

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



Prof. Tobias Derfuss  
Service de neurologie  
University Hospital Basel  
Suisse

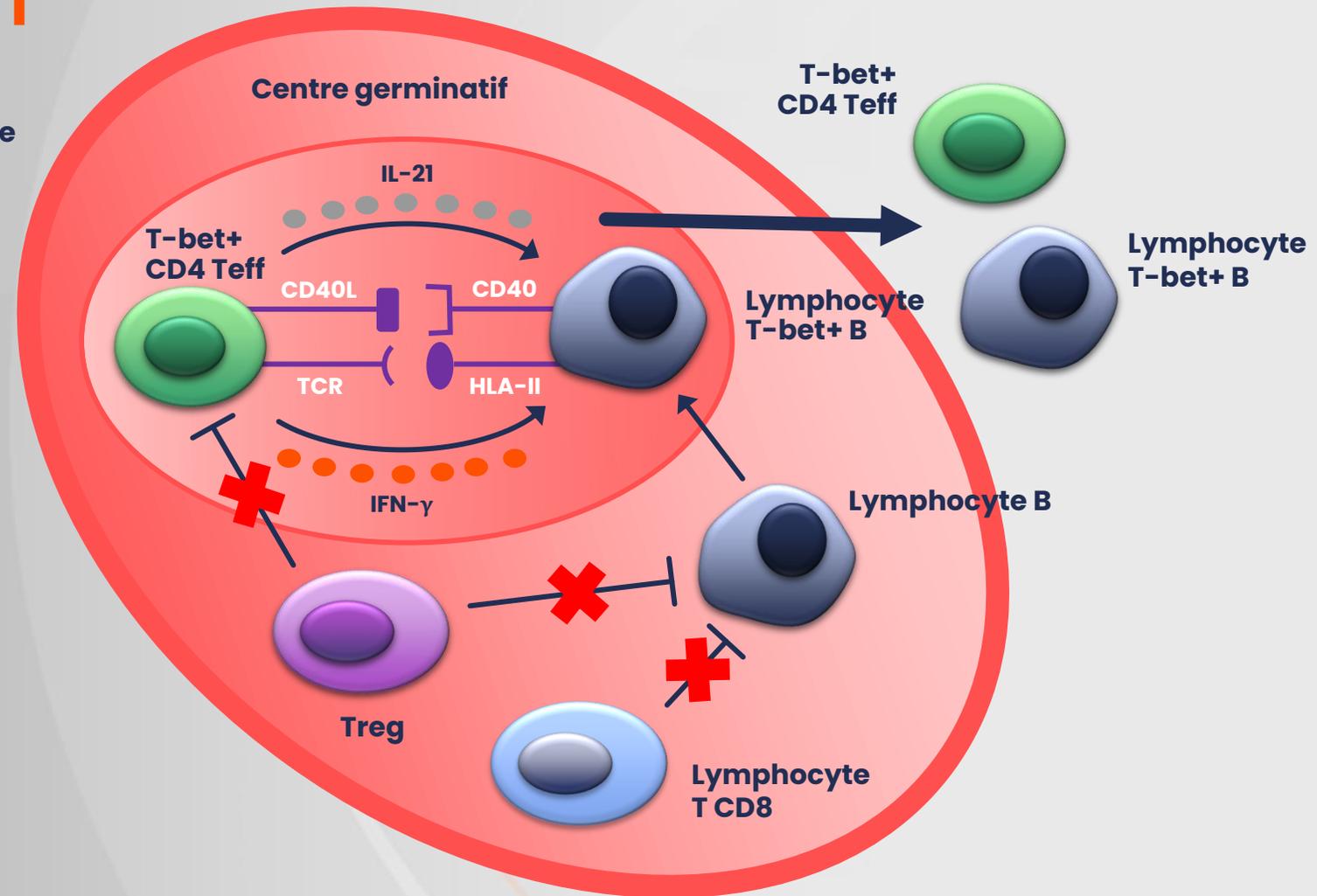
# Clause de non-responsabilité

- *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*

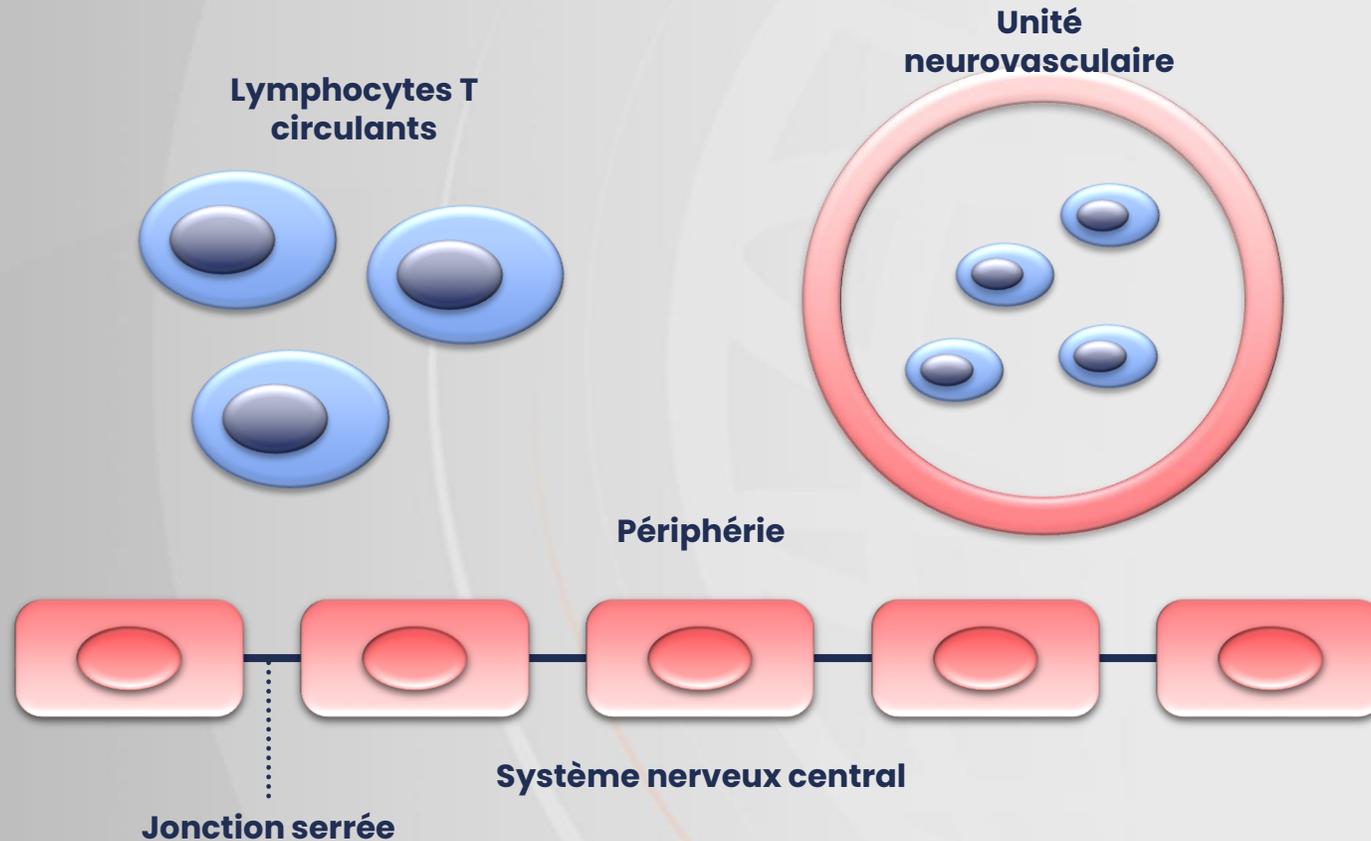
# **Le rôle des cellules immunitaires dans la pathogénie de la sclérose en plaques**

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

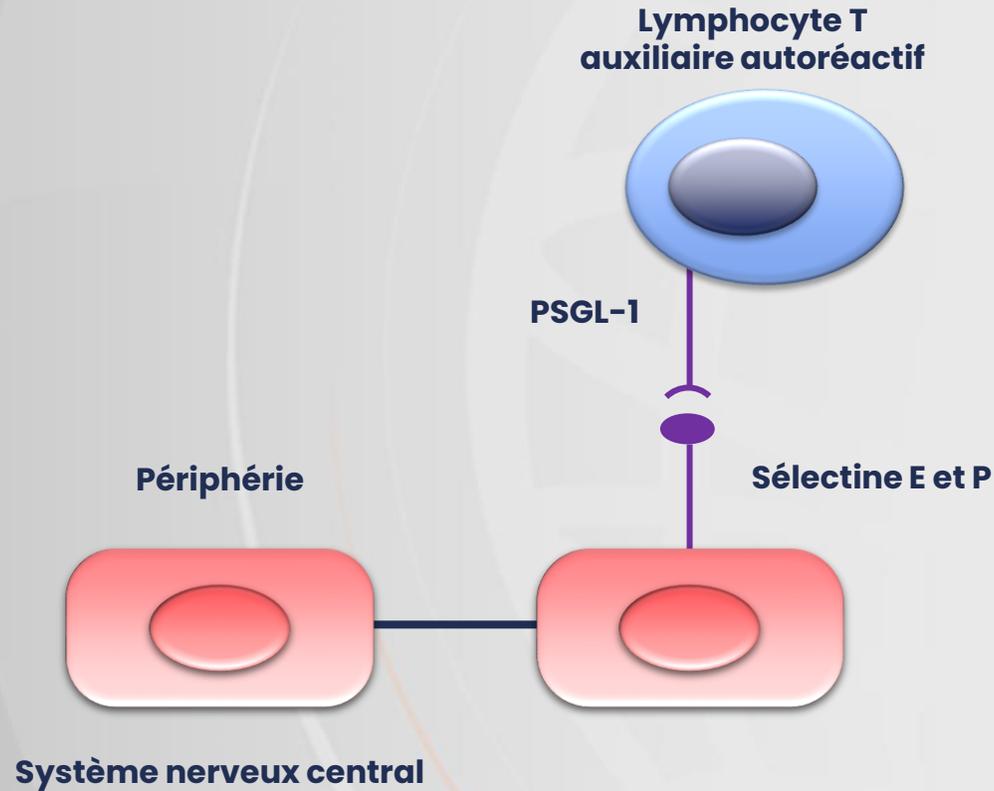
Ganglion lymphatique



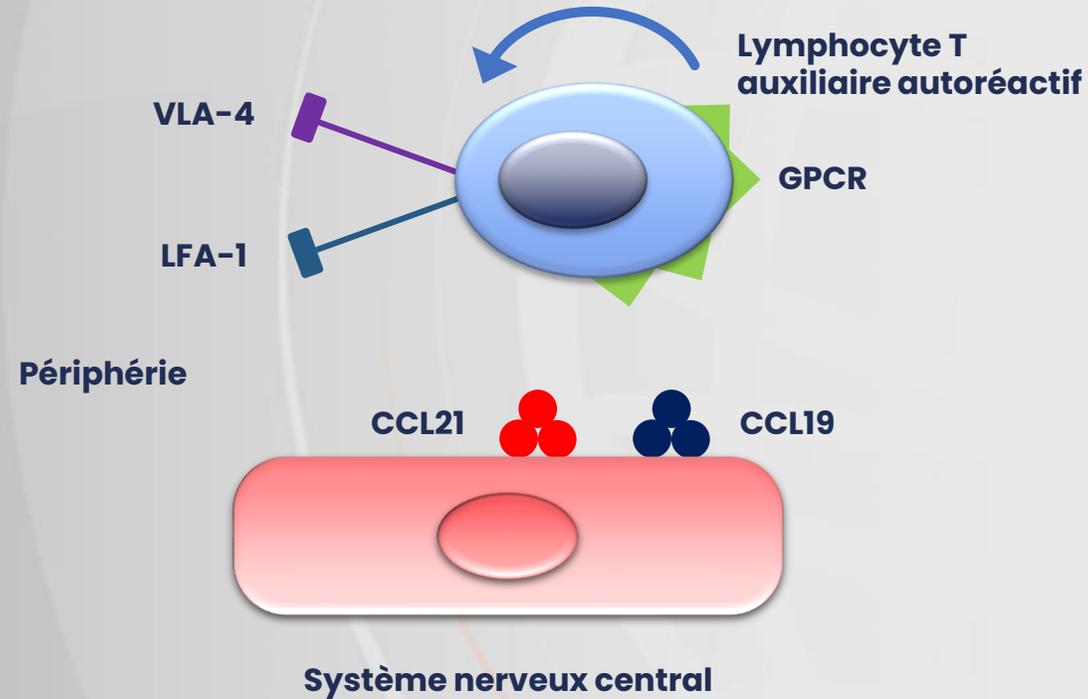
# Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique



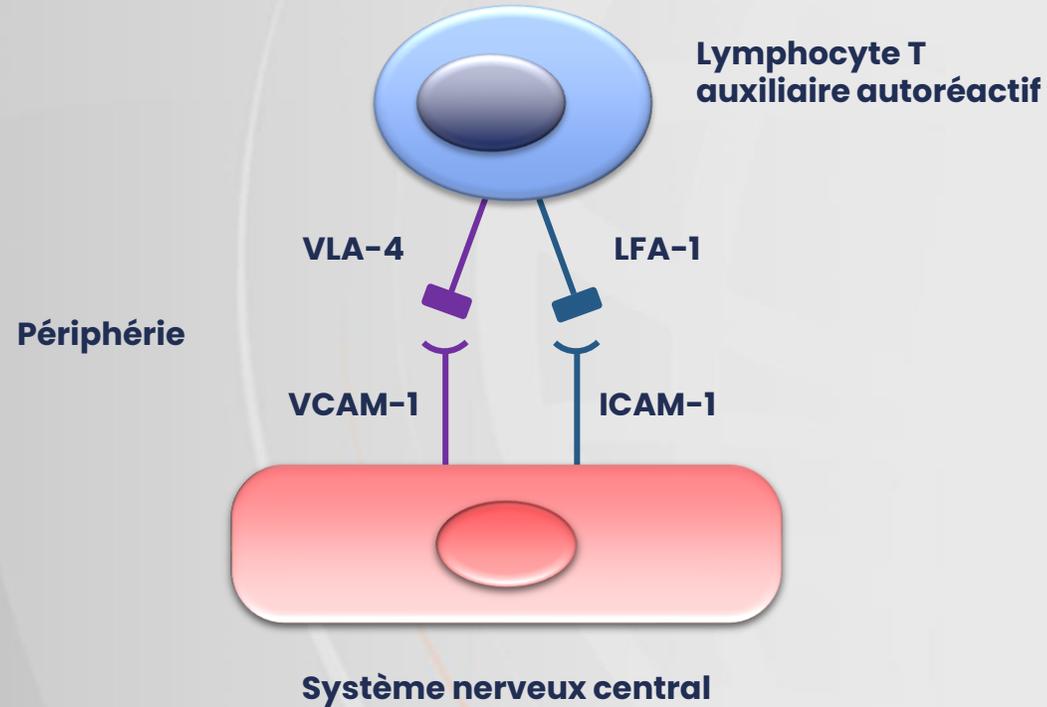
# Principales étapes pathogènes de la sclérose en plaques : dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique – rétraction



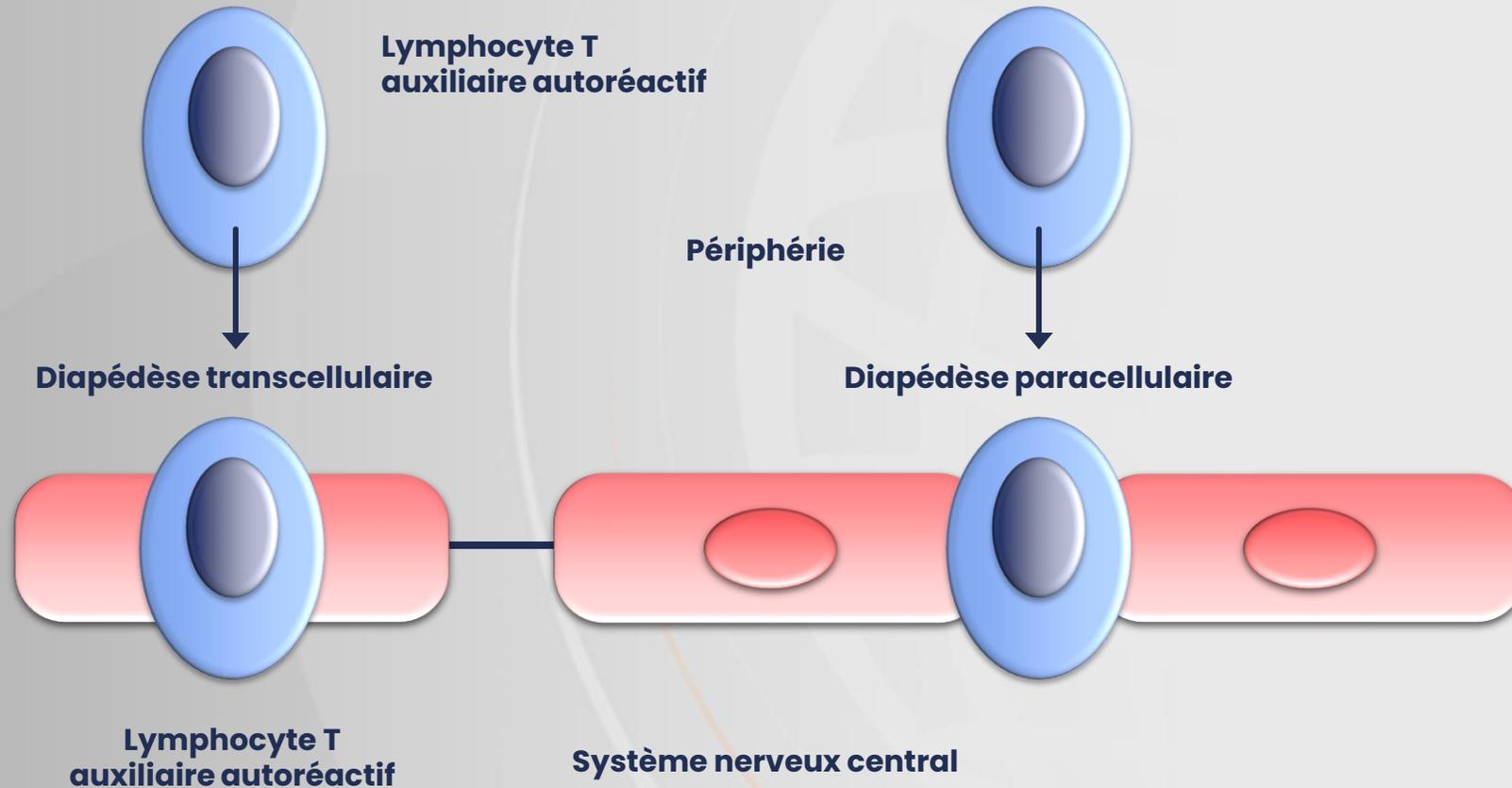
# Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique - rapprochement



# 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

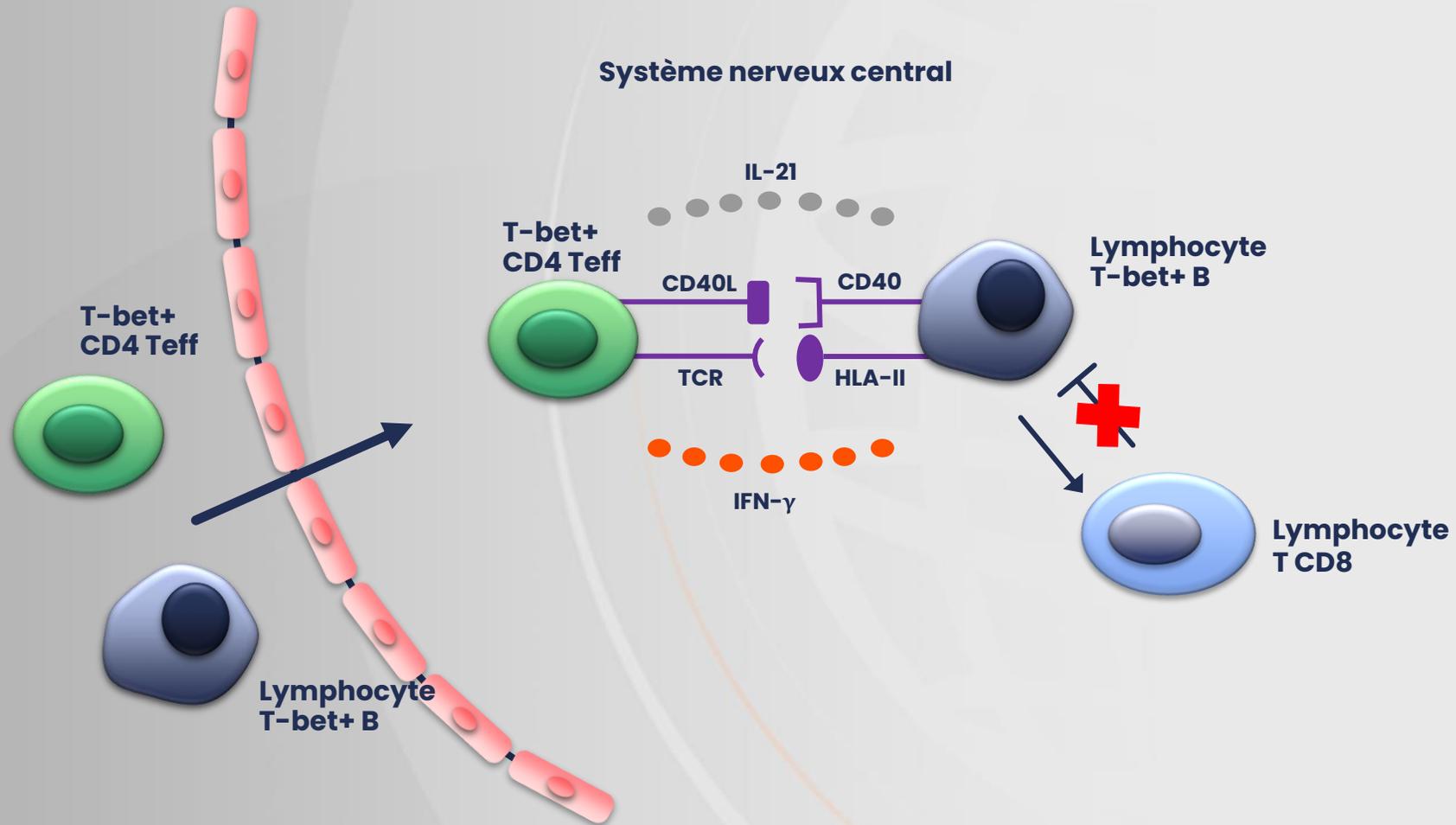


# Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : un rôle pour les cellules endothéliales microvasculaires cérébrales ?

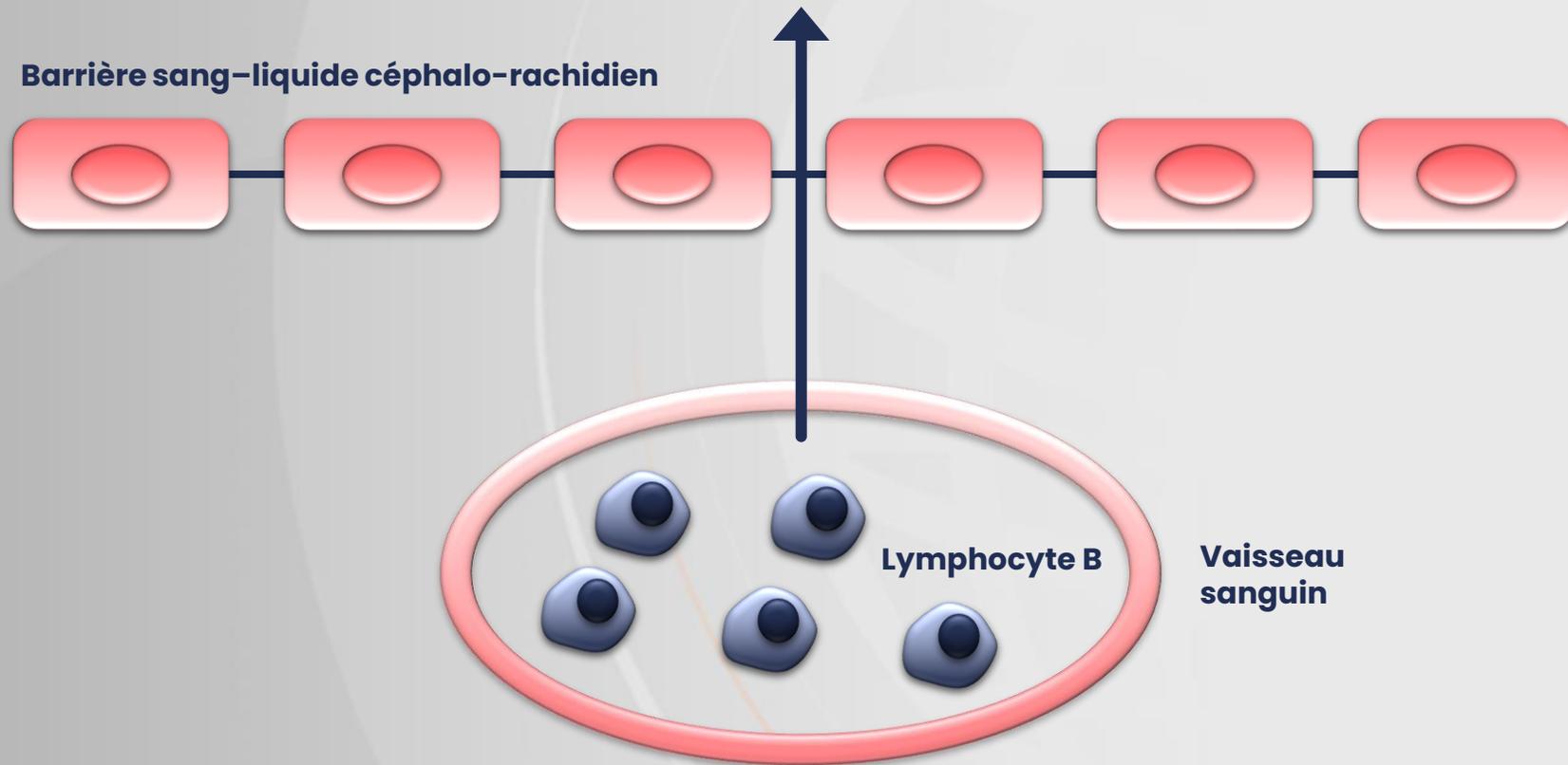
Un modèle *in vitro* de la barrière hémato-encéphalique utilisant des cellules de patients atteints de SEP a montré une atteinte à l'intégrité de la jonction, aux propriétés de barrière et à l'activité de la pompe à efflux

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

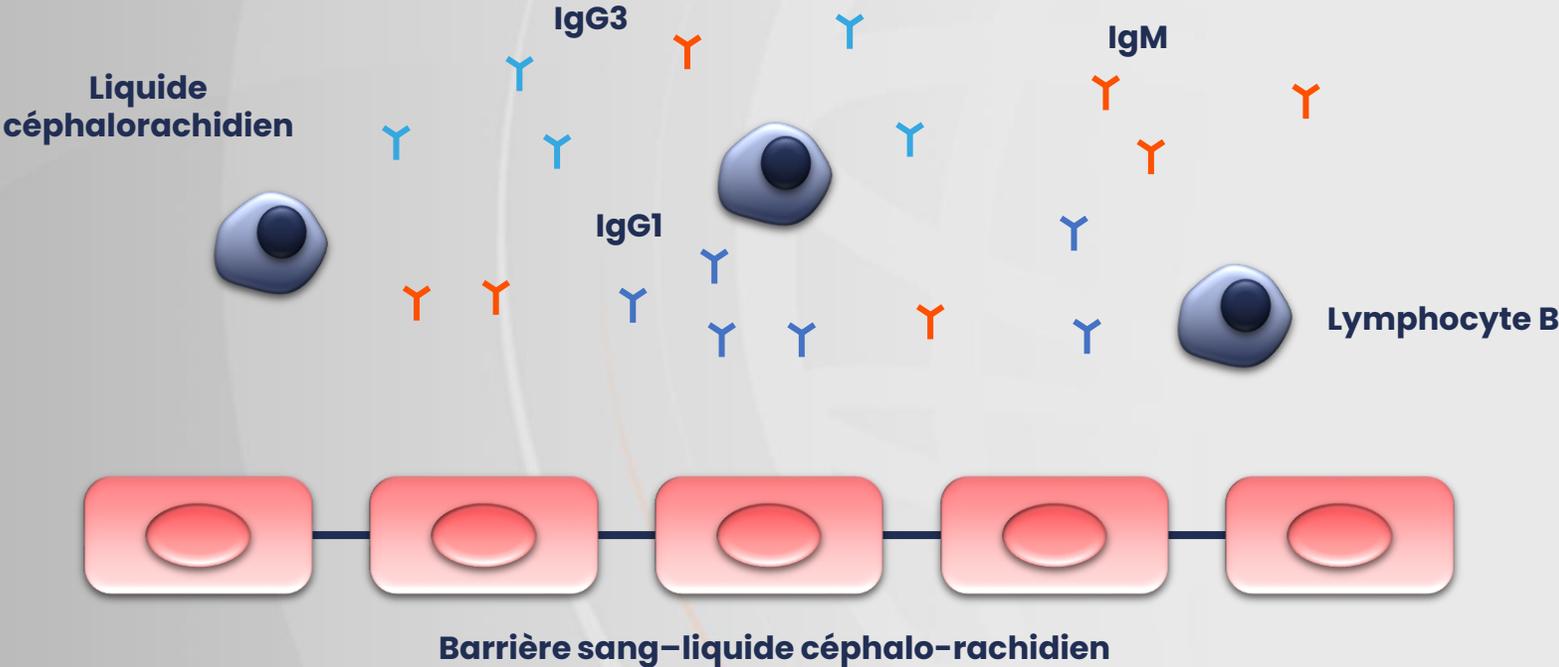
# Étapes pathogènes clés dans la sclérose en plaques : infiltration du système nerveux central



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

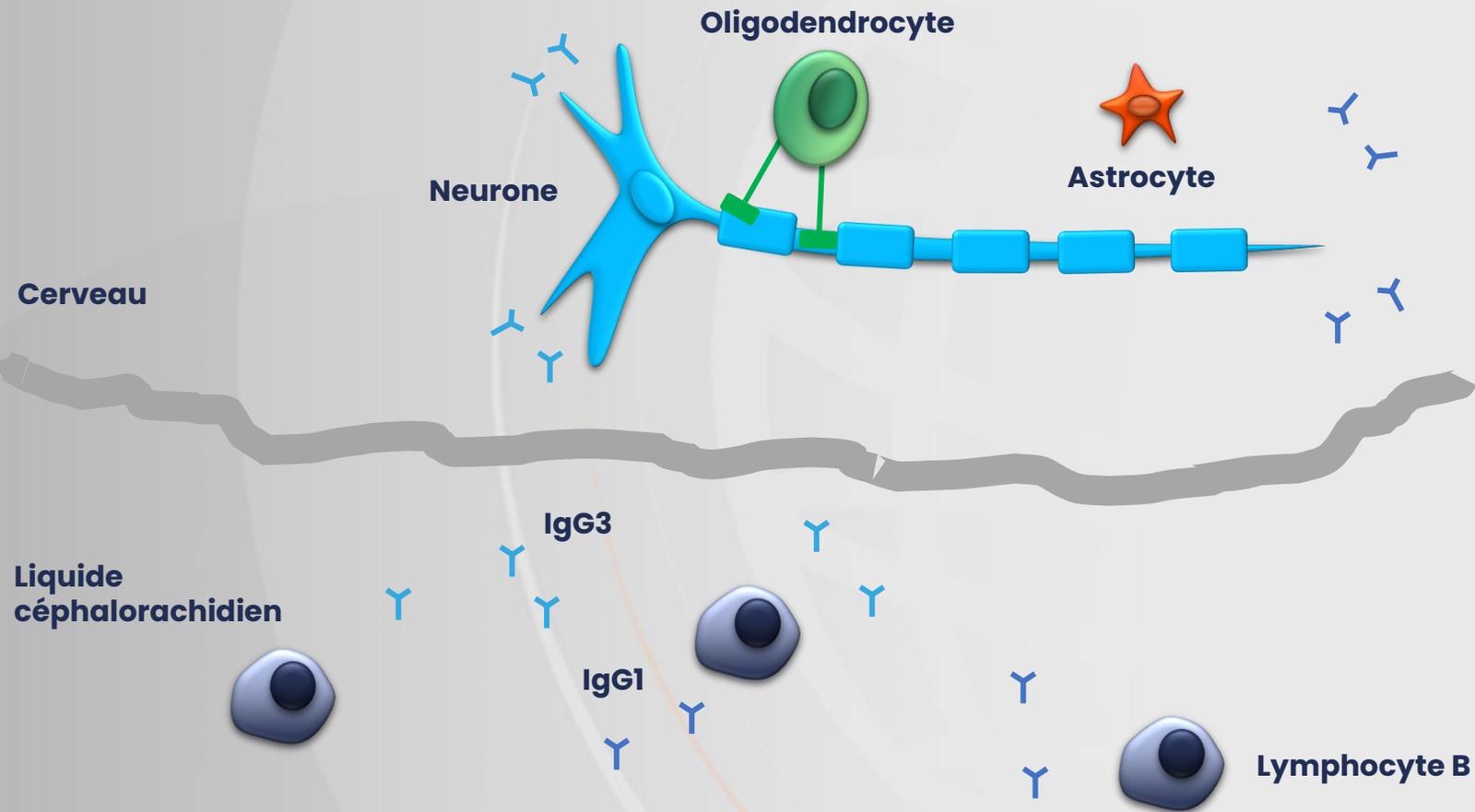


# Sclérose en plaques médiée par les anticorps : production d'anticorps



Ig, immunoglobuline.  
Yu X, et al. *Front Neurol.* 2020;11:533388.

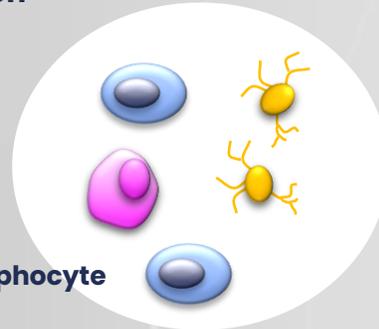
# Sclérose en plaques médiée par les anticorps



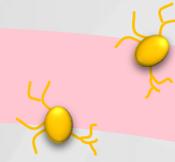
# Rôle de la microglie dans la pathologie de la sclérose en plaques

- Pro-inflammatoire aux premiers stades de la lésion
- Anti-inflammatoire aux stades tardifs de la lésion

Lésion active

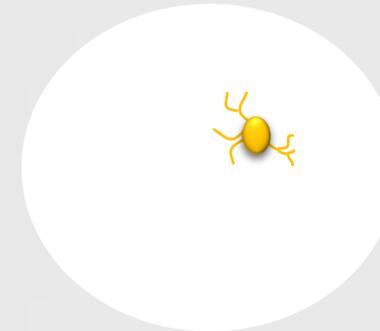


Lymphocyte

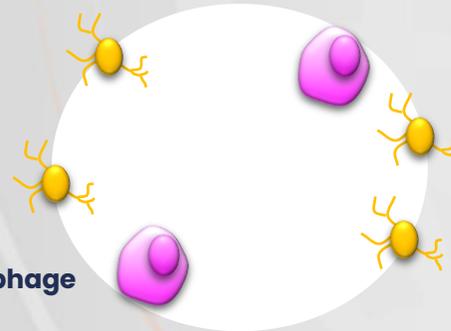


Matière blanche/grise

Lésion remyélinisée



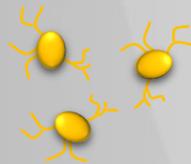
Lésions mixtes actives/inactives



Macrophage

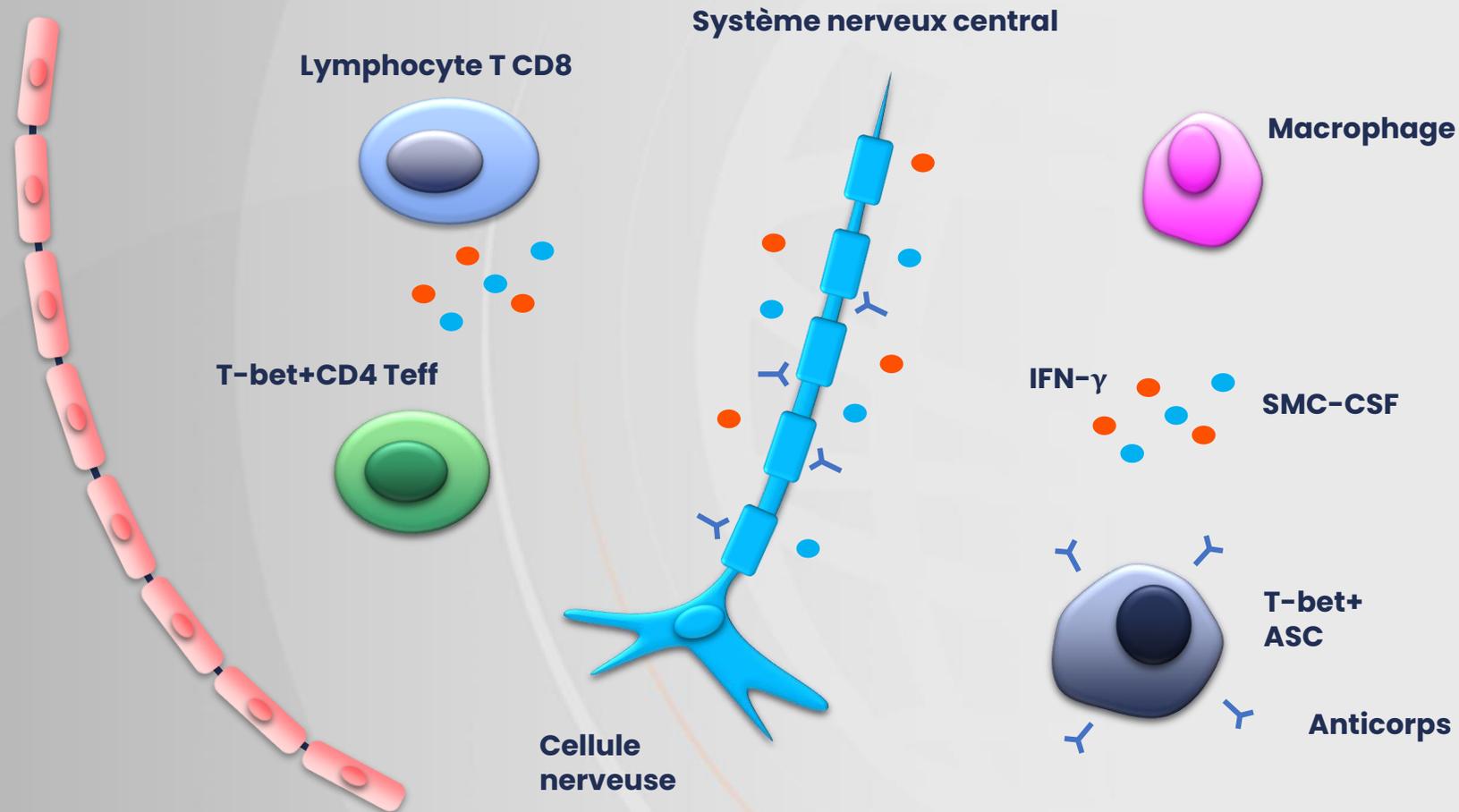
- Pro-inflammatoire

Nodules de microglie activée



- Pro-régénératif après internalisation de la myéline

# 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 SNC<sup>1</sup>



Le dysfonctionnement de la BHE est considéré comme une étape essentielle dans le lancement et le maintien de l'attaque immunitaire contre le SNC<sup>2</sup>



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 inflammatoires<sup>3</sup>



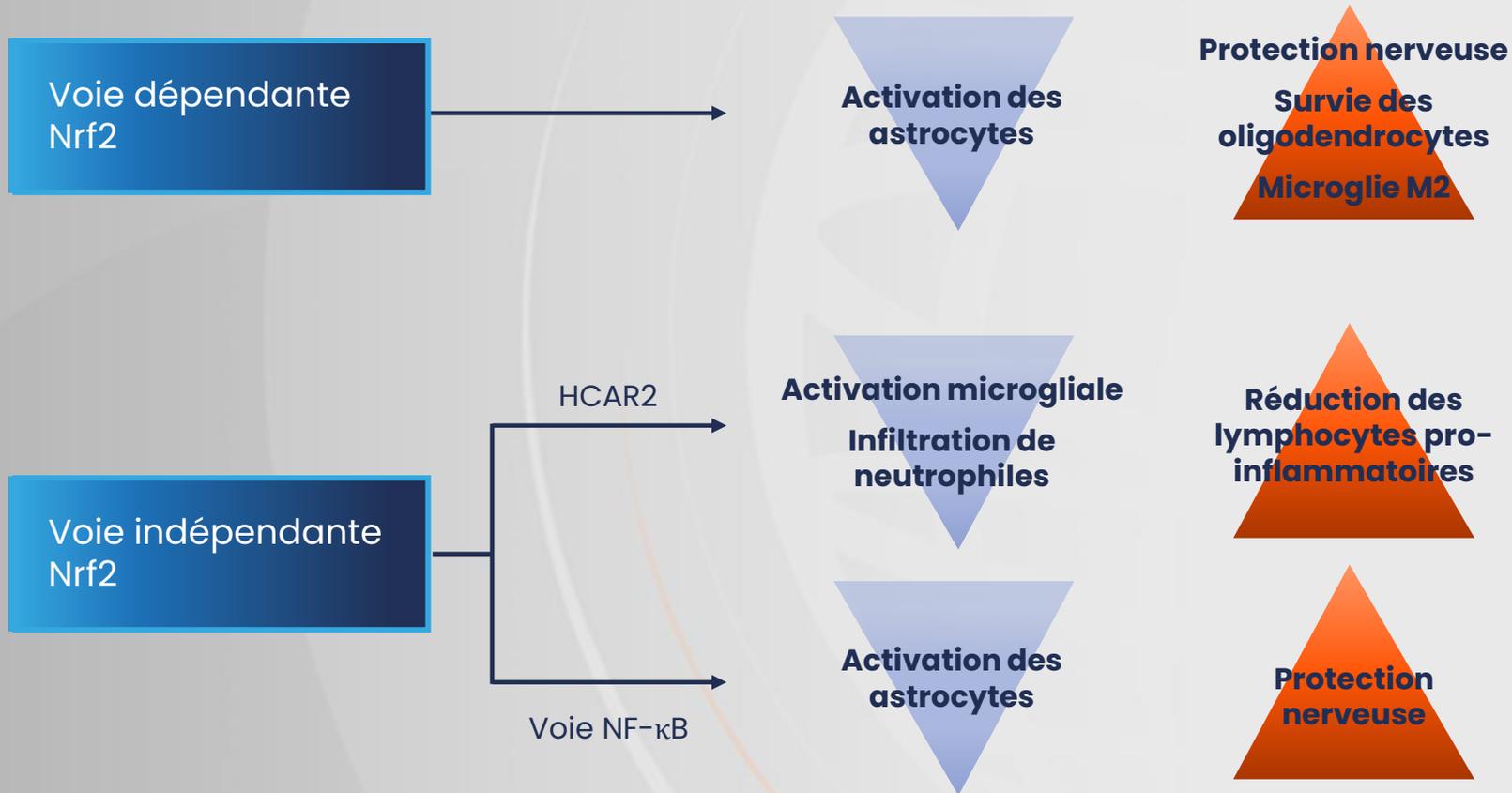
Les anticorps exercent des effets primaires et pathogènes dans le développement de la sclérose en plaques<sup>4</sup>

# Les mécanismes pathogènes en tant que cibles thérapeutiques

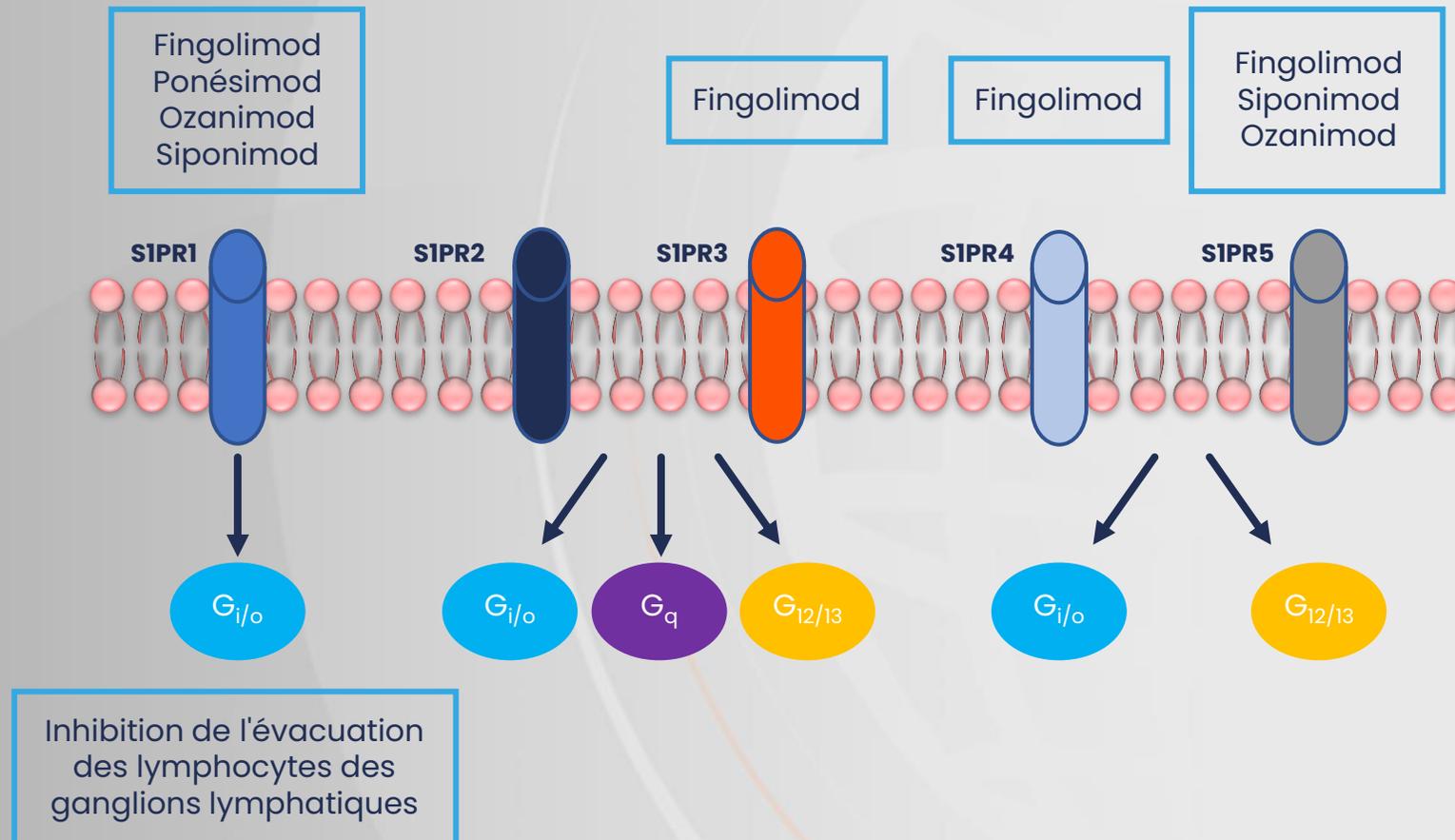
# Modulateurs des médiateurs de l'inflammation : IFN- $\beta$ et acétate de glatiramère



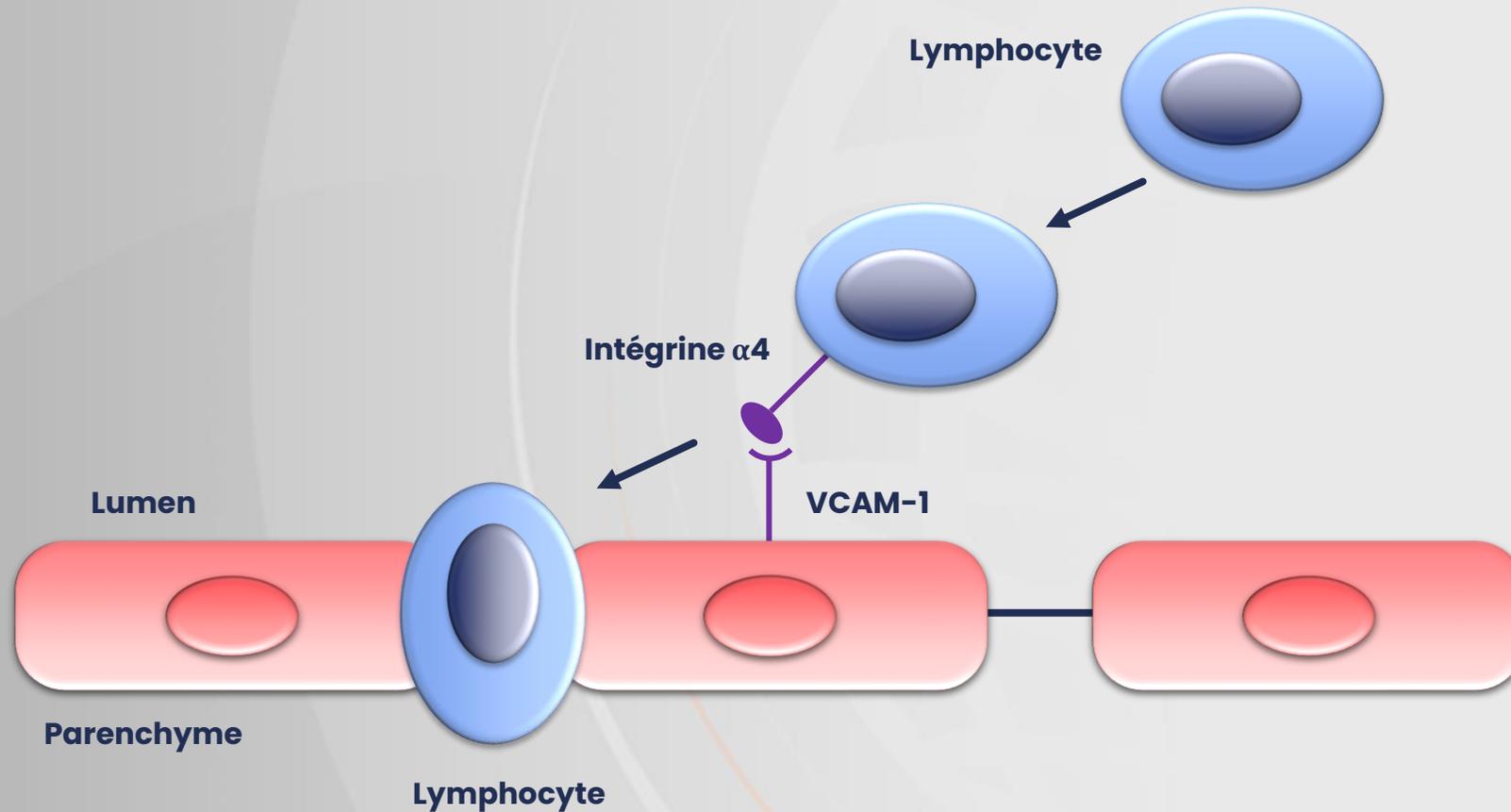
# Modulateurs des médiateurs de l'inflammation : diméthylfumarate



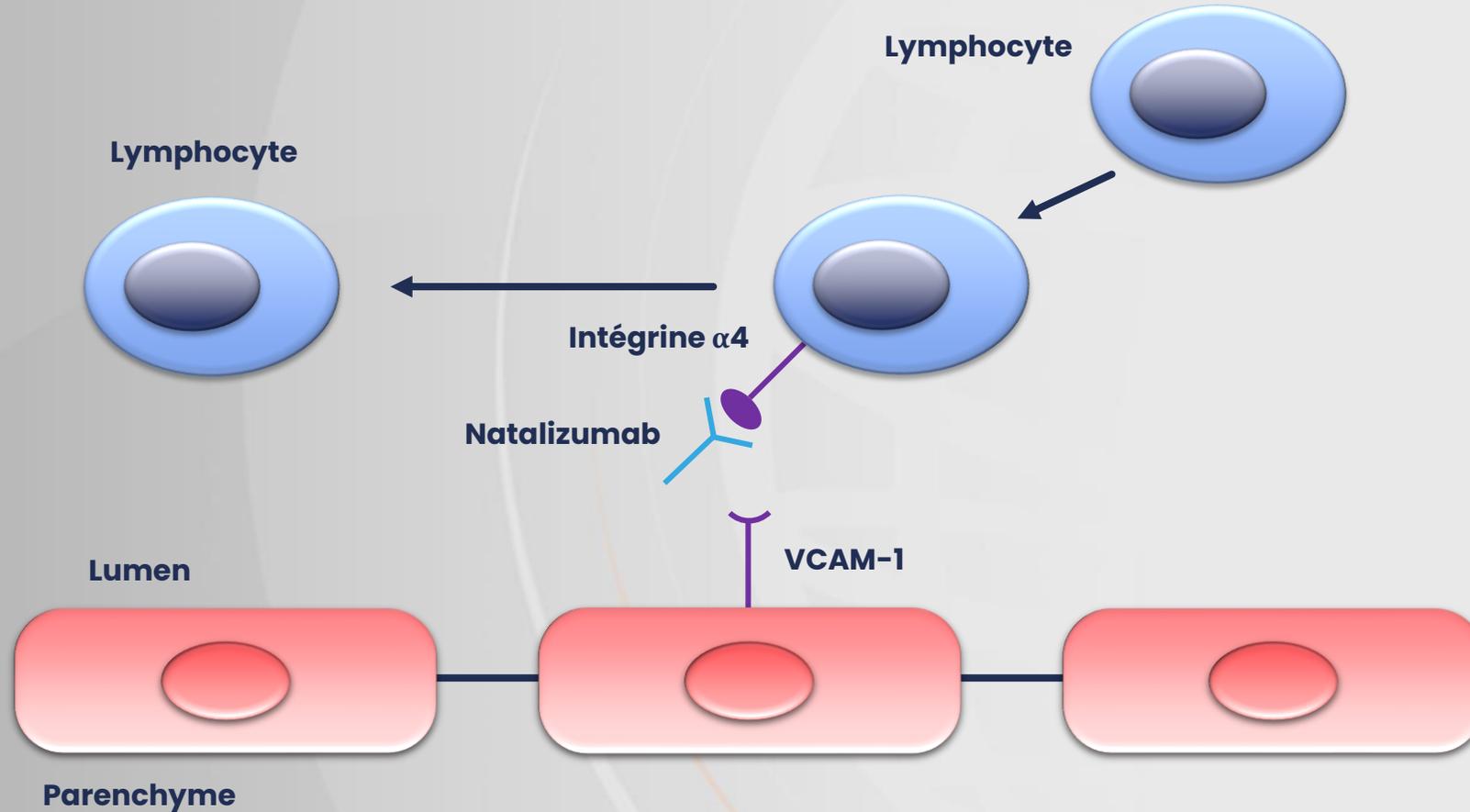
# Inhibiteurs de la migration des cellules immunitaires : modulateurs du récepteur de la S1P



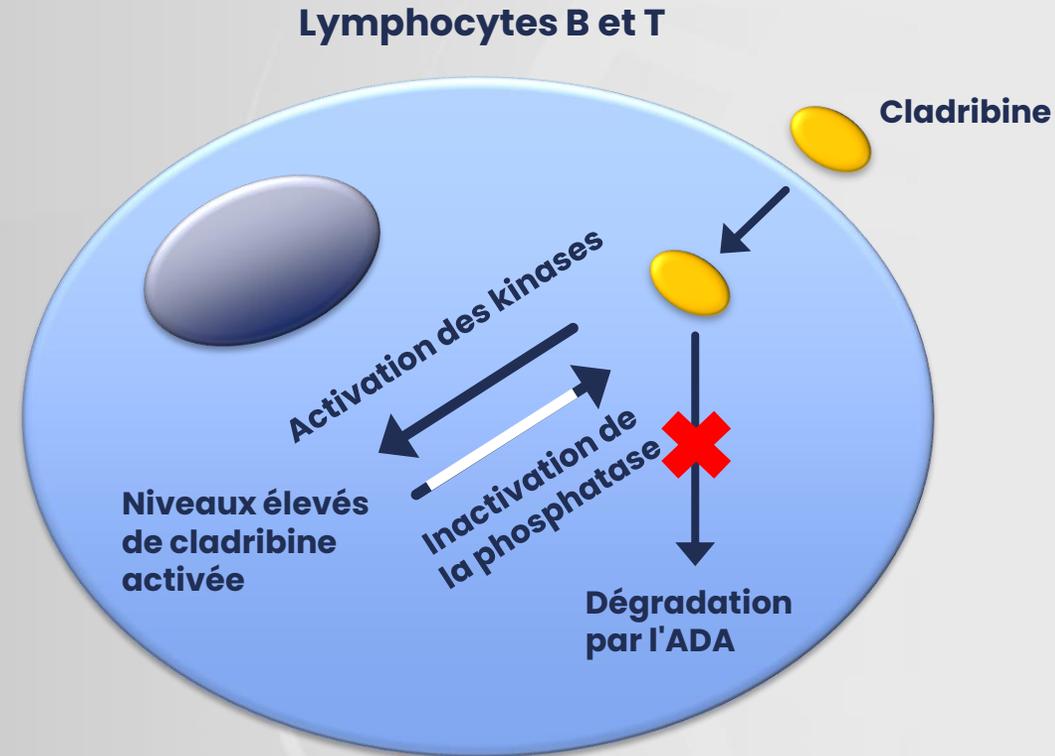
# Inhibiteurs de la migration des cellules immunitaires : natalizumab



# Inhibiteurs de la migration des cellules immunitaires : natalizumab

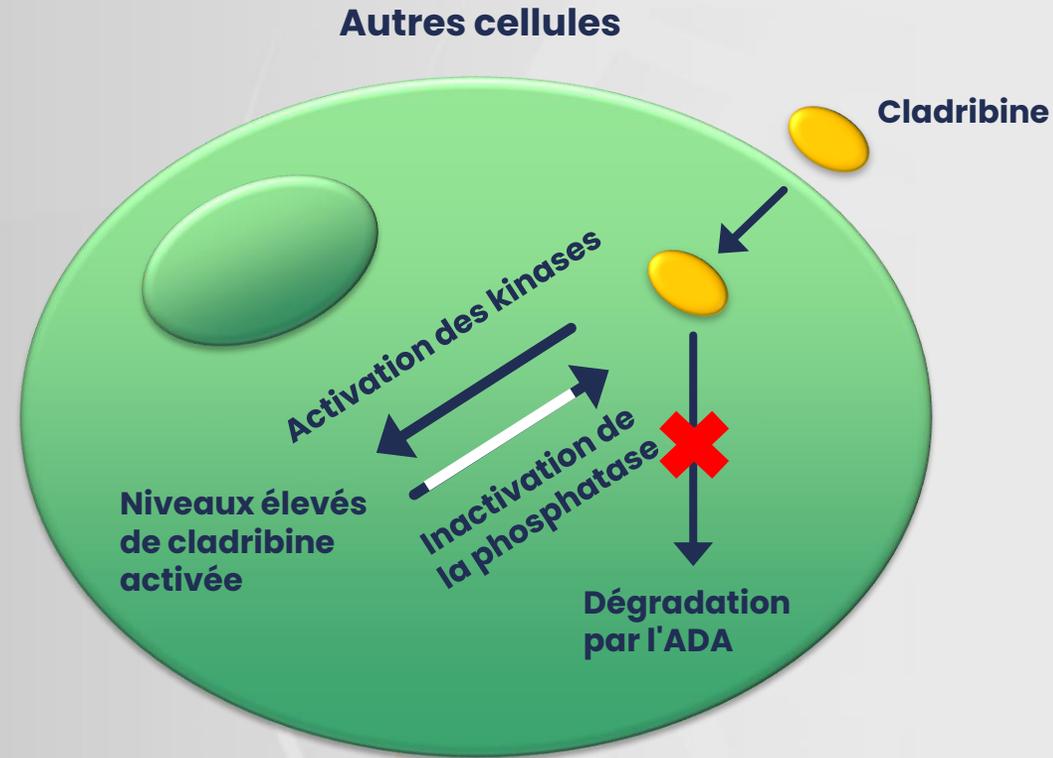


# Traitements par appauvrissement/induction des cellules : cladribine



Rapport kinase / phosphatase élevé

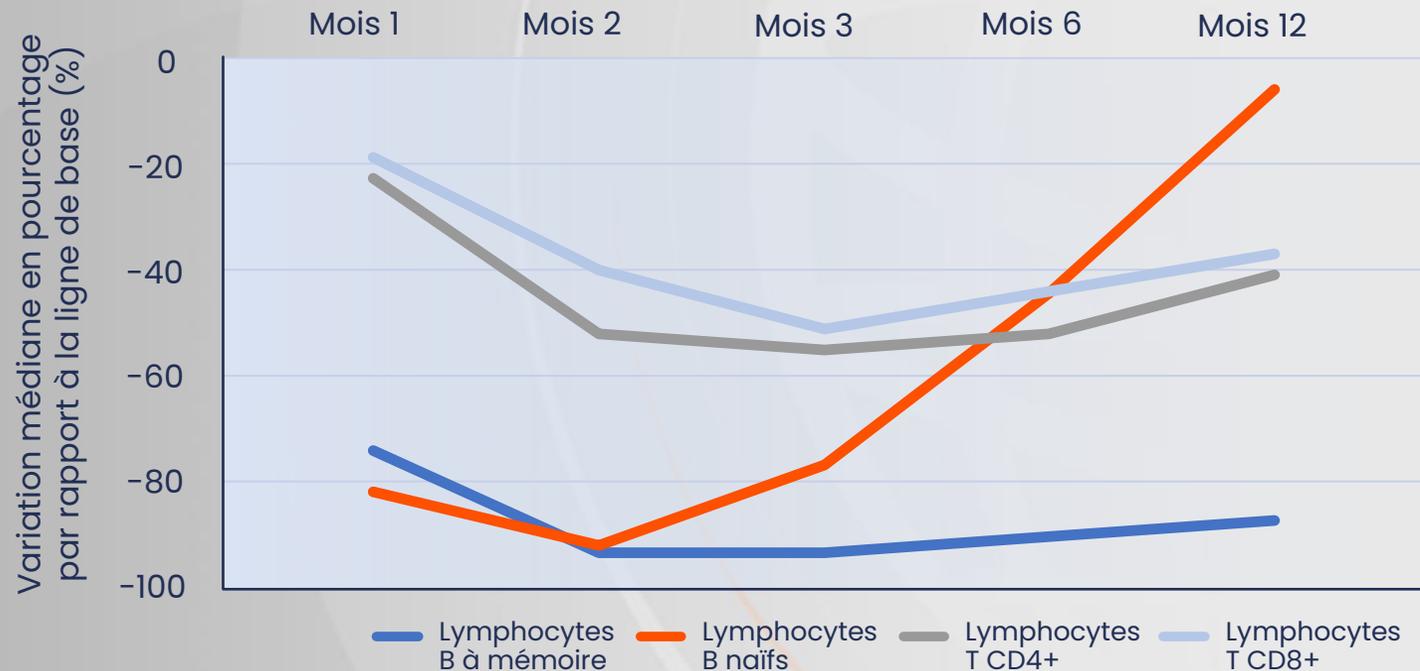
# Traitements par appauvrissement/induction des cellules : cladribine



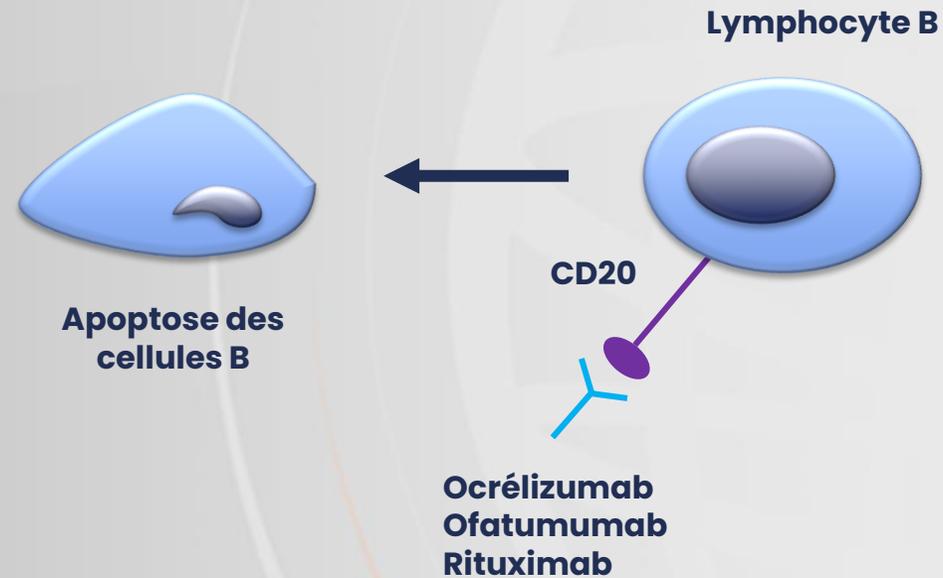
Rapport kinase / phosphatase faible

# Traitements par appauvrissement/induction des cellules : cladribine

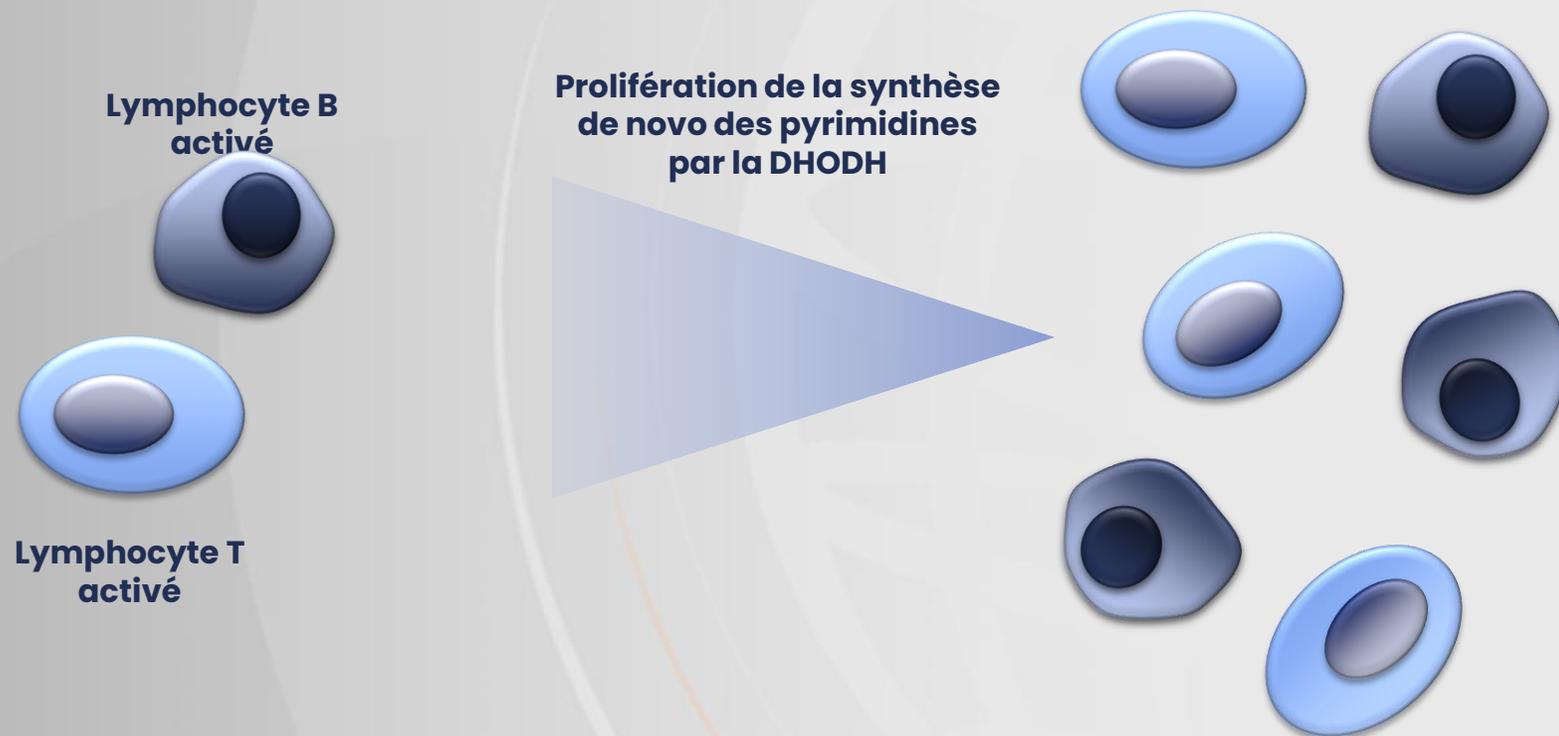
La sous-étude MAGNIFY-MS a étudié les sous-types de cellules et les niveaux d'immunoglobuline chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente très active



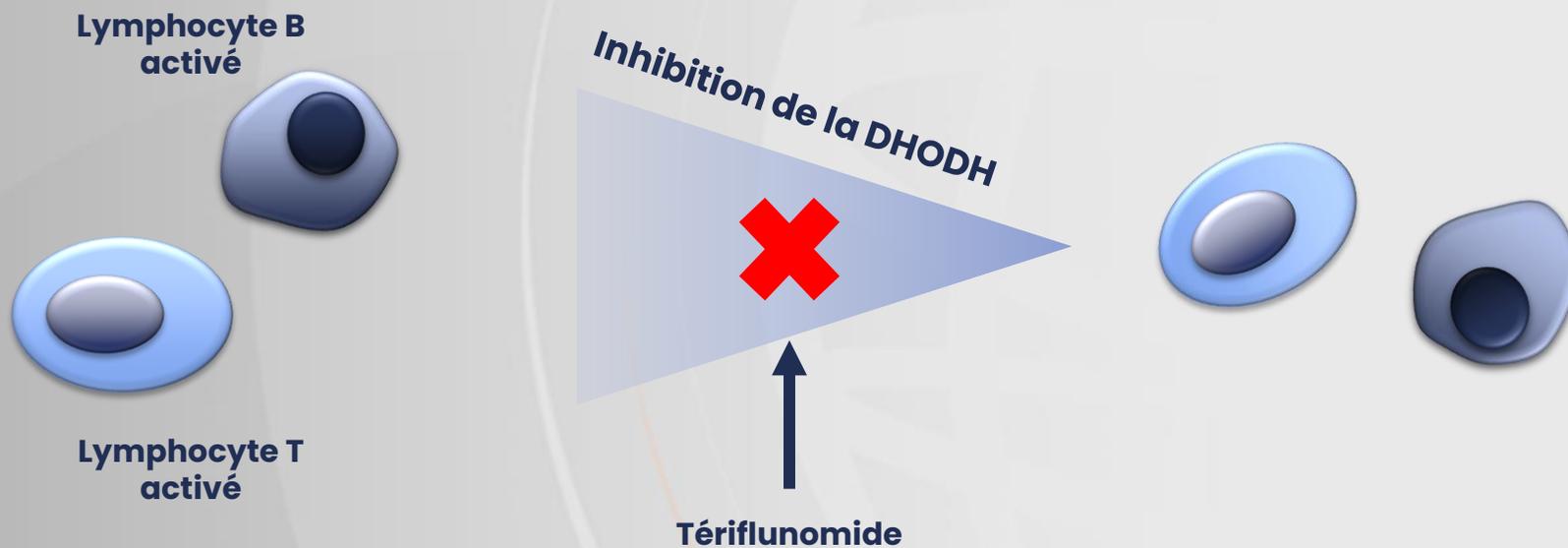
# Traitements par appauvrissement/induction des cellules : anticorps monoclonaux anti-CD20



# Médicament anti-prolifératif : tériflunomide



# Traitements par appauvrissement/induction des cellules : tériflunomide



# Conclusions



## Modulateurs des lymphocytes Th1/2<sup>1</sup>

- IFN- $\beta$
- Acétate de glatiramère
- Diméthylfumarate



## Inhibiteurs de la migration des cellules immunitaires<sup>2</sup>

- Fingolimod
- Siponimod
- Ozanimod
- Ponésimod
- Natalizumab

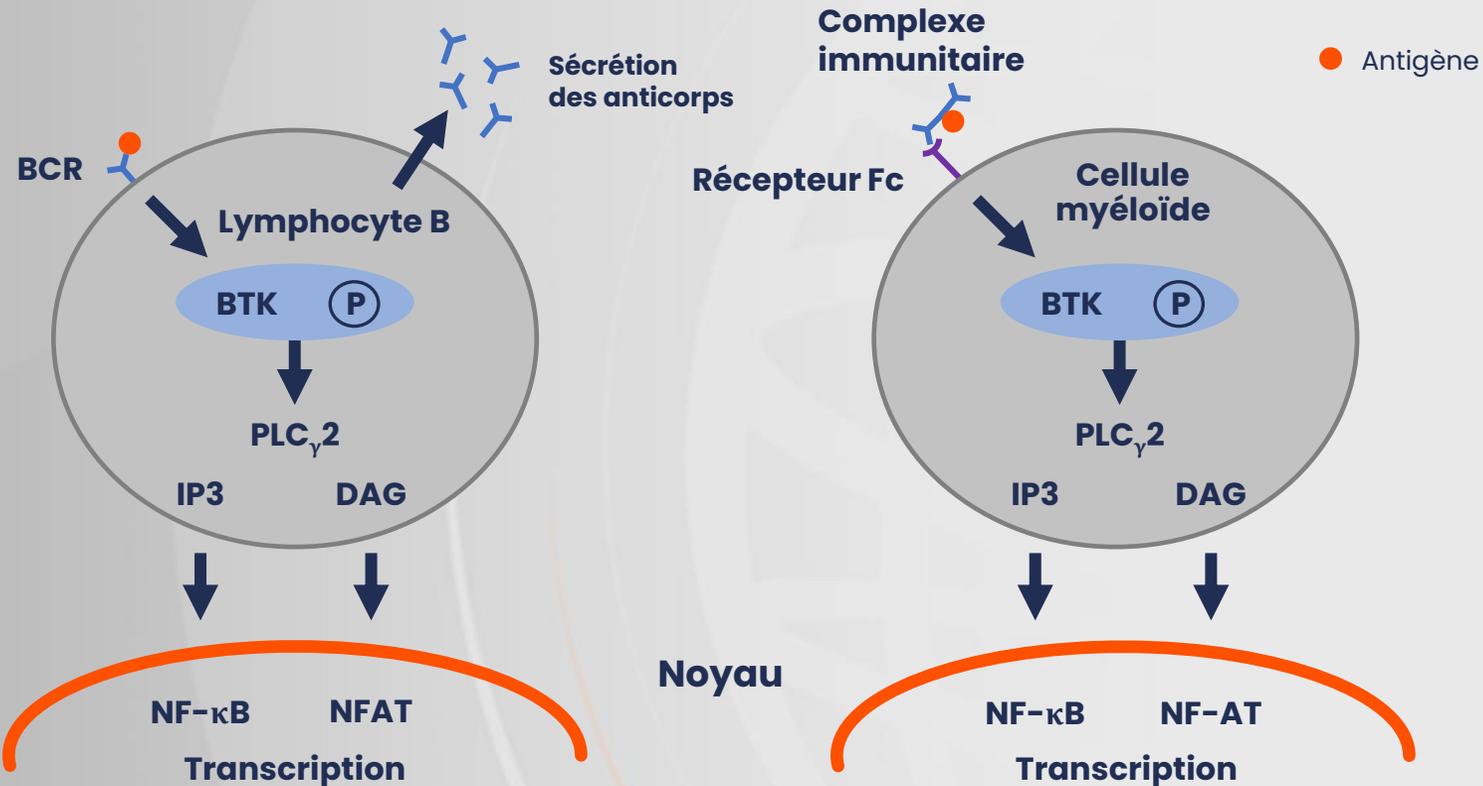


## Traitements par appauvrissement/induction des cellules<sup>3,4</sup>

- Cladribine
- Ocrélizumab
- Ofatumumab
- Rituximab
- Tériflunomide

**Une nouvelle cible thérapeutique :  
tyrosine kinase de Bruton**

# Mécanisme d'action des BTK



- Régulation de la prolifération, de la survie et de la maturation des cellules
  - Présentation d'antigène
  - Production de cytokines

- Transcription
- Phagocytose
- Libération de cytokines

# Comparaison des inhibiteurs de BTK

BTKi	IC50 <sup>1</sup>	Liaison chimique <sup>1</sup>	Sélectivité <sup>1</sup>
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

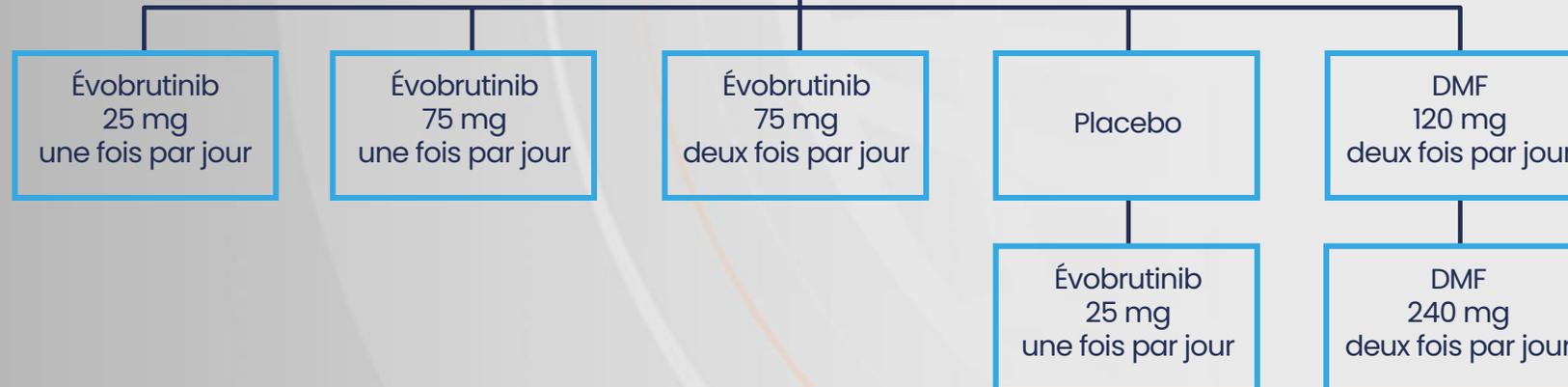
On pense que la pénétration du SNC varie entre les inhibiteurs BTK, mais cela n'a pas encore été confirmé chez les humains<sup>2</sup>

# NCT02975349 : évobrutinib



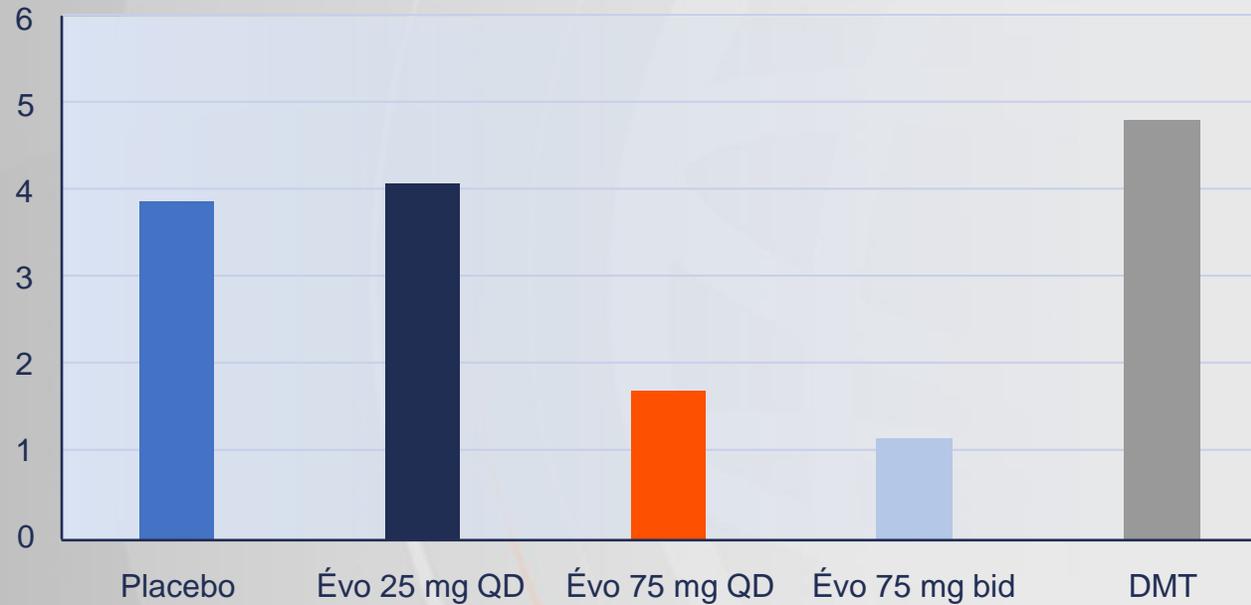
- Essai randomisé de phase II
- Sclérose en plaques récurrente
- Principal critère d'évaluation :
  - Nombre total de lésions rehaussées par le gadolinium
- Principaux critères d'évaluation secondaires :
  - Taux de rechute annualisé
  - Changement de l'EDSS par rapport à la ligne de base

1:1:1:1:1



# 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

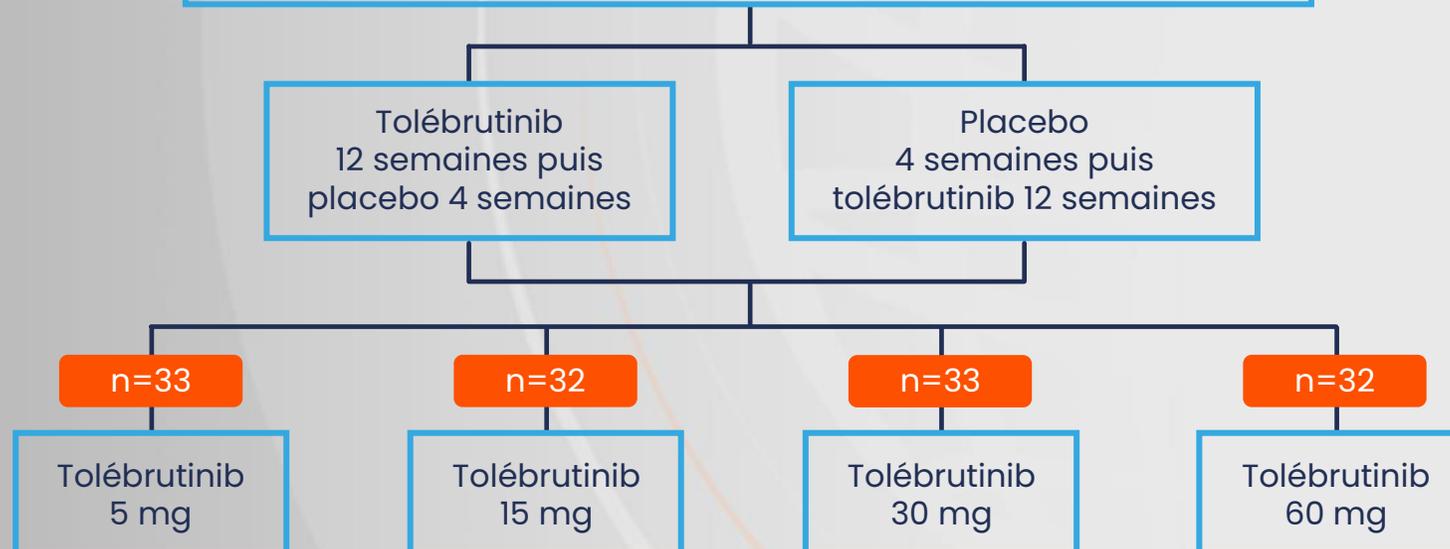
Événement indésirable	Évo 25 mg QD	Évo 75 mg QD	Évo 75 mg bid	DMF
<b>Niveau 3/4</b>	2 %	13 %	15 %	13 %
<b>Interruption</b>	6 %	11 %	13 %	4 %
<b>Les plus fréquents</b>	Rhinopharyngite	Augmentation de l'alanine aminotransférase	Rhinopharyngite	Bouffées de chaleur

Deux essais de phase III de conception identique, evolutionRMS 1 et 2 (NCT04338022<sup>2</sup> et NCT04338061<sup>3</sup>), sont en cours pour tester plus avant l'évobrutinib chez les personnes atteintes de formes récurrentes de SEP

# NCT03889639 : tolébrutinib

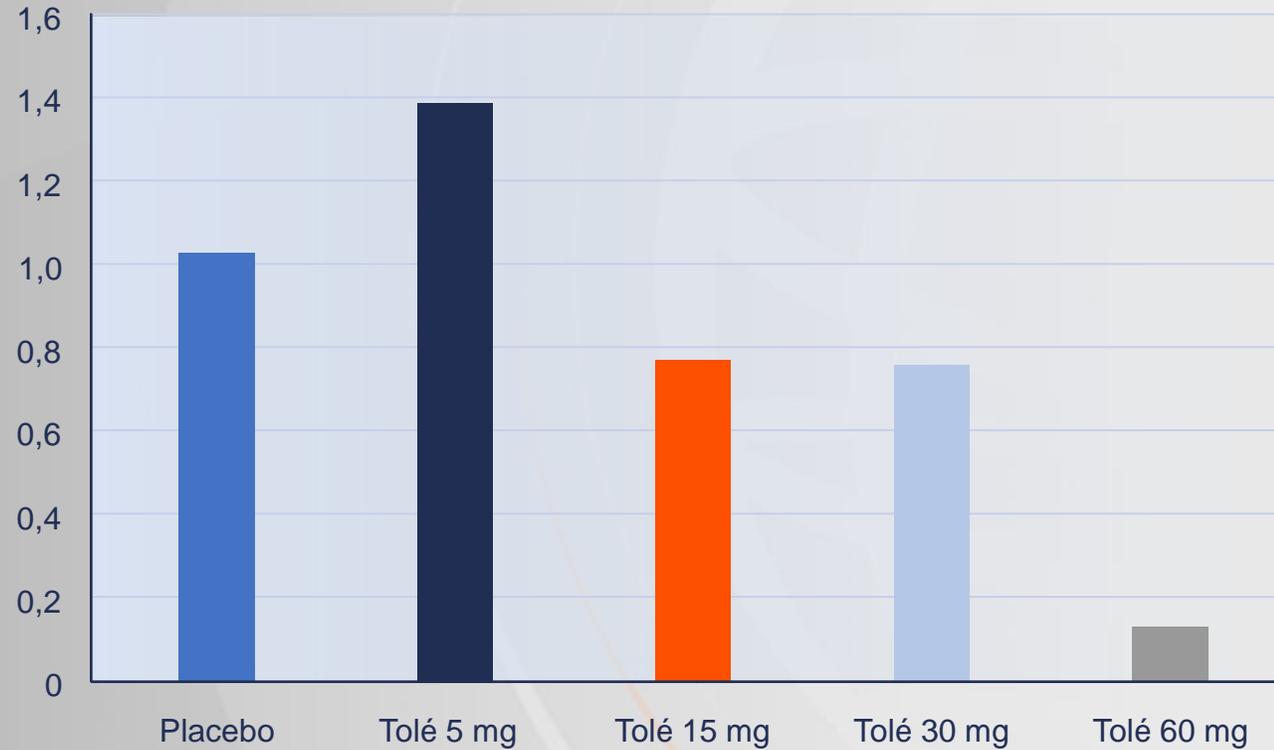


- Essai randomisé de phase IIb de 16 semaines
- Sclérose en plaques récurrente
- Principal critère d'évaluation :
  - Nombre de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium après 12 semaines de tolébrutinib (cohorte 1, semaine 12 ; cohorte 2, semaine 16) par rapport au placebo appliqué à la semaine 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
<b>Sévère</b>	0 %	0 %	0 %	3 %
<b>Interruption</b>	0 %	0 %	0 %	0 %
<b>Les plus fréquents</b>	Infection des voies respiratoires supérieures et œdème périphérique	Céphalées	Douleurs au dos	Céphalées

Deux essais de phase III, GEMINI 1 et 2 (NCT04410978<sup>2</sup> et NCT04410991<sup>3</sup>) 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
<b>NCT04586023<sup>1</sup></b>	III	Sclérose en plaques récurrente	Fénébrutinib vs tériflunomide vs placebo	Octobre 2025
<b>NCT04586010<sup>2</sup></b>	III	Sclérose en plaques récurrente	Fénébrutinib vs tériflunomide vs placebo	Décembre 2025
<b>NCT04544449<sup>3</sup></b>	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
<b>NCT05147220<sup>1</sup></b>	III	Sclérose en plaques récurrente	Rémibrutinib vs tériflunomide	Octobre 2025
<b>NCT05156281<sup>2</sup></b>	III	Sclérose en plaques récurrente	Rémibrutinib vs tériflunomide	Octobre 2025
<b>NCT04711148<sup>3</sup></b>	II	Sclérose en plaques récurrente-rémittente	Orélabrutinib vs placebo	Juillet 2023

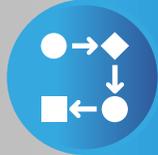
BTK, tyrosine kinase de Bruton.

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 cytokines<sup>1</sup>



Évobrutinib et tolébrutinib :

- Les résultats de phase II<sup>2,3</sup> et les études de phase III sont en cours<sup>4-7</sup>

Fénébrutinib, relabrutinib, rémibrutinib et orélabrutinib :

- Les études des phases II et III sont en cours<sup>8-13</sup>



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)

BTK, tyrosine kinase de Bruton.

1. García-Merino A. *Cells*. 2021;10:2560 ; 2. Montalban X, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:2406-17 ; 3. Reich DS, et al. *Lancet Neurol*. 2021;20:729-38 ; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04338022 ; 5. ClinicalTrials.gov. NCT04338061 ; 6. ClinicalTrials.gov. NCT04410978 ; 7. ClinicalTrials.gov. NCT04410991 ; 8. ClinicalTrials.gov. NCT04586023 ; 9. ClinicalTrials.gov. NCT04586010 ; 10. ClinicalTrials.gov. NCT04544449 ; 11. ClinicalTrials.gov. NCT05147220 ; 12. ClinicalTrials.gov. NCT05156281 ; 13. ClinicalTrials.gov. NCT04711148.

Tous les essais cliniques sont consultables par le biais du numéro NCT à l'adresse [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).