

# 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 Bayer-Schering, Biogen, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Roche, Sanofi Aventis et Teva Pharma.

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

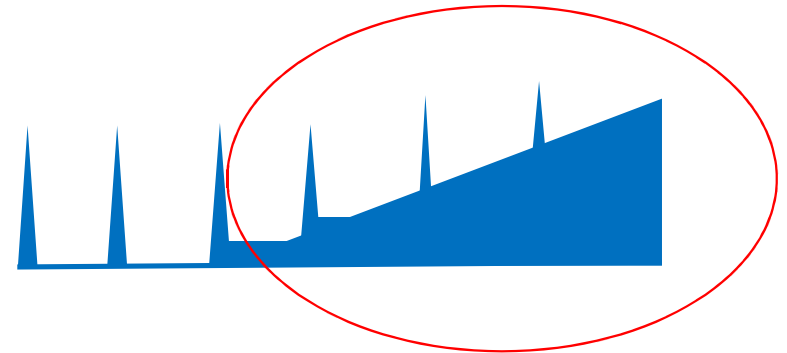
# Différentes formes évolutives de SEP

85%

Forme récurrente – rémittente  
RR

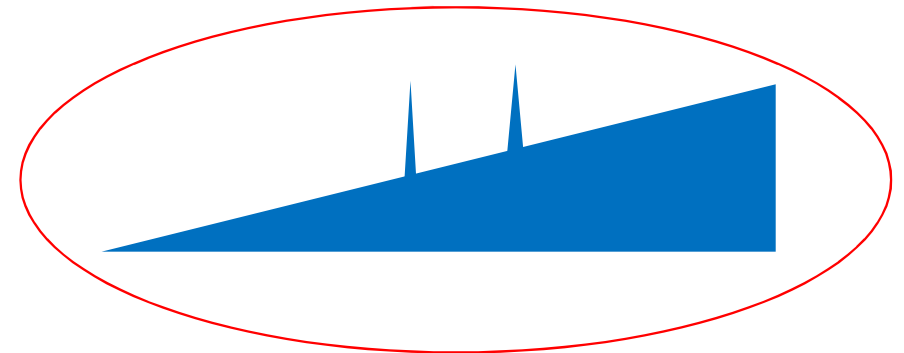


Forme secondairement progressive  
SP



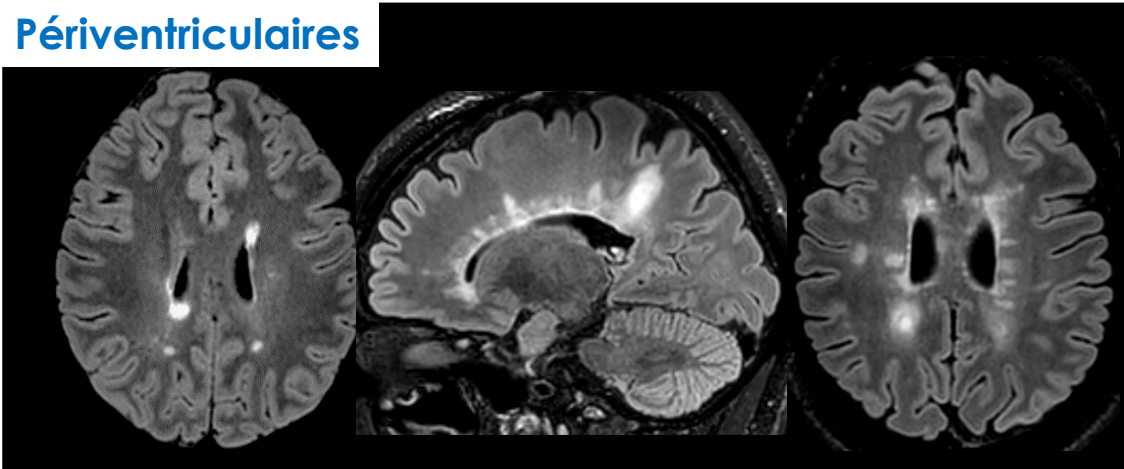
15%

Forme progressive d'emblée  
PP

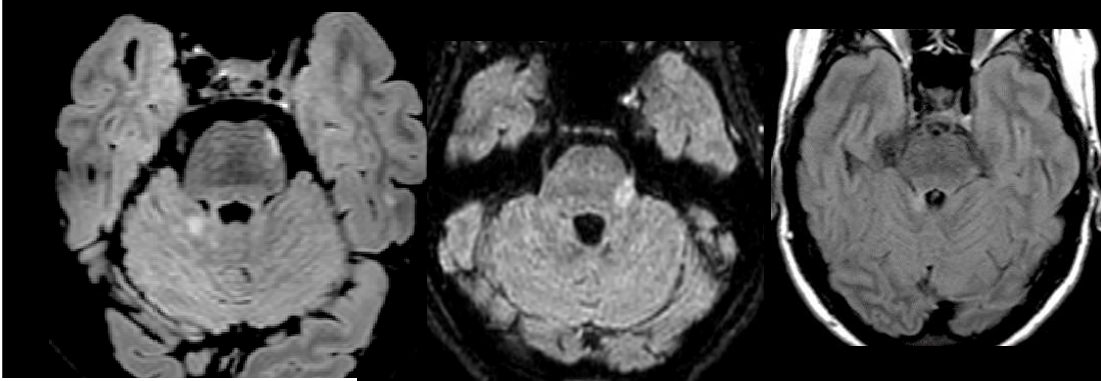
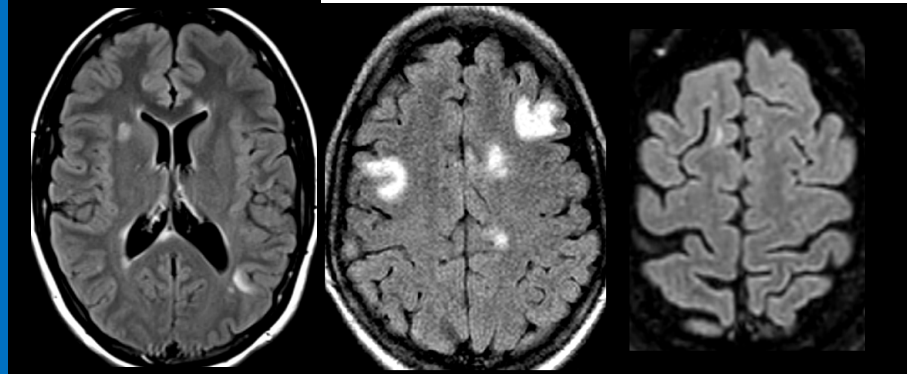


# Critères diagnostiques révisés Mc Donald 2017

Périventriculaires



Juxta-corticales/Corticales



Sous-tentorielles



Médullaires

# Critères diagnostiques révisés Mc Donald 2017

SEP RR → SP



## DIS : Dissémination dans l'espace

≥ 1 lésion T2 dans **au moins 2 des 4** localisations suivantes :

**Périventriculaire**  
**Juxta-corticale ou corticale**  
**Sous-tentorielle**  
**Médullaire**

## DIT : Dissémination dans le temps

Présence simultanée de **lésions actives (Gd+)** et **non actives** quel que soit le moment de l'IRM

**1 nouvelle lésion** T2 et/ou Gd+ sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM de référence et de l'IRM de suivi

**Présence de BOC à la ponction lombaire**

# Critères diagnostiques révisés Mc Donald 2017

## SEP PP



### DIS

≥ 2 des 3 critères suivants

- Au moins 1 lésion T2 dans 1 des localisations suivantes

    Périventriculaire

    Juxta-corticale ou corticale

    Sous-tentorielle

- ≥ 2 lésions médullaires

- Ponction Lombar LCR : inflammatoire

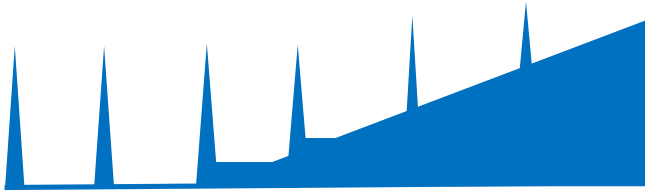
### DIT

Evolution clinique depuis > 1 an

# 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

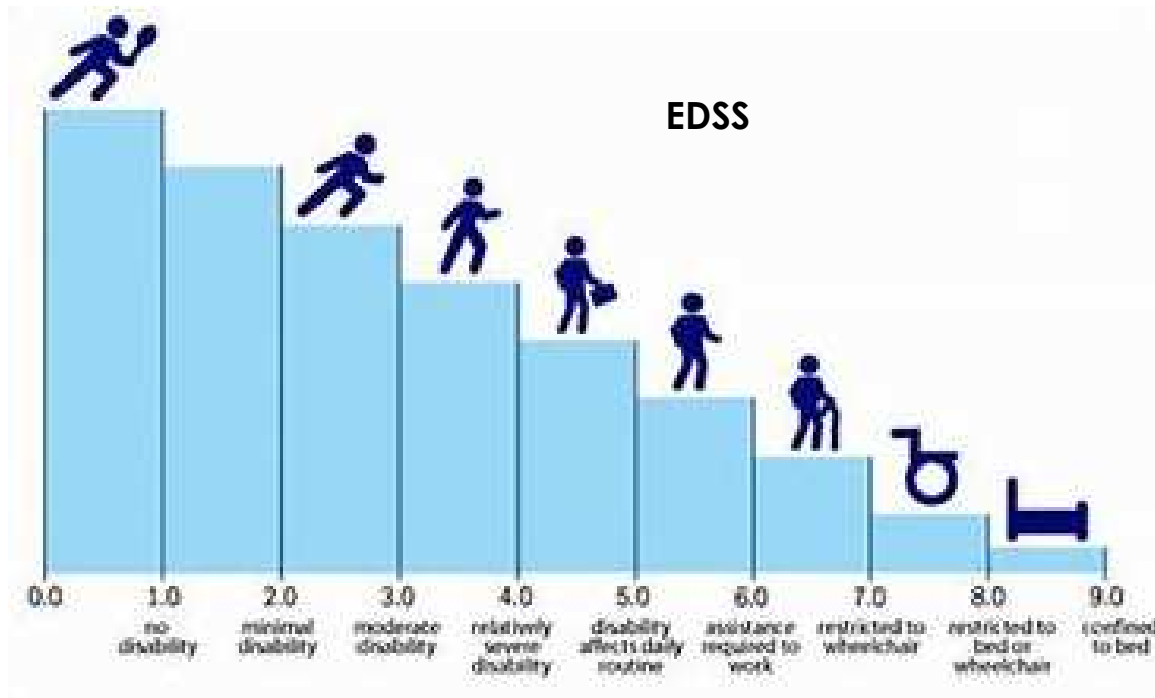
### Forme d'emblée progressive



- Progression clinique > 1 an

# Progression et clinique

## Tests et objets connectés



Temps de marche de 6 mn, 25FW, 9HPT, SDMT (ou CSCT)....



### Objets connectés

Podomètre Applications smartphone



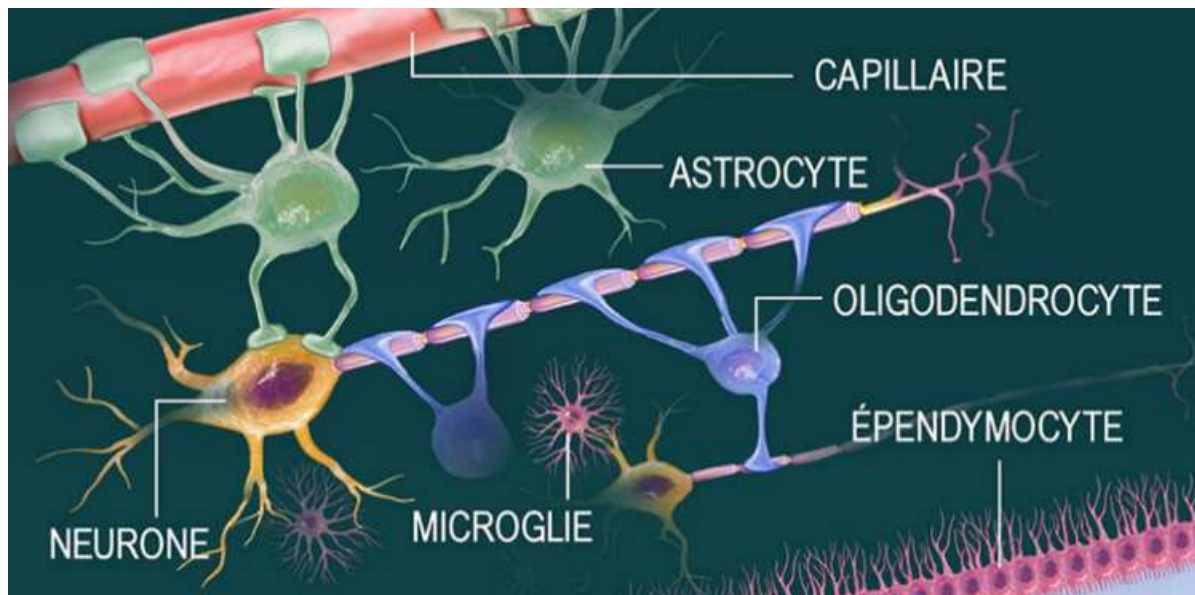
# Progression et clinique

## Autres moyens d'évaluer le handicap

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

# Physiopathologie de la SEP

## Tissu cérébral

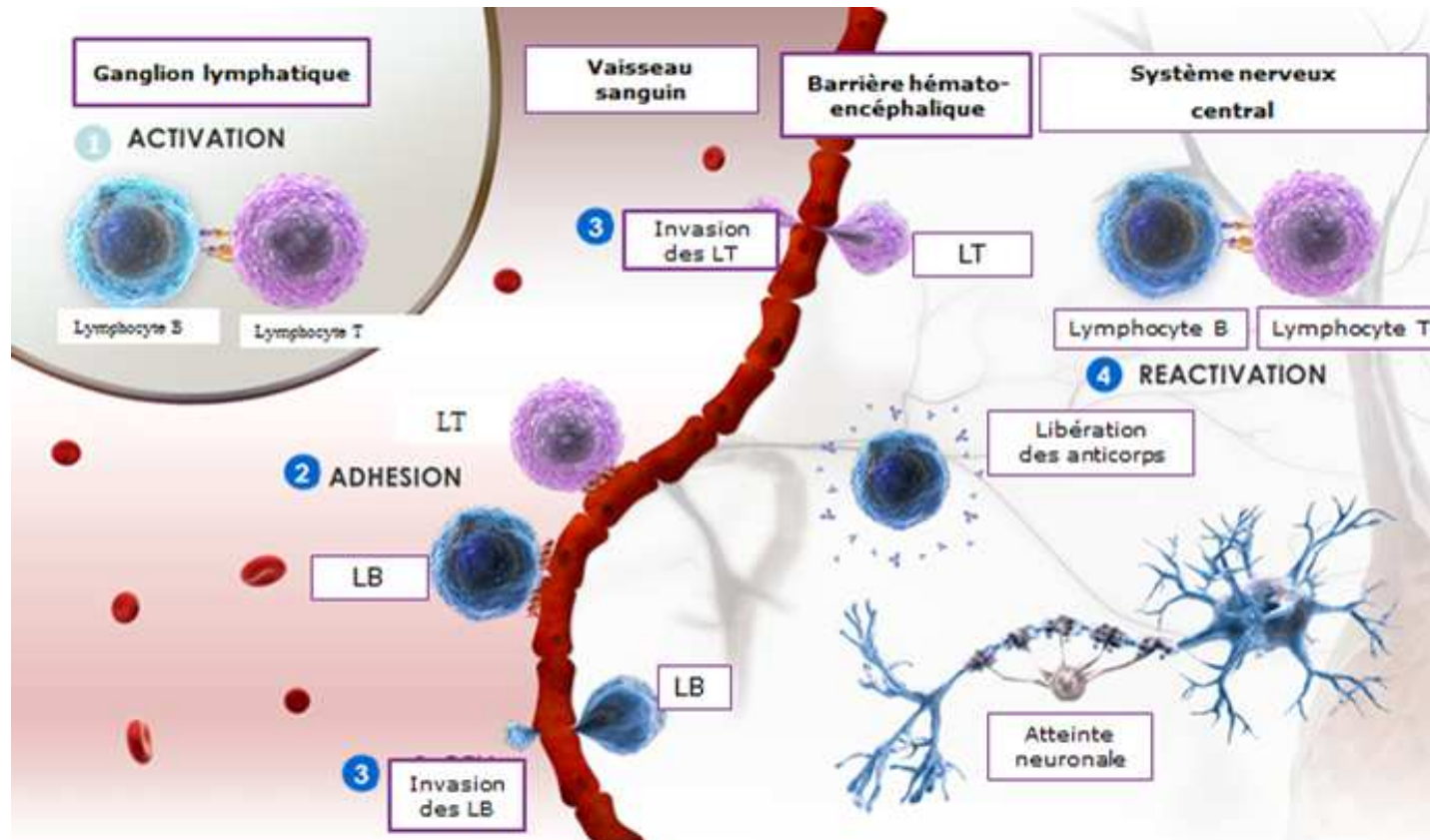


**30%** de neurones

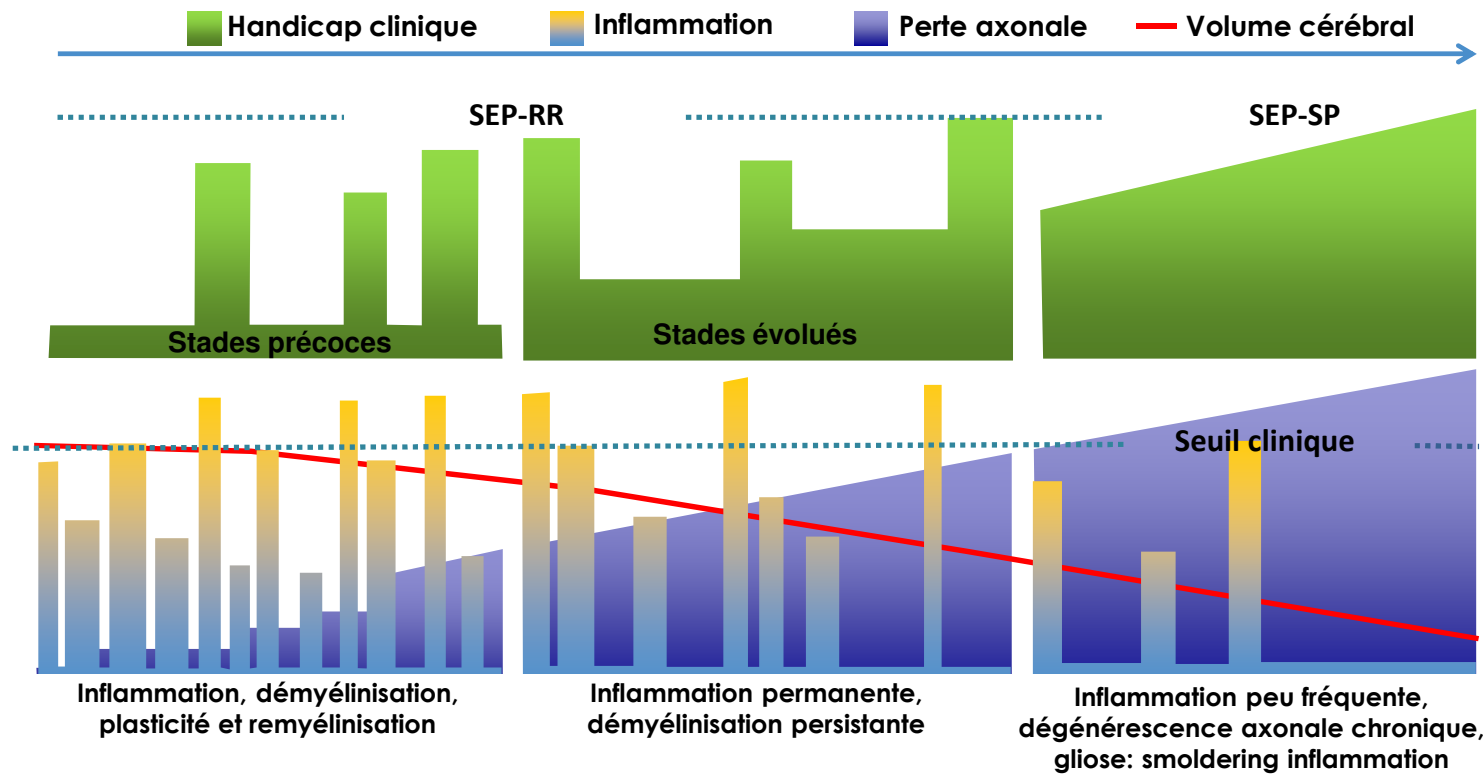
**70%** de tissu glial:  
astrocytes, microglie,  
oligodendrocytes, cellules  
épendymaires

# Physiopathologie de la SEP

## Neuro-inflammation

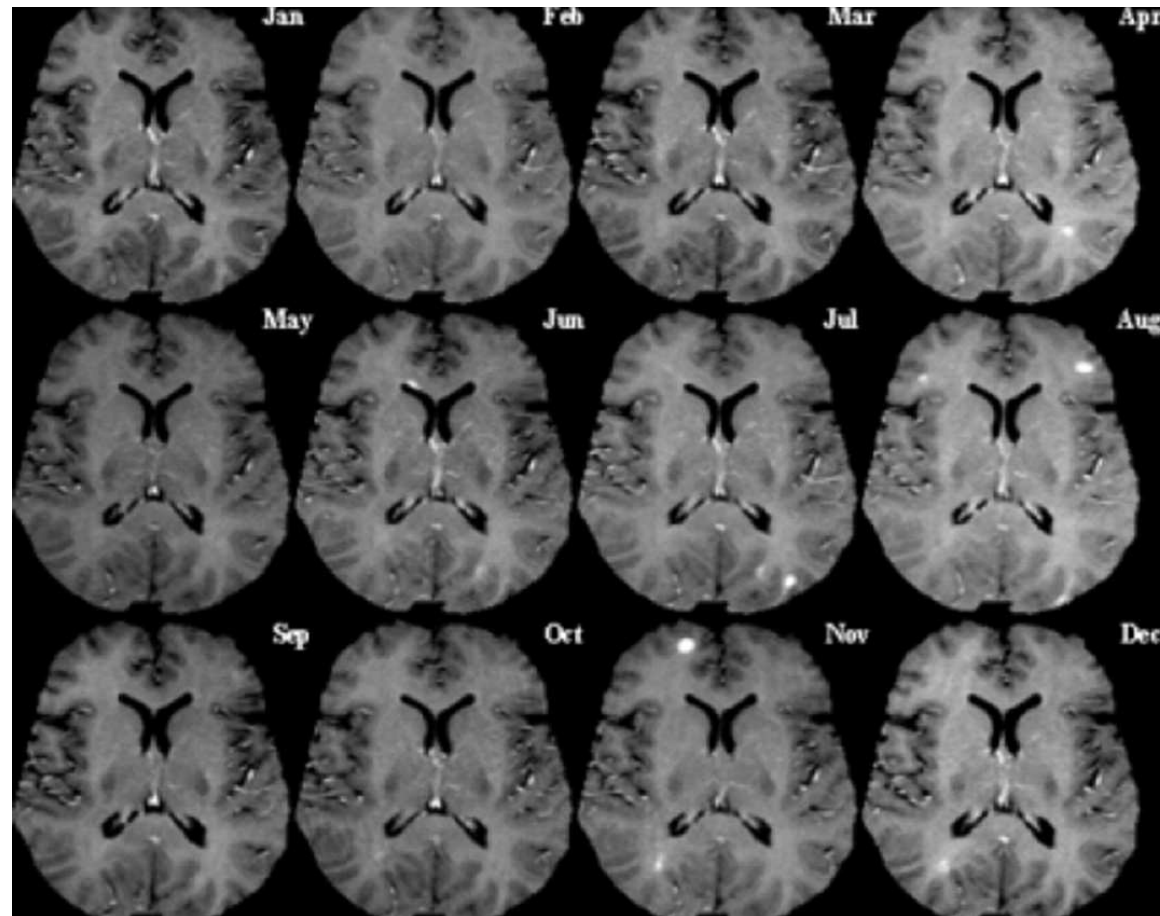


# Physiopathologie de la SEP



Compston, 2008, 2002

# Physiopathologie de la SEP



# Critères d'évolution de la SEP Progressive

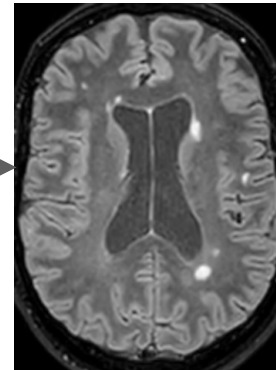
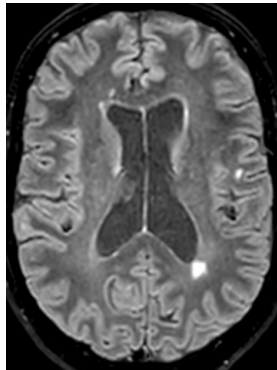
## « Activité »

Poussée clinique

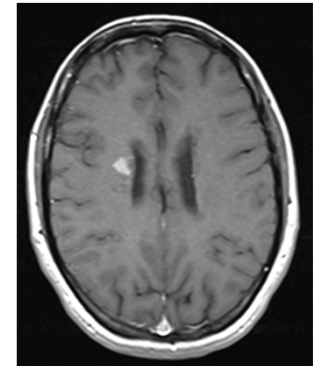


Activité inflammatoire  
à l'IRM

Nouvelle lésion T2

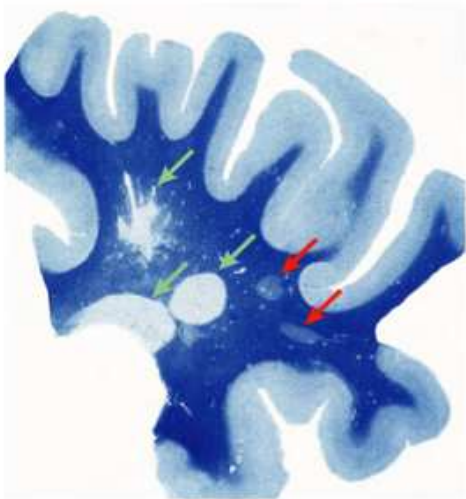


Lésion T1 Gado +

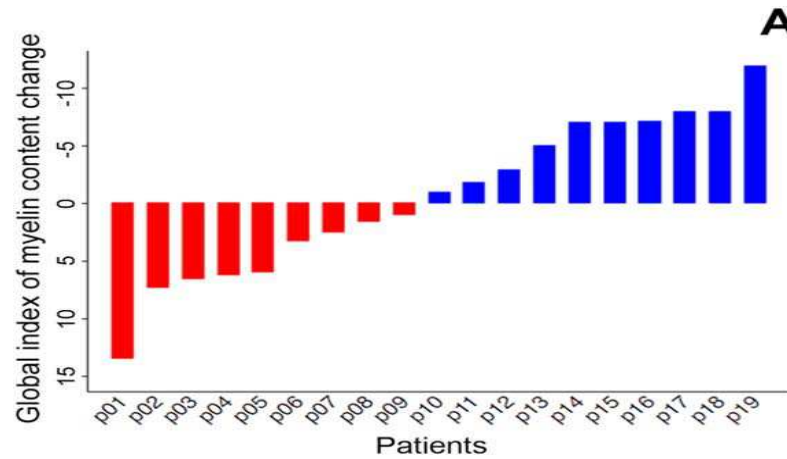


- Indication d'instauration d'un traitement de fond
- Indication de modification d'un traitement de fond

# Physiopathologie de la progression Démyélinisation/Remyélinisation

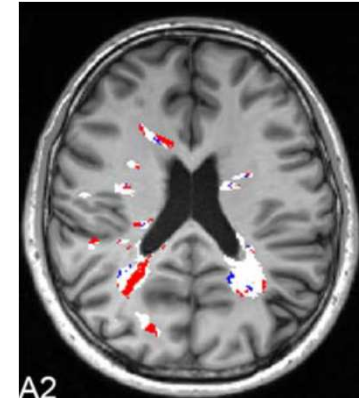


Brain section stained with luxol fast blue for myelin (Adams, 1989)

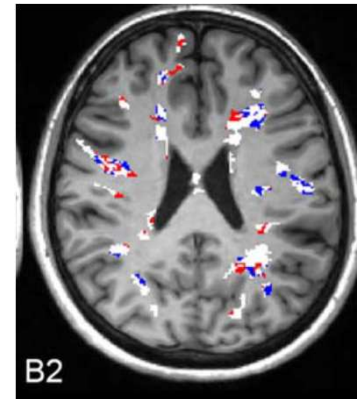


Corrélations cliniques : les patients avec un handicap moins élevé avaient des capacités de remyélinisation plus importantes

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

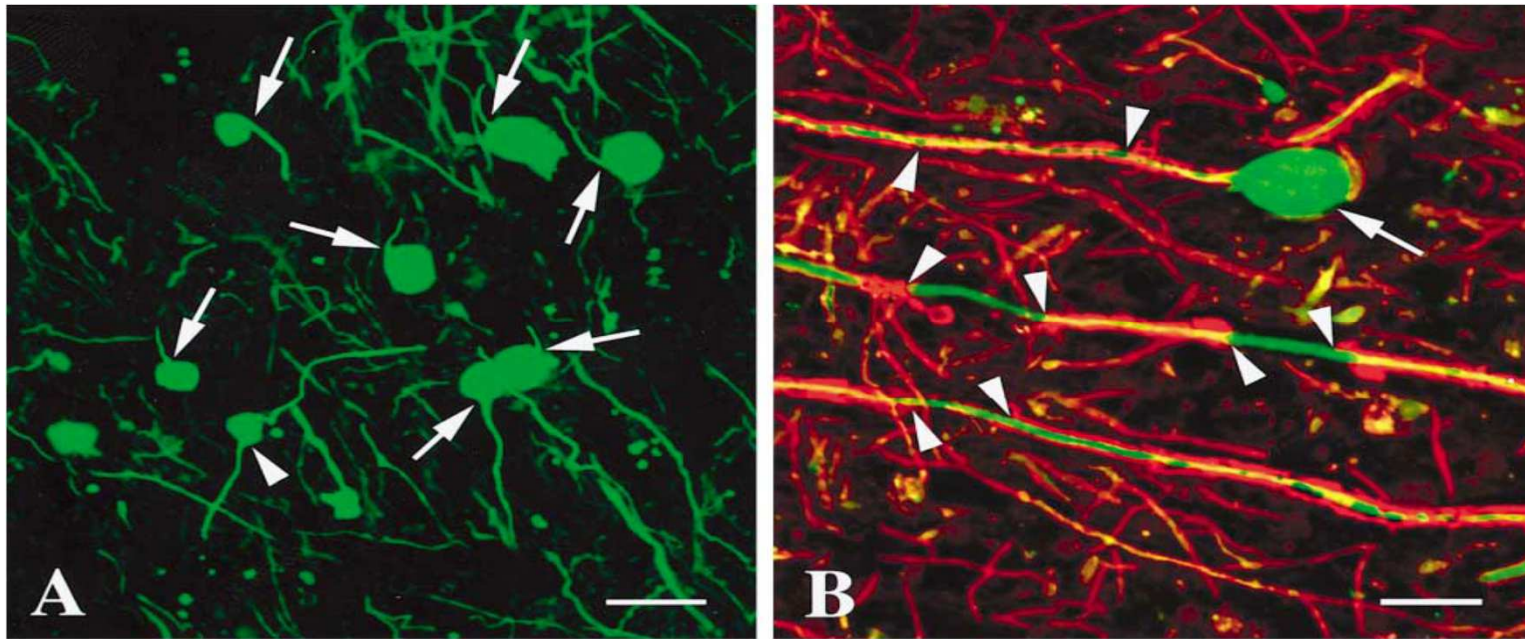


A2  
Démyélinisation



B2  
Remyélinisation

# Physiopathologie de la progression Neurodégénérescence



**L'atteinte axonale débute très tôt dans la SEP.**

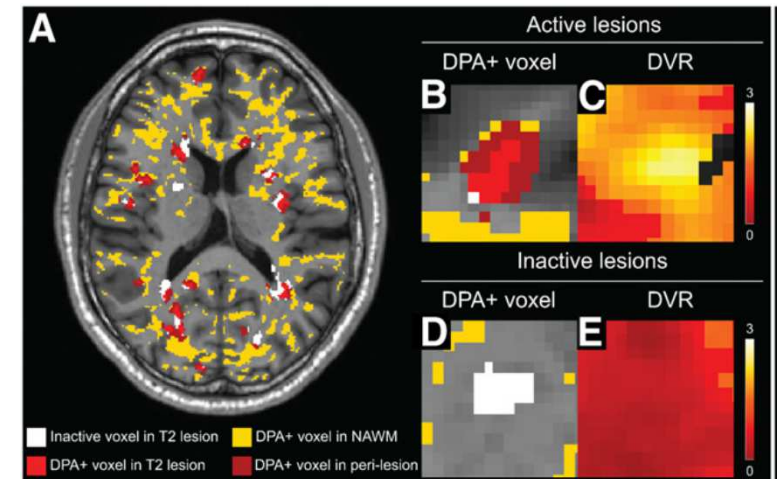
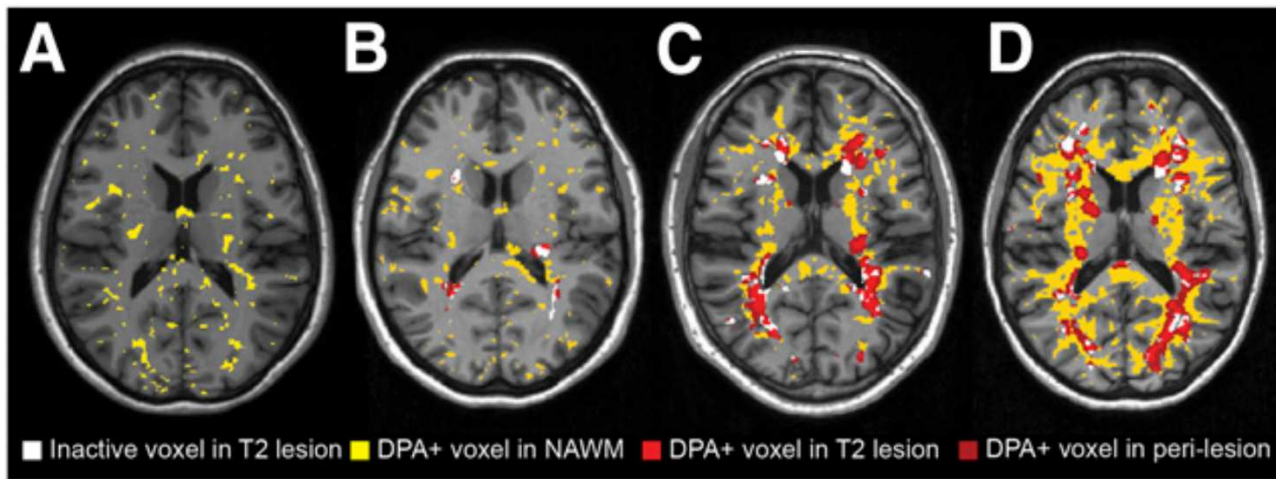
Les transections axonales irréversibles sont plus fréquentes dans les zones d'inflammation active.

*Trapp et al., 1998*

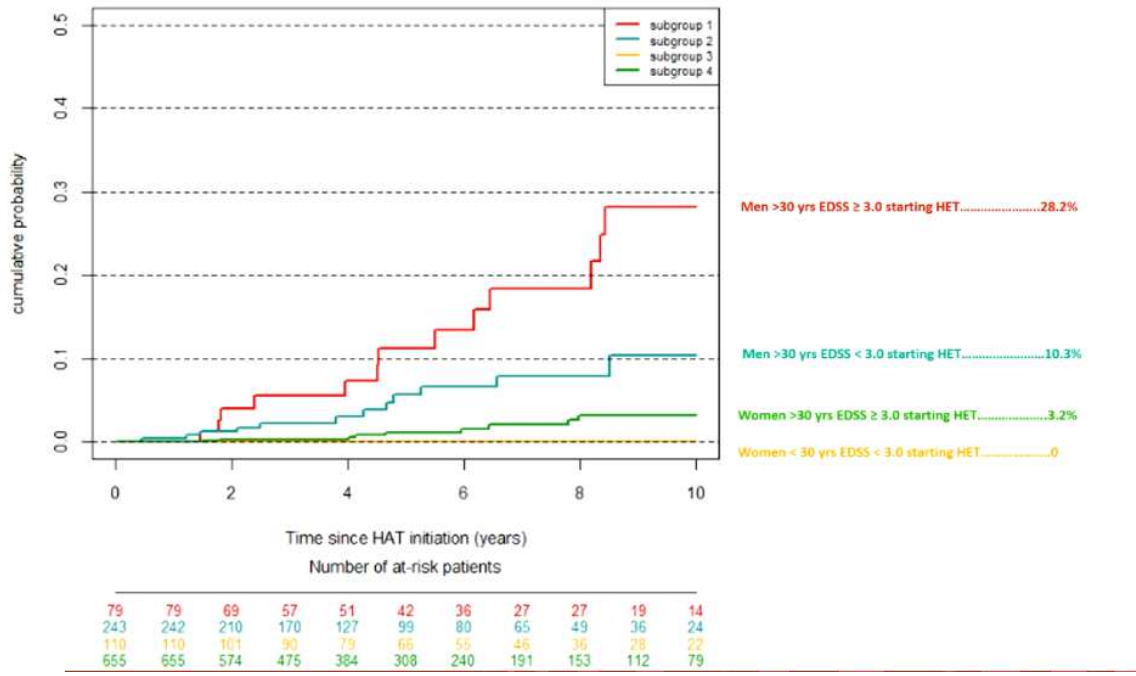
# Physiopathologie de la progression Smoldering inflammation

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

## Imagerie TEP de la microglie activée



# Progression et facteurs de risque



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  $\geq$  1

**Activité** clinique ou IRM sous tt de haute efficacité

## Facteur protecteur

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

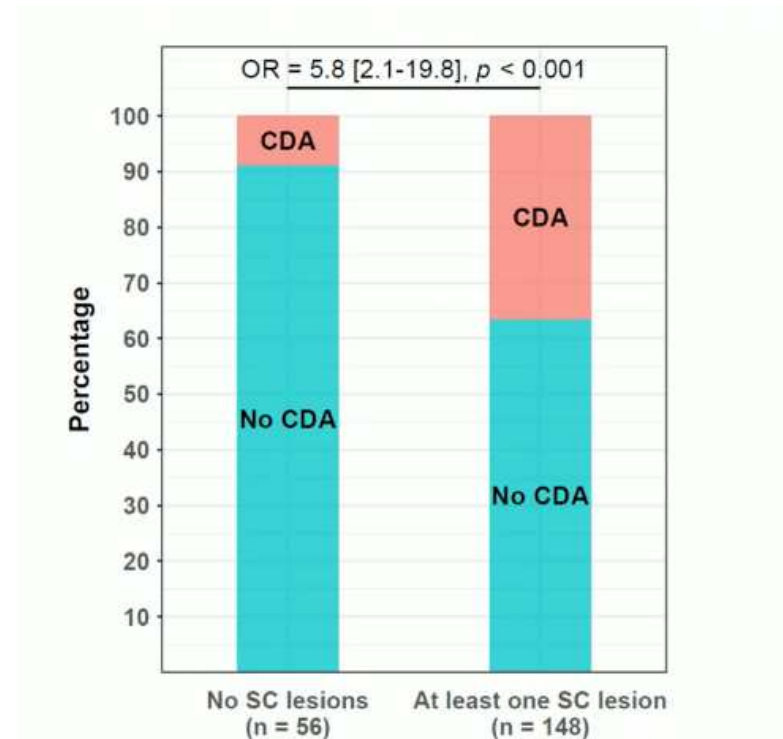
# Progression et IRM

## 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.

Et les patients avec PIRA avaient un nombre statistiquement plus élevé de lésions médullaires par rapport aux patients avec RAW.



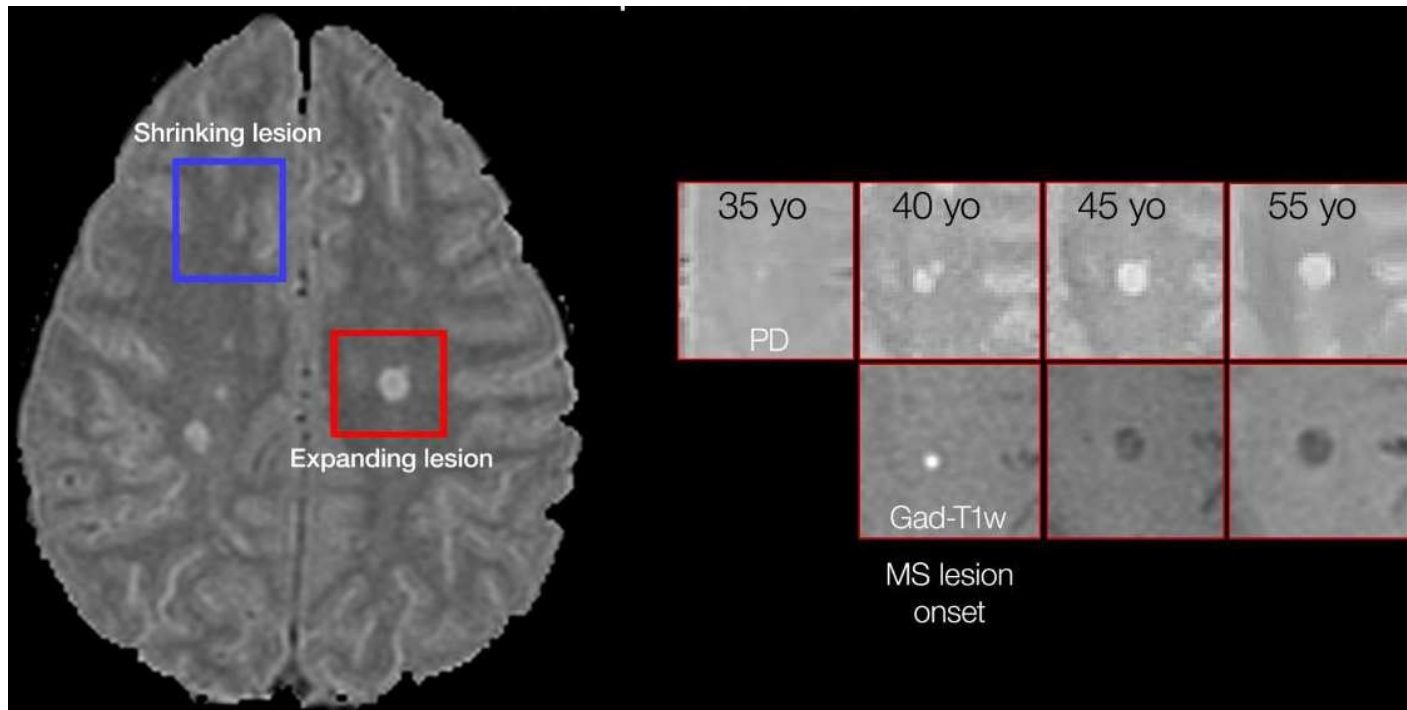
Aggravation du handicap (CDA, *Confirmed Disability Accumulation*) en fonction de la présence ou non d'au moins une lésion médullaire.

# 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 ?
- Nouvelles lésions décrites :

# Progression et IRM

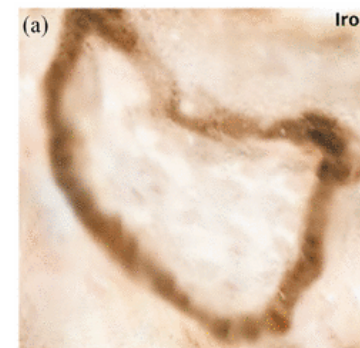
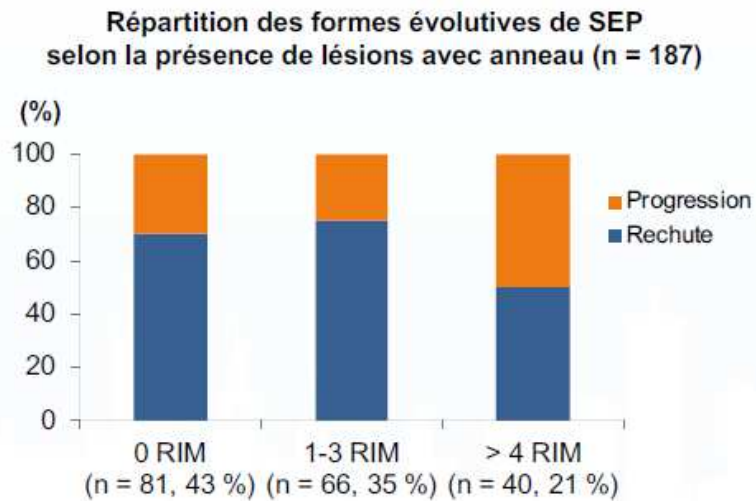
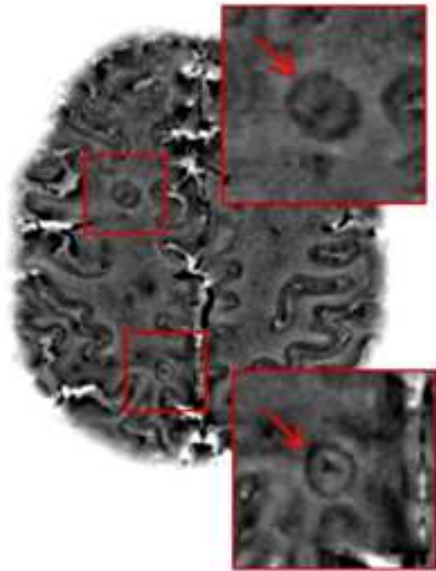
## SEL : Slowly expanding lesions



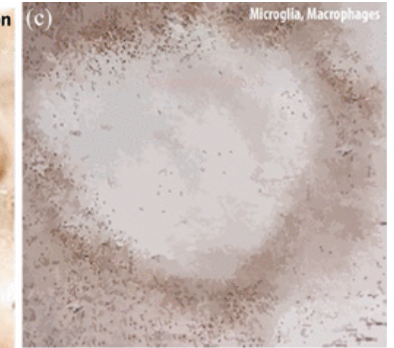
# Progression et IRM

## 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

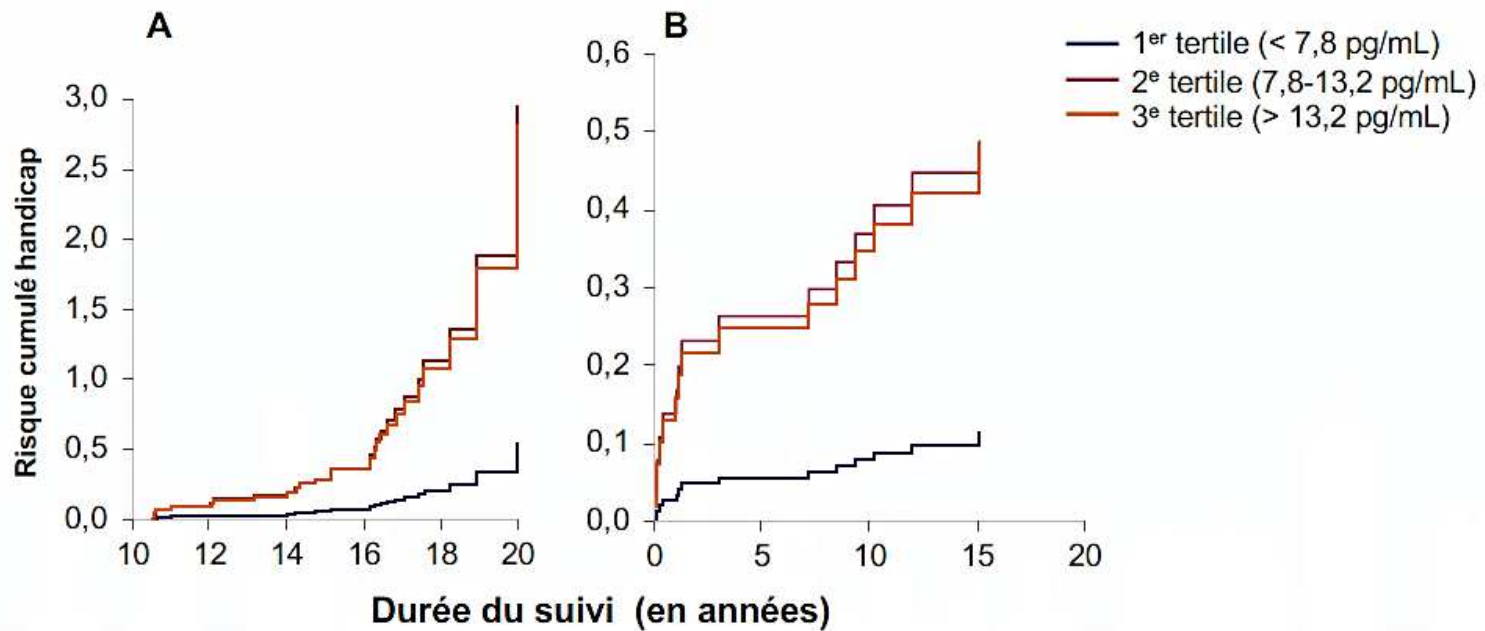
**> 4 lésions RIM+ : 2 fois plus de risque d'avoir une SEP progressive**

Absinta et al. JCI 2016, Absinta et al. JAMA Neurol, 2019

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

# Progression et biologie

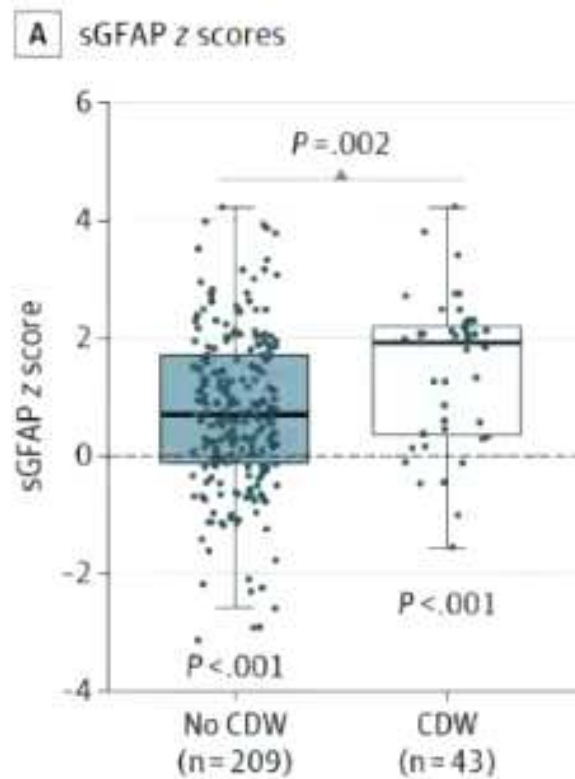
## Les Neurofilaments sériques: sNfL



**Confirmation du facteur prédictif d'un taux de NfL > 7,8 mg/ml pour une évolution vers un EDSS  $\geq$  4 et/ou un passage en forme SP à 15 ans**

# Progression et biologie

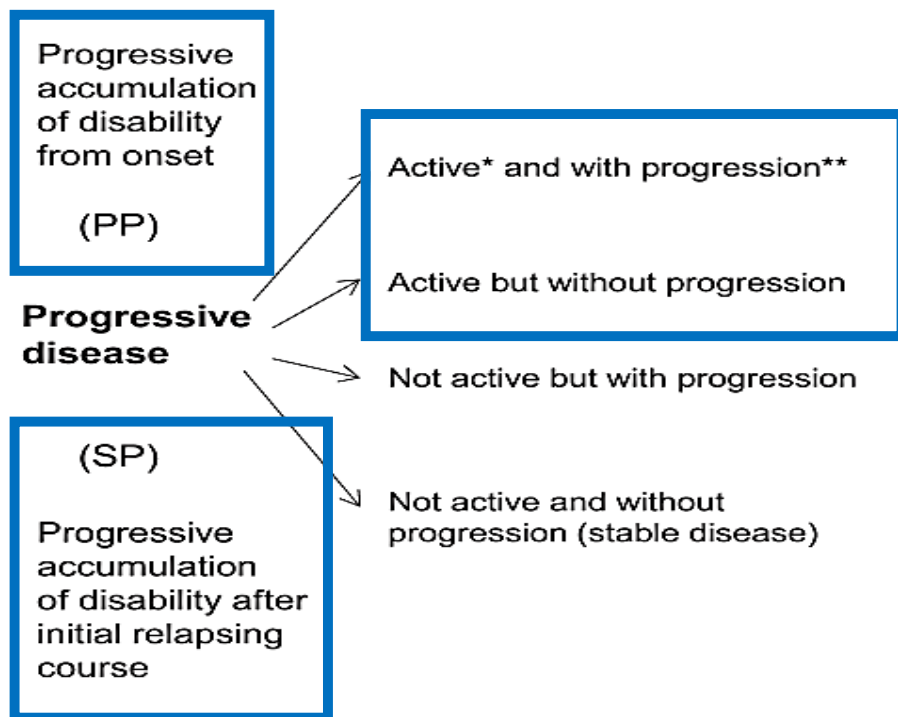
## Glial Fibrillary Acidic Protein sérique : sGFAP



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

# Traitements de fond de la SEP

## Formes progressives



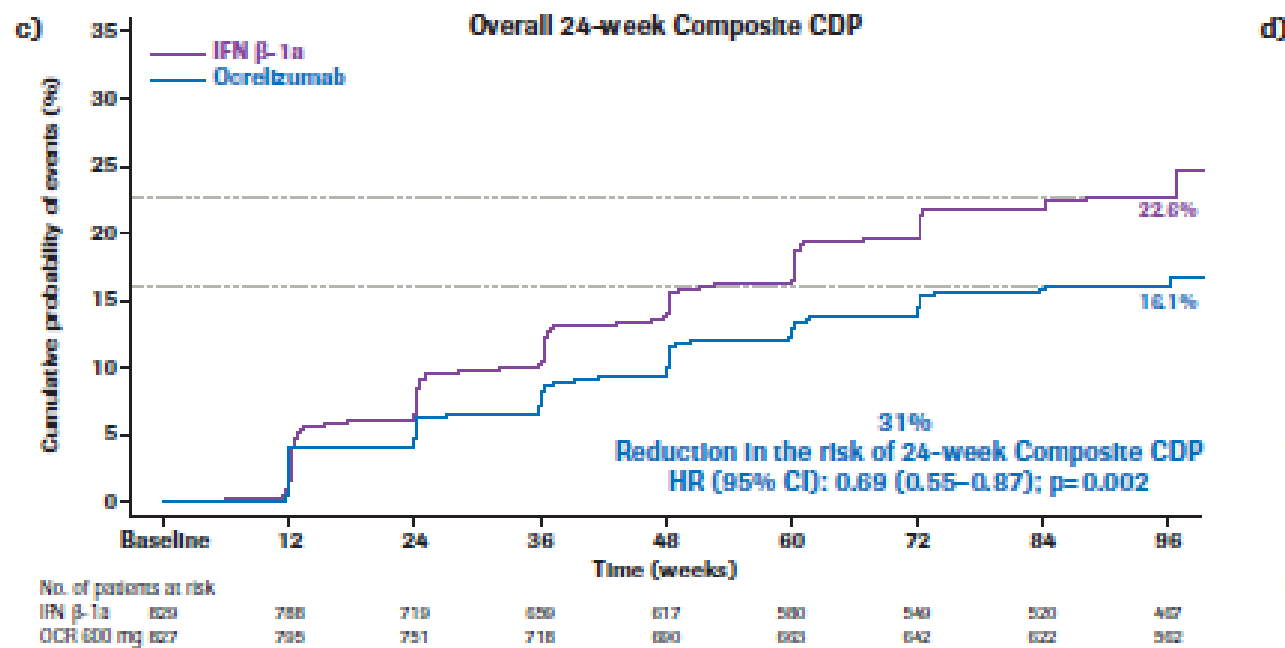
Lublin, Neurology 2014

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

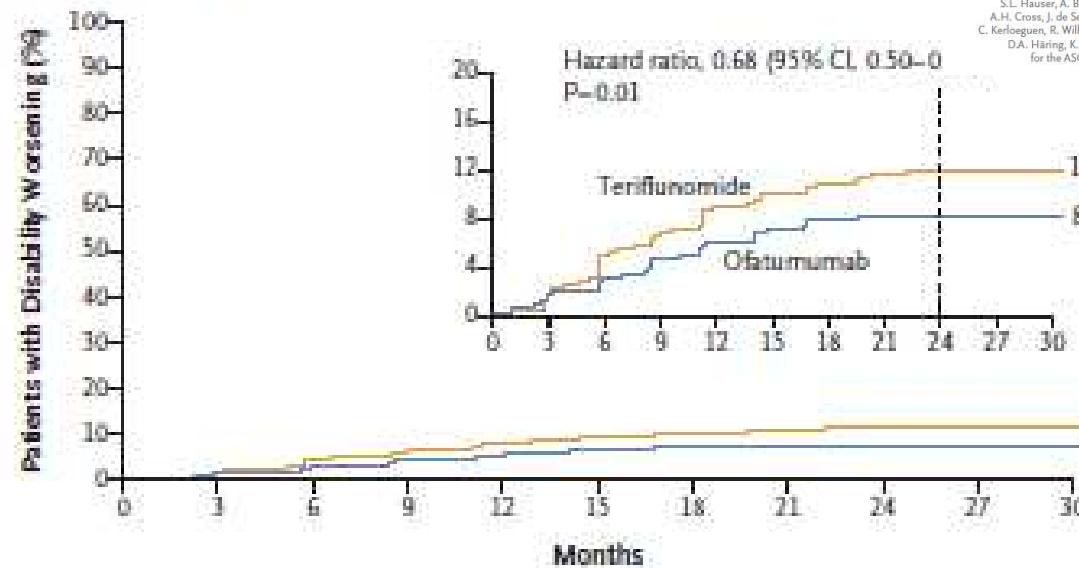
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

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. Kerleroeguen, 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

## 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
- Supplémentation vit D
- 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](mailto:infirmiere@rhone-alpes-sep.org)  
[psychologue@rhone-alpes-sep.org](mailto:psychologue@rhone-alpes-sep.org)  
Informations disponibles  
sur notre site internet :  
[www.rhone-alpes-sep.org](http://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 ?**

**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](http://www.rhone-alpes-sep.org)**

ou au **04 72 68 13 14**

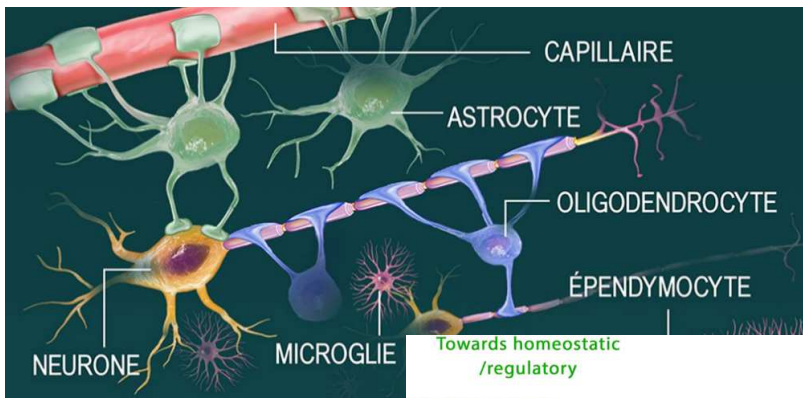


Affiches  
Flyers  
Communication



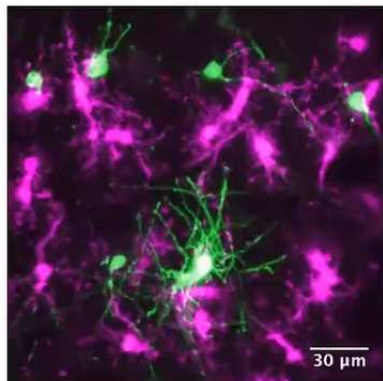
# Progression et thérapeutique

## Nouvelle cible : la microglie



Towards homeostatic /regulatory

Towards degeneration-associated /pro-inflammatory



48h post-application

Barr et al. ECTRIMS 2020

### Cell surface molecules:

TMEM119  
P2RY12  
HEXB  
SLC2A5 (fructose transporter)  
TREM-2 (low)  
Mer-TK  
CD204 (macrophage scavenger receptor-1)  
CD163 (scavenger receptor)

### Secreted molecules:

IL-10  
TGFβ  
IL-1 receptor antagonist

### Cellular content:

Cystatin-C  
PPARγ

### Cell surface molecules:

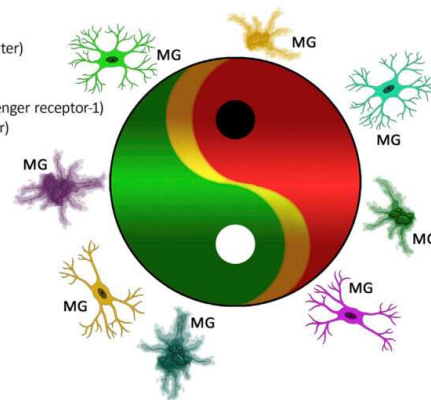
Itgax (complement binding receptor)  
P2X7  
CD16/32 (Fc receptor)  
CD40 (costimulatory)  
CD44 (adhesion molecule)  
CLEC7A (C-type lectin)  
TREM-2 (high)

### Secreted molecules:

TNF-α  
IL-1β  
IL-6  
IL-12  
ROS and RNS

### Cellular content:

ApoE  
Osteopontin  
CTSC (cathepsin C)  
Galectin-1,-3  
GPNMB (glycoprotein Nmb)  
Cystatin-F  
iNOS  
NADPH oxidase (high)



« Les microglies » : cellules peuvent prendre des **formes différentes** selon l'environnement auquel elles sont soumises.

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

Dans la SEP progressive notamment, elles deviennent toxiques sous la forme d'une **activation microgliale diffuse**, en association avec les **macrophages** activés de la **péri-plaque** au niveau des lésions chroniques actives, où ils forment les fameux « paramagnetic-rim lesions ».

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 thérapeutique

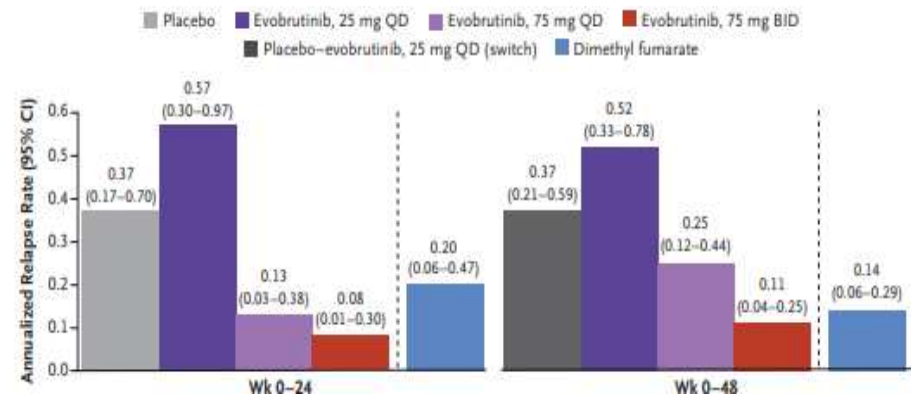
## BTKI : inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase

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

### Données sur l'inflammation – Essai de Phase II



# 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.

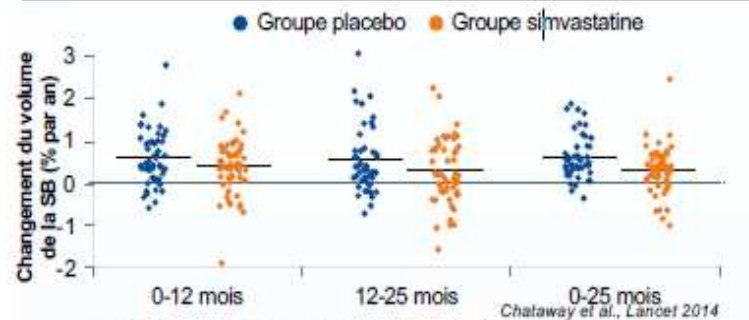
# Progression et thérapeutique

## Statines

### 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



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

### MS-STAT 2

Eshaghi et al., PNAS 2019



La simvastatine  
pourra-t-elle ralentir la  
progression ?

1 180 patients recrutés  
de forme SEP-SP

→ Résultats attendus pour 2023

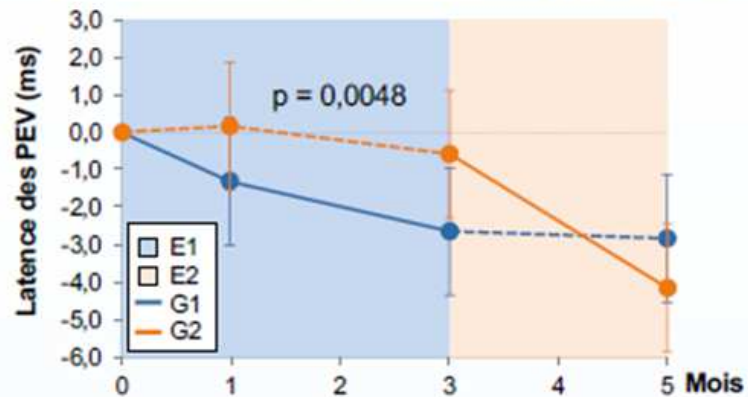
# Progression et thérapeutique

## Clémastine, Ibudilast

### ReBUILD - Clémastine

Étude en cross-over

50 neuropathies optiques chroniques démyélinisantes

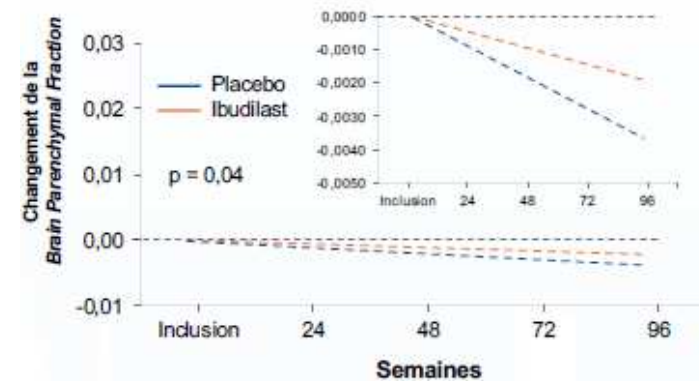


- Pas d'effet visuel clinique
- Amélioration des PEV

Green et al., Lancet 2017

### SPRINT-MS - Ibudilast

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



- 48 % de réduction de l'atrophie cérébrale

Fox et al., NEJM 2018

# Progression et thérapeutique

## vidofludimus, RIPK1, acide lipoïque, N-Acetyl Cysteine

- CALLIPER, teste l'efficacité du **vidofludimus**, ayant des **propriétés anti-inflammatoires**, avec un mécanisme d'action similaire au tériflunomide.
- SAR443820, propose des essais de **RIPK1**, **récepteur à kinase** (*Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1*), dans des formes non actives de SEP secondairement progressives et dans des formes d'emblée progressives de SEP. L'un des objectifs est d'évaluer l'effet du traitement le handicap clinique (marche, dextérité manuelle), sur les taux de neurofilaments, sur le changement de charge lésionnelle et le taux d'atrophie cérébrale en IRM.
- l'essai LAMPS (*Lipoic Acid for Progressive Multiple Sclerosis*), **acide lipoïque** versus placebo, est prévu pour dans 2 ans (115 patients). L'essai va évaluer le handicap et l'effet sur l'atteinte cérébrale. L'acide lipoïque agirait par un **effet de protection mitochondriale**, une **réduction des radicaux libres**, une stabilisation de la barrière hémato-encéphalique, un effet anti-inflammatoire, et une réduction de l'expression de certains récepteurs pro-inflammatoires de l'inflammation innée.
- NACPMS propose un essai de **N-Acetyl Cysteine** comme agent aux propriétés **antioxydantes** et donc neuroprotectrices. Elle réduit les radicaux libres et stimule la production de glutathion, un antioxydant. Elle est plutôt assimilée à un complément alimentaire et déjà utilisée dans le traitement des intoxications hépatiques au paracétamol, avec un bon profil de tolérance.

# SEP progressives

## Take Home Messages

Physiopathologie : **inflammation chronique diffuse**

Clinique : marqueurs du suivi clinique du handicap

IRM : **Slowly Expanding Lesions (SEL)** et **Paramagnetic RIM Lesion (PRL)**

Biologie : **Neurofilaments** et **GFAP**

**Traiter vite et fort dès le début de la maladie pour éviter passage en forme SP**

Thérapeutiques futures : **Neuroprotection** – **Remyélinisation** : BTKI ?, statines ?

## 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

