

Journée Rhonalpine d'information sur la SEP
Lyon, le 26 septembre 2020

Traitements d'aujourd'hui et de demain

Dr Françoise DURAND-DUBIEF

Service de Sclérose en plaques, pathologie de la myéline et inflammation

Centre de Ressources et de Compétences SEP

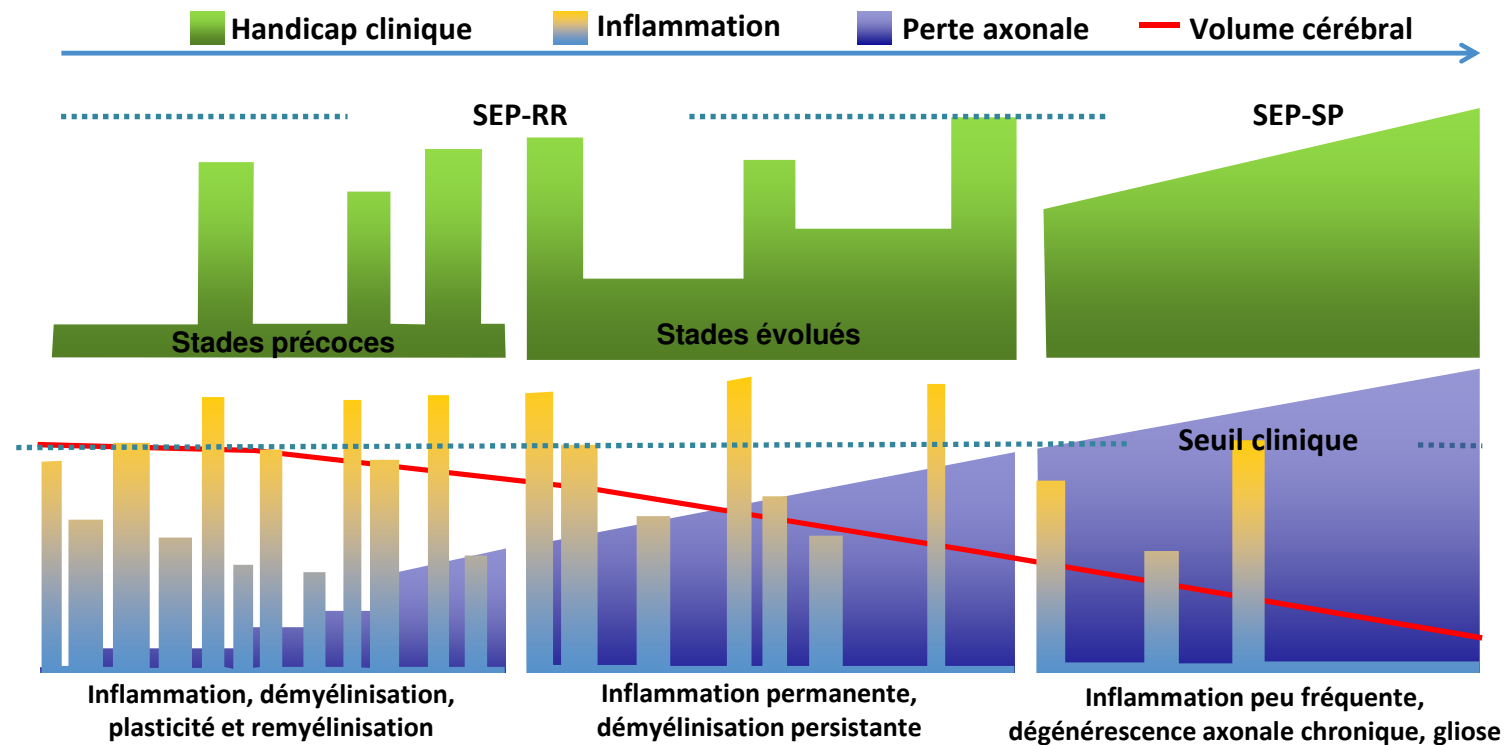
Hôpital Neurologique de LYON



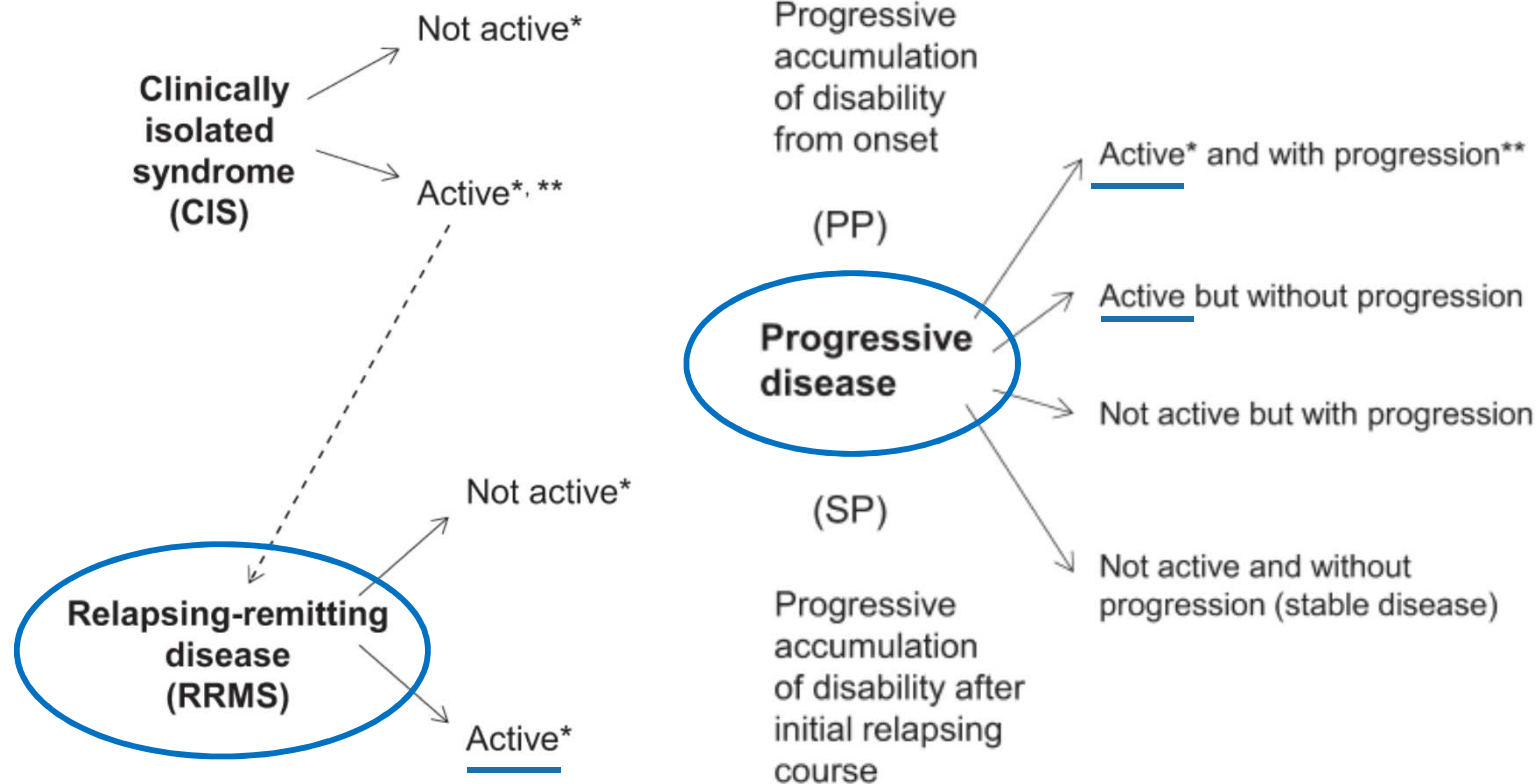
Déclaration de liens d'intérêt

F Durand-Dubief déclare des liens d'intérêt avec les laboratoires Biogen, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Roche, Sanofi Aventis and Teva Pharma.

Physiopathologie de la SEP



2013 – La révision de la classification évolutive de Lublin et Reingold



Traitements à disposition en 2020

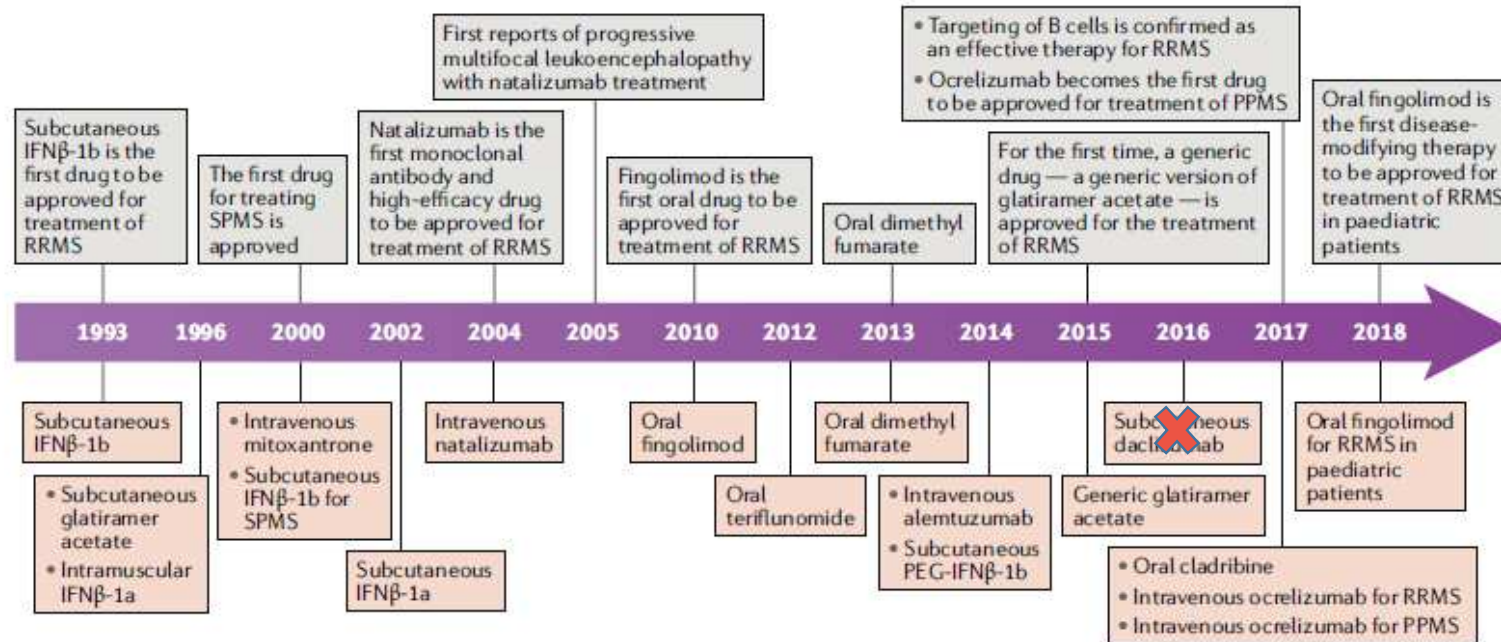


Fig. 1 | **Timeline of developments in the treatment of multiple sclerosis.** Important milestones in the development are shown in green boxes, and drugs approved by the FDA (or the European Medicines Agency for subcutaneous IFNβ for secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) and oral cladribine) are shown in orange boxes. MS, multiple sclerosis; PEG, polyethylene glycol; PPMS, primary progressive MS; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive MS.

X Retrait autorisation EMA en mars 2018

Arsenal thérapeutique des formes de SEP rémittentes

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 (MABTHERA) (2016)

Interférons bêta (**AVONEX[®]**, **BETAFERON[®]**, **REBIF[®]**, **EXTAVIA[®]**, **PLEGRIDY[®]**)

Acétate de glatiramer (**COPAXONE[®]**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA[®]**) (2014)

Tériflunomide (**AUBAGIO[®]**) (2014)

Ocrélizumab (**OCREVUS[®]**) (2019)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

R(R)MS active

Ponesimod (**IDORSIA[®]**) (EMA en cours)

Ofatumumab (**ARZERRA[®]**) (2020 EMA)

Ozanimod (**ZEPOSIA[®]**) (2020 EMA)

SEP secondairement progressive active

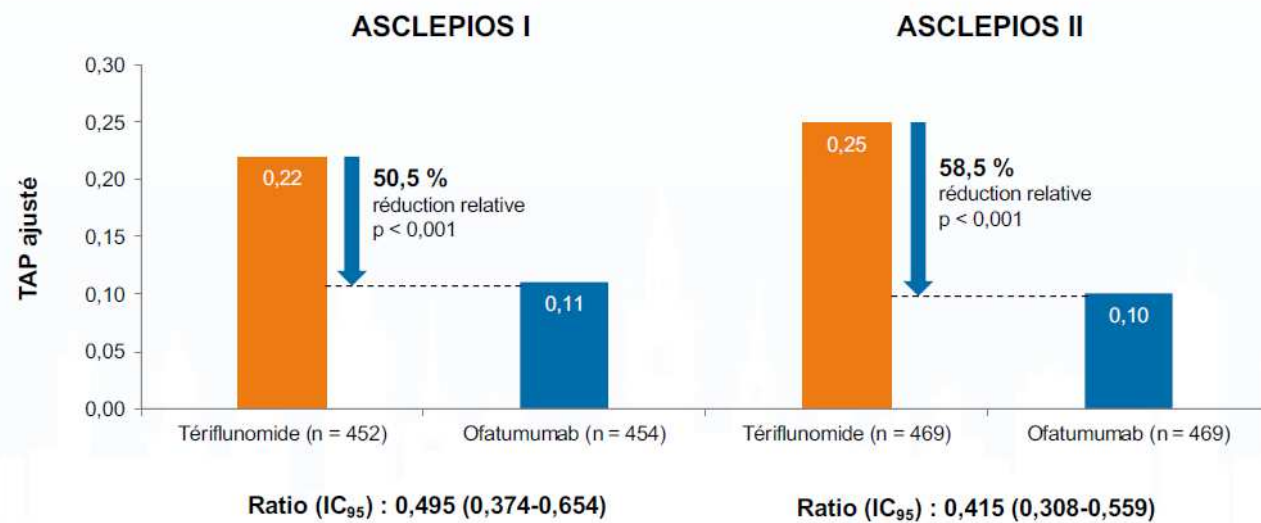
Siponimod (~~MAYZENT[®]~~) (~~EMA 2019~~
~~(commission transparence)~~)

Ofatumumab

Études ASCLEPIOS I et II (3)

Ofatumumab versus tériflunomide dans les SEP rémittentes

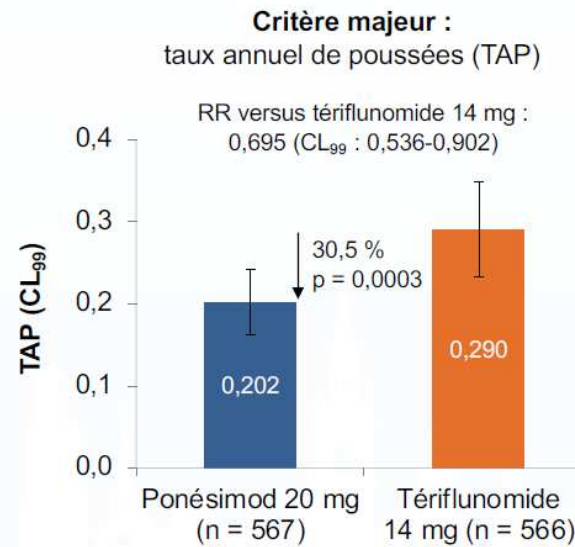
Critère majeur : efficacité sur le TAP



Ponesimod

Étude de phase III OPTIMUM (3)

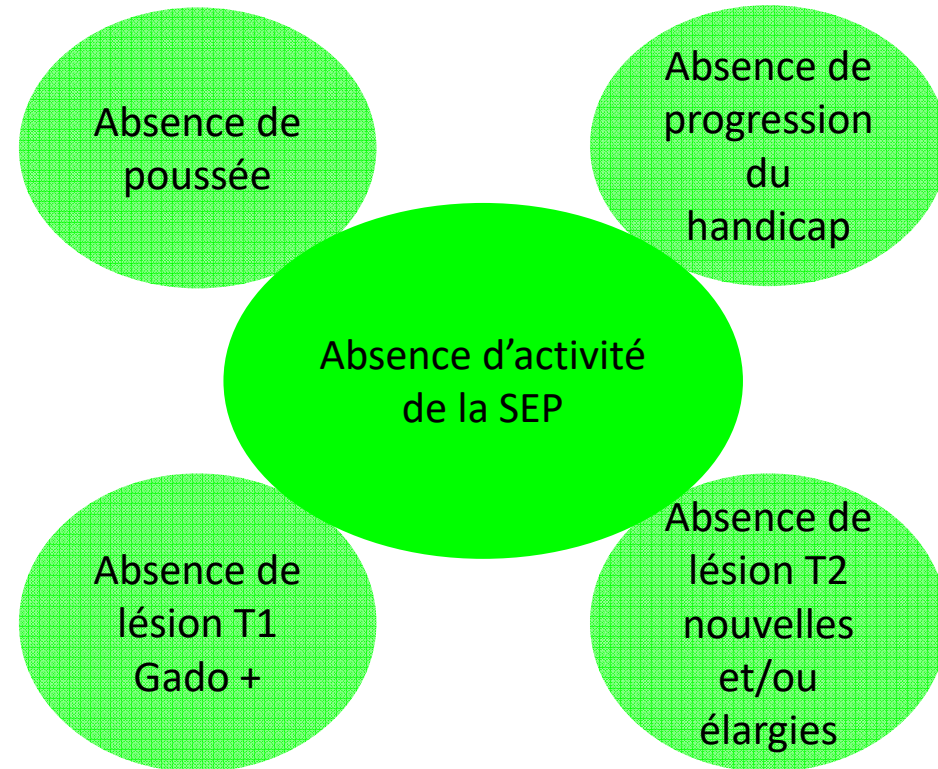
Efficacité et tolérance du ponésimod versus tériflunomide dans la SEP rémittente



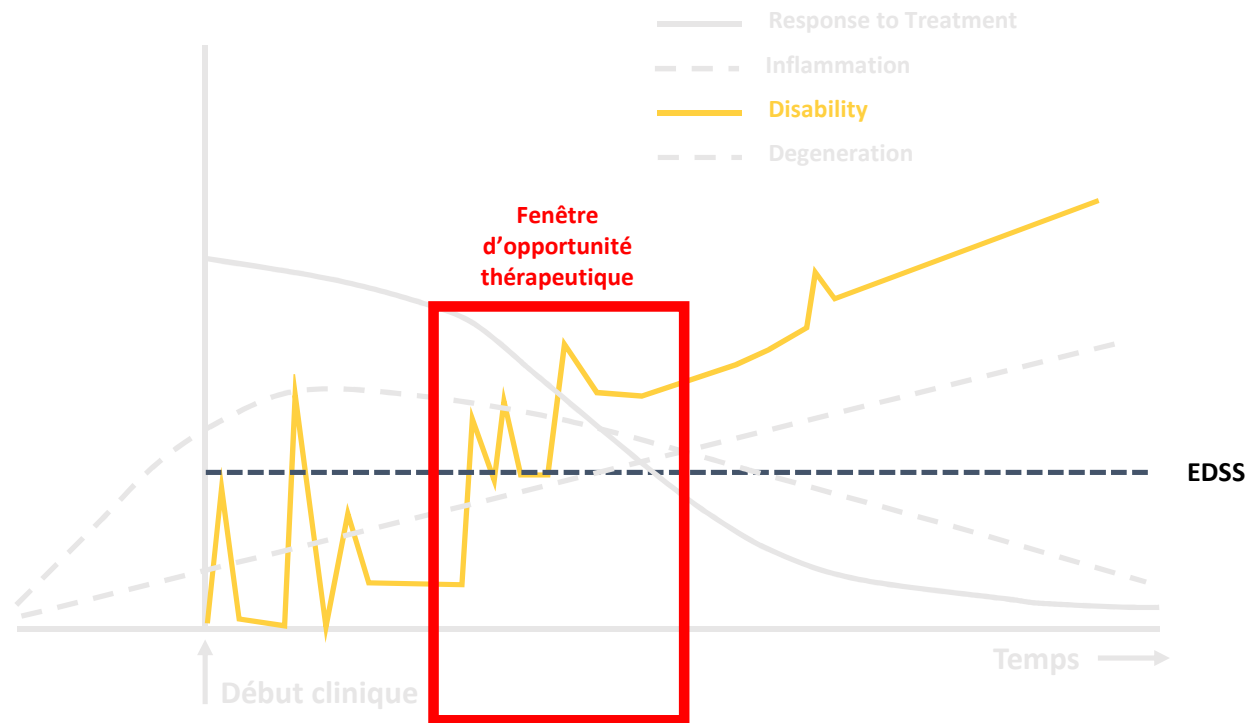
→ -30,5 % versus tériflunomide

NEDA : No Evidence of Disease Activity

Les progrès thérapeutiques font émerger le concept d'une maladie inflammatoire non active comme principal objectif du traitement des formes rémittentes de SEP



Fenêtre d'opportunité thérapeutique



Une fois atteint un certain niveau de handicap, la progression de la maladie devient inéluctable

Importance de traiter tôt et efficacement.

Score d'adaptation thérapeutique

Score de Rio, Rio modifié, Sormani

Evaluation à 1 an

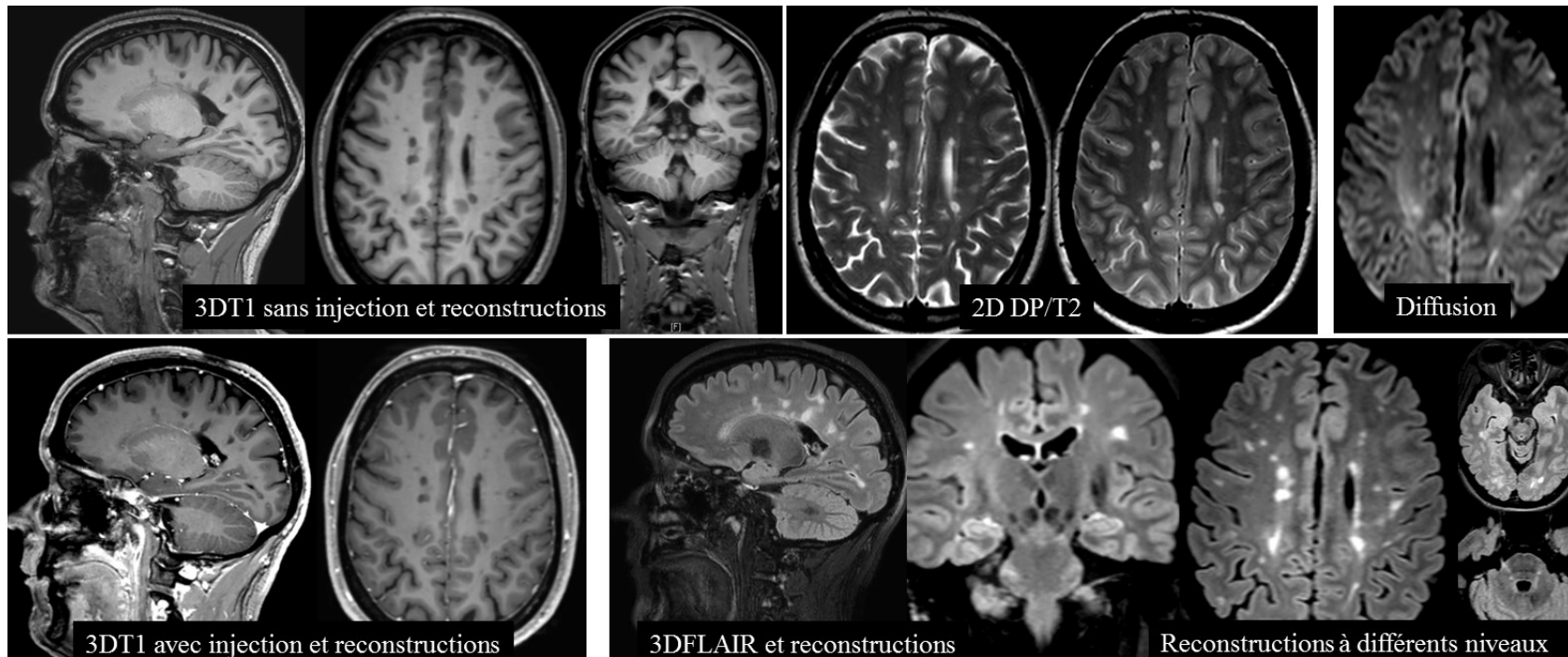
Score 0	0 poussée < 3 nouvelles lésions T2
Score 1	0 poussée et ≥ 3 nouvelles lésions T2 1 poussée et < 3 nouvelles lésions T2
Score 2	1 poussée et ≥ 3 nouvelles lésions T2 ≥ 2 poussée



Progression à 3 ans

Risque faible 15%	Ttt idem
Risque intermédiaire 25%	Switch ttt niveau équivalent
Risque élevé 48%	Switch ttt niveau supérieur

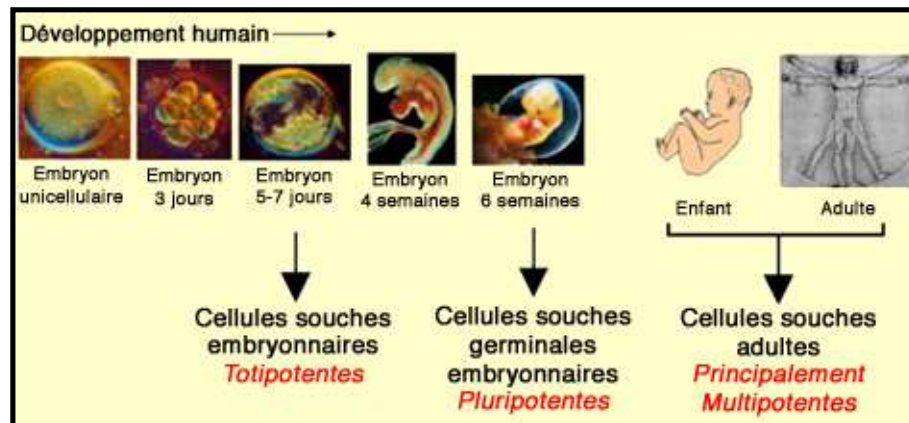
Protocole IRM



L'autogreffe de moelle osseuse

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

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)

Mobilisation

Stimulation des cellules souches par des facteurs de croissance

Recueil des cellules souches

Cryopréservation

Conditionnement

Chimiothérapie plus ou moins forte selon les protocoles

Réinjection des cellules souches

Aplasie

Récupération

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**

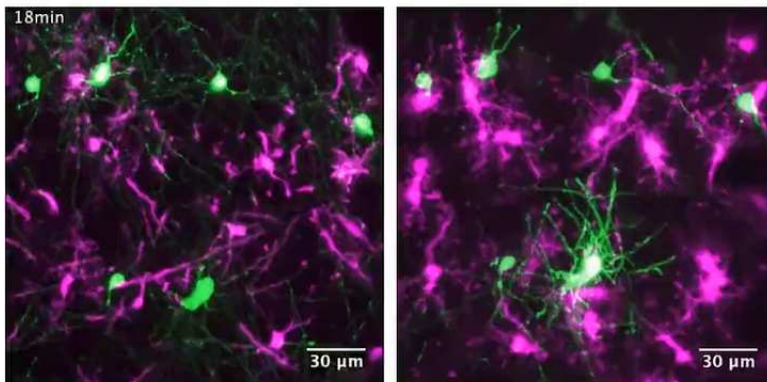
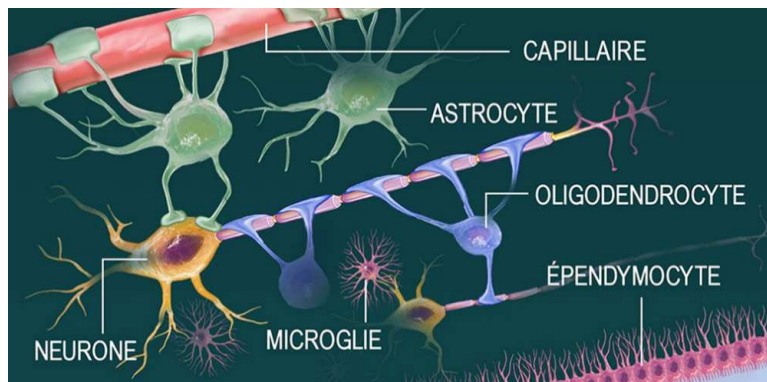
- SEP RR
- Preuve d'une activité inflammatoire importante (multiples poussées récentes et activité IRM importante)
- Durée de la maladie inférieure à 5 ans
- Réponse insuffisante aux traitements immunoactifs disponibles

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

Des essais cliniques à la commercialisation

	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
<p>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)</p>				
PHASE IV	<p>Essais réalisés une fois le médicament commercialisé sur un nombre de patients souvent très important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes)</p> <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 			

BTKI : inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase



Immediately post-application

48h post-application

Barr et al. ECTRIMS 2020

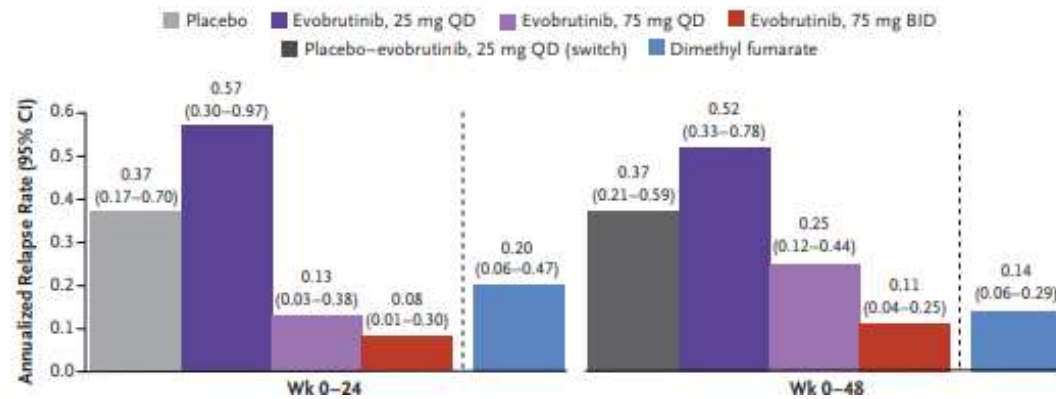
La Bruton tyrosine kinase (BTK) est une enzyme cytoplasmique qui intervient dans la **signalisation des lymphocytes B** via de nombreuses molécules de surface

Les inhibiteurs de BTK :

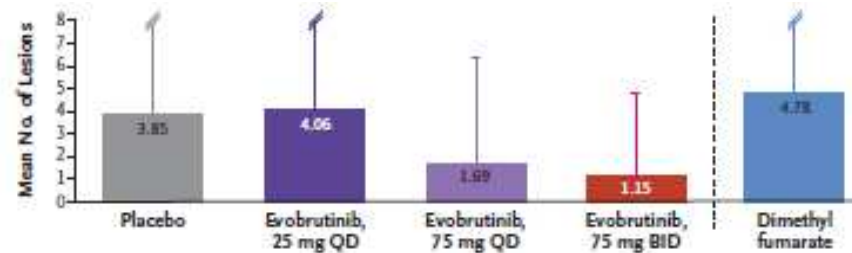
- Inhibent l'activation des **lymphocytes B**
- Inhibent la libération de **cytokines proinflammatoires**
- Inhibent l'activation de la **microglie**

BTKI : inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase

Taux annualisé de poussées



Nombre total de lésions T1 Gado +



Traitement « neuroprotecteur » : Biotine à fortes doses ?

MS SPI

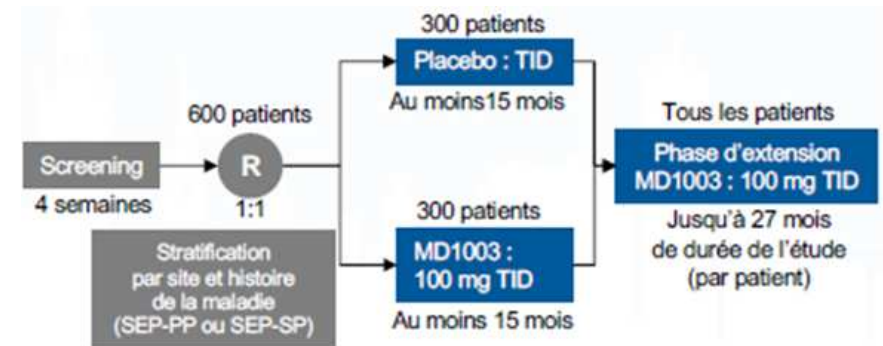
Étude randomisée, double aveugle, versus placebo

	MD1003, n (%)	Placebo, n (%)	p
Population en ITT	n = 103 13 (12,62 %)	n = 51 0 (0,0 %)	0,0051
Population per protocole	n = 87 13 (14,9 %)	n = 42 0 (0,0 %)	0,0093

- Proportion de patients ayant un EDSS ou un TW25 amélioré à 9 mois, confirmé à 2 mois
- Objectif primaire avec EDSS atteint : 76,9 %
- Objectif primaire avec TW25 atteint : 38,5 %

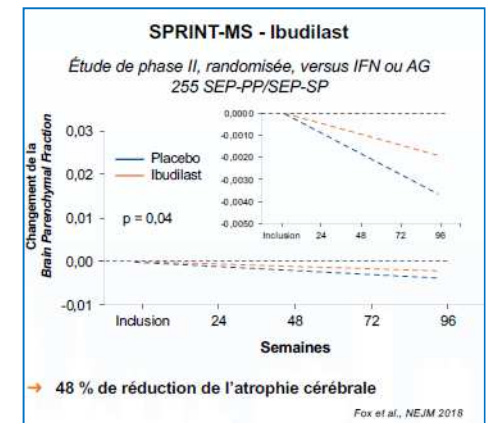
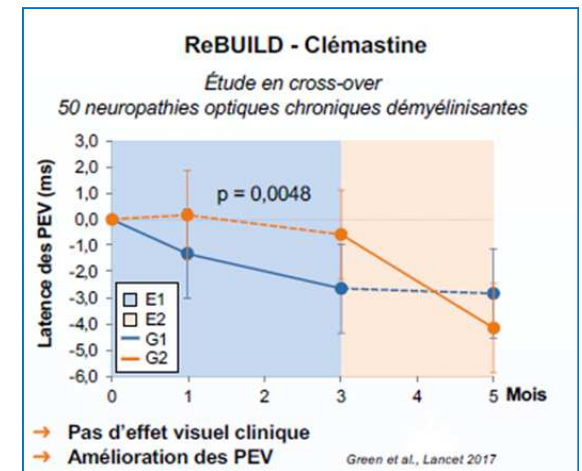
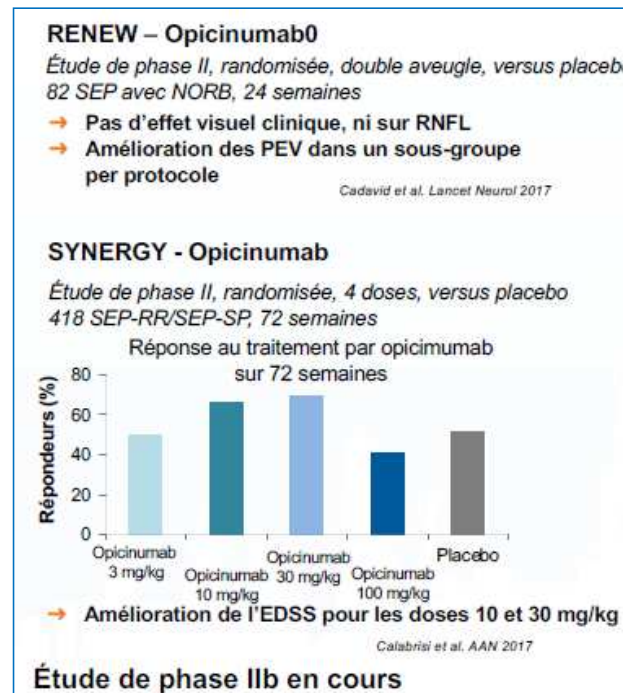
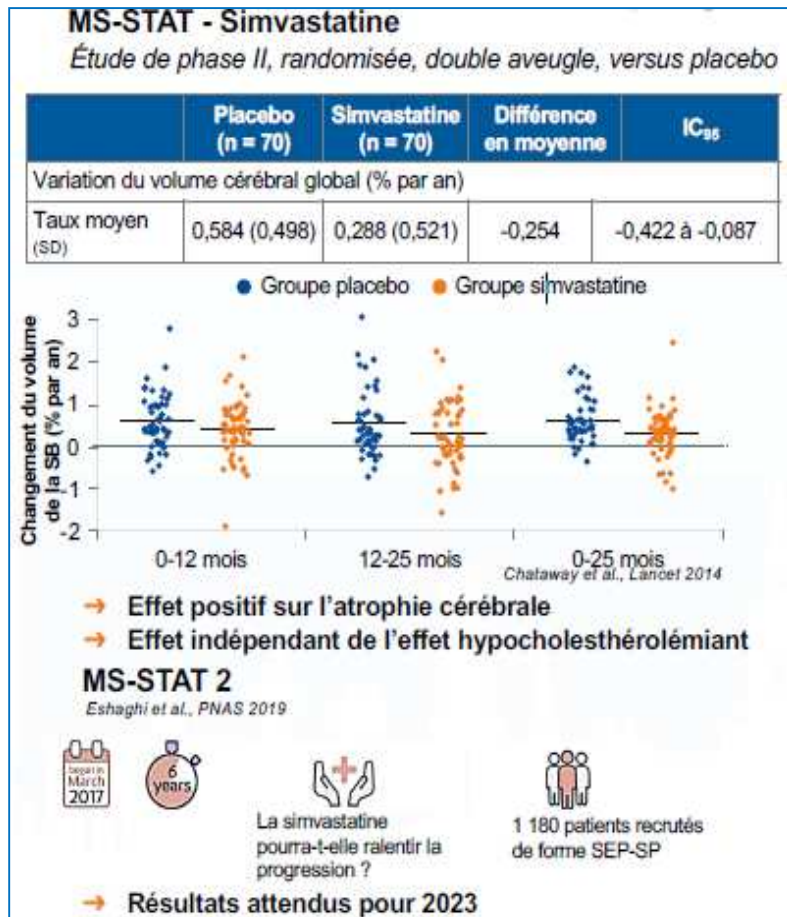
Tourbah et al., MSJ 2016

SPI 2



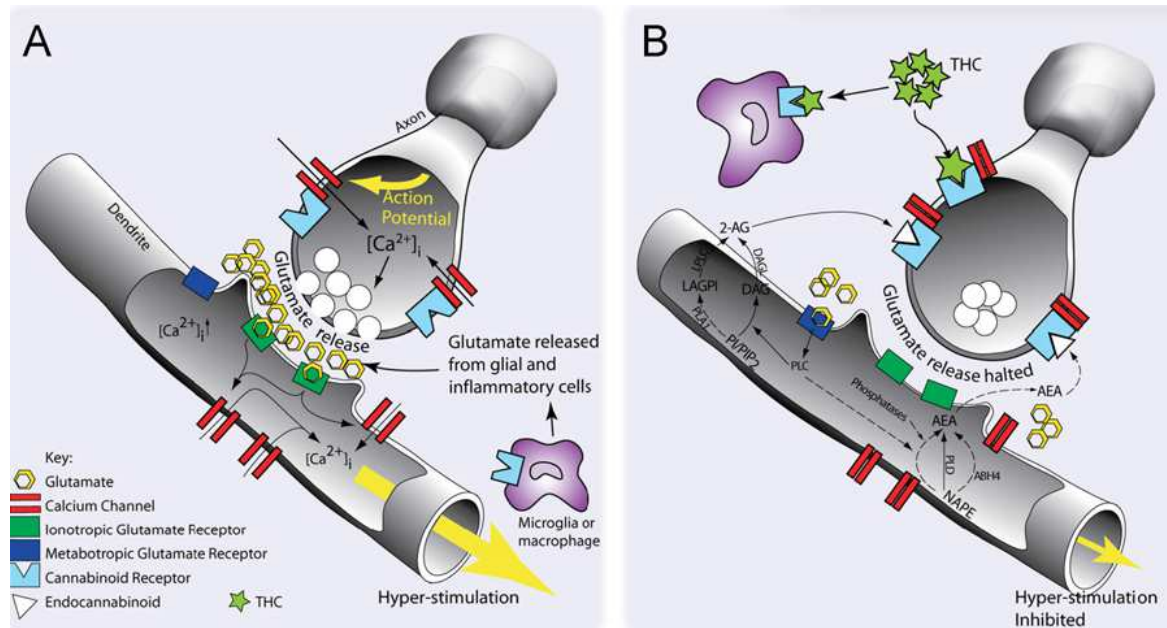
Résultats négatifs

Traitement « neuroprotecteur » : ?



Le cannabis thérapeutique

Les endocannabinoïdes



Rôle de **neuromodulateur**
Synthétisés « à la demande »

Action rétrograde au niveau synaptique
pour inhiber la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate, le GABA, la glycine, la noradrénaline, la sérotonine, l'acétylcholine ...

Des études expérimentales chez l'animal ont montré qu'en cas de **spasticité** le **système endocannabinoïde** était **significativement altéré**

L'expérimentation cannabis

Expérimentation ANSM : Objectif principal : faisabilité et acceptabilité de l'utilisation du cannabis médical

Début janvier 2021

3000 patients pendant au moins 6 mois

Indications

750 Spasticité dans SEP (375) et non SEP (375)

750 Douleurs neuropathiques centrales (375) et périphériques (375)

500 Epilepsie

500 Soins palliatifs

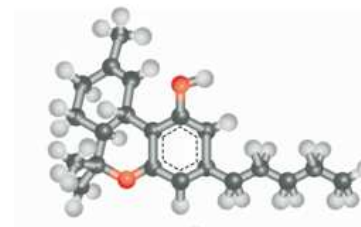
500 Oncologie

Implication des **30 CRC SEP** et Centres Anti-Douleur

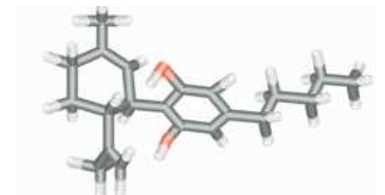
Ratio variables THC / CBD

Formes : gélule, sublingual, inhalé, huiles, fleurs

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)



Le cannabidiol (CBD)



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

