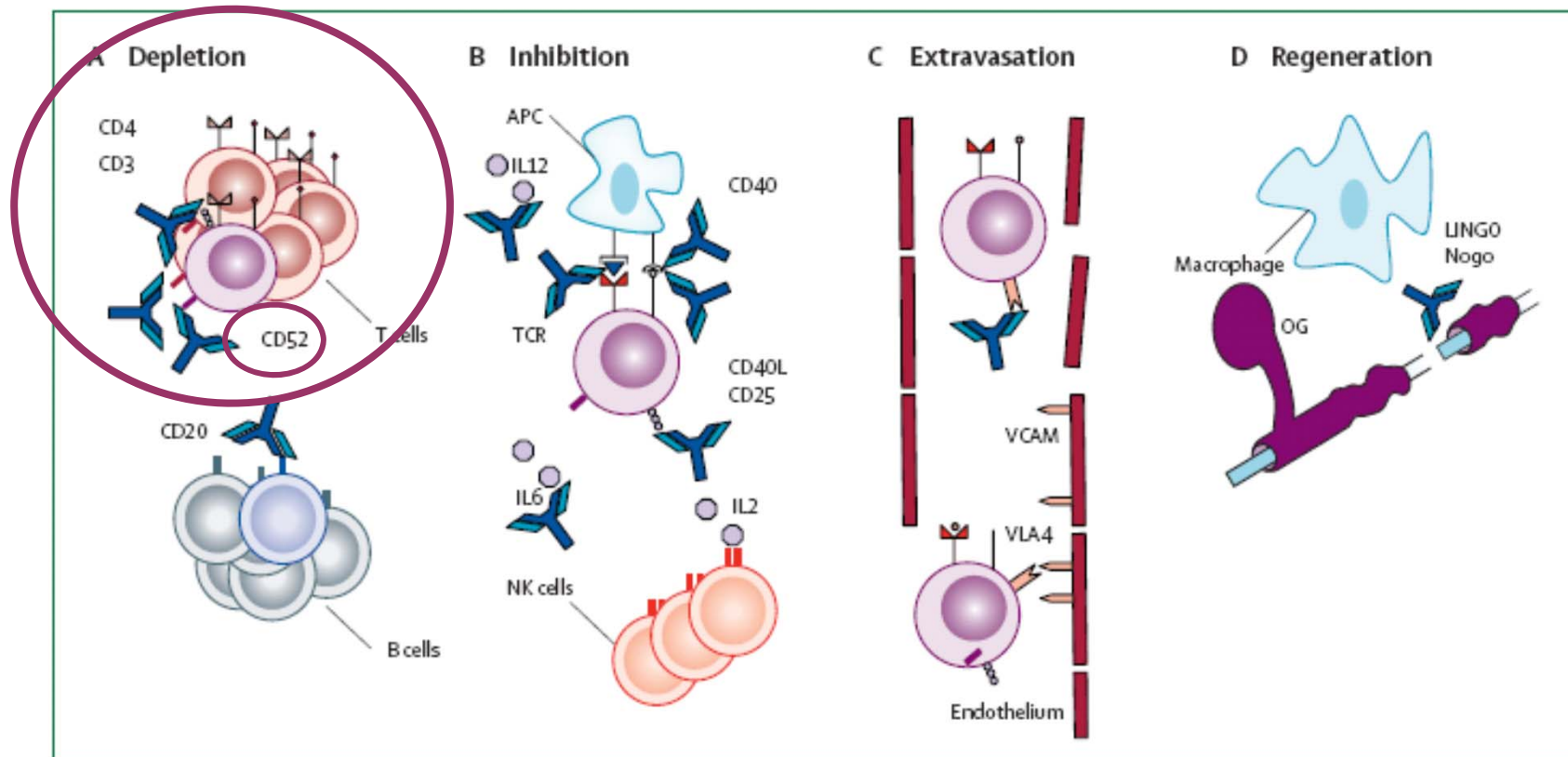


Lutterotti and Martin, Lancet Neurol 2008



Alemtuzumab

Alemtuzumab (LEMTRADA®)



Lutterotti and Martin, Lancet Neurol 2008



Alemtuzumab (LEMTRADA®)

2 études pivots – Lecture critique Raphael PEZERAT

CARE-MS 1

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial.

Lancet 2012;380:1819-28.

CARE-MS 2

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial.

Lancet 2012;380:1829-39.

LEMTRADA® 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 Septembre 2014 ?



Alemtuzumab (LEMTRADA®)

✓ **Les risques identifiés « les plus importants »**

Maladies auto-immunes : hyper- ou hypothyroïdie ; purpura thrombopénique idiopatique, syndrome de Good-Pasture

✓ **Les risques potentiels « importants »**

Infections ? Cancers ? Lymphomes ?

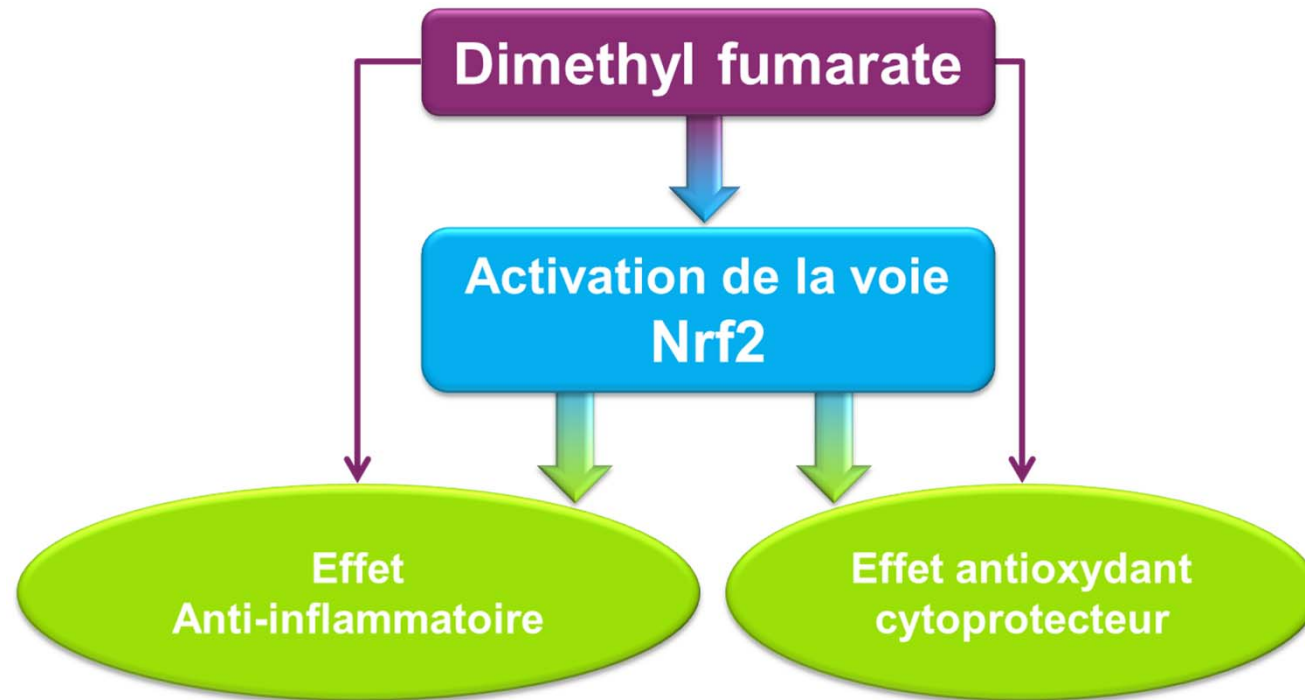
✓ **Les informations manquantes « importantes »**

Age < 18 ans ou > 50 ans - Grossesse



Diméthyl Fumarate

Dimethyl-fumarate (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.



Dimethyl-fumarate (TECFIDERA®)

2 études pivots – Lecture critique Maud ESTEBAN-MADER

DEFINE

Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis.

N Engl J Med 2012;367:1098-107.

CONFIRM

Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis.

N Engl J Med 2012;367:1087-97.

TECFIDERA®240 mg x2/j (titration 120 mg x 2 pdt 7 jours)

AMM EMA pour le traitement des SEP RR

Commercialisation 2014

Rétrocession Hospitalière à partir du 3 mars 2014



Dimethyl-fumarate (TECFIDERA®)

- ✓ **Les risques identifiés « les plus importants »**

 - Aucun ? 20 ans de recul dans le traitement du psoriasis (FUMADERM®)

 - LEMP ?

- ✓ **Les risques potentiels « importants »**

 - ???

- ✓ **Les informations manquantes « importantes »**

 - Age < 18 ans ou > 50 ans - Grossesse



Teriflunomide

Tériflunomide (AUBAGIO®)

Métabolite actif du léflunomide

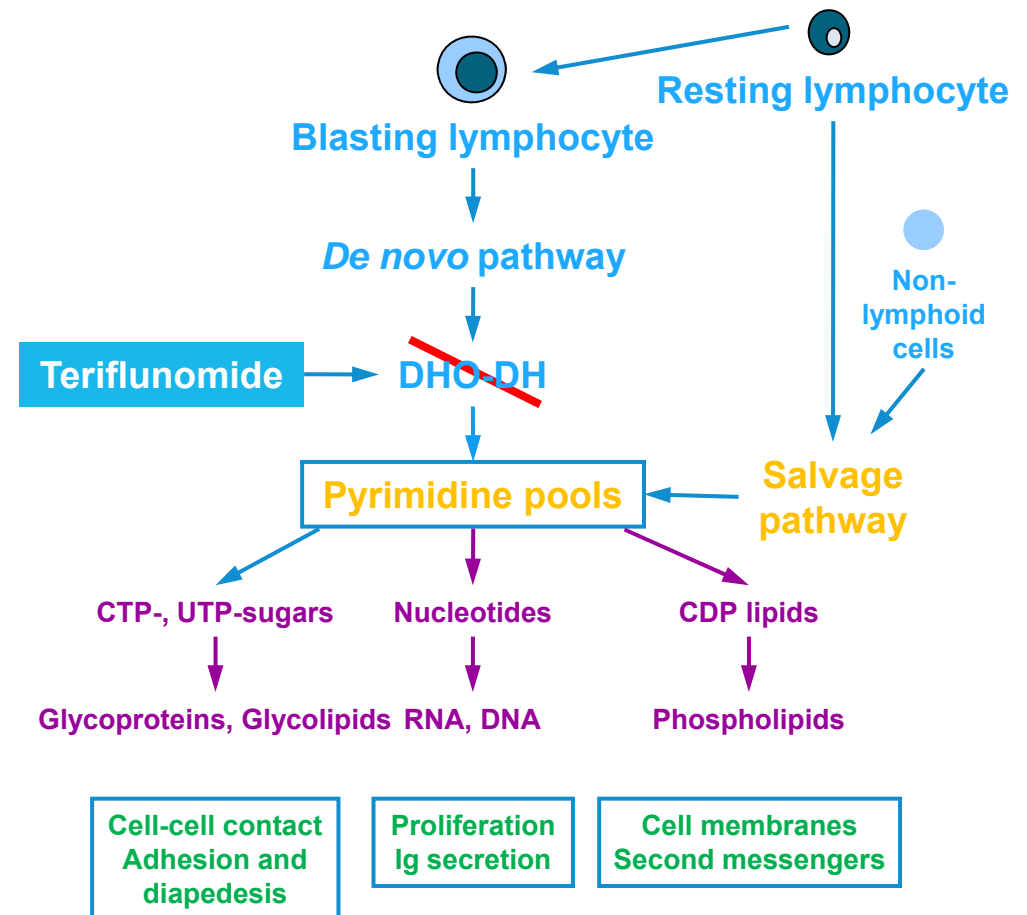
(traitement de la polyarthrite rhumatoïde)

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®)

2 études pivots – Lecture critique Raphael PEZERAT

TEM SO

O'Connor P1, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis.
N Engl J Med 2011;365:1293-303.

TENERE

Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial.
Mult Scler 2013 Nov 21. [Epub ahead of print]

AUBAGIO® 14 mg/j en une prise
Avis favorable du CHMP
AMM pour le traitement des SEP RR
Commercialisation Septembre 2014 ?



Tériflunomide (AUBAGIO®)

- ✓ **Les risques identifiés « les plus importants »**

 - Grossesse – Foie, pancréas – Neuropathies périphériques ?

- ✓ **Les risques potentiels « importants »**

 - Infections ? Cancers ?

- ✓ **Les informations manquantes « importantes »**

 - Age < 18 ans ou > 55 ans



Laquinimod



Laquinimod (NERVENTRA®)

1 étude pivot – Lecture critique Maud ESTEBAN-MADER

ALLEGRO

Comi G, Jeffery D, Kappos L et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis.

N Engl J Med 2012;366:1000-9.

NERVENTRA®

Avis défavorable du CHMP – Recours en attente

Pas d'AMM



En pratique... beaucoup de questions !!

Quel traitement choisir ?...

Quand l'arrêter ?...

Poussées

Progression du handicap : passage en forme SP

Intolérance

Risques

Grossesse

Quels risques après l'arrêt ?...

Rebond/reprise d'activité

Complication tardive (LEMP et natalizumab par ex)

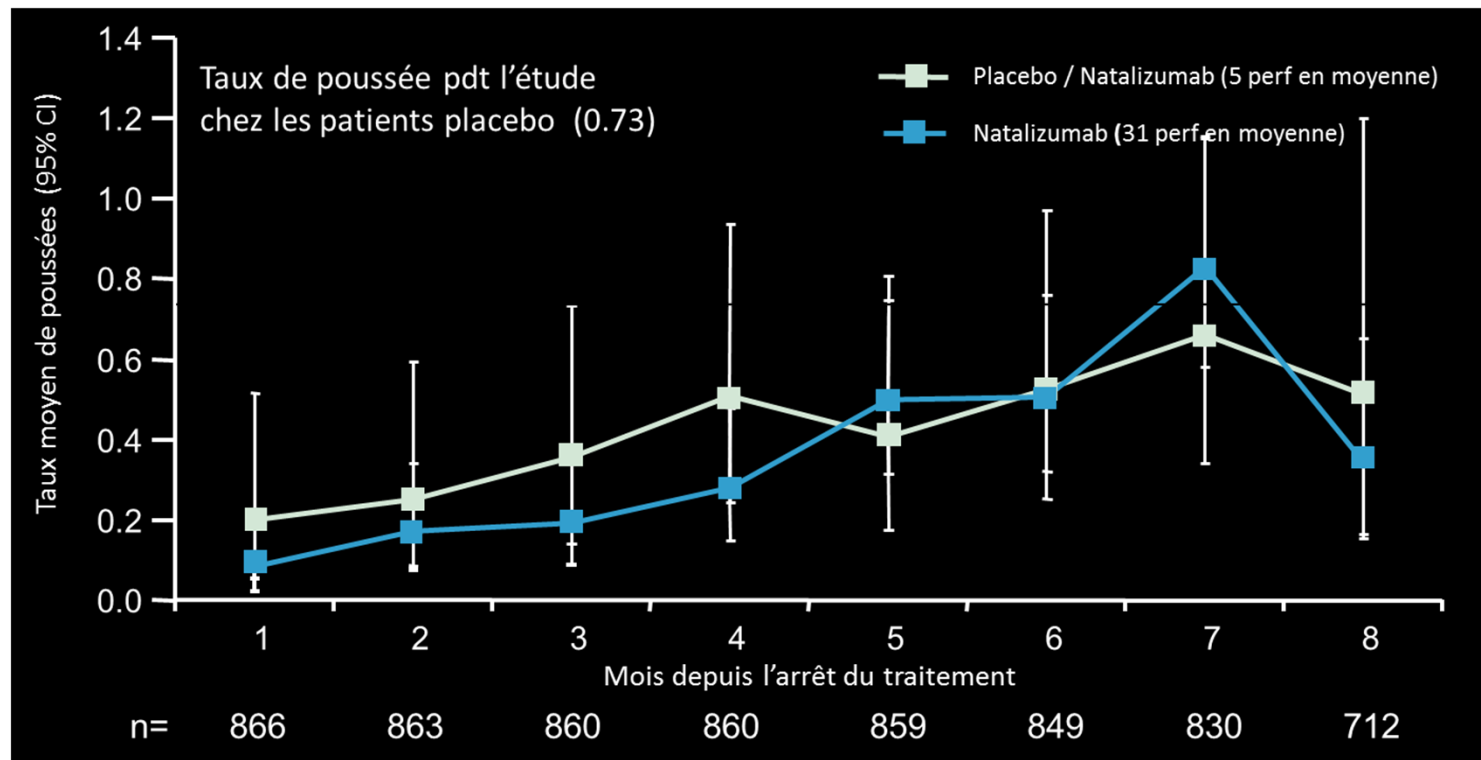
Comment gérer les switches ?...

Wash-out

Risques

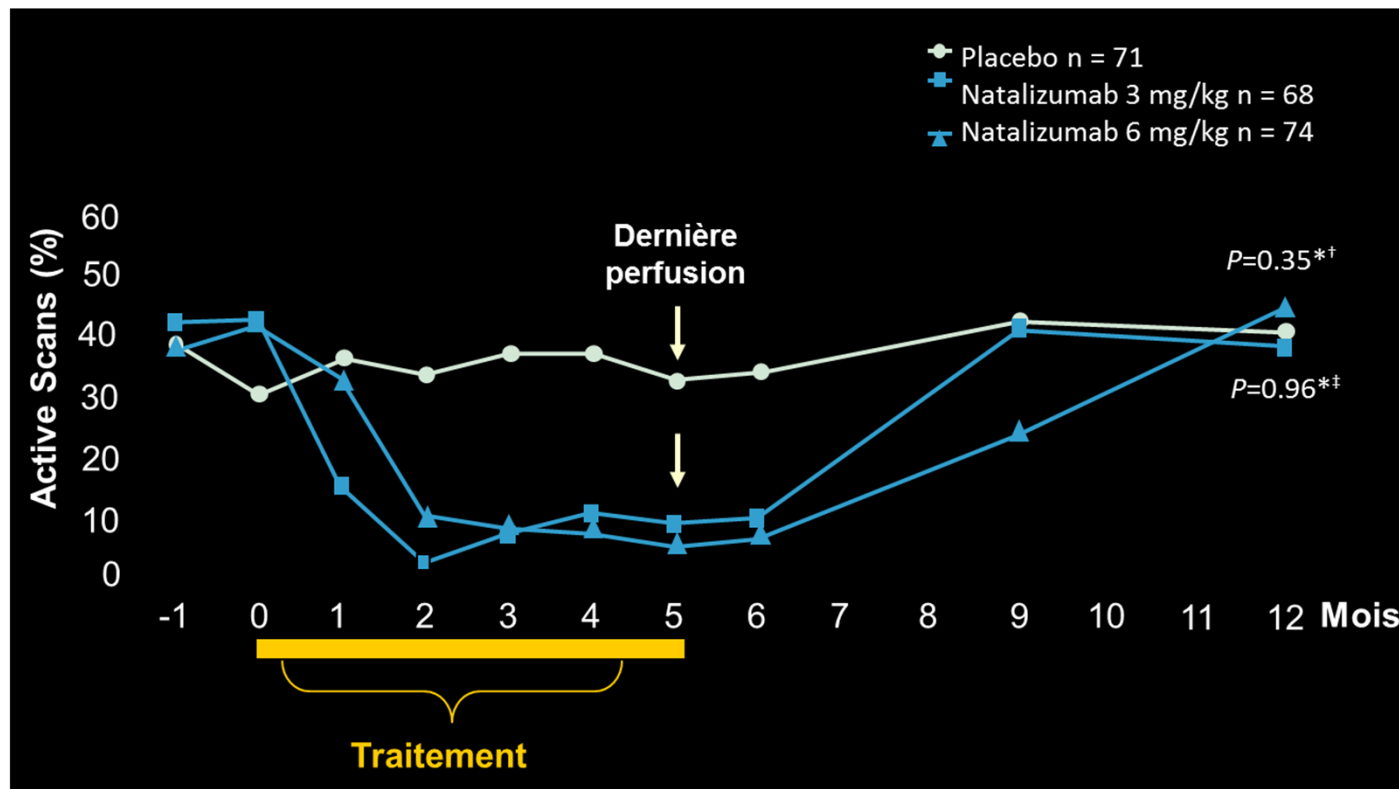
Evolution clinique à l'arrêt du natalizumab

C1808 : Patients AFFIRM : placebo et natalizumab/natalizumab



Evolution radiologique à l'arrêt du natalizumab

Etude phase 2 : % IRM avec nouvelle lésion Gd+



*Calculation based on combined 9-month and 12-month values. †Placebo vs. natalizumab 3 mg/kg. ‡Placebo vs. natalizumab 6 mg/kg
Miller et al. *N Engl J Med.* 2003;348:15-23.

Effet rebond

Assessment of disease activity within 6 months after Natalizumab discontinuation:
An observational study of 28 consecutive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

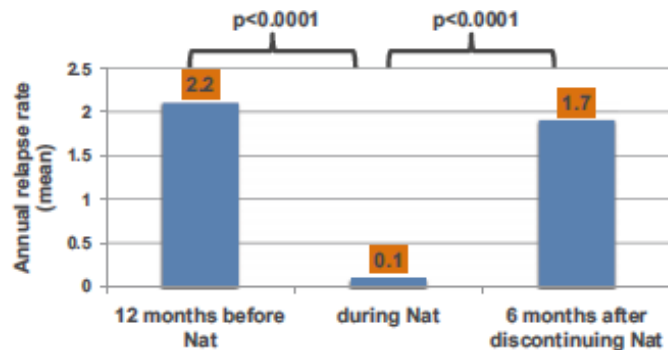


Figure 2 : Annualized relapse rate evolution

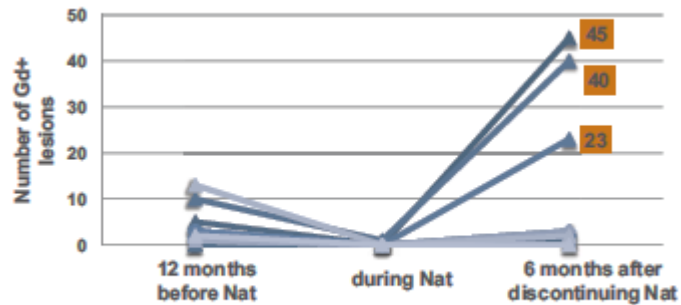


Figure 6 : Number of Gd+ lesions per patient (13 patients)

28 patients ont arrêté le Tysabri®
Reprise de l'activité clinique et radiologique entre 3 et 6 mois
4 patients ont présenté un « effet rebond » : > 20 lésions Gado +

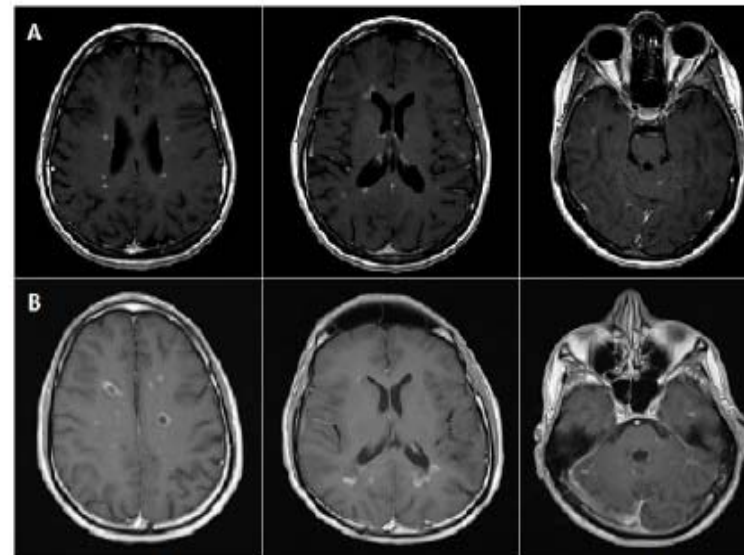
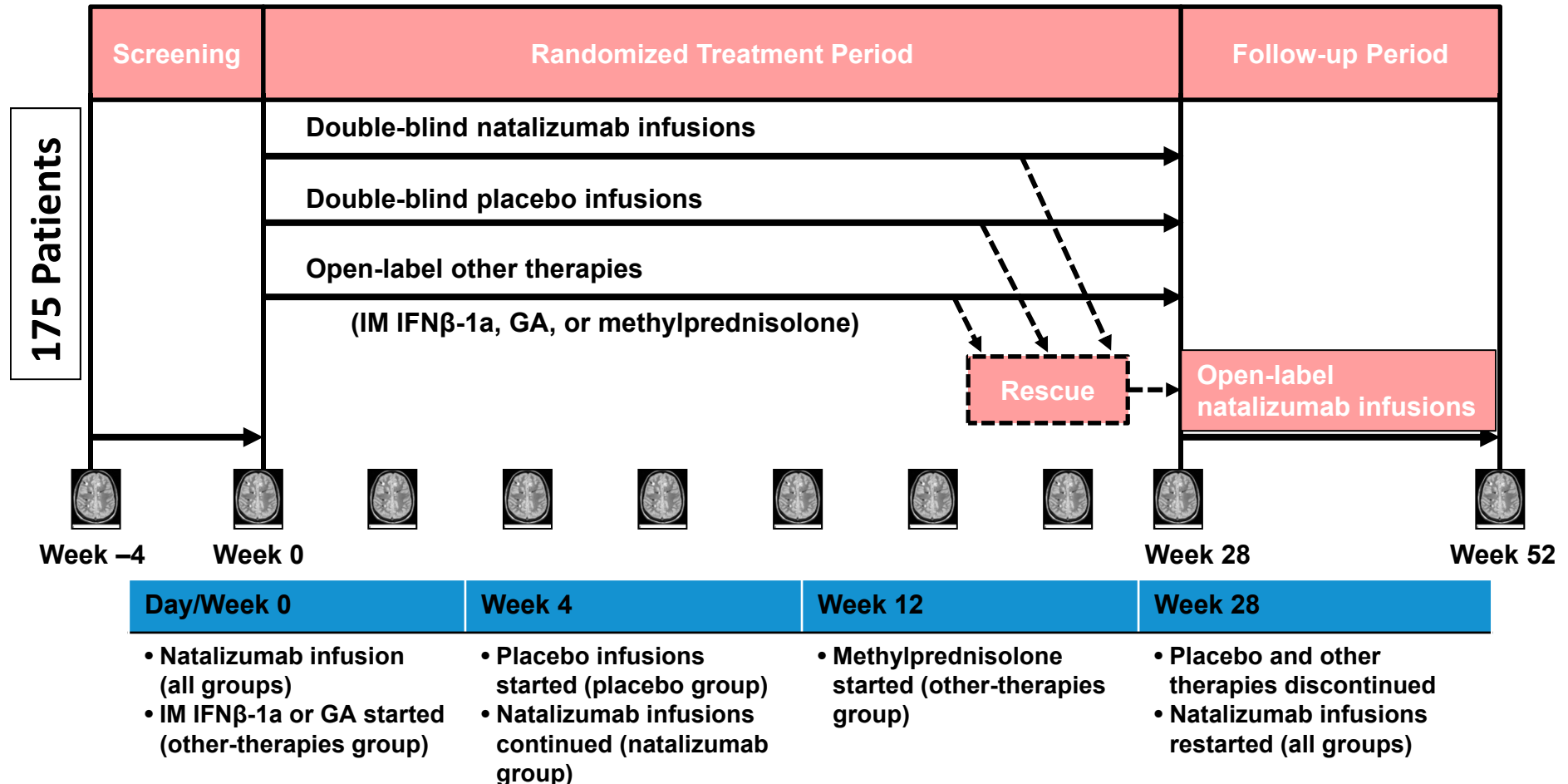


Figure 7 : MRI axial slices, T1w + Gd, in 2 subject (A & B) with multiple lesions Gd+ (>20 lesions Gd+), 6 months after natalizumab discontinuation.

The RESTORE study

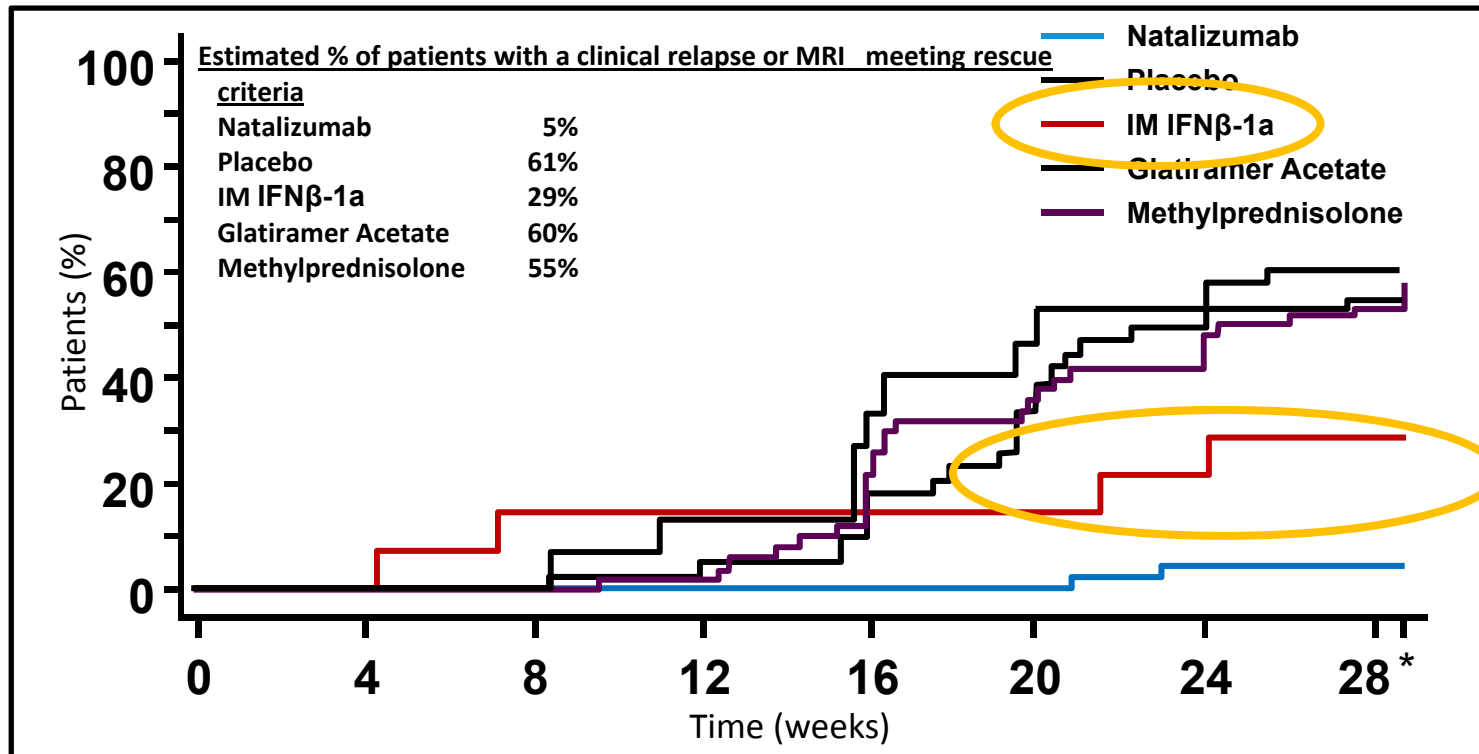


Clinical, laboratory, and MRI evaluations are performed every 4 weeks for 24 weeks, at the time of suspected relapse and at the final study visit at week 52.

IM=intramuscular; IFN β -1a=interferon β -1a; GA=glatiramer acetate.

The RESTORE study

Délai de survenue de la première rechute clinique



► 30% des patients ont repris le natalizumab

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





<http://reseau-neuro-sep-auvergne.org/>



Réseau Neuro SEP Auvergne

Réseau de prise en charge des patients atteints de la sclérose en plaques dans la région Auvergne



2013-06-20 - Assemblée générale annuelle
Le 20 juin aura lieu à l'Hôtel OCEANIA à Clermont-Ferrand, l'assemblée générale. Au programme...
Suite...

2013-06-20 - Conseil d'Administration
Le 20 juin 2013 se tiendra le Conseil d'Administration du Réseau Neuro SEP Auvergne.
Suite...

2013-11-14 - Comité de pilotage du réseau
Le jeudi 14 novembre 2013 aura lieu le prochain comité de pilotage.

Vous êtes ici : Accueil

Accès public +

Connexion +

Accueil

Le Réseau Neuro SEP Auvergne a été officiellement créé le 23 avril 2002 par les neurologues et les médecins de médecine physique et de réadaptation hospitaliers et libéraux de la région Auvergne dont la mission est l'optimisation de la prise en charge globale du patient atteint de sclérose en plaques, de sclérose latérale amyotrophique et de pathologies neuromusculaires de l'adulte.

Cette structure associative bénéficie d'un financement FIR (Fonds d'Intervention Régional) accordé par l'ARS de la région Auvergne sous la forme de convention de financement renouvelable tous les 3 ans.

Le Réseau Neuro SEP Auvergne est constitué de l'ensemble des acteurs (médicaux, paramédicaux, psychosociaux, administratifs, associatifs) impliqués dans la prise en charge des patients atteints des pathologies précitées.

Les principales actions du Réseau Neuro SEP Auvergne ont pour objectif de :

- organiser et planifier le parcours et le suivi du patient en situation complexe, en lien avec l'équipe de soins de 1er recours ;
- assurer une meilleure orientation du patient et apporter un appui aux différents intervenants auprès du patient en optimisant la qualité des soins de proximité ;
- favoriser la coordination et la continuité des soins qui lui sont dispensés avec une bonne articulation entre la ville, l'hôpital et avec les intervenants des secteurs sanitaire, médico-social et social ;
- optimiser la formation médicale et paramédicale et harmoniser les pratiques ;