

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*



**Les replays des 2 conférences
ainsi que les diaporamas de la journée
seront disponibles sur le site**

Déclarations de liens d'intérêts

F. Durand-Dubief déclare des liens d'intérêt avec le laboratoire Juvisé.

L. Gignoux déclare des liens d'intérêt avec les laboratoires Roche, Sandoz, Biogen, Sanofi, Novartis et Merck.

Formes progressives
Aspects cliniques

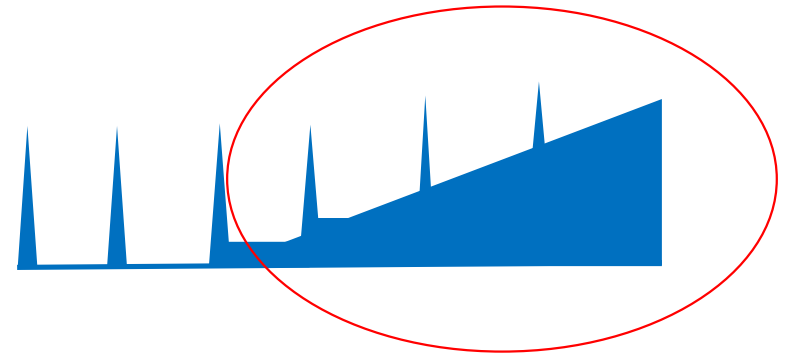
Différentes formes évolutives de SEP

85%

Forme récurrente – rémittente
RR

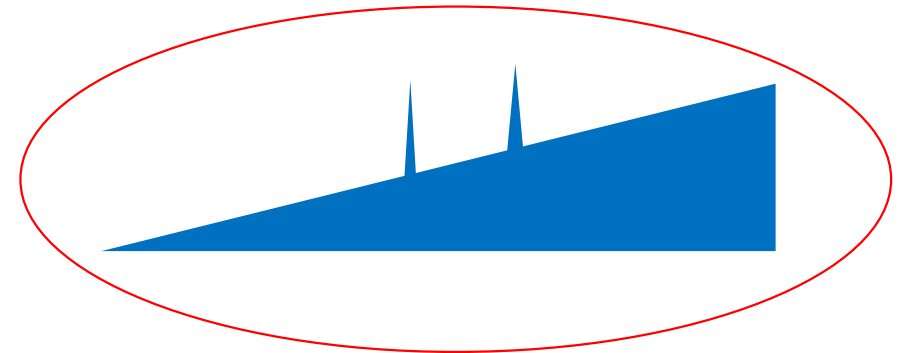


Forme secondairement progressive
SP



15%

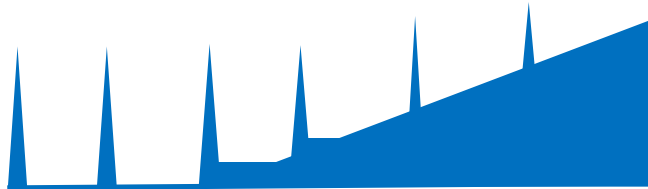
Forme progressive d'emblée
PP



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

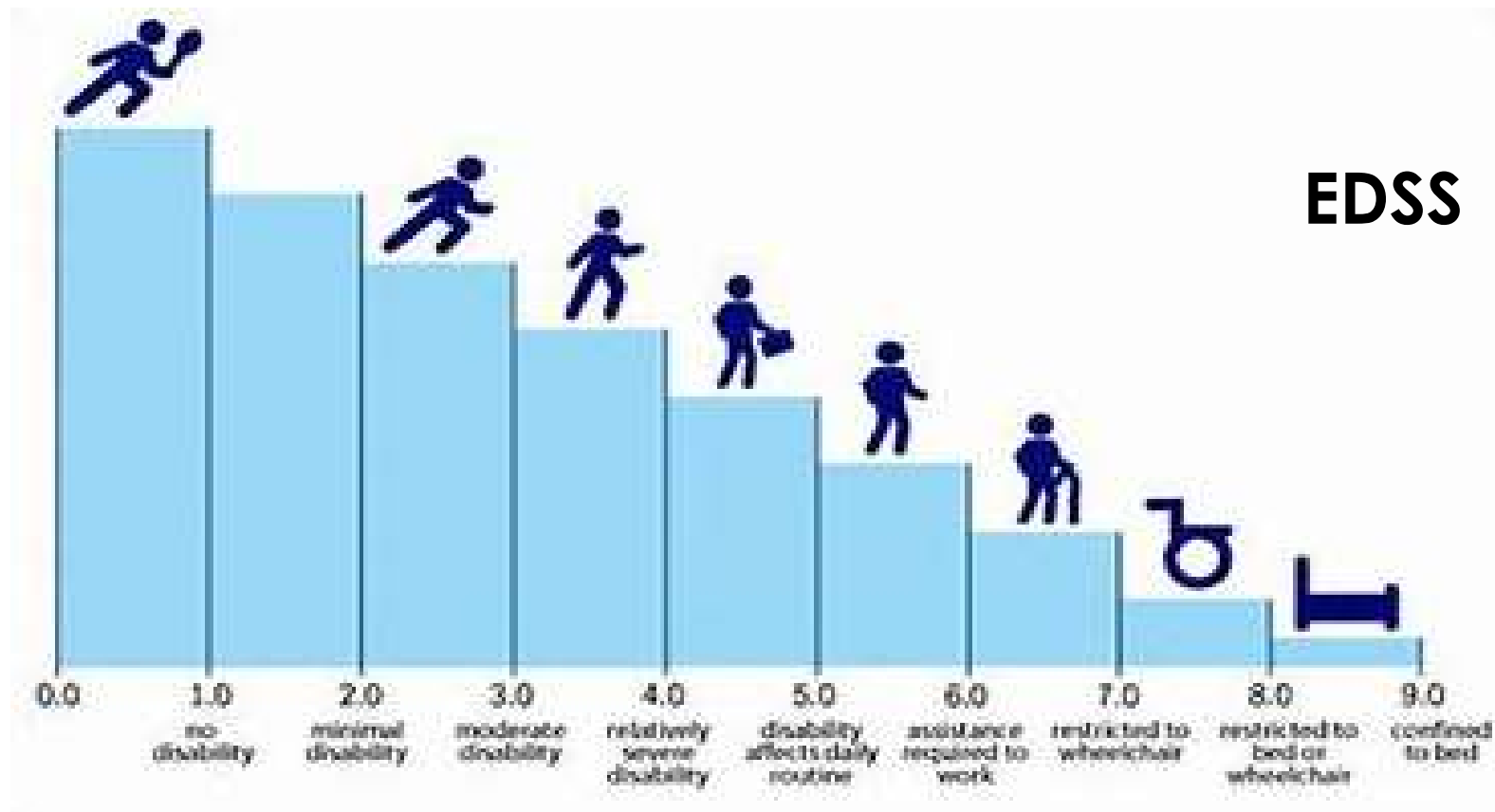
Forme d'emblée progressive



- 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 tâche, 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



Appli de suivi :
MS Copilot
Via SFSEP



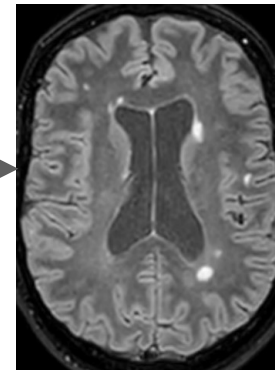
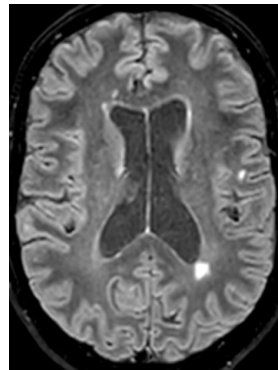
Progression et critères d'activité

Poussée clinique

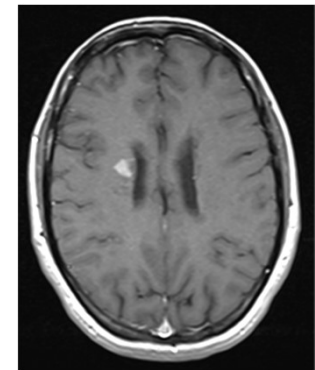


Activité inflammatoire
à l'IRM

Nouvelle lésion T2

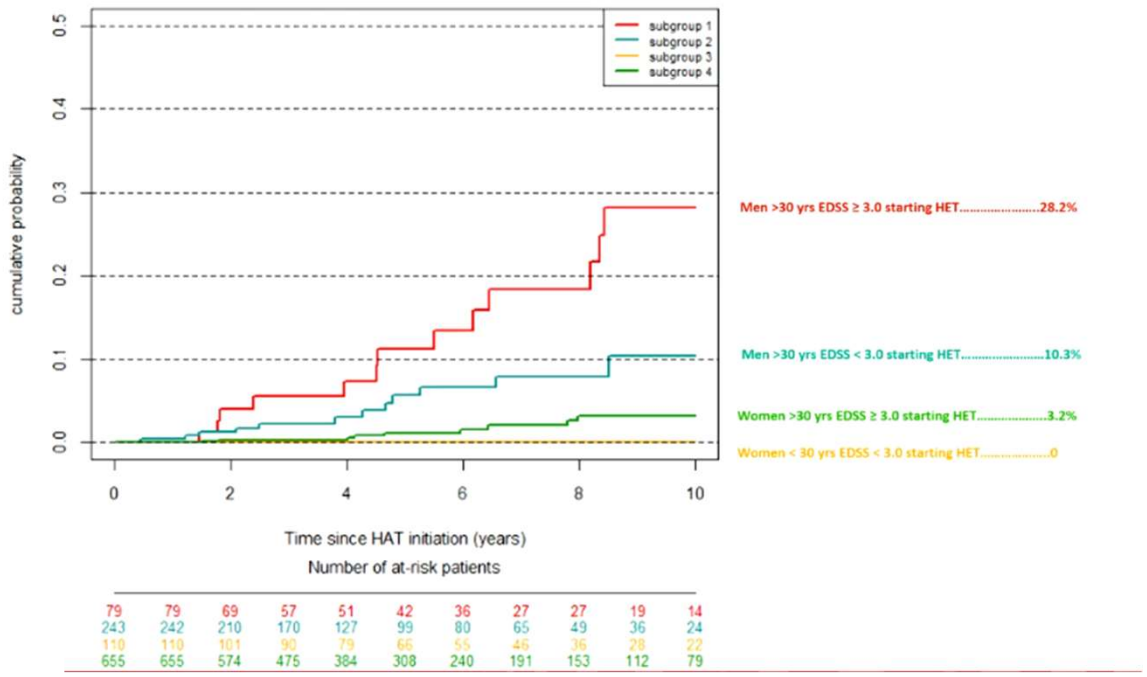


Lésion T1 Gado +



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

Progression et 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



Formes progressives
Aspects physiopathologiques



Inflammation aiguë, poussée

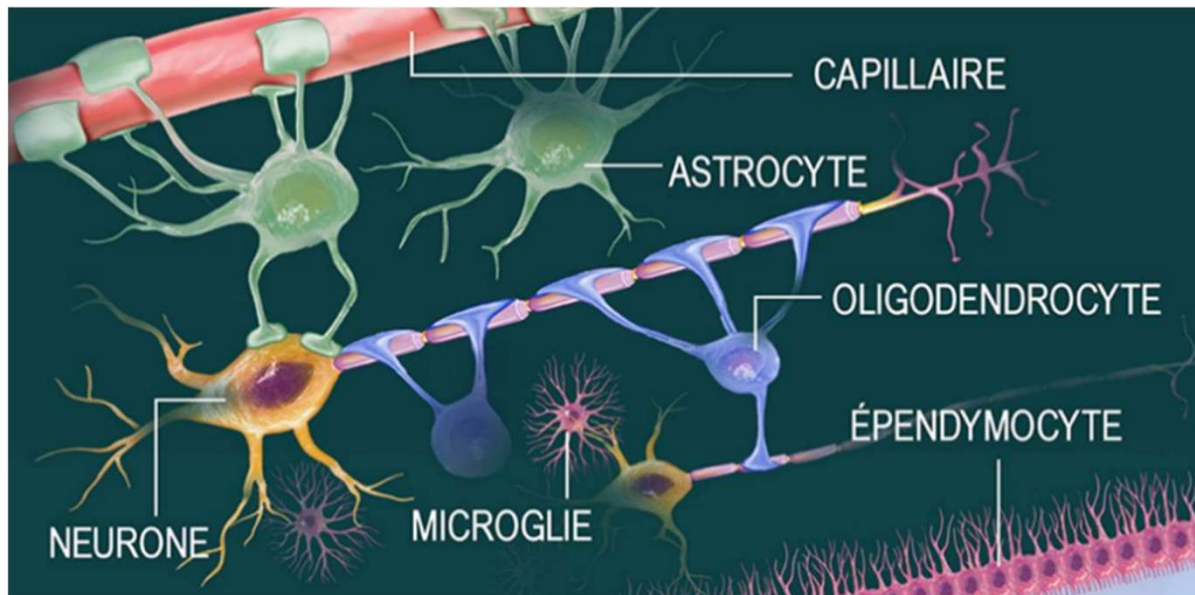
Inflammation Chronique = Progression

PIRA

Smoldering : « à petit feu »

Progression et physiopathologie de la SEP

Tissu cérébral



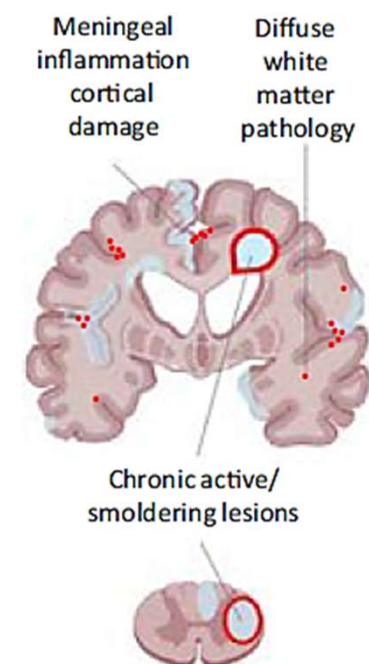
30% de neurones

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

**Vaisseaux et cellules
circulantes** : globules
rouges, lymphocytes...

Mécanismes sous-tendant la progression :

- Inflammation diffuse de la substance blanche d'apparence normale : Lymphocytes et microglie
- Atteinte axonale diffuse
- Démyélinisation corticale
- Inflammation méningée : follicule B ectopique, interaction microglie



Microglie

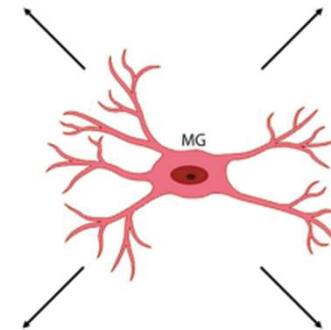
Macrophages résident dans le cerveau

Rôle essentiel dans la défense du cerveau en éliminant les débris, les cellules mortes et les agents pathogènes, et en surveillant l'environnement cérébral.

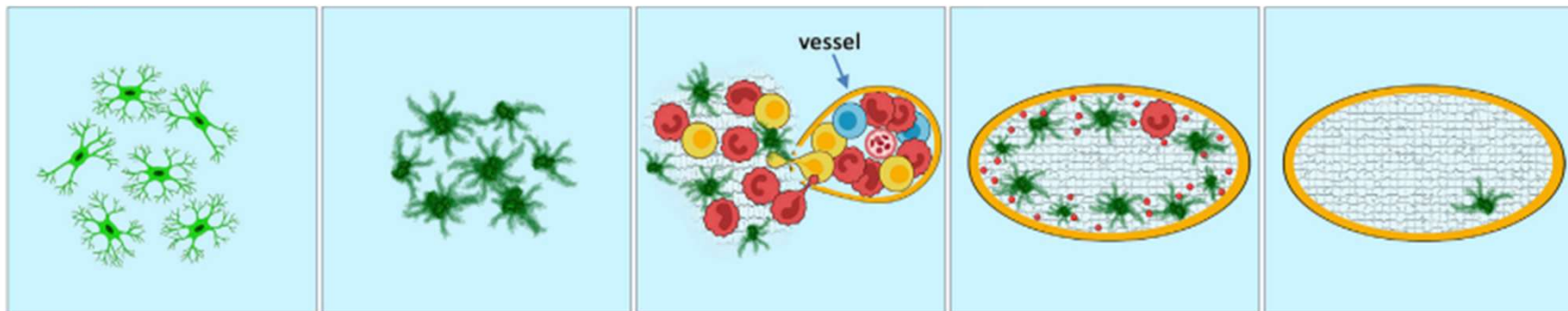
Dans la SEP, la **microglie activée devient destructrice** :

- Sécrétion de cytokines toxiques
- Recrutement d'autres cellules inflammatoires
- Toxicité sur les autres cellules : neurones, astrocytes, oligodendrocytes

ACTIVATION DE LA MICROGLIE



Microglie et SEP progressive



Lésion active

Lésion chronique

Lésion inactive

• FER

- Activation de la microglie qui entretient cette inflammation chronique (*Inflammaging*)
- Rôle du **vieillessement** : Immunosénescence =
épuisement des mécanismes de compensation, diminution des capacités de remyélinisation

Formes progressives

Aspects radiologiques

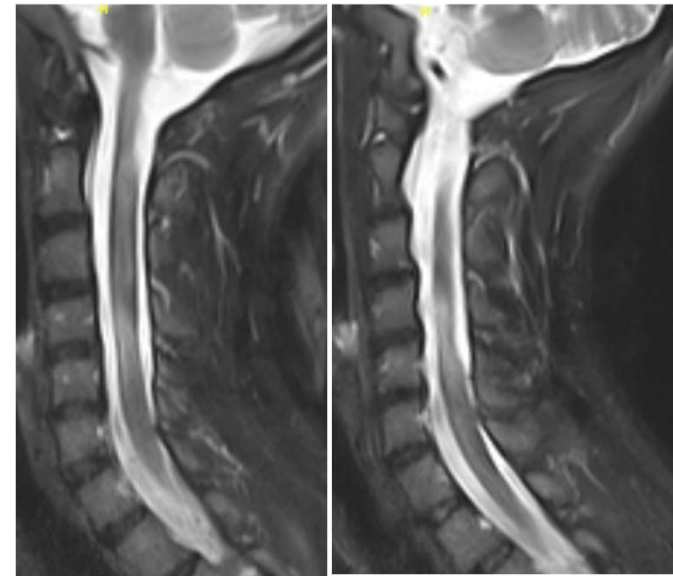
Pourquoi mon IRM est stable alors que je marche moins bien ?

- Pas de nouvelle inflammation sur IRM
- Atrophie notamment médullaire
- Limite de détection IRM/ IRM recherche 7Tesla : inflammation diffuse, lésions corticales ?
- Intérêt du PET scanner

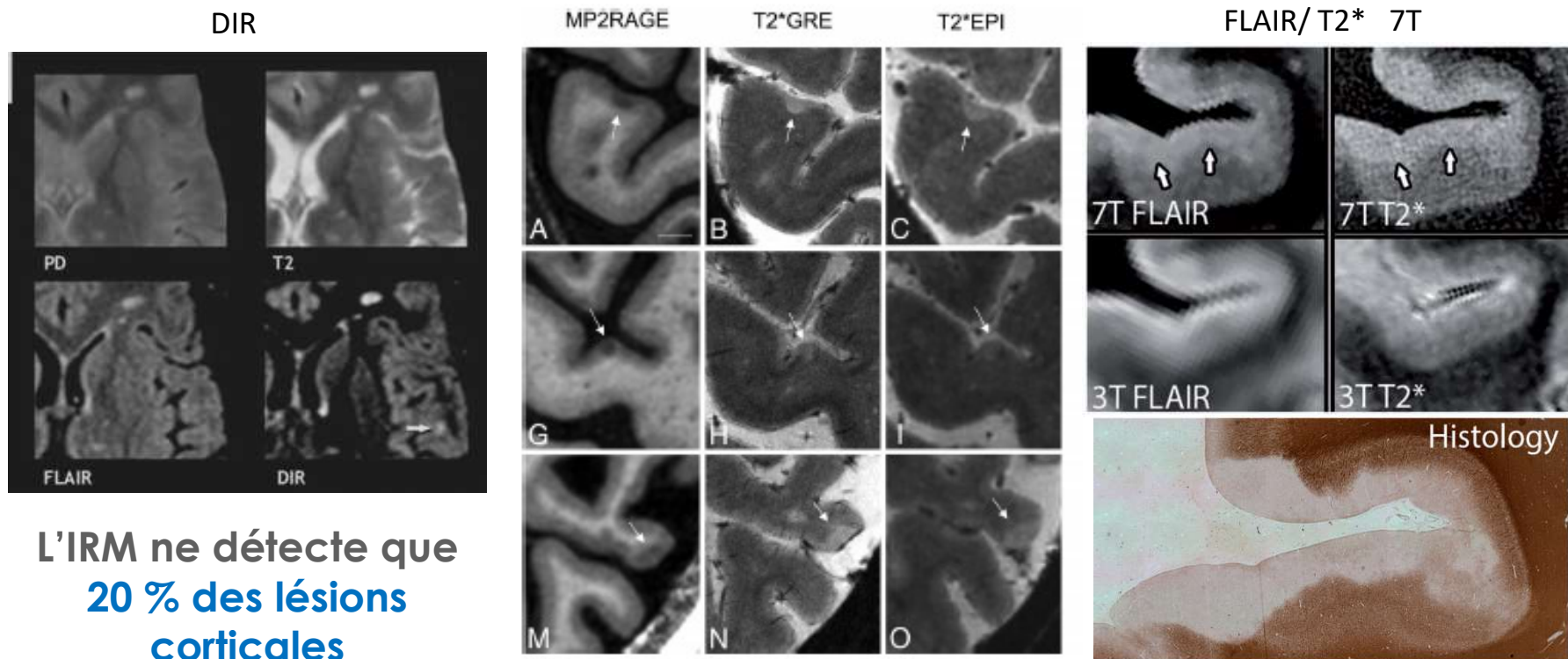
Lésions médullaires

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

La présence d'une lésion médullaire **X5,8** le **risque d'aggravation** du handicap.



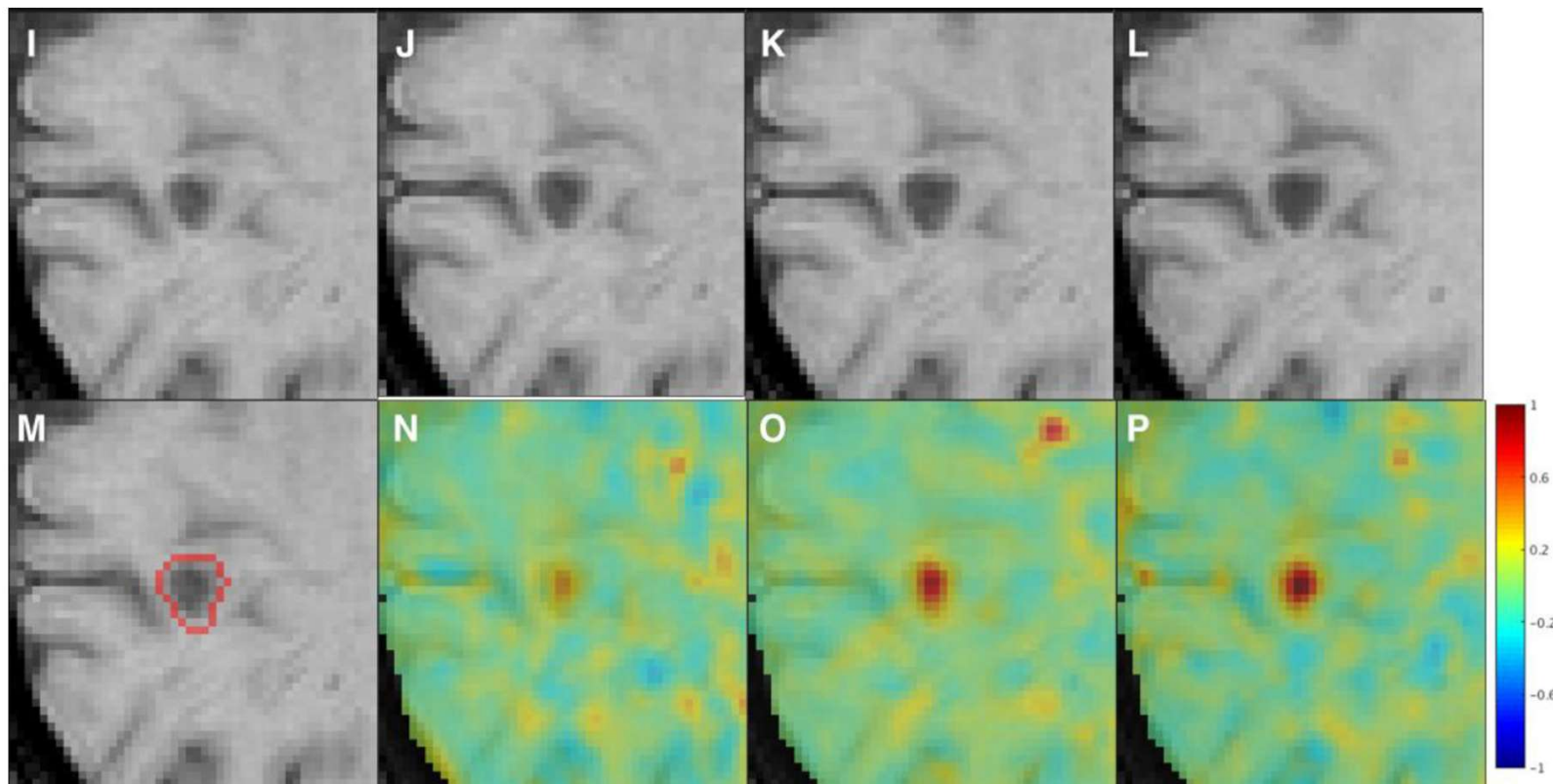
Lésions corticales



L'IRM ne détecte que
**20 % des lésions
corticales**

« Lésions qui se développent lentement »

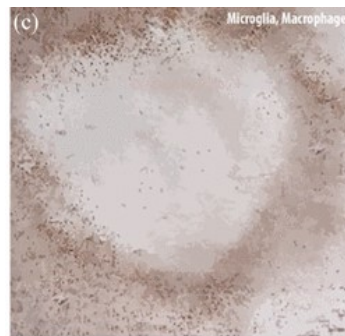
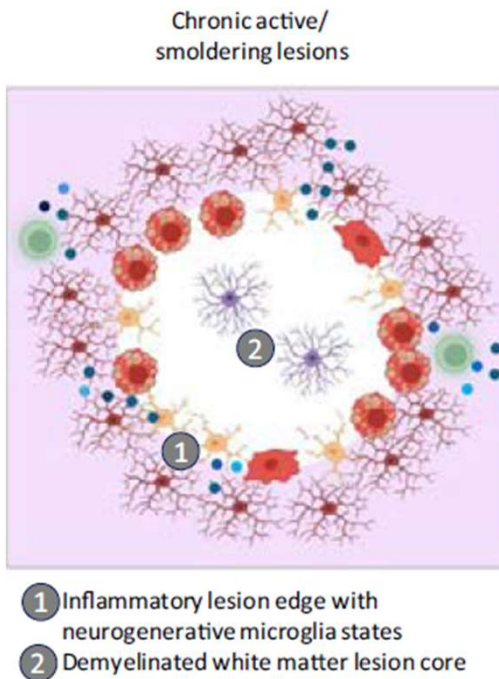
SEL : Slowly Expanding Lesions



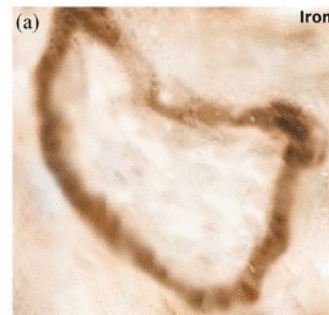
« Lésions avec un anneau de fer »

PRL : Paramagnetic RIM Lesion

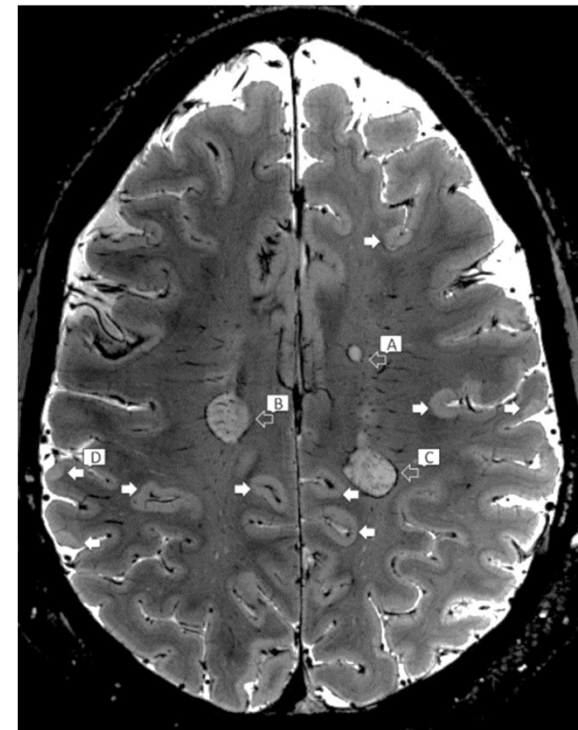
Lésions RIM : Lésions avec un anneau en imagerie de susceptibilité magnétique



Activated microglia

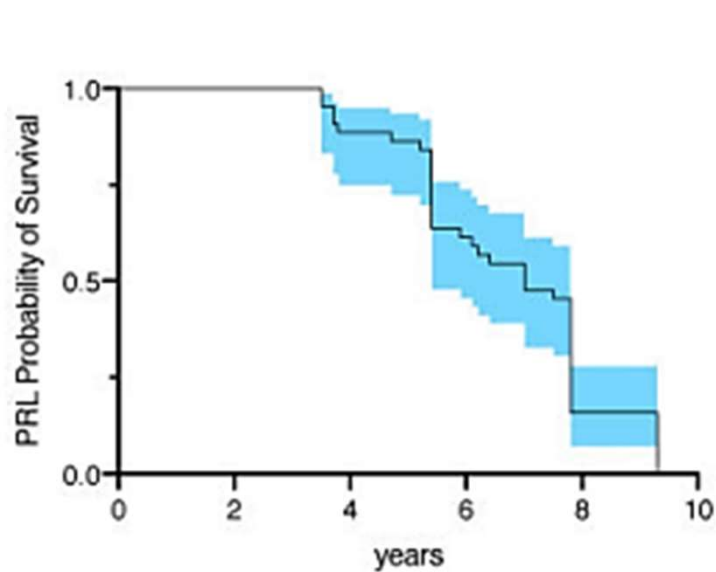


Iron deposition

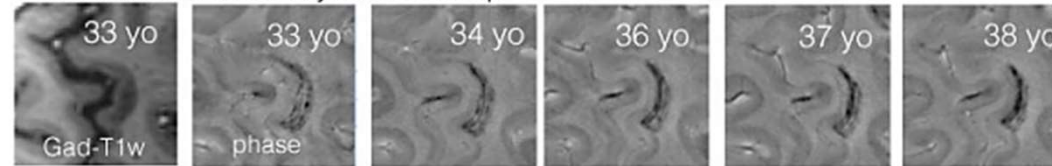


« Lésions avec un anneau de fer »

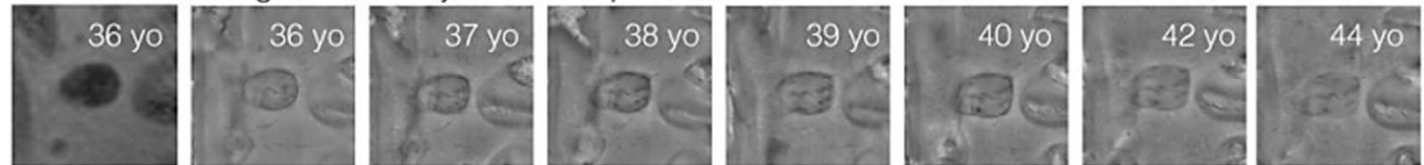
PRL : Paramagnetic RIM Lesion



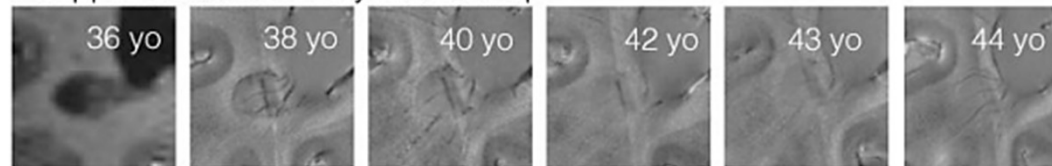
Persistent PRL over 6-year follow up



Persistent to fading PRL over 8-year follow up

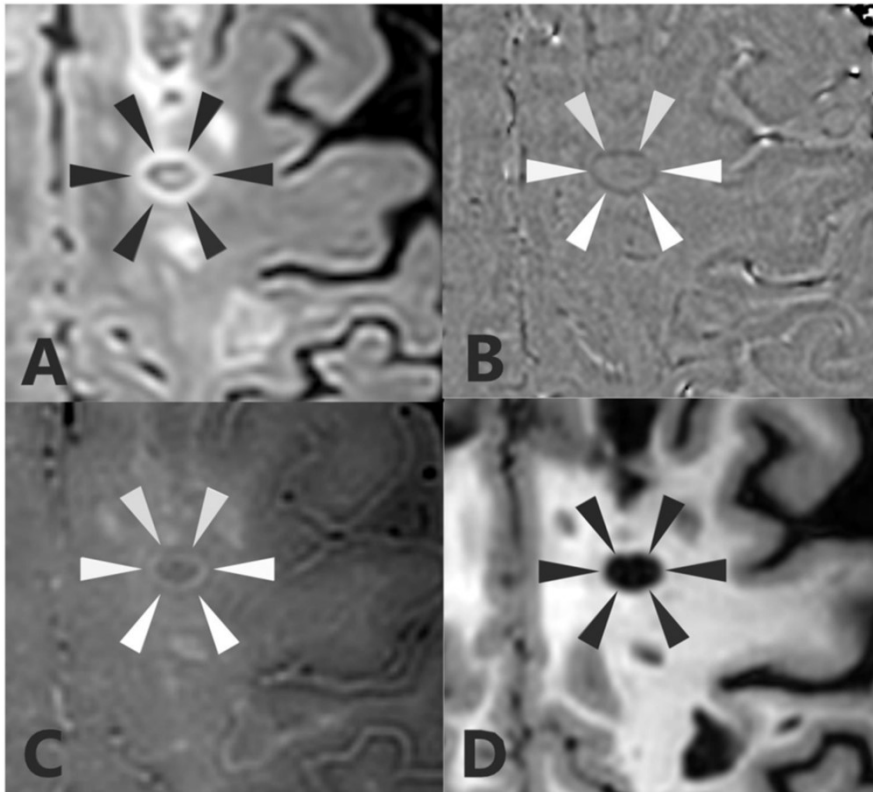


Disappeared PRL over 8-year follow up



« Lésions avec un anneau de fer »

PRL : Paramagnetic RIM Lesion



« Lésions avec un anneau de fer »

PRL : Paramagnetic RIM Lesion

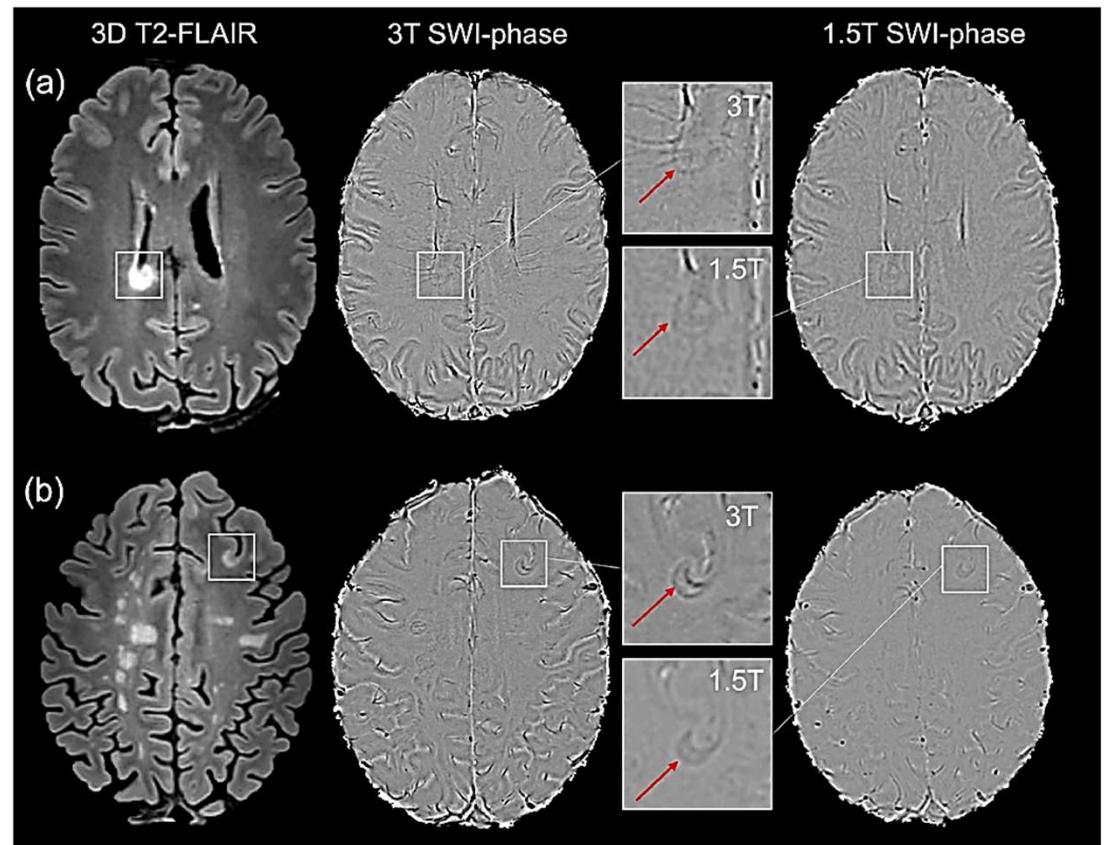
Très évocatrices de SEP

Possible à **tous les stades de la SEP**, même aux stades les plus précoces de la SEP

Détectées chez plus de 50% des patients

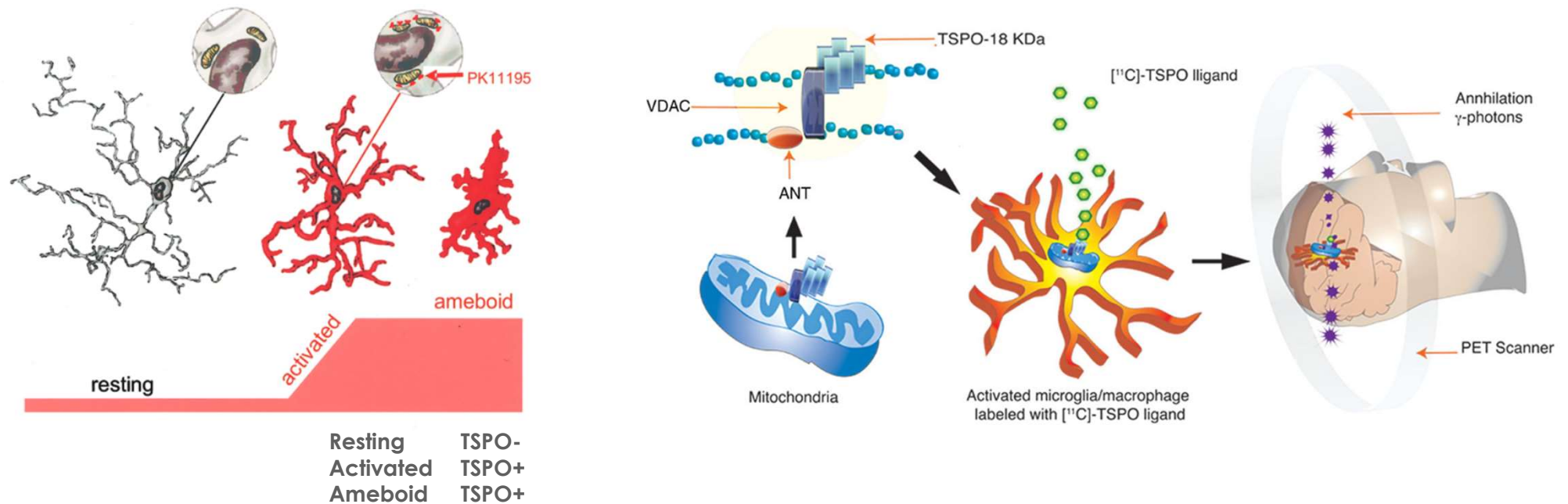
Critère diagnostique de SEP

Imagerie de susceptibilité magnétique



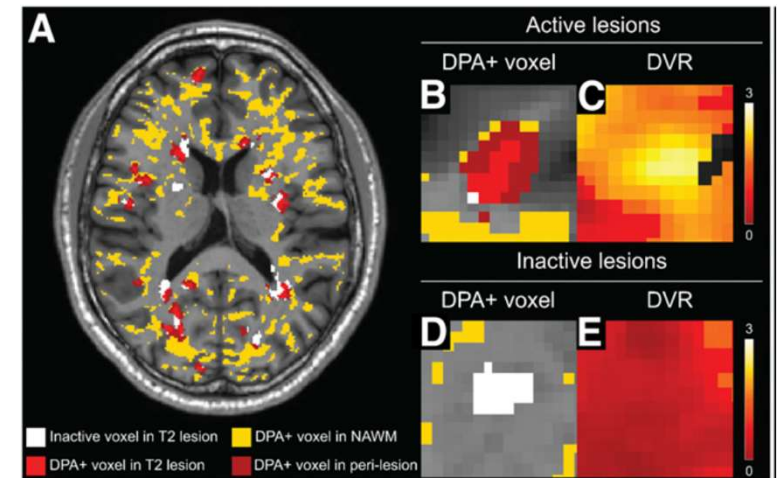
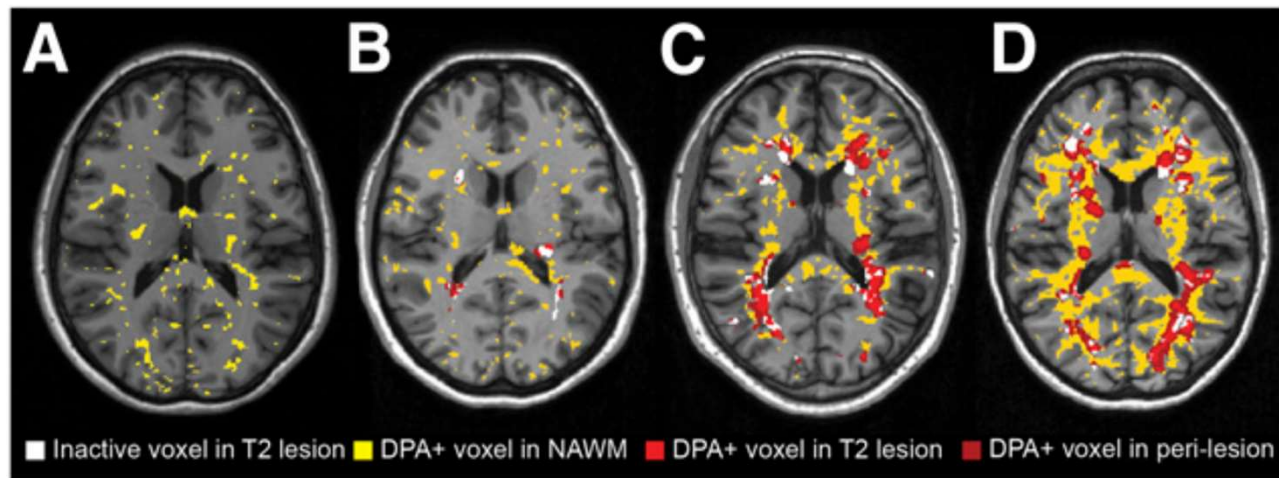
Inflammation chronique de la SEP

PET = TEP : tomographie par émission de positon

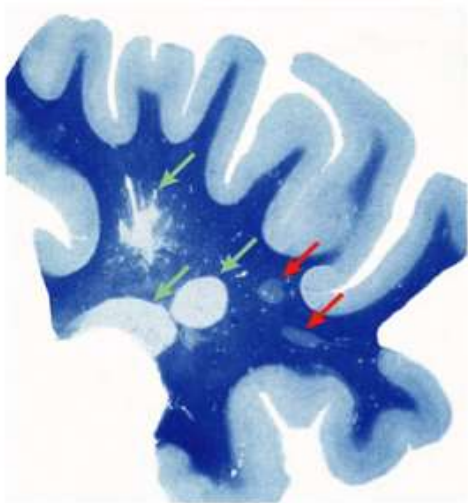


Inflammation chronique de la SEP

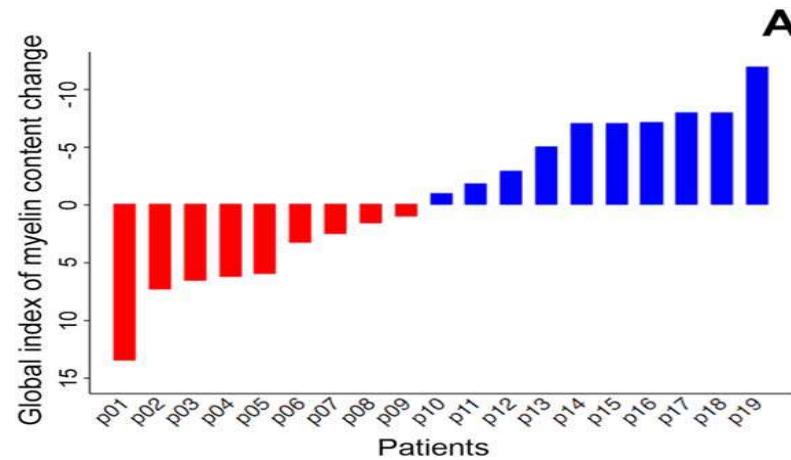
Imagerie TEP de la microglie activée



Démyélinisation/ remyélinisation

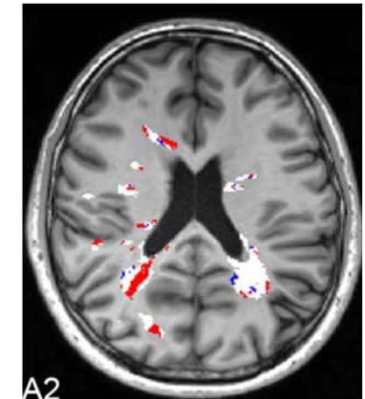


Brain section stained with luxol fast blue for myelin (Adams, 1989)

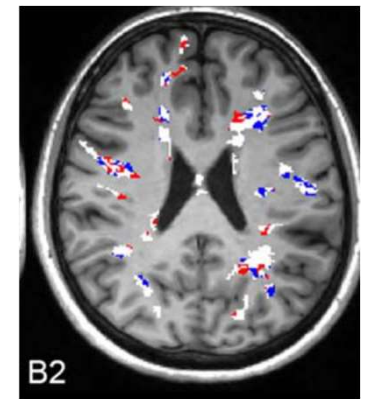


Corrélations cliniques : les patients avec un handicap moins élevé avaient des capacités de remyélinisation plus importantes

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



Démyélinisation

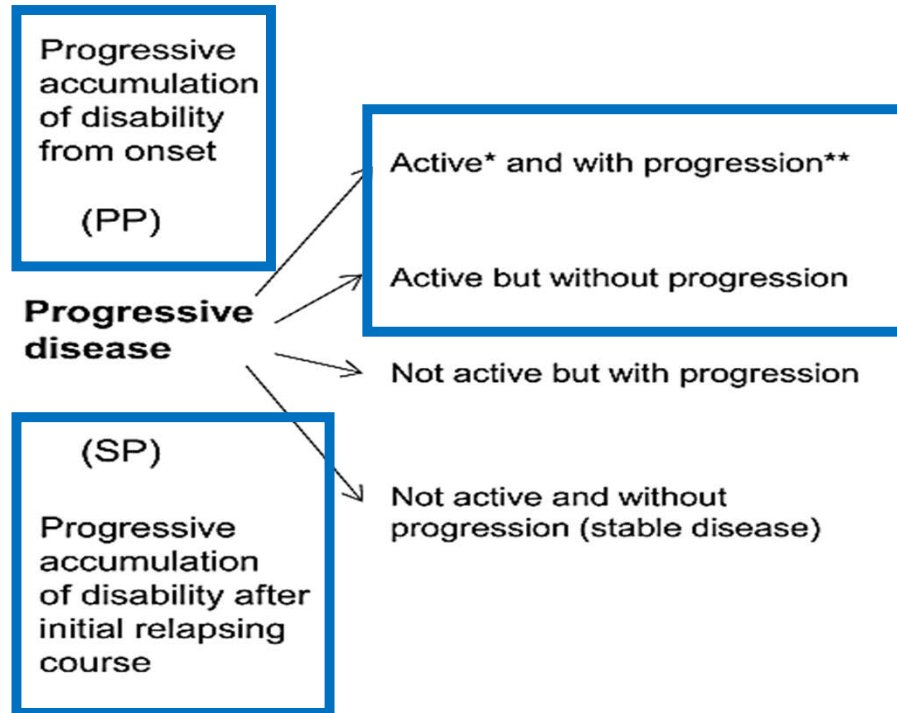


Remyélinisation

Formes progressives

Aspects thérapeutiques

Progression et traitements de fond

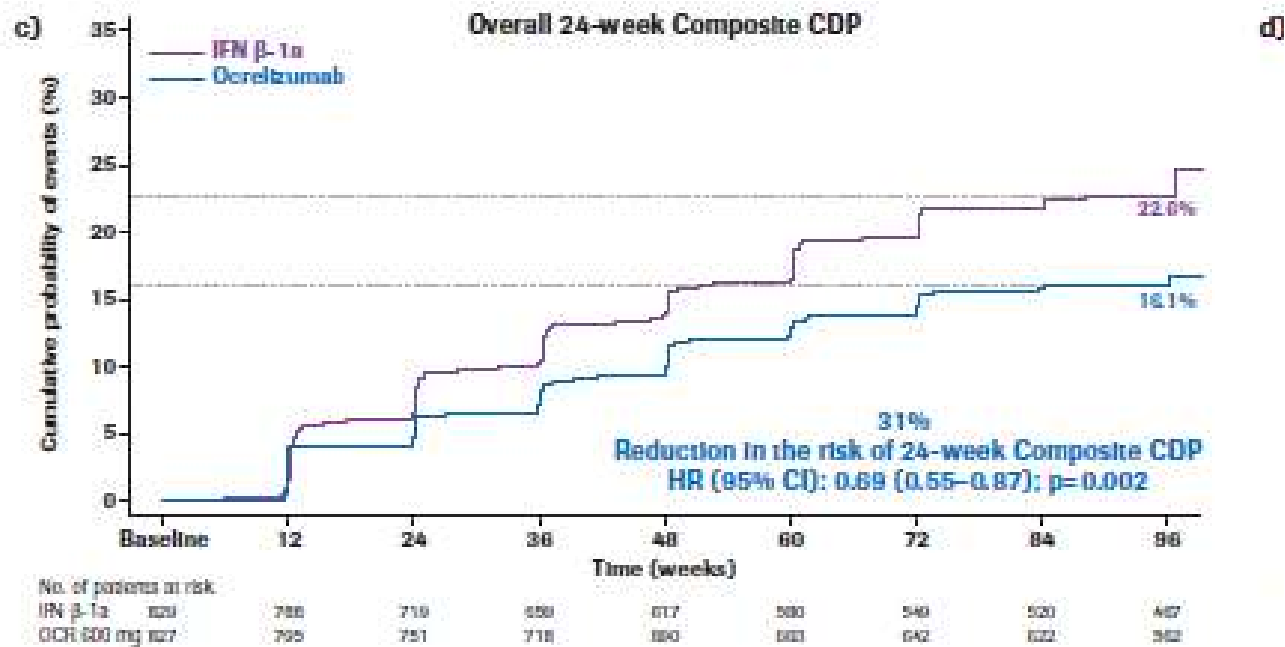


Ocrelizumab (OCREVUS®) (2018)
Non remboursé

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

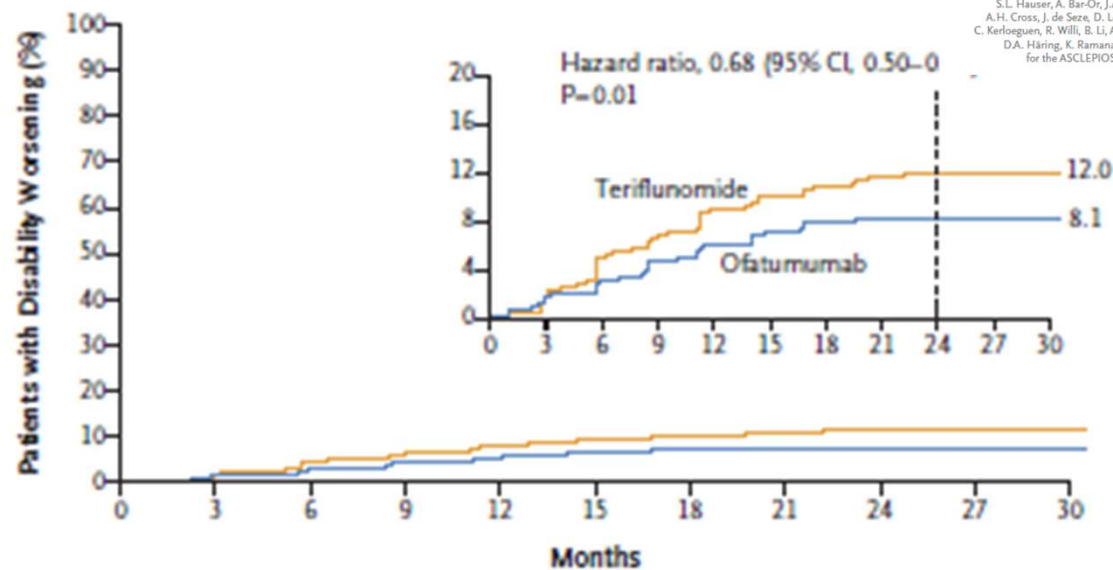
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

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. Pingili, 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 thérapeutique

ORATORIO HAND, essai de **phase III** en double aveugle, double placebo, Evaluait l'efficacité et la tolérance de **l'Orelizumab versus placebo** (ratio 1 :1) dans les **formes d'émblées progressives de SEP**,

incluant des patients âgés jusqu'à **65 ans inclus**, ayant un **EDSS** compris entre **3.0 et 8.0**.

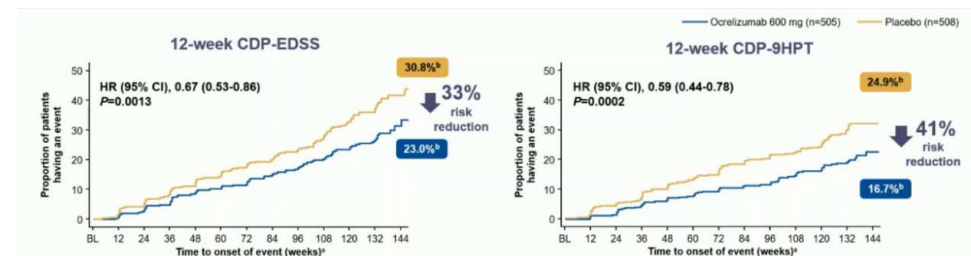
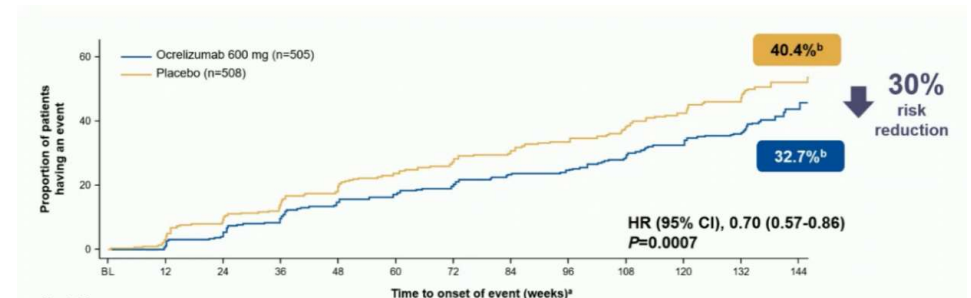
Duré 2,5 ans (144 semaines).
Age moyen 48 ans, EDSS moyen 6.0

Réduction de 30% du risque d'**aggravation du handicap** (HR 0,70, p=0,0007)

Réduction de 33% de l'**EDSS** (HR 0,67, p=0,0013)

Réduction de 41% (HR 0,59, p=0,0002)

24% des patients actifs en IRM (≥ 1 lésion Gado +) à la baseline, la réduction de l'accumulation du handicap était de 55% (HR 0,45, p<0,0001).



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).

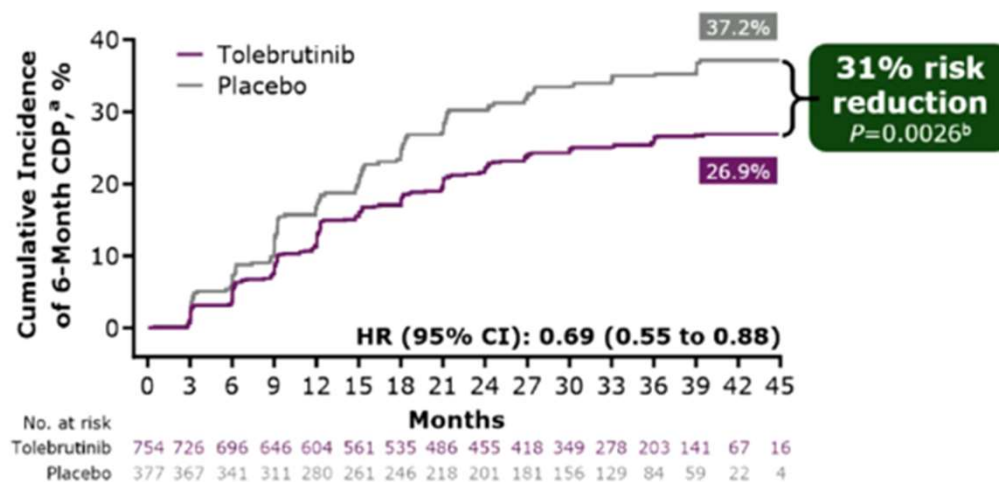


Figure 1 – HERCULES : accumulation du handicap.

31 % de réduction de l'accumulation du handicap

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tolebrutinib in Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Robert J. Fox, M.D.,¹ Amit Bar-Or, M.D.,² Anthony Traboulsee, M.D.,³ Celia Oreja-Guevara, M.D., Ph.D.,^{1,4} Gavin Giovannoni, M.D., Ph.D.,⁵ Patrick Vermersch, M.D., Ph.D.,⁶ Sana Syed, M.D., M.P.H.,⁷ Ye Li, Ph.D.,⁸ Wendy S. Vargas, M.D.,⁹ Timothy J. Turner, Ph.D.,⁷ Erik Wallstroem, M.D., Ph.D.,¹ and Daniel S. Reich, M.D., Ph.D.,¹⁰ for the HERCULES Trial Group^a

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 nouveauté thérapeutique

BTKI : inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase

BTKi	Type de liaison	Phase de développement clinique	Formes de SEP
Evobrutinib	Covalent, irréversible	3	SEP-R
Fenebrutinib	Non-covalent, réversible	3	SEP-R, SEP-PP
Remibrutinib	Covalent, irréversible	3	SEP-R
Tolebrutinib	Covalent, irréversible	3	SEP-R, SEP-PP, SEP-SP sans poussée
Orelabrutinib	Covalent, irréversible	2	SEP-R
BIIB091	Non-covalent, réversible	1	Sujets sains

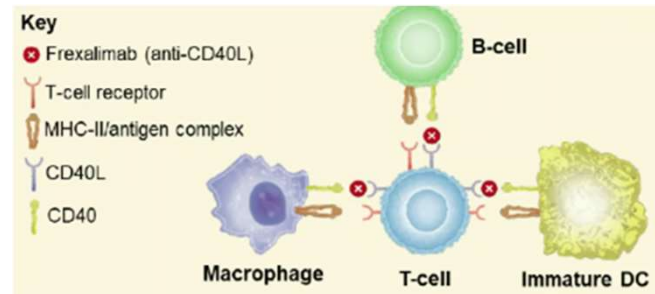
● Les médicaments mentionnés ici sont en cours d'investigation; leur efficacité et sécurité d'emploi n'ont pas encore été établis et aucune autorité dans le monde n'a approuvé leur utilisation. Ces médicaments n'ont pas été comparés dans des essais cliniques randomisés; cette diapositive n'a pas pour objet de démontrer une supériorité quelconque ni d'inciter à des comparaisons indirectes.

Progression et thérapeutique Fexalimab

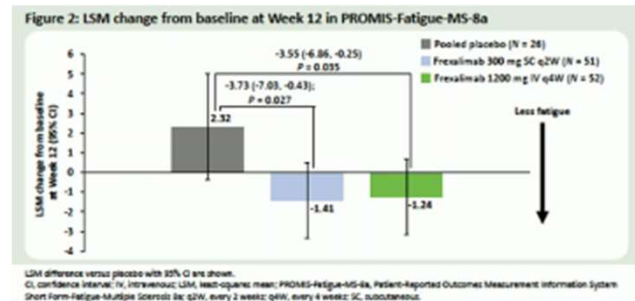
Anticorps monoclonal ciblant les **CD40L** (CD40 ligand). CD40L exprimé par les **lymphocytes T**, a fortiori lorsqu'ils sont **activés**.

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

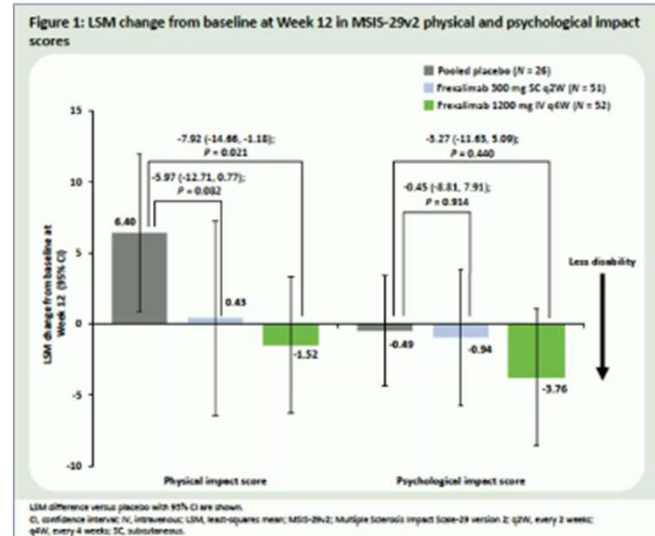
En ciblant CD40/CD40L, on agit à la fois sur les interactions entre les cellules T et les cellules B, mais aussi les cellules présentatrices d'antigène et la lignée macrophage-microglie.



Essai de phase II



Essai de phase III forme SP non active



Vermersch et al., NEJN 2024

Progression et thérapeutique et remyélinisation 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

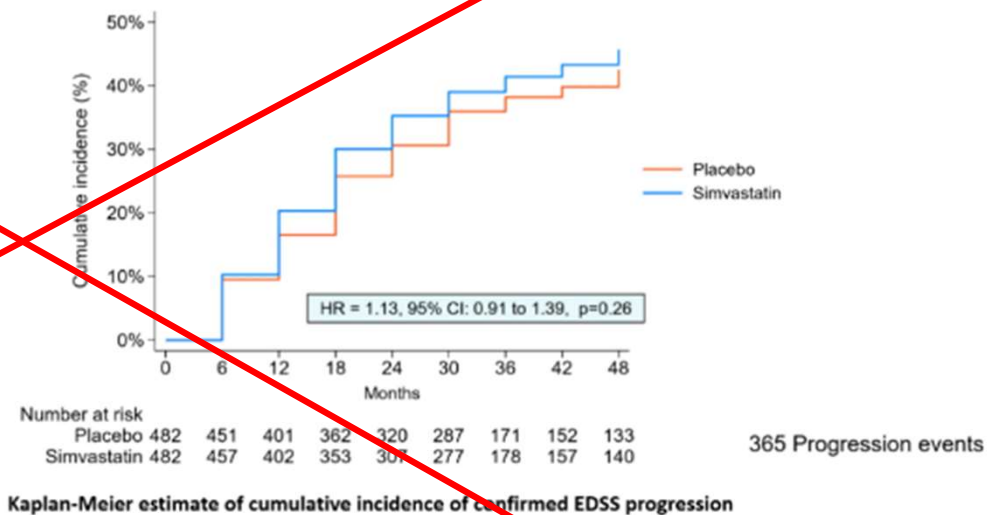


Figure 1 – Courbe de survie sans progression chez les patients traités par simvastatine
versus placebo.

Progression et thérapeutique et remyélinisation

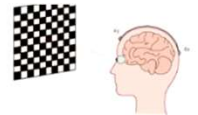
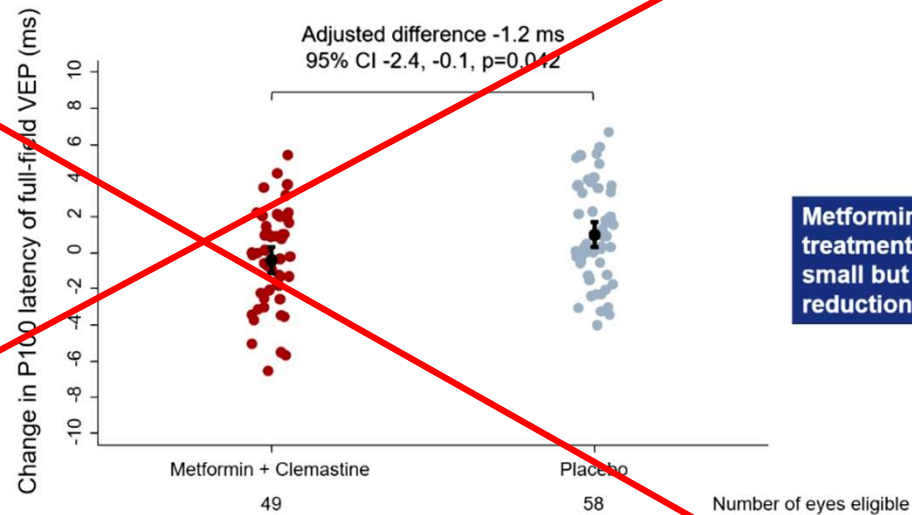
Metformine Clémastine

Etude de **phase II**, **randomisé**, en **double aveugle**, **metformine + clemastine vs placebo**.

~70 personnes avec SEP rémittente (RRMS), déjà sous traitement de fond stable. Avec une NO.

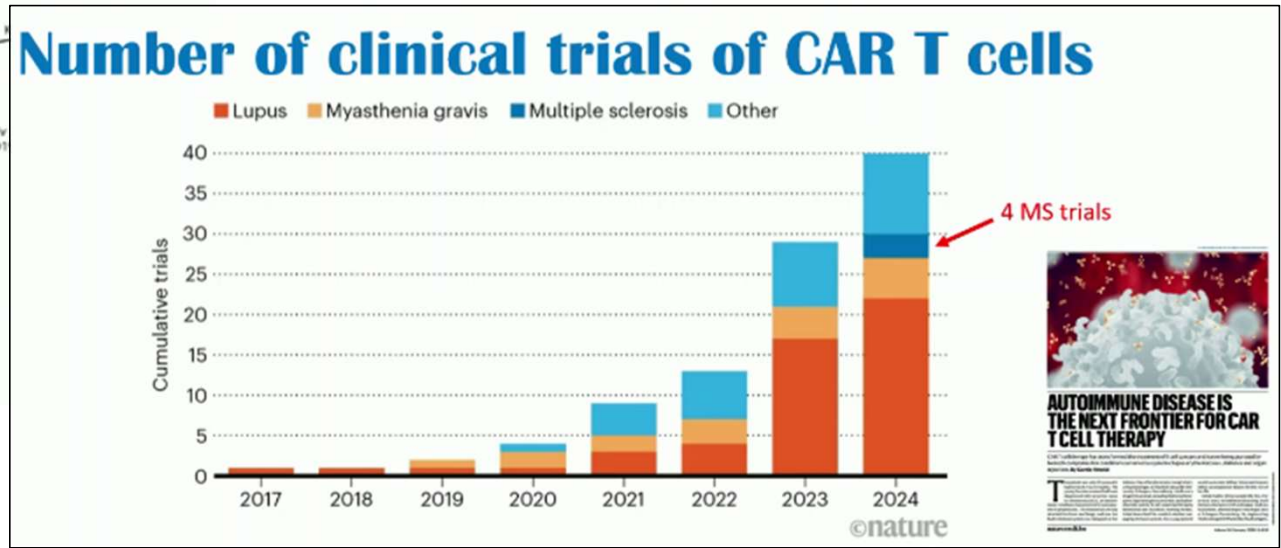
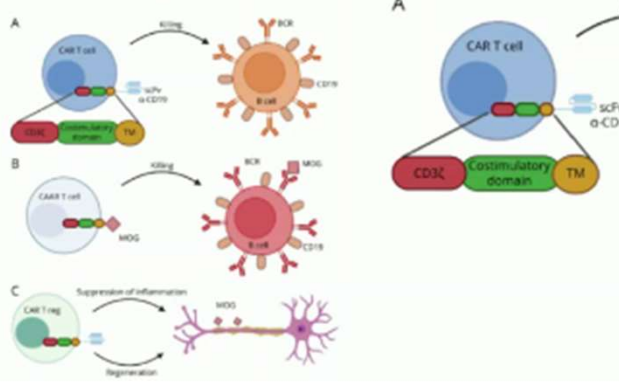
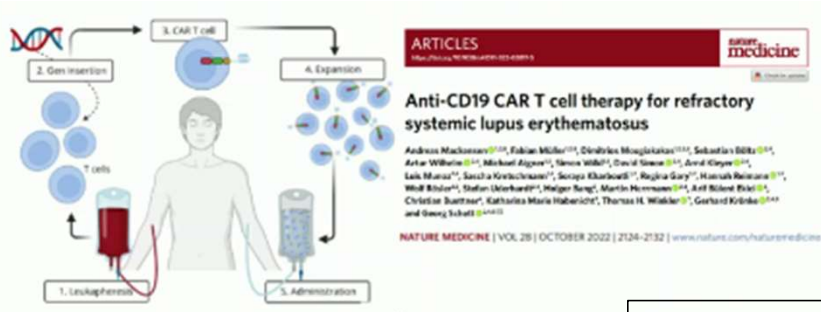
Environ **6 mois** (24–26 semaines) de traitement.

Objectif : voir si la combinaison améliore la remyélinisation mesurée par la latence du P100 en potentiels évoqués visuels (VEP)



Metformin and clemastine treatment was associated with a small but statistically significant reduction in VEP latency

Progression et thérapeutique CAR-T Cells



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.

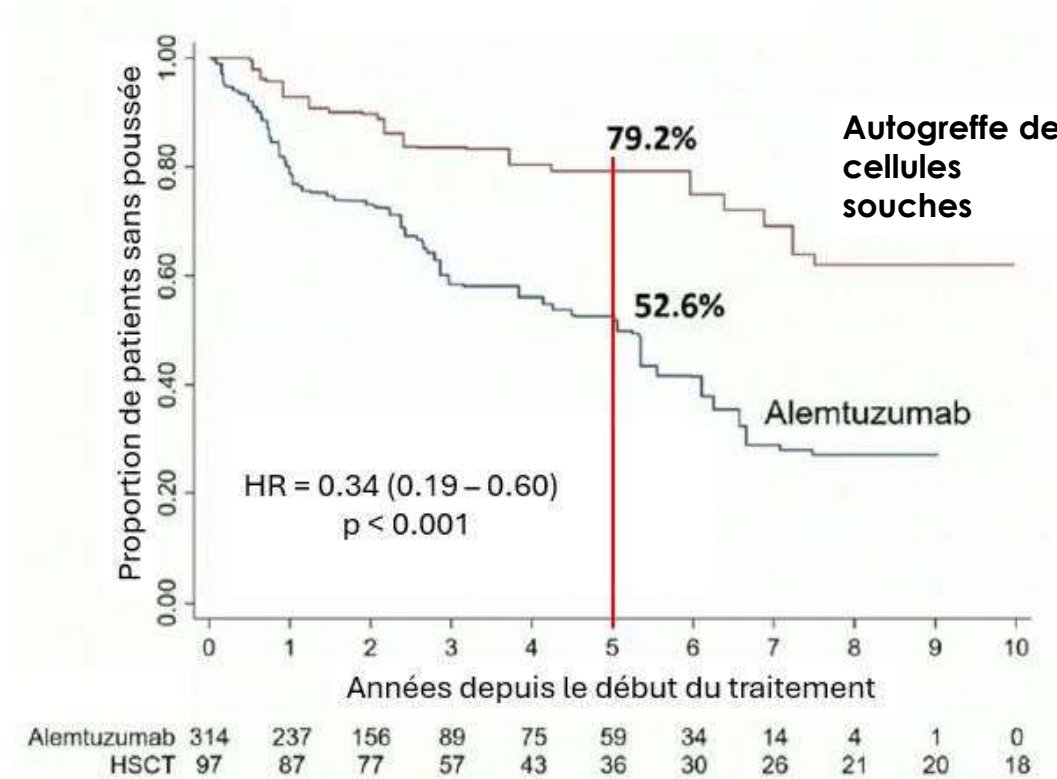
Etude anglaise (Muaro et al) présentée à l'ECTRIMS sur 363 patients greffés entre 2002 et 2023

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



Formes progressives
Aspects pratiques

Prévention

Traiter tôt 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**
- **Attention à la prise de poids**
- **Activités physiques**
- **Traitements symptomatiques et rééducation**

Prise en charge générale :

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

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 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

C'EST QUOI L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT ?

C'est un programme destiné au patient, permettant d'acquérir des **connaissances** et des compétences afin de **mieux gérer la maladie au quotidien**.

POUR QUI ?

- Vous avez une sclérose en plaques (SEP) dont le **diagnostic** a été **confirmé** par un neurologue.
- **À tout moment** de l'évolution de votre maladie.

LE DÉROULEMENT :

1. **Le diagnostic éducatif** : entretien individuel pour mieux comprendre vos besoins et vos attentes.
2. **Le contrat éducatif** : élaborer ensemble un programme personnalisé.
3. **La planification des ateliers** : • ateliers **individuels** et/ou **collectifs**
• ateliers en **visioconférence** et/ou en **présentiel**
4. **Le bilan** : une évaluation des connaissances et des compétences acquises.



RÉSEAU RHÔNE-ALPES SEP

GHE - Bâtiment A4 - 1^{er} étage
59 boulevard Pinel - 69677 BRON Cedex

Tél 04 72 68 13 14

infirmiere@rhone-alpes-sep.org
psychologue@rhone-alpes-sep.org

www.rhone-alpes-sep.org



PROGRAMME D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT
Act'SEP

CONNAÎTRE S'ADAPTER
VIVRE AVEC LA MALADIE
ÉCHANGER COMPRENDRE

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
- Troubles urinaires

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 :

11 décembre 2025

4 juin 2026

4 décembre 2026

SEP progressives

Take Home Messages

Physiopathologie : **inflammation chronique diffuse**

Clinique : marqueurs du suivi clinique du handicap

IRM : **Lésions qui se développent lentement** et **lésions avec un anneau paramagnétique**

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

BTKi : inhibiteurs de la Bruton tyrosine kinase

Thérapeutiques futures : **Neuroprotection – Remyélinisation ?**

Service de Neuro-inflammatoire

Pr Sandra Vukusic, Pr Romain Marignier
Dr Géraldine Androdias, Dr Julie Pique,
Dr Iuliana Ionescu, Dr Florian Hubben
Marine Gelé, infirmière coordinatrice
Diane Orfila, psychologue

Réseau Rhone-Alpes SEP

Laurence Gignoux, Neurologue coordonnatrice
Sandrine Cocogne, Infirmière coordinatrice
Ariane Sanchez et Roxane Courthial, Psychologues
Hélène Galich, Neuropsychologue
Marine Coeur, Assistante sociale
Béatrice Dubois, Assistante de coordination

Sylvie Martel, Secrétaire



OFSEP
Observatoire Français
de la Sclérose en Plaques

SFSEP





Hommage à Marie-Dominique HUE 1949-2025

Déléguée régionale de l'ARSEP durant
de nombreuses années



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

ALEXION

B BRAUN

Biogen™

Coloplast

Hollister®

JUVISE®
pharmaceuticals

MERCK

MERZ
THERAPEUTICS

NOVARTIS

Roche

sanofi

teva |