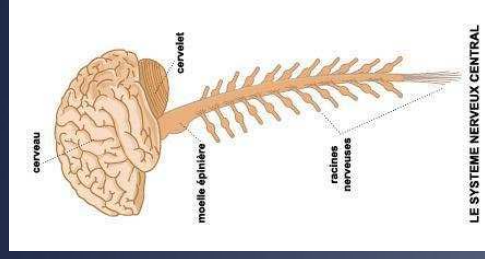


Pour comprendre

- * La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du Système nerveux central
- * La majorité des traitements utilisés visent à réduire l'inflammation



Au delà des immuno-modulateurs ...

Olivier Heinzlef



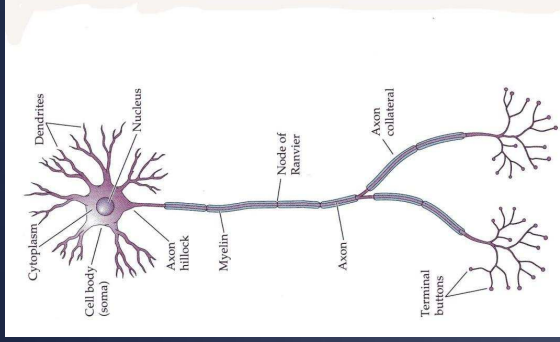
Le système immunitaire

- * C'est un système complexe de défense de l'organisme
- * Il a 4 propriétés :
 - * Il est spécifique
 - * Il peut réagir contre des millions d'agresseur
 - * Il reconnaît le soi et le non soi
 - * Il a de la mémoire

Qu'appelle t'on l'inflammation ?

- * L'inflammation est la réponse des tissus vivants à une agression
- * Elle fait intervenir le système immunitaire
- * Elle peut être due à :
 - * une agression physique, ; chaud froid...
 - * une infection
 - * Une réaction immunitaire

Conséquences de l'inflammation sur le fonctionnement du système nerveux central

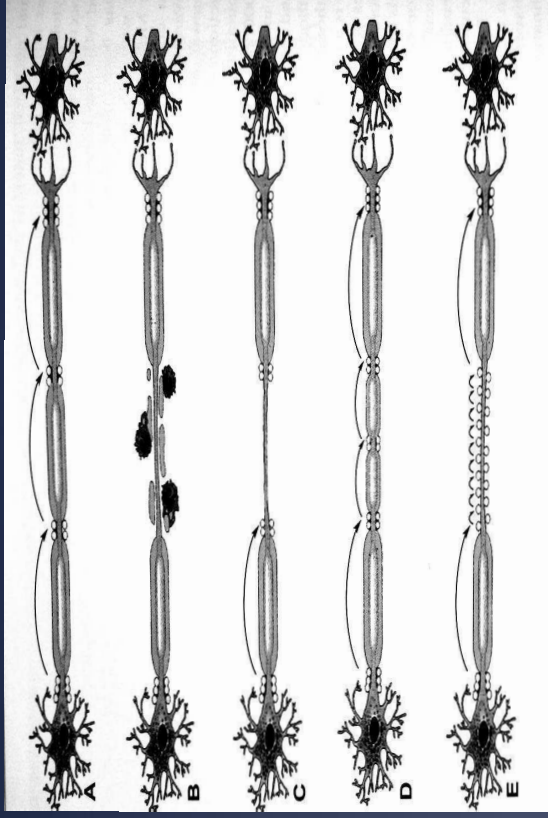


Besançon, le 9.10.2010

Le baiser de la mort

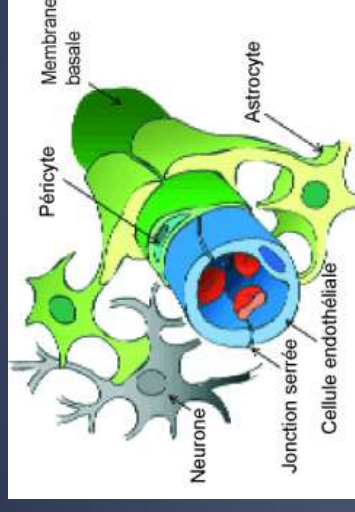
Besançon, le 9.10.2010

La démyélinisation et l'arrêt de la conduction nerveuse



Besançon, le 9.10.2010

L'accès au système nerveux central est protégé par une barrière



Besançon, le 9.10.2010

Les immuno-modulateurs

- * Les interférons
 - * Avonex®
 - * Rebif®
 - * Betaferon®
 - * Extavia®
- * La copaxone®

Besançon, le 9.10.2010

Pour résumer

- * Les cellules du système immunitaire déclenchent une réaction
- * Elles doivent pénétrer dans le SNC
 - * Tysabri®
- * Elles altèrent la myéline
 - * Neuroprotecteurs
- * Le fonctionnement est perturbé
 - * Fampridine
- * Une réparation est possible
 - * Cellules souches

Besançon, le 9.10.2010

Dans la sclérose en plaques évoluant par poussées

Besançon, le 9.10.2010

Mode d'action

Interféron

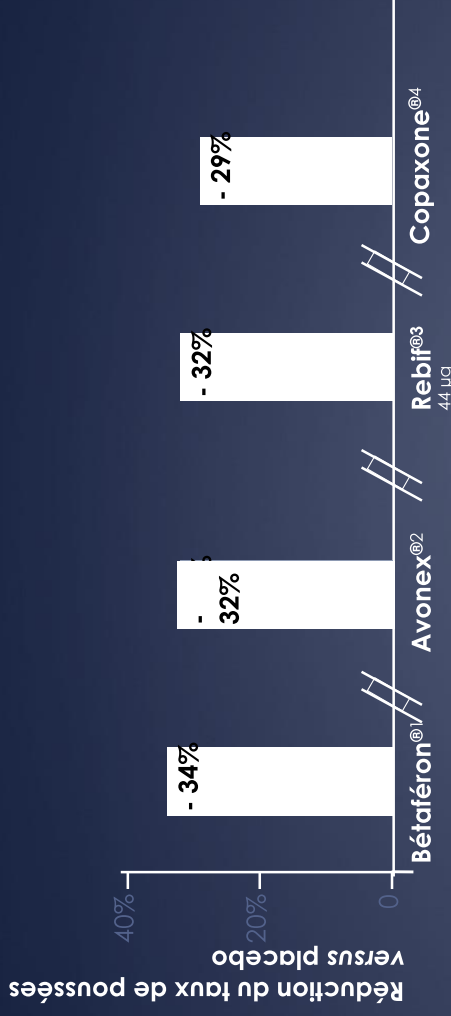
- * Empêche l'activation et la prolifération des lymphocytes T
- * Empêche la migration des GB au travers de la BHE
- * Agit sur les substances (cytokines) libérées par les lymphocytes

Copaxone

- * Entre en compétition avec les antigènes de la myéline
- * Induit la formation de lymphocyte qui réduisent la réaction immunitaire
- * Rôle neuroprotecteur

Besançon, le 9.10.2010

Les immunomodulateurs permettent d'éviter environ 1 poussée sur 3



Essais pivots des 4 traitements immunomodulateurs

¹IFB Study Group. *Neurology*. 1993;43:655-61; ²Jacobs LD, et al. *Ann Neurol*. 1996;39:285-94; ³PRISMS Study Group. *Lancet*. 1998;352:1498-504; ⁴Johnson KP, et al. *Neurology*. 1995;45:1268-76;

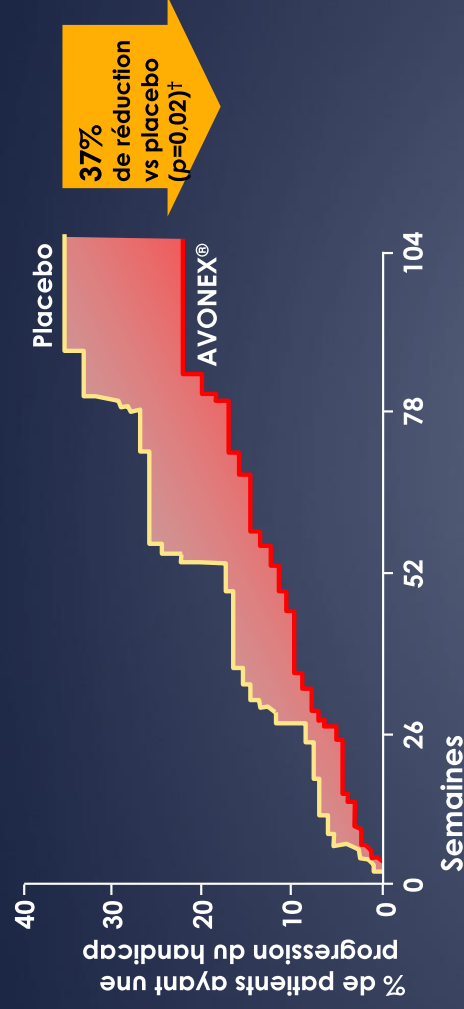
Besançon, le 9.10.2010

Besançon, le 9.10.2010

Dans la sclérose en plaques évoluant par poussées

- * 1/ réduction du risque de poussées
- * 2/ réduction du risque de progression du handicap

Effet de l'interféron β 1-a sur le risque de progression du handicap sur 2 ans

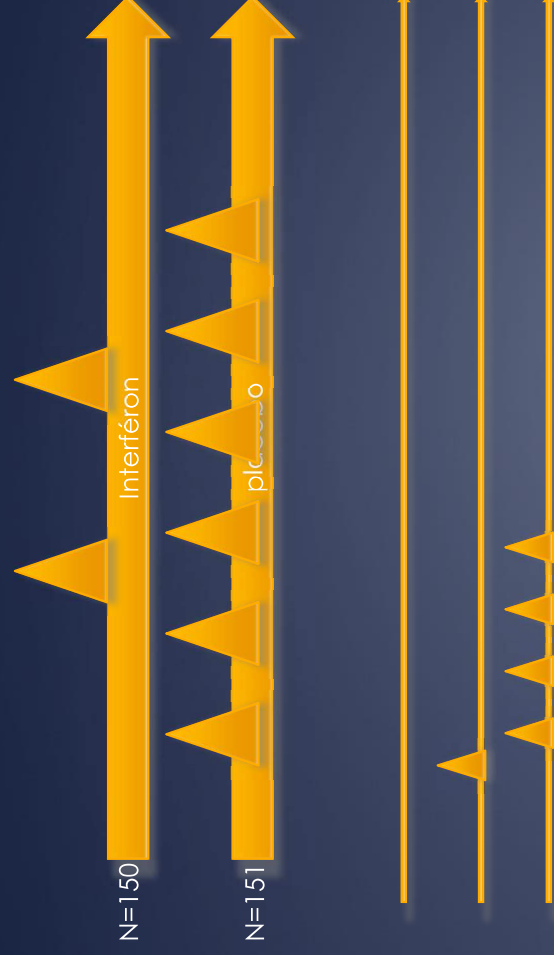


* Dégradation ≥ 1 point du score EDSS maintenu à 6 mois; [†]Mantel-Haenszel (log-rank) test. Jacobs et al. *Ann Neurol*. 1996;39:285.

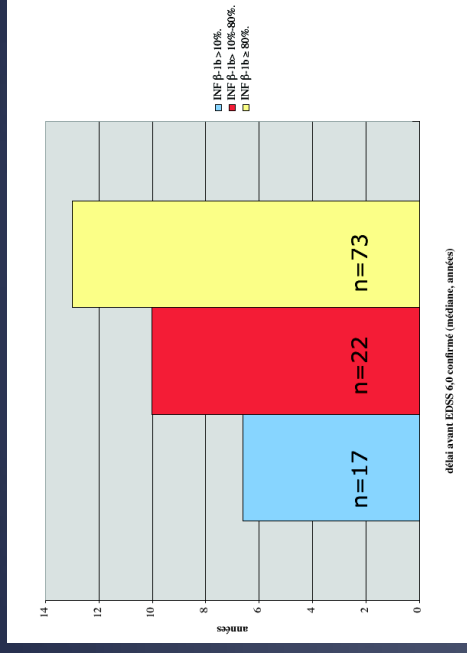
Besançon, le 9.10.2010

Besançon, le 9.10.2010

Réduction d'une poussée/3?



Risque de marcher avec une canne après 16 ans selon la durée du traitement

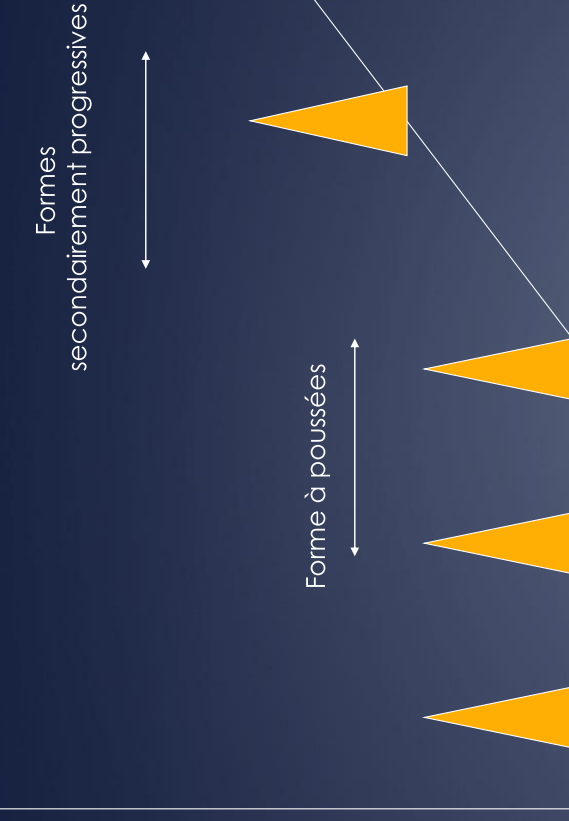


Besançon, le 9.10.2010

Besançon, le 9.10.2010

Suivi à long terme

- * Suivi des patients sous Betaféron® à 16 ans :
 - * 88% des patients identifiés (N=372)
 - * Aucun effet indésirable grave
 - * Effet sur les poussées et la progression du handicap fonction du temps passé sous Betaféron®
 - * 16% de décès dans le groupe placebo vs 5 et 7% dans les groupes traités
- * Cohorte Italienne de Trojano
 - * N=1103 patients traités vs n= 401 patients non traités suivis pendant 7 ans
 - * Réduction du risque de progression du handicap
 - * Réduction du risque de passage en forme secondairement progressive



Besançon, le 9.10.2010

Besançon, le 9.10.2010

Comparaison des produits

- * Interféron vs interféron :
 - * Il existe un effet/dose et/ou un effet fréquence
- * Interféron vs copaxone
 - * REGARD : N=764 patients comparant Rebif 44® à la Copaxone® = pas de différence sur la survenue de poussée
 - * BEYOND : N=2444 patients comparant Betaféron® 250 µg vs 500 µg vs Copaxone® = pas de différence sur le risque de survenue de poussée

Interféron forme secondairement progressive

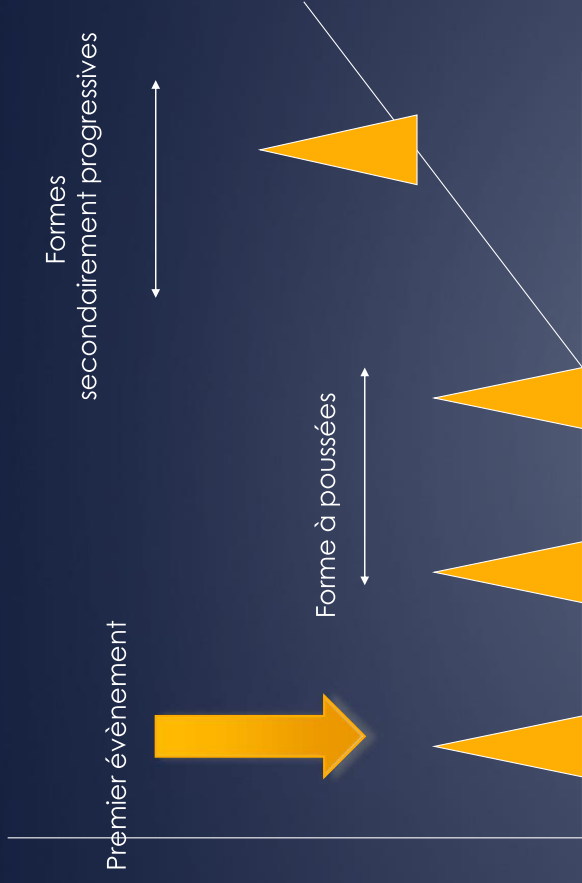
- * Etude européenne Betaféron®
 - * N=718 patients
 - * Réduction du risque de progression du handicap
- * Etude américaine Betaféron®
- * SPECTRIMS Rebif®
- * Utile seulement chez les patients ayant encore des poussées

Besançon, le 9.10.2010

Le Traitement dès la première poussée

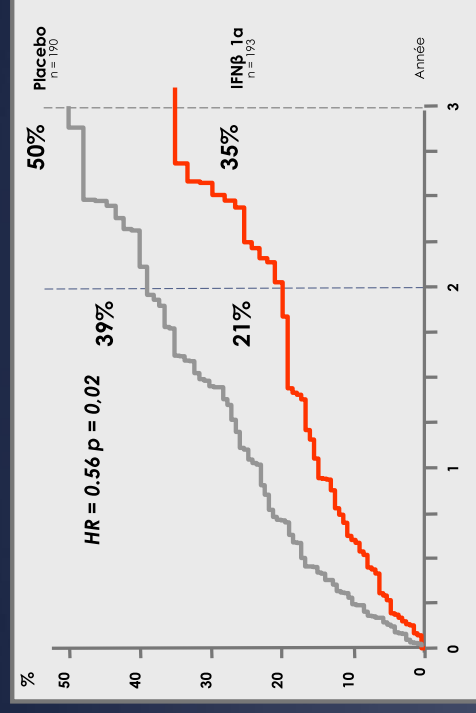
- * Interférons :
 - * CHAMPS
 - * ETOMS
 - * BENEFIT
 - * REFLEX
- * Copaxone® : PRECISE
 - * L'interféron et la copaxone retardent la survenue d'une deuxième poussée
 - * Quel impact sur :
 - * Le risque de progression du handicap?
 - * Le risque de passage en forme secondairement progressive

Besançon, le 9.10.2010



Besançon, le 9.10.2010

Le traitement précoce prévient la survenue de la deuxième poussée



Réduction de 44 %
du risque d'évolution vers une
SEP-CD sur 3 ans (p=0.002)

Besançon, le 9.10.2010

Combien de temps?

- * Les études de suivi à long terme montrent qu'un traitement bien toléré et efficace doit être poursuivi

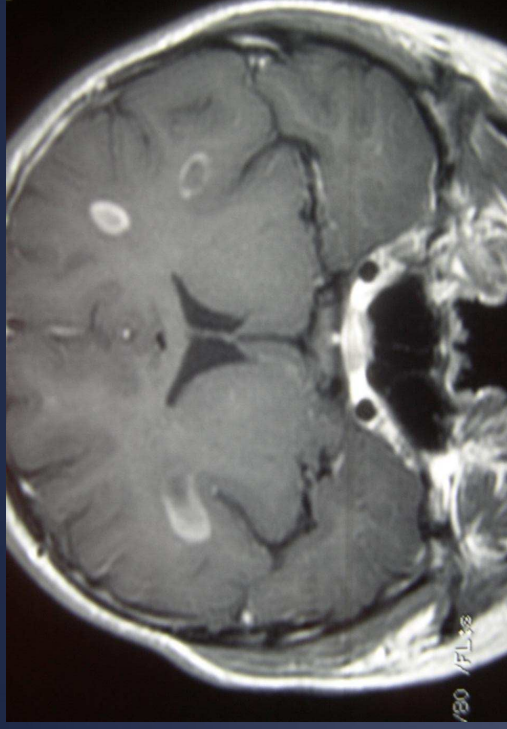
Besançon, le 9.10.2010

Qui et quand traiter?

- * Les patients à la première poussée si on estime qu'ils sont à haut risque de récurrence précoce
- * Les patients ayant une forme active à poussées
- * Les patients en forme secondairement progressive de sclérose en plaques avec poussée surajoutée

Besançon, le 9.10.2010

IRM active



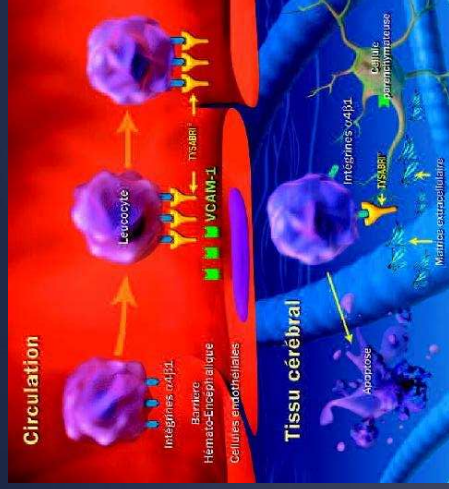
Besançon, le 9.10.2010

Comment juger de l'efficacité?

- * La survenue de poussées sous traitement est un marqueur de contrôle insuffisant de la maladie et doit faire considérer un changement thérapeutique
- * La survenue de nouvelles lésions sur l'IRM, si elle témoigne de la poursuite de l'activité inflammatoire à bas bruit ne signifie pas pour autant que le patient est en échec thérapeutique

Besançon, le 9.10.2010

Mode d'action du natalizumab



- **Mode d'action original :** ISMA (Inhibition SELECTIVE des Molécules d'Adhésion)

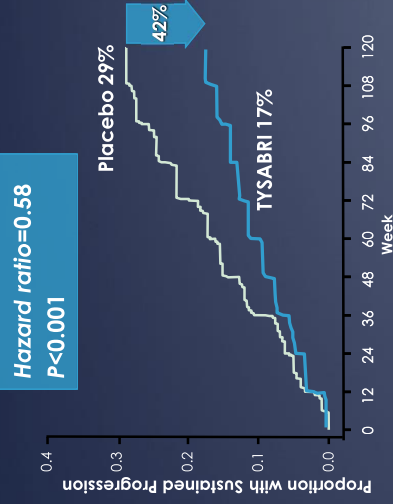
- **Bloque l'entrée des lymphocytes dans le SNC :** empêche le début du processus inflammatoire

Que faire en cas de contrôle insuffisant de l'activité inflammatoire?

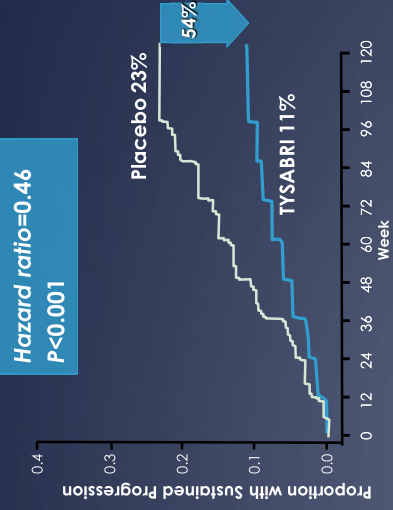
- * Deux médicaments de 2^{ème} ligne
- * Le Natalizumab (Tysabri®)
- * La mitoxantrone (Esep®)

Risque de progression du handicap

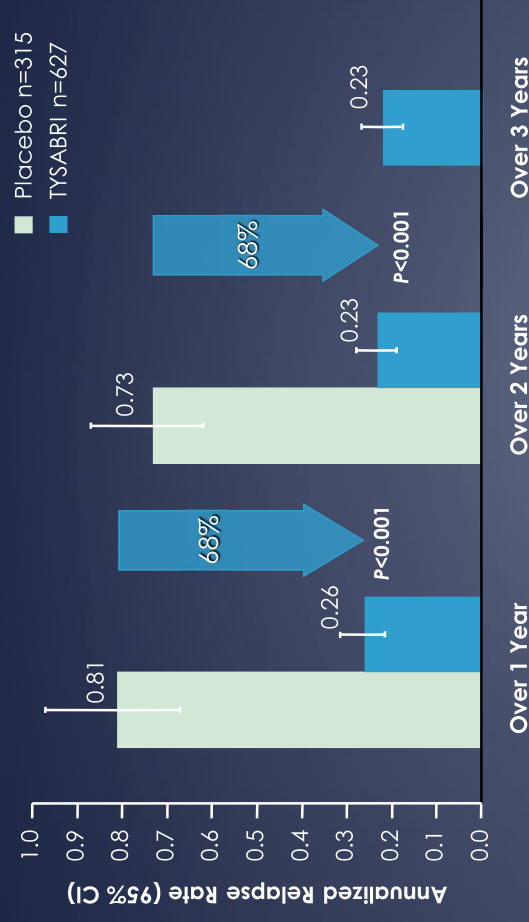
3-Month Sustained



6-Month Sustained



Tysabri® : taux de poussée Etude AFFIRM

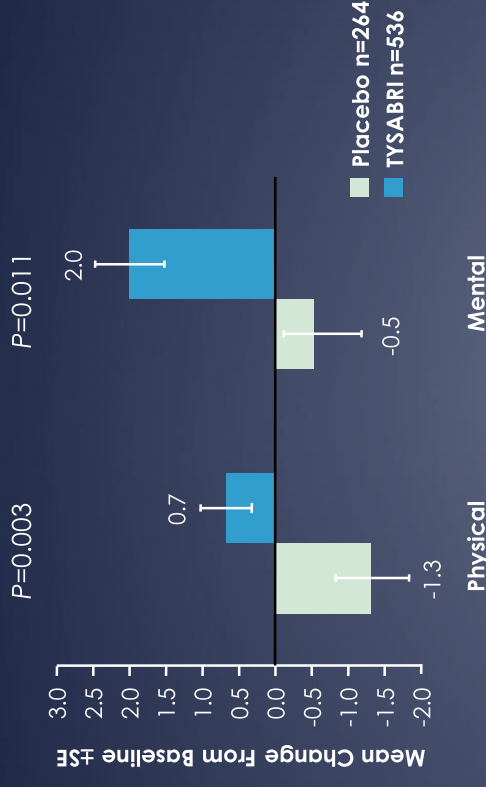


Tolérance

- * 5% arrêt traitement
- * Mais un risque grave : la survenue d'une infection du SNC virale (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP) dans 1 cas /1000
- * Risque vital et de handicap aggravé

Besançon, le 9.10.2010

Qualité de vie



Polman, C. et al. Presented at the 57th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, April 12, 2005; Miami, FL. AFA 2005, 2010

L'avenir

- * De nouvelles molécules
 - * Formes orales :
 - * Fingolimod
 - * Cladribine
 - * Fumarate
 - * Laquinimod
- * Traitements intra-veineux
 - * Alemtuzumab
 - * Rituximab
- * Traitement des formes progressives
- * La neuroprotection
- * Les cellules souches
- * La chirurgie?

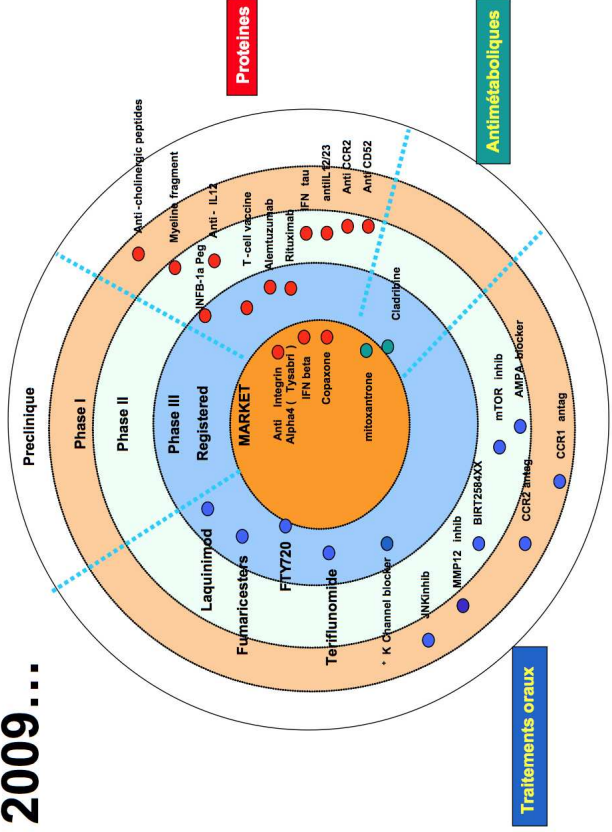
Besançon, le 9.10.2010

La mitoxantrone

- * Immunosuppresseur
- * Réservé aux formes très actives de la maladie
- * 3 à 6 perfusions
- * Risque de leucémie et de cardiotoxicité

Besançon, le 9.10.2010

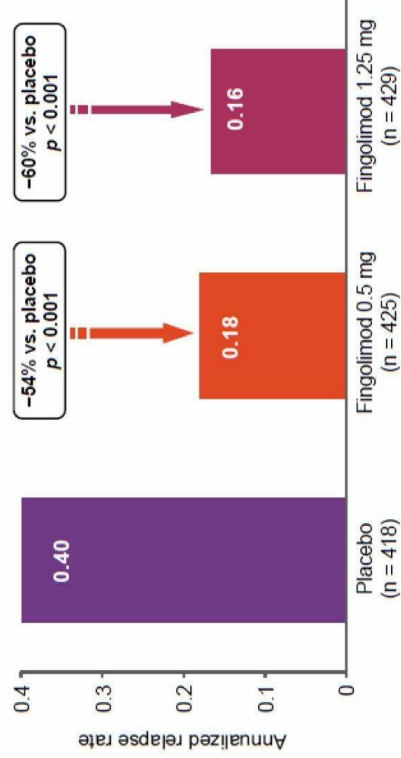
2009....



Besançon, le 9.10.2010

FREEDOMS : phase III RRMS

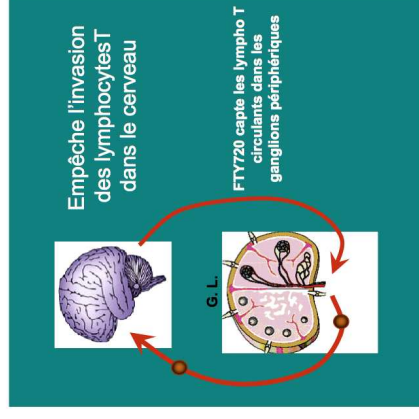
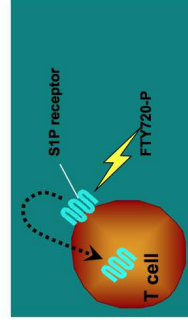
FREEDOMS : Primary endpoint – annualized relapse rate



Besançon, le 9.10.2010

Fingolimus (FTY720)

Mode d' action: interaction avec le récepteur Sphingosine 1-phosphate (S1P)



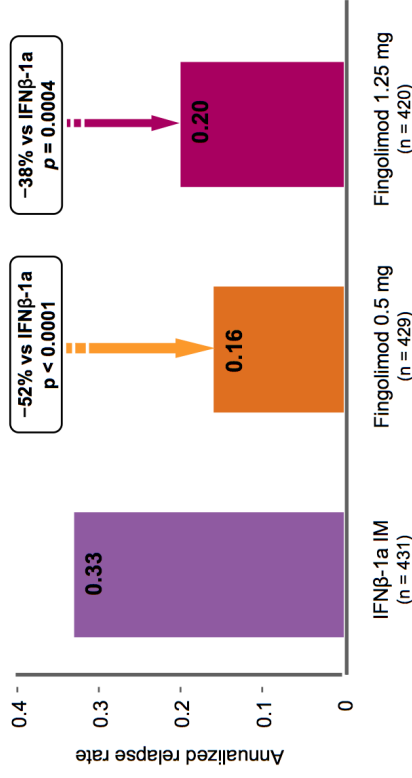
Besançon, le 9.10.2010

Besançon, le 9.10.2010

FTY720	5.0 mg/d	1.25 mg/d	Control
Phase II			
ARR 12 mo	0.36*	0.35*	0.77
Relative reduction (%)	53*	55*	
Gd+ lesions (mean)	5.7 (p < 0.006)*	8.4 (p < 0.001)*	14.8
Relative reduction (%)	62*	43*	
Phase III TRANSFORMS			
ARR 24 mo	0.16 (p < 0.001)*	0.20 (p < 0.001)*	0.33
Relative reduction (%)	52	39	
Laquinimod	0.3 mg/d	0.6 mg/d	Control
Phase IIb			
Gd+ lesions (mean)	3.9 (p = 0.6740)*	2.6 (p = 0.0049)*	4.2
Relative reduction	7%*	38%*	
Cladribine	3.5 mg/kg	5.25 mg/kg	Control
Phase III CLARITY			
ARR	0.14 (p < 0.001)*	0.15 (p < 0.001)*	0.33
Relative reduction (%)	58*	55*	
Gd+ lesions	>73% (p < 0.001)*	>73% (p < 0.001)*	
Relative reduction	120 mg 3x/d	240 mg 3x/d	Control
BG00012			
Phase IIb			
ARR	0.78 (p < 0.572)*	0.44 (p < 0.272)*	0.65
Relative reduction (%)	120*	32*	
Gd+ lesions (mean new)	3.1 (p < 0.068)*	1.4 (p < 0.0001)*	4.5
Relative reduction (%)	31%	69%	
Teriflunomide	7 mg/d	14 mg/d	Control
Phase II			
ARR 24 mo	0.58 (NS)*	0.55 (NS)*	0.81
Relative reduction (%)	28*	32*	
Gd+ lesions	0.2 (p < 0.03)*	0.3 (p < 0.01)*	0.5
Relative reduction (%)	60	40	

TRANSFORMS (phase III RRMS)

Primary endpoint: annualized relapse rate



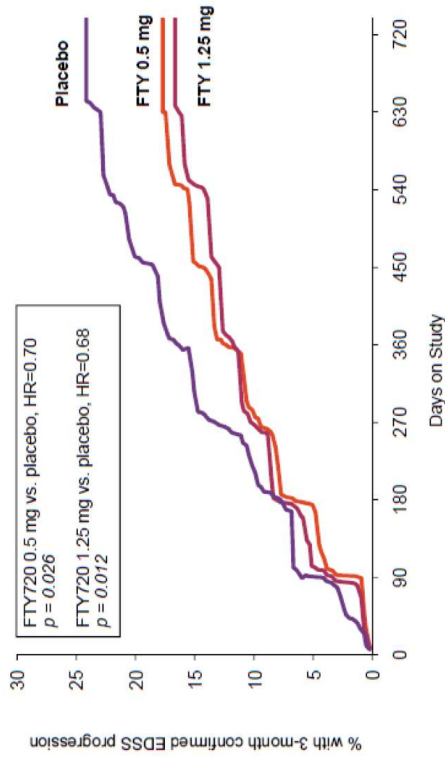
Intent-to-treat population
Negative binomial regression model adjusted for treatment group, country, baseline number of relapses in previous 2 years and baseline Expanded Disability Status Scale as covariates; confirmed relapses; $p = 0.159$ for fingolimod 0.5 vs 1.25 mg
IFNβ-1a IM, interferon β-1a intramuscularly

Besançon, le 9.10.2010

FREEDOMS : phase III RRMS

FREEDOMS:

Key Secondary endpoint – disability progression



Besançon, le 9.10.2010

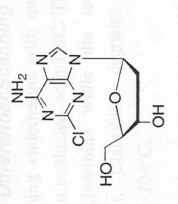
Tolérance

- * Bradycardie sinusale
- * Risque infectieux
- * Risque cancer?
- * Plan de gestion de risque

Besançon, le 9.10.2010

Cladribine

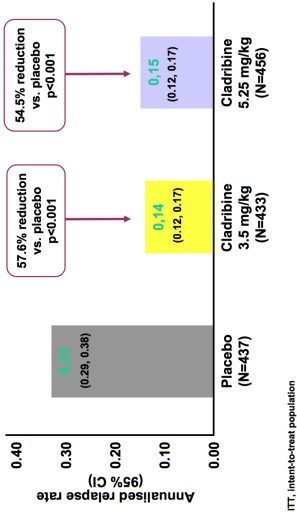
- Description
petite molécule (MW 285, Purine)
- Mode d'action
agent cytoxique anti-lymphocytaire
- Utilisation actuelle
Traitement de la leucémie



Besançon, le 9.10.2010

Efficacité

Réductions des poussées Critère principal



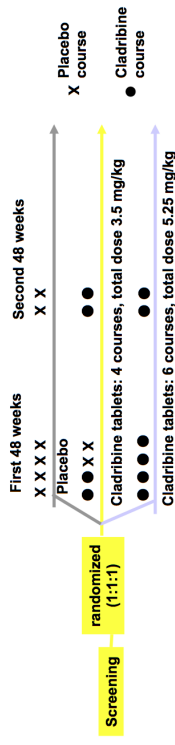
Besançon, le 9.10.2010

Besançon, le 9.10.2010

Un mode d'administration original

CLARITY (CLADribine tablets for Treating MS orally)

- 1326 patients RR, > 1 poussée/12 mois, 1 seul traitement de fond antérieur
- Randomisé, double-aveugle placebo-control, 96 semaines d'étude, extension 2 bras 1000 patients
- Traitement séquentiel en courte période :
Chaque période = 1 or 2 cps (10 mg) /jour, pendant 4 à 5 jours
Pendant 2 ou 4 mois consécutifs au cours des 48 premières semaines



- Patients comparables dans les 3 groupes
- ~70% des patients naïfs de tout traitement antérieur
- ~90 % ont terminé l'étude

Neuro-protection

Objectif :
Protéger les structures nerveuses de
l'inflammation résiduelle

- * Lamictal® (phase II)
- * Riluzole (phase II)
- * Epigallocatechin-gallate (thé vert) phase I-II
- * Flupirtine (opiacé) Phase II
- * Minocycline (antibiotique)
- * EPO

Besançon, le 9.10.2010

Besançon, le 9.10.2010

Tolérance?

- * Risque infectieux
- * Risque carcinologique

Insuffisance veineuse chronique dans la SEP

- * Objectif : étudier le drainage veineux
- * Méthode :
 - * Cas-témoin : n = 65 patients/235 sujets
 - * Le retour veineux :
 - * Pression intra-thoracique inspiratoire : -8 cm H2O
 - * Pression intra-thoracique expiratoire : -5 cm H2O
 - * Résulte un gradient permettant le retour veineux au cœur droit (veines jugulaires allongées et vertébrales debout)
 - * Mesure par écho-doppler couleur et doppler trans-crânien



Besaňçol, le 9.10.2010

Insuffisance veineuse...

Besaňçol, le 9.10.2010

Des résultats étonnants

Table 3 Transcranial and extracranial colour-Doppler high-resolution examination (TCCS-ECD) criteria of highly suspected anomalous venous outflow

TCCS-ECD criteria	MS-relapsing-remitting (N, %)	MS-secondary progressive (N, %)	MS-primary progressive (N, %)	Whole MS (N, %)	Control populations (N, %)	Odds ratio all MS vs all controls (95% CI)	p Value
1. Reflux constantly present in IJVs and/or VJs with the head at 0° and +90°	27/65 77%	15/20 75%	4/10 40%	46/65 71%	0/235 0%	1123 (67 to 19 000)	<0.0001
2. Reflux in the deep cerebral veins	19/35 54%	12/20 60%	9/10 90%	40/65 61%	0/235 0%	748 (45 to 12 542)	<0.0001
3. High resolution B-mode evidence of proximal IJV stenoses	9/35 26%	10/20 50%	5/10 50%	24/65 37%	1/235 0%	137 (18 to 1041)	<0.0001
4. Flow not Doppler detectable in the IJVs and/or VJs despite numerous deep inspirations with the head at 0° and +90°	22/35 63%	7/20 35%	5/10 50%	34/65 52%	7/235 3%	36 (15 to 88)	<0.0001
5. Negative ΔCSA in the IJV	19/35 51%	13/20 65%	5/10 50%	36/65 55%	25/235 11%	10 (5 to 20)	<0.0001

OR was calculated for each ultra-sonographic criterion by means of the two-sided Fisher exact test, by comparing the whole MS population with the control group. CSA, cross-sectional area of the internal jugular vein; IJV, internal jugular vein; MS, multiple sclerosis; VJ, vertebral vein.



Besaňçol, le 9.10.2010

Critères d'insuffisance veineuse 2 parmi 5

- 1 Reflux dans la veine jugulaire ou les vertébrales en position assise/allongée
- 2 Reflux dans les veines cérébrales profondes
- 3 Sténose des jugulaires
- 4 Absence de flux dans les vertébrales ou jugulaires
- 5 Inversion des ajustements posturaux



Besaňçol, le 9.10.2010

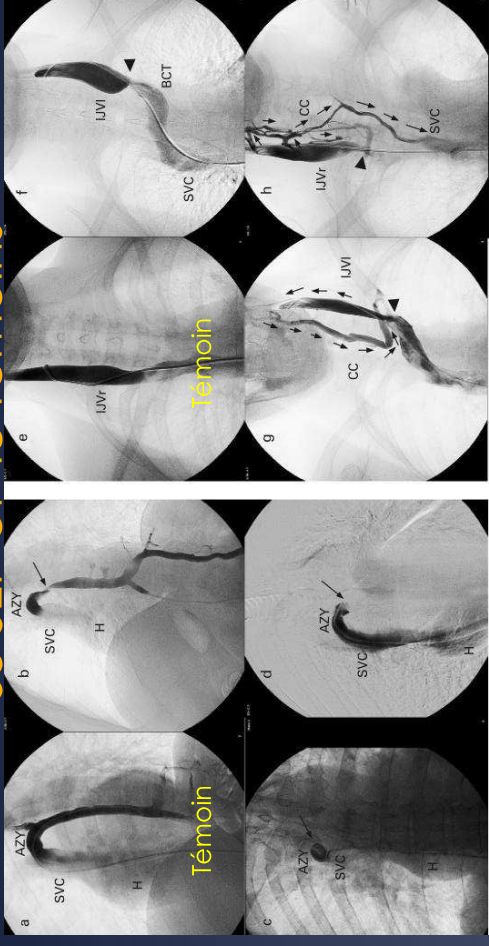
Hypothèses

- * Malformatives : altération du drainage veineux et donc des substances inflammatoires toxiques
- * Inflammatoires/auto-immunes : infiltrations veineuses



Besançon, le 9.10.2010

Vénographie sélective 65 SEP et 48 Témoins



Veine azygos
86% des patients

Veine jugulaire
91 % des patients



Besançon, le 9.10.2010

Cellules souches

✓ Phase I-II

Année	Équipe	n	Recul	Cellules	Site	Effets
2002	Yale	3		C de Schwann	cerveau	-
2008	Jérusalem	15	1 ans	Moelle osseuse c mésenchymateuses	LCR	+
2009	Chicago	21	3 ans	Moelle osseuse c hématopoïétiques	Sang	+
2008	Moscou	45	6 ans	Moelle osseuse c hématopoïétiques	Sang	+
2005	Italie	19	3 ans	Moelle osseuse c hématopoïétiques	Sang	++

Besançon, le 9.10.2010

Vaccination

- ✓ Tovaxin - Phase II
 - diminution des lymphocytes réactifs contre la myéline
- ✓ BHT- 3009 - Phase II
 - dirigé contre protéine basique de la myéline

Besançon, le 9.10.2010



Ligue Française contre la Sclérose en Plaques

Plus les associations sont puissantes en nombre d'adhérents plus elles ont de poids vis à vis des institutions de santé

ADHEREZ

Besançon, le 9.10.2010

Les associations

- * Les associations de patient
 - * Nationales
 - * locales
- * Les associations de recherche
- * Leur rôle :
 - * Rôle social
 - * Aide au patient (écoute SEP), medico-social
 - * Groupes de parole
 - * Représentation internationale
 - * Information des patients journal internet
 - * Financement de la recherche
 - * Sensibilisation du grand public et des décideurs

Besançon, le 9.10.2010