

Comprendre la physiopathologie de la sclérose en plaques et le développement de nouveaux traitements



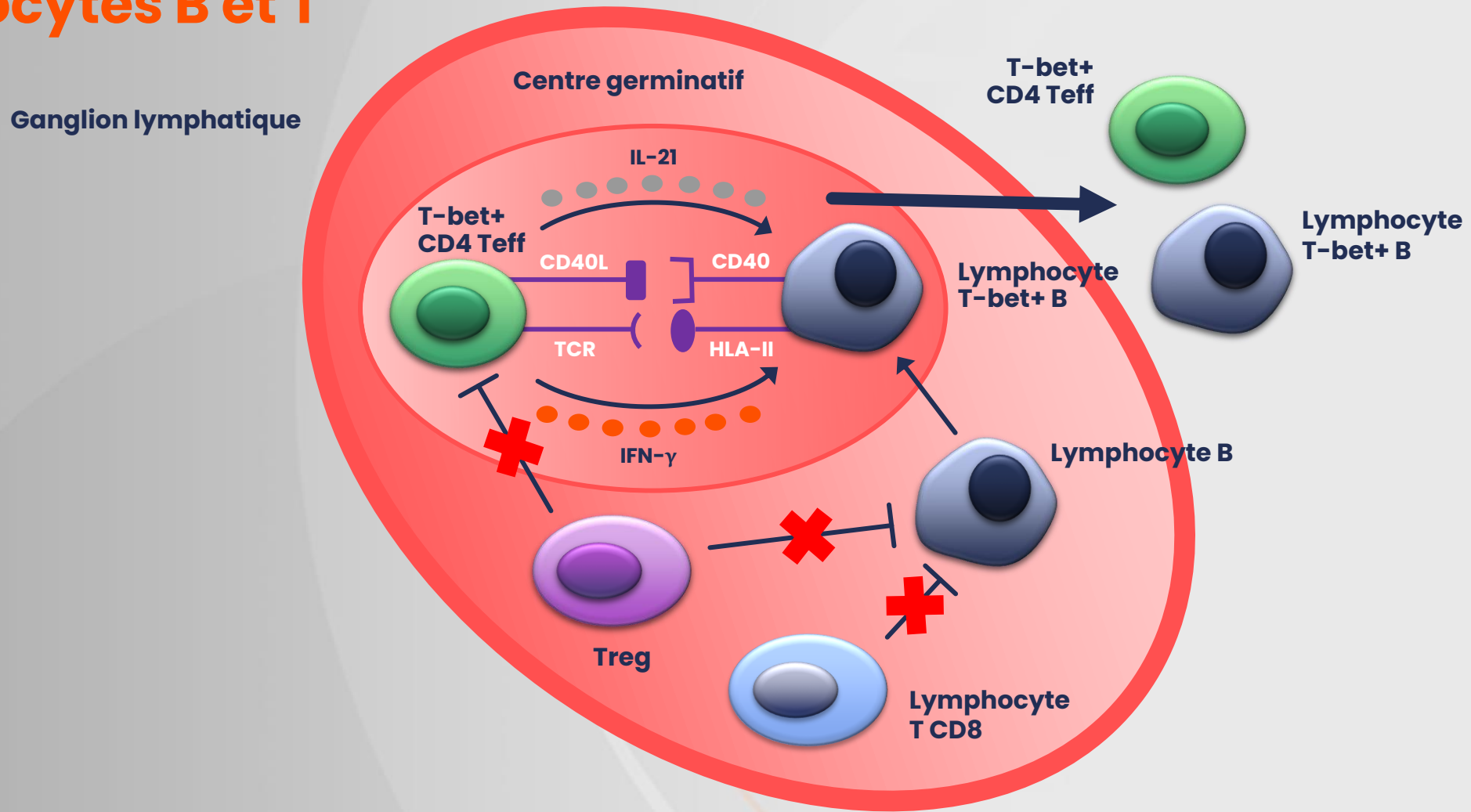
Prof. Tobias Derfuss
Service de neurologie
University Hospital Basel
Suisse

Clause de non-responsabilité

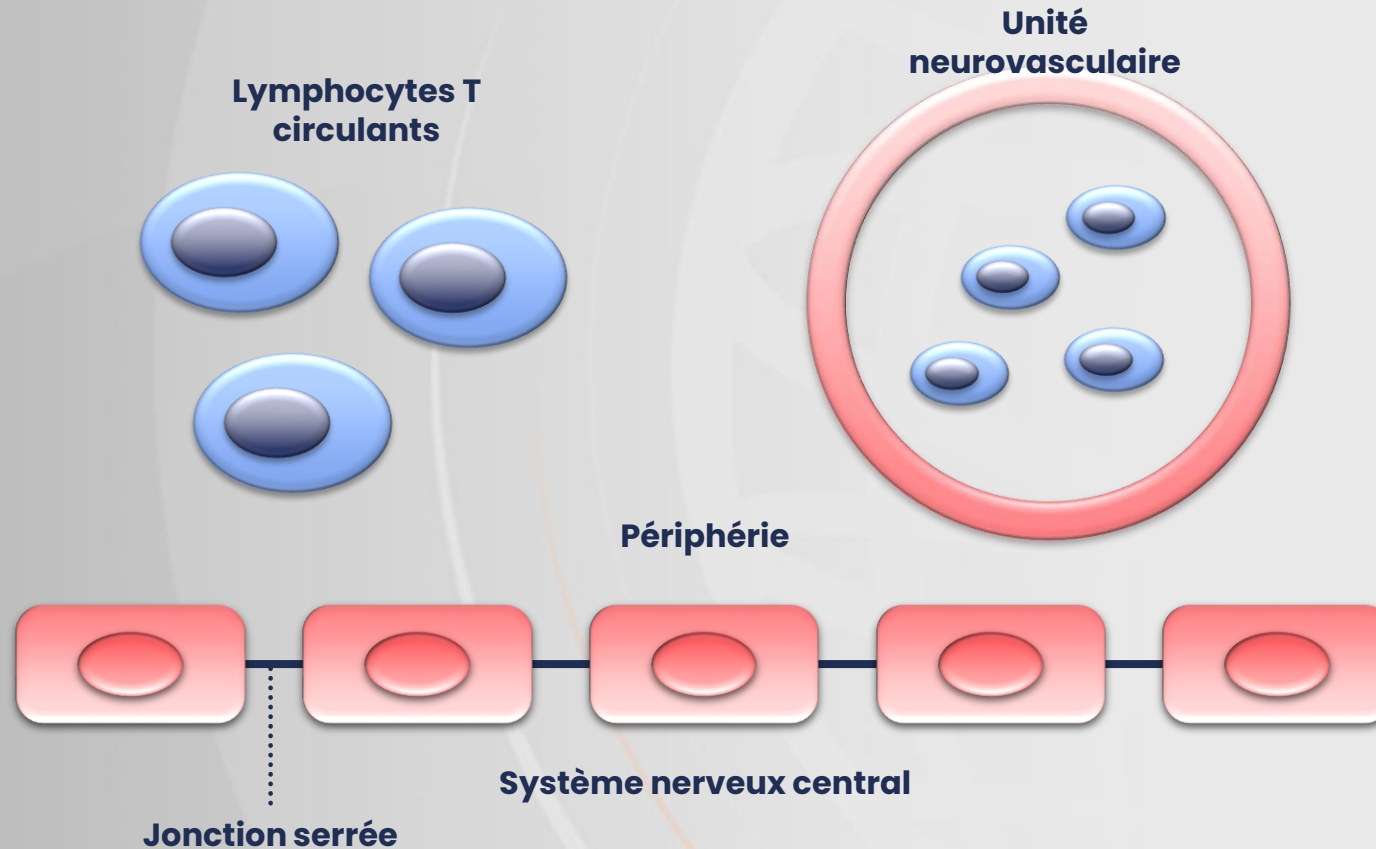
- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ni les utilisations non approuvées faites en mentionnant ces produits ni les utilisations dans les activités USF Health et touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Le rôle des cellules immunitaires dans la pathogénie de la sclérose en plaques

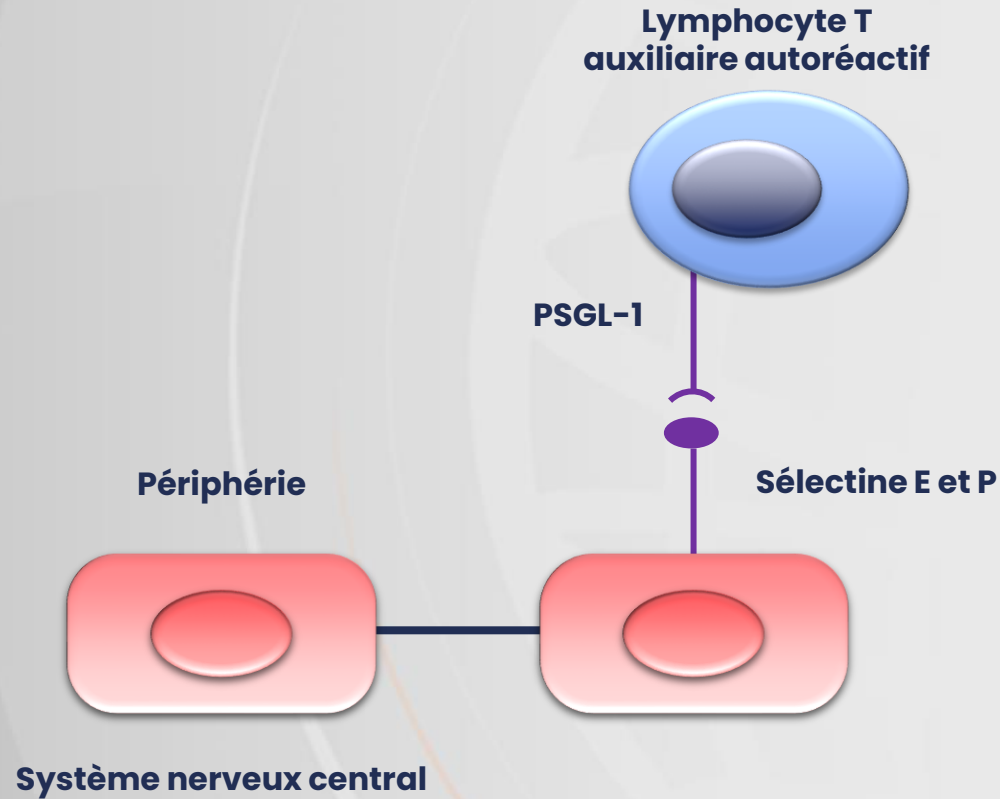
Principales étapes pathogènes dans la sclérose en plaques : lymphocytes B et T



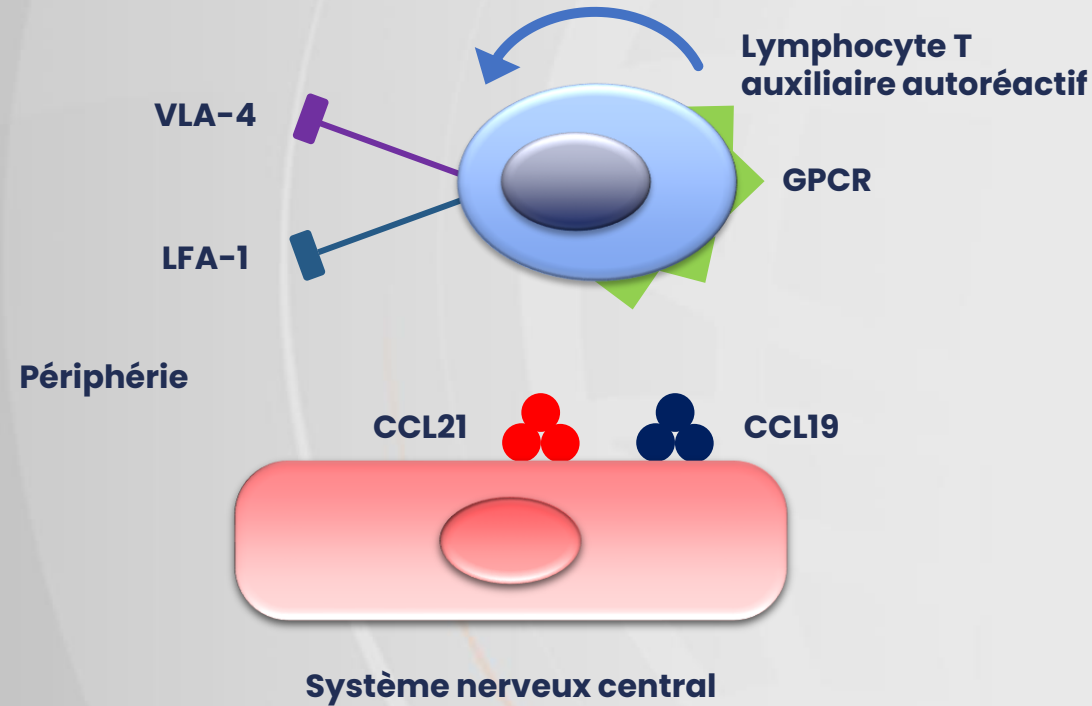
Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique



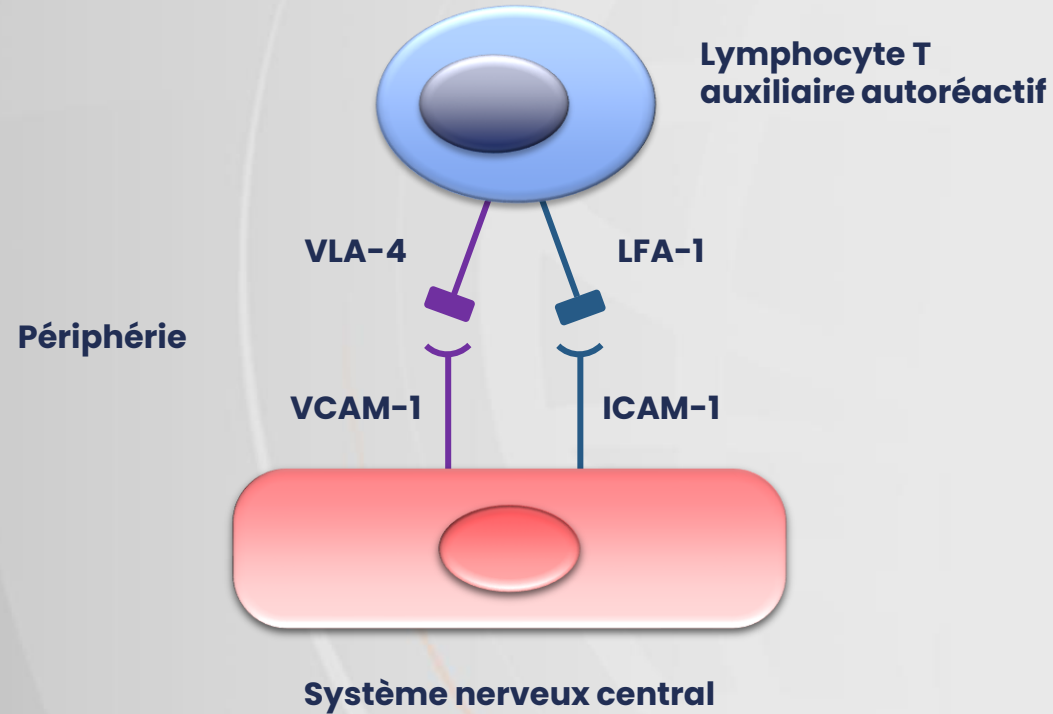
Principales étapes pathogènes de la sclérose en plaques : dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique – rétraction



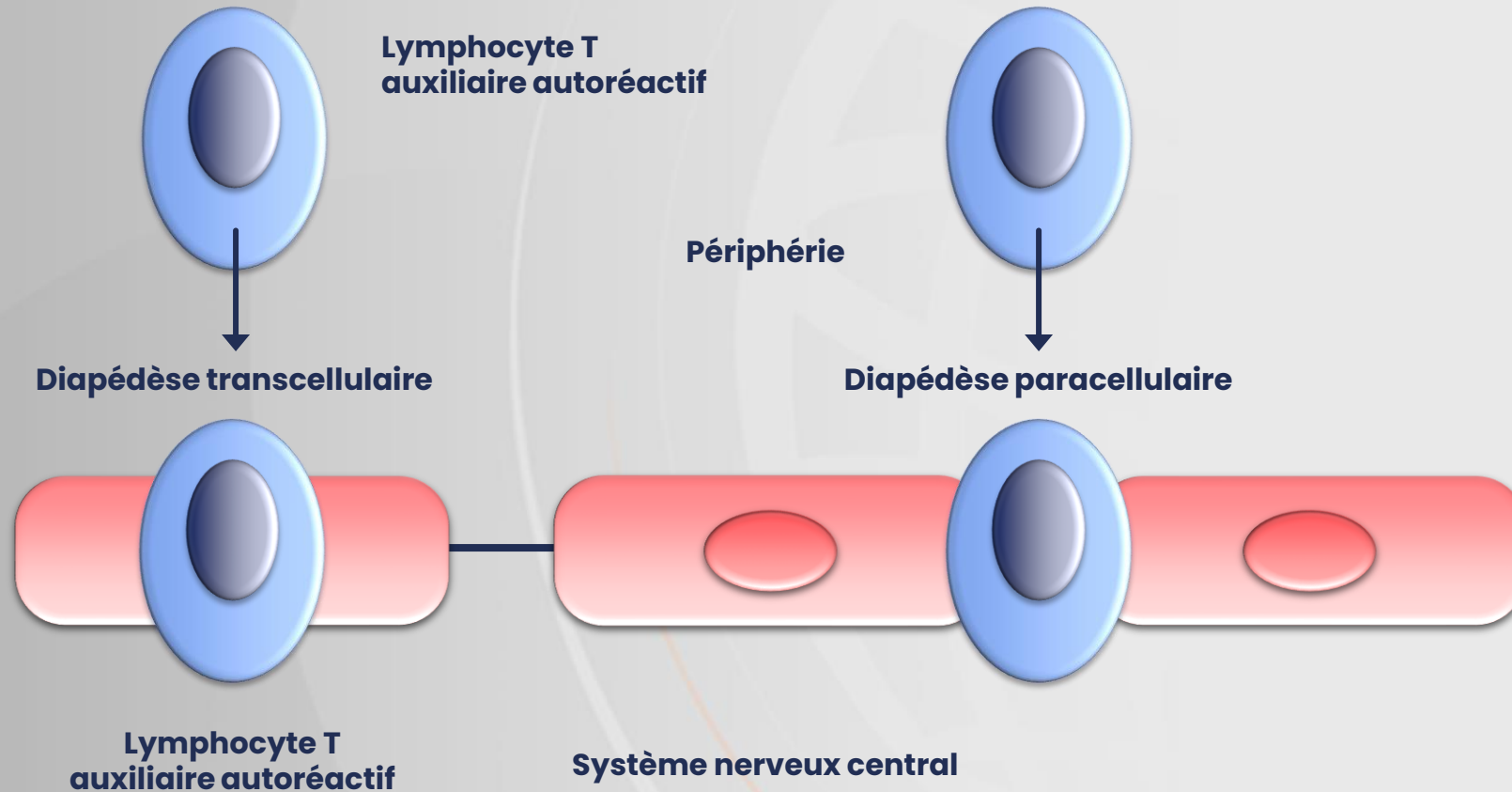
Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique - rapprochement



Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique – adhérence



Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique – traversant

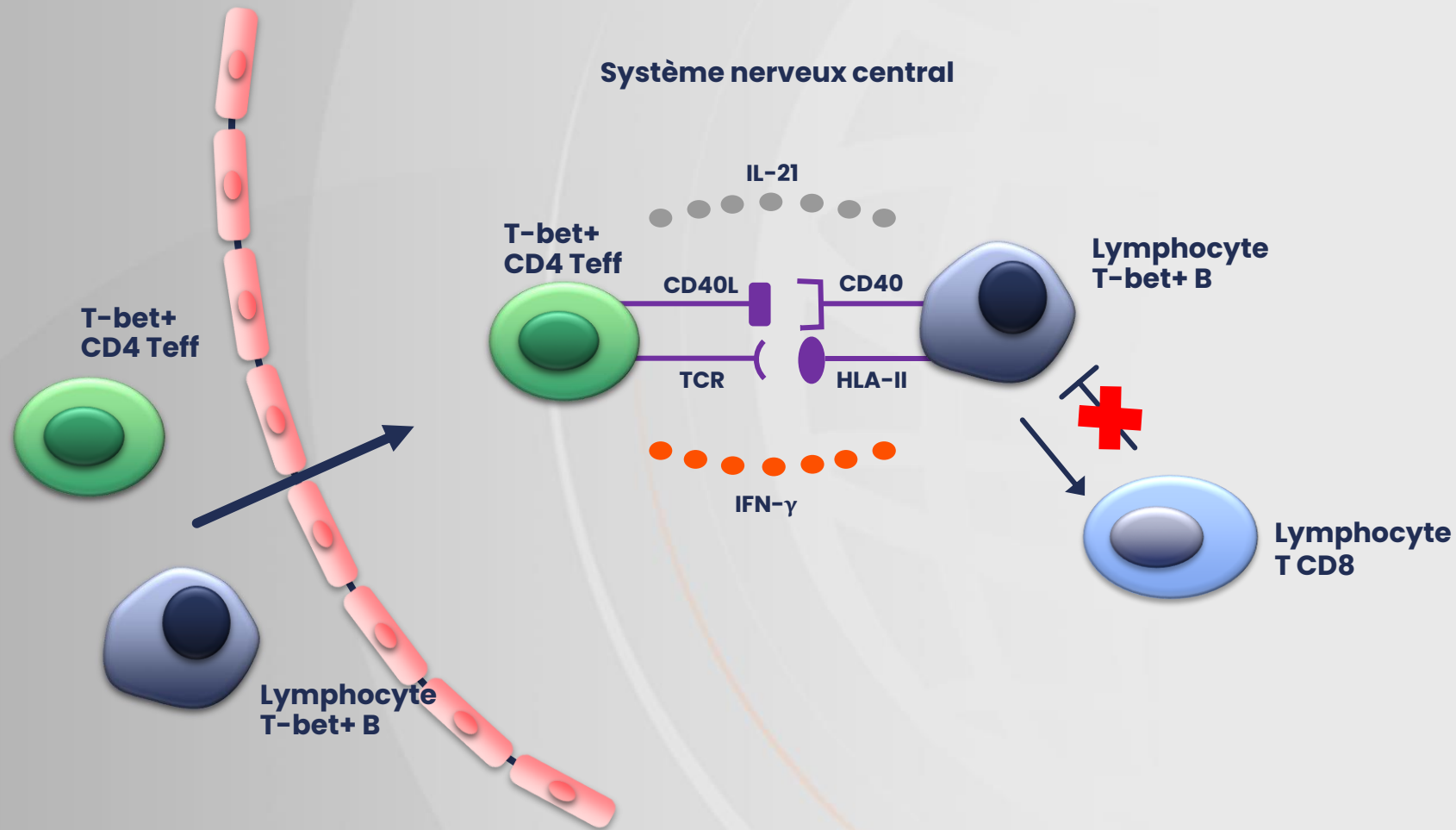


Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : un rôle pour les cellules endothéliales microvasculaires cérébrales ?

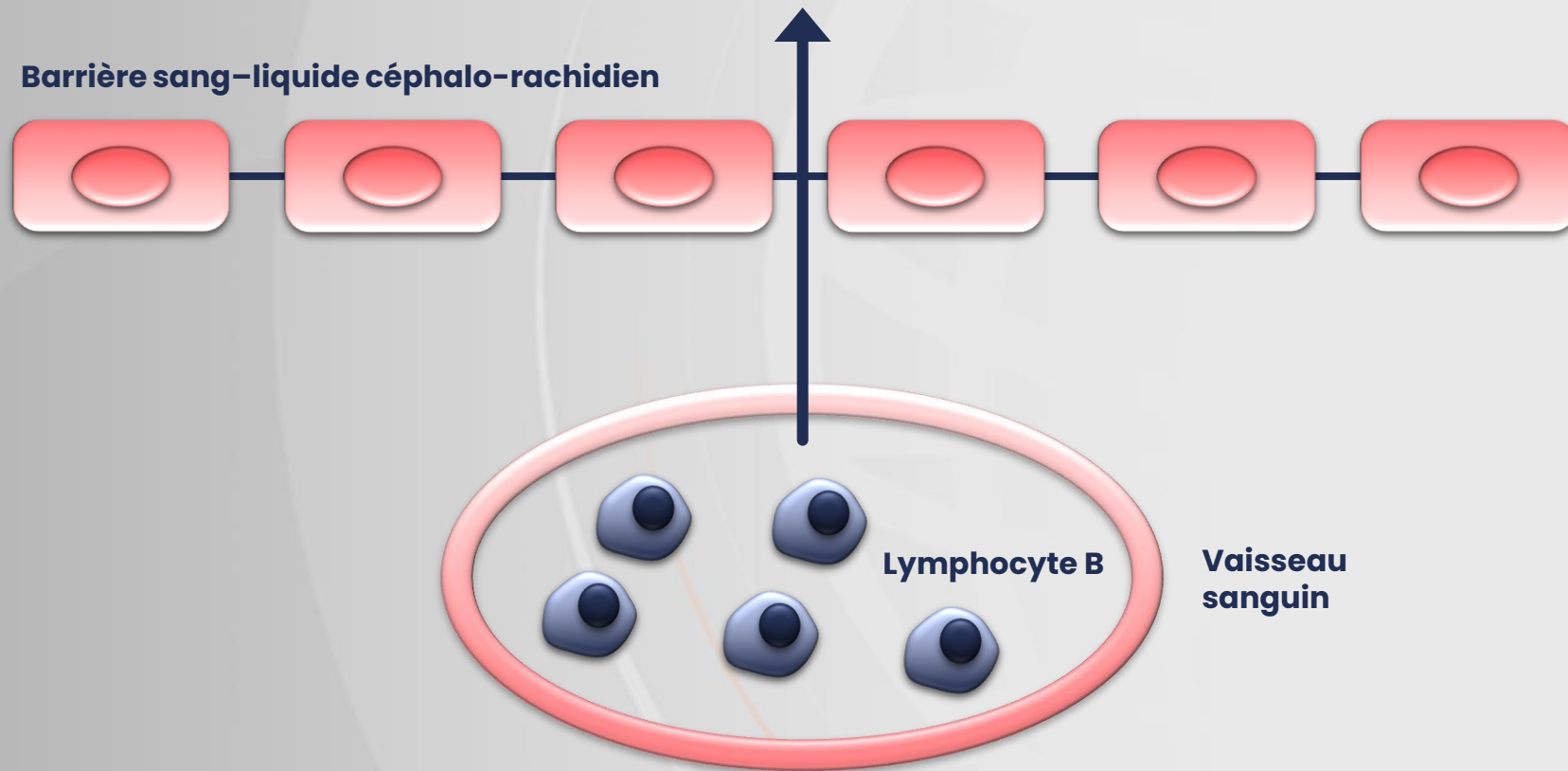
Un modèle *in vitro* de la barrière hémato-encéphalique utilisant des cellules de patients atteints de SEP a montré une atteinte à l'intégrité de la jonction, aux propriétés de barrière et à l'activité de la pompe à efflux

En outre, les cellules du modèle présentaient un phénotype inflammatoire avec une expression accrue des molécules d'adhérence et des interactions entre les cellules immunitaires

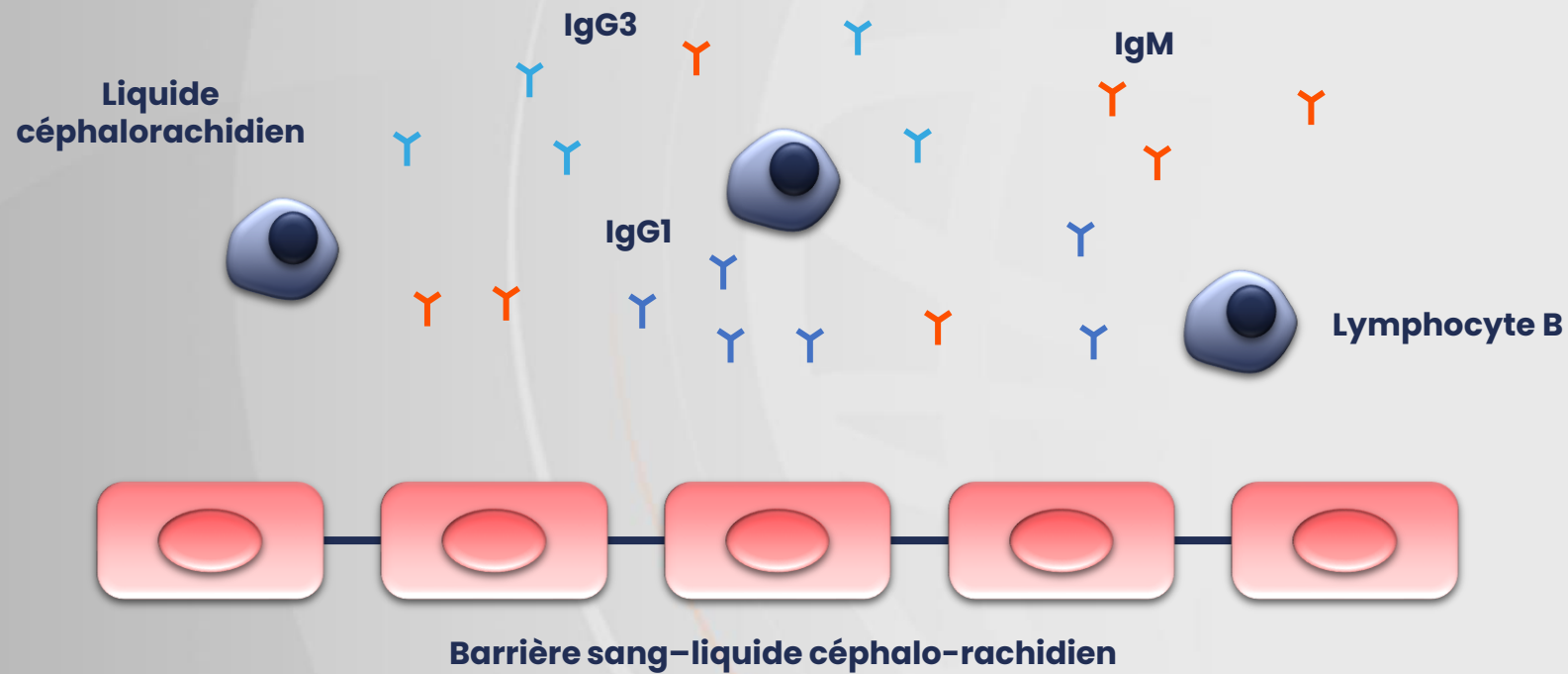
Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : infiltration du système nerveux central



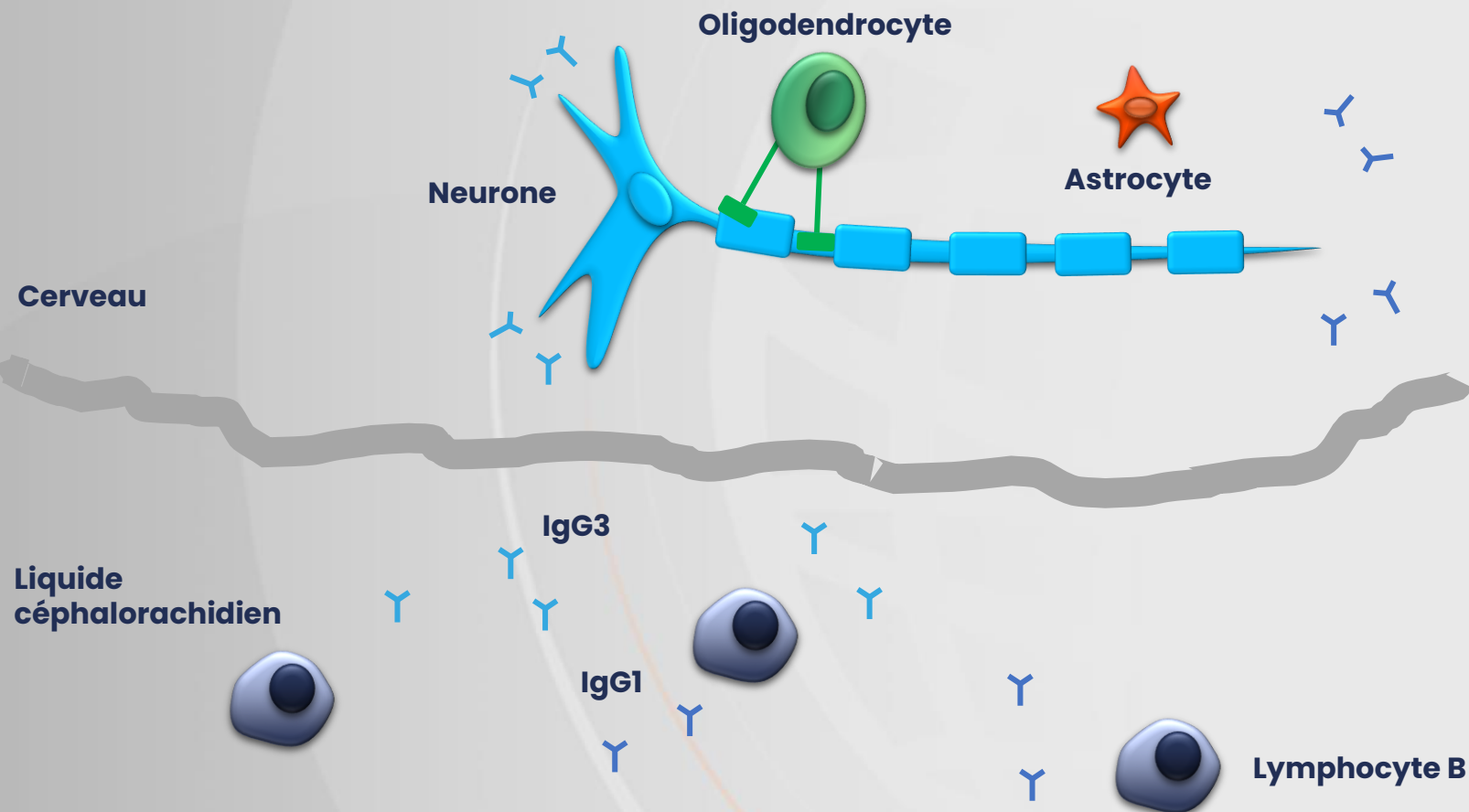
Sclérose en plaques médiée par les anticorps : migration à travers la barrière hémato-encéphalique



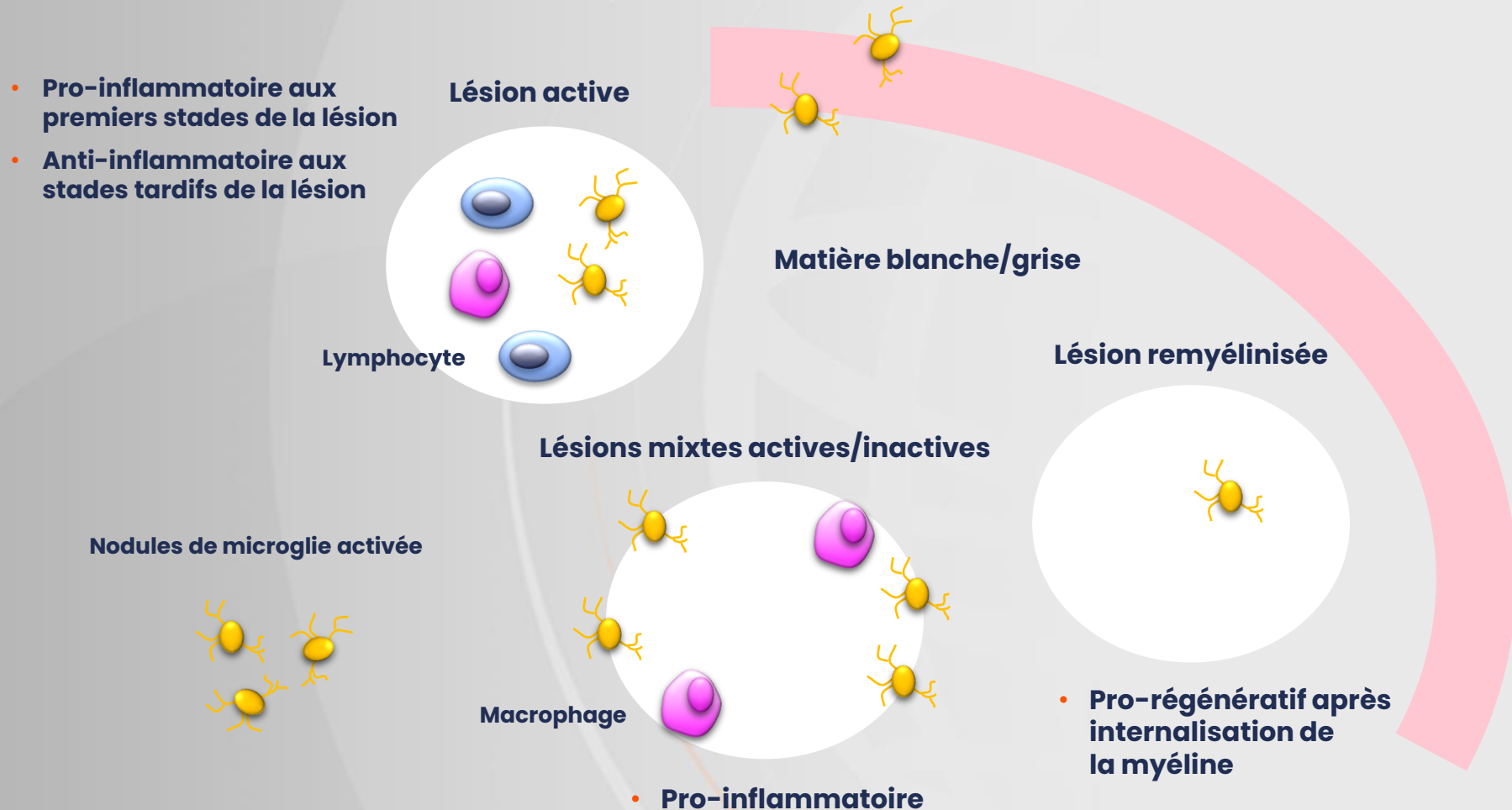
Sclérose en plaques médiée par les anticorps : production d'anticorps



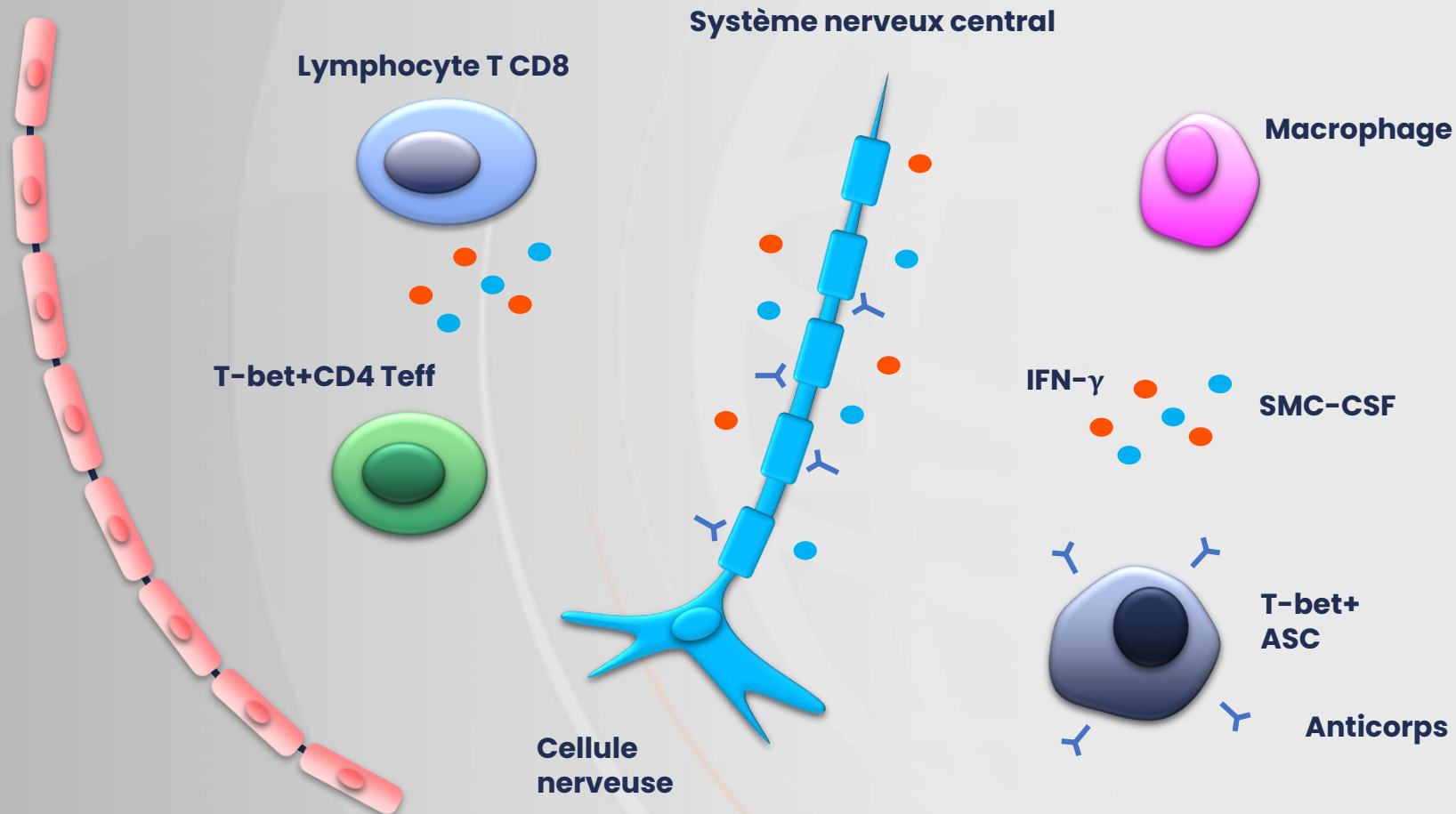
Sclérose en plaques médiée par les anticorps



Rôle de la microglie dans la pathologie de la sclérose en plaques



Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : production de cytokines inflammatoires et d'anticorps



Conclusions



Les lymphocytes B périphériques peuvent échapper aux points de contrôle de tolérance pour activer/réactiver les lymphocytes T et franchir la barrière entre le sang et le SNC¹



Le dysfonctionnement de la BHE est considéré comme une étape essentielle dans le lancement et le maintien de l'attaque immunitaire contre le SNC²



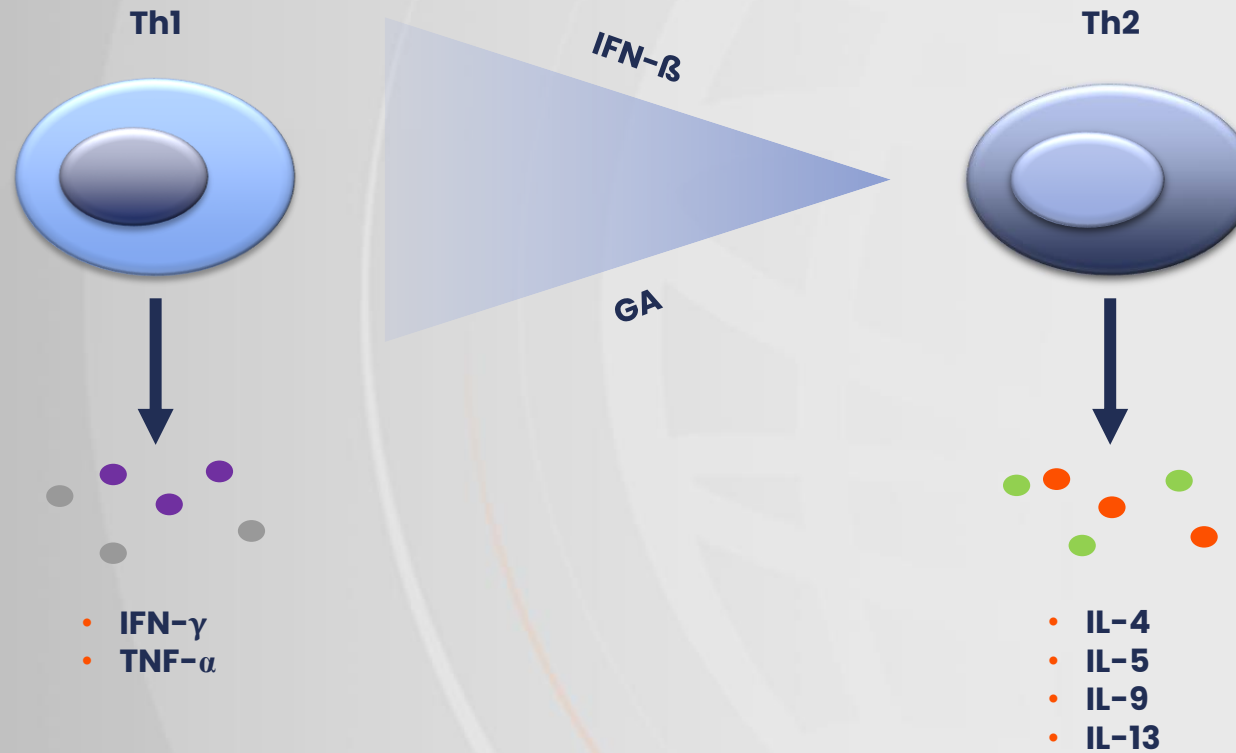
La microglie est présente à tous les stades de la formation des lésions en tant que facteur d'inflammation, mais elle joue également des rôles importants dans la rémyélinisation et la limitation des réactions inflammatoires³



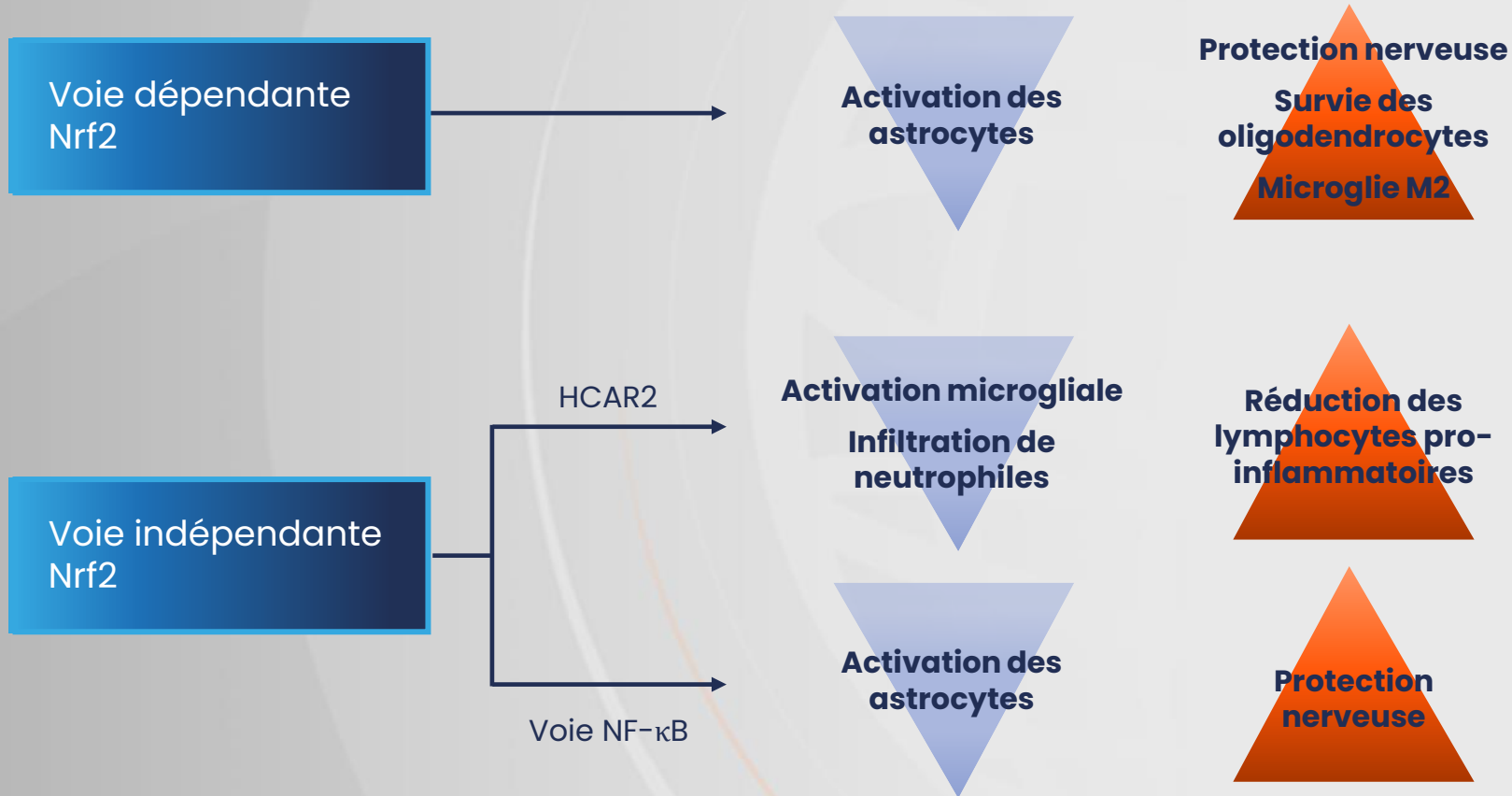
Les anticorps exercent des effets primaires et pathogènes dans le développement de la sclérose en plaques⁴

Les mécanismes pathogènes en tant que cibles thérapeutiques

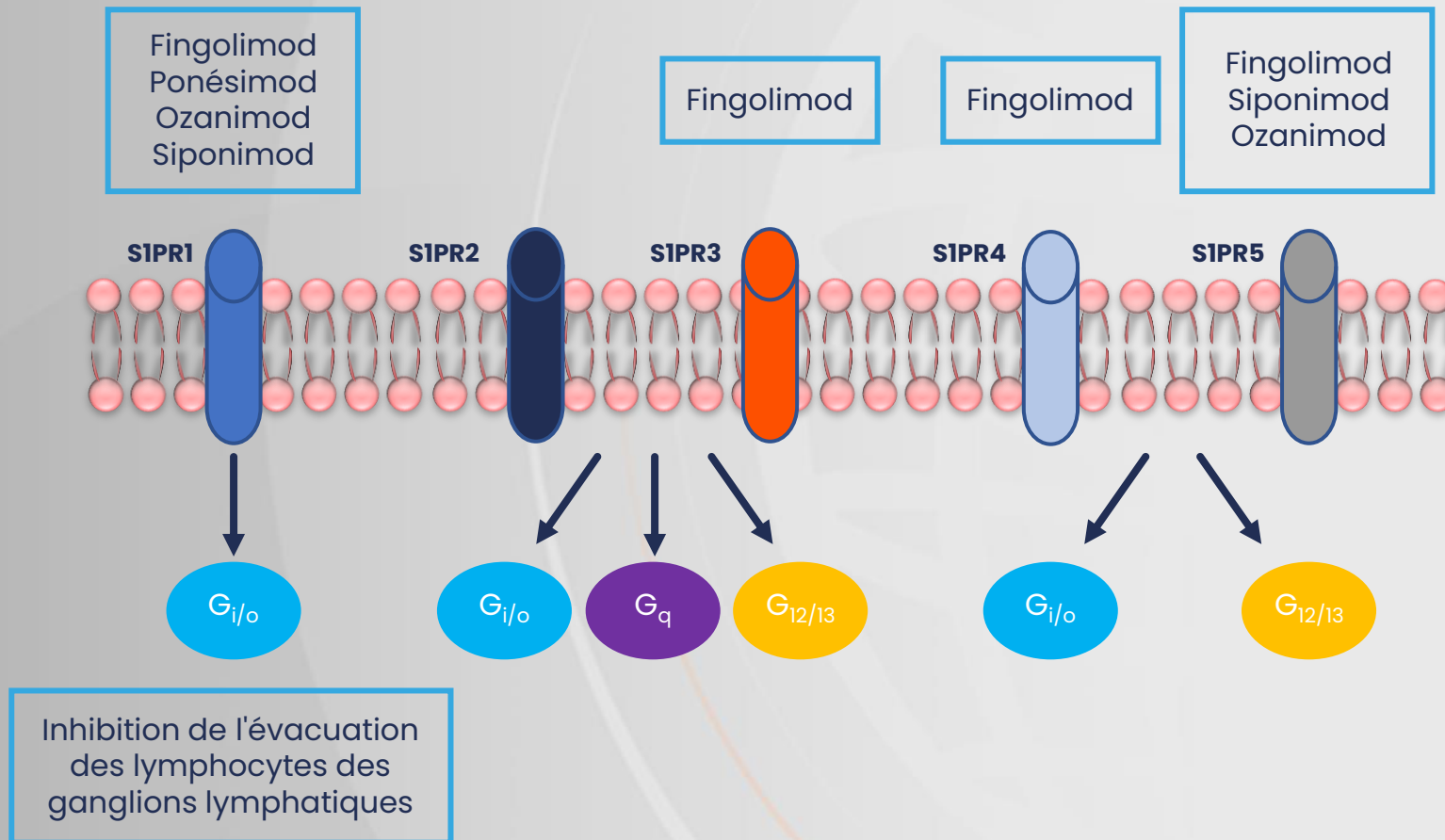
Modulateurs des médiateurs de l'inflammation : IFN- β et acétate de glatiramère



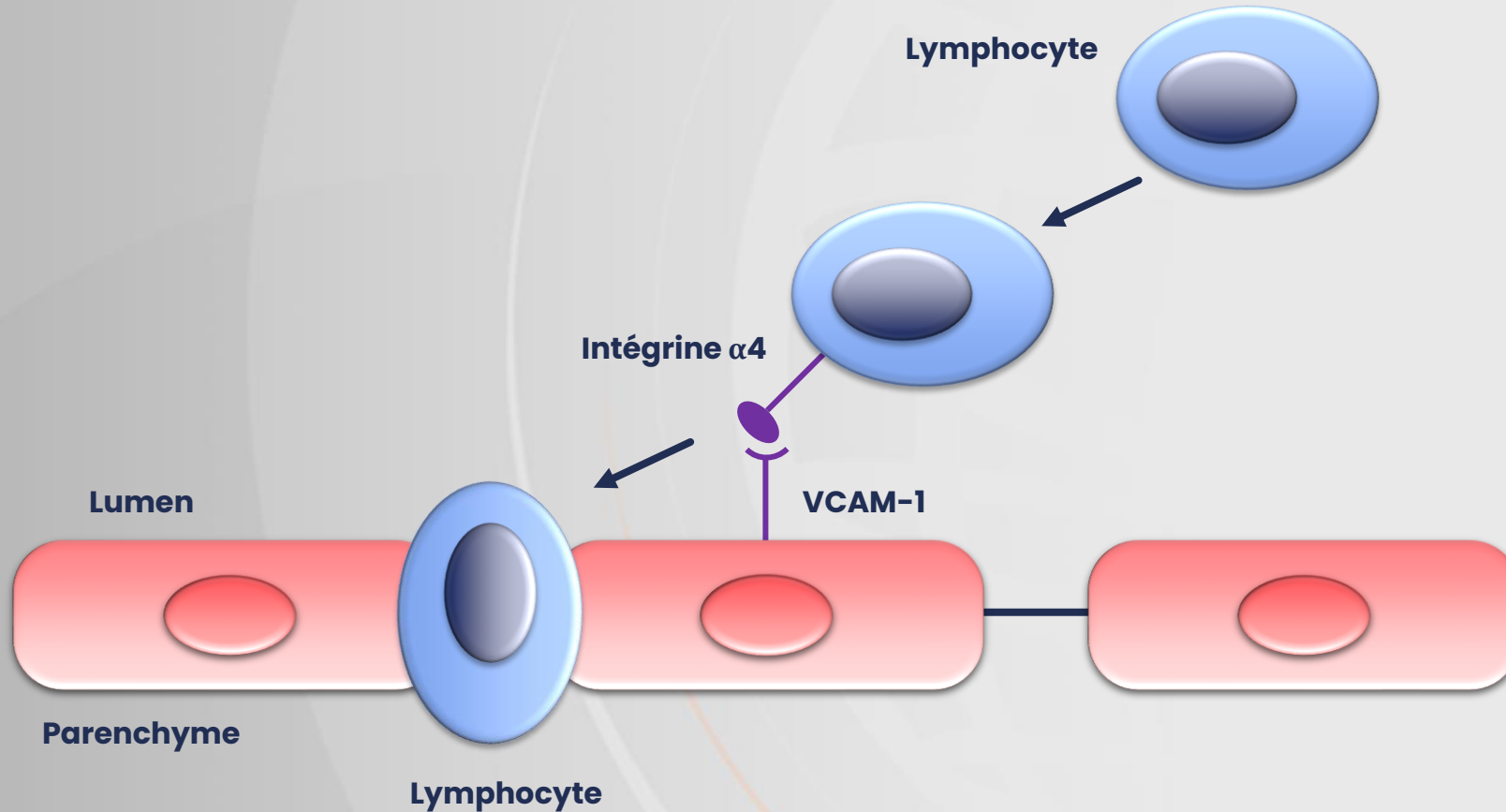
Modulateurs des médiateurs de l'inflammation : diméthylfumarate



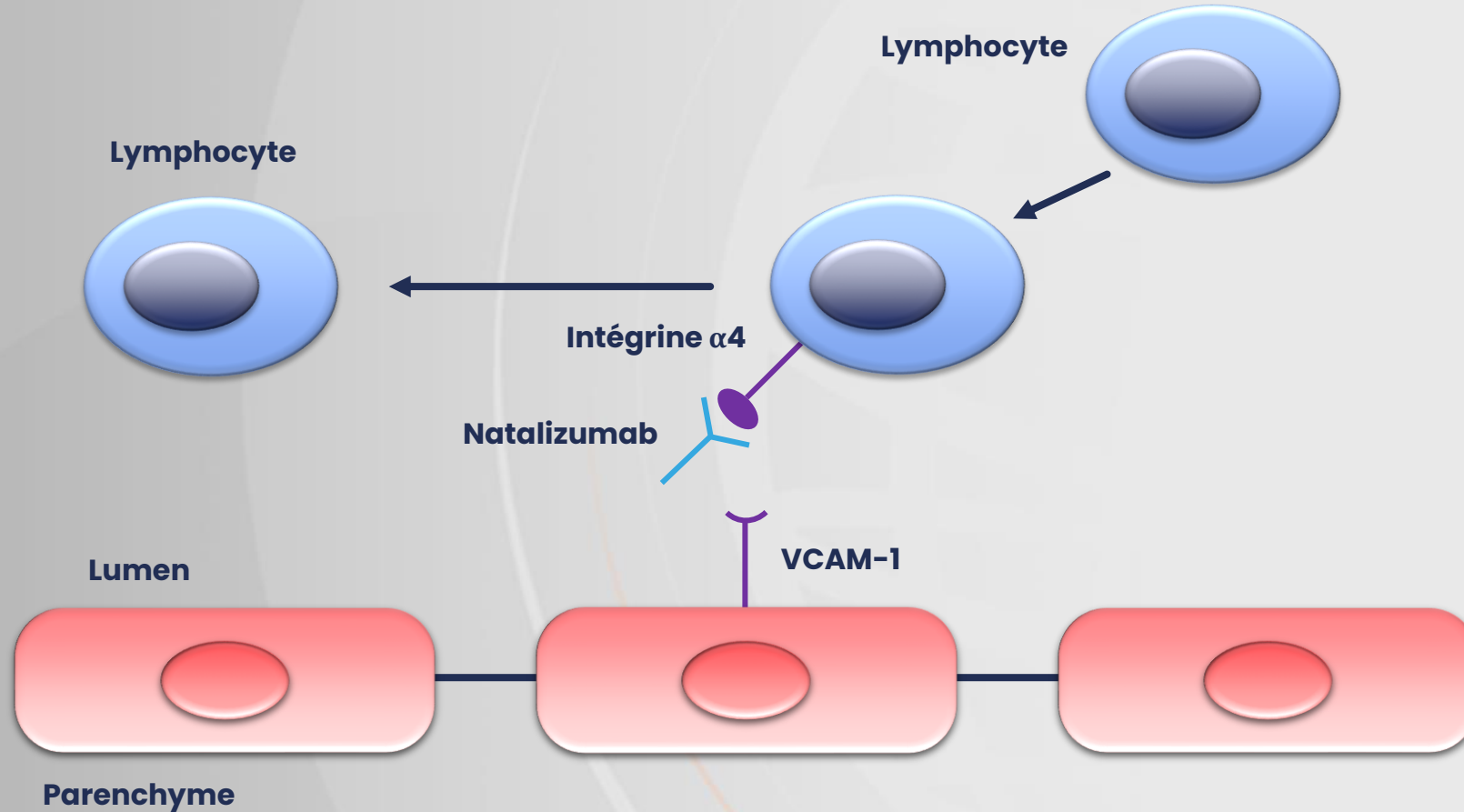
Inhibiteurs de la migration des cellules immunitaires : modulateurs du récepteur de la S1P



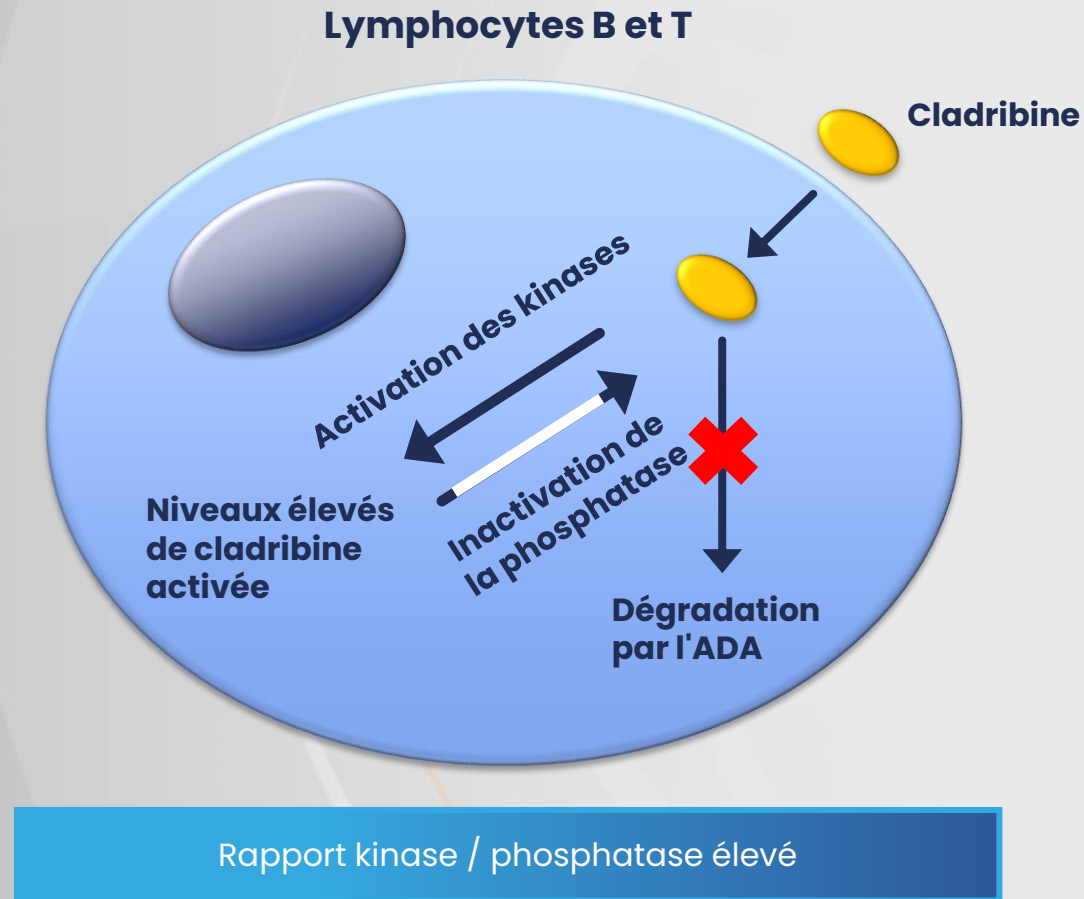
Inhibiteurs de la migration des cellules immunitaires : natalizumab



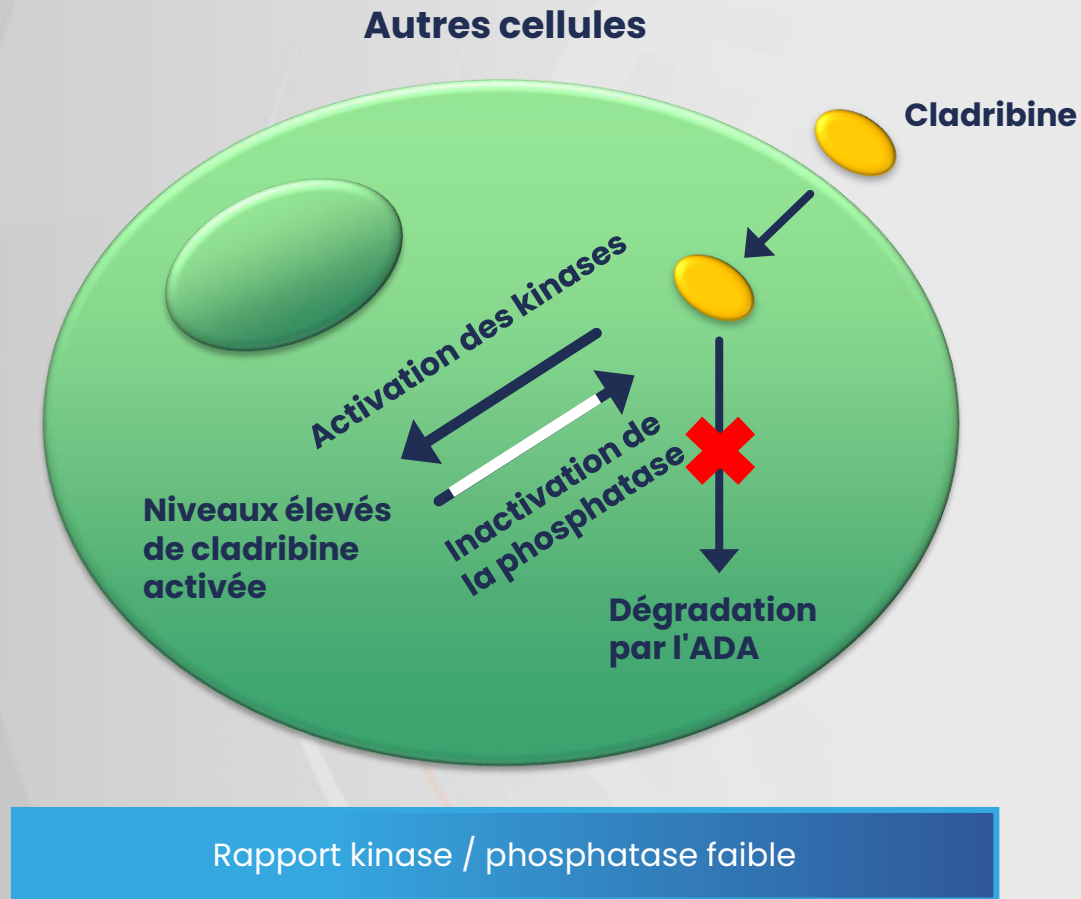
Inhibiteurs de la migration des cellules immunitaires : natalizumab



Traitements par appauvrissement/induction des cellules : cladribine

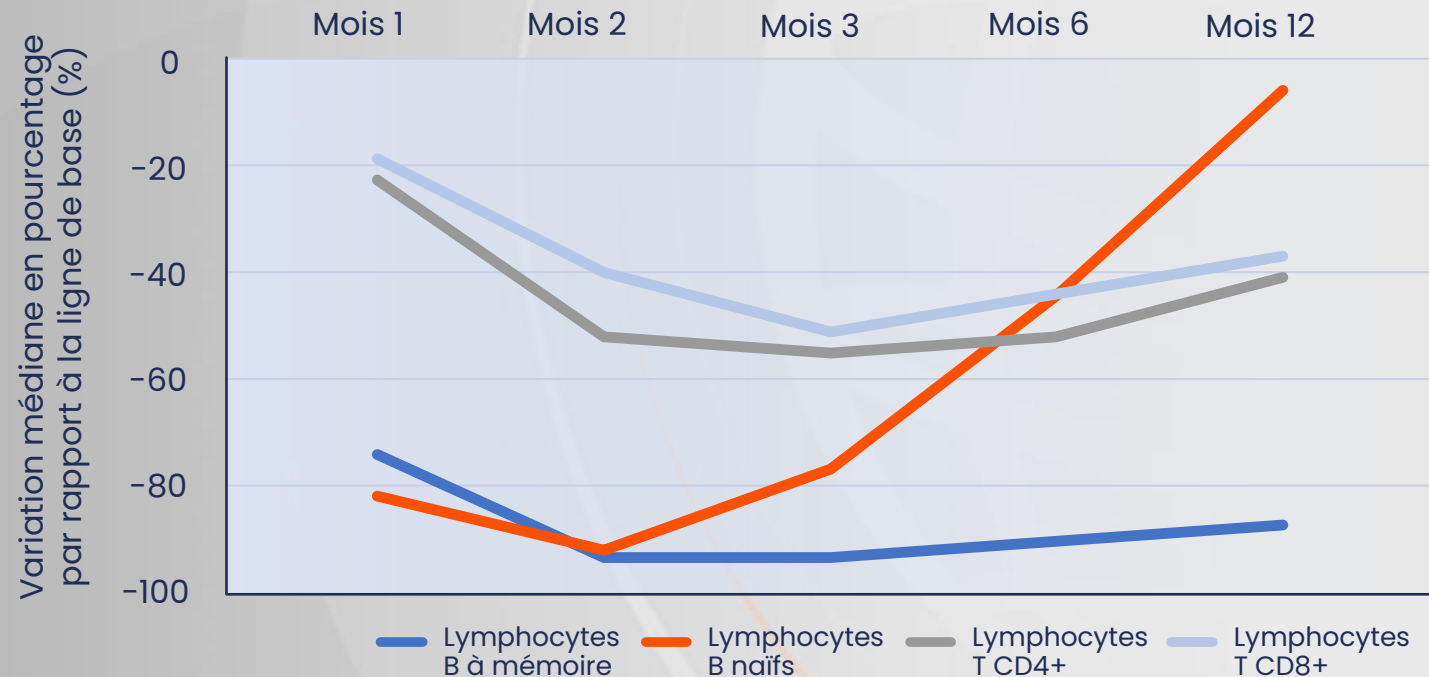


Traitements par appauvrissement/induction des cellules : cladribine

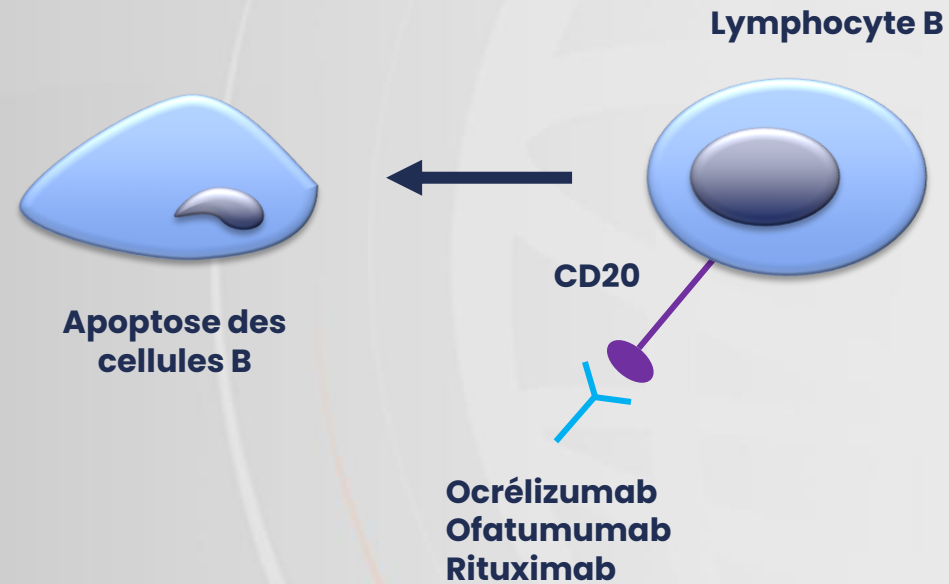


Traitements par appauvrissement/induction des cellules : cladribine

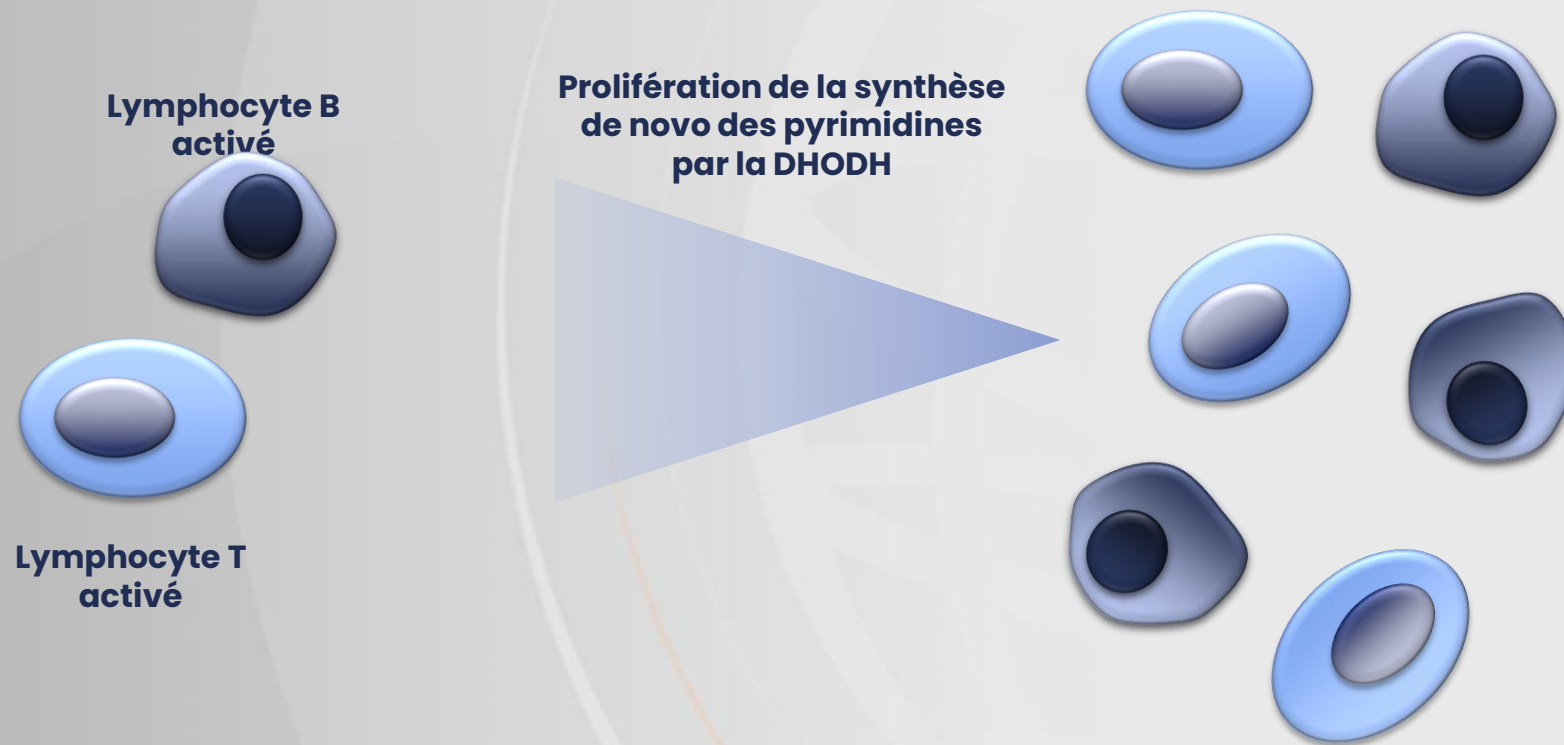
La sous-étude MAGNIFY-MS a étudié les sous-types de cellules et les niveaux d'immunoglobuline chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente très active



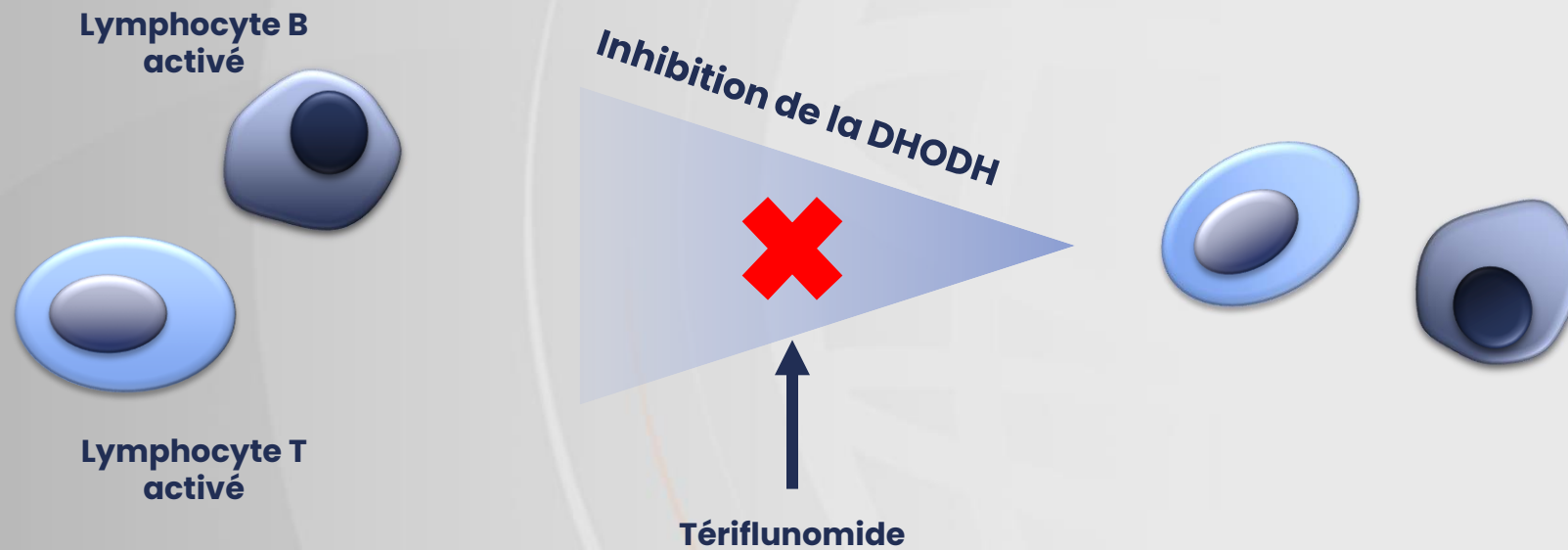
Traitements par appauvrissement/induction des cellules : anticorps monoclonaux anti-CD20



Médicament anti-prolifératif : tériflunomide



Traitements par appauvrissement/induction des cellules : tériflunomide



Conclusions



Modulateurs des lymphocytes Th1/2¹

- IFN- β
- Acétate de glatiramère
- Diméthylfumarate



Inhibiteurs de la migration des cellules immunitaires²

- Fingolimod
- Siponimod
- Ozanimod
- Ponésimod
- Natalizumab

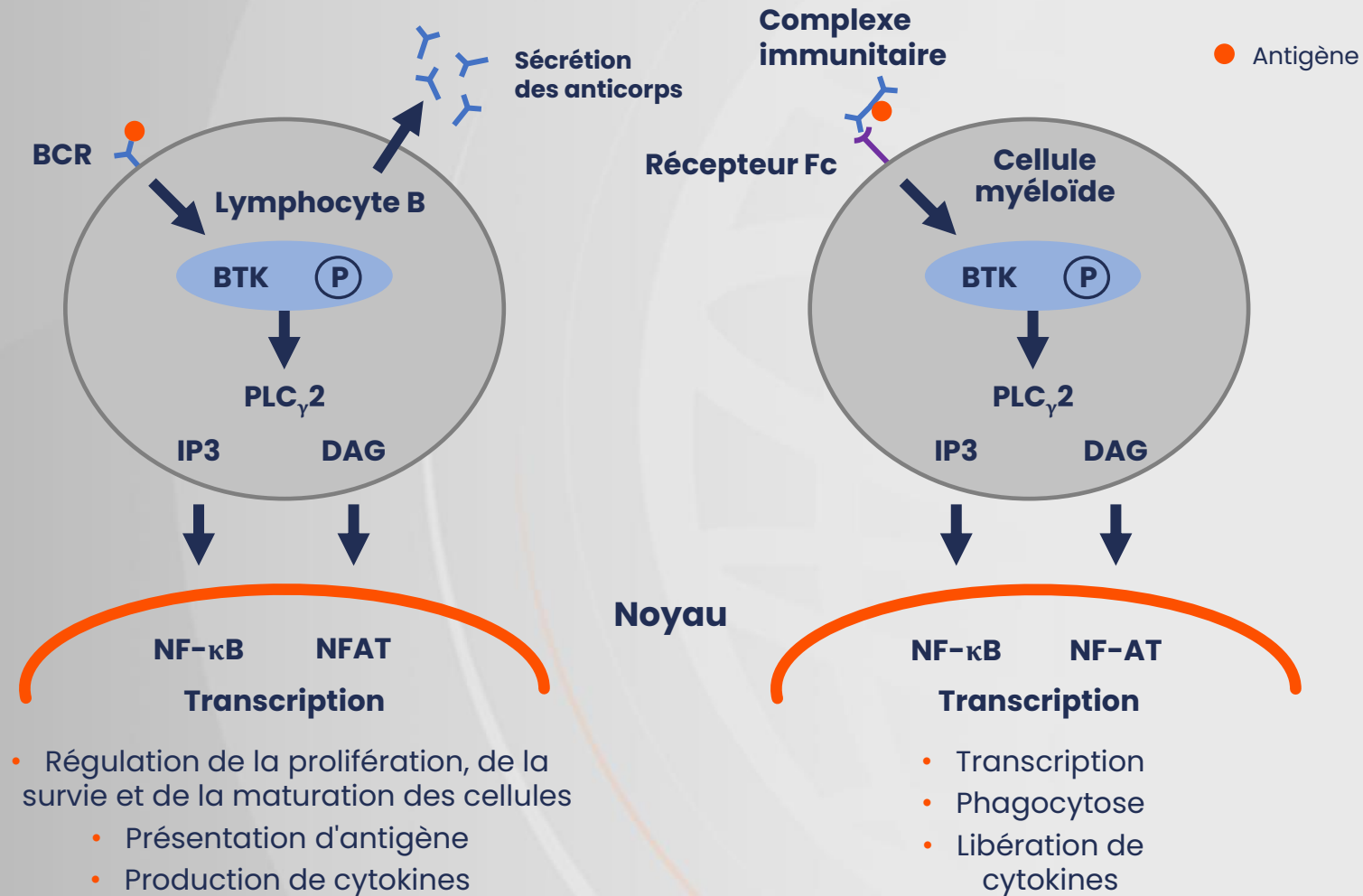


Traitements par appauvrissement/induction des cellules^{3,4}

- Cladribine
- Ocrélizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Tériflunomide

Une nouvelle cible thérapeutique : tyrosine kinase de Bruton

Mécanisme d'action des BTK



Comparaison des inhibiteurs de BTK

BTKi	IC50 ¹	Liaison chimique ¹	Sélectivité ¹
Évobrutinib	37,97	Covalent, irréversible	Cible la BTK de manière sélective
Tolébrutinib	0,4 à 0,79	Covalent, irréversible	Lie 12 des 250 tyrosines kinases à 1 mcMol
Orélabrutinib	1,6	Covalent, irréversible	BTK uniquement (inhibition >90 %)
Fénébrutinib	2,37	Non covalent, réversible	Cible 2 des 286 kinases

On pense que la pénétration du SNC varie entre les inhibiteurs BTK, mais cela n'a pas encore été confirmé chez les humains²

NCT02975349 : évobrutinib



- Essai randomisé de phase II
- Sclérose en plaques récurrente
- Principal critère d'évaluation :
 - Nombre total de lésions rehaussées par le gadolinium
- Principaux critères d'évaluation secondaires :
 - Taux de rechute annualisé
 - Changement de l'EDSS par rapport à la ligne de base

1:1:1:1

Évobrutinib
25 mg
une fois par jour

Évobrutinib
75 mg
une fois par jour

Évobrutinib
75 mg
deux fois par jour

Placebo

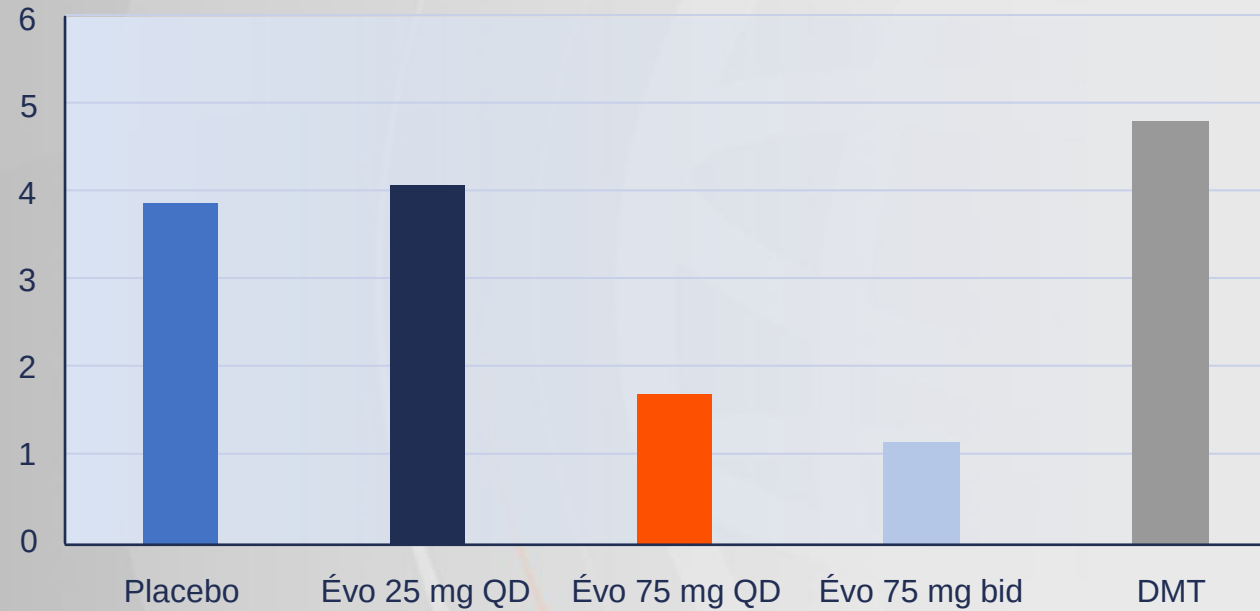
DMF
120 mg
deux fois par jour

Évobrutinib
25 mg
une fois par jour

DMF
240 mg
deux fois par jour

NCT02975349 : évobrutinib

Nombre total moyen de lésions rehaussées par le gadolinium au cours des semaines 12 à 24



Aucun changement significatif dans les groupes évobrutinib du placebo pour le changement de l'EDSS et du taux de rechute annualisé

NCT02975349 : évobrutinib

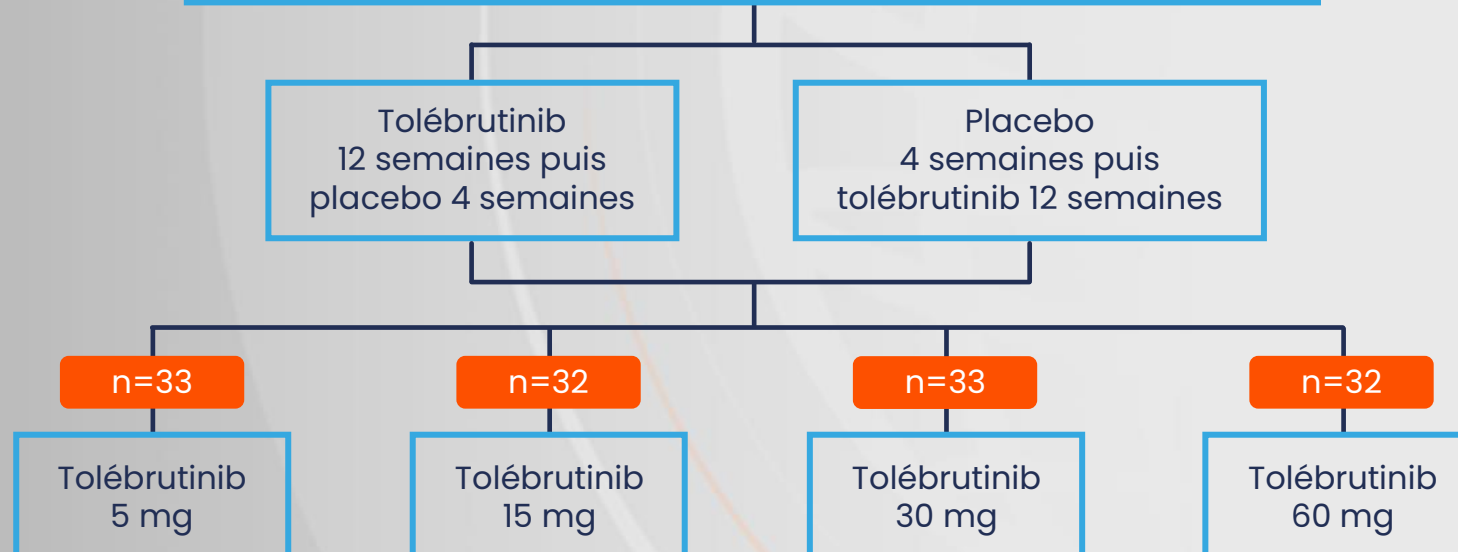
Événement indésirable	Évo 25 mg QD	Évo 75 mg QD	Évo 75 mg bid	DMF
Niveau 3/4	2 %	13 %	15 %	13 %
Interruption	6 %	11 %	13 %	4 %
Les plus fréquents	Rhinopharyngite	Augmentation de l'alanine aminotransférase	Rhinopharyngite	Bouffées de chaleur

Deux essais de phase III de conception identique, evolutionRMS 1 et 2 (NCT04338022² et NCT04338061³), sont en cours pour tester plus avant l'évobrutinib chez les personnes atteintes de formes récurrentes de SEP

NCT03889639 : tolébrutinib

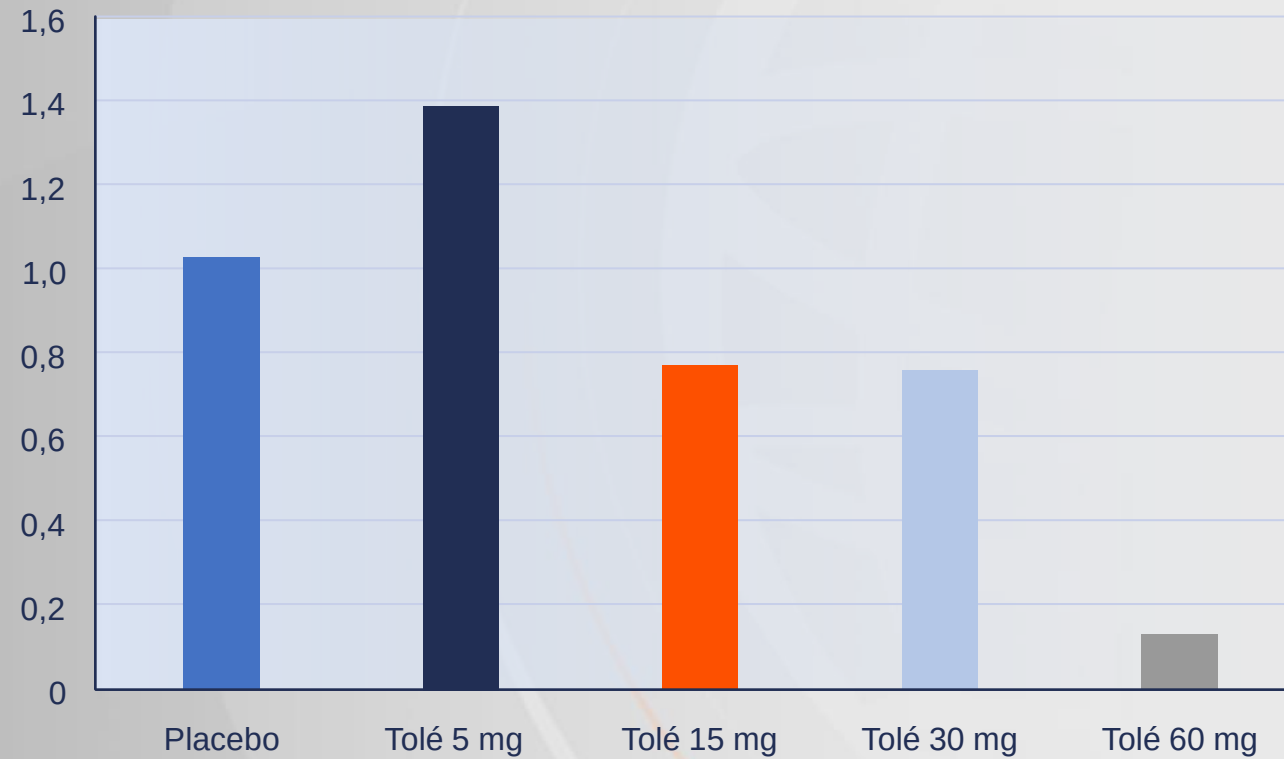


- Essai randomisé de phase IIb de 16 semaines
- Sclérose en plaques récurrente
- Principal critère d'évaluation :
 - Nombre de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium après 12 semaines de tolébrutinib (cohorte 1, semaine 12 ; cohorte 2, semaine 16) par rapport au placebo appliqué à la semaine 4 dans la cohorte 2



NCT03889639 : tolébrutinib

Nombre total moyen de nouvelles lésions enrichissant le gadolinium à la semaine 12



NCT03889639 : tolébrutinib

Événement indésirable	Tolé 5 mg	Tolé 15 mg	Tolé 30 mg	Tolé 60 mg
Sévère	0 %	0 %	0 %	3 %
Interruption	0 %	0 %	0 %	0 %
Les plus fréquents	Infection des voies respiratoires supérieures et œdème périphérique	Céphalées	Douleurs au dos	Céphalées

Deux essais de phase III, GEMINI 1 et 2 (NCT04410978² et NCT04410991³) sont en cours pour tester le tolébrutinib contre le tériflunomide chez les personnes atteintes de formes récurrentes de sclérose en plaques

Fénébrutinib

Identifiant ClinicalTrials.gov	Phase	Indication	Agents	Fin estimée
NCT04586023¹	III	Sclérose en plaques récurrente	Fénébrutinib vs tériflunomide vs placebo	Octobre 2025
NCT04586010²	III	Sclérose en plaques récurrente	Fénébrutinib vs tériflunomide vs placebo	Décembre 2025
NCT04544449³	III	Sclérose en plaques primaire progressive	Fénébrutinib vs ocrélizumab vs placebo	Janvier 2026

1. NCT04586023. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04586023> (consulté le 16 décembre 2022) ;

2. NCT04586010. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04586010> (consulté le 16 décembre 2022) ;

3. NCT04544449. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04544449> (consulté le 16 décembre 2022).

Autres inhibiteurs de BTK

Identifiant ClinicalTrials.gov	Phase	Indication	Agents	Fin estimée
NCT05147220¹	III	Sclérose en plaques récurrente	Rémibrutinib vs tériflunomide	Octobre 2025
NCT05156281²	III	Sclérose en plaques récurrente	Rémibrutinib vs tériflunomide	Octobre 2025
NCT04711148³	II	Sclérose en plaques récurrente- rémittente	Orélabrutinib vs placebo	Juillet 2023

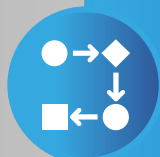
BTK, tyrosine kinase de Bruton.

1. NCT05147220. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05147220> (consulté le 5 janvier 2022) ;

2. NCT05156281. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05156281> (consulté le 5 janvier 2022) ;

3. NCT04711148. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04711148> (consulté le 5 janvier 2022).

Conclusions



Via la signalisation en aval, la BTK régule l'expression de plusieurs gènes qui sont cruciaux pour la survie et la prolifération des lymphocytes B, et l'expression des chimiokines et des cytokines¹



Évobrutinib et tolébrutinib :

- Les résultats de phase II^{2,3} et les études de phase III sont en cours⁴⁻⁷

Fénébrutinib, relabrutinib, rémibrutinib et orélabrutinib :

- Les études des phases II et III sont en cours⁸⁻¹³



Les avantages possibles des inhibiteurs à petites molécules de BTK par rapport aux traitements existants incluent la possibilité de franchir la barrière hémato-encéphalique pour cibler les systèmes immunitaires adaptatifs et innés (microglie)