



Sclérose en Plaques

Actualités diagnostiques et thérapeutiques

Nouveautés de la recherche

Dr Jean-Christophe Ouallet

SERVICE DE NEUROLOGIE ET MALADIES
INFLAMMATOIRES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Centre de Ressources et de Compétences Sclérose En
Plaques (CRC SEP)

CHU Pellegrin, BORDEAUX

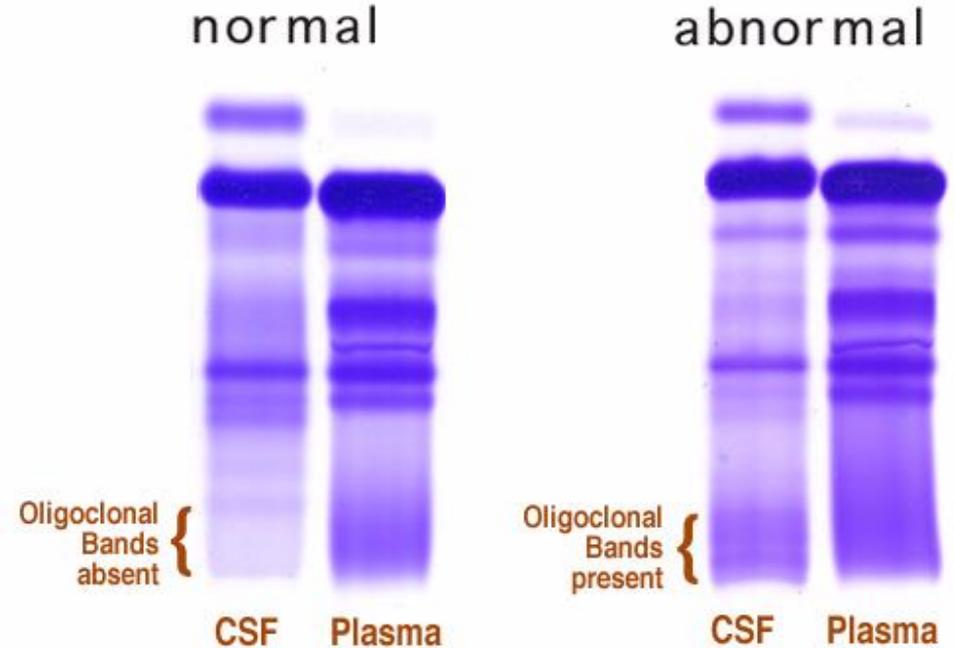


La sclérose en plaques est une maladie auto-immune qui évolue sous forme de poussées et de manière progressive.

Il existe une inflammation uniquement dans le système nerveux central



Oligoclonal Bands in CSF



Synthèse d'anticorps
(Immunoglobulines G)
dans le LCR

Les facteurs de risque

- Gènes de susceptibilité du système immunitaire (HLA Classe II etc...)
- Infectieux: Epstein Barr virus (EBV)++
- Tabac +
- Protectors: Vitamine D, ensoleillement, Infections parasitaires, virus CMV

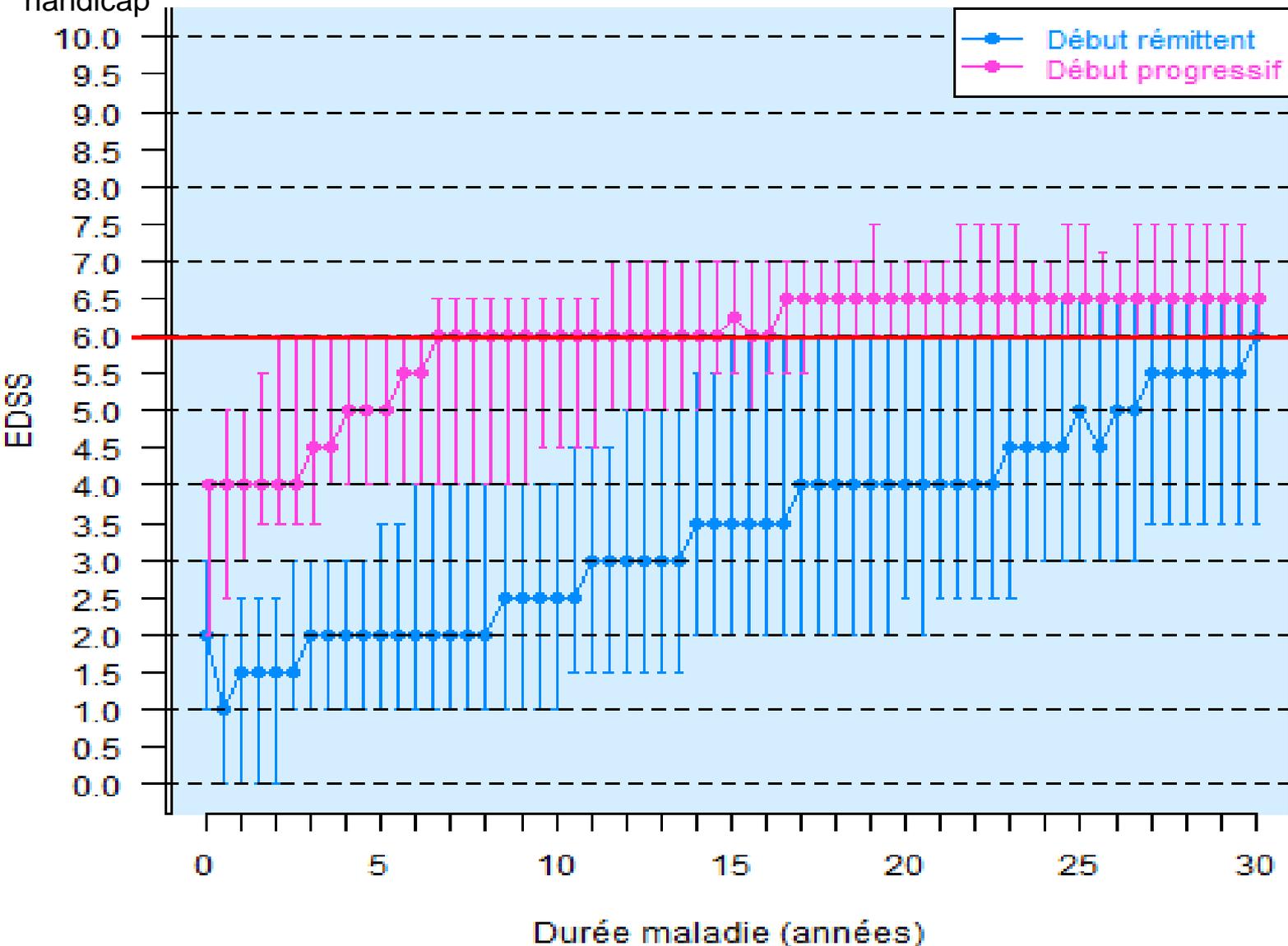
Facteur de susceptibilité génétique:

Le risque pour un enfant de parent atteint est de 3%

Données nationales OFSEP 2022

Sur 80 000 patients suivis en France

Echelle de handicap



Handicap
EDSS 6 =
nécessité d'une
canne pour
marcher 100m

Recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) depuis 2021

ASMR 5* en 1^{ère} ligne
avec SMR+ important (HAS[§])

ASMR 3** en 1^{ère} ligne
avec SMR important
(HAS)

ASMR 3 avec SMR important
(HAS) si sérologie JC négative

ASMR 4 (mineure) avec
SMR important (HAS)

ASMR 5 en 2nde ligne avec
SMR important (HAS) dans
la SEP R⁺ très active ou
sévère

ASMR 5 avec SMR faible (HAS)

[§] HAS: recommandation de la Haute
Autorité de Santé en France

⁺ SEP R: sclérose en plaques récurrente

^{*} SMR Service Médical Rendu

^{*} ASMR 5 : Absence d'Amélioration du Service
Médical Rendu comparé aux traitements
plateforme existants

^{**} ASMR 3 : Amélioration modérée du Service
Médical Rendu comparé aux traitements
plateforme existants

1^{ère} ligne, traitements « plateforme » d'efficacité modérée:

Interferons (PLEGRIDY SC ou IM / 14 jours...), Acétate de Glatiramère (COPAXONE 40 SC 3X / semaine), Teriflunomide (AUBAGIO 1 comp / j), ou Diméthyl Fumarate (TECFIDERA, 1 gel matin et soir) ou Diroximel fumarate (VUMERITY, 2 gel matin et soir)

1^{ère} ligne, traitement oral de haute efficacité :

Ponesimod (PONVORY 1cp/j)

1^{ère} ligne, traitements injectables de très haute efficacité :

Ocrelizumab (OCREVUS IV), Ofatumumab (KESIMPTA SC)



2^e ligne uniquement sauf s'il y a deux poussées dans la même année:

Natalizumab (TYSABRI SC ou IV / mois) traitement injectable de très haute efficacité

Ou Fingolimod GILENYA (1 Gel/j) traitement oral de haute efficacité

2^e ligne:

Ocrelizumab (OCREVUS), Ofatumumab (KESIMPTA) traitements injectables de très haute efficacité



3^e ligne:

Cladribine (MAVENCLAD) traitement oral de haute efficacité

Alemtuzumab (LEMTRADA) : retiré du marché en France

Mitoxantrone (ELSEP) AMM : SEP R⁺ hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe. ASMR 5 avec SMR+ faible (HAS[§])



Dernière ligne: Greffes de cellules souches hématopoïétiques ? (RCP MATHEC)

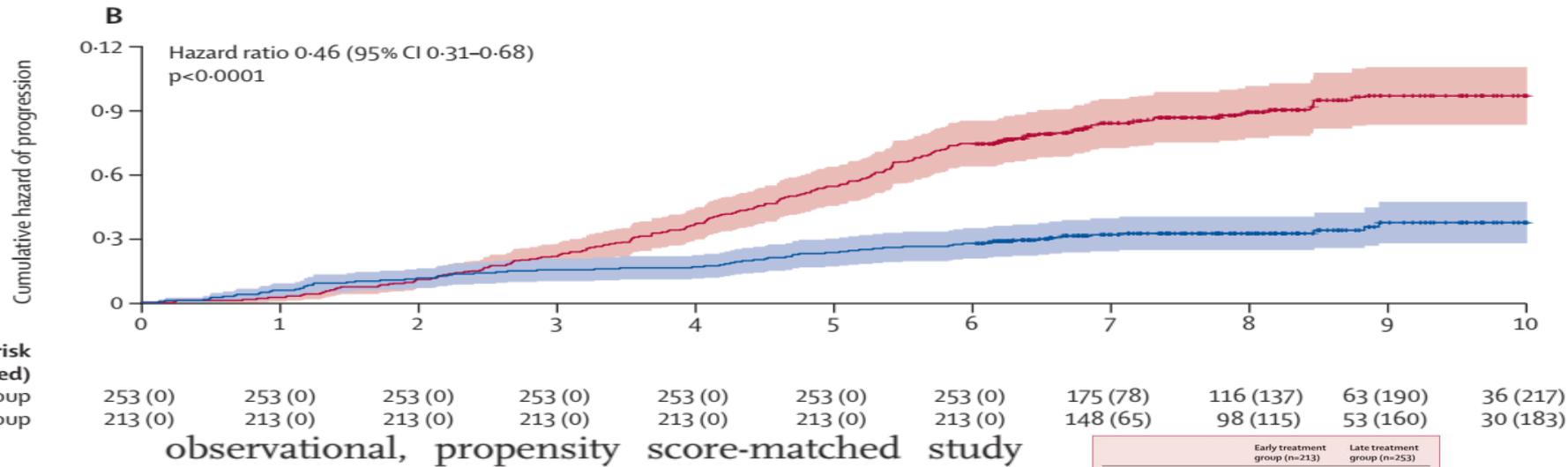
Il faut utiliser les traitements de fond le plus tôt possible au début de la maladie, au stade où elle est le plus inflammatoire

Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study

Lancet Neurol 2020; 19: 307-16

Vol 19 April 2020

Anna He, Bernd Merkel, James William L Brown, Lana Zhovits Ryerson, Ilya Kister, Charles B Malpas, Sifat Sharmin, Dana Horakova, Eva Kubala Havrdova, Tim Spelman, Guillermo Izquierdo, Sara Eichau, Maria Trojano, Alessandra Lugaresi, Raymond Hupperts, Patrizia Sola, Diana Ferraro, Jan Lycke, Francois Grand'Maison, Alexandre Prat, Marc Girard, Pierre Duquette, Catherine Larochelle, Anders Svenningsson, Thor Petersen, Pierre Grammond, Franco Granella, Vincent Van Pesch, Roberto Bergamaschi, Christopher McGuigan, Alasdair Coles, Jan Hillert, Fredrik Piehl, Helmut Butzkueven, Tomas Kalincik, on behalf of the MSBase study group*



Les traitements de fond de haute efficacité utilisés durant les 2 premières années de la maladie (277 patients) diminuent le risque de progression de l'EDSS 6 à 10 ans après le début de la maladie, comparés aux patients ayant reçu un traitement de fond de haute efficacité uniquement à partir de 4 à 6 ans après le début de la maladie (267 patients), p < 0,0001, étude issue de MSBASE et registre suédois

	Early treatment group (n=213)	Late treatment group (n=253)
Continued high-efficacy therapy	54 (25%)	150 (59%)
Another high-efficacy therapy	70 (33%)	39 (16%)
Ocrelizumab	0	0
Rituximab	35 (16%)	9 (4%)
Mitoxantrone	2 (1%)	3 (1%)
Alemtuzumab	3 (1%)	5 (2%)
Natalizumab	30 (14%)	23 (11%)
Interferon beta or glatiramer acetate	26 (12%)	15 (6%)
Oral therapies	47 (22%)	18 (7%)
No treatment after first high-efficacy therapy	16 (8%)	31 (12%)

Data are n (%).

Table 2: Treatment after initiation of first high-efficacy therapy in all matched patients

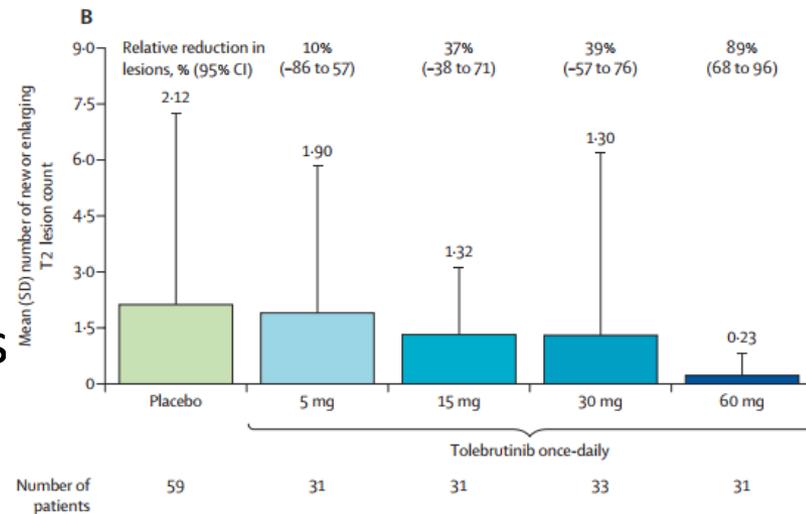
Développement accéléré des inhibiteurs de la Tyrosine Kinase: des nouveaux traitements en comprimés qui pourraient être efficaces sur la forme progressive de la maladie



Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Daniel S Reich, Douglas L Arnold, Patrick Vermersch, Amit Bar-Or, Robert J Fox, Andre Matta, Timothy Turner, Erik Wallström, Xinyan Zhang, Miroslav Mareš, Farit A Khabirov, Anthony Traboulsee, on behalf of the Tolebrutinib Phase 2b Study Group*

Lancet Neurol. 2021 Sep;20(9):729-738



- Evobrutinib MERK
- Masitinib AB Science
- Fenebrutinib Roche
- Tolebrutinib Sanofi
- BIIB091 (Orelabrutinib) Biogen
- LOU064 (Remibrutinib) Novartis

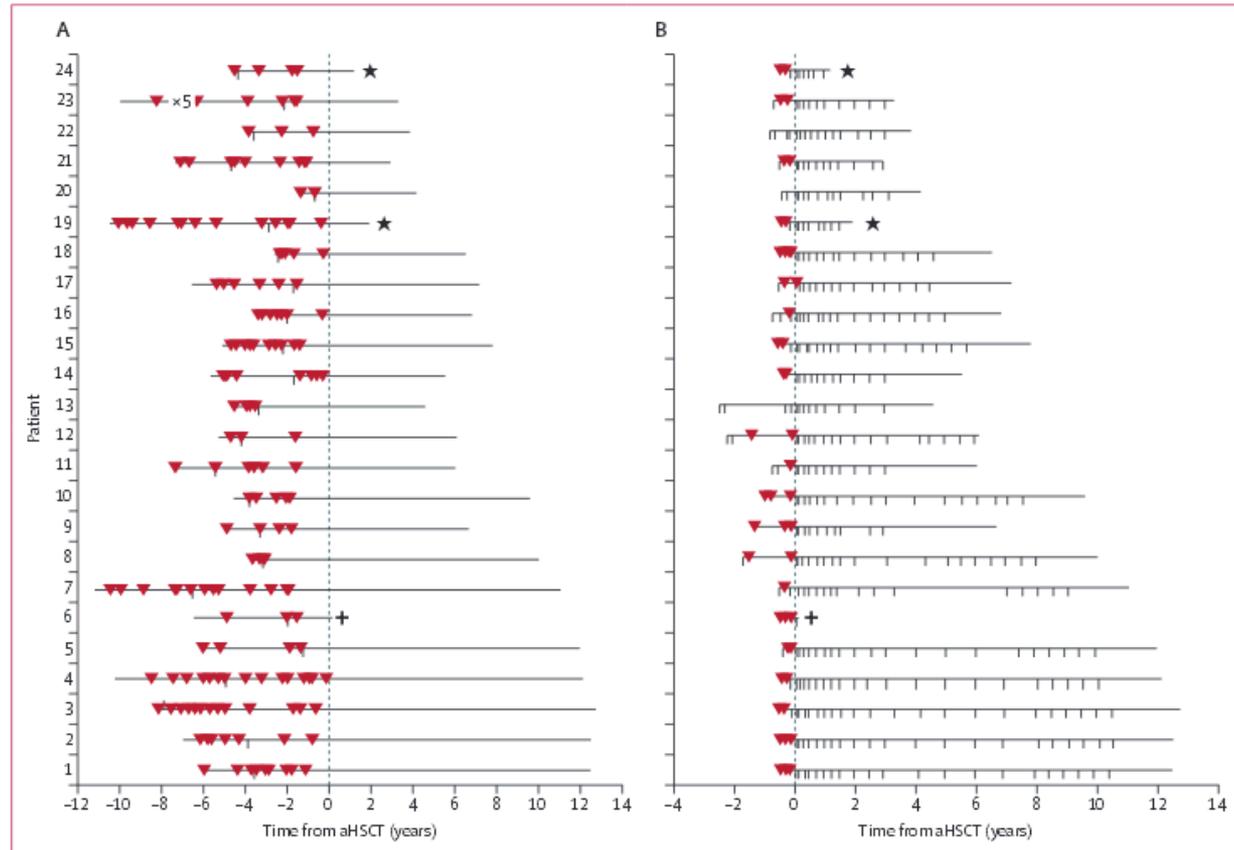
Non-responders to first-line treatments: a treatment limited to a few patients who continue to have relapses despite the most effective current treatments

THE LANCET. 2016 Jun 8

Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial



Harold L Atkins, Marjorie Bowman, David Allan, Grizel Anstee, Douglas L Arnold, Amit Bar-Or, Isabelle Bence-Bruckler, Paul Birch, Christopher Bredesen, Jacqueline Chen, Dean Fergusson, Mike Halpenry, Linda Hamelin, Lothar Huebsch, Brian Hutton, Pierre Lanewille, Yves Lapierre, Hyunwoo Lee, Lisa Martin, Sheryl McDiarmid, Paul O'Connor, Timothy Ramsav, Mitchell Sabloff, Lisa Walker, Mark S Freedman



La transplantation de cellules souches neurales dans le liquide céphalo-rachidien est possible et bien tolérée chez 12 patients atteints de sclérose en plaques progressives invalidantes

Cellules souches prélevées chez l'embryon et multipliées en culture injectées par ponction lombaire dans le liquide céphalorachidien de 12 patients atteint de sclérose en plaques invalidantes.

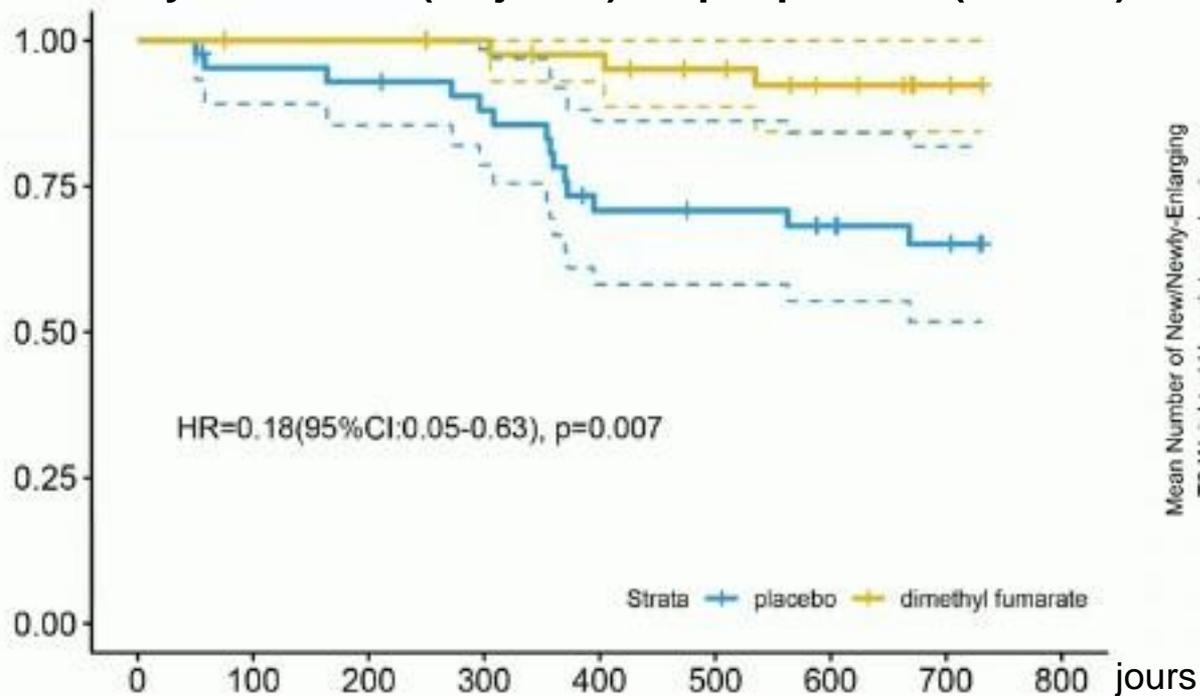
Globalement le handicap des patients (les patients avaient perdu l'usage de la marche ou étaient limités à quelques pas) est resté stable durant la durée de l'étude de deux ans. On retrouvait des facteurs protecteurs sécrétés à la ponction lombaire refaite 3 mois plus tard et des éléments en faveur d'une stabilisation de la maladie à l'IRM

Référence de l'article:

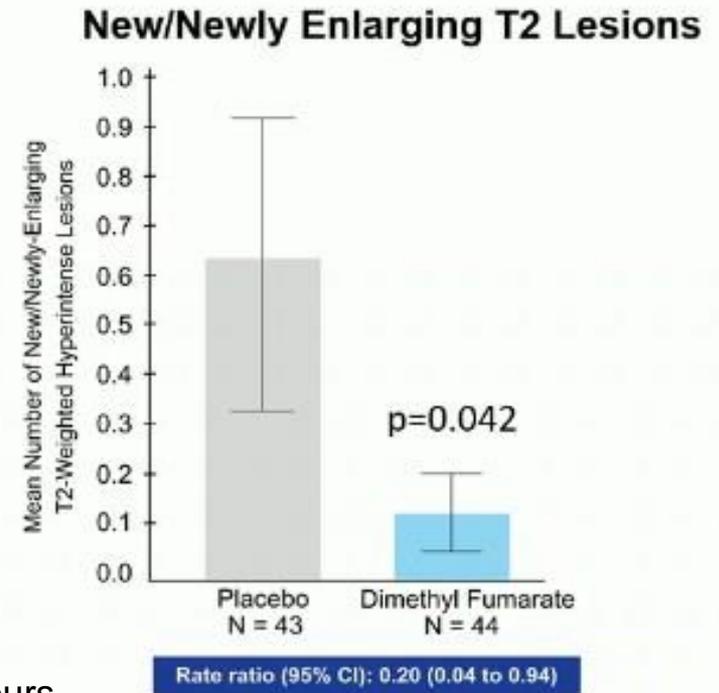
Genchi A, Brambilla E, Sangalli F, et al. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study. *Nature Medicine*. 2023;29(1):75-85.

En prenant un traitement de fond par diméthyl fumarate (1gel matin et soir): diminution de 82 % du risque de développer une sclérose en plaques chez les patients avec des images de sclérose en plaques à l'IRM n'ayant jamais eu de symptôme (syndrome radiologiquement isolé)

Courbes de probabilité de survenue d'une première poussée de sclérose en plaques chez les patients présentant un syndrome radiologiquement isolé traités par Dimethyl Fumarate (en jaune) ou par placebo (en bleu).



Risque de nouvelle lésions inflammatoires à l'IRM cérébrale



Où en sommes-nous avec le cannabis?

2 principes actifs : le tétrahydrocannabinol (THC) et le *cannabidiol* (CBD)



1600 patients en France dans le registre
RECANN



Conclusion

- Maladie inflammatoire autoimmune chronique disséminée du système nerveux central d'origine multifactorielle
- De nombreux nouveaux traitements de plus en plus efficaces!