

# SEP progressives : Présentation générale et point de vue du rééducateur

*Journée Rhônealpine d'Information sur la SEP - Samedi 19 novembre 2022*

**Dr Laurence Gignoux**

Neurologue Réseau Rhône-Alpes SEP

**Dr Marie Caroline Pouget**

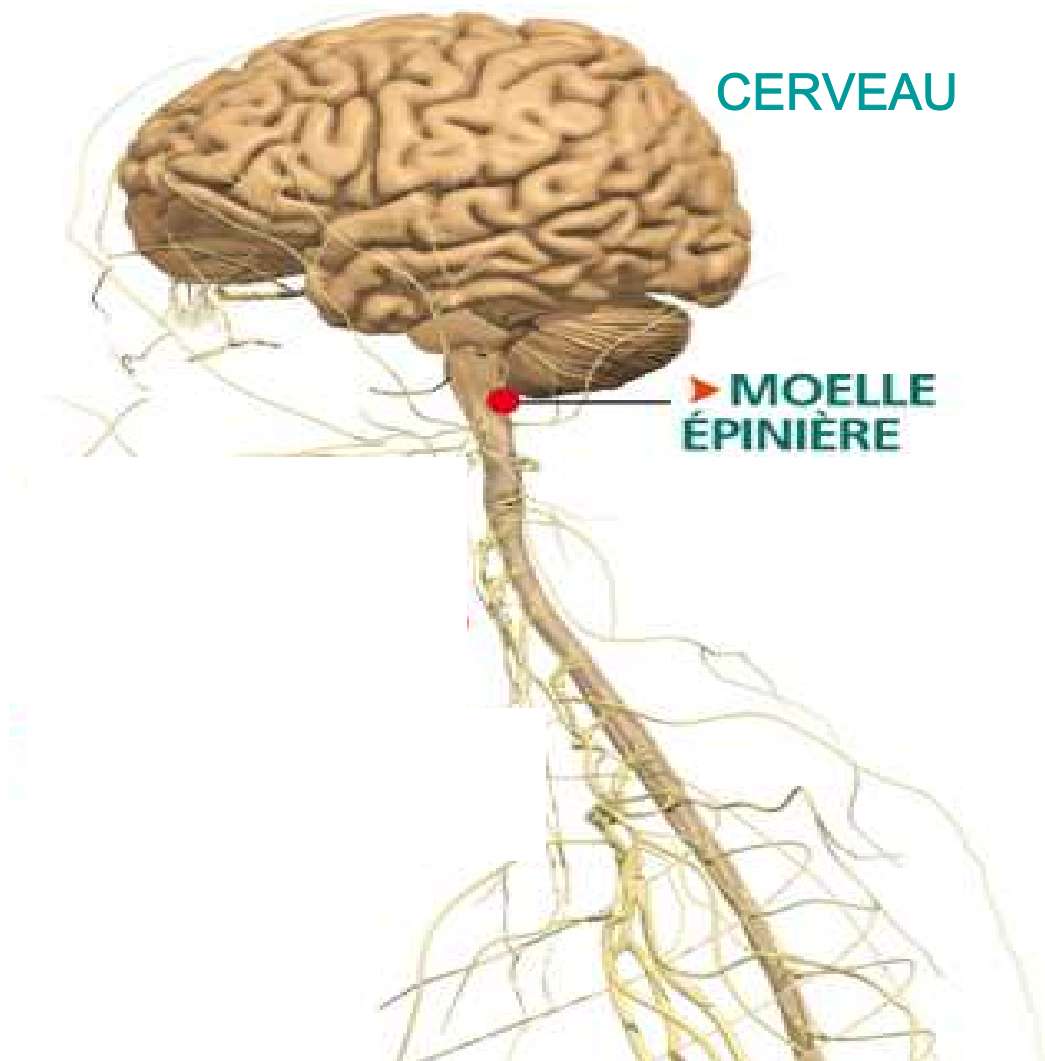
Médecin rééducateur

Hôpital Henry Gabrielle et Réseau Rhône-Alpes SEP

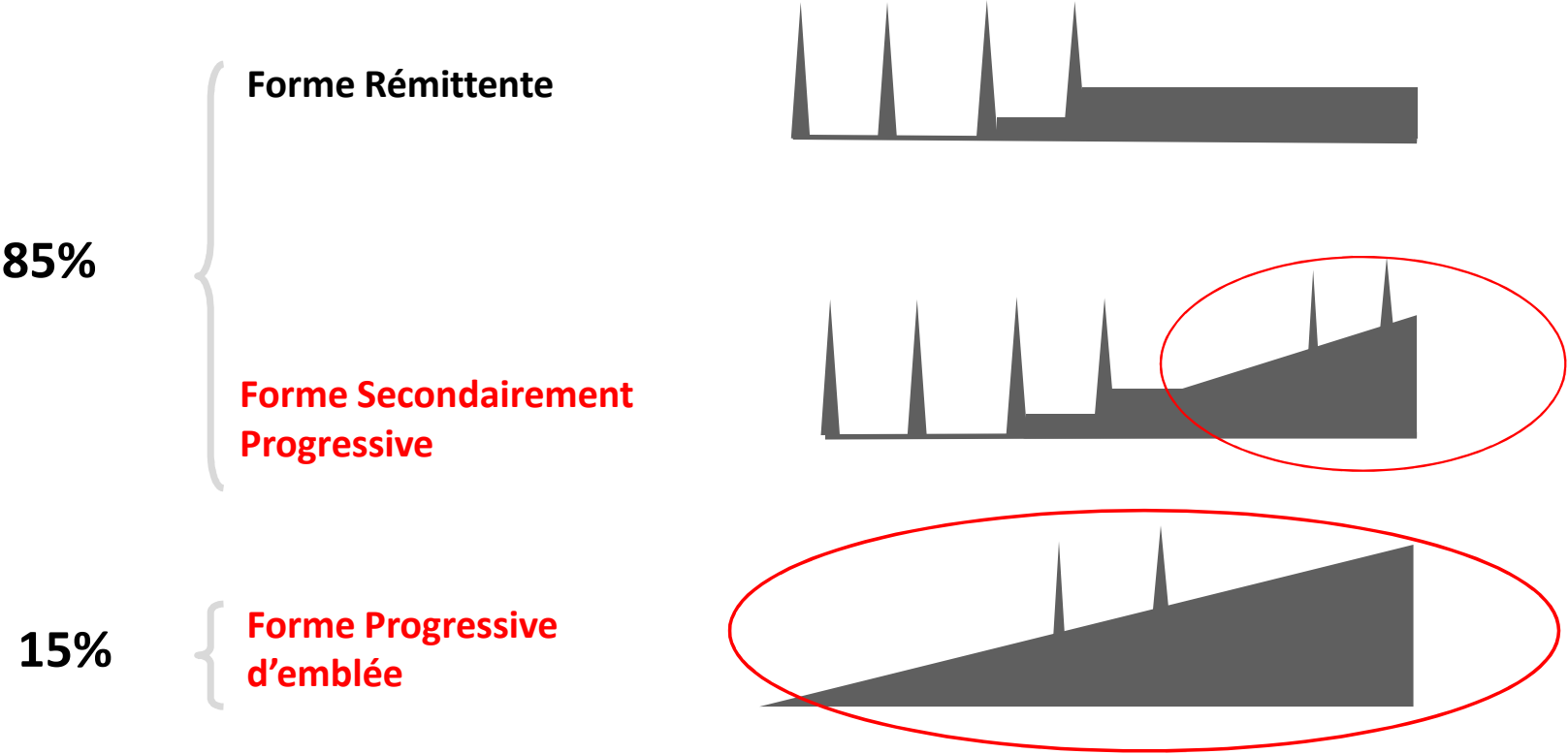


## Définition : Sclérose En Plaques

**Maladie  
Démyélinisante  
Inflammatoire  
Multifocale  
Du système nerveux central**



# Formes évolutives de la SEP

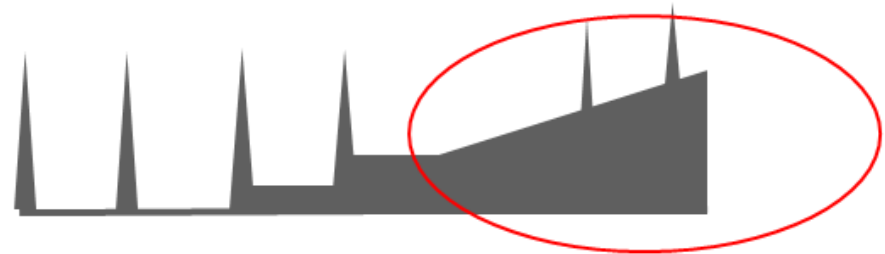


## Définitions

- **Forme secondairement progressive (SP) :**  
Début par poussée (s) puis installation progressive de symptômes neurologiques

**La progression** = Aggravation continue des symptômes sur une période d'au moins 6 mois, indépendamment des poussées.

## Diagnostic Difficile



## ➤ Histoire classique d'une SEP Secondairement Progressive :

### Femme

#### Début de la maladie vers 25 ans

3 poussées en 10 ans :

- une névrite optique 1 mois, bonne récupération
- une poussée avec troubles sensitifs des deux jambes en post-partum qui récupère bien
- une poussée avec séquelles : paresthésie d'une jambe et tr urinaire

Puis impossible de courir vers 40 ans

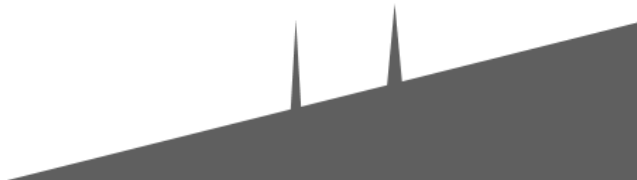
Vers 45 ans, le pied butte à la marche au bout d'1 km

Sans traitement de fond, 50 % environ des patients ayant débuté par des poussées deviennent progressif 20 ans après le début de la SEP rémittente.

➤ **Forme progressive primaire (PP) :**

**Installation d'emblée progressive sans  
poussée de symptômes neurologiques**

Autant d'homme que de femme  
Début en général après 40 ans



## **DEFINITION : CRITÈRES DE McDONALD 2017**

### **SEP PROGRESSIVE D'EMBLÉE**

- **$\geq 1$  an de progression du handicap en dehors de poussée**

**Et 2 des 3 critères suivants :**

- $\geq 1$  plaque à l'IRM cérébrale dans une localisation caractéristique de la SEP (périventriculaire, corticale, ou soustentorielle)
- $\geq 2$  plaques à l'IRM de la moelle épinière
- Inflammation LCR à la ponction lombaire

➤ **Histoire classique d'une SEP progressive d'emblée :**

55 ans

Apparition lente et insidieuse sur plusieurs années  
d'un trouble de la marche et/ou de l'équilibre

Accompagné de troubles urinaires

Avec petits troubles de concentration et fatigue

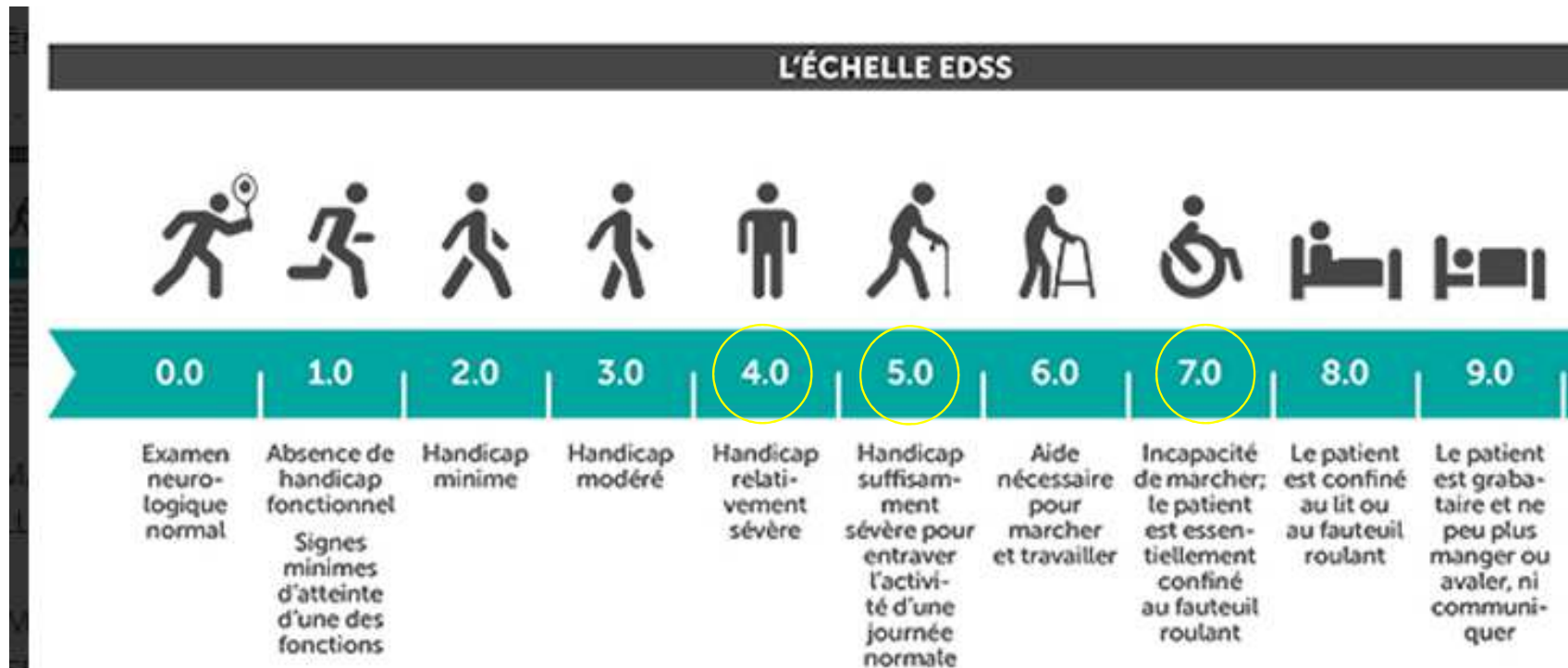
## Une SEP progressive est dite active si :

- **Cliniquement** : poussée surajoutée à la progression

Et/ou

- **Radiologiquement** : survenue de lésions T1 prenant le contraste (gadolinium +) ou de nouvelles lésions hyperintenses T2

# Evaluation : Echelle EDSS



## Autres moyens d'évaluer le handicap :

- Evaluation sphincters par BUD (Bilan urodynamique)
- Evaluer la douleur
- Evaluer l'habilité manuelle (9HPT)
- Echelle de fatigue
- Echelle de QDV (qualité de vie)

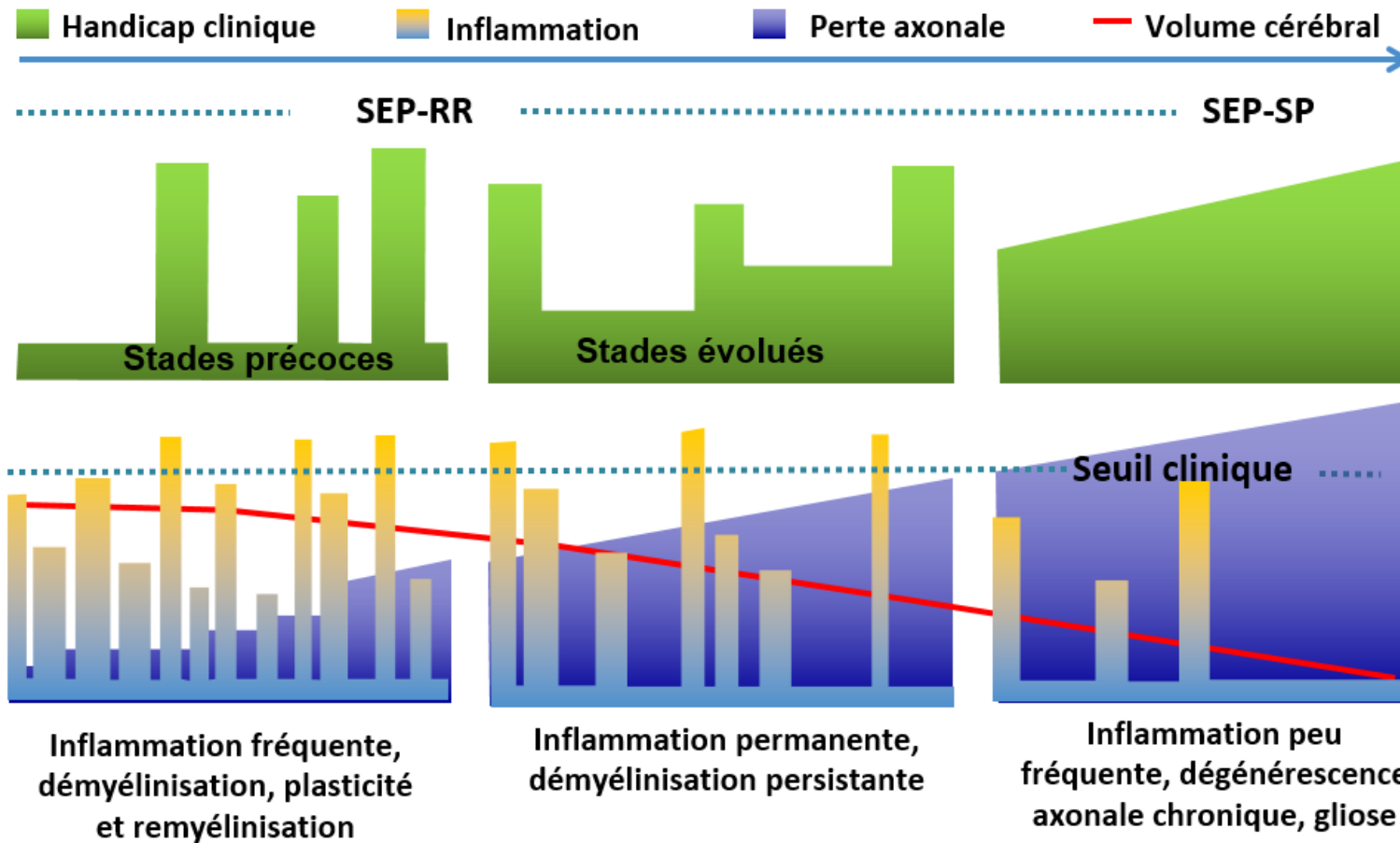
# Evaluation neuropsychologique

BNP = Bilan neuropsychologique

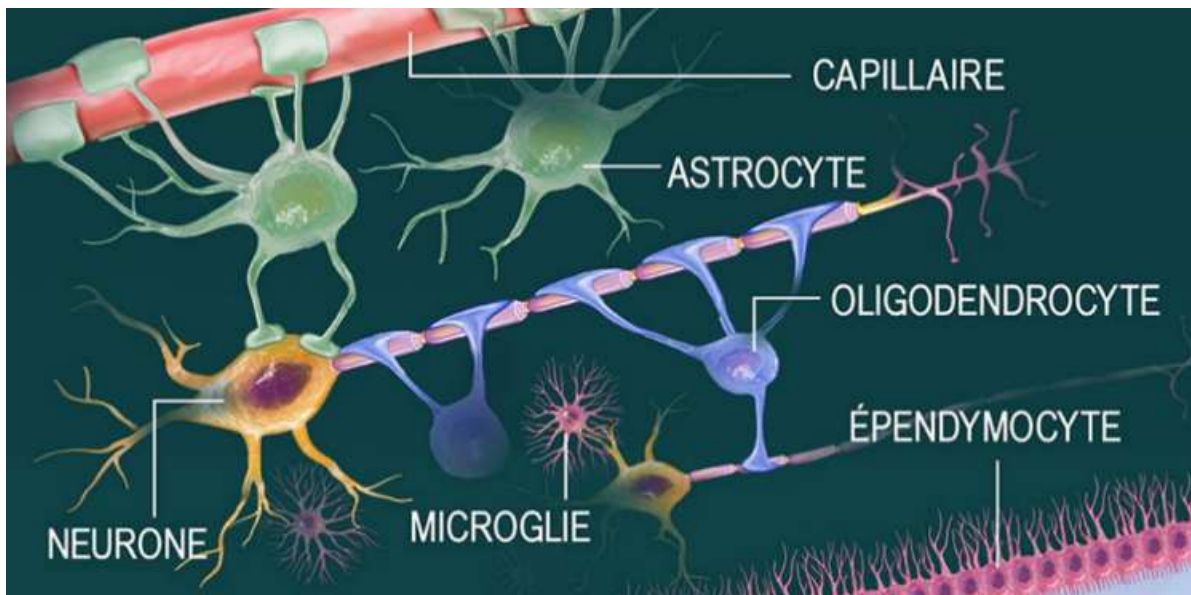
## Ralentissement de la vitesse de traitement de l'information

- Difficultés de récupération en mémoire
- Fonctions exécutives: Attention, concentration, double tâche, planification
- Apathie (perte d'initiative)
- Distractibilité
- Persévérance

# Physiopathologie de la SEP

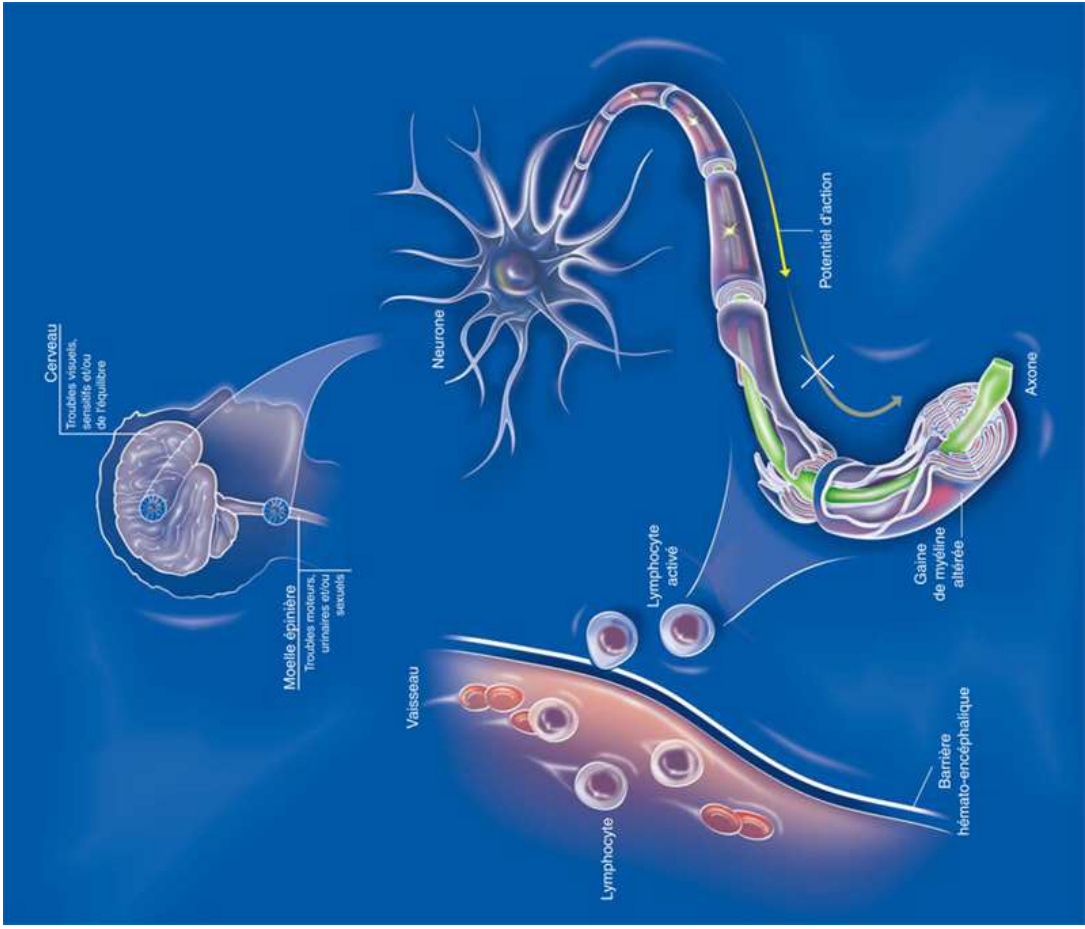


# Physiopathologie de la SEP

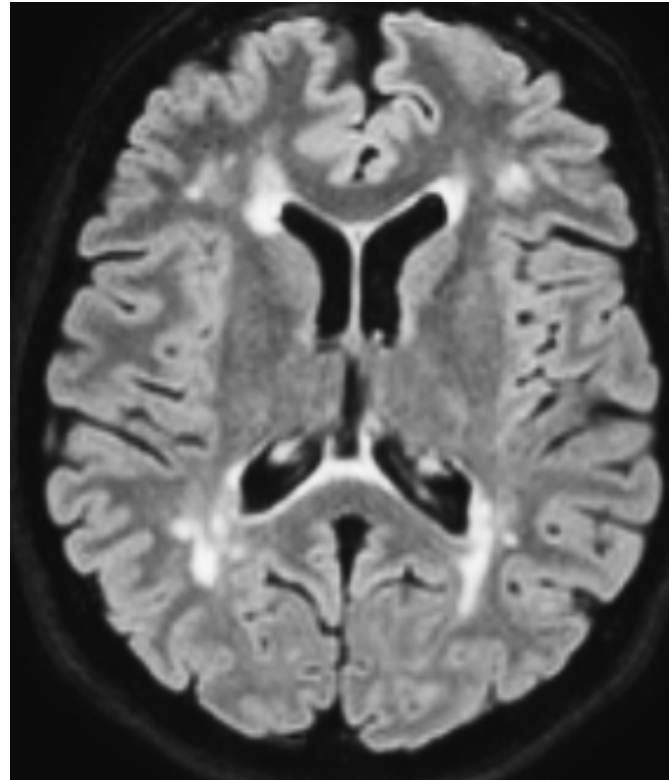
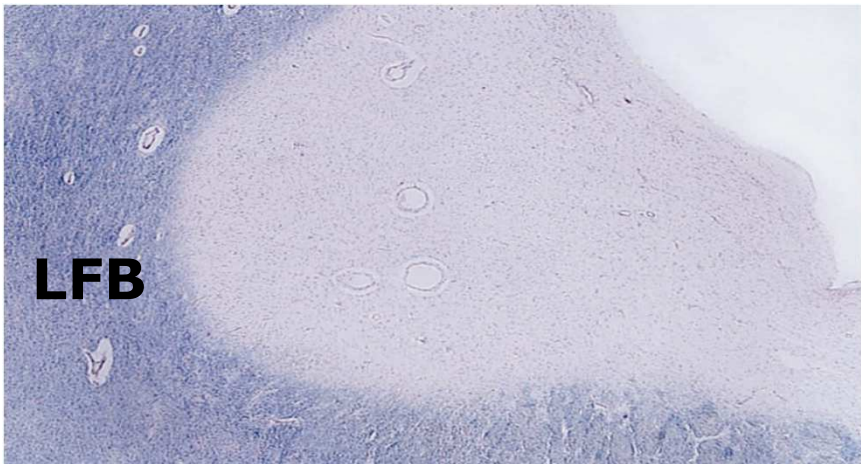


30% de neurones

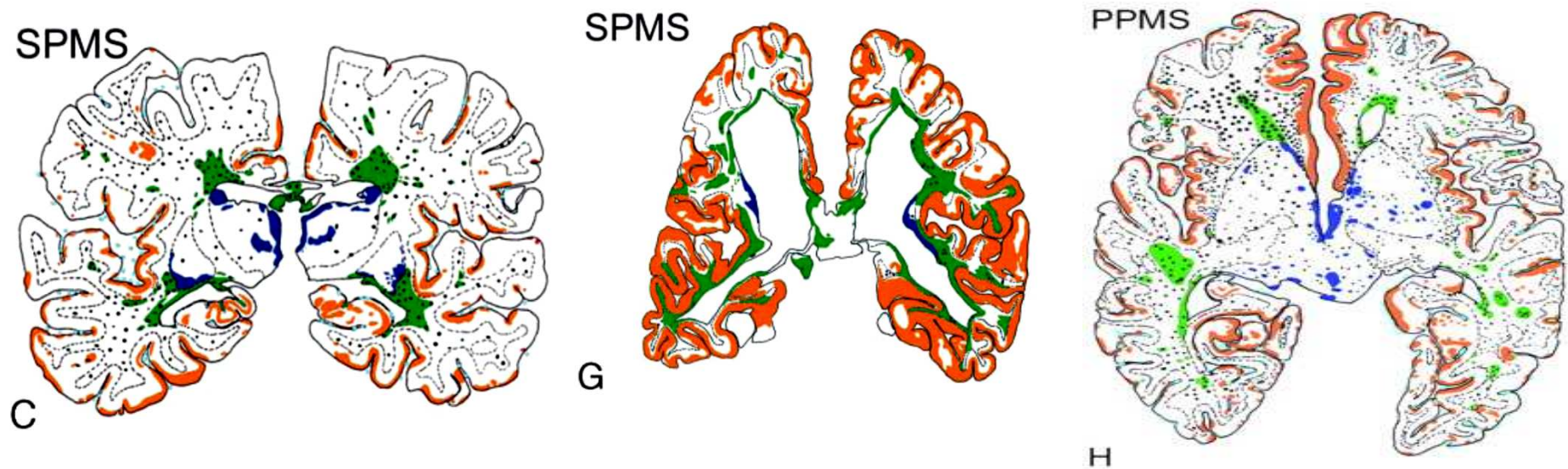
70% de tissu glial:  
astrocytes, microglie,  
oligodendrocytes,  
cellules épendymaires



# Inflammation focale :



# Inflammation diffuse

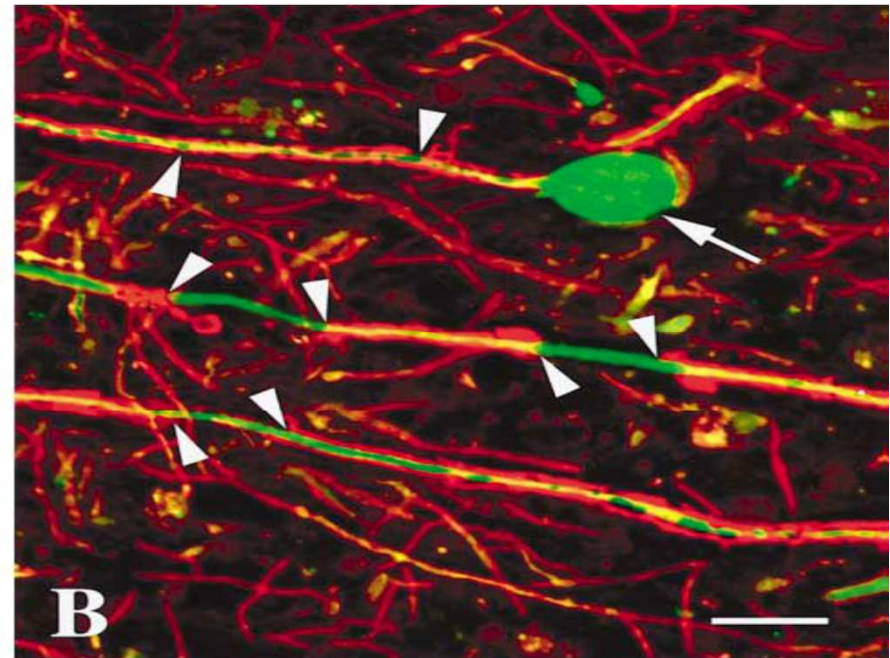
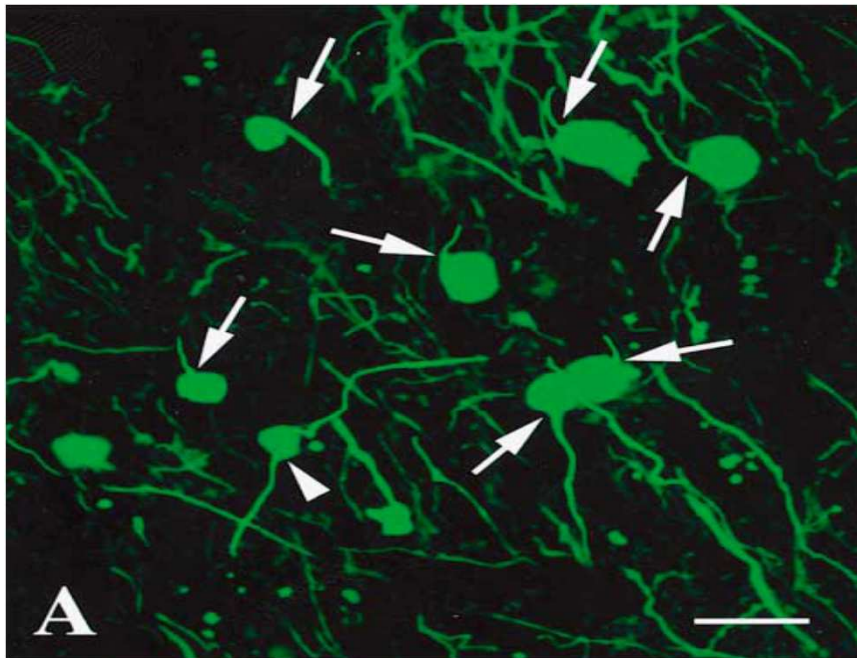


Phase progressive de la SEP : l'atteinte axonale diffuse est corrélée à une **inflammation diffuse**

# Neurodégénérescence :

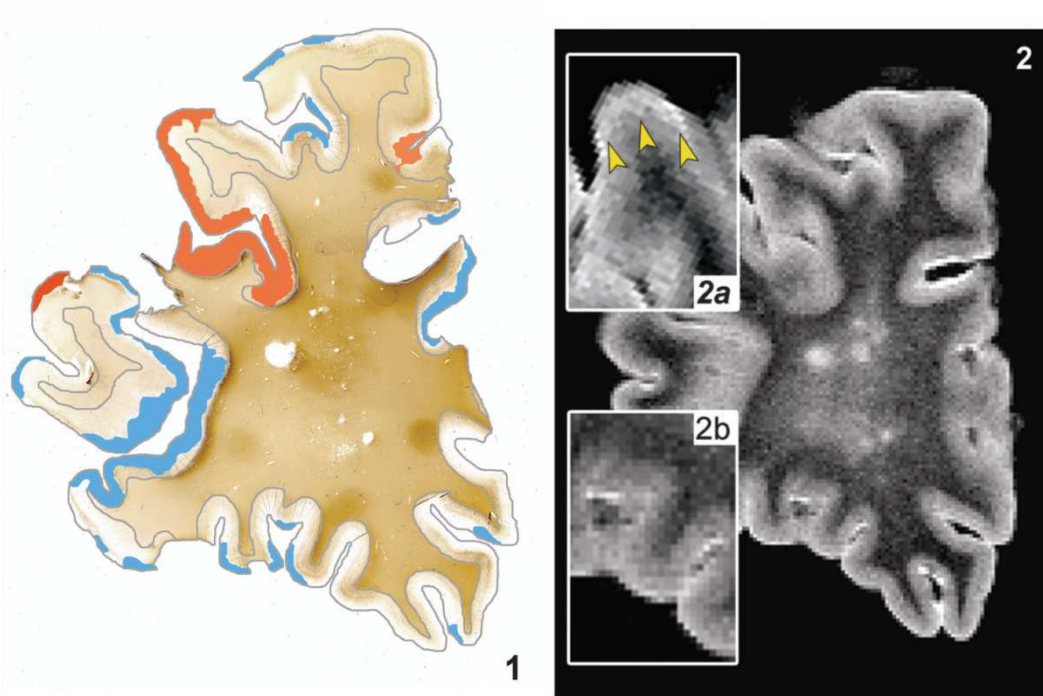
Depuis fin des 1990's : **atteinte axonale**

**Atteinte diffuse de la substance blanche**



*Trapp et al., 1998*

# Lésions du cortex cérébral



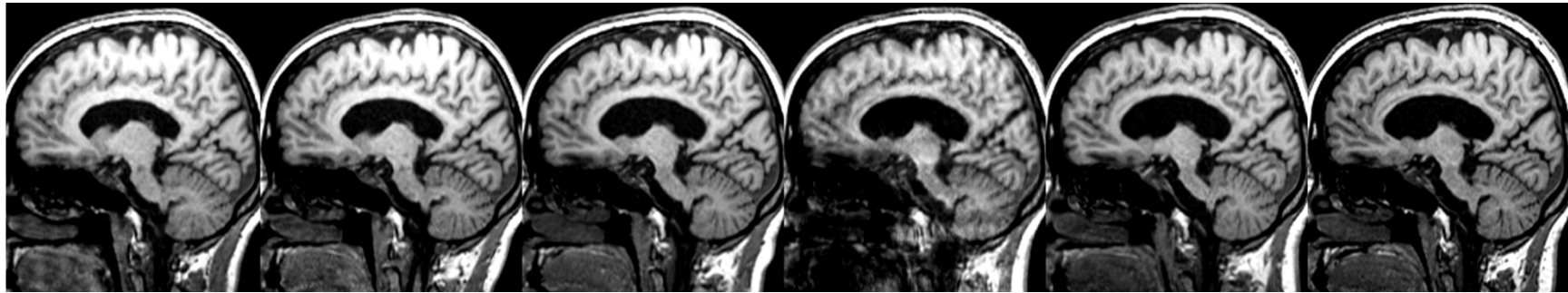
Lésions corticales

Très fréquentes et très étendues dans les formes chroniques

Différents types de lésions corticales, thalamus,

Très difficile à visualiser

# Atrophie cérébrale

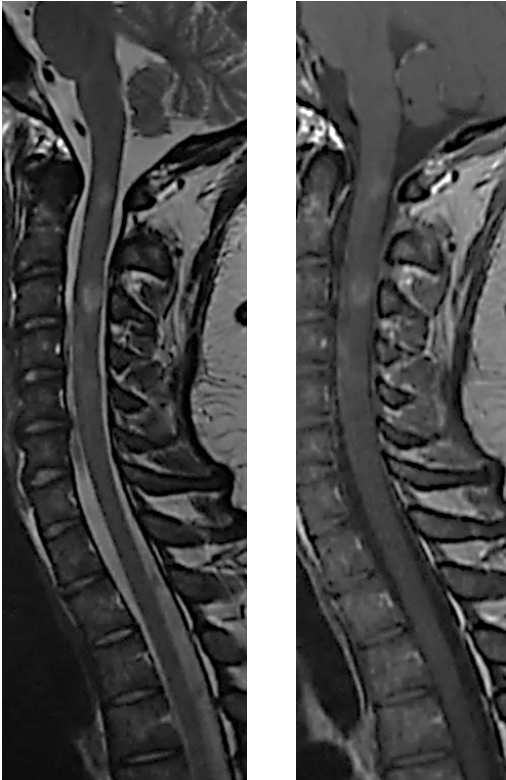


**Présente à tous les stades** de la SEP, dès le début clinique CIS, dès RIS

Valeurs de l'atrophie cérébrale globale annuelle **RIS -0,6 % / CIS -0,8% / RR -0,6% à -1,3%**  
**SP -0,6% à -0,8% / PP -0,8% à -1,3%**

Témoins < -0,3%

## MOELLE ÉPINIÈRE : Inflammation et atrophie



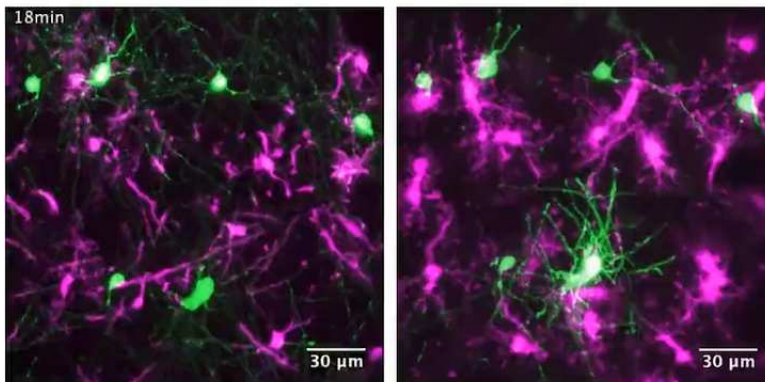
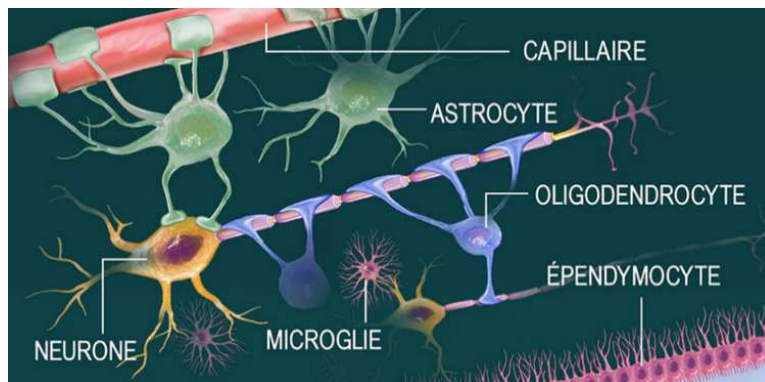
## Pourquoi mon IRM est stable alors que je marche moins bien ?

- Variations sur séquelles
- Uhthoff
  
- Regarder le cerveau **ET** la moelle épinière
- Atrophie notamment médullaire
- Limite de détection IRM/IRM recherche : inflammation diffuse, lésions corticales ?

## Quels traitements de fond ?

- **SEP Secondairement Progressive** : discussion de maintenir le traitement de fond pour éviter les poussées, si active → AC anti CD20,
- **SEP Primaire Progressive** : Pas de traitement validé dans AMM, discussion au cas par cas selon âge, IRM, examen neurologique
- **Essais thérapeutiques**

# 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**

# Traitement « neuroprotecteur »

### MS-STAT - Simvastatine

Étude de phase II, randomisée, double aveugle, versus placebo

	Placebo (n = 70)	Simvastatine (n = 70)	Différence en moyenne	IC <sub>95</sub>
Variation du volume cérébral global (% par an)				
Taux moyen (SD)	0,584 (0,498)	0,288 (0,521)	-0,254	-0,422 à -0,087

● Groupe placebo ● Groupe simvastatine

Changement du volume de la SB (% par an)

0-12 mois 12-25 mois 0-25 mois  
Chataway et al., Lancet 2014

- Effet positif sur l'atrophie cérébrale
- Effet indépendant de l'effet hypocholestérolémiant

### MS-STAT 2

Eshaghi et al., PNAS 2019

6 years

La simvastatine pourra-t-elle ralentir la progression ?

1 180 patients recrutés de forme SEP-SP

→ Résultats attendus pour 2023

### RENEW – Opicinumab0

Étude de phase II, randomisée, double aveugle, versus placebo  
82 SEP avec NORB, 24 semaines

- Pas d'effet visuel clinique, ni sur RNFL
- Amélioration des PEV dans un sous-groupe per protocole

Cadavid et al. Lancet Neurol 2017

### SYNERGY - Opicinumab

Étude de phase II, randomisée, 4 doses, versus placebo  
418 SEP-RR/SEP-SP, 72 semaines

Réponse au traitement par opicinumab sur 72 semaines

Répondeurs (%)

Opicinumab 3 mg/kg Opicinumab 10 mg/kg Opicinumab 30 mg/kg Opicinumab 100 mg/kg Placebo

- Amélioration de l'EDSS pour les doses 10 et 30 mg/kg

Calabrisi et al. AAN 2017

Étude de phase IIb en cours

### ReBUILD - Clémastine

Étude en cross-over  
50 neuropathies optiques chroniques démyélinisantes

Latence des PEV (ms)

0 1 2 3 4 5 Mois

□ E1 □ E2  
— G1 — G2

p = 0,0048

- Pas d'effet visuel clinique
- Amélioration des PEV

Green et al., Lancet 2017

### SPRINT-MS - Ibudilast

Étude de phase II, randomisée, versus IFN ou AG  
255 SEP-PP/SEP-SP

Changement de la Brain Parenchymal Fraction

0,03 0,02 0,01 0,00 -0,01

— Placebo — Ibudilast

p = 0,04

Inclusion 24 48 72 96 Semaines

- 48 % de réduction de l'atrophie cérébrale

Fox et al., NEJM 2018

# SEP secondairement progressive : Quand arrêter le traitement de fond ?



Arrêt des traitements de fond à visée immunologique chez les patients de plus de 50 ans ayant une sclérose en plaques secondairement progressive



Cette étude s'adresse à des patients diagnostiqués SEP-SP, sous traitement immunologique stable depuis au moins 3 ans et pour lesquels se pose la question du maintien thérapeutique.

Promoteur



Investigateur coordonnateur  
Dr. Anne KERBRAT  
[anne.kerbrat@chu-rennes.fr](mailto:anne.kerbrat@chu-rennes.fr)

Centre  
Neurologie  
Université de Rennes

Soutien du Réseau de recherche clinique FCRIN4MS

FCRIN4MS

01 42 16 57 77 | [yanica.mathieu@inserm.fr](mailto:yanica.mathieu@inserm.fr)

Étude comparative, prospective, multicentrique, randomisée, avec évaluateur en aveugle, comprenant 2 groupes parallèles

250 patients seront inclus dans cette étude.

Période d'inclusion : 36 mois → 24/01/2022

Durée de l'étude pour le patient : 30 mois

### Objectif principal

Démontrer la non-infériorité de l'arrêt des traitements de fond à visée immunologique comparé à la poursuite de ces traitements, sur la progression du handicap à 2 ans (Score EDSS), chez des patients de plus de 50 ans ayant une forme « non active » de SEP SP depuis au moins 3 ans.

### Bénéfices de la recherche

Pour le patient :

- Le développement d'une « médecine basée sur la preuve scientifique » et d'une stratégie thérapeutique personnalisée pour les patients ayant une SEP secondairement progressive non active.
- Une amélioration de la qualité de vie grâce à la suppression des contraintes et des effets secondaires liés aux traitements.

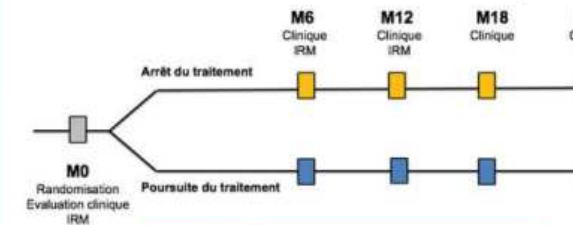
Pour la collectivité, le bénéfice potentiel est une optimisation des coûts de prise en charge des patients.

### Critères d'inclusion

- Patients ≥ 50 ans, ayant une SEP SP depuis au moins 3 ans
- Traitement de fond de la SEP à visée immunologique depuis au moins 3 ans  
(interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil).
- Les patients avec le même traitement de fond ou des traitements successifs pendant 3 ans peuvent être inclus, si le dernier traitement a été débuté il y a au moins un an.
- Pas d'activité inflammatoire focale depuis au moins 3 ans (pas de poussée clinique et pas de prise de contraste après injection de gadolinium sur une IRM)
- EDSS ≥ 3

### Critères de non-inclusion

- Patients traités par mitoxantrone, alemtuzumab, dans les 3 ans précédant l'inclusion
- Patients traités par rituximab, ocrelizumab ou natalizumab dans l'année précédant l'inclusion



## ➤ **Diminuer le risque de passage en forme secondairement progressive**

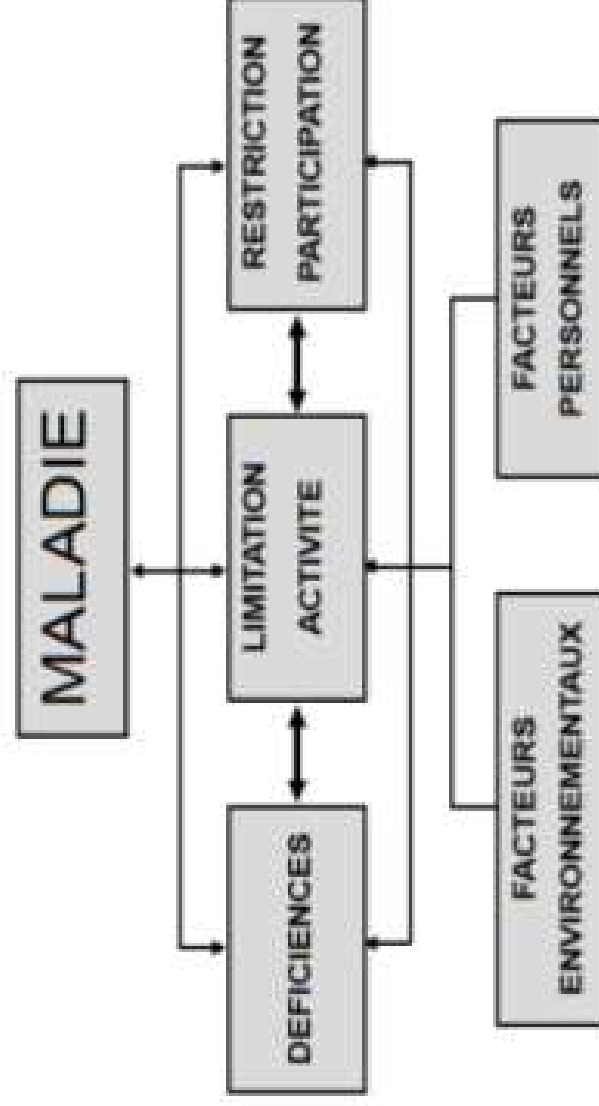
Traitement Précoce les formes rémittentes +++  
Traitements de fond de haute efficacité

## ➤ **Comment diminuer la progression des symptômes ?**

- Traitement de fond à discuter pour formes SP
- Arrêt du tabac
- Supplémentation vit D
- Activités physiques
- Traitements symptomatiques et rééducation

**Et vous, qu'est ce qui  
vous gêne?**

## Le modèle : la Classification Internationale Fonctionnement



O.M.S. 2001 – U.E. 2002 – R.F. Loi du 11/02/2005

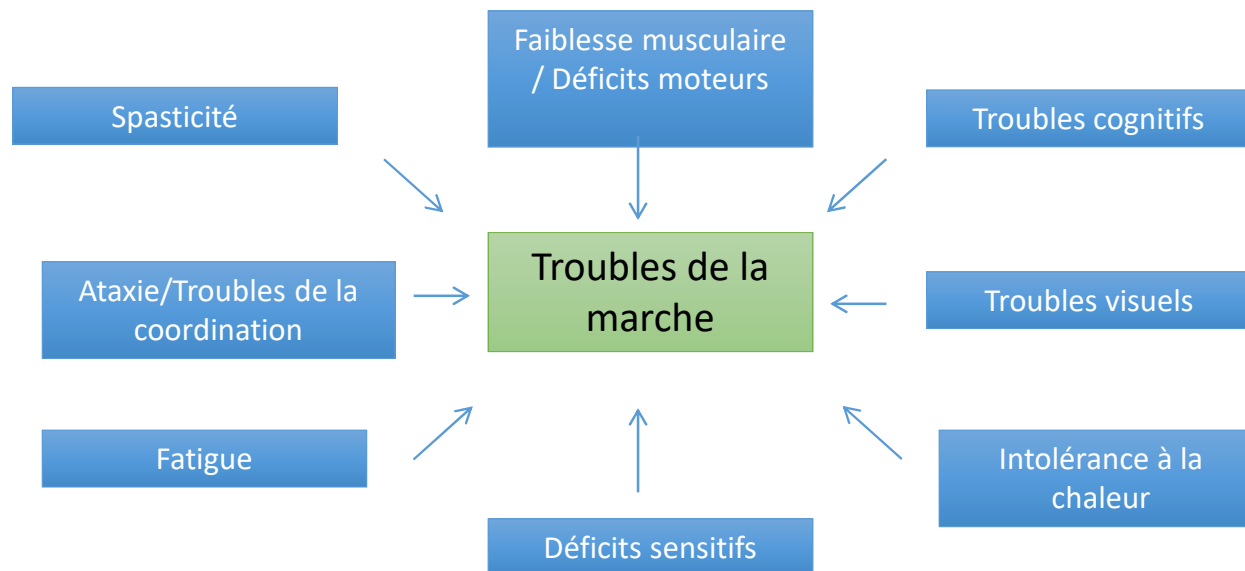


Déficiences	Limitations d'activité	Restrictions de participation
<ul style="list-style-type: none"><li>- motrices</li><li>- sensibles</li><li>- équilibre</li><li>- visuelles</li><li>- troubles neuro-périnéaux</li><li>- cognitives</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Trouble de la marche</li><li>- Troubles des préhensions</li><li>- Troubles de la déglutition</li><li>- Fatigue</li><li>- Troubles de la mémoire et attentionnels</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Absence de sortie ou de loisirs</li><li>- Difficultés professionnelles</li><li>- Difficultés familiales</li></ul>

# Troubles de la marche



- Peuvent être liés à des déficiences motrices, sensibles, de l'équilibre, spasticité, visuelles
- **Évaluation des déficiences** (examen neurologique, examen de la marche AQM)



# Troubles de la marche : Prise en charge



- **Kinésithérapie**
- **Activités physiques**
- Traitements médicamenteux si besoin de la **spasticité** (Baclofène, dantrolène, toxine botulique)
- Traitements des **douleurs** neuropathiques ou nociceptives
- Consultation d'**appareillage** (orthèse)

# L'activité physique



- L'activité physique est nécessaire chez les patients SEP
- Rôle sur la fatigabilité et les performances quotidiennes
- Mise en place dès les premiers stades de la maladie (Rietberg et al 2005, Molt et al 2014)
- Déconditionnement plus important des patients SEP par rapport aux autres pathologies chroniques (Molt et al 2005)
- 2 types de déconditionnement : (Isner-Horobeti et al 2015)
  - Baisse des capacités aérobies
  - Faiblesse musculaire

# L'activité physique



- Augmentation de la force musculaire (De Bolt et al 2004)
- Meilleure tolérance à l'exercice avec amélioration VO<sub>2</sub> jusqu'à 20% (O'Connel et al 2003)
- Amélioration équilibre, mobilité et qualité de vie (Tarakci et al 2013)
- Mais aussi dépression, troubles cognitifs et fatigue (Ensari et al 2014, Sosnoff et al 2013)

# L'activité physique



- Aucune activité n'est interdite !!!
- Les contre indications sont les mêmes que pour la population générale (cardiaque, respiratoire articulaire....)
- Choisir une activité que l'on aime et que l'on fera!!!
- Le faire en famille ou avec des amis cela permet de maintenir un lien social et familial fort
- Le réentraînement à l'effort : travail d'endurance (vélo, marche nordique, course, natation...)
- Le renforcement musculaire contre résistance (musclation, gym assise, debout ou couchée...)

# L'activité physique



- **La faiblesse musculaire** : l'activité physique ne permet pas de récupérer d'un déficit neurologique mais permet de mieux utiliser les fonctions présentes
- **La posture** : renforcement musculaire profond type gym pilate debout couchée ou assise
- **La spasticité** : les étirements, yoga, tai chi
- **L'équilibre** : travail de coordination de marche d'endurance et de renforcement

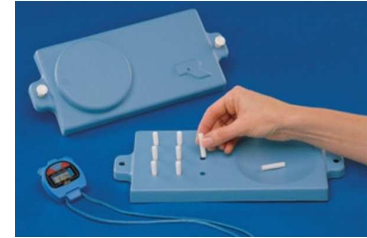


# La kinésithérapie

- En libéral principalement
- Souvent de façon précoce
- Aide à la reprise d'activité physique
- Travail plus spécifique sur la spasticité avec des étirements, limite les complications articulaires avec des mobilisation, travail de l'équilibre, renforcement musculaire, travail respiratoire



# Troubles des préhensions



- En lien avec des déficiences motrices, sensibles, de la coordination
- Évaluation en ergothérapie
- Prise en charge en ergothérapie et en kinésithérapie
- Mise en place d'aides techniques (couverts adaptés, adaptation du poste informatique, aides pour la toilette-l'habillement)

# Troubles de la déglutition



- Évaluation en orthophonie +/- réalisation d'un radiocinéma
- Adaptation de l'alimentation
- Rééducation en orthophonie

# Fatigue



- Evaluation avec échelle E MIF SEP
- Définir et expliquer la fatigue (fatigue symptôme, fatigabilité, manque d'endurance)
- Activité physique: travail d'endurance, apprendre à connaître ses limites
- Prise en charge en groupe ou individuel avec un psychologue ou en ergothérapie, en neuro-psychologie pour définir les situations difficiles et les possibilités d'adaptation et d'organisation



# Troubles de mémoire et attentionnels



- Expliquer définir et comprendre
- Réalisation d'un bilan neuropsychologique
- Prise en charge en orthophonie, neuropsychologie, ergothérapie
- Remédiation cognitive
- Adaptation et trouver des aides au quotidien

## Troubles neuro-périnéaux

- Évaluation en consultation neuro-urologique des troubles urinaires, du transit et sexuels
- Examens complémentaires (échographie, débitmétrie, BUD)
- Prise en charge adaptée : traitements médicamenteux, stimulation trans-cutanée, auto-sondages, chirurgie si besoin)

# Organiser la prise en charge

- intérêt des programmes libéraux d'entretien et de rééducation ++ (Rietberg et al, 2005; Khan et al, 2007)
- intérêt de la MPR en institution ++
- approches multidisciplinaires et coordonnée médicalement
- Hospitalisation complète ou hôpital de jour
- conseillés lors de majoration des incapacités ou de dégradation fonctionnelle récente
- proposés avec objectifs spécifiques préalablement expliqués au patient et à son entourage
- amélioration à moyen et long terme : des capacités fonctionnelles, du degré de participation, de la qualité de vie
- pas de démonstration de supériorité d'une technique / à une autre



© CanStockPhoto.com - cso79626261

## En somme

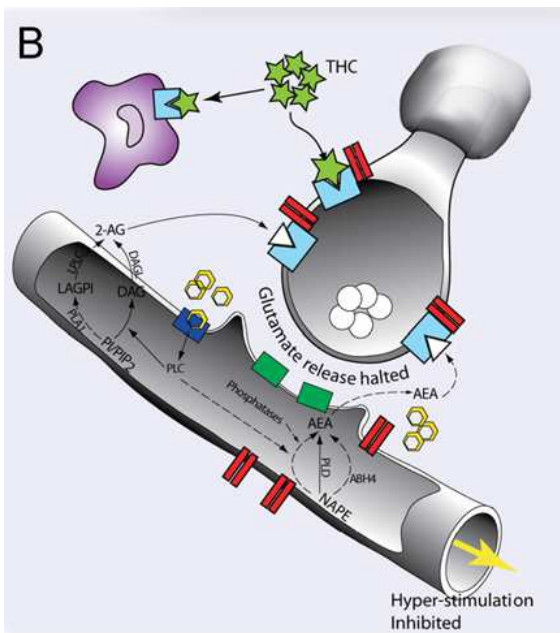
- L'enjeu est de **maintenir le maximum d'autonomie**
- **Intérêt des aides techniques** : cannes , bâton, appareillage, scooter électriques, fauteuil roulant électrique
- Importance des aides humaines et du soutien



Qualité de vie

# Le cannabis médical

## 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**

## Expérimentation ANSM

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

**Début janvier 2021**

**1000 patients inclus / 3000 patients**

**5 Indications**

**dont 750 Spasticité dans SEP (375)**

**non SEP (375)**

Ratio variables THC / CBD

Formes : gélule, sublingual, inhalé, huiles, fleurs

# Traitements symptomatiques ++++++

- **Troubles de la marche** : kinésithérapie +++/FAMPYRA®
- **Traitement de la spasticité** : kinésithérapie +++/Médicaments per os: Lioresal®, Dantrium®, benzodiazépines... / Injection de toxine botulique / Pompe intrathécale de Baclofene
- **Traitement des douleurs et troubles sensitifs** : Tegretol®, Neurontin®, Lyrica®, Rivotril® / Laroxyl®, Cymbalta®, Antalgiques, AINS / Thermocoagulation du V / TENS / Perfusion de Kétamine (CETD)
- **Traitements de la fatigue** : Pas de traitement spécifique, Hygiène de vie, aménagement du travail..., Exercice : reconditionnement à l'effort++ / Médicaments: Mantadix®, Modiodal®, Prozac®
- **Traitements des troubles vésico-sphinctériens** : si hyperactivité vésicale : Ditropan®, Urispas®, Ceris®, Vésicare® / pour diminuer les résistances urétrales et améliorer la vidange vésicale: Xatral®, Josir®, Mecir®, Omix® / Sondages vésicaux / Toxine botulinique intra-vésicale
- **Traitements de la dysfonction intestinale** : Régime alimentaire / Laxatifs / Eductyl® / Normacol®, Microlax® / Mestinon® / Irrigation transanale PERISTEEN® / Rééducation ano-périnéale, techniques de biofeedback / Massages abdominaux
- **Troubles cognitifs et psychologiques** : Accompagnement psychologique voire psychiatrique / Médicaments / Remédiation cognitive
- **Traitements des troubles sexuels** : Viagra®, Cialis®, Levitra® / Edex®, Caverject / Troubles de la lubrification vaginale: traitements locaux

## Le Réseau Rhône-Alpes SEP remercie : les associations pour leur participation



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

