



ACTUALITÉS DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Pr. Sandra VUKUSIC

Département Sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation
Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - INSERM 1028 et CNRS UMR5292
Université Claude Bernard Lyon 1

DÉCLARATION DE LIENS D'INTÉRÊT

Je soussignée

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.)

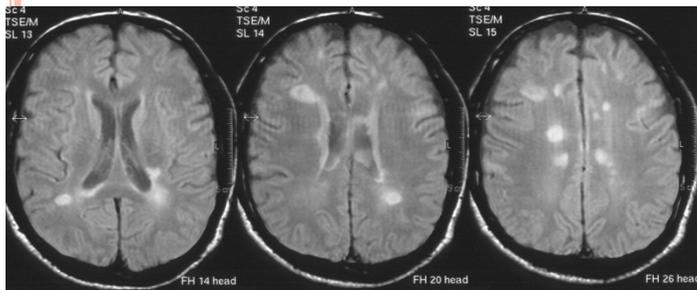
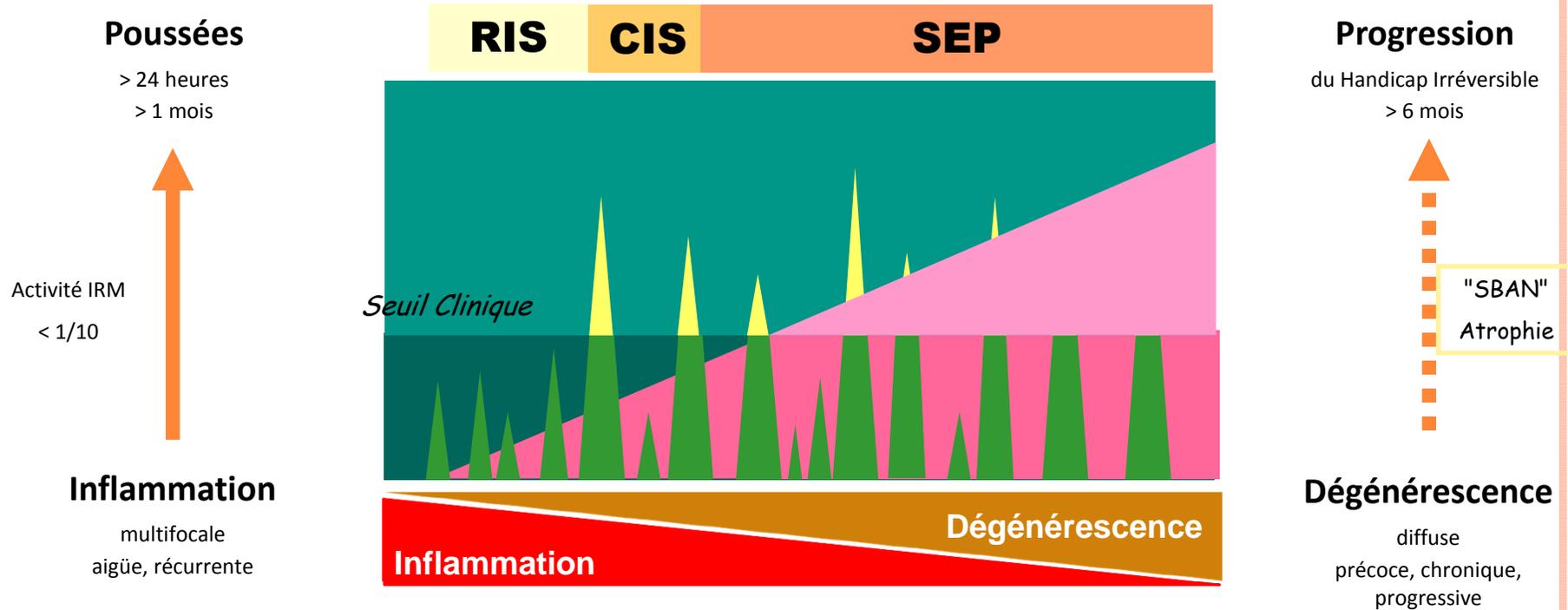
Honoraires comme consultant ou pour des conférences de Biogen Idec, Geneuro, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis et Teva Pharma;

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

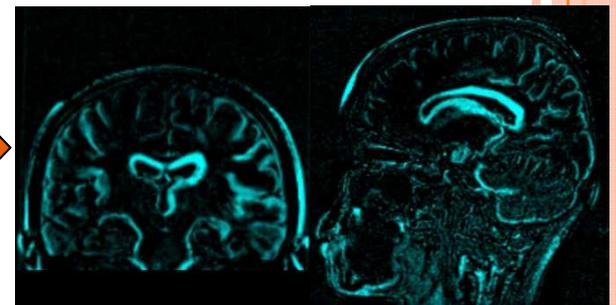
Soutien à l'activité de recherche de Biogen Idec, Genzyme, MedDay, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis et Teva Pharma.



EVOLUTION GÉNÉRALE DE LA SEP



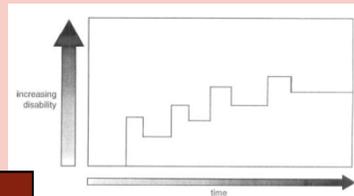
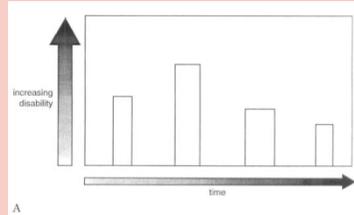
← **Une troisième composante :
l'inflammation microgliale** →



1996 – LA CLASSIFICATION ÉVOLUTIVE DE LUBLIN ET REINGOLD

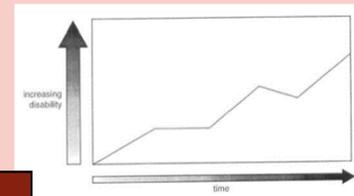
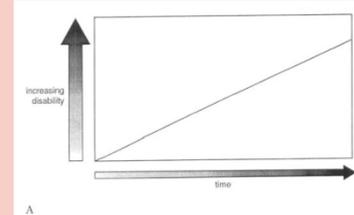
Relapsing-remitting MS

Clearly defined disease relapses with full recovery or with sequelae and residual recovery; periods between disease relapses characterised by a lack of disease progression.



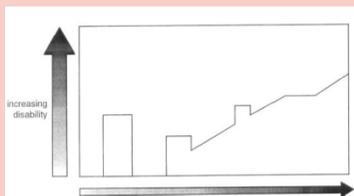
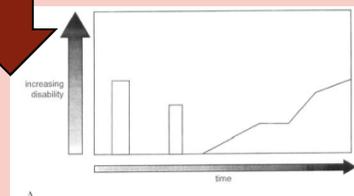
Primary-progressive MS

Disease progression from onset with occasional plateaus and temporary minor improvements allowed.



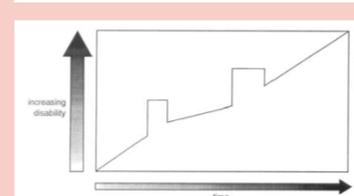
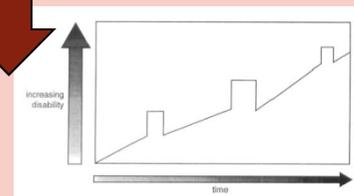
Secondary-progressive MS

Initial RR (relapsing-remitting) disease course followed by progression with or without occasional relapses, minor remissions, and plateaus.

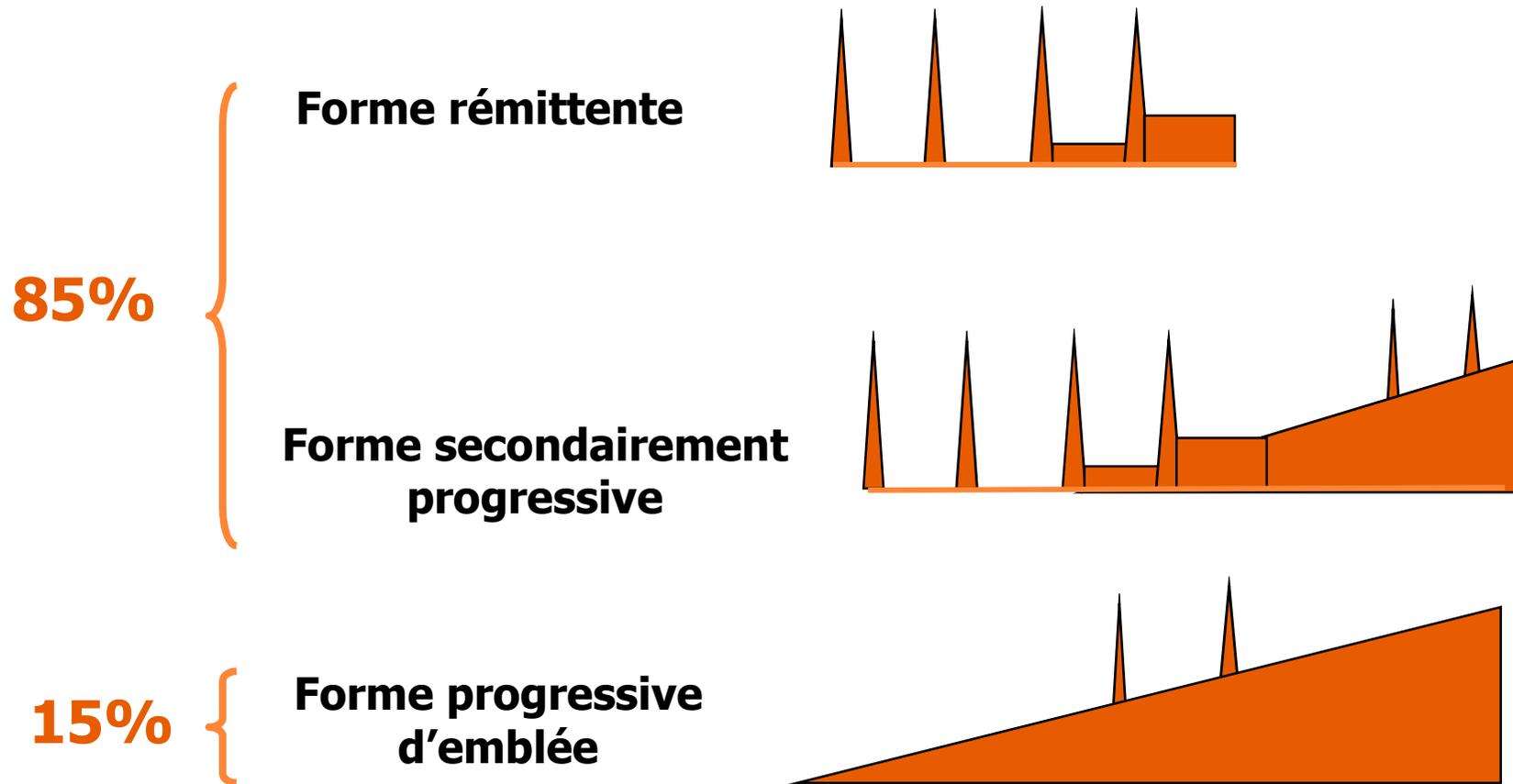


Progressive-relapsing MS

Progressive disease from onset, with clear acute relapses, with or without full recovery; periods between relapses characterised by continuing progression.



1996 – LA CLASSIFICATION ÉVOLUTIVE DE LUBLIN ET REINGOLD



2013 – LA RÉVISION DE LA CLASSIFICATION ÉVOLUTIVE DE LUBLIN ET REINGOLD

VIEWS & REVIEWS

Defining the clinical course of multiple
sclerosis

The 2013 revisions

OPEN  



2013 – LA RÉVISION DE LA CLASSIFICATION ÉVOLUTIVE DE LUBLIN ET REINGOLD

De nouveaux concepts

Maladie active

- Cliniquement : poussées, épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant, suivies d'une récupération complète ou partielle, en l'absence de fièvre ou d'infection

Et/ou

- Radiologiquement : survenue de lésions T1 réhaussées par le contraste ou de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou augmentant de taille de manière non équivoque.



2013 – LA RÉVISION DE LA CLASSIFICATION ÉVOLUTIVE DE LUBLIN ET REINGOLD

De nouveaux concepts

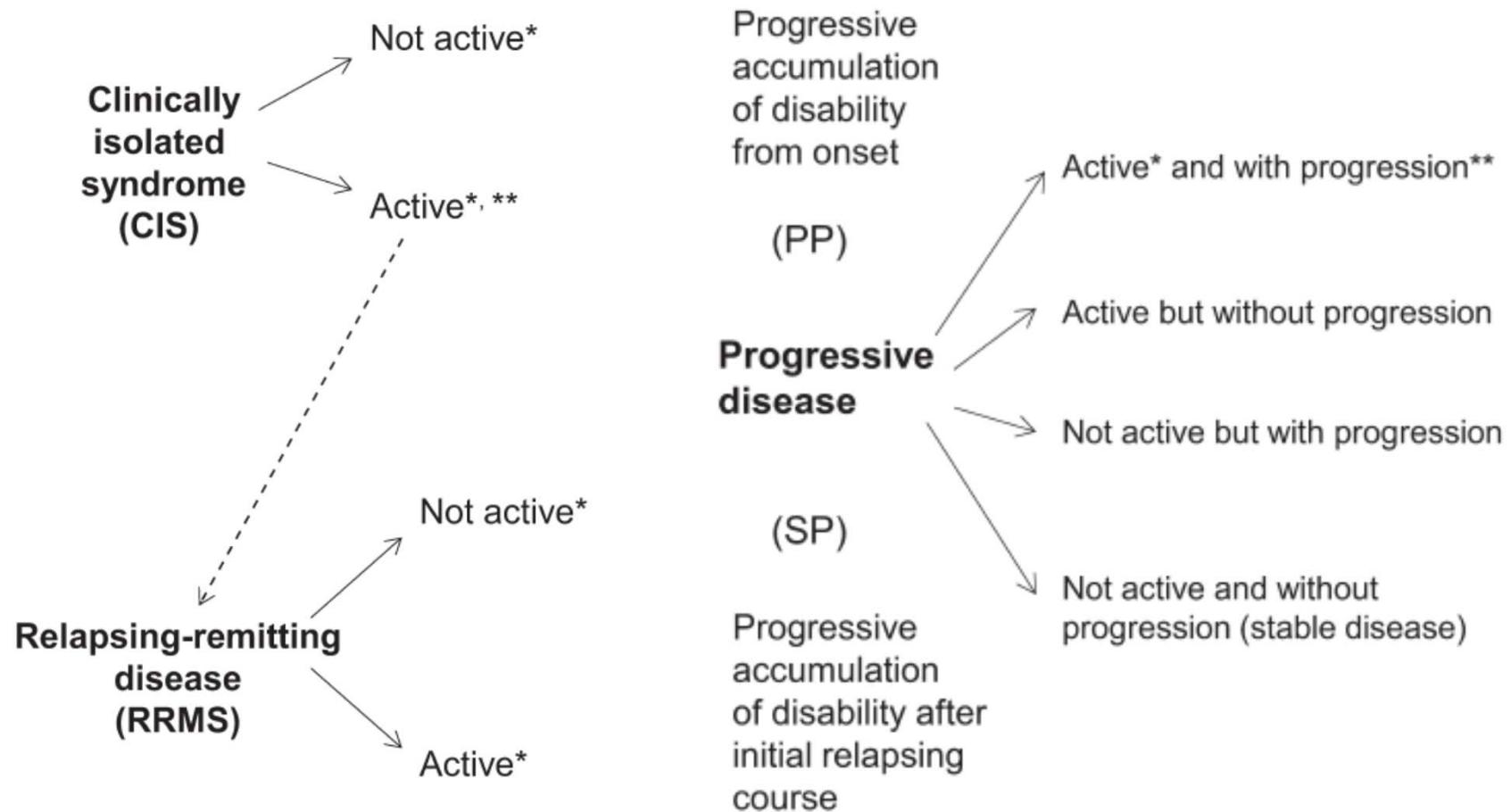
Maladie progressive

Cliniquement : aggravation continue documentée objectivement des troubles neurologiques/incapacité sans récupération (des fluctuations et des périodes de stabilité peuvent survenir)

Radiologiquement : les mesures radiologiques de la progression ne sont pas établies ou standardisées et ne sont donc pas utiles (pour le moment) pour la description phénotypique de patients individuels..



2013 – LA RÉVISION DE LA CLASSIFICATION ÉVOLUTIVE DE LUBLIN ET REINGOLD



2017 – LES TRAITEMENTS 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

2017 – LES TRAITEMENTS DE FOND DE LA SEP

Mitoxantrone (ELSEP[®], NOVANTRONE[®])
Alemtuzumab (LEMTRADA[®]) (2014)
Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (TYSABRI[®]) (2007)
Fingolimod (GILENYA[®]) (2012)
Hors AMM : rituximab

Interférons bêta (AVONEX[®], BETAFERON[®], REBIF[®], EXTAVIA[®])
Acétate de glatiramer (COPAXONE[®])
Diméthylfumarate (TECFIDERA[®]) (2014)
Tériflunomide (AUBAGIO[®]) (2014)
Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate



2017 – LES TRAITEMENTS DE FOND DE LA SEP

Biotine (QIZENDAY®)

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

1 comprimé matin, midi 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

2018-2019 – DE NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Daclizumab (XENAPAX®)

Anticorps monoclonal anti-récepteur IL2 de haute affinité (anti-CD25)
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 – Juillet 2016

« Indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées chez l'adulte »



2018-2019 – DE NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Cladribine (MAVENCLAD®)

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: lymphopénie, infections virales.

AMM européenne – Août 2017

« Indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des formes récurrentes hautement actives de la sclérose en plaques (SEP-R) définies par les caractéristiques cliniques ou à l'imagerie. »



2018-2019 – DE NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

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 RR

o Taux annualisé de poussées à deux ans

Réduction de 45 % vs Interféron bêta-1a (44µg 3 fois par sem)

o Progression du handicap

Réduction de 40 % vs Interféron bêta-1a (44µg 3 fois par sem)

Effets indésirables: Réactions à la perfusion, infections.

AMM européenne en attente (2017)

Hors AMM, hors CBU : rituximab (MABTHERA®)



2018-2019 – DE NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

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.

AMM européenne en attente (2017)

Hors AMM, hors CBU : rituximab (MABTHERA®)



2018-2019 – DE NOUVELLES QUESTIONS

Commentaires généraux et limites du classement des traitements en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne

- ❑ Tous les traitements immunoactifs actuellement disponibles, à l'exception de la mitoxantrone, ont été initialement développés comme des traitements de 1^{ère} ligne
- ❑ Des restrictions d'indications ont été introduites par les autorités réglementaires en raison de risques avérés ou de signaux de risques potentiels

=> les données d'efficacité pour les populations cibles sont parfois insuffisantes



2018-2019 – DE NOUVELLES QUESTIONS

Commentaires généraux et limites du classement des traitements en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne

- ❑ Les comparateurs des études pivots sont choisis plusieurs années avant la commercialisation d'un médicament

=> ils ne sont parfois plus pertinents au moment de la mise sur le marché, surtout quand un produit change d'indication initiale



2018-2019 – DE NOUVELLES QUESTIONS

Commentaires généraux et limites du classement des traitements en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne

- ❑ Les traitements disponibles actuellement ont été développés avant la nouvelle classification évolutive

les => les évolutions des indications thérapeutiques vont moins vite que les avancées scientifiques

(qq ex : comment traiter une SEP progressive et active ? Pourquoi restreindre un traitement ralentissant la progression aux formes anciennement progressives d'emblée ?)





OFSEP

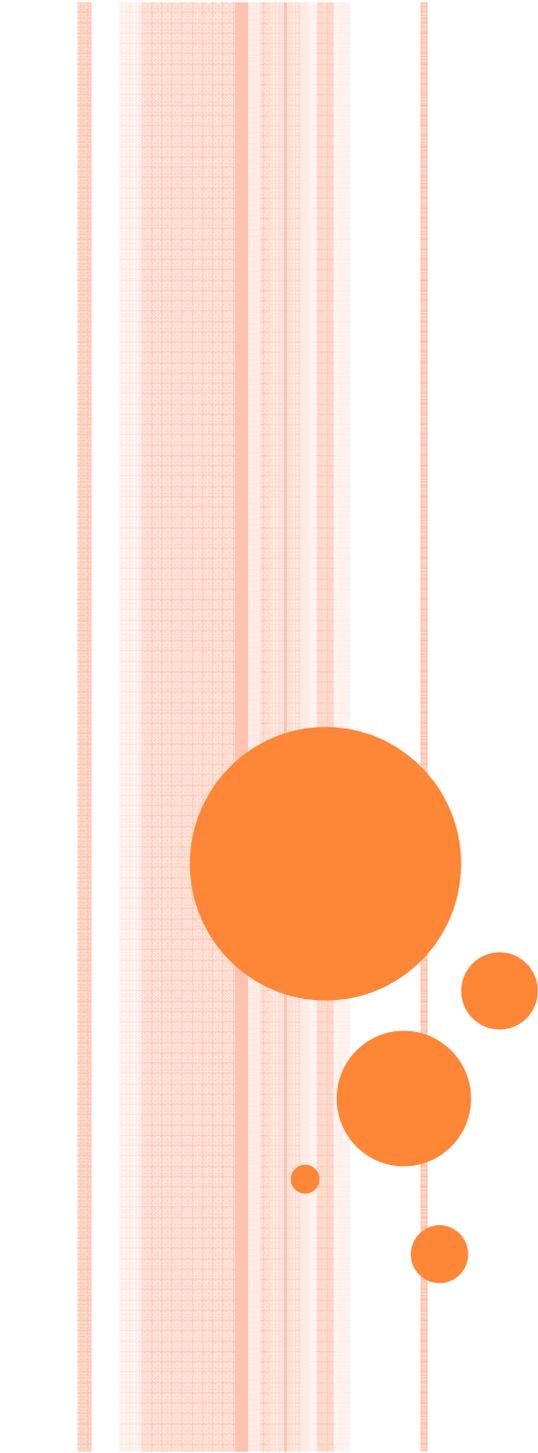
Observatoire Français
de la Sclérose en Plaques

THE CEFNA STUDY COMPARATIVE EFFICACY OF FINGOLIMOD AND NATALIZUMAB IN MS: A PROSPECTIVE MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY.

D-A Laplaud, MD, PhD

L. Barbin, PhD, C. Rousseau, MSc, N. Jousset, BSc, R. Casey, PhD, M. Debouverie, MD, PhD, S. Vukusic, MD, PhD, J. De Sèze, MD, PhD, D. Brassat, MD, PhD, S. Wiertlewski MD, B. Brochet, MD, PhD, J. Pelletier, MD, PhD, P. Vermersch, MD, PhD, G. Edan, MD, C. Lebrun-Frenay, MD, P. Clavelou, MD, PhD, E. Thouvenot, MD, PhD, J.-P. Camdessanché, MD, PhD, A. Tourbah, MD, PhD, B. Stankoff, MD, PhD, A. Al Khedr, MD, P. Cabre, MD, PhD, C. Papeix, MD, E. Berger, MD, O. Heinzlef, MD, T. Debroucker, MD, T. Moreau, MD, PhD, O. Gout, MD, B. Bourre, MD, A. Créange, MD, PhD, P. Labauge, MD, PhD, L. Magy, MD, PhD, G. Defer, MD, PhD, Y. Foucher PhD,

On behalf of the SFSEP and OFSEP



LA THÉRAPIE CELLULAIRE DANS LA SEP

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)
- 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 ?

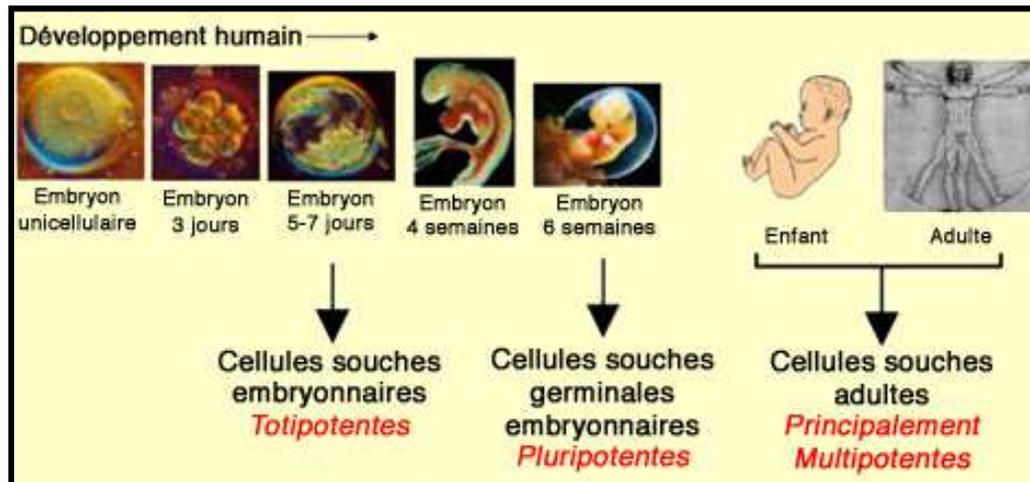
Besoin de nouveaux traitements

- 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



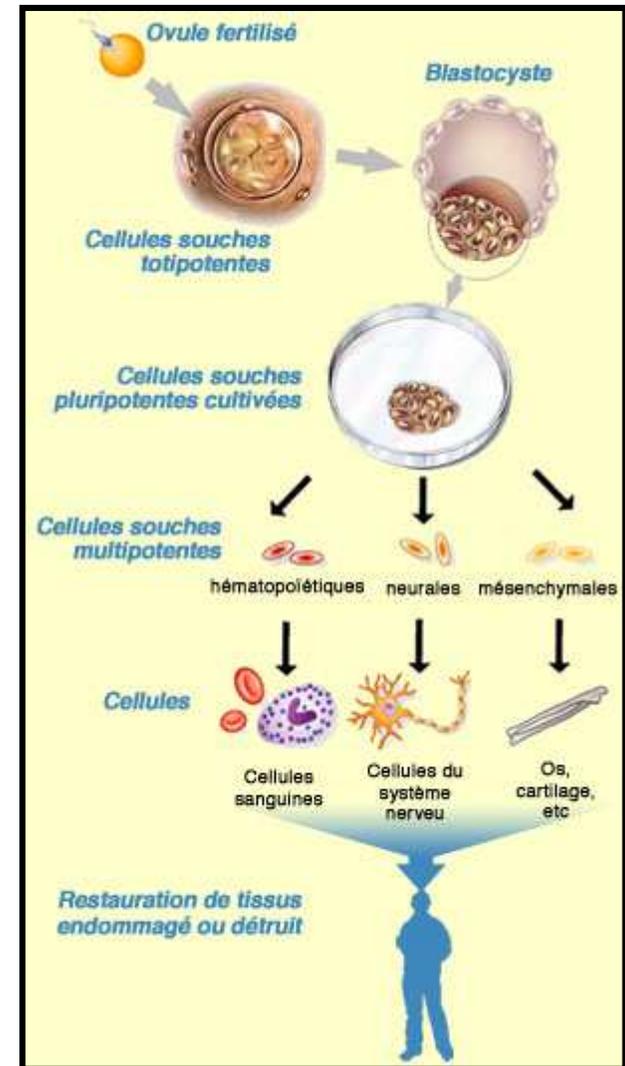
QU'EST-CE QU'UNE CELLULE SOUCHE ?

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>

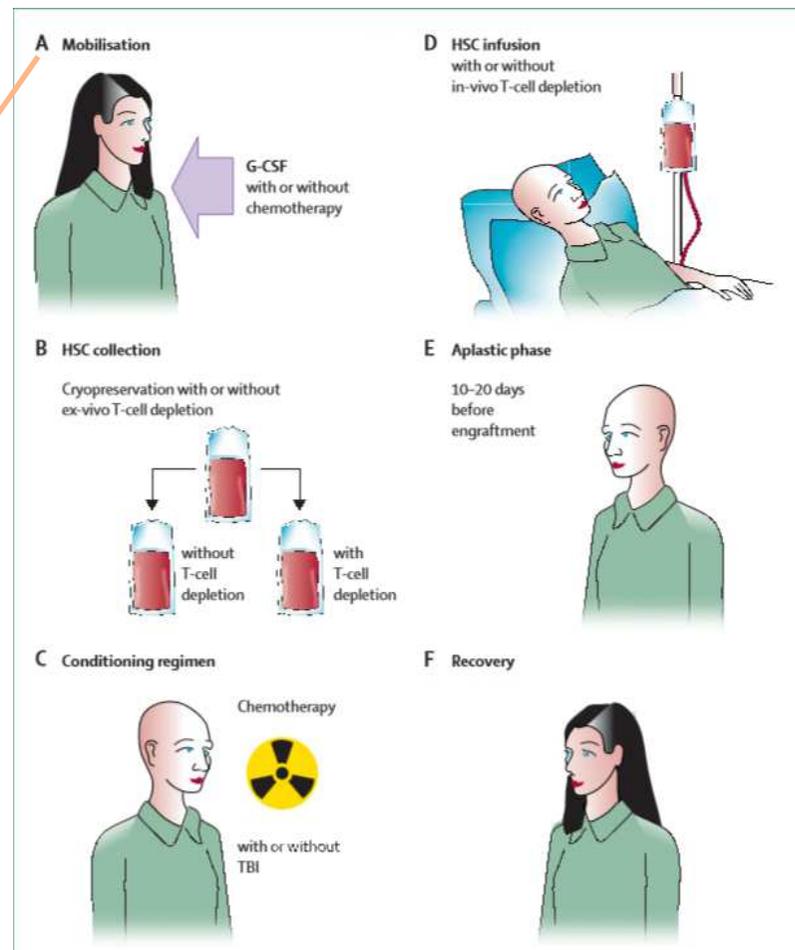
L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

- **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



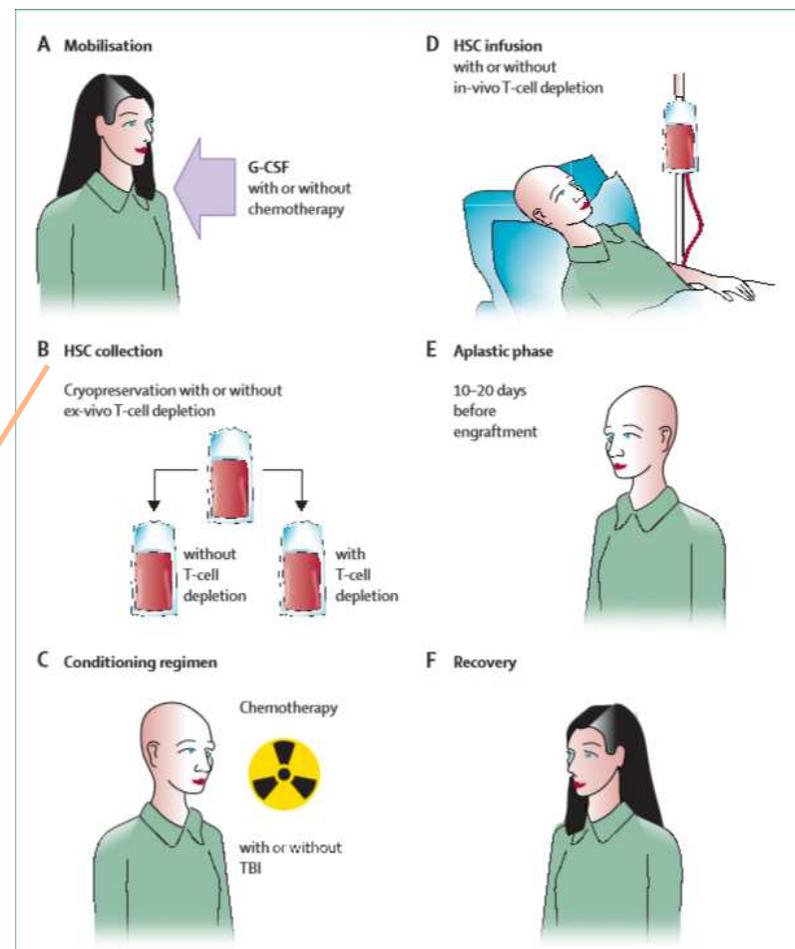
L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

- **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 déplétion des cellules T auto-réactives



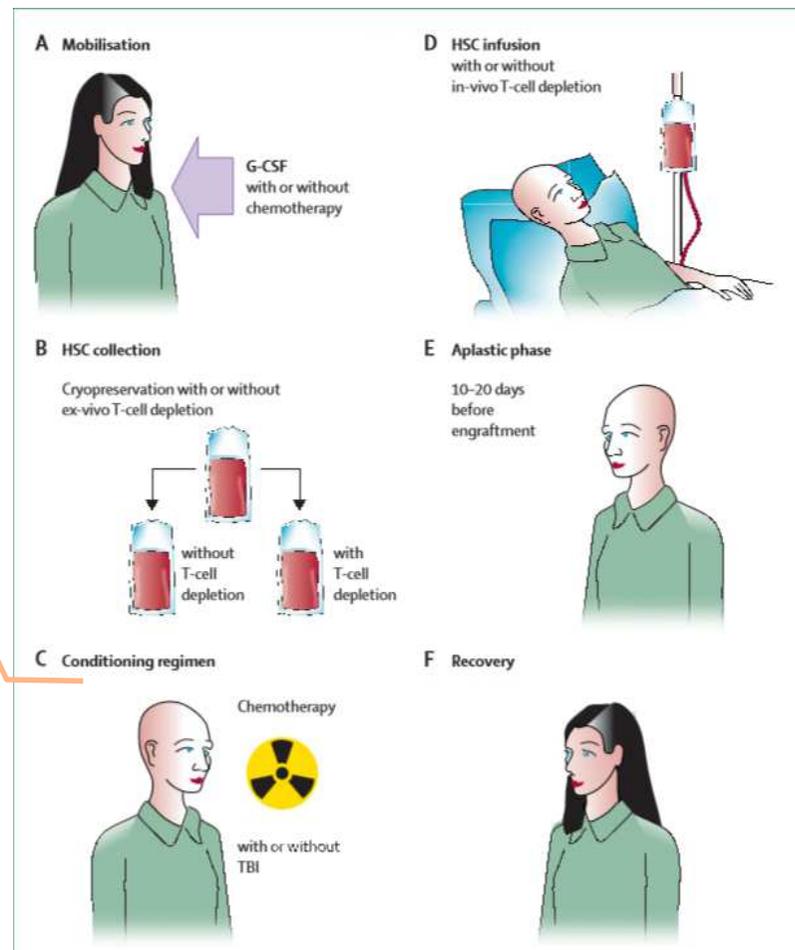
L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

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

C. Conditionnement

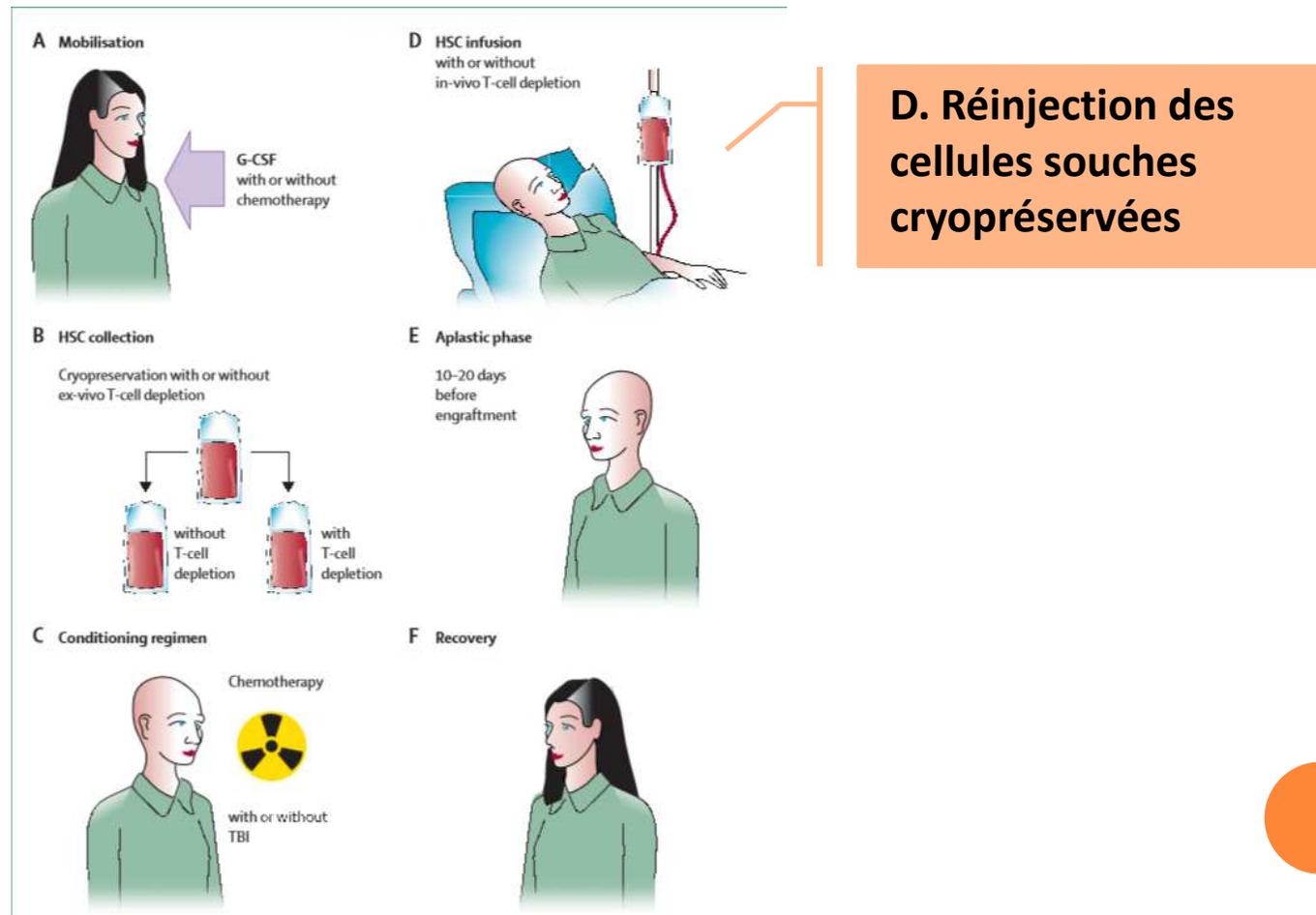
= chimiothérapie plus ou moins forte selon les protocoles

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



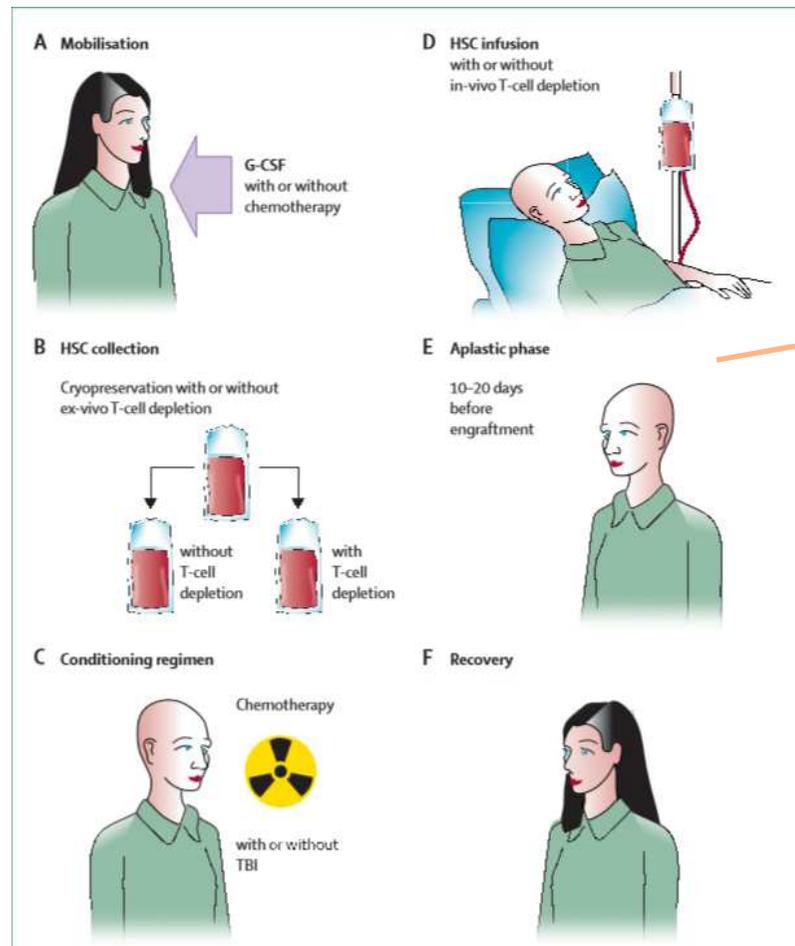
L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

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



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)

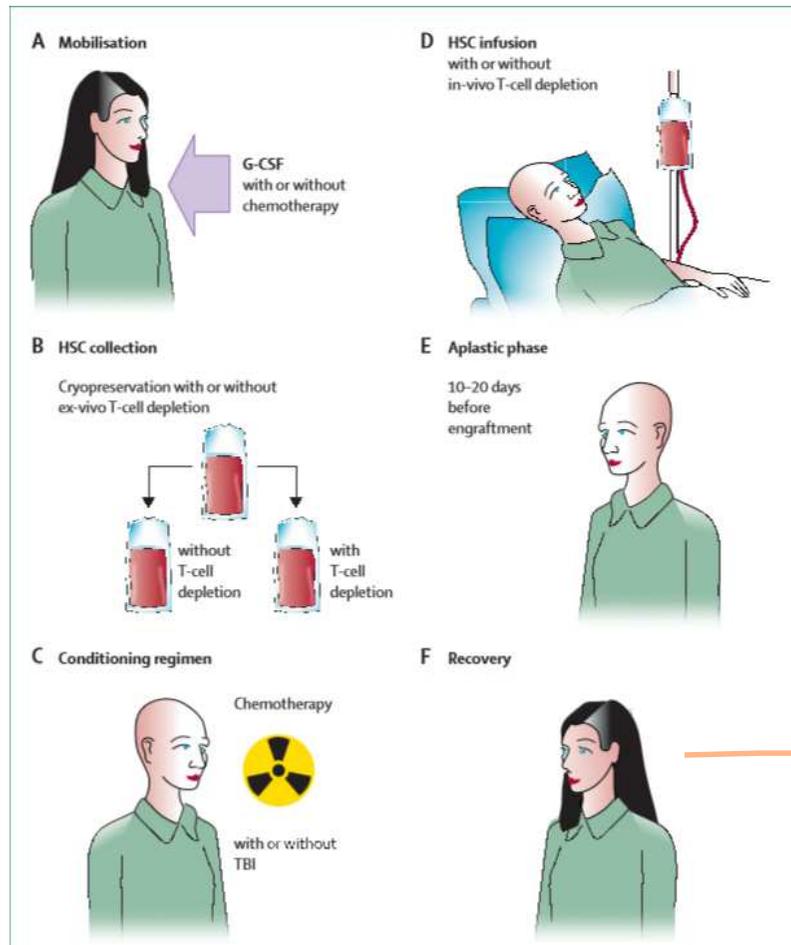


E. Aplasie

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 internationaux

**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)



REVIEW ARTICLE

Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis

Neil J. Scolding,¹ Marcelo Pasquini,² Stephen C. Reingold³ and Jeffrey A. Cohen⁴ on behalf of attendees at the International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis

The availability of multiple disease-modifying medications with regulatory approval to treat multiple sclerosis illustrates the substantial progress made in therapy of the disease. However, all are only partially effective in preventing inflammatory tissue damage in the central nervous system and none directly promotes repair. Cell-based therapies, including immunoablation followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation, mesenchymal and related stem cell transplantation, pharmacologic manipulation of endogenous stem cells to enhance their reparative capabilities, and transplantation of oligodendrocyte progenitor cells, have generated substantial interest as novel therapeutic strategies for immune modulation, neuroprotection, or repair of the damaged central nervous system in multiple sclerosis. Each approach has potential advantages but also safety concerns and unresolved questions. Moreover, clinical trials of cell-based therapies present several unique methodological and ethical issues. We summarize here the status of cell-based therapies to treat multiple sclerosis and make consensus recommendations for future research and clinical trials.

Thérapies par cellules souches dans la SEP



Rédigé en partenariat avec



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

Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie les associations pour leur participation



Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie les laboratoires pour leur soutien financier

