



ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES SCLÉROSE EN PLAQUES

Pr. Sandra VUKUSIC

Département Sclérose en plaques, pathologies de la myéline et neuro-inflammation
Centre de Recherche, Ressource et Compétence sur la Sclérose en Plaques (C2RC-SEP)
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 3 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, Celgène, 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, Genzyme, MedDay, Merck Serono, Novartis, Roche, Sanofi Aventis et Teva Pharma.



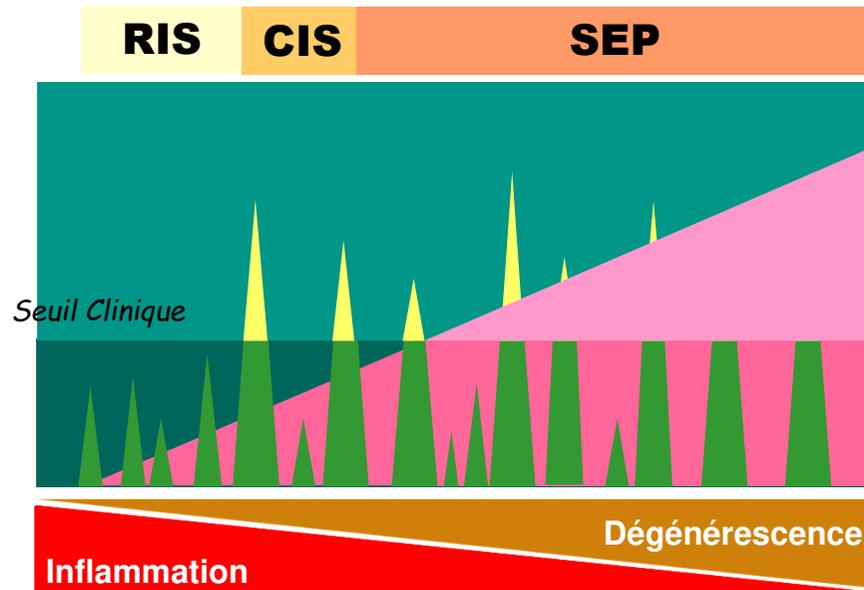
EVOLUTION GÉNÉRALE DE LA SEP

Poussées
 > 24 heures
 > 1 mois

↑

Activité IRM
 < 1/10

Inflammation
 multifocale
 aiguë, récurrente

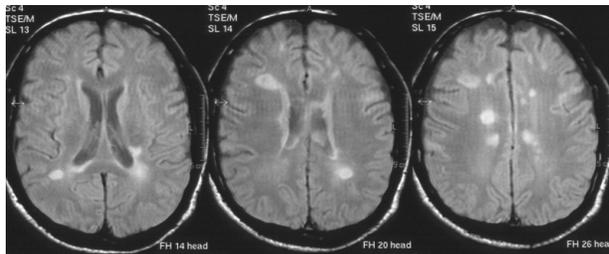


Progression
 du Handicap Irréversible
 > 6 mois

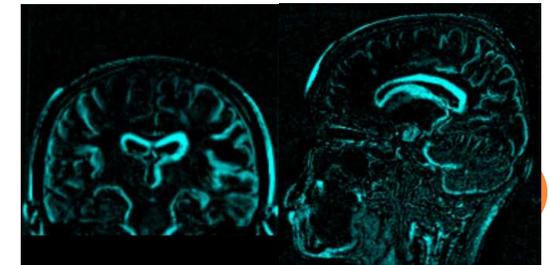
↑

"SBAN"
 Atrophie

Dégénérescence
 diffuse
 précoce, chronique,
 progressive



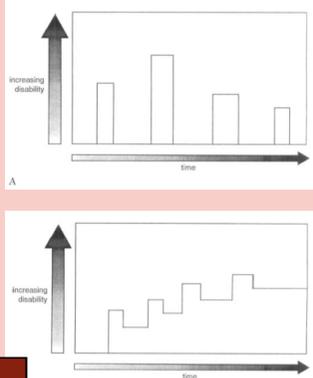
← **Une troisième composante :
 l'inflammation microgliale** →



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.

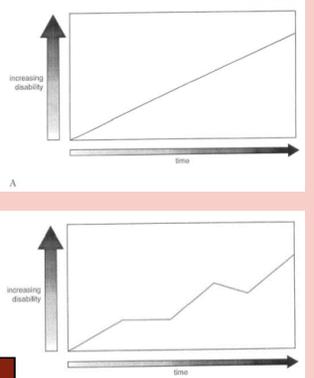


Graph A: A bar chart showing discrete relapses with full recovery. The y-axis is labeled 'increasing disability' and the x-axis is 'time'. The bars represent relapses, and the baseline remains flat between them.

Graph B: A stepwise line graph showing relapses with residual recovery. The y-axis is labeled 'increasing disability' and the x-axis is 'time'. The line rises in steps during relapses and then plateaus at a higher level than before the relapse.

Primary-progressive MS

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

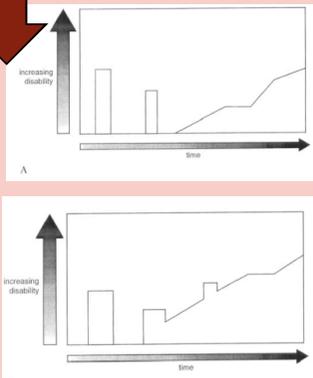


Graph A: A straight line graph showing steady, linear progression. The y-axis is labeled 'increasing disability' and the x-axis is 'time'.

Graph B: A stepwise line graph showing progression with occasional plateaus and temporary minor improvements. The y-axis is labeled 'increasing disability' and the x-axis is 'time'.

Secondary-progressive MS

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

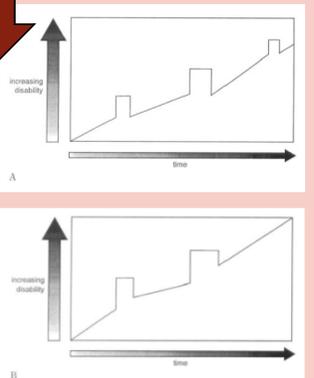


Graph A: A line graph showing an initial relapsing-remitting course (discrete relapses with full recovery) followed by a steady increase in disability. The y-axis is labeled 'increasing disability' and the x-axis is 'time'.

Graph B: A line graph showing an initial relapsing-remitting course followed by a more irregular, stepwise increase in disability. The y-axis is labeled 'increasing disability' and the x-axis is 'time'.

Progressive-relapsing MS

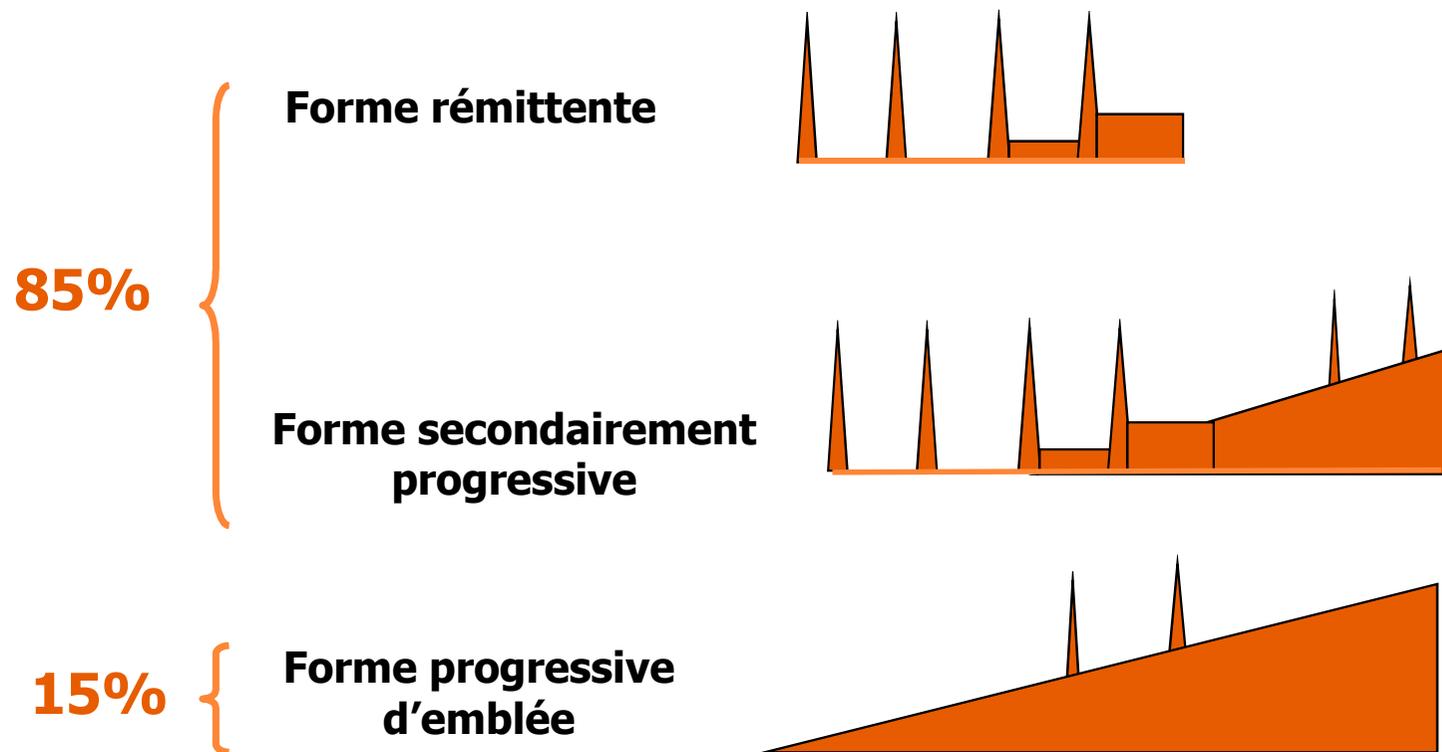
Progressive disease from onset, with clear acute relapses, with or without full recovery; periods between relapses characterised by continuing progression.



Graph A: A line graph showing a steady increase in disability with occasional acute relapses (discrete spikes). The y-axis is labeled 'increasing disability' and the x-axis is 'time'.

Graph B: A line graph showing a more irregular, stepwise increase in disability with occasional acute relapses. The y-axis is labeled 'increasing disability' and the x-axis is 'time'.

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

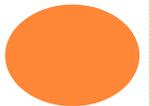
De nouveaux concepts

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

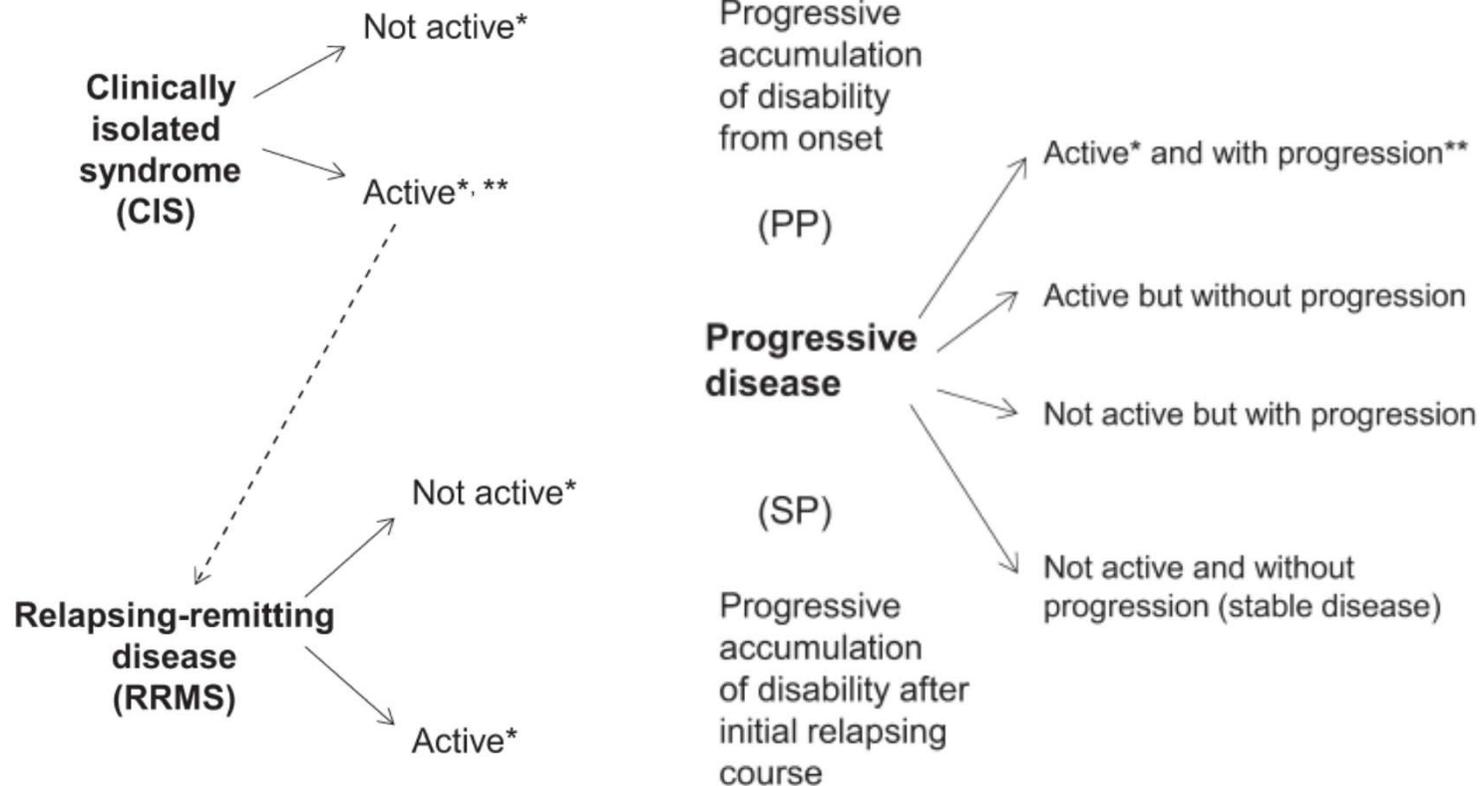
Maladie progressive

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



2019 – LES TRAITEMENTS DE FOND DE LA SEP

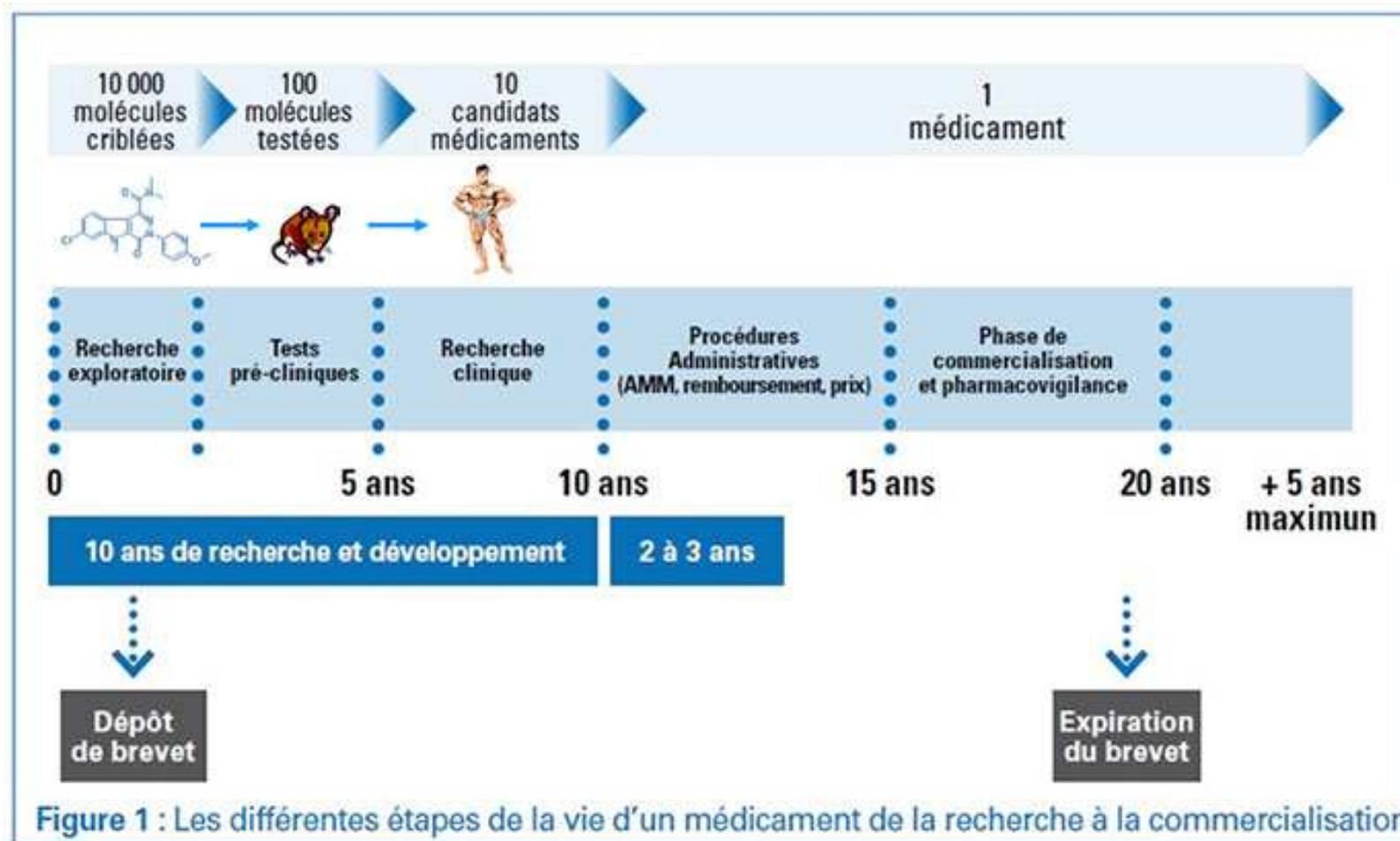
Objectifs

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

Les traitements sont évalués selon trois dimensions :

- **Efficacité**
- **Tolérance / Confort**
- **Risques**

DES ESSAIS CLINIQUES À LA COMMERCIALISATION



DES ESSAIS CLINIQUES À LA COMMERCIALISATION

LES PHASES SUCCESSIVES DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

	OBJECTIFS	DURÉE	EFFECTIFS	RÉSULTATS
PHASE I	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité du médicament - Étude du devenir dans l'organisme (PK) 	De quelques jours/mois	Volontaires petit nombre	70 % des produits expérimentés franchissent le cap des essais de phase I
PHASE II	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité du produit - Détermination de la posologie optimale 	de quelques mois à 2 ans	Petits groupes homogènes de patients (de 10 à 40)	Un tiers des produits testés franchissent le cap des essais de phases I et II
PHASE III	<ul style="list-style-type: none"> - Étude du rapport bénéfice/risque - Comparaison (SMR) 	1 ou + années	Plusieurs centaines de malades	De 70 à 90 % des médicaments entrant en phase 3 sont retenus pour une demande d'AMM
À l'issue de la phase III, les résultats peuvent être soumis aux Autorités européennes de santé (EMA) pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)				
PHASE IV	Essais réalisés une fois le médicament commercialisé sur un nombre de patients souvent très important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes) <ul style="list-style-type: none"> - Meilleure connaissance du médicament - Évaluation de la tolérance à grande échelle : détecter des effets indésirables très rares non détectés en phase d'essais 			

DES ESSAIS CLINIQUES À LA COMMERCIALISATION

Autorisation de mise sur le marché

- Critères :
- ▶ Qualité pharmaceutique
 - ▶ Efficacité
 - ▶ Sécurité



Accès au remboursement

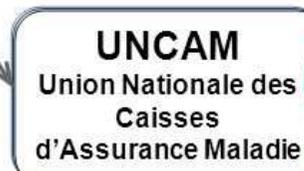
- Critères :
- ▶ Service médical rendu (SMR)
 - ▶ Appréciation du progrès (ASMR)



Prix



Décision inscription



Taux de prise en charge

I
N
S
C
R
I
P
T
I
O
N

2019 – LES TRAITEMENTS DE FOND DE LA SEP

Mitoxantrone (ELSEP[®], NOVANTRONE[®])
Alemtuzumab (LEMTRADA[®]) (2014)
Cladribine (MAVENCLAD[®]) (2018)
Autogreffe de moelle osseuse
Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (TYSABRI[®]) (2007)
Fingolimod (GILENYA[®]) (2012)
Ocrélizumab (OCREVUS[®]) (2019)
Hors AMM : rituximab

Interférons bêta (AVONEX[®], BETAFERON[®], REBIF[®], EXTAVIA[®])
Acétate de glatiramer (COPAXONE[®])
Diméthylfumarate (TECFIDERA[®]) (2014)
Tériflunomide (AUBAGIO[®]) (2014)
Ocrélizumab (OCREVUS[®]) (2019)
Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

2020 ?

SEP Rémittente

**Ozanimod
Ponesimod**

Ofatumumab

**SEP secondairement
progressive**

Siponimod

SEP progressive

Biotine ?



2020 – CANNABINOÏDES ?

Indications

- ✓ **Spasticité réfractaire**
- ✓ **Douleurs neuropathiques**

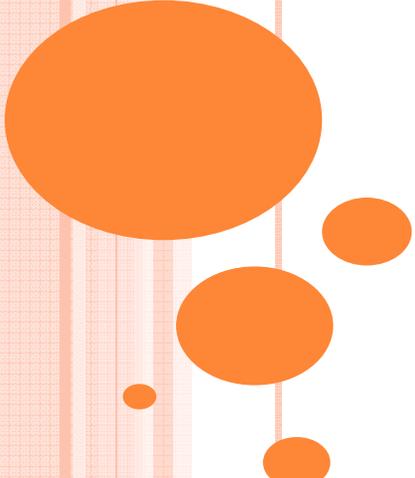
Expérimentation ANSM

Utilisation réservée aux Centres Experts SEP et aux Centres Anti-Douleur

- 5 formulations différentes
- Nombre limité de patients
- Suivi rapproché (notamment évaluation de l'impact cognitif et psychologique)

Début 2020 ?

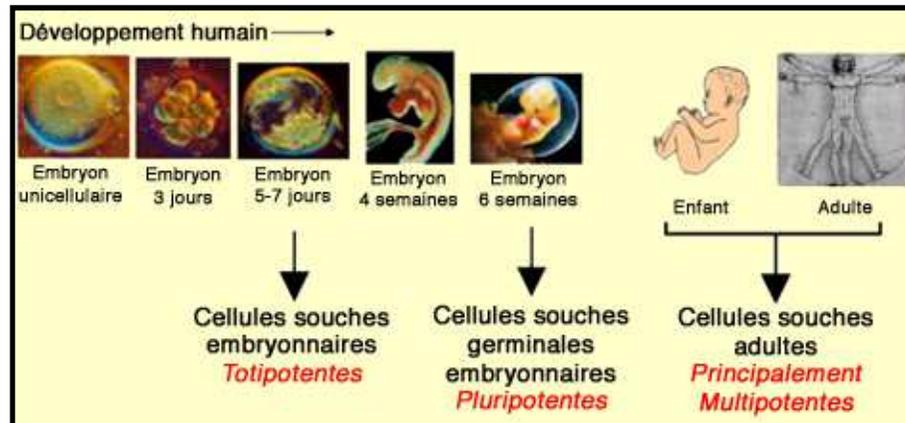




LA THÉRAPIE CELLULAIRE DANS LA SEP

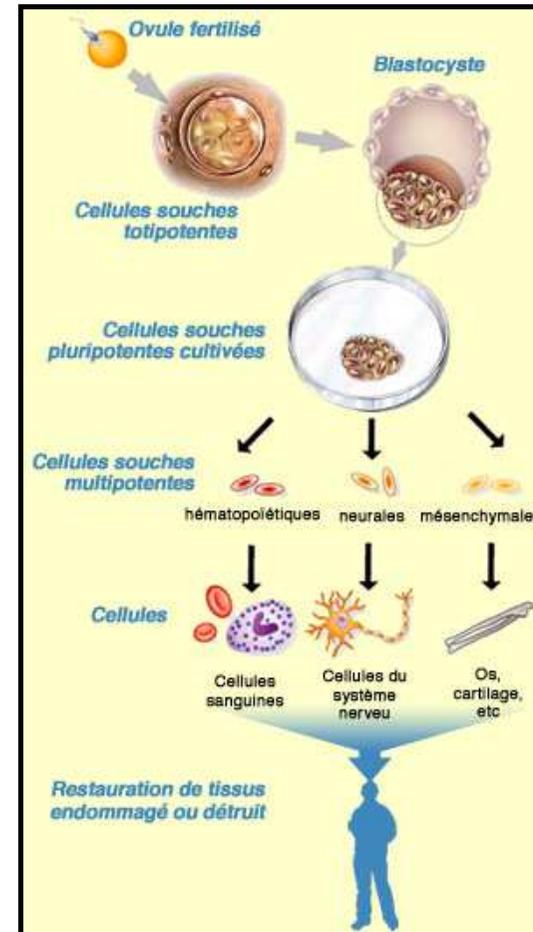
QU'EST-CE QU'UNE CELLULE SOUCHE ?

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)



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



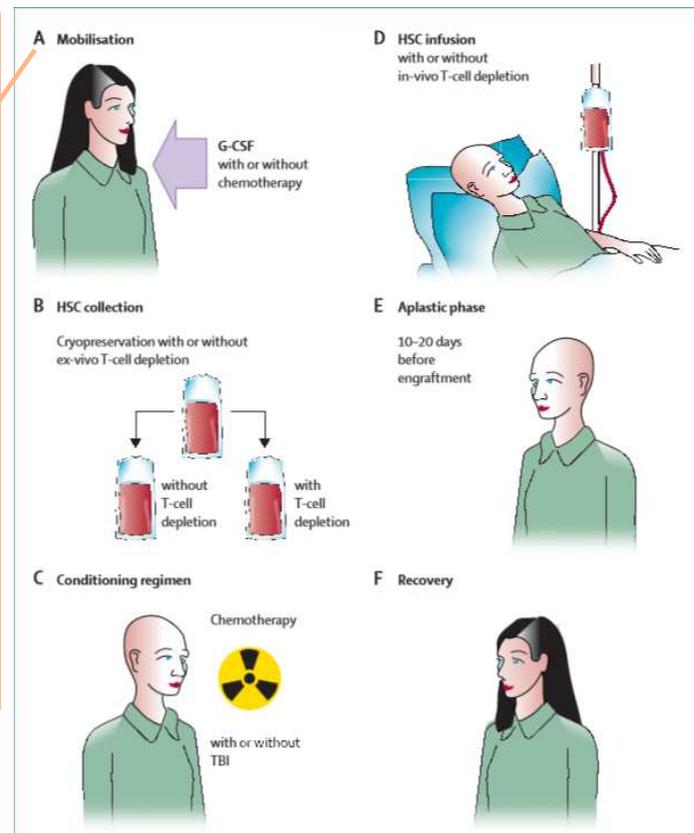
L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

- **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



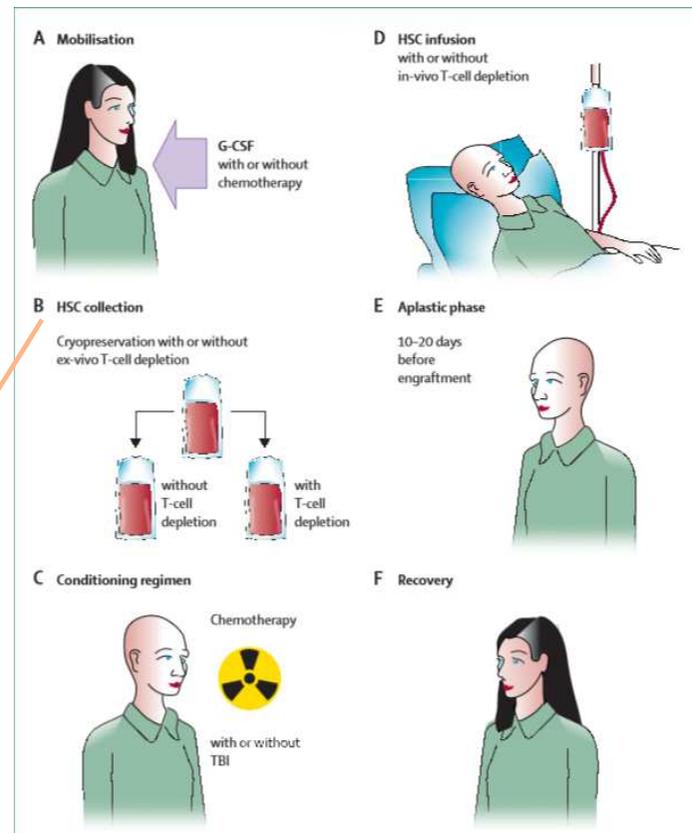
L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

- **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



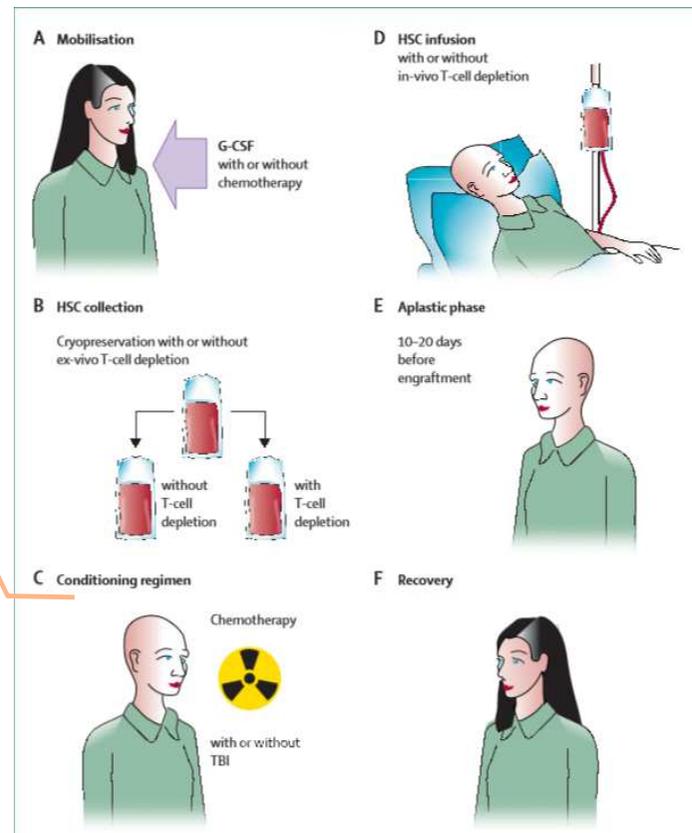
L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

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

C. Conditionnement

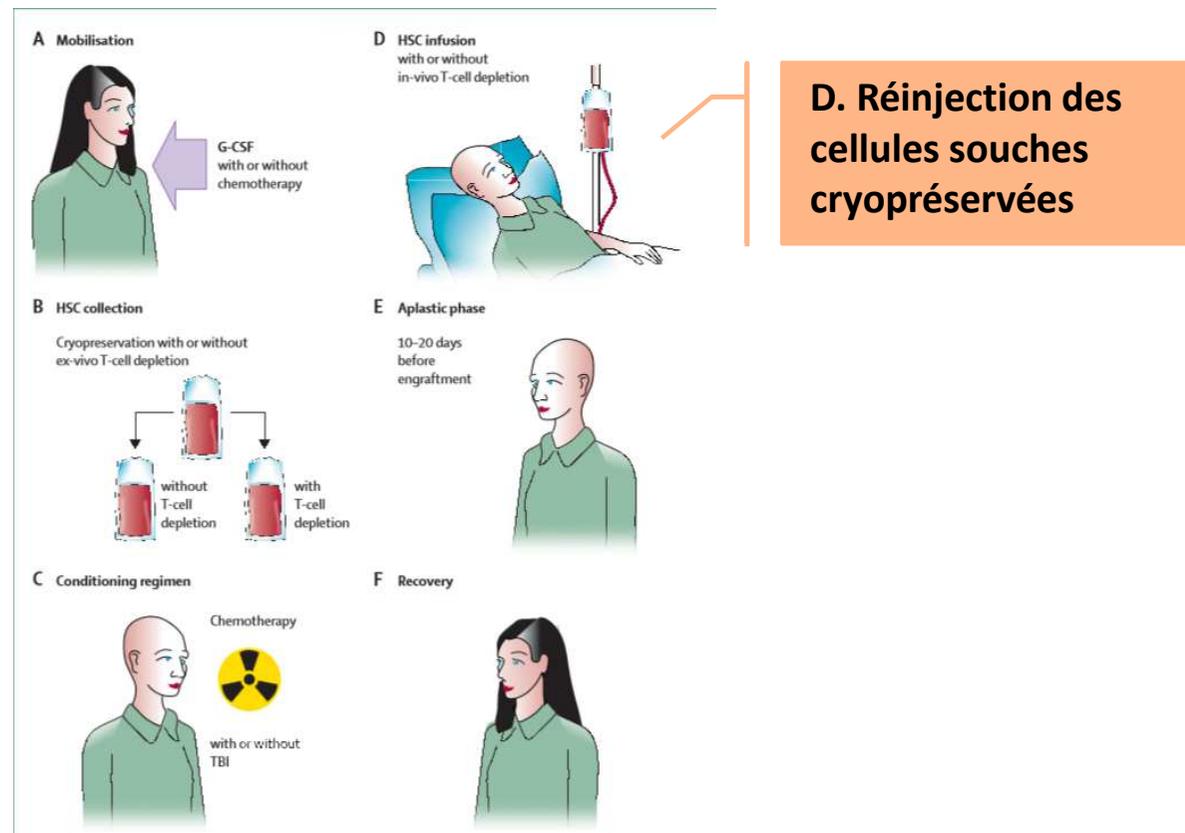
= chimiothérapie plus ou moins forte selon les protocoles

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



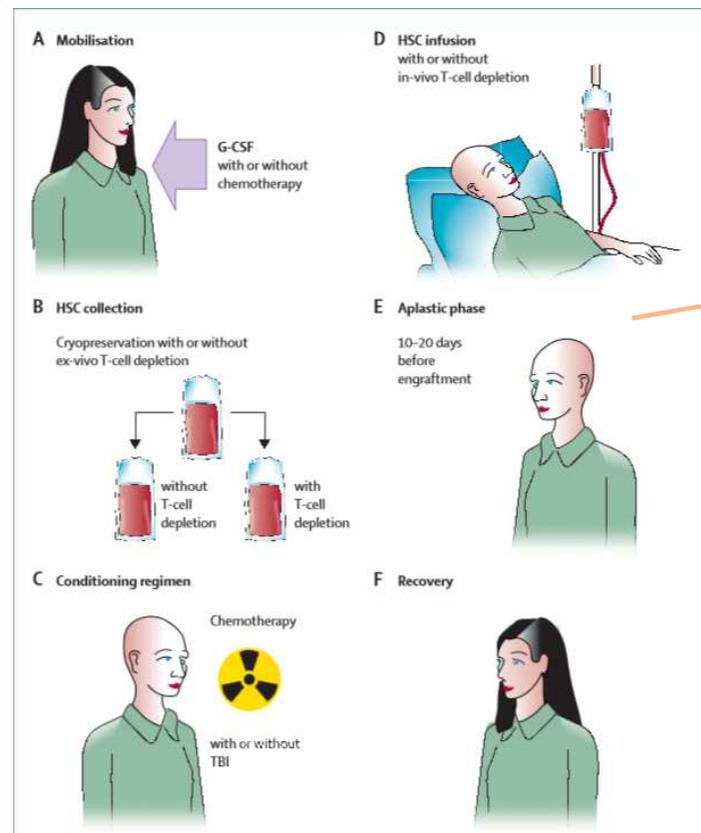
L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

- **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)



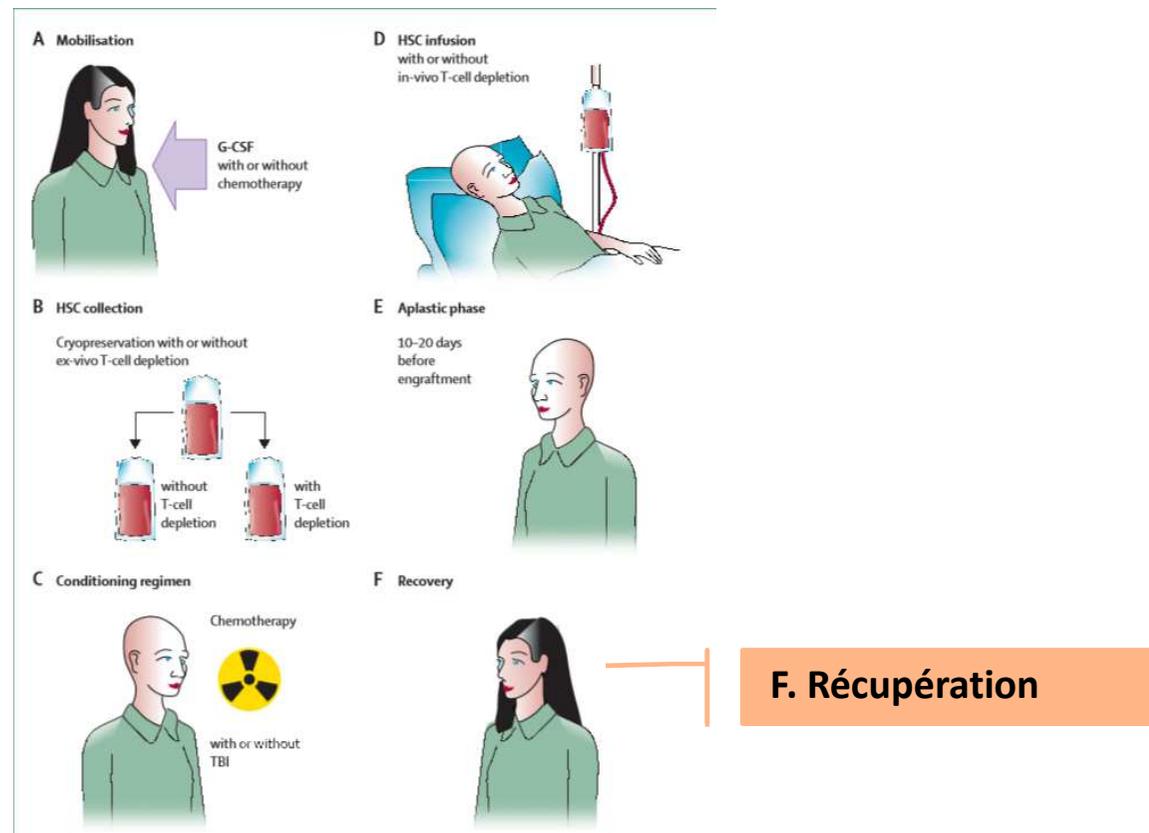
E. Aplasie

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)



L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

- **Quelles données chez l'Homme ?**

- 1 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

1 étude récente (2019) avec comparateur libre (natalizumab surtout);

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

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 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



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



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

