

**Réseau Rhône-Alpes SEP – Journée des patients
8 octobre 2016**



Actualités thérapeutiques et mise au point sur les cellules souches

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



Déclaration Publique d'Intérêts

Je soussigné :

Sandra VUKUSIC

Déclare pour la présente communication

volontairement ci-dessous mes intérêts éventuels (au cours des 2 dernières années)*

▶ **Activité donnant lieu à une rémunération personnelle occasionnelle**

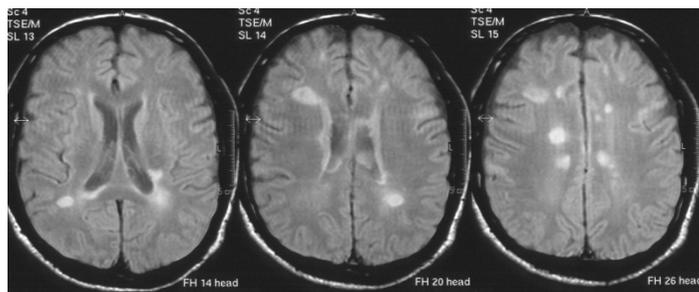
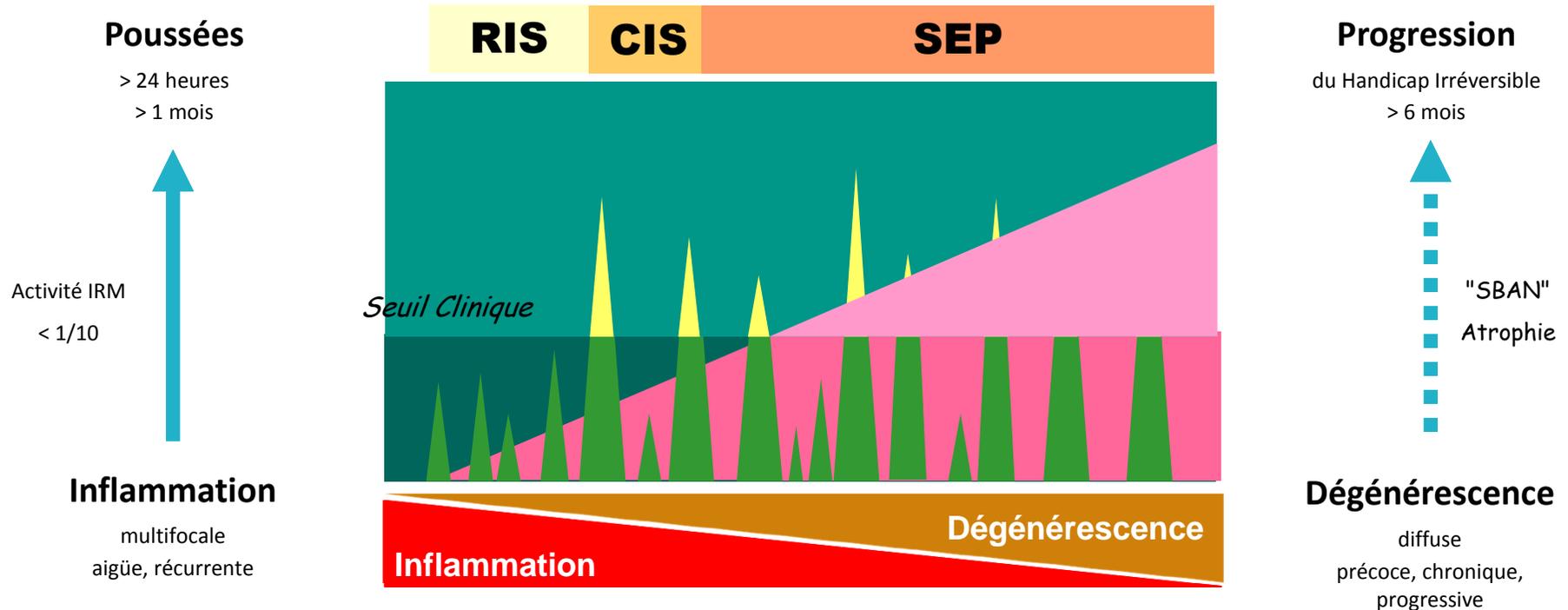
(rapport expertise, intervention ponctuelle, consultant, conférence, etc.)

Honoraires comme consultant ou pour des conférences de Biogen Idec, Geneuro, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis et Teva Pharma;

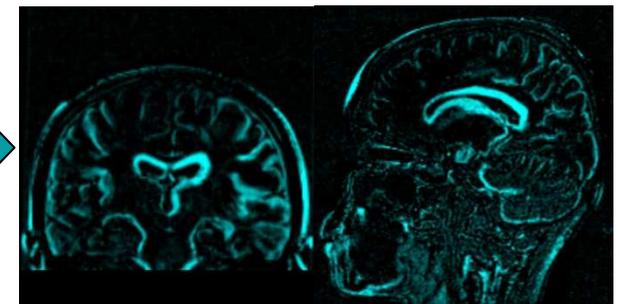
▶ **Activité donnant lieu à un versement au budget d'une institution**

Soutien à l'activité de recherche de Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis et Teva Pharma.

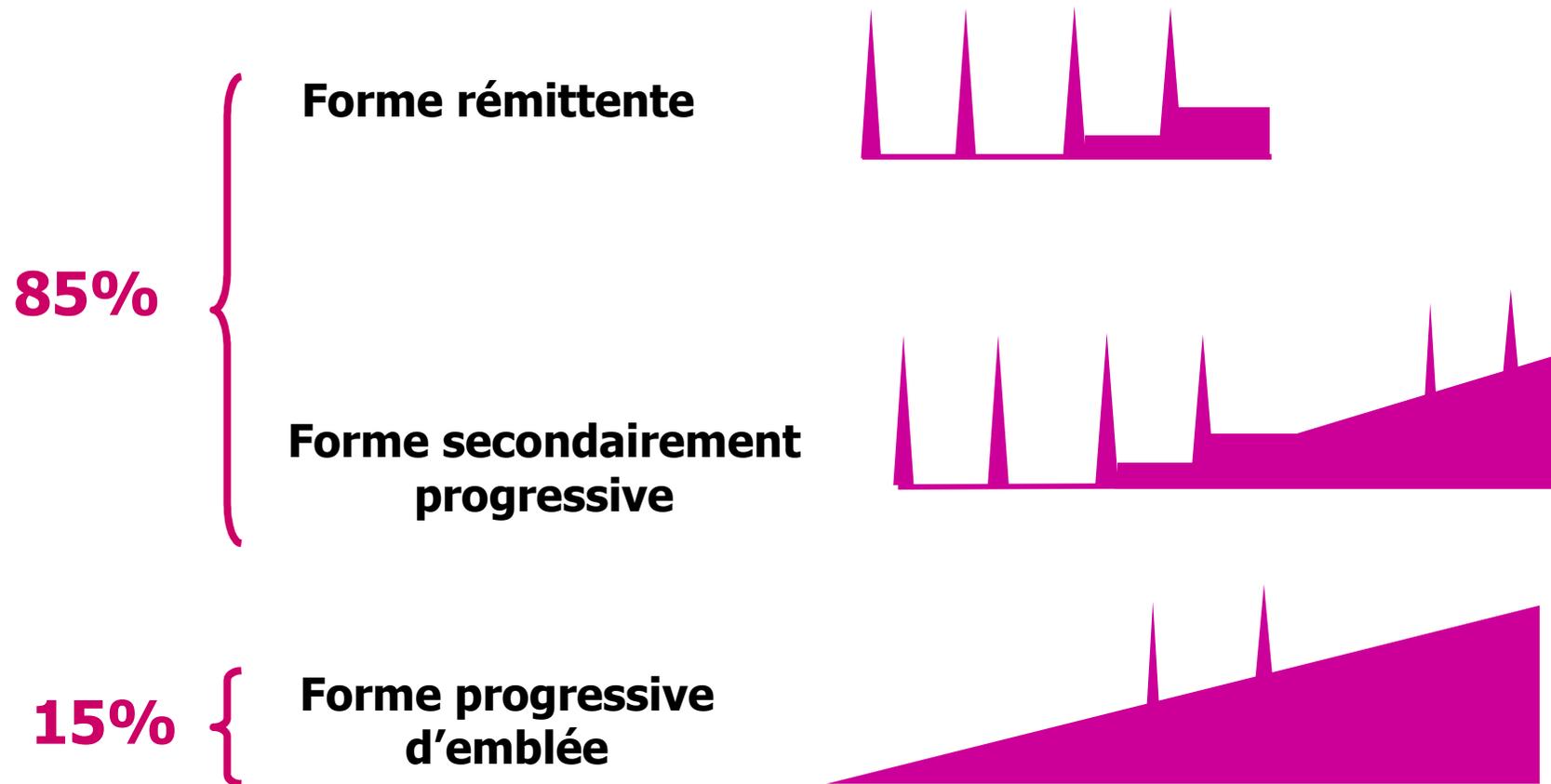
Evolution générale de la SEP



← Une troisième composante : l'inflammation microgiale →

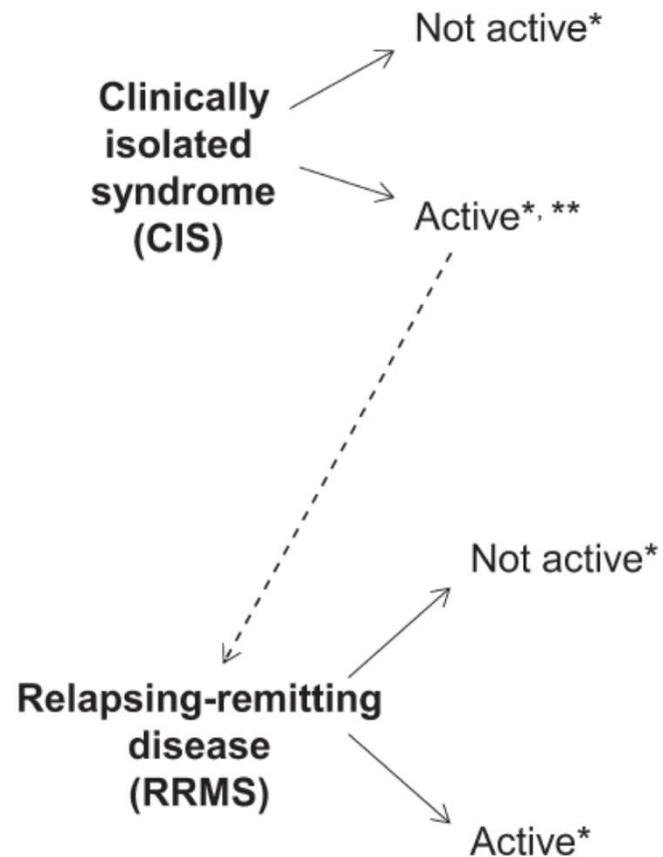


Les formes évolutives de la SEP – Ancienne classification

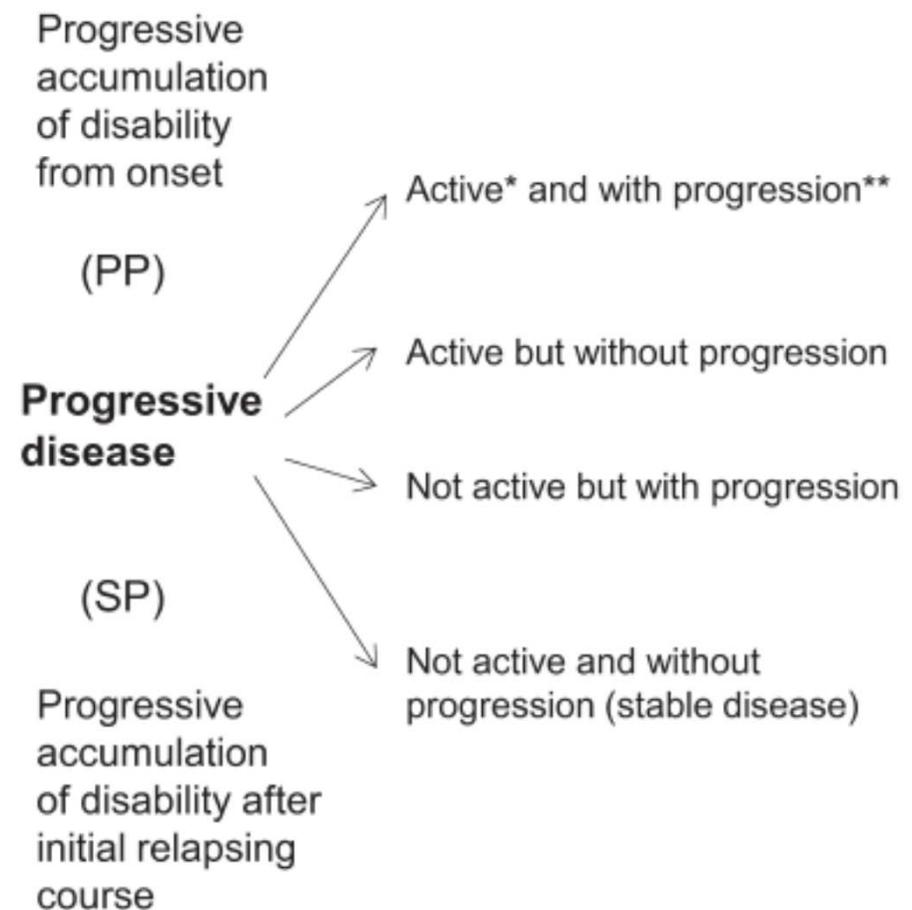


2013 – La nouvelle classification de Lublin

La phase de poussées



La phase progressive





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 2016

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

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

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

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

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate



A venir : Acétate de glatiramer (COPAXONE®) 40 mg

3 injections sous-cutanées par semaine
au lieu d'une injection quotidienne

Même efficacité que COPAXONE 20mg

Effets indésirables: réactions cutanées au point d'injection

AMM européenne – en attente de prix en France (fin 2016 ?)

A venir : Daclizumab (XENAPAX®)

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

o Taux annualisé de poussées à deux ans

Réduction de 45 % par rapport à l'Interféron bêta-1a (30 µg par sem)

o Progression du handicap

Réduction de 16 % (NS)

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

AMM européenne – en attente de prix en France (2017 ?)

A venir : Cladribine (MOVECTRO®)

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

- o **Taux annualisé de poussées à deux ans**

 - Réduction de 54.5 à 56.7 % dans 2 études par rapport au placebo**

- 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 ?

AMM européenne en attente (2018 ?)

A venir : Ocrelizumab (OCREVUS®)

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

2 essais de phase 3 dans la SEP rémittente

o Taux annualisé de poussées à deux ans

Réduction de 45 % par rapport à l'Interféron bêta-1a (44µg 3 fois par sem)

o Progression du handicap

Réduction de 40 % par rapport à l'Interféron bêta-1a (44µg 3 fois par sem)

Effets indésirables: Réactions à la perfusion. Infections, cancers ?

AMM européenne en attente (2017)

Hors AMM : rituximab (MABTHERA®)

A venir : Ocrelizumab (OCREVUS®)

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

1 essai de phase 3 dans la SEP progressive

o Progression du handicap

Réduction de 24% par rapport au placebo

Effets indésirables: Réactions à la perfusion. Infections, cancers ?

AMM européenne en attente (2017)

Hors AMM : rituximab (MABTHERA®)



Autorisation temporaire d'utilisation : Biotine (QIZENDAY®)

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

1 comprimé matin et soir (300 mg par jour)

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

Résultats à confirmer par un essai de phase 3 multinational de grande ampleur.

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

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) – Demande et délivrance hospitalières uniquement



La thérapie cellulaire dans la SEP

Pourquoi une recherche sur les cellules souches dans la SEP ?

- Pas de traitement curatif
- Traitements préventifs efficaces contre l'inflammation (les poussées et la formation de nouvelles plaques)
- Mais peu ou pas efficaces sur la neuro-dégénérescence (la progression du handicap et l'atrophie cérébrale)
- Et pas de réparation des lésions déjà existantes dans le système nerveux central

- Risques des traitements à moyen et long terme
- Traitements prolongés (à vie ?) parfois lourds dans la vie quotidienne



La thérapie cellulaire dans la SEP

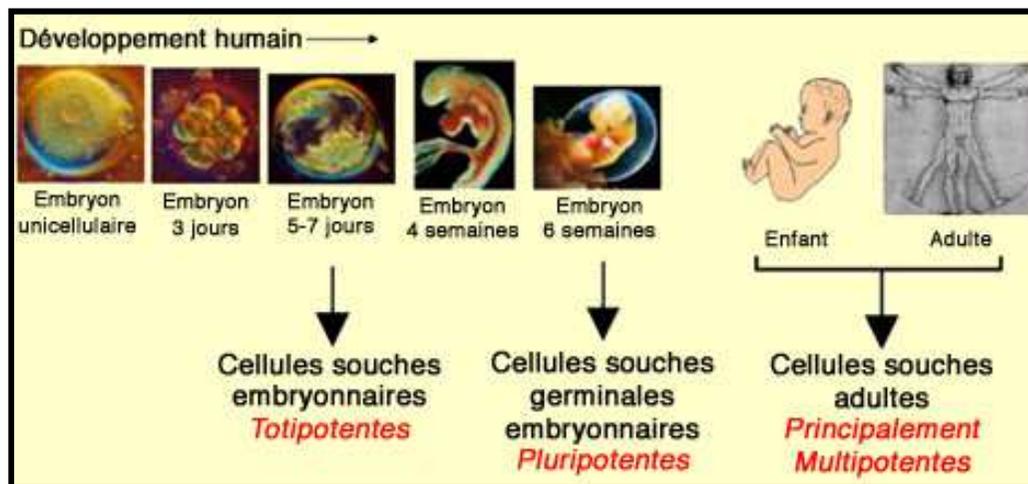
Pourquoi une recherche sur les cellules souches dans la SEP ?

Besoin de nouveaux traitements :

- Plus efficaces dans les SEP RR, en particulier pour les patients ayant une maladie très active et à risque important de handicap dans le futur
- Ralentissant ou empêchant la progression du handicap
- Améliorant le handicap existant
- Pouvant être utilisés en toute sécurité, avec moins de difficultés d'administration et de compliance

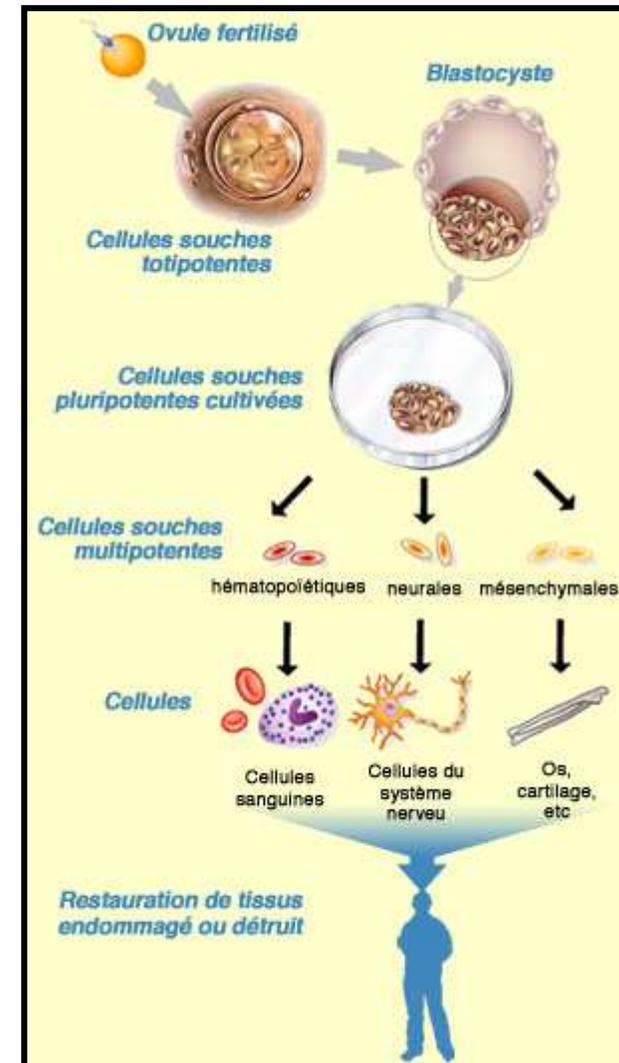
Qu'est ce qu'une cellule souche ?

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)



Où trouve-t-on des cellules souches ?

Cellule souche	Provenance	Description
Cellules souches adultes	Tissus adultes (moelle osseuse, sang, autres tissus)	Trouvées dans différentes parties du corps telles que la moelle osseuse et le cerveau. Elles peuvent produire un nombre limité de types différents de cellules spécialisées. Cela dépend de la zone du corps où elles ont été prélevées.
Cellules souches embryonnaires	Don d'embryons (de la fécondation à la 8 ^{ème} semaine de développement)	Elles peuvent produire tous les types cellulaires de l'organisme
Cellules souches foetales	Fœtus (avortement, entre la 9 ^{ème} semaine de développement et l'accouchement)	Elles sont un peu plus développées que les cellules embryonnaires et leur différenciation est plus limitée. Elles peuvent cependant produire la plupart des types cellulaires du corps

Où trouve-t-on des cellules souches ?

Cellule souche	Provenance	Description
Cellules souches du cordon ombilical	Don de sang du cordon	Elles sont similaires aux cellules de la moelle osseuse et peuvent produire un nombre limité de cellules présentes dans le sang, comme les cellules immunitaires
Cellules souches pluripotentes induites	Tissus adultes	Elles sont produites à partir de cellules totalement spécialisées. Les chercheurs stimulent ces cellules pour qu'elles se comportent de nouveau comme des cellules souches embryonnaires. C'est une technique très complexe, récente et encore en développement

Quelles cellules souches pour traiter la SEP ?

Cellule souche	Provenance	Effet attendu
Cellules souches hématopoïétiques	Moelle osseuse ou sang du patient (autogreffe de moelle osseuse) Peuvent produire toutes les cellules du sang et du système immunitaire	Immunomodulation « Reboot » du système immunitaire
Cellules souches mésenchymateuses	Moelle osseuse, peau, graisse chez l'adulte. Peuvent produire des cellules qui aident les autres cellules souches à mieux fonctionner	Immunomodulation Pourraient aussi favoriser la remyélinisation ?
Cellules progénitrices des oligodendrocytes et cellules pluripotentes induites	Cerveau adulte, fœtus et tissus adultes. Réparent la myéline dans le système nerveux central.	Immunomodulation Remyélinisation <i>Risque de tumeurs ?</i>

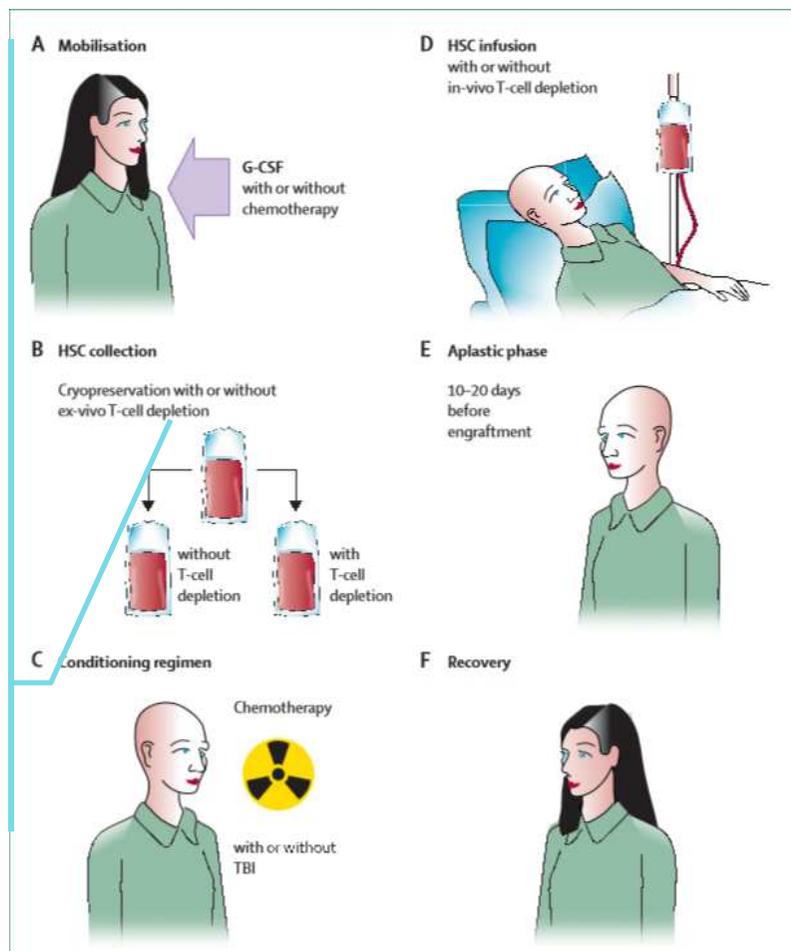
L'autogreffe de moelle osseuse

- **Rationnel** : détruire les cellules immunitaires auto-réactives puis reconstituer le système immunitaire à partir de cellules souches autologues (du patient lui-même)

A. Mobilisation

= Stimulation des cellules souches existantes par des facteurs de croissance

Risque transitoire d'aggravation de la maladie (d'où utilisation +/- Endoxan



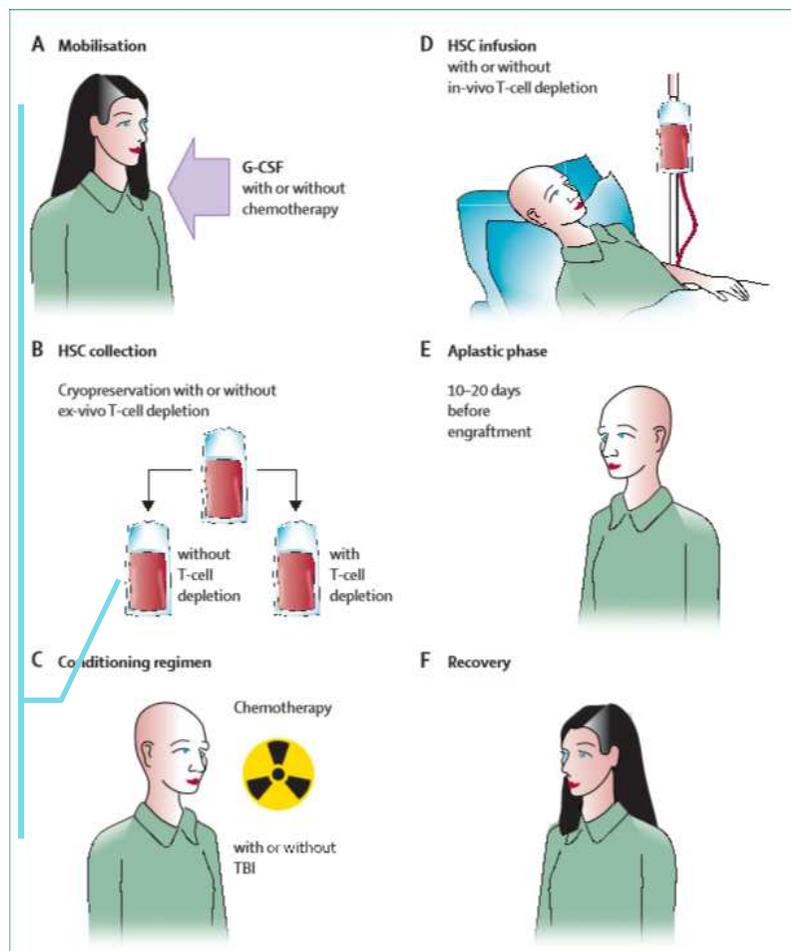
L'autogreffe de moelle osseuse

- **Rationnel** : détruire les cellules immunitaires auto-réactives puis reconstituer le système immunitaire à partir de cellules souches autologues (du patient lui-même)

B. Recueil des cellules souches

= biopsie de moelle osseuse ou sang périphérique

Cryopréservation avec ou sans depletion des cellules T auto-réactives



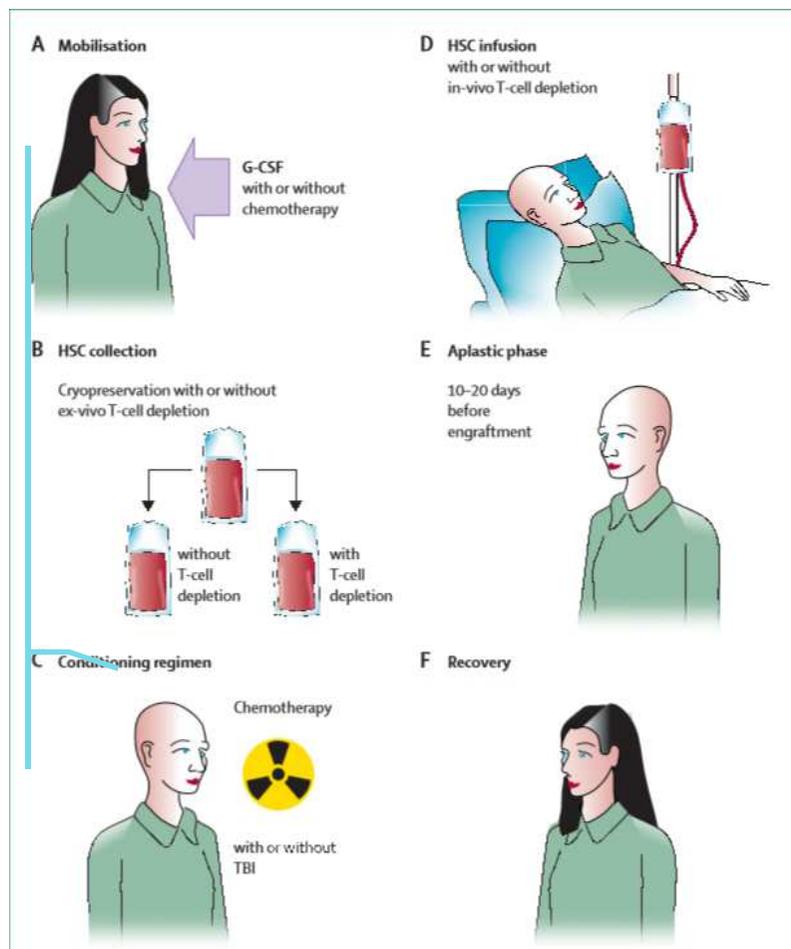
L'autogreffe de moelle osseuse

- **Rationnel** : détruire les cellules immunitaires auto-réactives puis reconstituer le système immunitaire à partir de cellules souches autologues (du patient lui-même)

C. Conditionnement

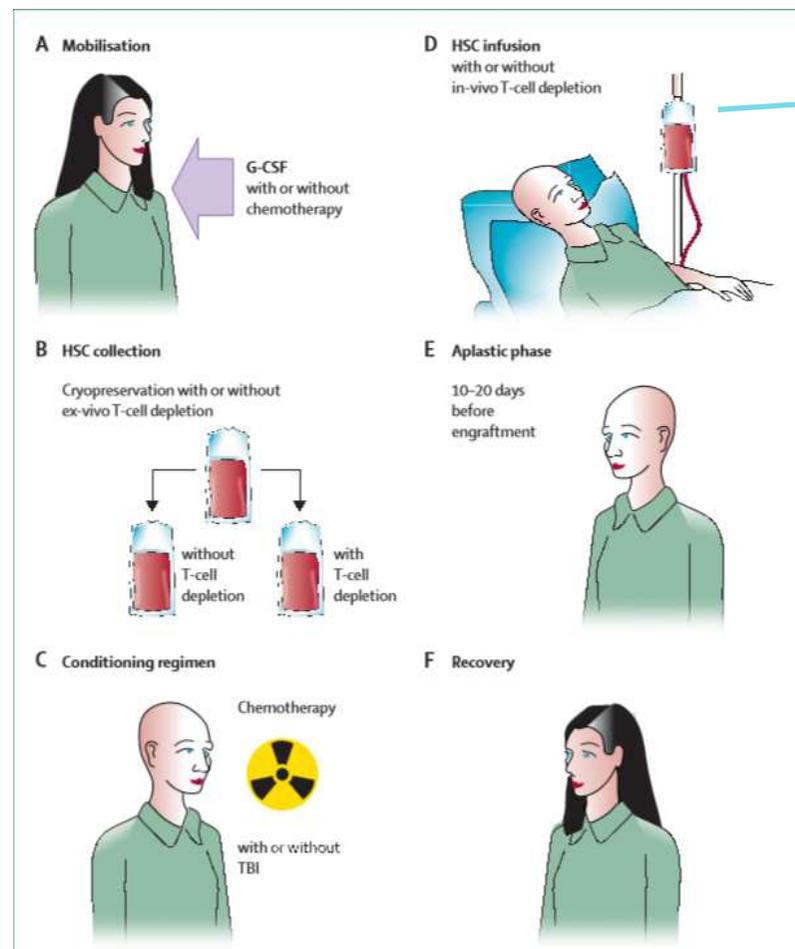
= chimiothérapie plus ou moins forte selon les protocoles

Détruit plus ou moins complètement les cellules du sang et de la moelle osseuse



L'autogreffe de moelle osseuse

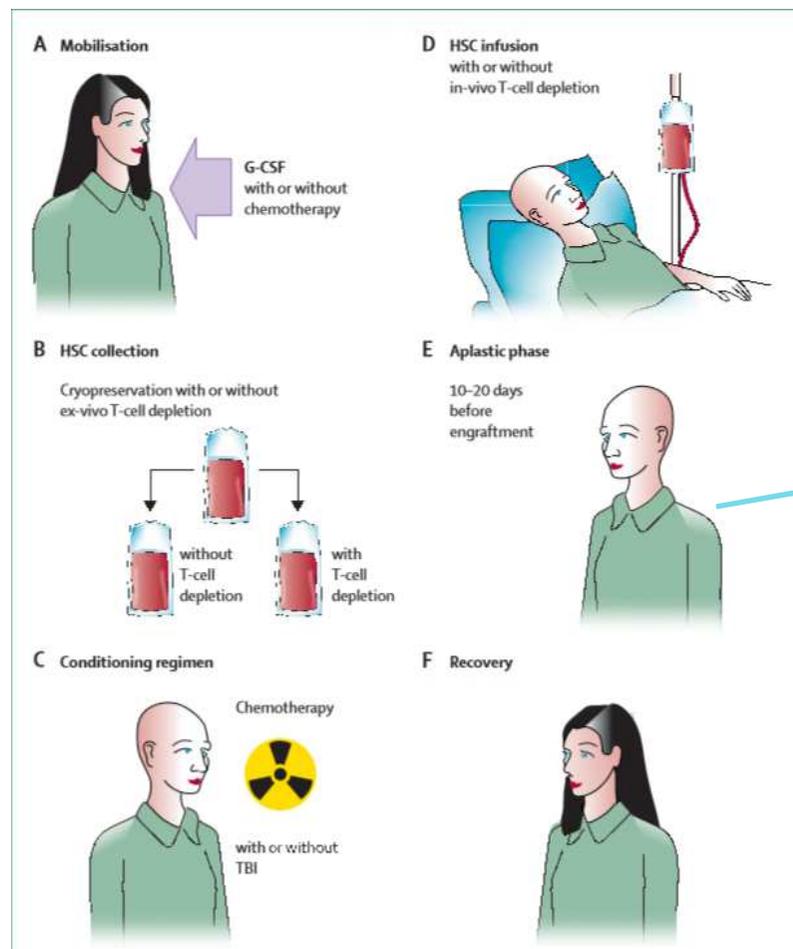
- **Rationnel** : détruire les cellules immunitaires auto-réactives puis reconstituer le système immunitaire à partir de cellules souches autologues (du patient lui-même)



D. Réinjection des cellules souches cryopréservées

L'autogreffe de moelle osseuse

- **Rationnel** : détruire les cellules immunitaires auto-réactives puis reconstituer le système immunitaire à partir de cellules souches autologues (du patient lui-même)

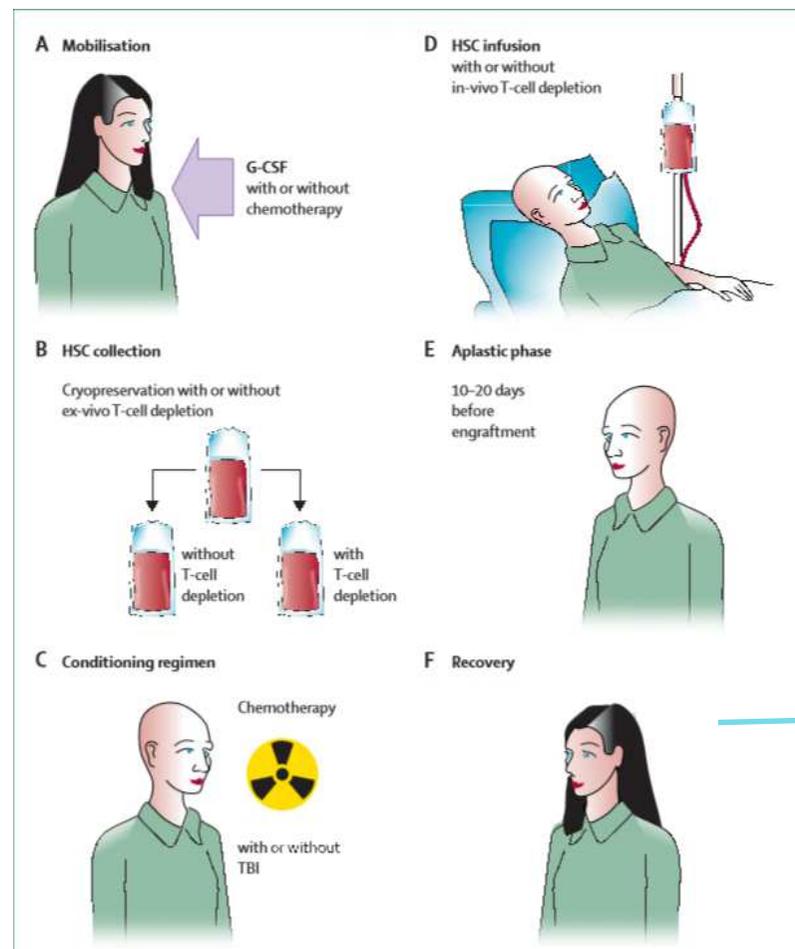


E. Aplasie

10 à 20 jours en chambre stérile, le temps que les cellules injectées reconstituent un système immunitaire efficace

L'autogreffe de moelle osseuse

- **Rationnel** : détruire les cellules immunitaires auto-réactives puis reconstituer le système immunitaire à partir de cellules souches autologues (du patient lui-même)



F. Récupération

L'autogreffe de moelle osseuse

- **Quelles données chez l'Homme ?**

- 1 seule étude avec comparateur (mitoxantrone), de petite taille ; majorité d'études monocentriques en ouvert (pas de comparaison)
- Utilisation initiale chez des patients avec handicap important – Résultat décevant - Risques plus importants
- Essais plus récents dans les formes RR très actives – Meilleurs résultats

Nécessité +++ d'études de phase 3 en comparaison à un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne – Protocole en cours d'élaboration

- **Quels risques ?**

- Mortalité immédiate : 1 à 2% (en diminution importante au cours des 20 dernières années, surtout liée à l'intensité du conditionnement et de l'aplasie)



L'autogreffe de moelle osseuse

Recommandations récentes d'un groupe d'experts (publication en cours)

**International Advisory Committee for Clinical Trials in Multiple Sclerosis
International Conference on Cell-based therapy in MS
Lisbonne, 19-21 novembre 2015**

- SEP RR
- Preuve d'une activité inflammatoire importante (multiples poussées récentes et activité IRM importante)
- Durée de la maladie inférieure à 5 ans
- Réponse insuffisante aux traitements immunoactifs disponibles

Position discutée par certains, car cela implique de traiter des personnes jeunes et peu handicapées, malgré les risques

Les cellules souches mésenchymateuses

- **Rationnel** : injecter des cellules naturellement présentes dans la moelle osseuse et d'autres tissus adultes, qui permettraient une modulation des effets du système immunitaire et peut-être aussi une réparation (mal connu encore ?)
- **Origine**
 - le plus souvent moelle osseuse autologue
- **Meilleure voie d'administration**
 - encore à définir : intraveineux ou intra-thécal (directement dans le liquide cébrospinal)
- **Quelles données chez l'Homme ?**
 - Quelques études de phase 1 (étude de la sécurité d'utilisation) – quelques patients SEP volontaires
 - Pas de tumeurs observées. Quelques réactions méningées et des cas d'encéphalites aiguës disséminées après injection intra-thécale
 - Etudes de phase 2 en préparation (efficacité et sécurité)



Les progéniteurs des oligodendrocytes (OPC) et cellules souches pluripotentes induites (iPSC)

- **Rationnel** : injecter des cellules remyélinisantes
- **Origine**
 - Tissus fœtaux pour les OPC (allogénique donc rejet possible)
 - Tissus adultes pour les iPSC (autologue, mais manipulation cellulaire pouvant induire des mutations génétiques et risques de transformation maligne)
- **Meilleure voie d'administration**
 - encore à définir : injection directement dans les lésions, avec possibilité de migration partielle sur de courtes distances au sein du système nerveux ?

Les progéniteurs des oligodendrocytes (OPC) et cellules souches pluripotentes induites (iPSC)

- **Quelles données chez l'Homme ?**

- 1^{er} essai de phase 1 en préparation aux USA

Objectif : évaluer la faisabilité et les risques d'injections intracérébrales multiples et simultanées à doses croissantes d'OPC chez des patients volontaires SPMS.

Administration conjointe de cyclosporine pour prévenir le rejet des cellules transplantées

- **Autres voies de développement**

- Médicaments stimulant les cellules remyélinisantes propres du patient : clemastine fumarate, opicinumab (anti-lingo1)

Thérapies par cellules souches dans la SEP



Rédigé en partenariat avec



<https://www.arsep.org/fr/292-infos-sur-la-recherche.html>



Merci de votre attention !