

SEP progressives: aspects évolutifs, traitements et aspects psychologiques

Dr Françoise DURAND-DUBIEF Neurologue et Mme Ariane SANCHEZ Psychologue clinicienne

Service de Sclérose en plaques, pathologie de la myéline et inflammation

Centre de Ressources et de Compétences SEP

Réseau Rhône Alpes SEP

Hôpital Neurologique de LYON



Déclaration de liens d'intérêt

Dr Françoise Durand-Dubief déclare des liens d'intérêt avec les laboratoires Biogen, BMS, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Roche, Sanofi Aventis and Teva Pharma.

Mme Ariane Sanchez n'a pas de lien d'intérêt

Définition : Sclérose en plaques

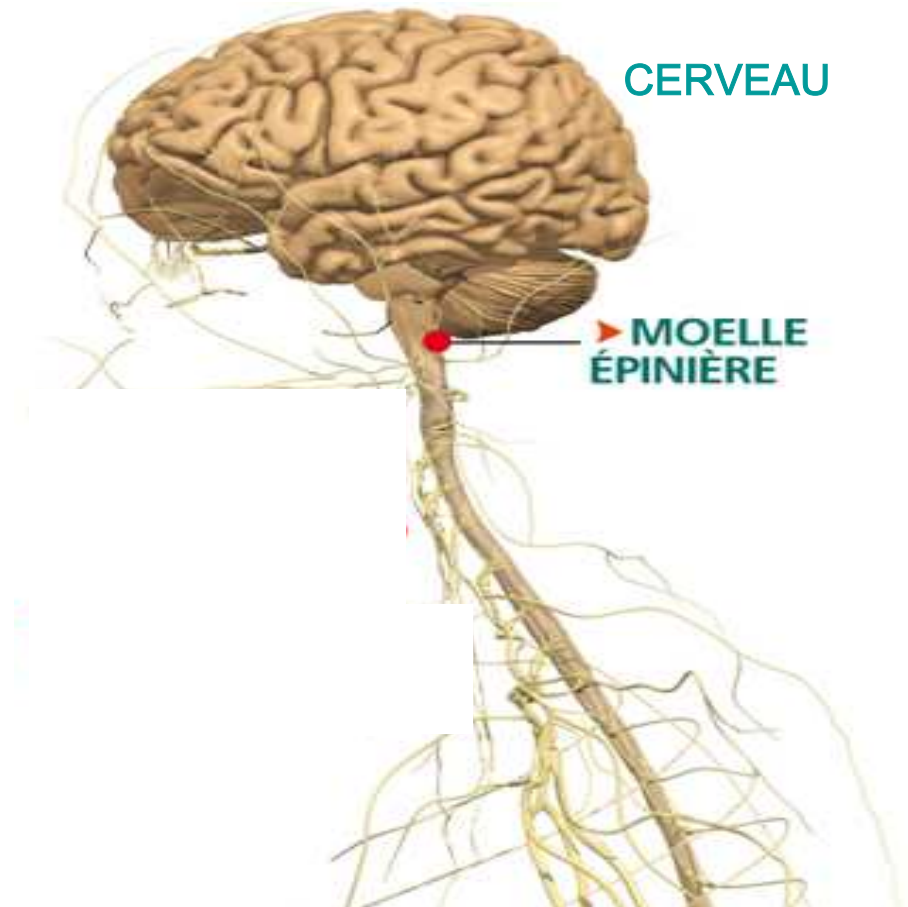
Maladie

Démyélinisante

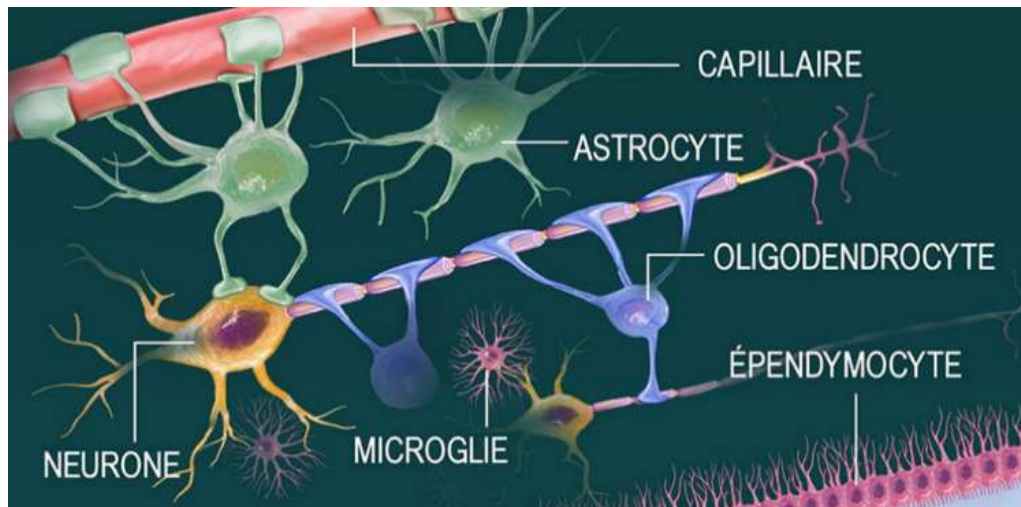
Inflammatoire

Multifocale

Du système nerveux central



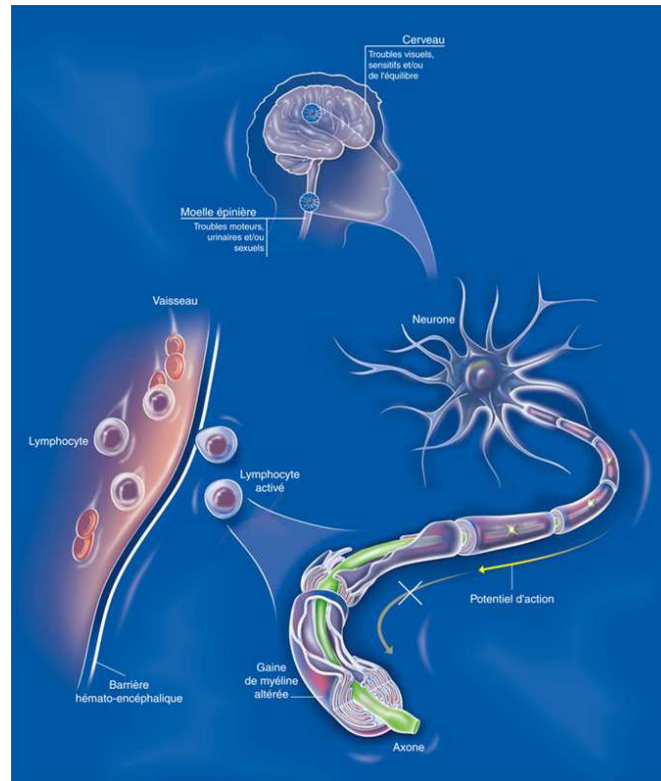
Physiopathologie de la SEP



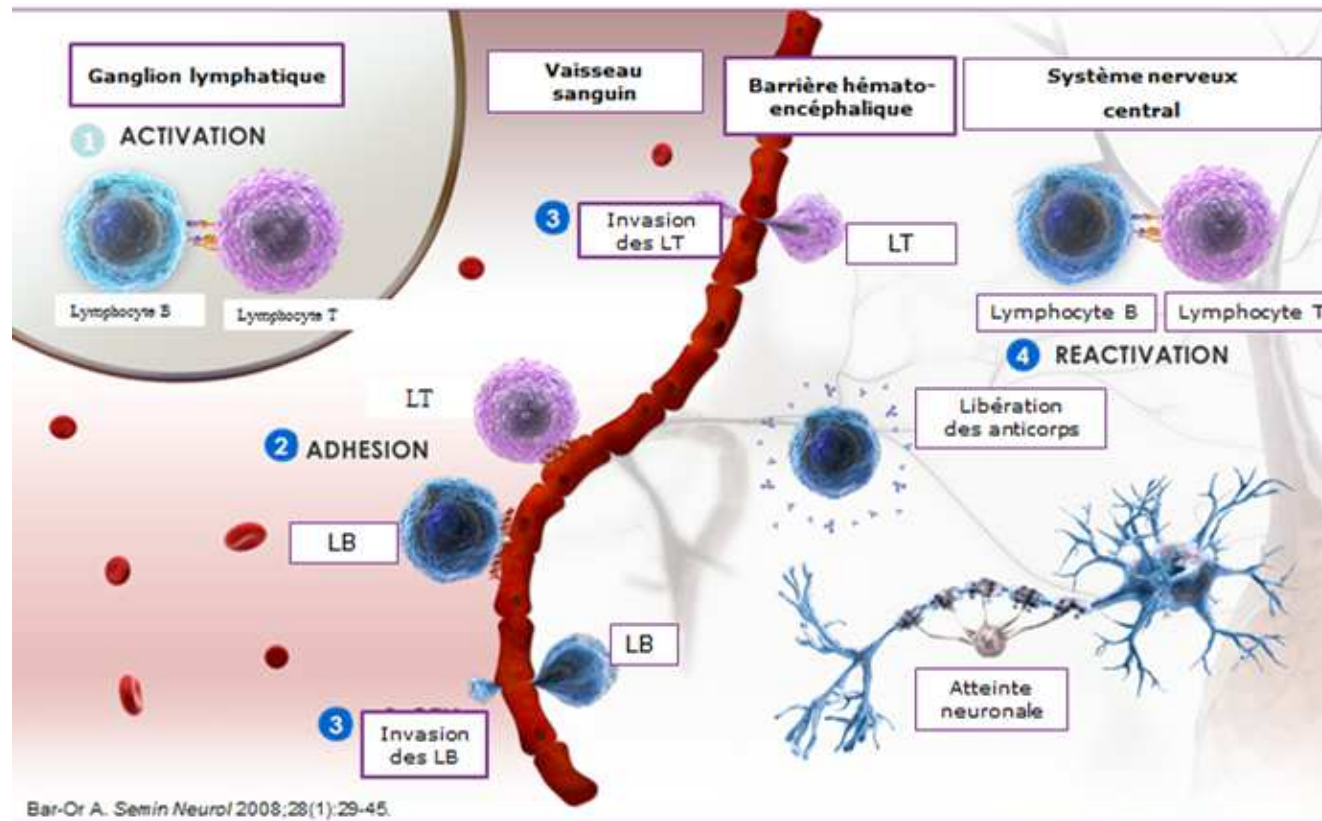
30% de neurones

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

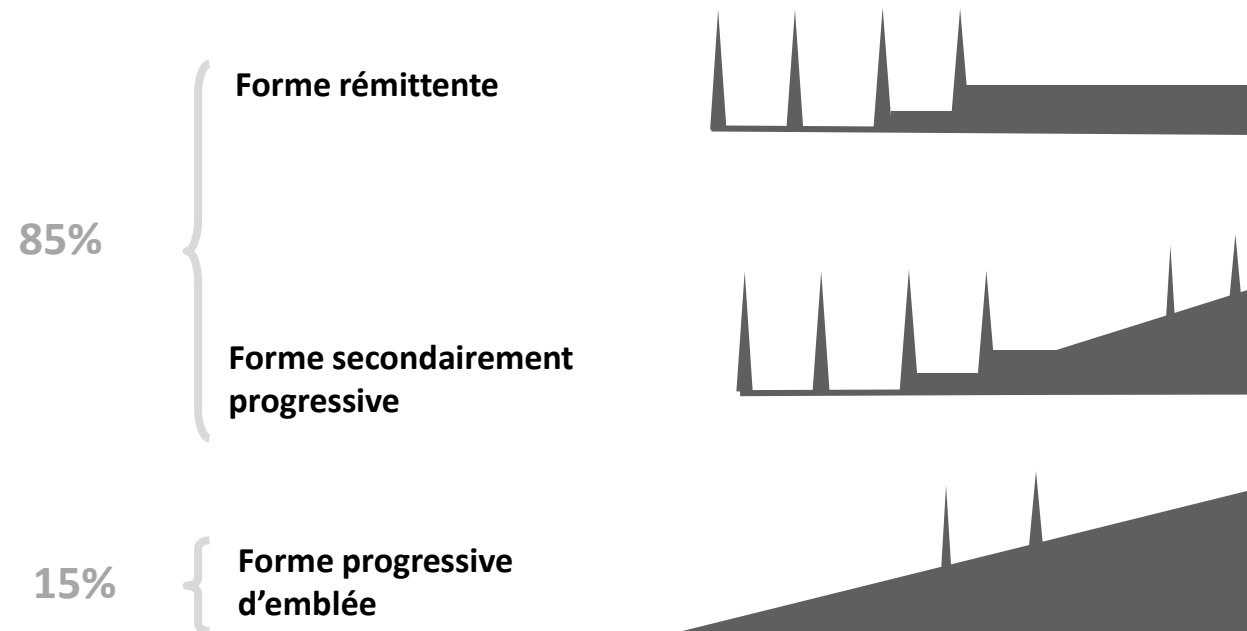
Physiopathologie de la SEP



Physiopathologie de la SEP

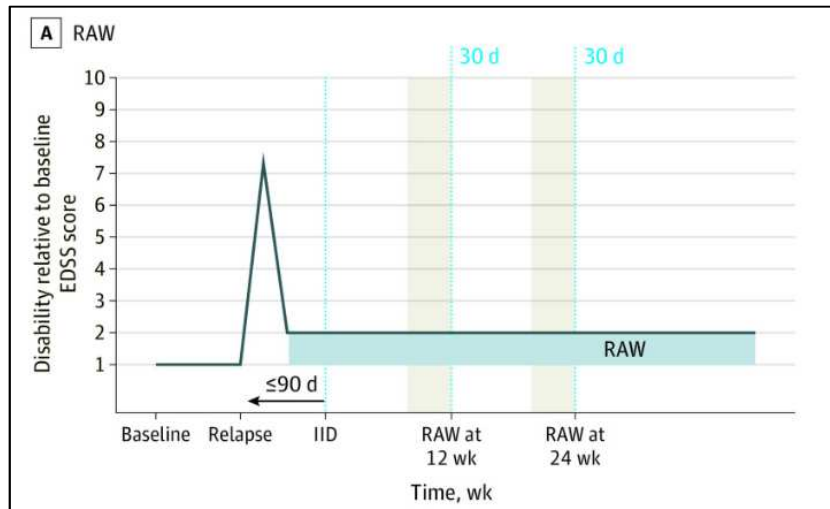


Formes évolutives de la SEP

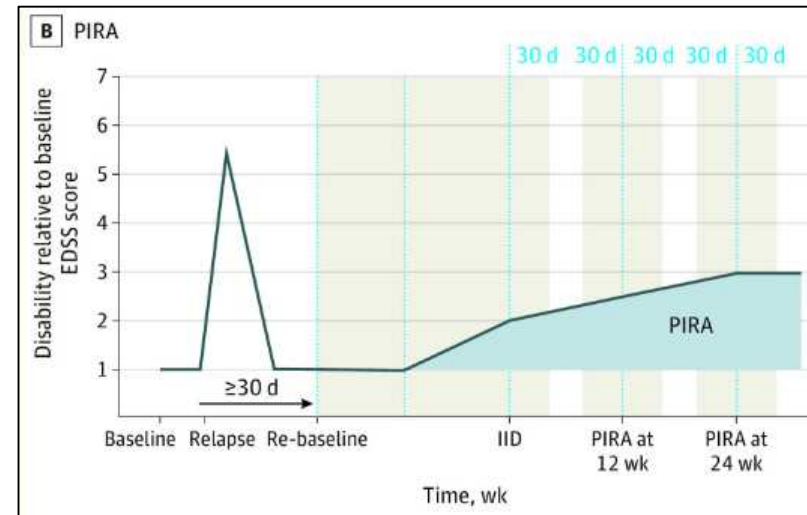


Particularité de la SEP secondairement progressive

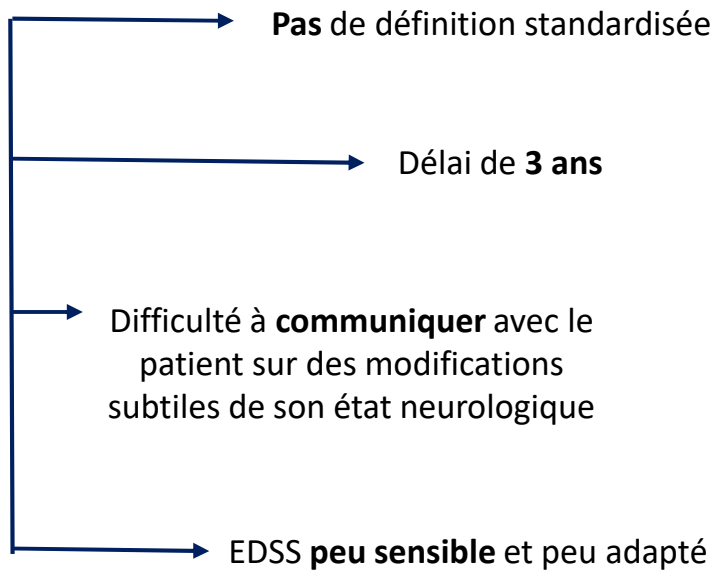
handicap: résiduel d'une poussée
(RAW: relapse associated worsening)



progression: PIRA= principal responsable du handicap irréversible



Particularité de la SEP secondairement progressive

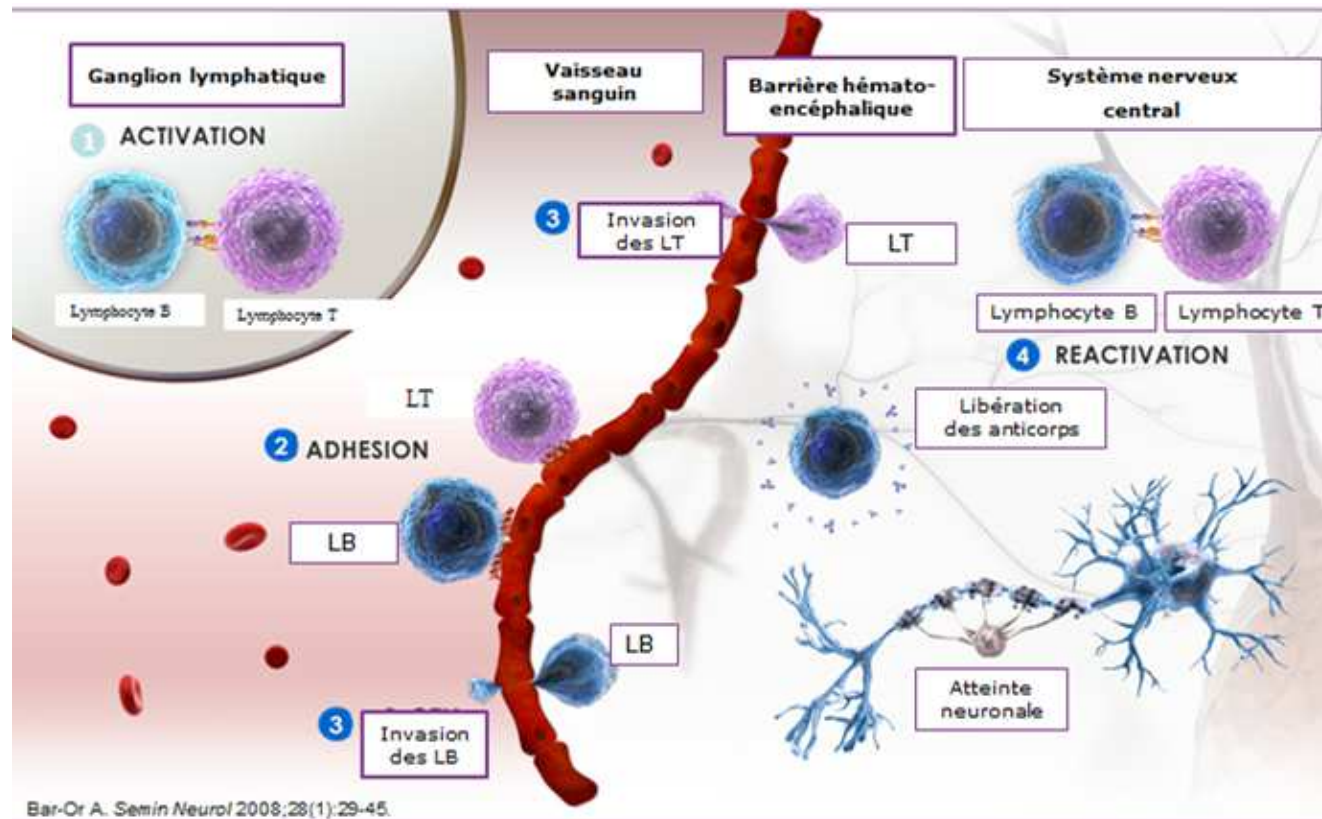


- ➡ « best definition »:
- ↗ 1 pt EDSS si < 6.0 ou ↗ 0.5 si $EDSS \geq 6.0$
 - $EDSS \geq 4.0$
 - FS pyramidal = 2
 - Persistent à 3 mois
 - PIRA: progression indépendante des poussées

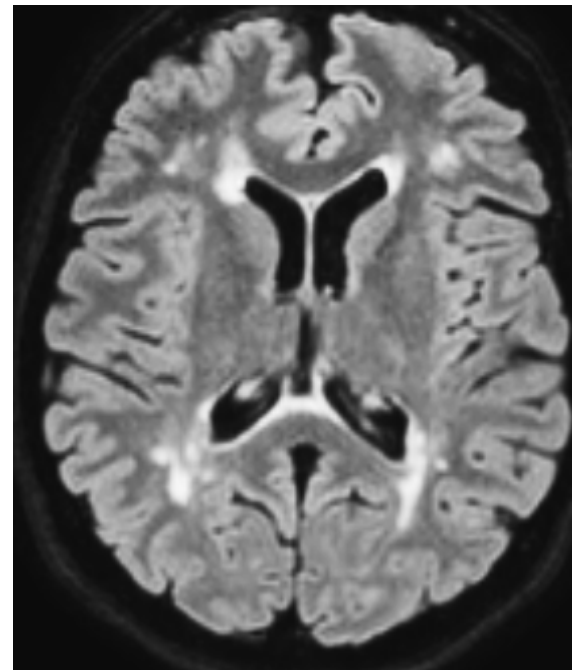
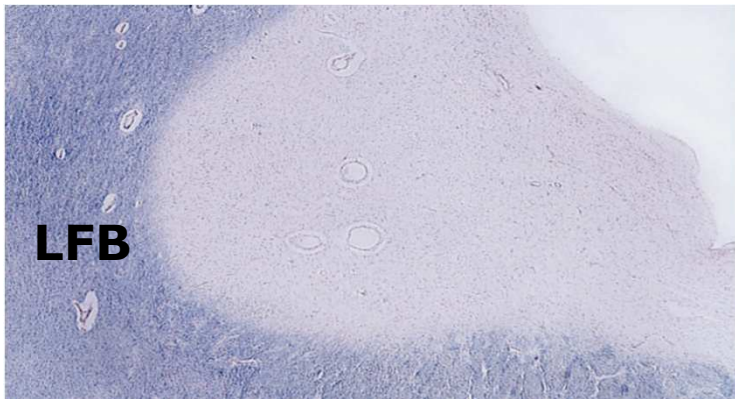
➡ Développement d'outil de dépistage de la progression

- ➡ Endpoint clinique, biologique et IRM:
- EDSS plus:
EDSS+9HPT+T25WF
 - Neurofilament...
 - Atrophie, TM, diffusion...

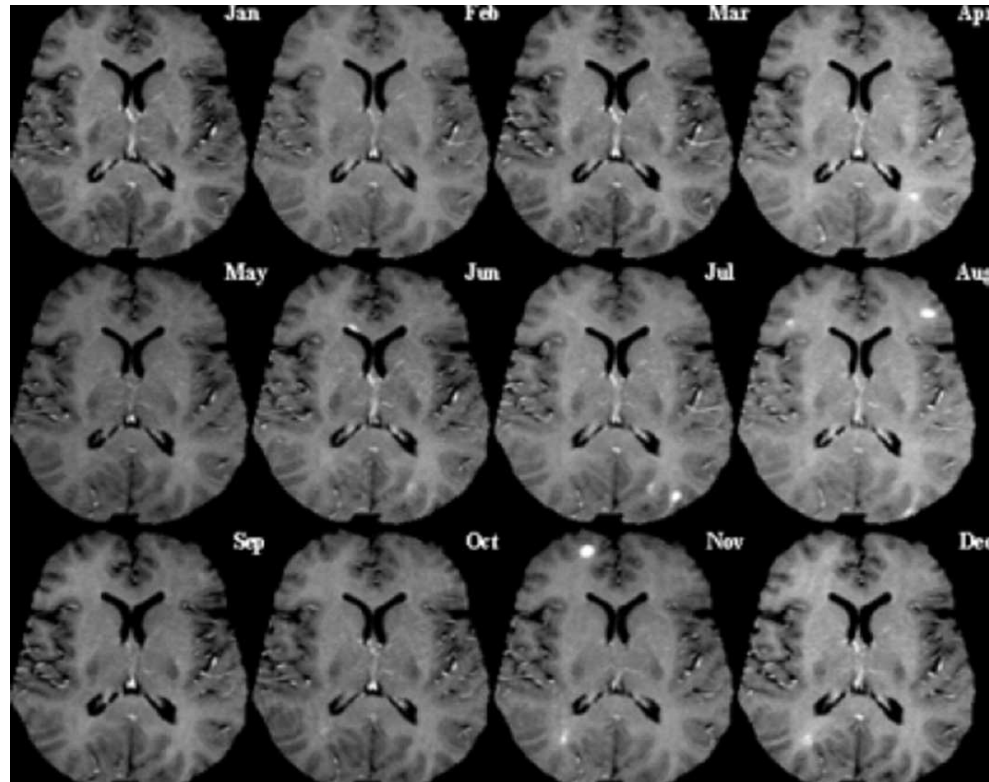
Inflammation : Physiopathologiquement



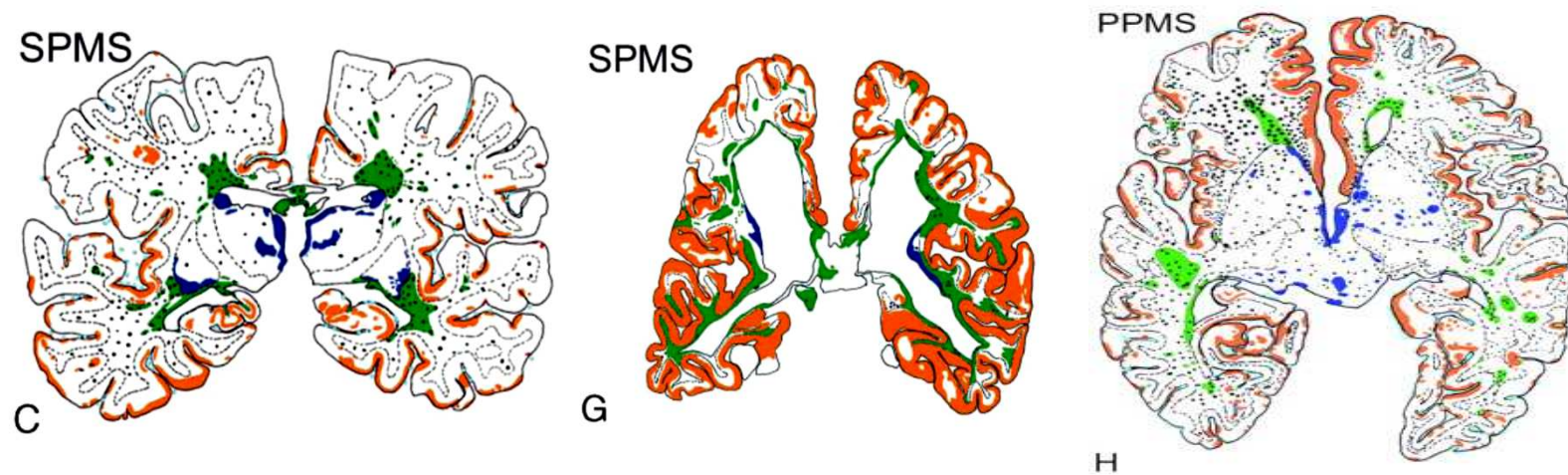
Inflammation : radiologiquement



Inflammation : radiologiquement

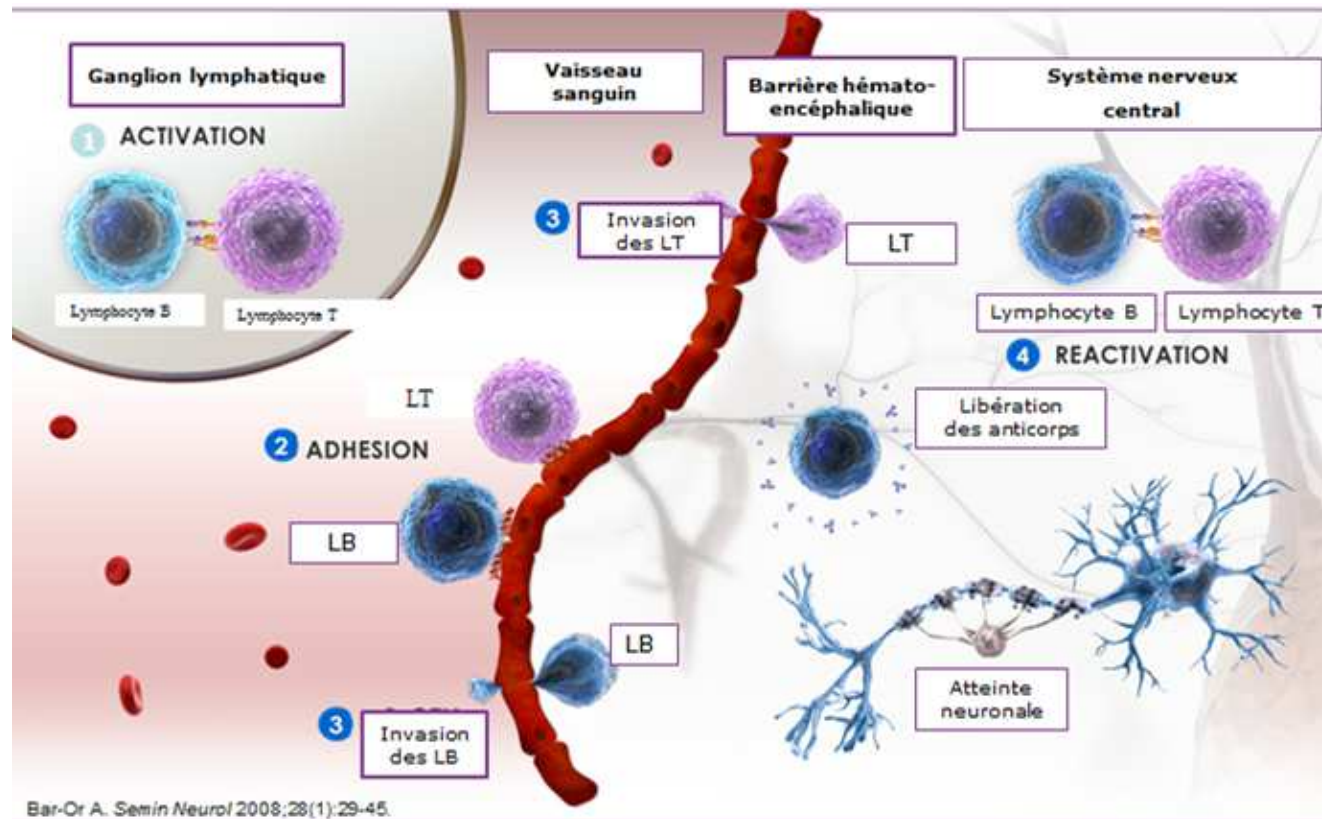


Neurodégénérescence : anatomiquement



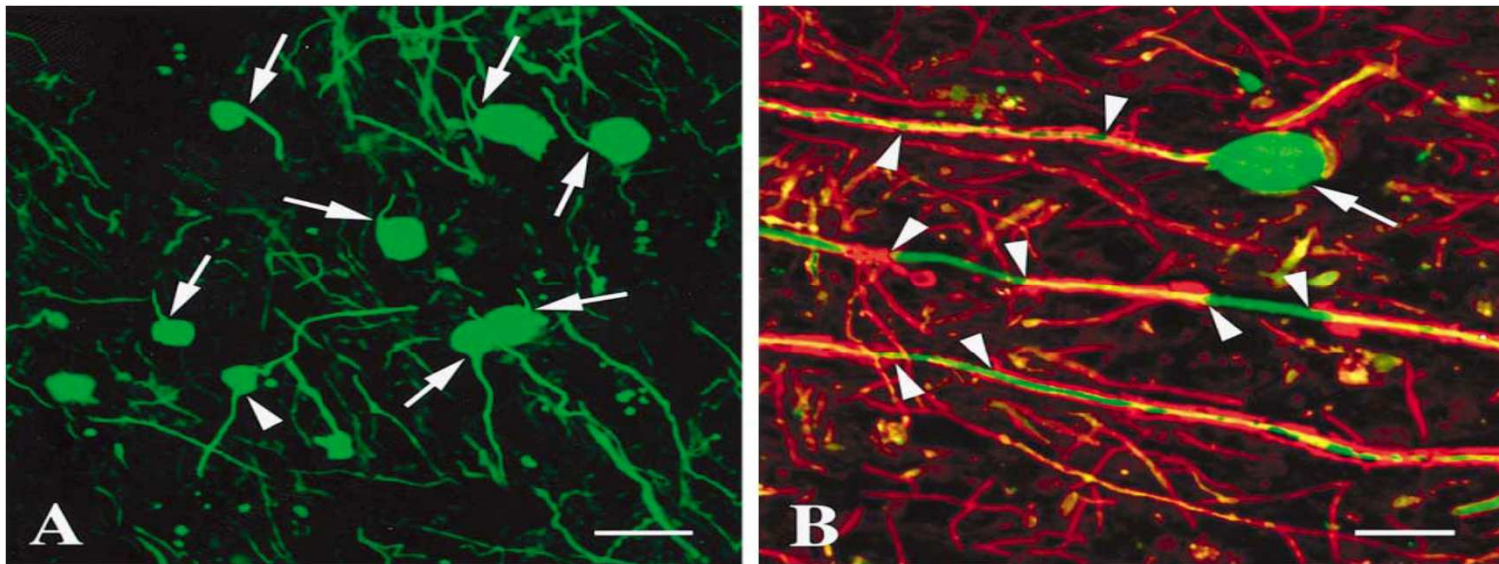
Phase progressive de la SEP : l'atteinte axonale diffuse est corrélée à une inflammation diffuse

Neurodégénérescence : Physiopathologiquement



Neurodégénérescence : physiopathologiquement

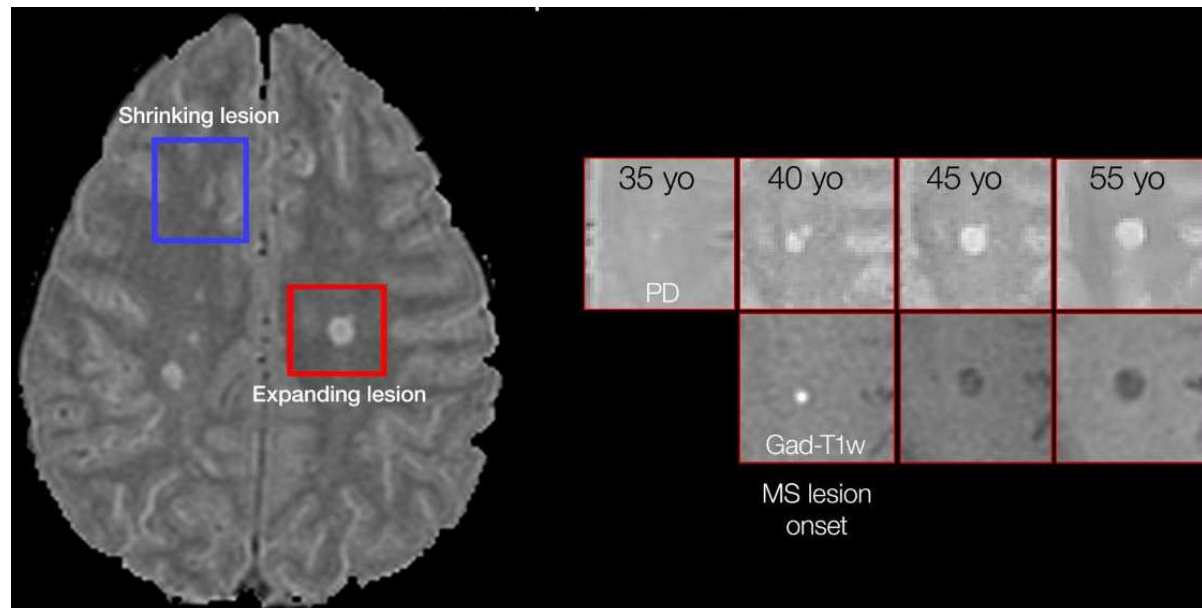
- Depuis fin des 1990's : **atteinte axonale**



Trapp et al., 1998

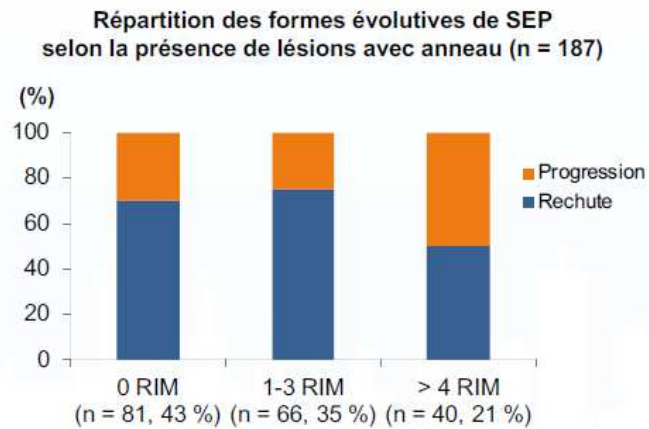
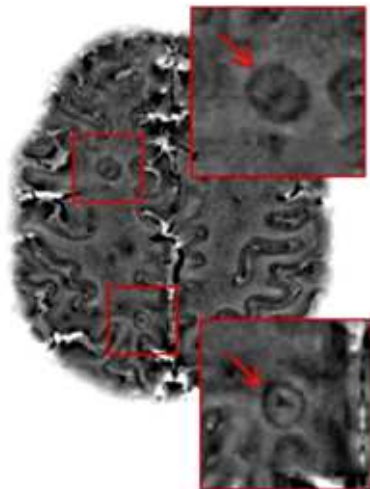
Neurodégénérescence : radiologiquement

Slowly Expanding lesions

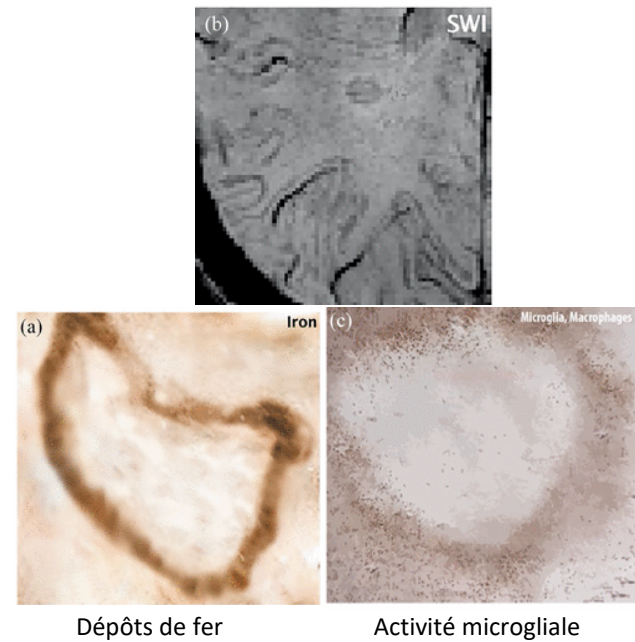


Neurodégénérescence : radiologiquement

RIM



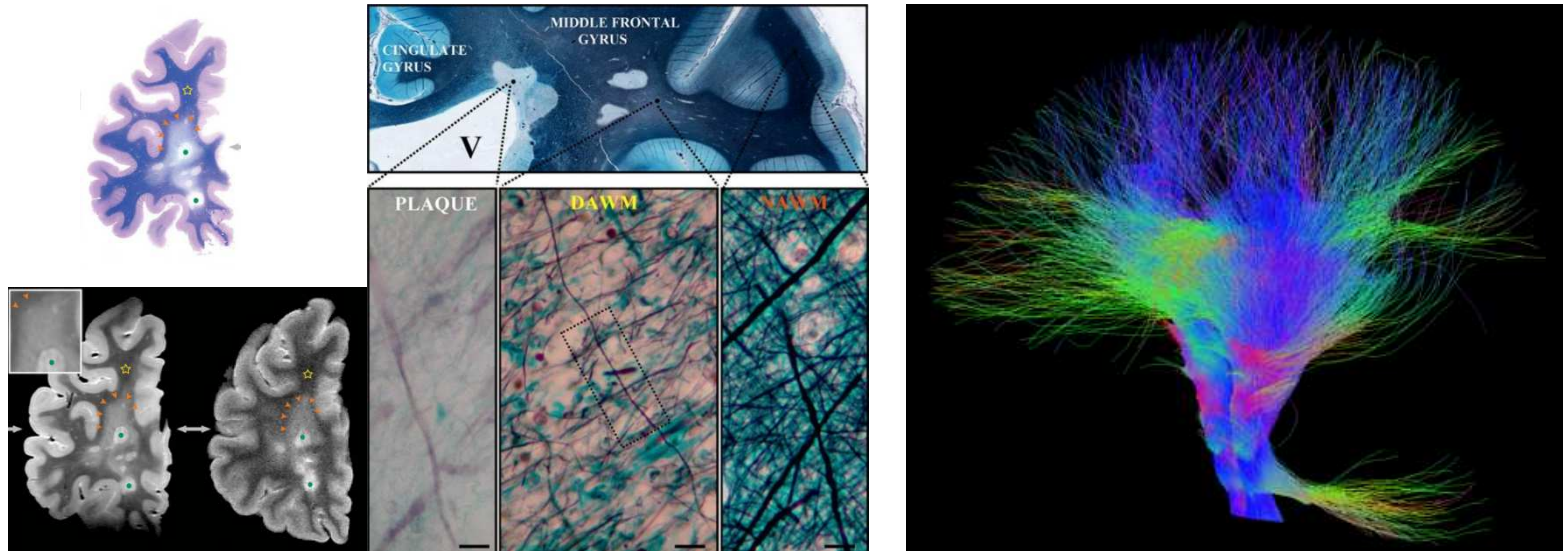
Absinta et al. JCI 2016



Calvi et Al. MSJ, 2020

Neurodégénérescence : physiopathologiquement

Atteinte diffuse de la substance blanche



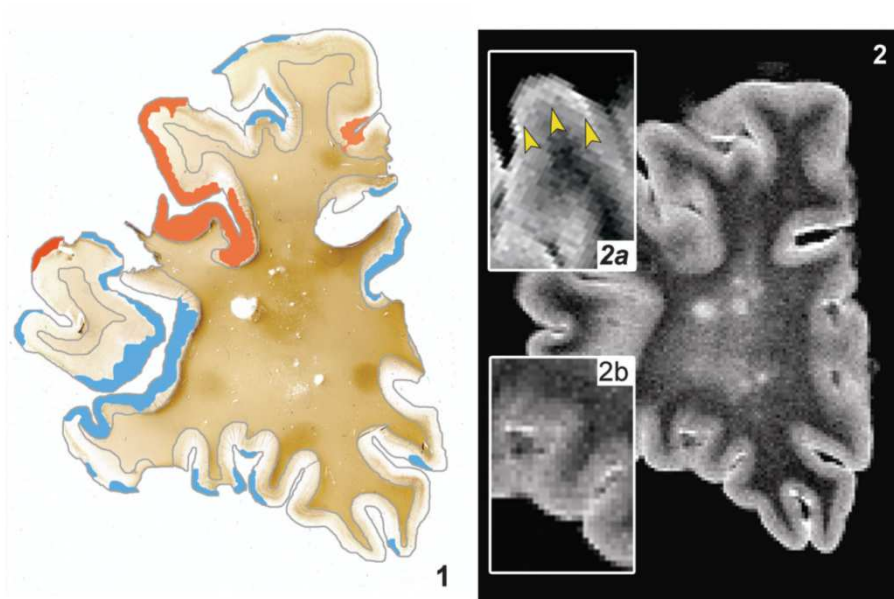
Diminution modérée du nombre d'axones

Information structurelle, biophysique

Seewann, 2009 ; Moore J Neurol 2008

Neurodégénérescence : physiopathologiquement

Lésions corticales



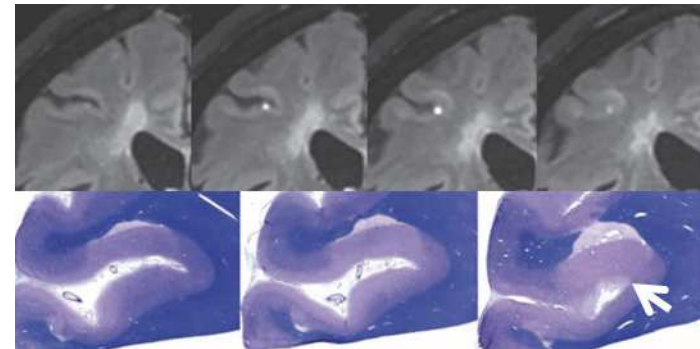
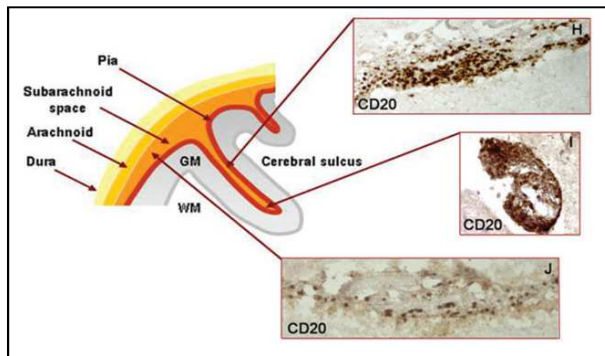
Lésions corticales

Très fréquentes et très étendues dans les formes chroniques

Différents types de lésions corticales +/- hippocampes...

Très difficiles à visualiser

Neurodégénérescence : physiopathologiquement Inflammation méningée



Inflammation : **follicules lymphoïdes tertiaires, cellules B**, ectopiques,

Associée à une évolution clinique plus rapide et plus sévère de la maladie

Détectée chez 30 % des SEP PP

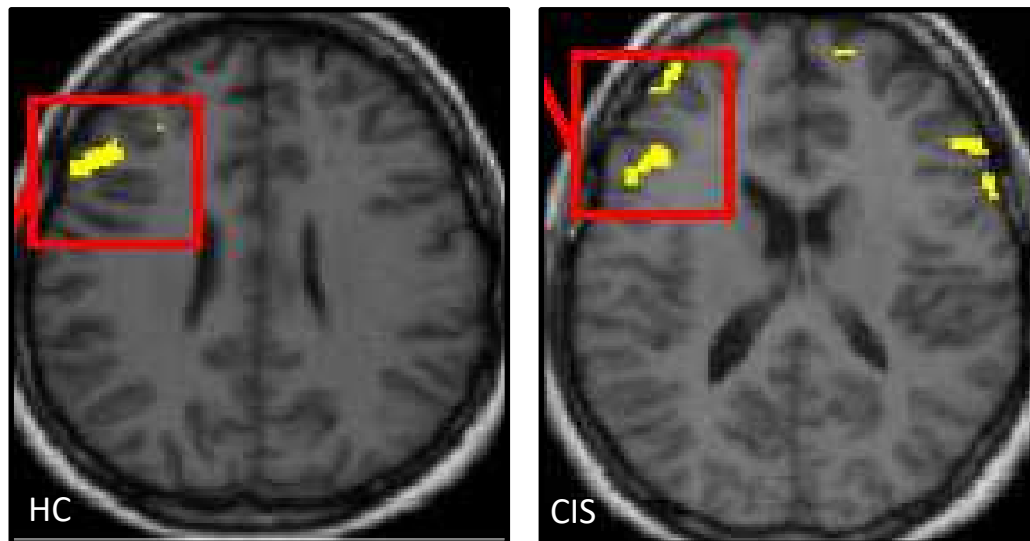
Androdias et al. Ann Neurol 2010 ; Magliozzi et al. Brain 2007; Absinta et al. Neurology, 2015 ; Zurawski et al. JAMA Neurol, 2017

Neurodégénérescence : physiopathologiquement

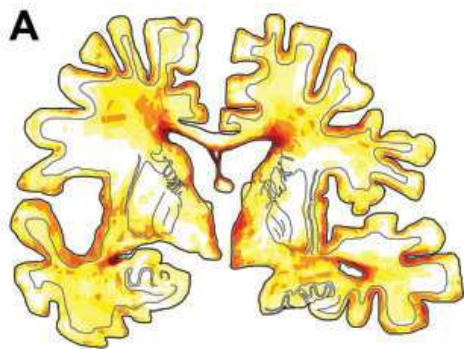
Recrutement d'autres aires corticales

Recrutement de nouvelles aires, bilatéralisation du recrutement, dans les régions préfrontales

La **plasticité fonctionnelle** : mécanisme de compensation

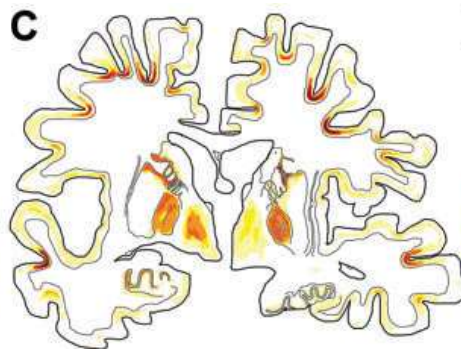


Neurodégénérescence : physiopathologiquement



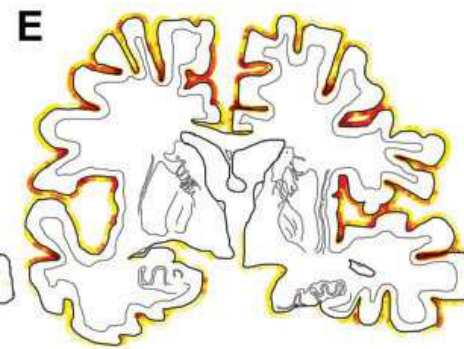
Demyélinisation

(Cartes de probabilité)



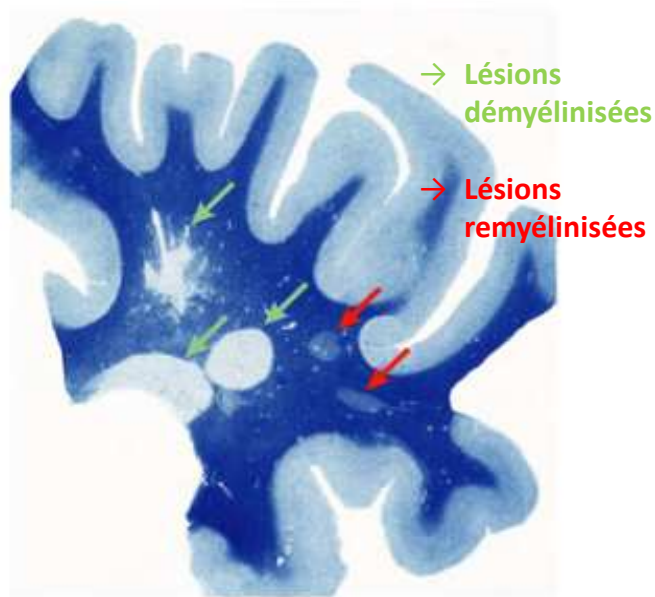
Neurodégénérescence

rétrograde
Ou atteinte des
neurones par souffrance
métabolique, oxydative

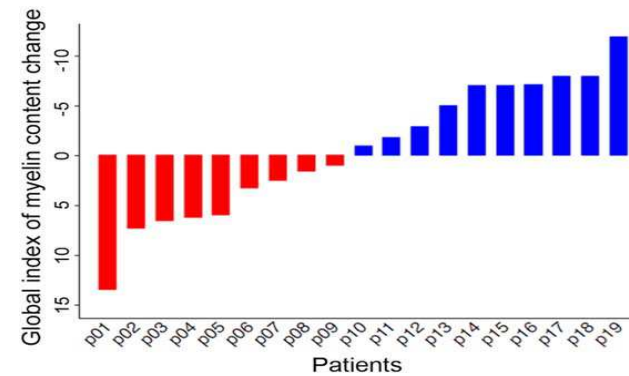


Inflammation

Remyélinisation



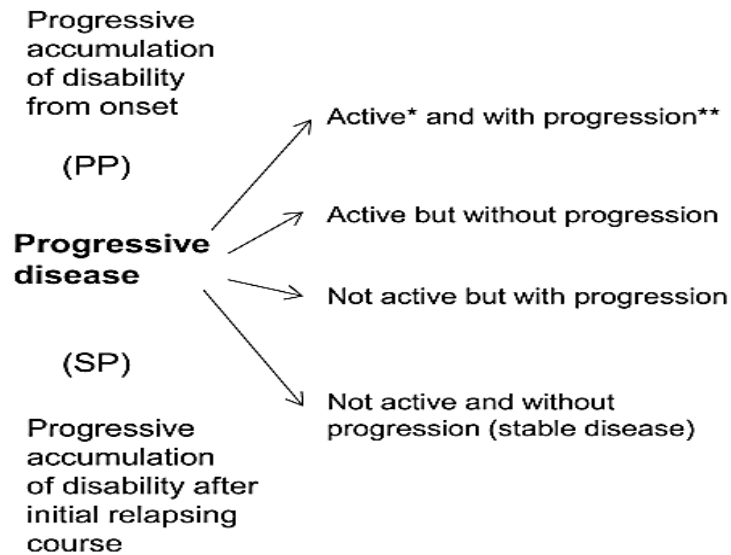
Brain section stained with luxol fast blue for myelin (Adams, 1989)



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

Progression clinique



Maladie active

- Cliniquement : poussées, épisodes aigus ou subaigus de troubles neurologiques nouveaux ou s'aggravant, suivies d'une récupération complète ou partielle, en l'absence de fièvre ou d'infection

Et/ou

- Radiologiquement : survenue de lésions T1 réhaussées par le contraste ou de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou augmentant de taille de manière non équivoque.

Traitements de fond : SEP R

3^{ème} ligne

Mitoxantrone (ELSEP[®], NOVANTRONE[®])
Cyclophosphamide (ENDOXAN)
Autogreffe de moelle osseuse

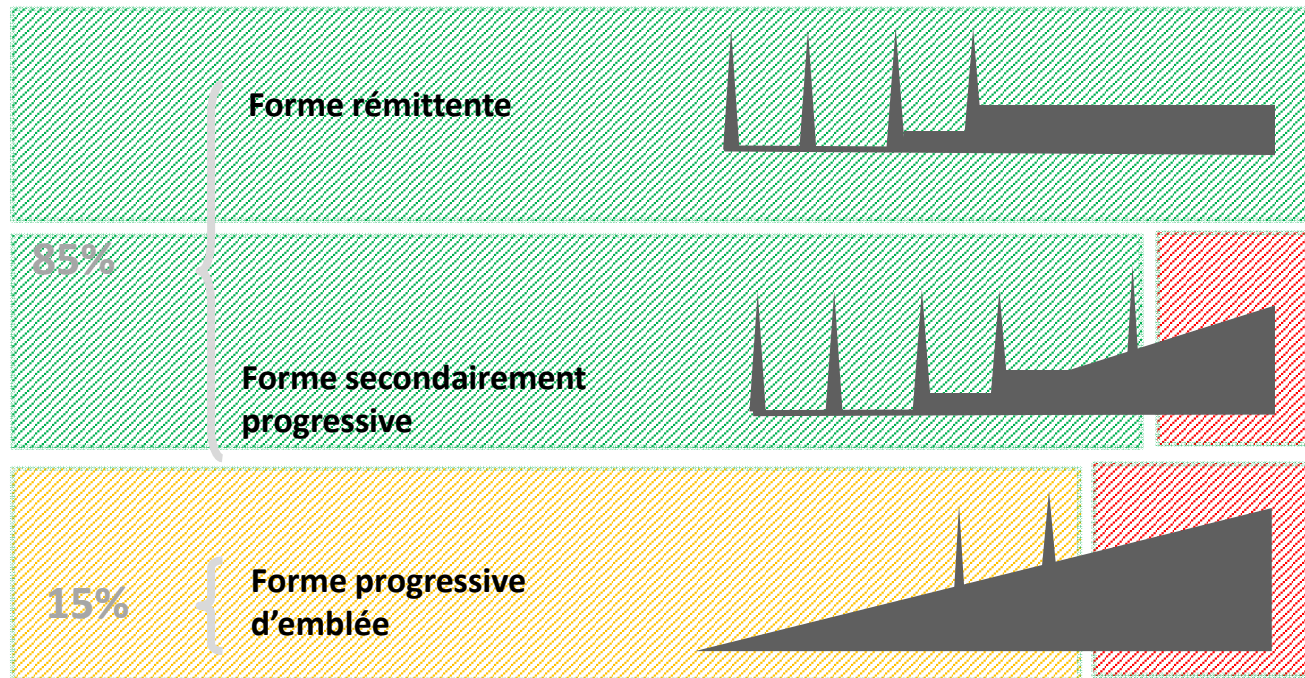
2^{ème} ligne

Natalizumab (TYSABRI[®]) (2007)
Fingolimod (GILENYA[®]) (2012)
Alemtuzumab (LEMTRADA[®]) (2014)
Ocrelizumab (OCREVUS[®]) (2018)
Cladribine (MAVENCLAD[®]) (2018)
Ofatumumab (KESIMPTA[®]) (2021)
Hors AMM : rituximab

1^{ère} ligne

Interférons bêta (AVONEX[®], BETAFERON[®], REBIF[®], EXTAVIA[®],
PLEGRIDY[®])
Acétate de glatiramer (COPAXONE[®])
Diméthylfumarate (TECFIDERA[®]) (2014)
Tériflunomide (AUBAGIO[®]) (2014)
Ocrelizumab (OCREVUS[®]) (2018)
Ofatumumab (KESIMPTA[®]) (2021)
Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

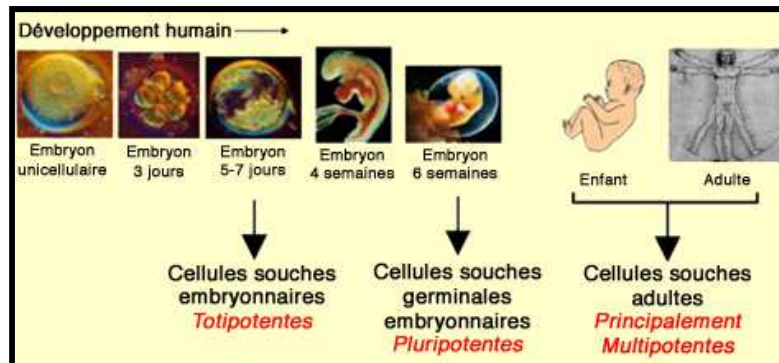
Formes évolutives de la SEP



L'autogreffe de moelle osseuse

Reprogrammation du système immunitaire :
détruire les cellules immunitaires auto-réactives puis reconstituer le système immunitaire à partir de cellules souches autologues (du patient lui-même).

C'est une cellule qui a la possibilité de se diviser pendant une période indéfinie et peut devenir n'importe quelle cellule du corps adulte.



Les types de cellules souches

(source www.hinnovic.org)

Mobilisation

Stimulation des cellules souches par des facteurs de croissance

Recueil des cellules souches

Cryopréservation

Conditionnement

Chimiothérapie plus ou moins forte selon les protocoles

Réinjection des cellules souches

Aplasia

Récupération

L'autogreffe de moelle osseuse

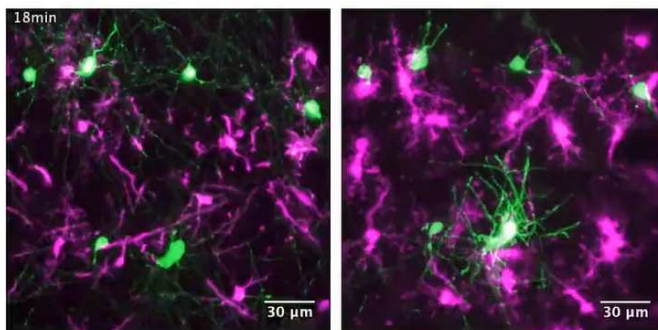
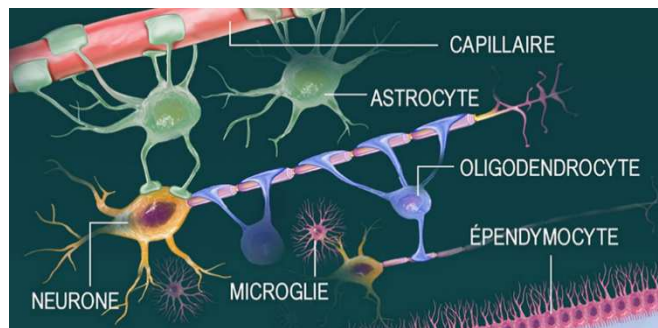
Recommandations d'experts internationaux

**International Advisory Committee for Clinical Trials in Multiple Sclerosis
International Conference on Cell-based therapy in MS
Lisbonne, 19-21 novembre 2015**

- SEP RR
- Preuve d'une activité inflammatoire importante (multiples poussées récentes et activité IRM importante)
- Durée de la maladie inférieure à 5 ans
- Réponse insuffisante aux traitements immunoactifs disponibles

Position discutée par certains, car cela implique de traiter des personnes jeunes et peu handicapées, malgré les risques

BTKI : inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase



Immediately post-application

48h post-application

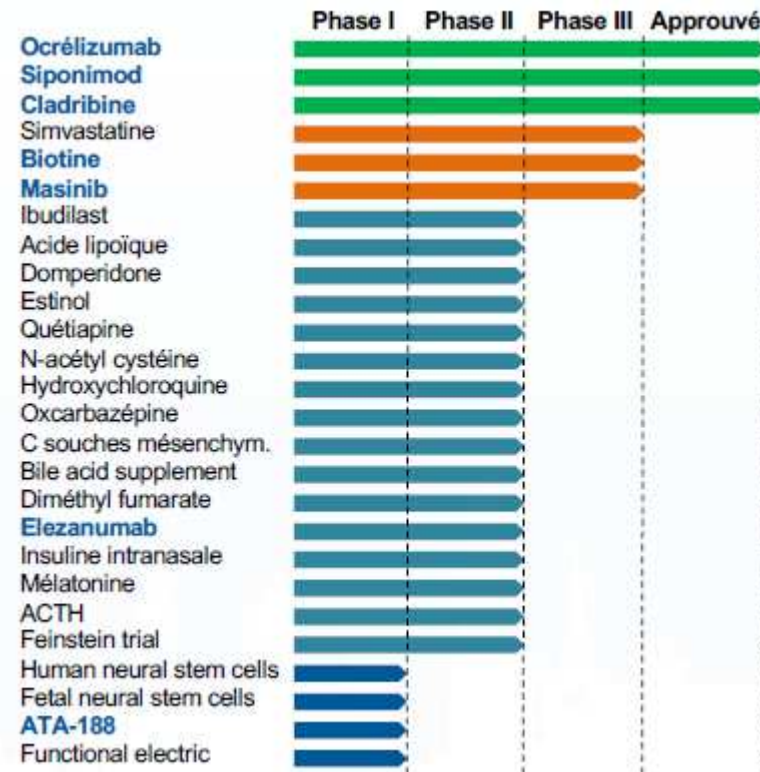
Barr et al. ECTRIMS 2020

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**

Pipeline des traitements des SEP progressives



Traitement « neuroprotecteur » : Biotine

MS SPI

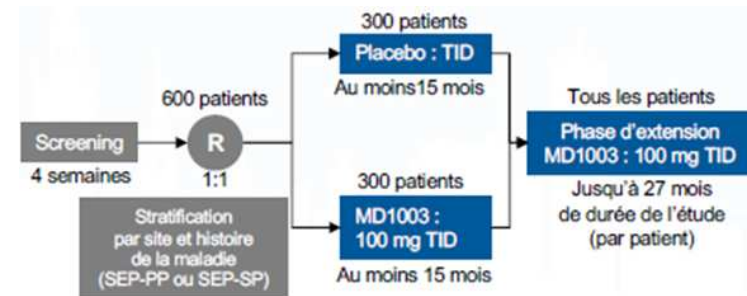
Étude randomisée, double aveugle, versus placebo

	MD1003, n (%)	Placebo, n (%)	p
Population en ITT	n = 103 13 (12,62 %)	n = 51 0 (0,0 %)	0,0051
Population per protocole	n = 87 13 (14,9 %)	n = 42 0 (0,0 %)	0,0093

- Proportion de patients ayant un EDSS ou un TW25 amélioré à 9 mois, confirmé à 2 mois
- Objectif primaire avec EDSS atteint : 76,9 %
- Objectif primaire avec TW25 atteint : 38,5 %

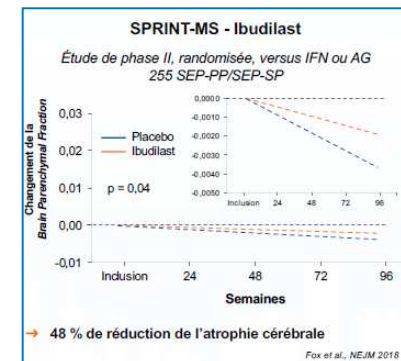
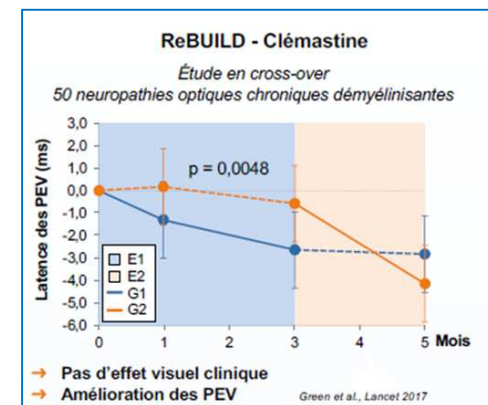
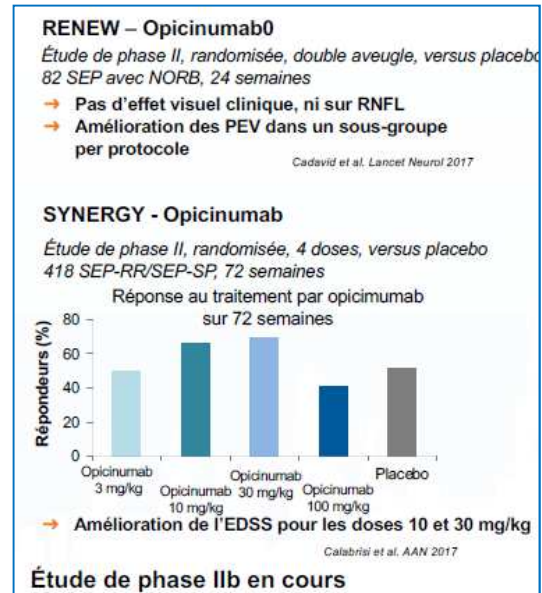
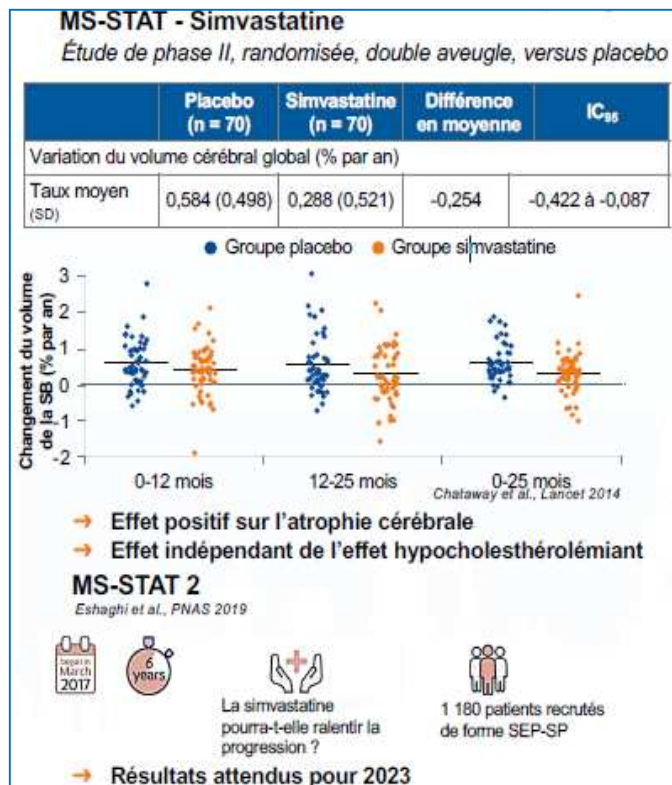
Tourbah et al., MSJ 2016

SPI 2



Résultats négatifs

Traitement « neuroprotecteur »

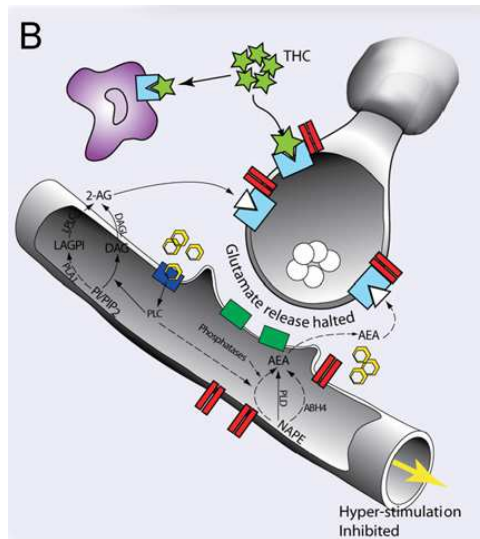


Traitements symptomatiques ++++++

- **Troubles de la marche** : kinésithérapie +++/FAMPYRA®
- **Traitement de la spasticité** : kinésithérapie +++/Médicaments per os: Lioresal®, Dantrium®, benzodiazépines... / Injection de toxine botulique / Pompe intrathécale de Baclofène
- **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 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

INTERNATIONAL
PROGRESSIVE MS ALLIANCE

More than hope. **Progress.**

[Who we are](#) ▾

[What we do](#) ▾

[Announcements](#)

[Join us](#)

The world has
come together to
end progressive MS

[Find out more](#)

INTERNATIONAL
PROGRESSIVE MS ALLIANCE

More than hope. **Progress.**

Who we are 

What we do 

Announcements

Join us

**Fueling research
breakthroughs for
people with progressive
MS**

Understand, prevent and reverse
progression
Speed up and improve clinical trials
Improve well-being
Progress Reports



JOIN US

Bruce, UK, diagnosed 2008





2021 Progress Report

INTERNATIONAL

PROGRESSIVE MS ALLIANCE

More than hope. **Progress.**

SEP progressives et aspects psychologiques

➤ Les troubles neurocomportementaux, psychocomportementaux ou neuropsychocomportementaux

Les **atteintes du système nerveux central (SNC)** sont liées à de multiples mécanismes dans la sclérose en plaques et peuvent engendrer des **dysfonctions** touchant 3 sphères bien distinctes:

- Sphère neurologique (déficits moteurs et fonctionnels)
- Sphère **émotionnelle** (troubles de **l'humeur** ou de la **régulation des émotions**)
- Sphère **cognitive** (troubles des **fonctions intellectuelles** et du **comportement**)

SEP progressives et aspects psychologiques

Les modifications cognitives et émotionnelles sont établies depuis plusieurs années comme **partie intégrante et fréquente du tableau clinique** de la maladie (toutes formes de la maladie confondues).

Ces modifications ont un rôle important dans **la qualité de vie au quotidien**.

Ces troubles peuvent être **la résultante de deux phénomènes distincts** :

- **Atteintes du SNC**
- **Vécu de la maladie en lui-même**

Il n'est **pas toujours possible de distinguer l'origine** des troubles présents.

SEP progressives et aspects psychologiques

➤ Les troubles de l'humeur

➤ La Dépression

Un patient sur deux vit un ou plusieurs épisodes dépressifs au cours de la maladie

Origines : Atteintes SNC + vécu psychologique de la maladie

Manifestations : sentiment de tristesse, perte de sensibilité et d'intérêt, culpabilité, dévalorisation, troubles de la concentration, de la mémoire, perte de sommeil et d'appétit.

A terme :

Difficultés « d'impuissance acquise » → résignation

Difficultés à anticiper des satisfactions futures

Plus fréquente chez les personnes qui passent en forme secondairement progressive (en cause --> sentiment d'échec des stratégies mises en place + augmentation de la charge lésionnelle à l'IRM)

SEP progressives et aspects psychologiques

➤ Les troubles de l'humeur

➤ L'anxiété

Symptôme invalidant dans 37% des cas

De manière générale **l'imprévisibilité de la maladie augmente les ruminations anxieuses**

Manifestations : anxiété et soucis excessifs présents en continue, difficultés à contrôler les préoccupations, liés à des situations d'incertitudes

Origine: principalement liée au vécu de la maladie en lui-même:

imprévisibilité de la maladie, perception à court terme de la dépendance physique, refus des limites physiques, période de poussée, passage en forme secondairement progressive

A terme: risque de maximisation de l'humeur dépressive et de la fatigue

SEP progressives et aspects psychologiques

- **Les troubles de la régulation des émotions**
 - **Hyper expressivité émotionnelle** (perte « partielle » du contrôle de l'expression émotionnelle) --> tristesse, irritabilité, colère
 - **Labilité émotionnelle** (changements rapides et répétées d'affects)

Origines : Atteintes SNC + vécu psychologique de la maladie

A terme :

peut rendre plus difficile la prise de décision
et altérer la qualité des relations avec les autres

SEP progressives et aspects psychologiques

➤ Les troubles cognitifs

➤ Les plus fréquents:

- **Ralentissement de la vitesse de traitement de l'information**
- **Difficultés de récupération en mémoire**
- **Fonctions exécutives:** Attention, concentration (--> difficultés à encoder l'information), double tâche, planification

Origines : Atteintes SNC + facteurs d'aggravation (dépression, anxiété, fatigue chronique, effets secondaires des traitements...etc)

A terme impact sur la qualité de vie:

Pour le patient lui-même (estime/confiance en soi, sentiment d'incapacité...)

Pour la famille et son réseau social (désaccord, sur protection, isolement...)

Dans le milieu professionnel (oublis, erreurs...)

SEP progressives et aspects psychologiques

➤ Les troubles comportementaux:

- Moins fréquents que les troubles émotionnels et cognitifs:
 - Apathie (perte d'initiative)
 - Distractibilité
 - Persévérance vs flexibilité mentale

Origines : principalement atteintes SNC – corrélation avec troubles cognitifs importants et dépression (apathie)

SEP progressives et aspects psychologiques

- **Le vécu psychologique des formes progressives de la sclérose en plaques:**
 - Imprévisibilité de la maladie
 - Evolution. Laquelle? Jusqu'où?
 - Acceptabilité des symptômes? Jusqu'où?
 - Absence de traitement curatif ou de traitement de fond ayant montré une efficacité suffisante – Quel sentiment de contrôle perçu?
 - Traitements symptomatiques – Quels sentiments d'efficacité et de contrôle perçus?
 - Essais thérapeutiques: espoir? cobaye? Attentes vs résultats/reprise du sentiment de contrôle.
 - SEP secondairement progressive: la double peine? Un challenge pour les capacités adaptatives

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



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

