

SEP progressives

Dr Françoise DURAND-DUBIEF

*Service de Sclérose en plaques, pathologie de la myéline et inflammation
Centre de Ressources et de Compétences SEP
Hôpital Neurologique de LYON*

Dr Laurence GIGNOUX

*Neurologue coordinatrice du Réseau Rhône-Alpes SEP
Neurologue libérale Lyon*



Déclarations de liens d'intérêts

F Durand-Dubief déclare des liens d'intérêt avec les laboratoires Novartis, Merck Serono, Sanofi Aventis.

L Gignoux déclare des liens d'intérêt avec les laboratoires Janssen, Biogen, Genzyme, Novartis et Merck

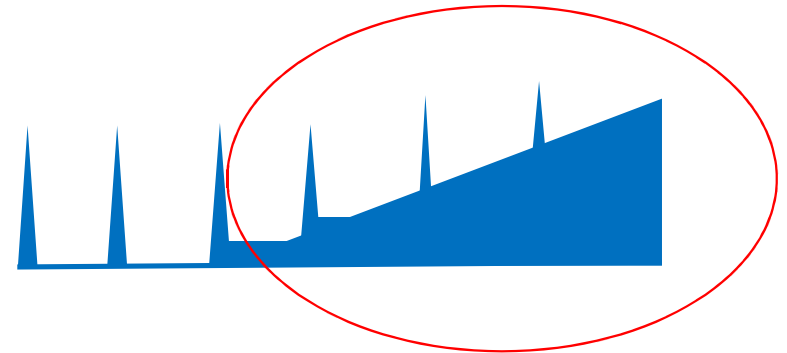
Différentes formes évolutives de SEP

85%

Forme récurrente – rémittente
RR

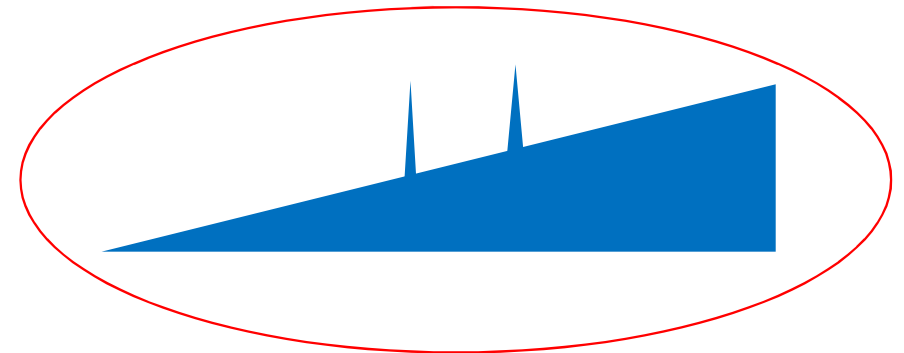


Forme secondairement progressive
SP



15%

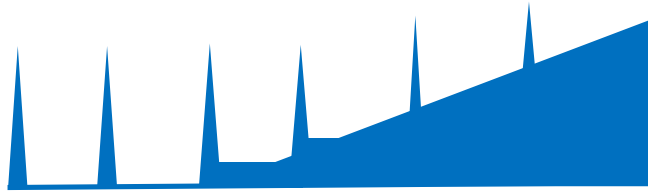
Forme progressive d'emblée
PP



Progression et clinique

Détection de la progression

Forme secondairement progressive



- Pas de définition standardisée : aggravation continue sur plus de 6 mois sans poussée surajoutée
- Difficulté à détecter et à affirmer
- EDSS peu sensible et peu adapté

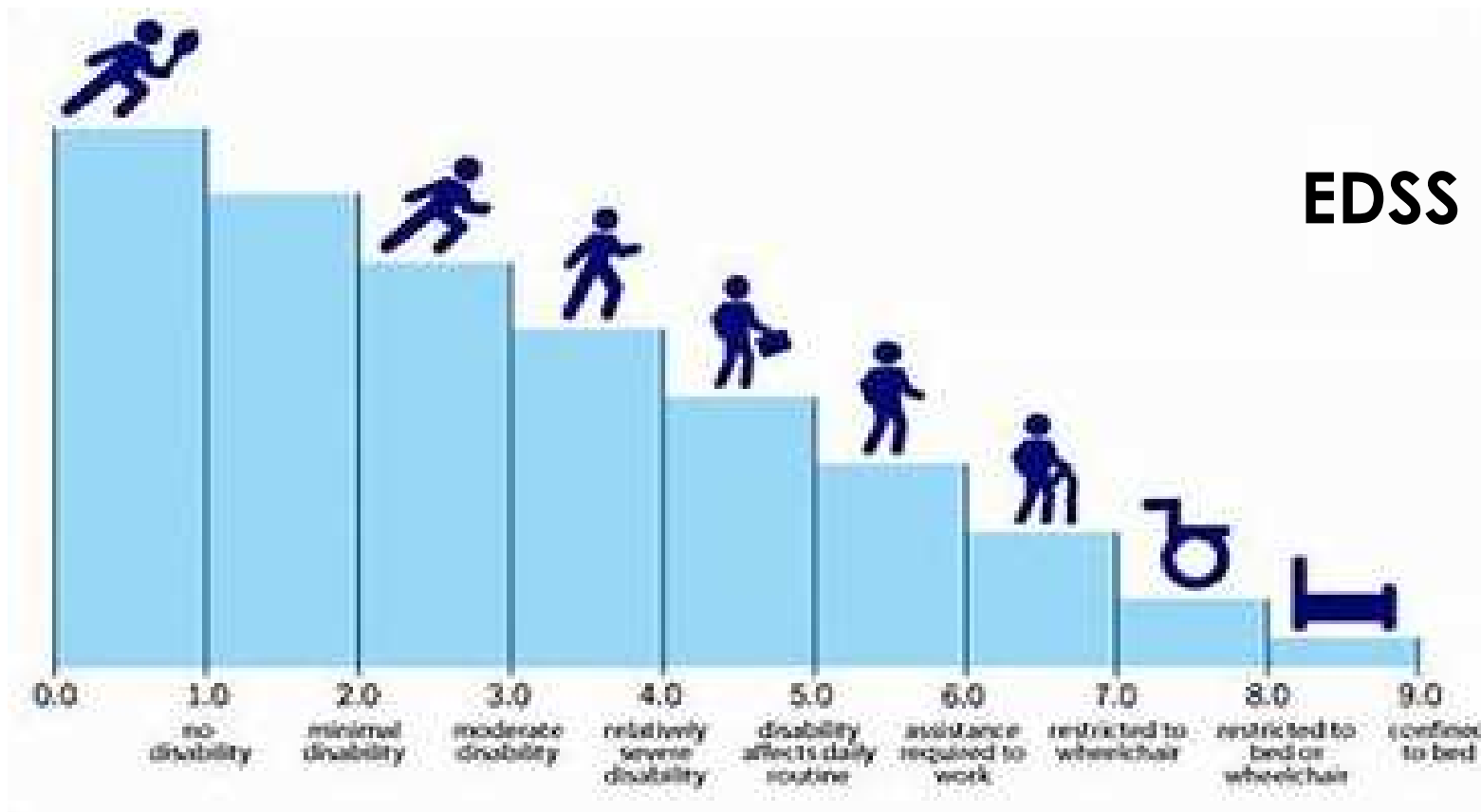
Forme d'emblée progressive



- Progression clinique > 1 an

Progression et clinique

Echelles



Progression et clinique

Tests

- Echelle de **fatigue**
- Evaluation **sphincter** par BUD (Bilan urodynamique)
- Evaluer la **douleur** (EVA 0 à 10)
- Evaluer l'**habilité manuelle**(9HPT)
- Bilan **neuropsychologique** : Concentration, distractibilité, double tache, flexibilité mentale, apathie

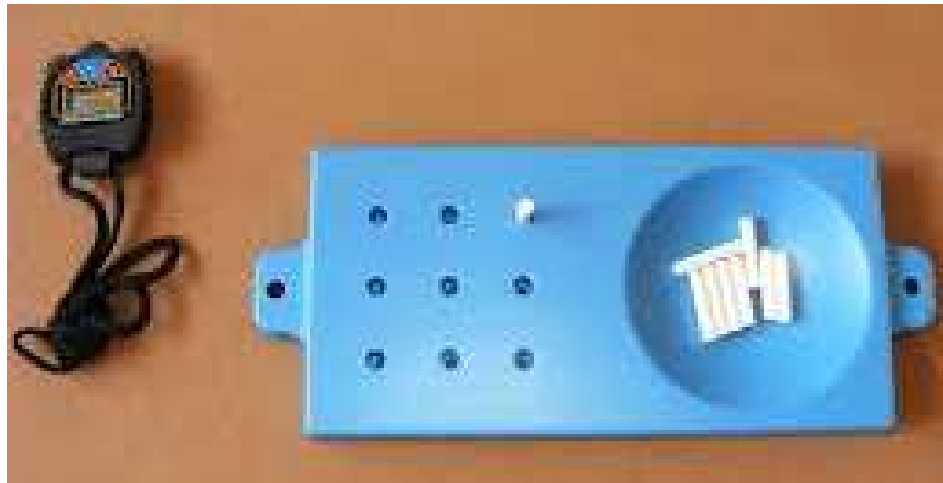
Progression et clinique

Tests



Temps de marche de 6 mn

25FW



9HPT

(+	Γ	-	>	+)	±	
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(+	Γ	-	>	+)	±										
Γ	>	(+	-	>	Γ	(+	>	±	Γ	-)				
Γ	-	+)	(-	+	Γ)	-	+	±	-	Γ	+			
+	Γ	-	(>	Γ	(-	>	+	±)	-	>	Γ			
±	-)	-	>	+	Γ	-	+	-	+	±	+)	(
>	±	+	+	-	>	Γ	±	(+	+	-	>)	Γ			
+)	+	±	-	+)	-	(±	+	(Γ	-	>			
-	+	(>	Γ	+	(>	±	+	-	-	Γ)	±			

SDMT (ou CSCT)

Progression et clinique

Objets connectés

Podomètre

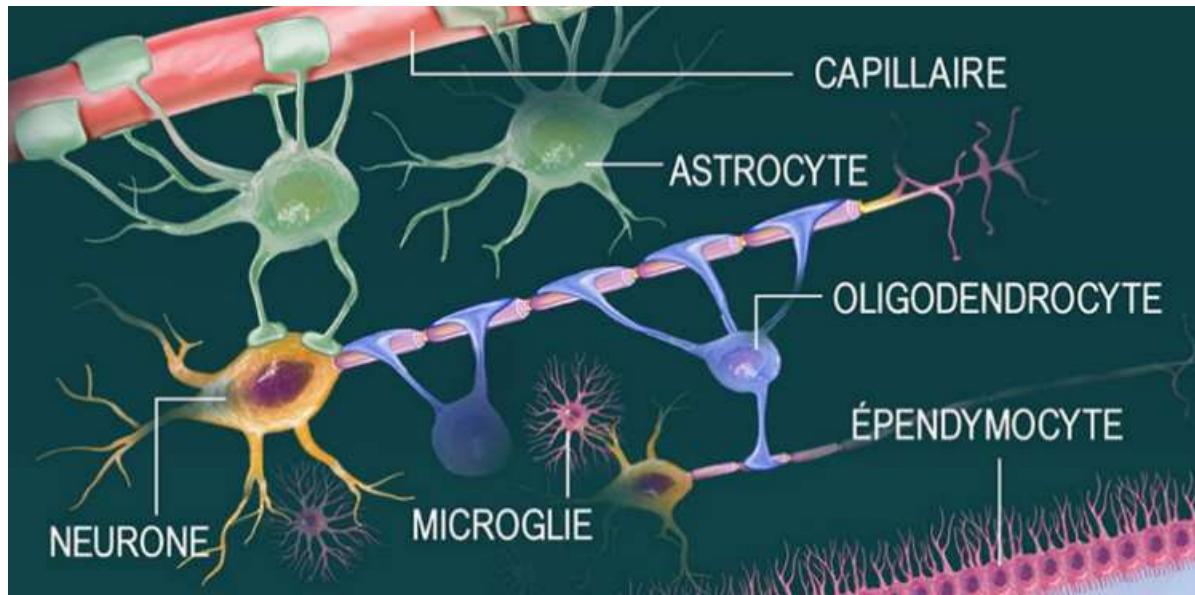


Applications smartphone



Progression et physiopathologie de la SEP

Tissu cérébral

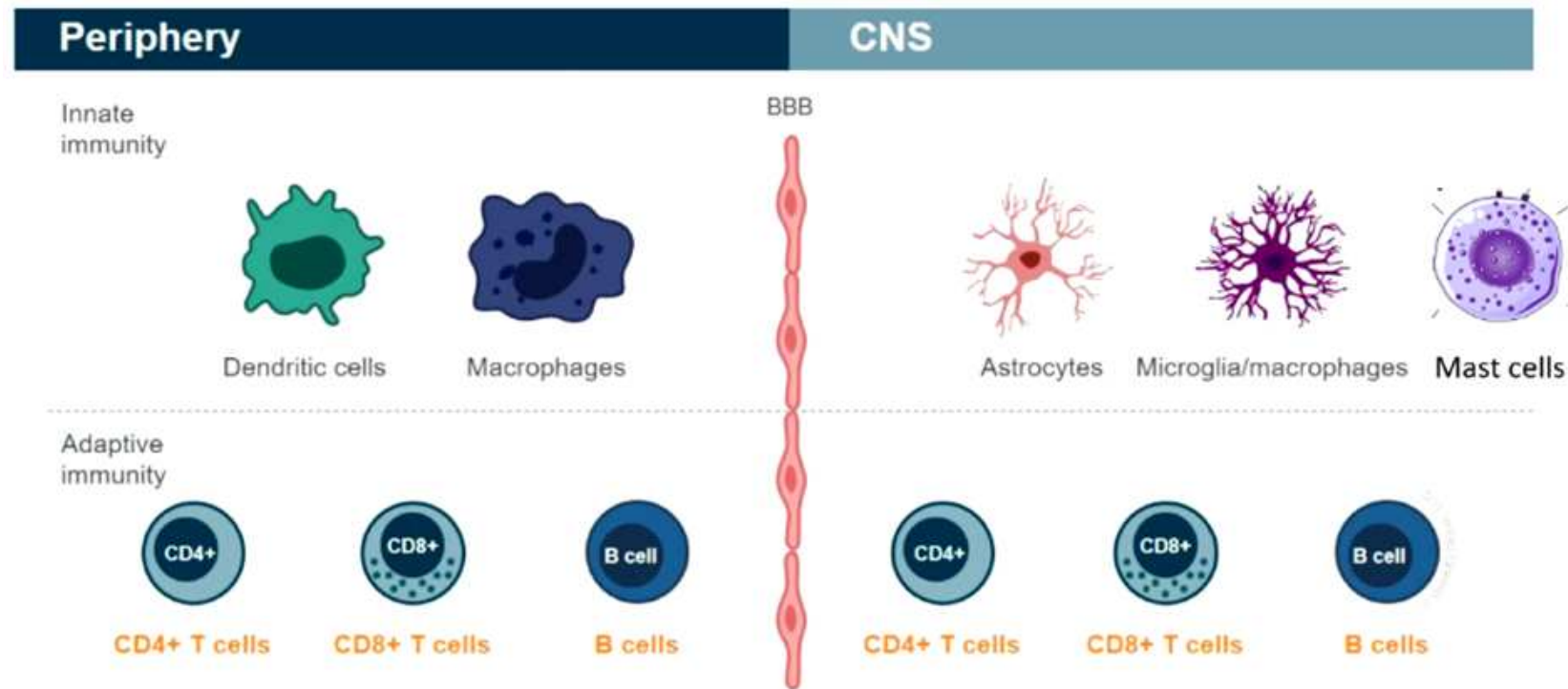


30% de neurones

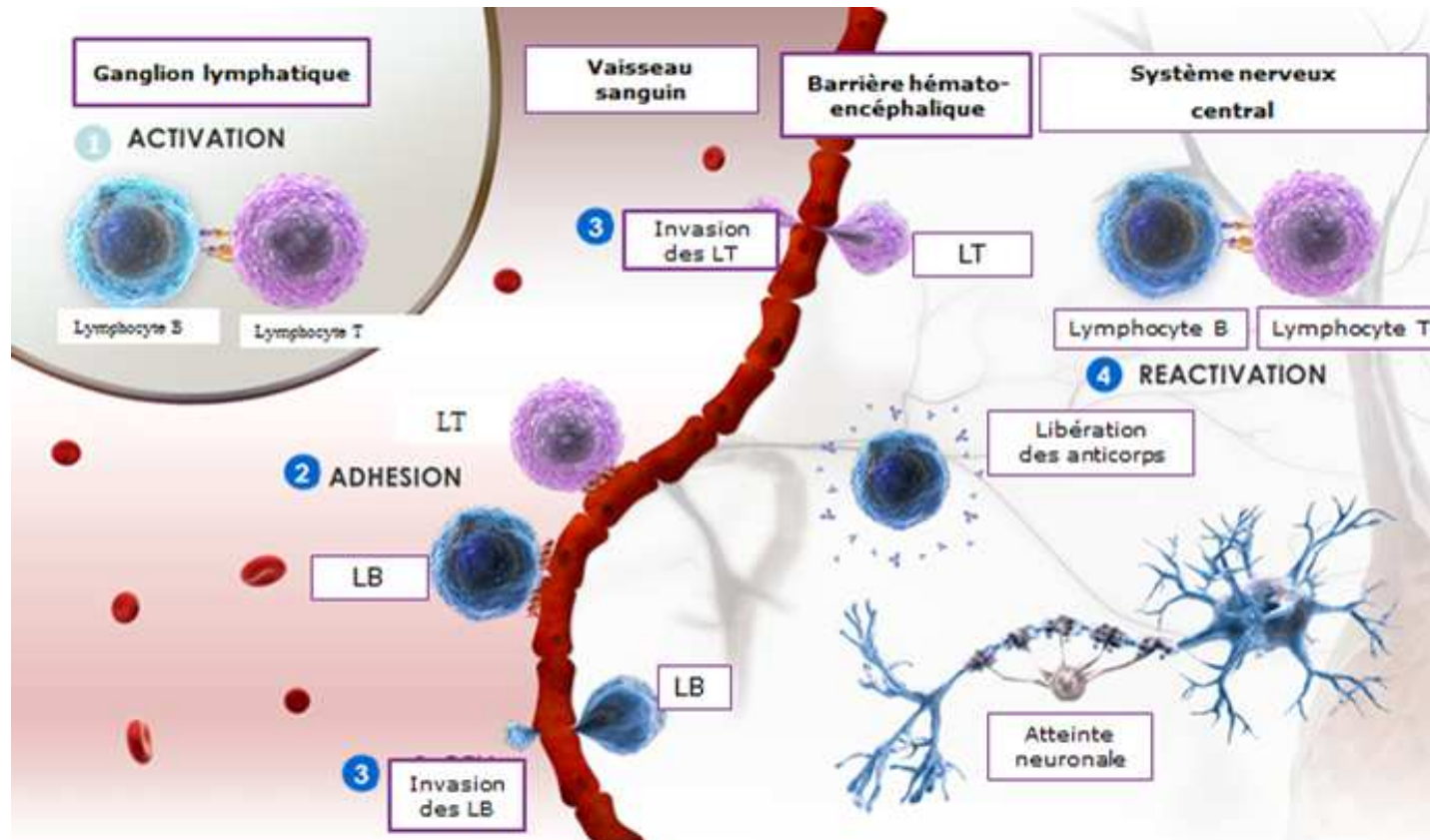
70% de tissu glial:
astrocytes, microglie,
oligodendrocytes, cellules
épendymaires

Progression et physiopathologie de la SEP

Neuro-inflammation

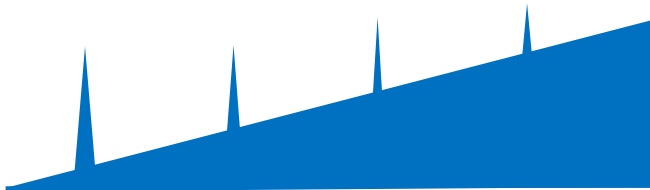


Progression et physiopathologie de la SEP Neuro-inflammation



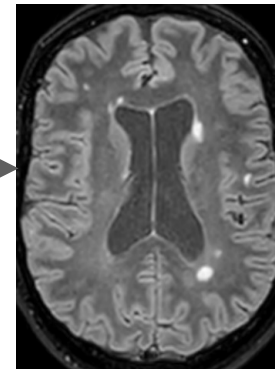
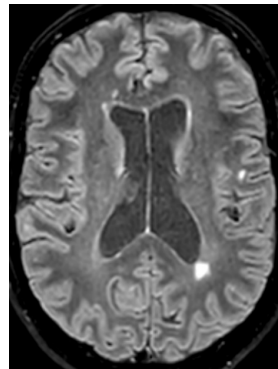
Progression et critères d'activité

Poussée clinique

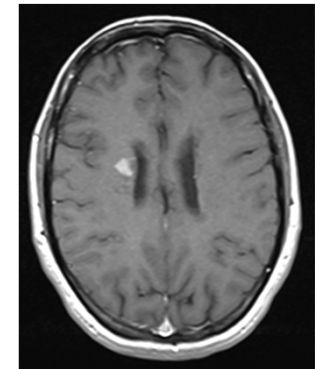


Activité inflammatoire
à l'IRM

Nouvelle lésion T2

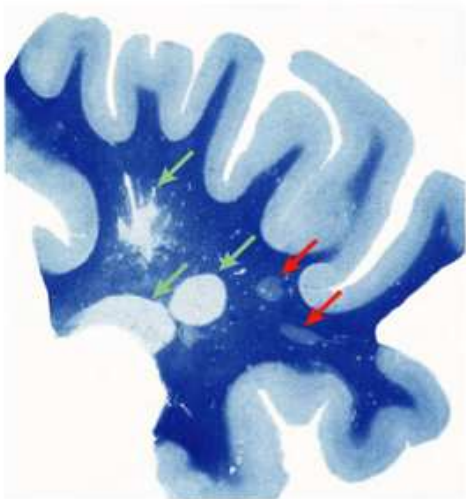


Lésion T1 Gado +

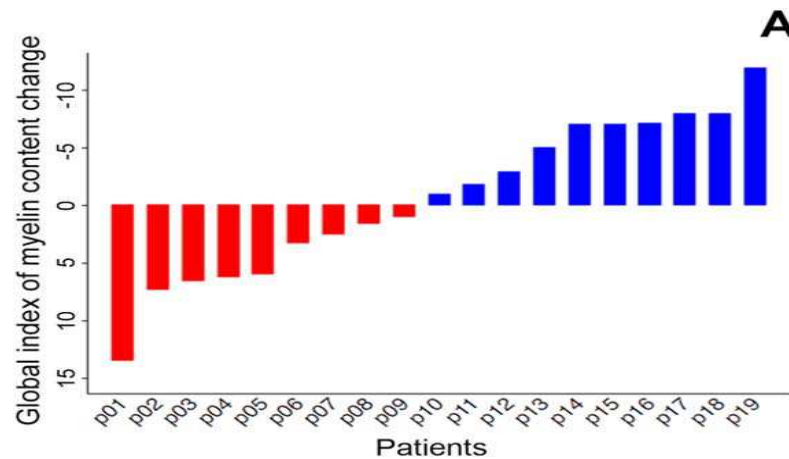


- Indication d'instauration d'un traitement de fond
- Indication de modification d'un traitement de fond

Progression et Démyélinisation/Remyélinisation

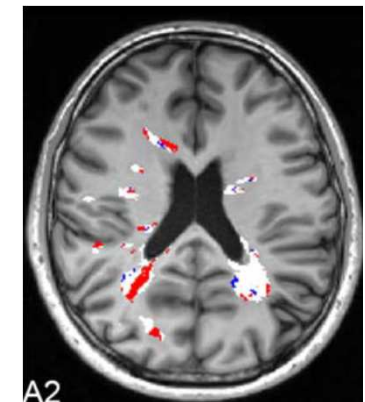


Brain section stained with luxol fast blue for myelin (Adams, 1989)

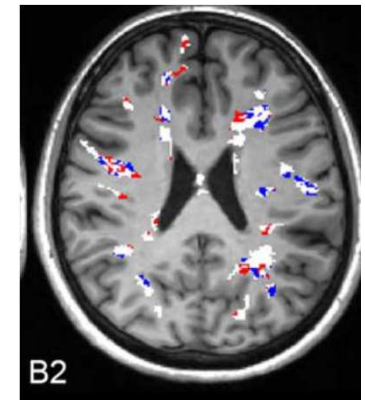


Corrélations cliniques : les patients avec un handicap moins élevé avaient des capacités de remyélinisation plus importantes

La remyélinisation est **hétérogène** entre patients et chez un même patient

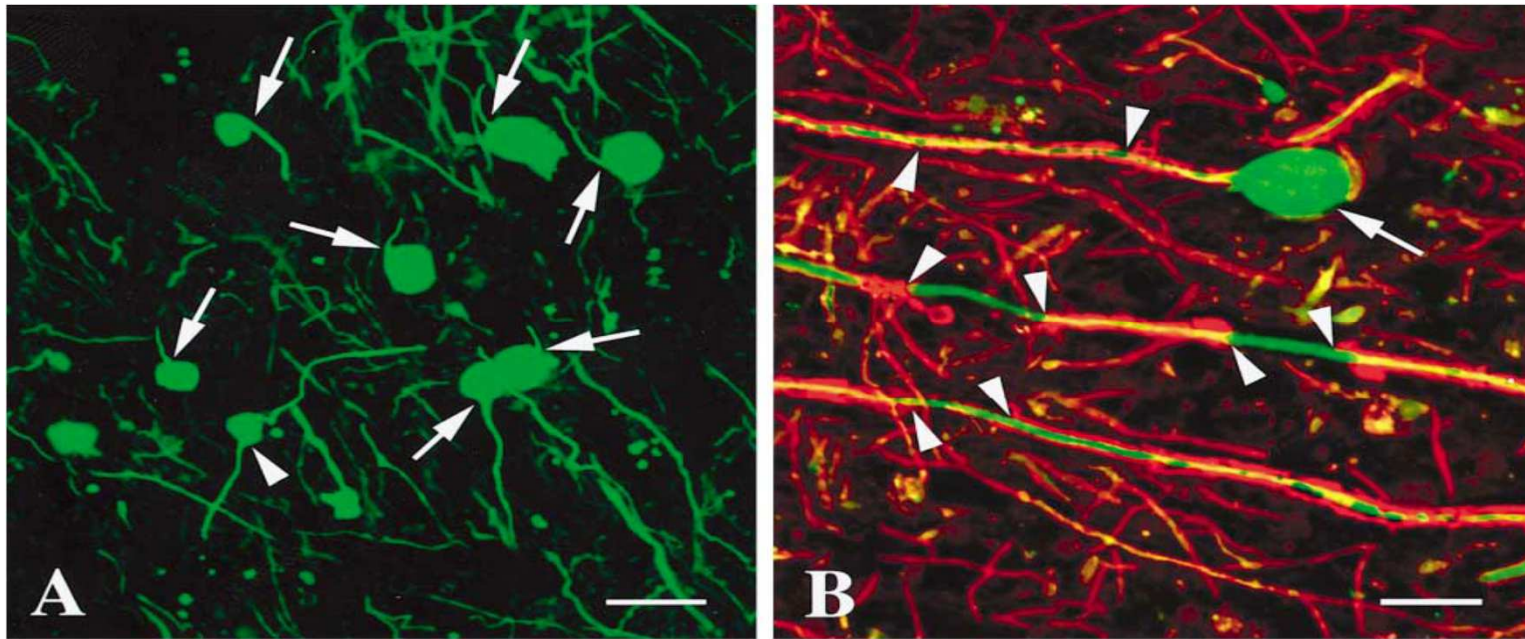


A2
Démyélinisation



B2
Remyélinisation

Progression et neurodégénérescence



L'atteinte axonale débute très tôt dans la SEP.

Les transections axonales irréversibles sont plus fréquentes dans les zones d'inflammation active.

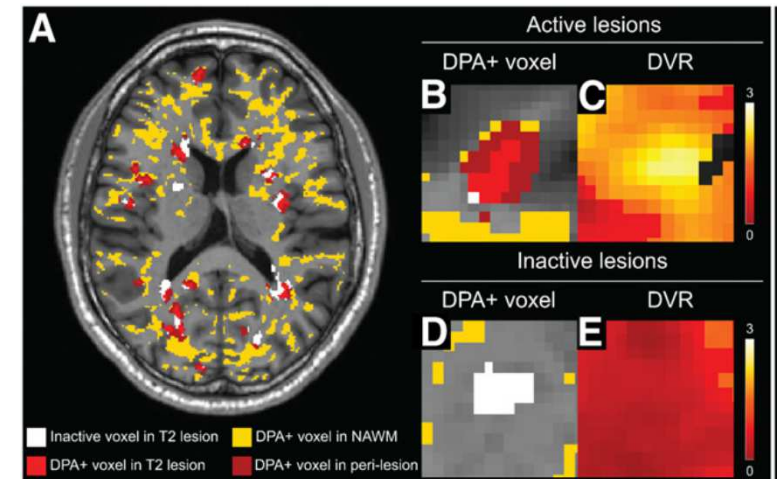
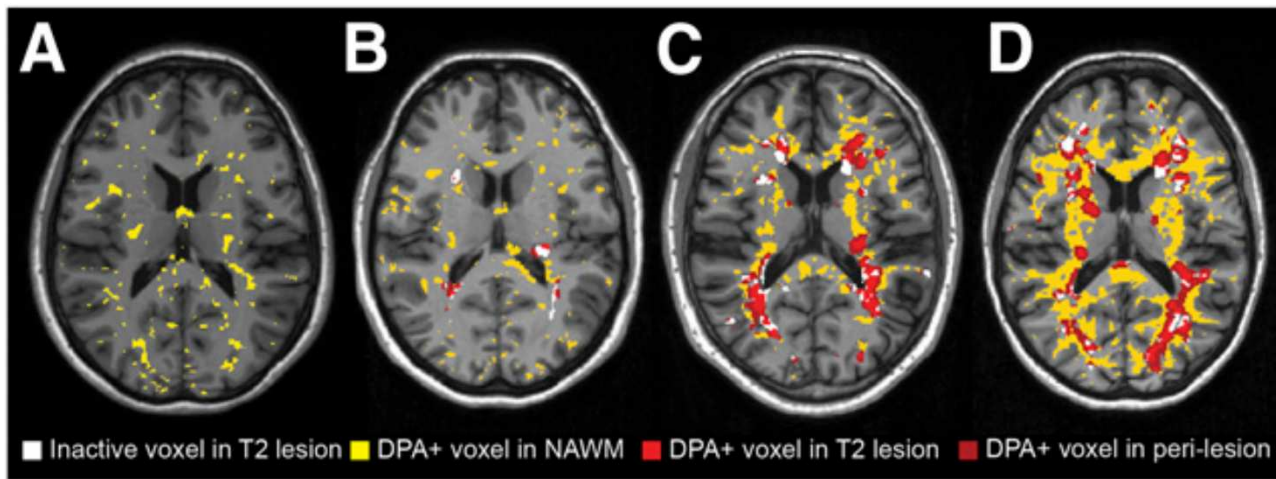
Trapp et al., 1998

Progression et inflammation chronique

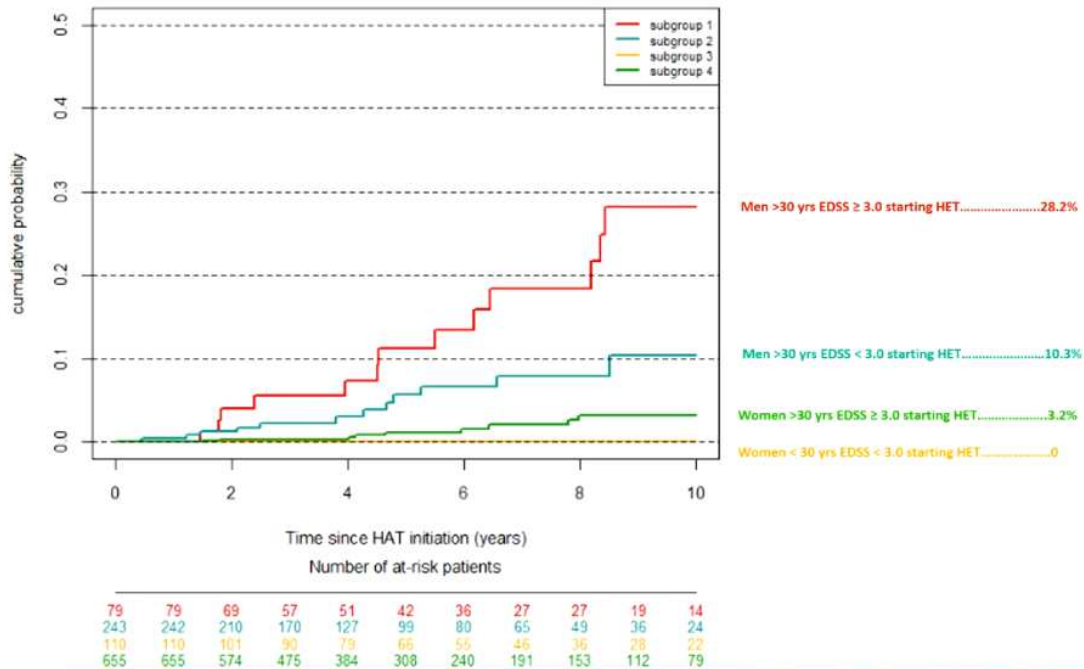
Smoldering inflammation

Inflammation diffuse chronique (à petit feu - à bas bruit - se consume)

Imagerie TEP de la microglie activée



Progression et facteurs de risque de progression



Etude d'une cohorte de 2237 patients traités par des tt de haute efficacité

Le nombre de patients présentant une forme SP était

de **8% à 10 ans**

Facteurs péjoratifs

Sexe **masculin**, **âge** plus élevé

Le score **EDSS** avant traitement ≥ 1

Activité clinique ou IRM sous tt de haute efficacité

Facteur protecteur

Instauration d'un **tt** de haute efficacité avant 2 ans

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

- Pas de nouvelle inflammation sur IRM
- Atrophie notamment médullaire
- Limite de détection IRM/ IRM recherche : inflammation diffuse, lésions corticales ?

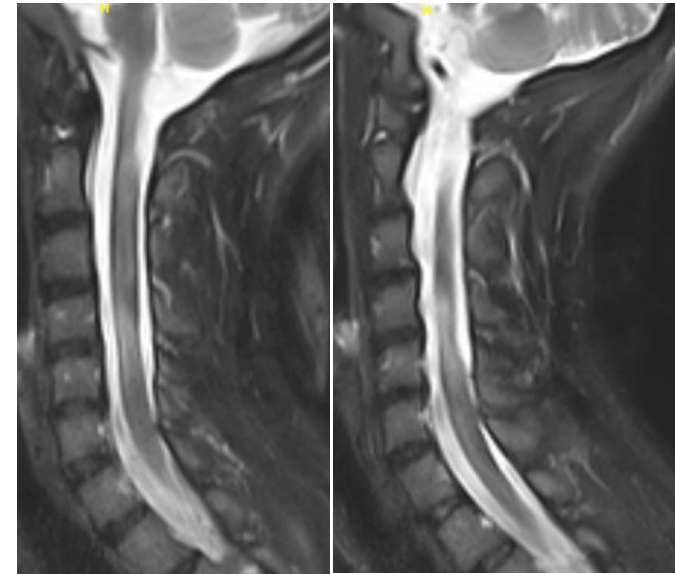
Y a-t-il des marqueurs biologiques qui peuvent nous aider pour mesurer la progression de la maladie ?

Progression et IRM

Lésions médullaires

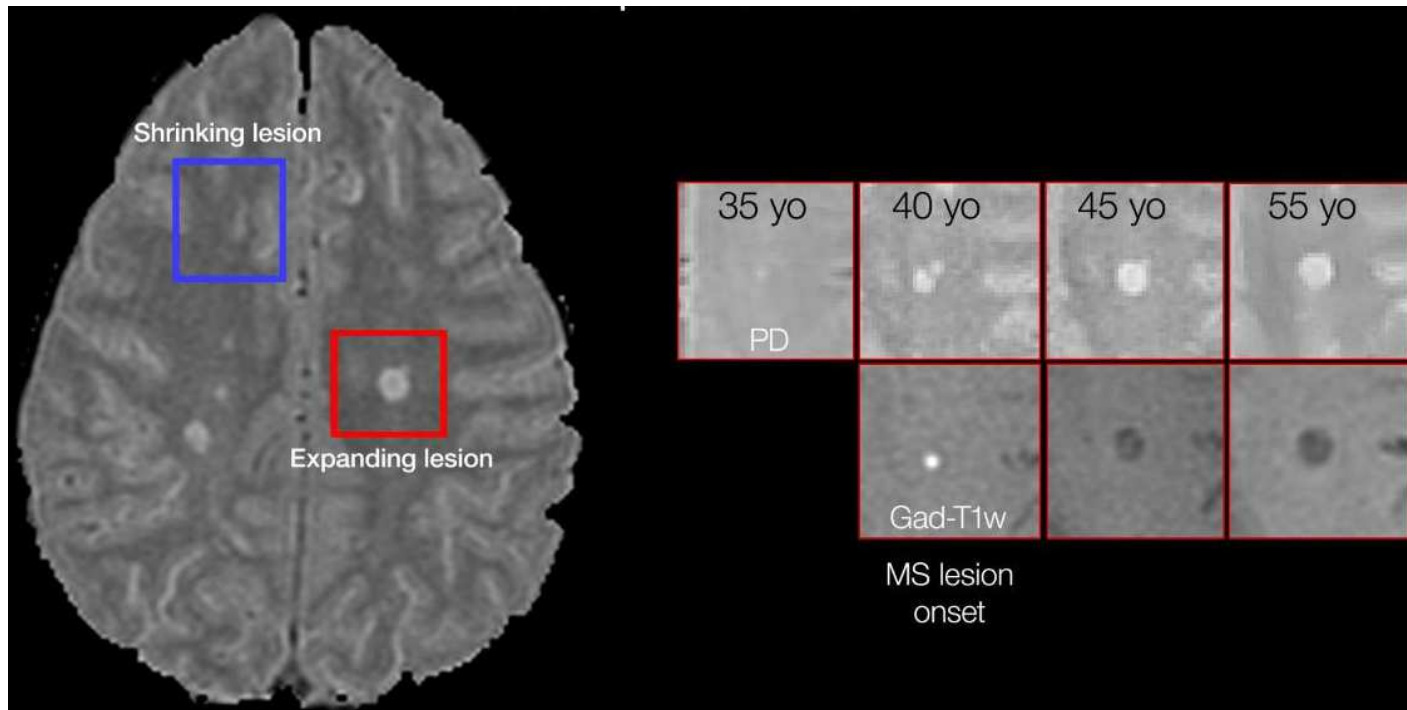
3/4 des patients avaient au moins **une lésion médullaire** au moment du diagnostic.

La présence d'une lésion médullaire **X 5,8** le risque d'**aggravation** du handicap.



Progression et IRM

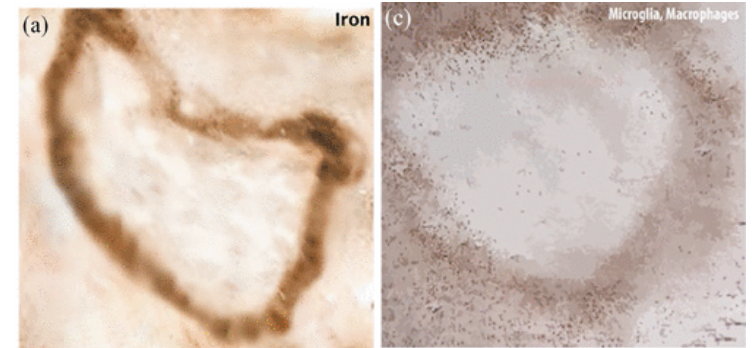
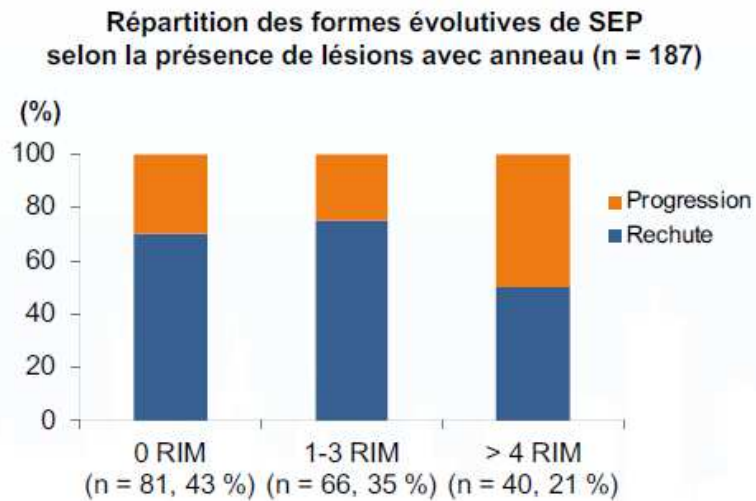
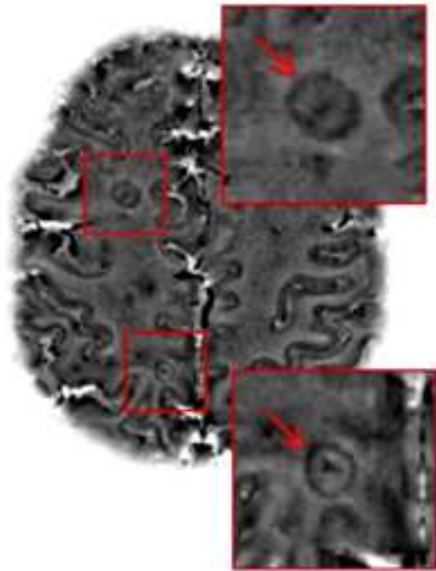
SEL : Lésions IRM qui s'élargissent



Progression et IRM

PRL : Paramagnetic RIM Lesion

Lésions RIM : Lésions avec un anneau en imagerie de susceptibilité magnétique



Dépôts de fer

Activité microgliale

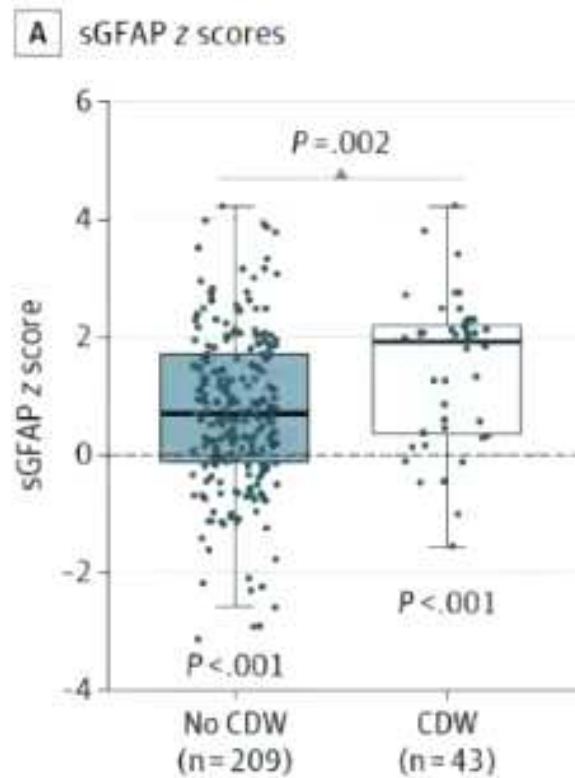
Calvi et Al. MSJ, 2020

> 4 lésions RIM+ : 2 fois plus de risque d'avoir une SEP progressive

Y a-t-il des marqueurs biologiques qui peuvent nous aider pour mesurer la progression de la maladie ?

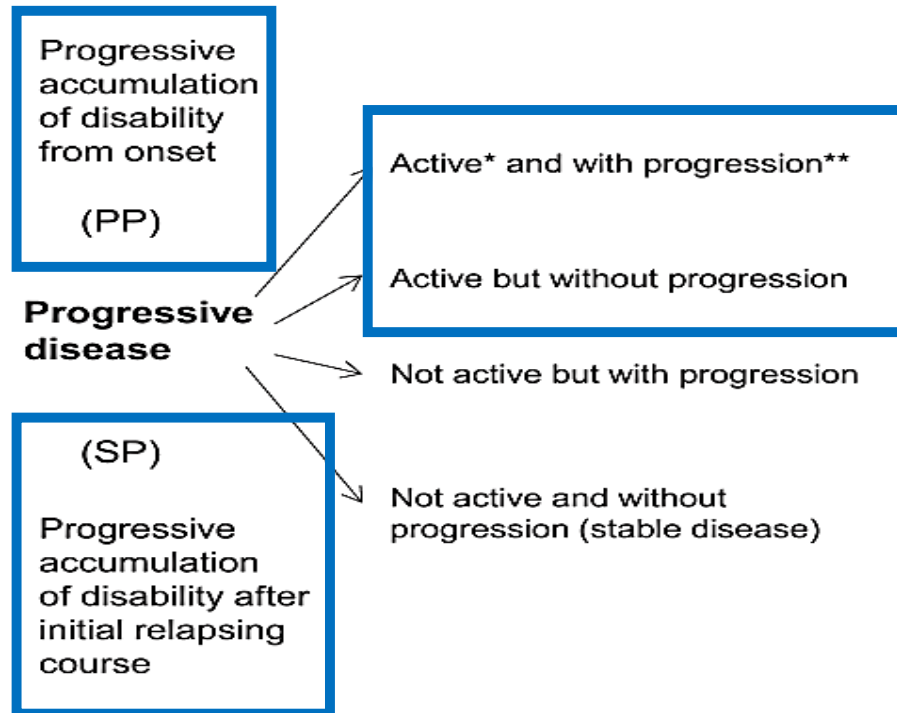
Progression et biologie

Glial Fibrillary Acidic Protein sérique : sGFAP



Des taux élevés ou augmentés de GFAP dans le sang sont associés à **l'inflammation/atteinte chronique** et à la **progression**

Progression et traitements de fond

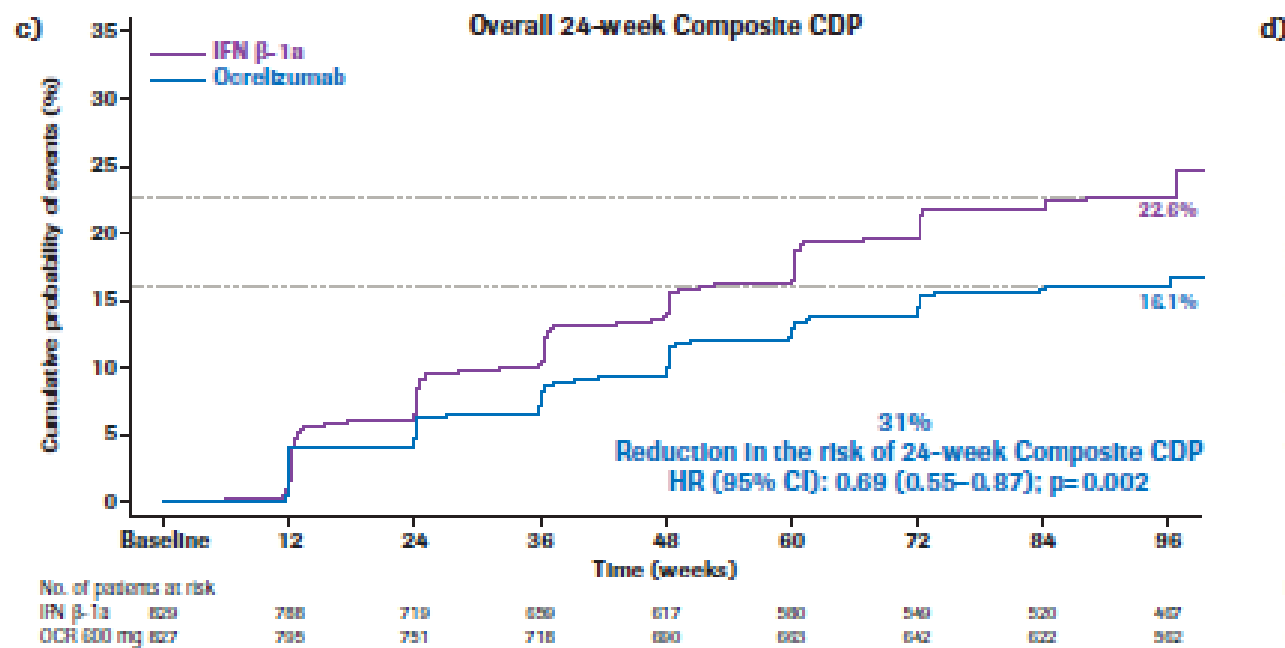


Ocrelizumab (OCREVUS®) (2018)
Non remboursé

Mitoxantrone (NOVANTRONE®)
Ocrelizumab (OCREVUS®) (2018)
Cladribine (MAVENCLAD®) (2018)
Ofatumumab (KESIMPTA®) (2021)
Ponesimod (PONVORY®) (2022)
Hors AMM : rituximab

Progression et thérapeutique

Composites CDP : OPERA poolés : Population ITT



Progression et thérapeutique

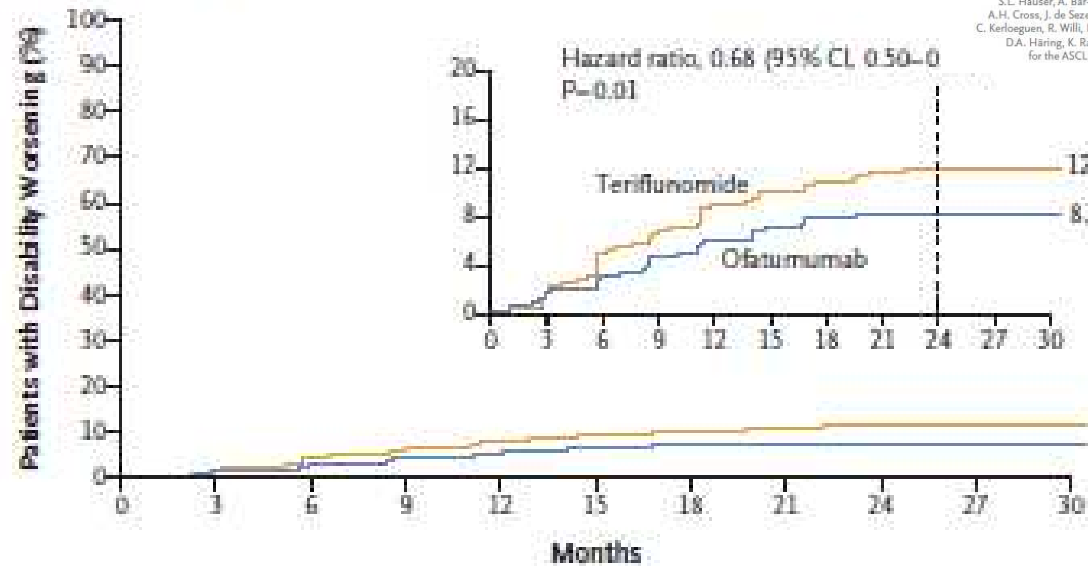
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis

S.L. Hauser, A. Bar-Or, J.A. Cohen, G. Comi, J. Correale, P.K. Coyle, A.H. Cross, J. de Seze, D. Leppert, X. Montalban, K. Selma, H. Wiendl, C. Kerloeguen, R. Willi, B. Li, A. Kakarieka, D. Tomic, A. Goodyear, R. Pingil, D.A. Häring, K. Ramanathan, M. Merschhemke, and L. Kappos, for the ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups*

Disability Worsening Confirmed at 6 Mo

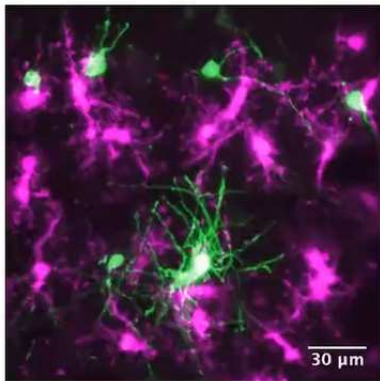
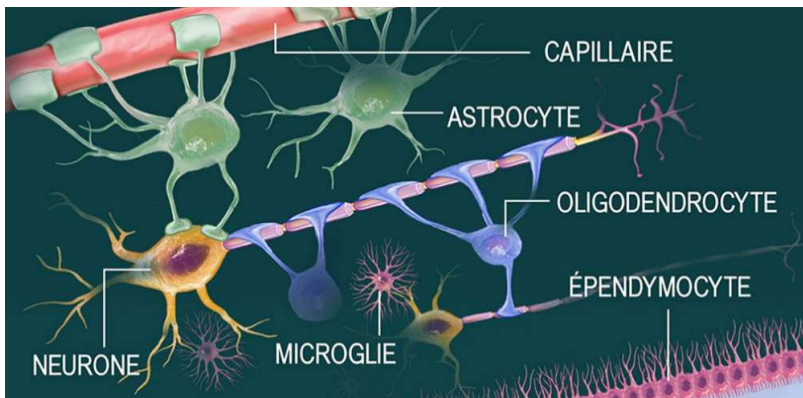


No. at Risk

Ofatumumab	944	908	878	845	815	791	544	324	180	50	1
Teriflunomide	932	902	849	812	769	734	487	305	151	43	1

Progression et nouveauté thérapeutique

Nouvelle cible : la microglie



48h post-application

Barr et al. ECTRIMS 2020

Protecteurs qui se transforment en **destroyers du SNC** dans la SEP : peuvent en effet entraîner la mort neuronale, possiblement avec la contribution de fer.

Les inhibiteurs de BTK :

- Bonne pénétrance dans le cerveau et la moelle
- Inhibent l'activation des **lymphocytes B**
- Inhibent la libération de **cytokines proinflammatoires**
- **Inhibent l'activation de la microglie**

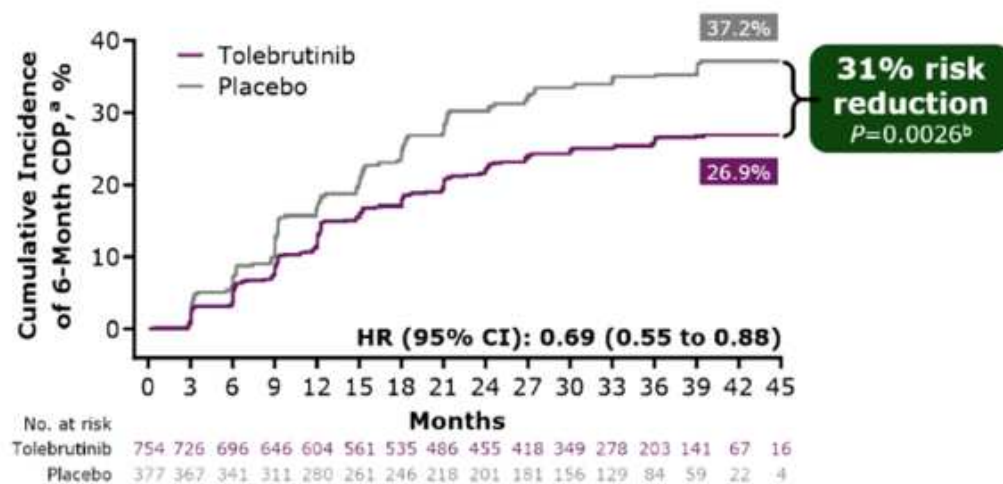
Yong VW. Microglia in multiple sclerosis: Protectors turn destroyers. *Neuron* 2022.
Krämer J et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2023.

Progression et nouveauté thérapeutique

BTKI : inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase

Essai HERCULES : essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, double placebo, qui comparait le **tolébrutinib** à un **placebo**, avec un ratio de 2:1

Patients porteurs de **SEP SP sans poussée dans les 24 mois précédents**, (âge entre 18 et 60 ans et EDSS entre 3.0 et 6.5).



31 % de réduction de l'accumulation du handicap

Figure 1 – HERCULES : accumulation du handicap.

Progression et thérapeutique

BTKI : inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase

2000 patients présentant une forme progressive de SEP (PP ou SP) sont dans les essais de **phase II**.

Dans les 5 ans à venir, **4000 patients** participent ou participeront aux **essais de phases III BTKi**.

Tolébrutinib versus placebo dans les formes **non actives de SEP**

- **secondairement progressives** - **HERCULES** avec 1 290 patients, ≤ 60 ans

- **d'emblée progressives** - **PERSEUS** avec 990 patients, ≤ 55 ans

Etudes de 4 ans : critère de jugement principal, l'aggravation du handicap confirmé à 6 mois.

Fénébrutinib versus ocrélizumab

- **d'emblée progressives** - **FENTrepid** avec 946 patients, ≤ 65 ans.

Etude de 2 ans : critère de jugement, progression du handicap.

Progression et thérapeutique

Statines

Etude de phase III randomisée contre placebo

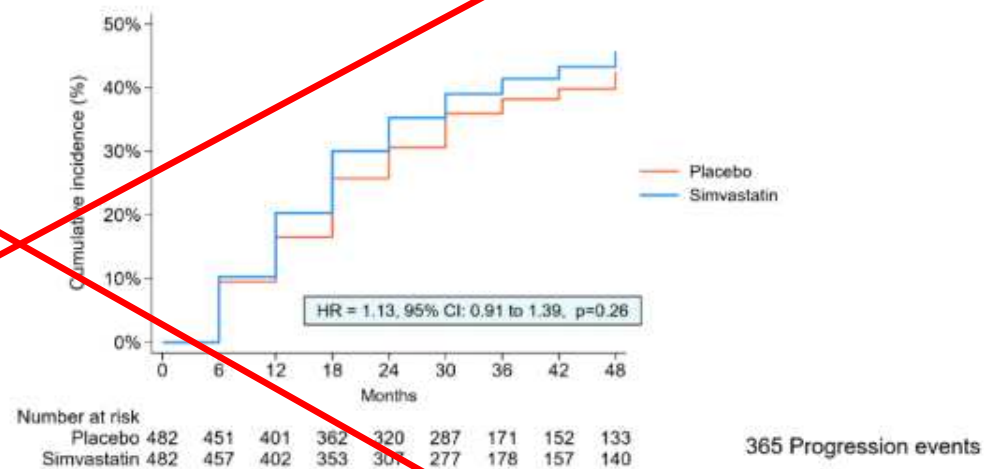
SEP secondairement progressive,

EDSS entre 4 et 6.5, sans traitement immunosuppresseur ni statine, et sans poussée depuis plus de 3 mois.

Traitement par **simvastatine (80 mg) versus placebo.**

964 patients ont été randomisés, 482 dans chaque groupe.

Primary outcome: confirmed progression on EDSS



Kaplan-Meier estimate of cumulative incidence of confirmed EDSS progression

Figure 1 – Courbe de survie sans progression chez les patients traités par simvastatine versus placebo.

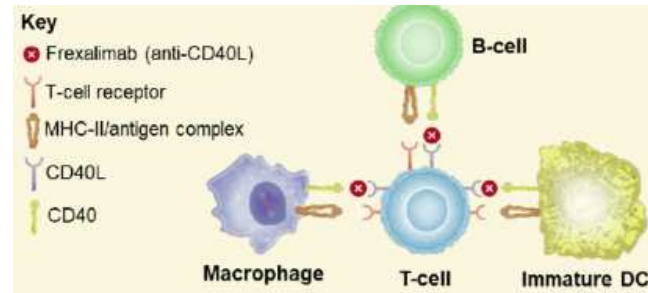
Progression et thérapeutique

Flexalimab

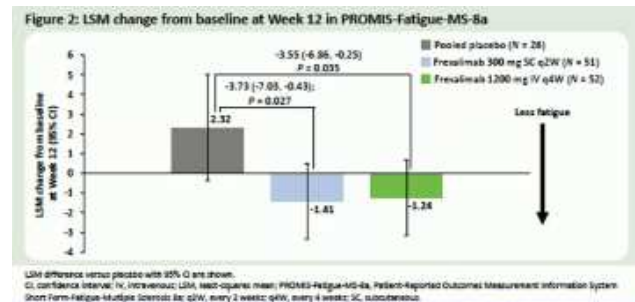
Anticorps monoclonal ciblant les **CD40L** (CD40 ligand). CD40L exprimé par les **lymphocytes T**, a fortiori lorsqu'ils sont **activés**.

CD40, quant à lui, exprimé par les lymphocytes B, par les **cellules dendritiques** et par la lignée **macrophage-microglie**.

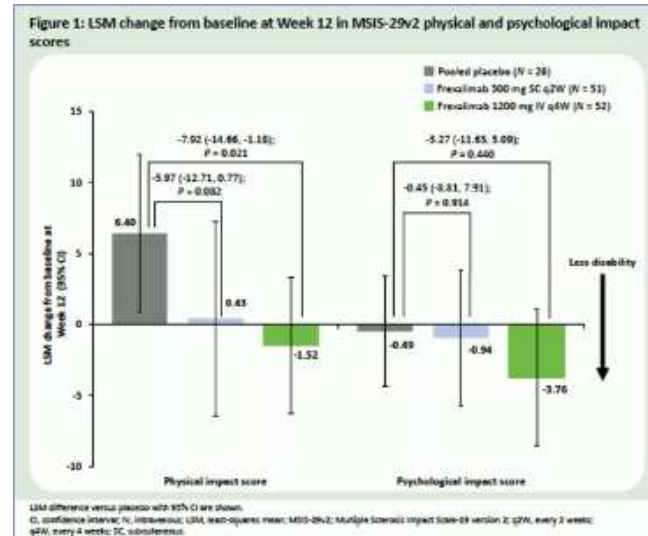
En ciblant CD40/CD40L, on agit à la fois sur les interactions entre les cellules T et les cellules B, mais aussi les cellules présentatrices d'antigène et la lignée macrophage-microglie.



Essai de phase II



Essai de phase III forme SP non active



Vermersch et al., NEJN 2024

Progression et thérapeutique

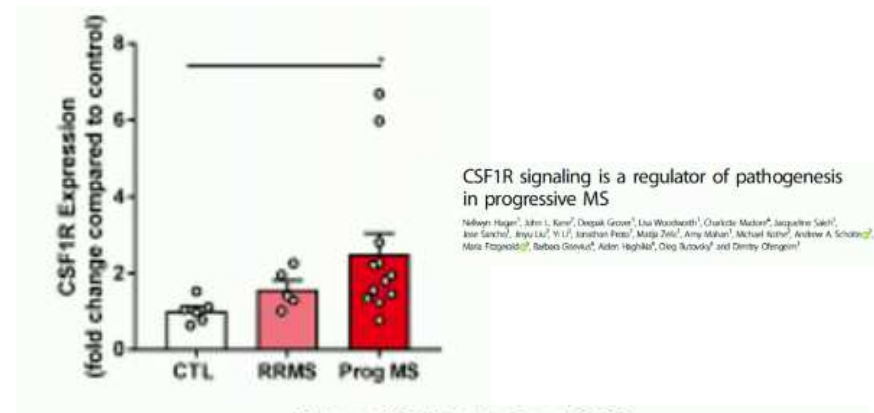
Masitinib

Inhibiteur puissant de l'activation de la microglie, en ciblant les récepteurs CSF1.

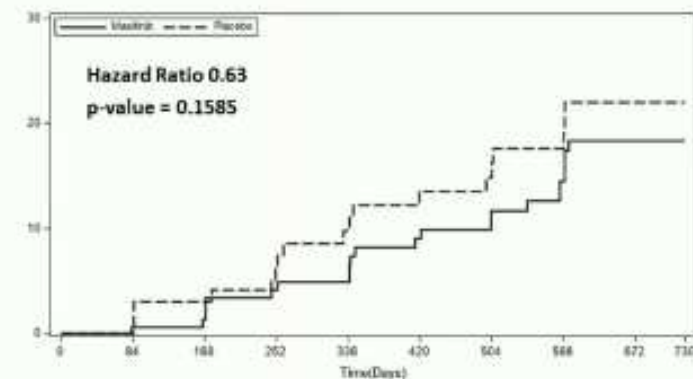
Switch de la microglie homéostatique vers une microglie pro-inflammatoire.

Essai de phase III publié en 2022, essai *proof of concept*, montrait des résultats prometteurs dans les phases progressives non actives de SEP,

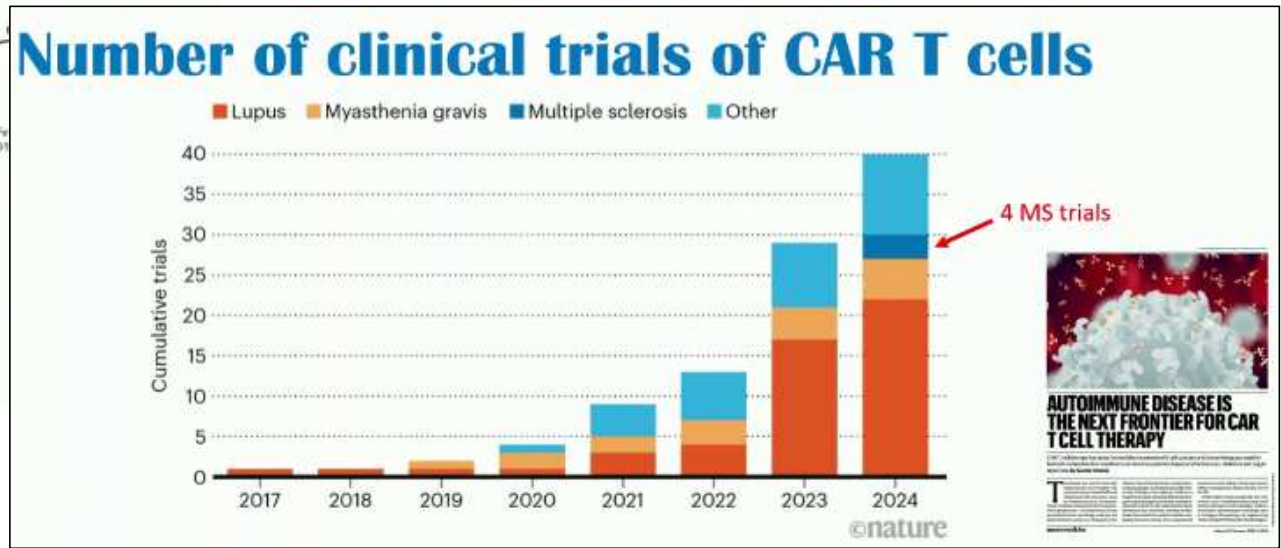
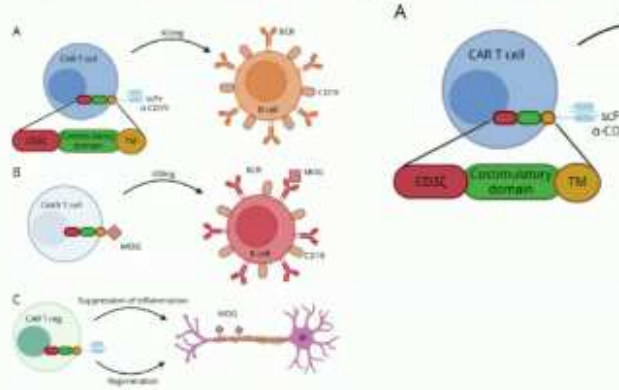
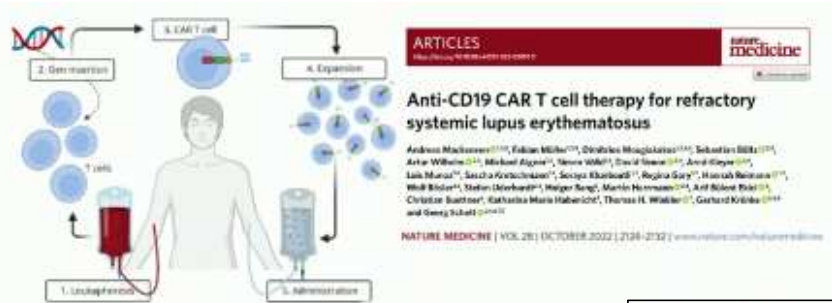
Tendance **non significative** à réduire la progression de la maladie de 37 %, mais avec seulement 300 patients.



Prespecified Analysis on EDSS
Kaplan Meier plot of Analysis of time to Confirmed (3 months) EDSS progression



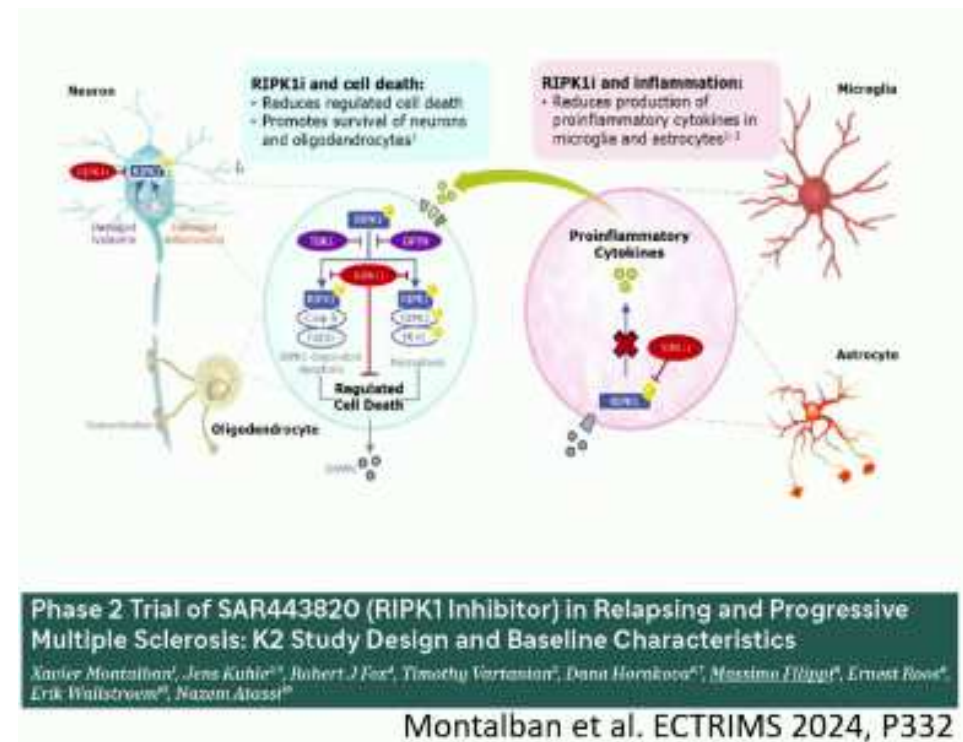
Progression et thérapeutique CAR-T Cells



Progression et thérapeutique

RIPK1

RIPK1, récepteur à kinase (*Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1*), cible les **astrocytes** dans des formes non actives de SEP secondairement progressives et dans des formes d'emblée progressives de SEP.



Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Autogreffe traitement efficace dans les **formes agressives de SEP** mais profil de sécurité et les patients pouvant en bénéficier limitent souvent son utilisation.

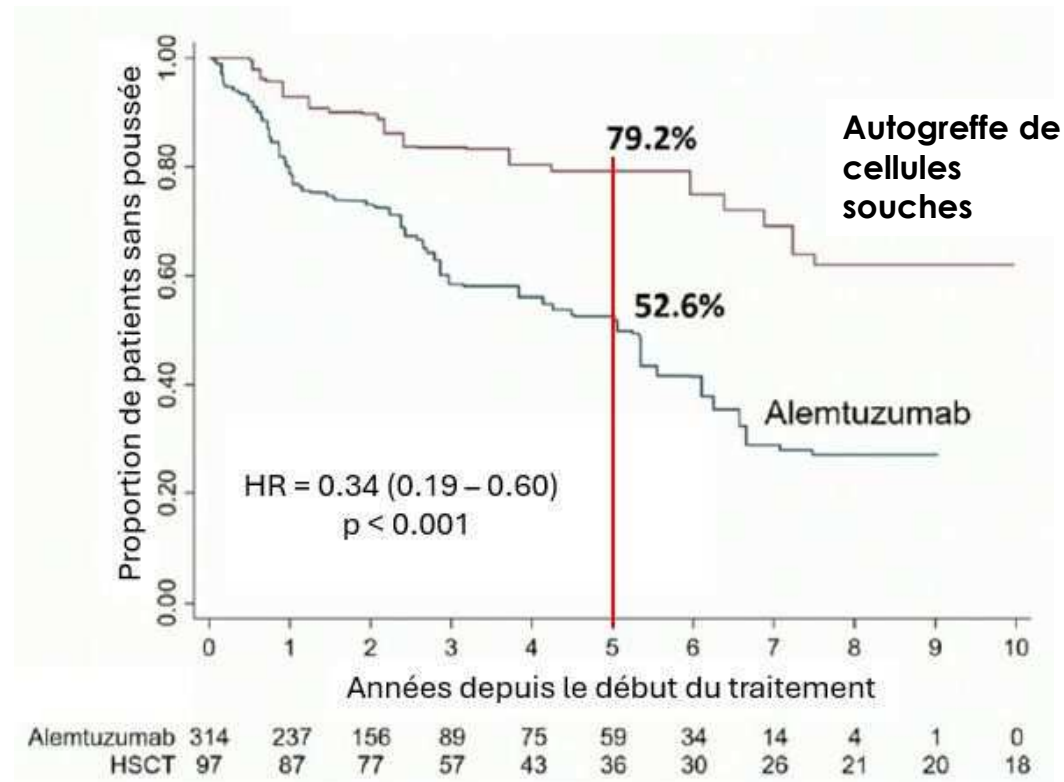
Etude anglaise (Muaro et al) présentée à l'ECTRIMS sur 363 patients greffés entre 2002 et 2023

Bénéfice sur les poussées quand SEP rémittente active

Mieux si jeune avec durée d'évolution courte de la maladie

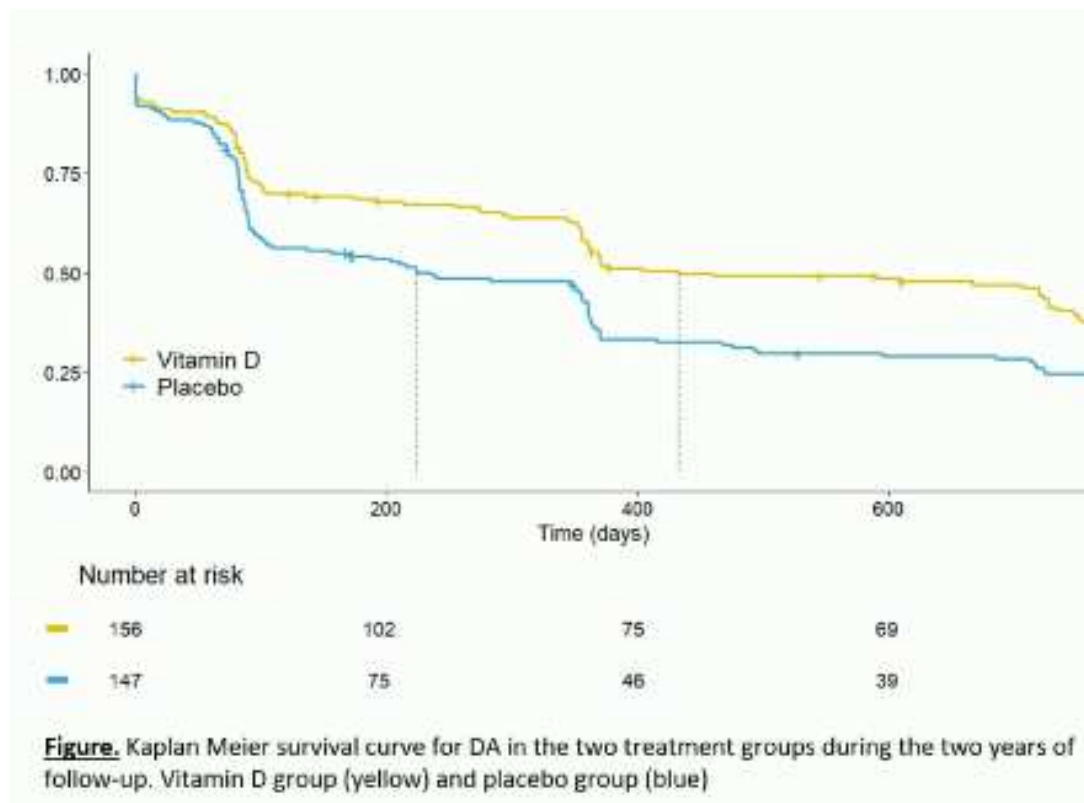
Mortalité 2,1 %

Atteinte pyramidale sup à 3 : facteur d'aggravation malgré la greffe



Progression et nouveauté thérapeutique

D-Lay MS



Diminution de 34% de l'activité inflammatoire de la SEP (S*)

Prévention

Traiter les formes Rémittentes
pour diminuer le risque de passage en forme secondairement
progressive

Comment diminuer la progression des symptômes ?

- Traitement de fond à discuter
- Arrêt du Tabac
- Activités physiques
- Traitements symptomatiques et rééducation

Prise en charge globale et pluridisciplinaire

- **Consultation multidisciplinaire** au Réseau
- Programme **ETP**
- **Consultations** au Réseau **psycho infirmière neuropsych** **AS**
- Permanence sociale
- Séjour en centre de **rééducation** APA
- Prise en charge avec **kinésithérapeute** et **ergothérapie**
- Accompagnement des **aidants**
- Rôle des **associations de patients**



ACT'SEP notre programme d'ETP depuis 2014

- des ateliers individuels ou collectifs
- En présentiel ou en visio
- A Lyon et à Grenoble

Pourquoi ? Quand ? Comment ?

1. Vous avez une sclérose en plaques (SEP) dont le **diagnostic** a été **confirmé** par un neurologue.
2. Vous souhaitez **acquérir des connaissances et des compétences** pour **mieux gérer la maladie** au quotidien.
3. A **tout moment** de l'évolution de votre maladie.
4. Vous pouvez alors **parler à votre neurologue** de votre souhait de participer au programme Act'SEP et **contacter le Réseau Rhône-Alpes SEP** pour plus d'informations.

Le déroulement ?

1. Le **diagnostic éducatif**
Une rencontre privilégiée pour mieux comprendre vos besoins et vos attentes.
2. Le **contrat éducatif**
- Un échange sur les connaissances et les compétences à acquérir.
- Un planning des ateliers à réaliser.
3. Les **séances d'apprentissage**
Des ateliers individuels et collectifs.
4. Le **bilan**
Une évaluation des connaissances et des compétences acquises.

C'est quoi l'éducation thérapeutique du patient ?

> **C'est un droit.** La loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST du 21 juillet 2009) a introduit l'Education Thérapeutique du Patient (ETP) pour les patients atteints d'une maladie chronique.

> C'est un programme d'acquisition et de maintien de **connaissances** et de **compétences** qui permettent d'apprendre à **mieux gérer la maladie au quotidien.**

> C'est un programme dispensé par une équipe **pluridisciplinaire.**

> Les séances sont choisies en fonction de vos besoins, lors d'un bilan **individualisé** avec un professionnel. Les séances sont **individuelles et/ou collectives.**

> C'est un programme **gratuit.**

Réseau Rhône-Alpes SEP
Cellule de coordination
Service de neurologie A
GHE - Hôpital Neurologique
59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex
Tél. **04 72 68 13 14**
infirmiere@rhone-alpes-sep.org
psychologue@rhone-alpes-sep.org
Informations disponibles
sur notre site internet :
www.rhone-alpes-sep.org

Programme d'Education Thérapeutique du Patient Act'SEP



Vous avez une sclérose en plaques ?
Vous pouvez vous inscrire
au programme Act'SEP
seul ou avec un proche

- Communiquer avec mon entourage
- Booster ma mémoire
- Connaitre la maladie
- Réguler la fatigue
- Adopter de meilleures habitudes alimentaires
- Psychologie positive
- SEP et vaccination

Prise en charge symptômes par symptômes

- **Amélioration des traitements symptomatiques**
 - Douleur
 - Spasticité : baclofène, étirements, Toxine botulique
 - Rééducation, APA
 - Aides techniques
- **Meilleure prise en compte des symptômes « invisibles »**
 - Fatigue
 - Troubles cognitifs
 - Troubles sphinctériens : urinaires, digestifs, sexuels
 - Intérêt BUD : Bilan Uro dynamique
- **Accompagnement psychologique**
- **Permis de conduire : à valider**

Prise en charge générale :

- Supplémentation vit D
- Dépister ostéoporose et traiter si besoin
- Discuter traitement substitutif de la ménopause
- Dépistage de l' HTA et autres facteurs de risque vasculaire
- Dépistage des cancers : mammographie, dermatologie, cancer colon...

Journée d'Éducation Thérapeutique
du Patient

Programme ACT'SEP
pour les patients SEP et leurs proches

SEP: Quand le handicap s'installe

Hôpital Neurologique
Bron - Bâtiment IDEE

De 9h30 à 15h00

Repas compris

9h30 Accueil

10h00 - 11h30 Ateliers participatifs :
« Prenez soin de vous ! »
Oui, mais comment ?
Psychologues
Deux ateliers en parallèle :
1 atelier pour les patients,
1 atelier pour les aidants

11h30 - 13h00 Pause déjeuner

13h00 - 13h30 Trente minutes pour récupérer et se remobiliser!

13h30 - 15h00 Atelier participatif
« Trouver les solutions pour s'adapter »
Médecin rééducateur / Patient ressource

Prochaine date et
modalités d'inscription
disponibles sur le site du Réseau :

www.rhone-alpes-sep.org

ou au 04 72 68 13 14



Dates à venir :

12 décembre 2024

23 mai 2025

SEP progressives

Take Home Messages

Physiopathologie : **inflammation chronique diffuse, démyélinisation sans remyélinisation, perte axonale**

Clinique : marqueurs du suivi clinique du handicap

IRM : **Lésions qui s'élargissent** et **lésions avec un anneau paramagnétique**

Biologie : **GFAP**

Traiter vite et fort dès le début de la SEP RR pour éviter passage en forme SP

Thérapeutiques futures : **Neuroprotection – Remyélinisation**

Service de Neuro-inflammatoire

Sandra Vukusic
Julie Pique
Iuliana Ionescu

Romain Marignier
Géraldine Androdias

Réseau Rhone-Alpes SEP

Laurence Gignoux, Neurologue coordonnatrice
Sylvie Martel, Secrétaire
Maylis de Franqueville, Infirmière coordinatrice
Ariane Sanchez et Roxane Courthial, Psychologues
Hélène Galich, Neuropsychologue
Béatrice Dubois, Assistante de coordination
Sarah Smite, Assistante sociale

Laurent Guilloton, Président
Amandine Benoit, Vice-présidente
Stéphane Peysson, Secrétaire
Sandra Vukusic, Trésorière



OFSEP
Observatoire Français
de la Sclérose en Plaques

SFSEP



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

ALEXION

Biogen

Coloplast

convatec
— forever caring —

Hollister

janssen Neuroscience
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

MERCK

NOVARTIS

Roche

SANDOZ A Novartis
Division

sanofi

teva |