



Journée Rhônealpine des patients SEP- 26 Sept 2015



SEP Progressive: Une maladie différente, Une prise en charge différente ?

Dr Françoise DURAND-DUBIEF - Dr Romain MARIGNIER

Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France
Université Claude Bernard Lyon 1
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon - INSERM 1028 et CNRS UMR5292
Equipe Neuro-oncologie et Neuro-inflammation

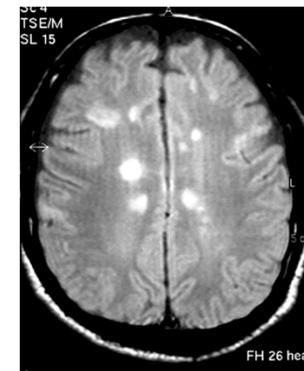
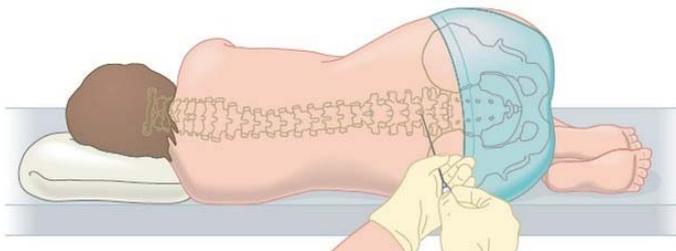


Comment diagnostiquer la phase progressive?

Par une prise de sang ?

Par la ponction lombaire ?

Par l'IRM ?



Comment diagnostiquer la phase progressive?

Par une prise de sang ?

Par la ponction lombaire ?

NON !

Par l'IRM ?

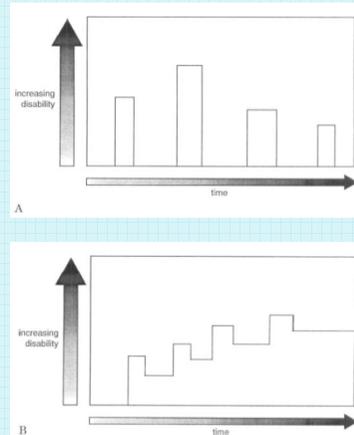
Il n'existe pas de test pour confirmer le diagnostic de SEP progressive

Ce diagnostic est fondé sur un suivi de la maladie, qui consiste à **étudier l'évolution des symptômes** et à **évaluer les changements observés au cours d'un examen neurologique**

Qu'est ce qu'une SEP progressive? Définitions

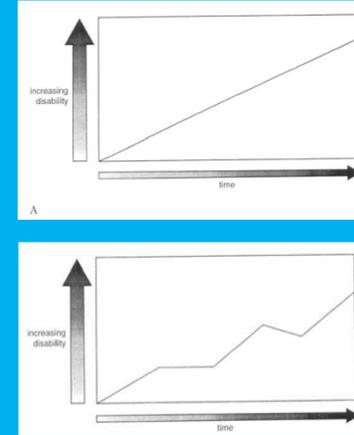
SEP rémittente (RR)

est caractérisée par des poussées clairement identifiées avec une récupération totale ou avec quelques séquelles lors de la récupération. Les périodes entre les poussées sont caractérisées par une absence de progression de la maladie.



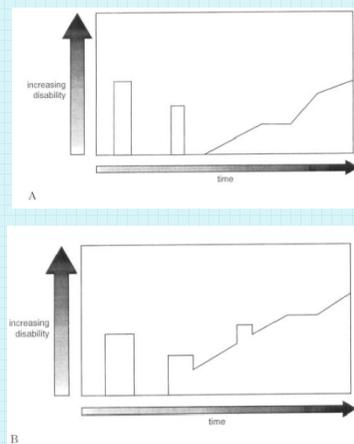
SEP primaire progressive (PP)

est caractérisée par une aggravation progressive d'emblée presque continue de la maladie avec des fluctuations mineures, mais aucune poussée évidente



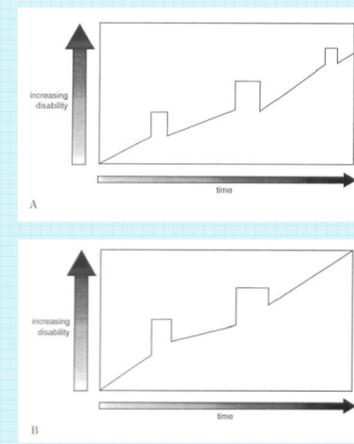
SEP secondairement Progressive (SP)

est caractérisée par une phase initiale récurrente rémittente suivie d'une forme progressive avec ou sans poussées occasionnelles, suivies de rémissions minimales ou de plateaux.

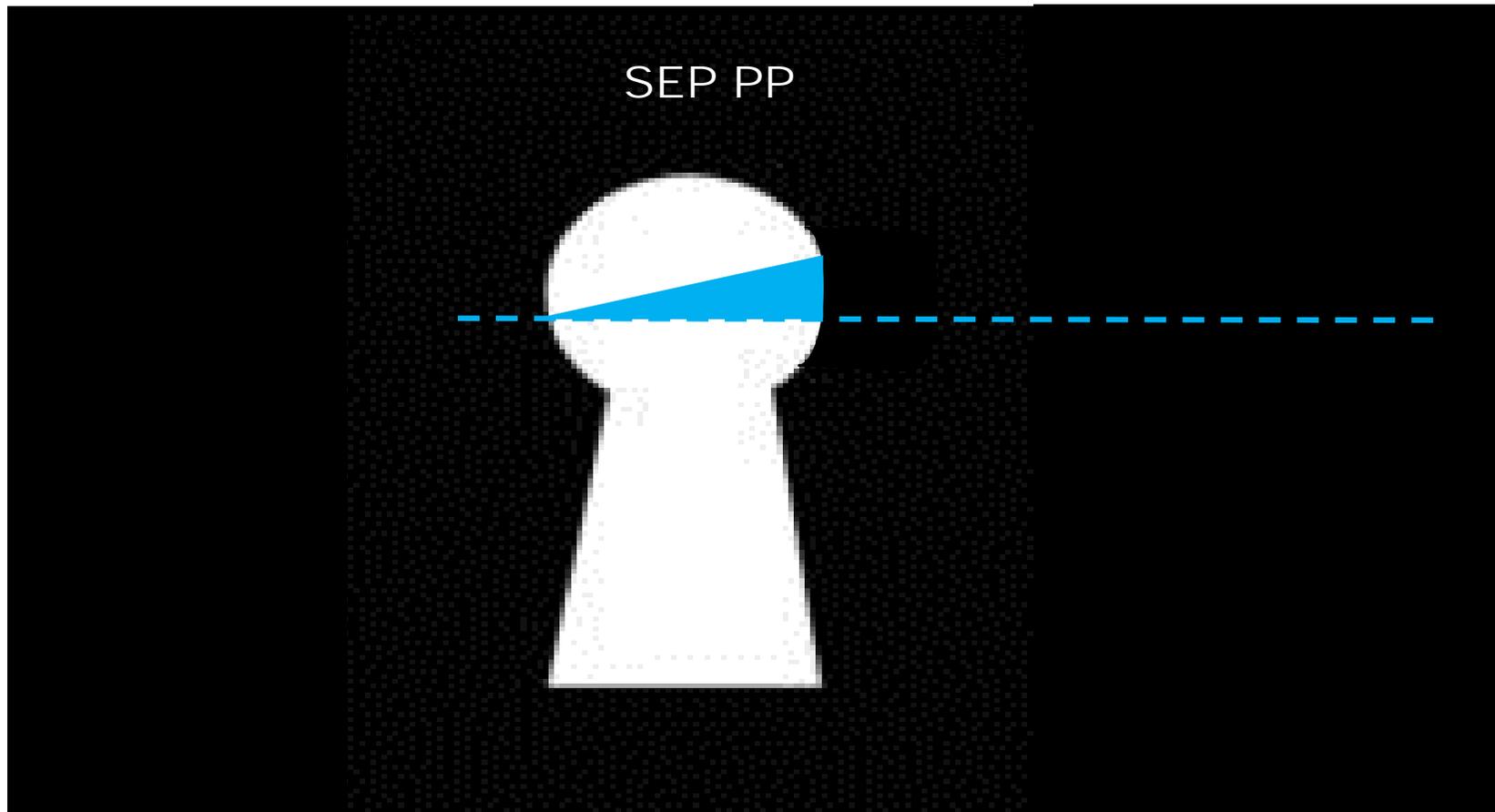


SEP progressive avec poussées (PR)

est caractérisée par une progression du handicap dès le début, avec des poussées nettes, suivies ou non de rémissions et des périodes entre les poussées caractérisées par une progression continue



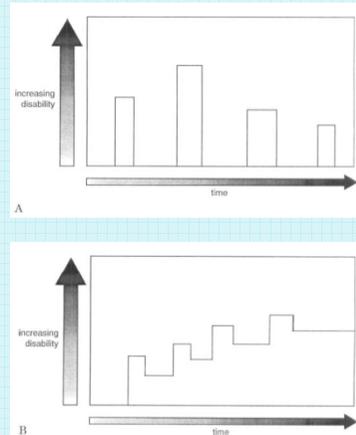
Qu'est ce qu'une SEP progressive? Définitions



Qu'est ce qu'une SEP progressive?

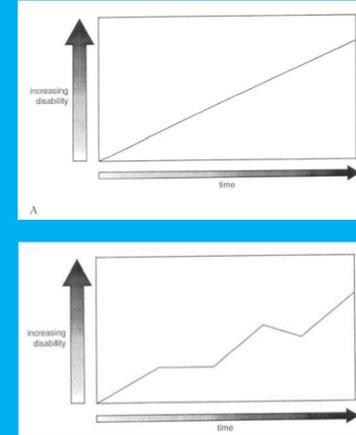
SEP rémittente (RR)

est caractérisée par des poussées clairement identifiées avec une récupération totale ou avec quelques séquelles lors de la récupération. Les périodes entre les poussées sont caractérisées par une absence de progression de la maladie.



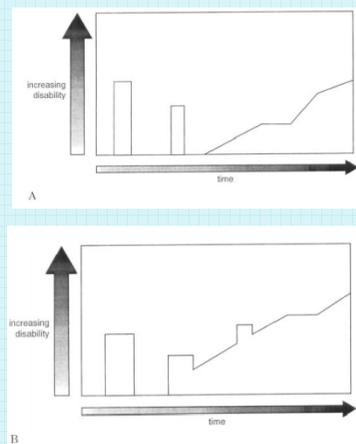
SEP primaire progressive (PP)

est caractérisée par une aggravation progressive d'emblée presque continue de la maladie avec des fluctuations mineures, mais aucune poussée évidente



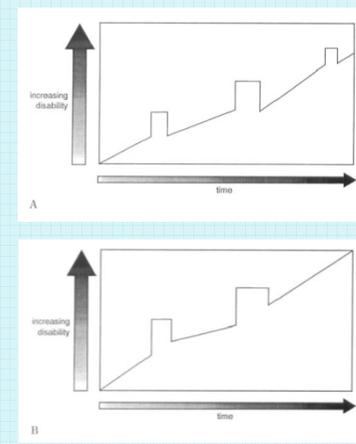
SEP secondairement Progressive (SP)

est caractérisée par une phase initiale récurrente rémittente suivie d'une forme progressive avec ou sans poussées occasionnelles, suivies de rémissions minimales ou de plateaux.



SEP progressive avec poussées (PR)

est caractérisée par une progression du handicap dès le début, avec des poussées nettes, suivies ou non de rémissions et des périodes entre les poussées caractérisées par une progression continue

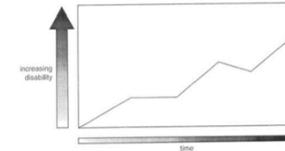
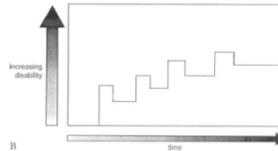




Clinique

Une maladie différente

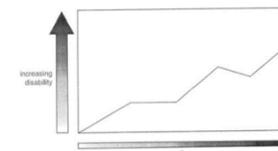
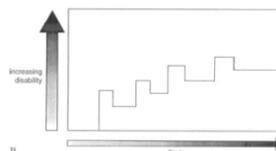
Caractéristiques démographiques et cliniques



	SEP RR	SEP PP
Fréquence	85-90%	10-15%
Age moyen de début	30 ans	40 ans
Sex Ratio	2,5 femme/ 1 homme	1 femme/ 1 homme
Symptôme au début (%)	NORB 25% Tronc cérébral 25% Voies longues 25 %	Voies longues 85% Tronc cérébral 15%

Une maladie différente

Caractéristiques démographiques et cliniques



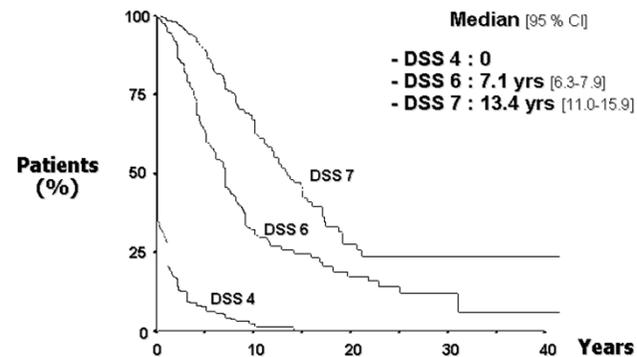
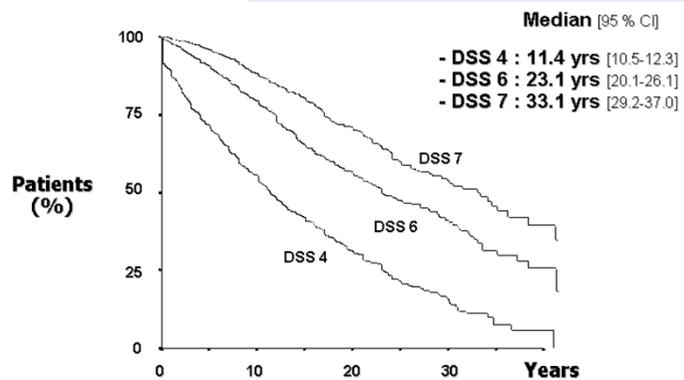
	SEP RR	SEP PP
Fréquence	85-90%	10-15%
Age moyen de début	30 ans	40 ans
Sex Ratio	2,5 femme/ 1 homme	1 femme/ 1 homme
Symptôme au début (%)	NORB 25% Tronc cérébral 25% Voies longues 25 %	Voies longues 85% Tronc cérébral 15%

Une maladie différente

Evolution Handicap



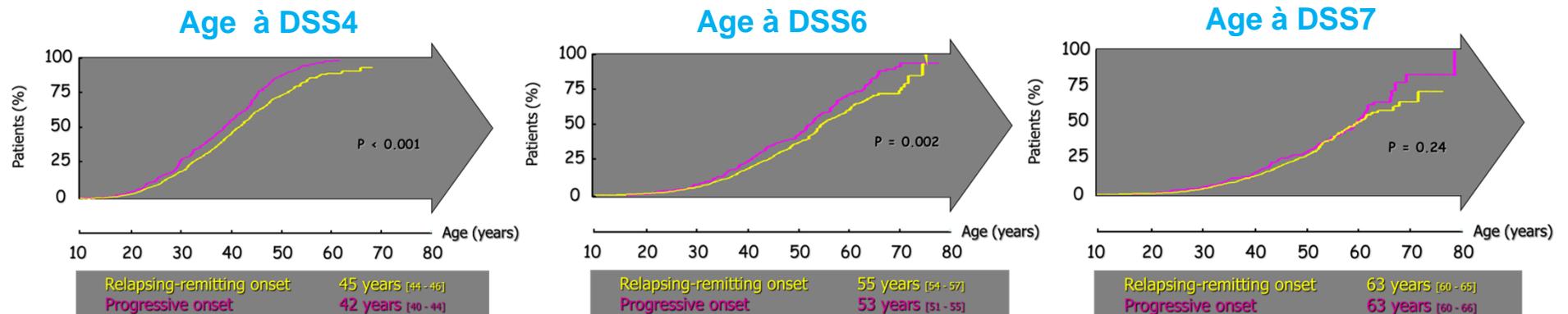
	Début Rémittent	Début Progressif
Délai au handicap		
DSS 4	11.4	0.0
DSS 6	23.1	7.1
DSS 7	33.1	13.4



Une maladie différente ?

Evolution Handicap

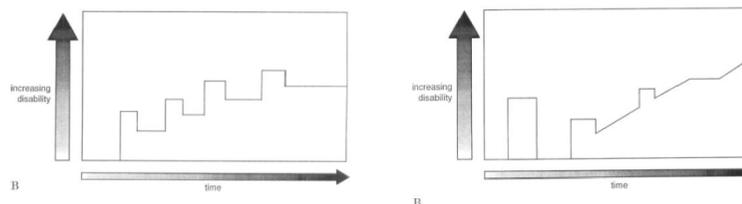
	Début RR	Début progressif
Délai DSS 4		
à		
DSS 6	5.7	5.4
DSS 7	12.1	12.0
DSS 6 à		
DSS 7	3.3	4.0



Confavreux et al. N Engl J Med 2000;343:1430-8.
Confavreux and Vukusic. Brain 2006;129:595-605.

Une maladie différente ?? *Comparaison RR vs SP*

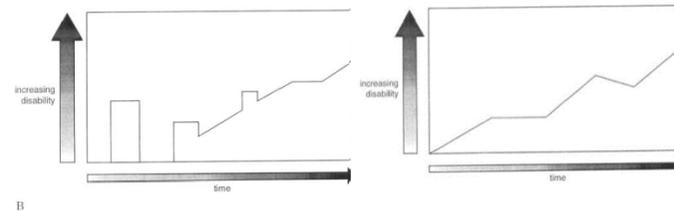
Caractéristiques démographiques
et cliniques



	SEP RR	SEP SP
Age au début	29.4	29.8
% femme	68%	61%
Symptôme au début (%)	-	-
Voies longues	46%	47%
Tronc cérébral	9%	12%
NORB	21%	22%
Association	24%	19%
% Sequelles à la 1 ^{er} poussée	17%	19%
Durée de la SEP	8.7	17.6

Une maladie différente ?? Comparaison SP vs PP

Caractéristiques démographiques et cliniques



	SEP SP	SEP PP
Age au début de la progression	39.1	40.1
% femme	61%	57%
Symptôme au début (%)	-	-
Voies longues	85%	84%
Tronc cérébral	0%	0%
NORB	0%	2%
Association	15%	14%
% Poussées surajoutées	40%	39%

Une même maladie à un moment différent ?

SEP RR



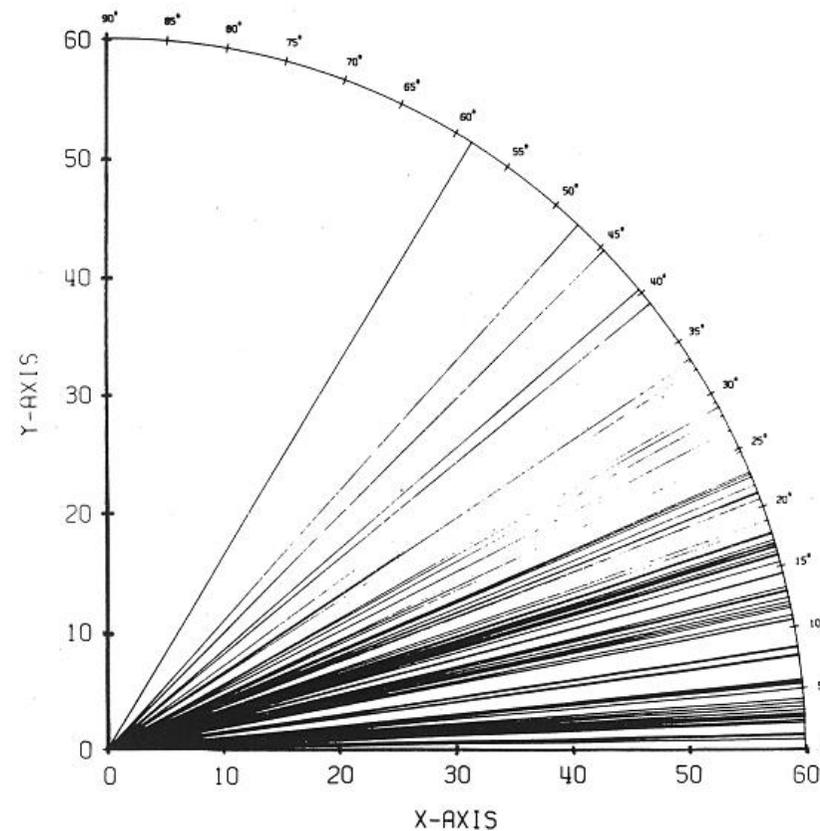
SEP SP



SEP PP



**La sévérité de la maladie peut varier
considérablement à l'échelon individuel.**

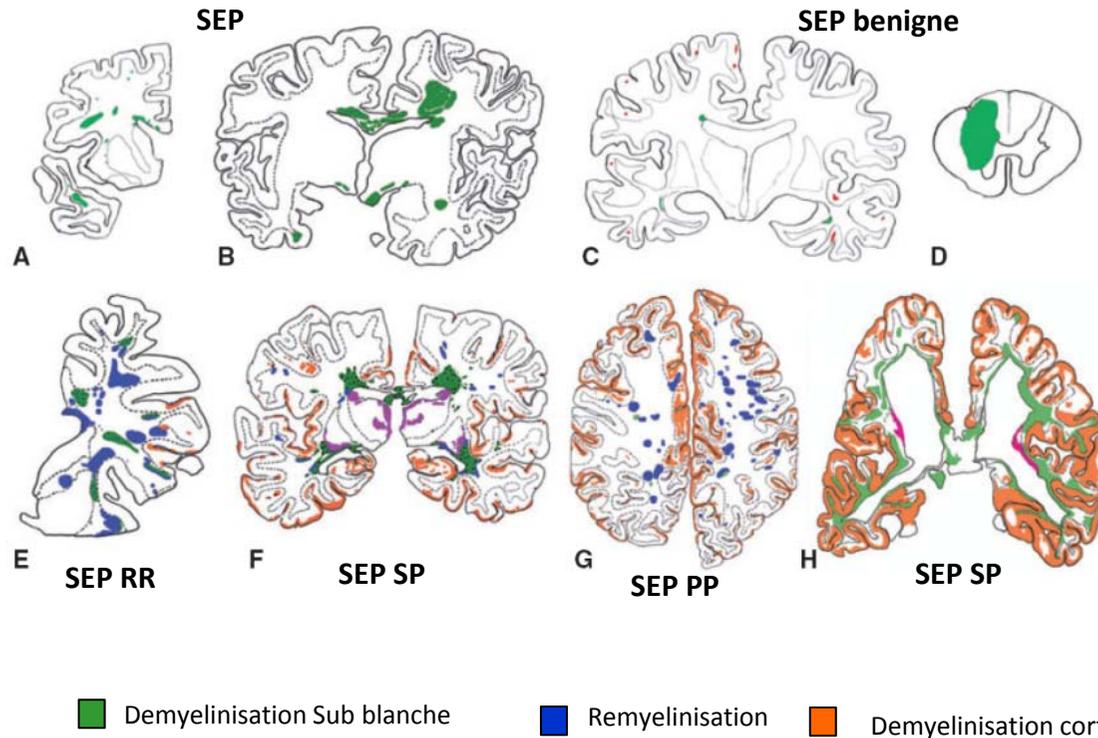




Physiopathologie

Une maladie différente ?

Caractéristiques anatomopathologiques



Caractéristiques SEP

- Inflammation
- Demyélinisation
- Remyélinisation
- Neurodégénérescence
- Gliose réactionnelle, Stress oxydatif, épuisement neuronal ...

Présents dans toutes les formes de SEP

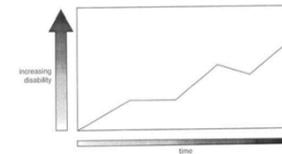
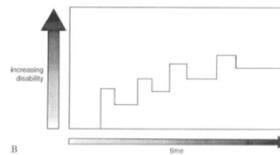
Intensités différentes



Imagerie

Une maladie différente

Caractéristiques IRM- Réponse au traitement

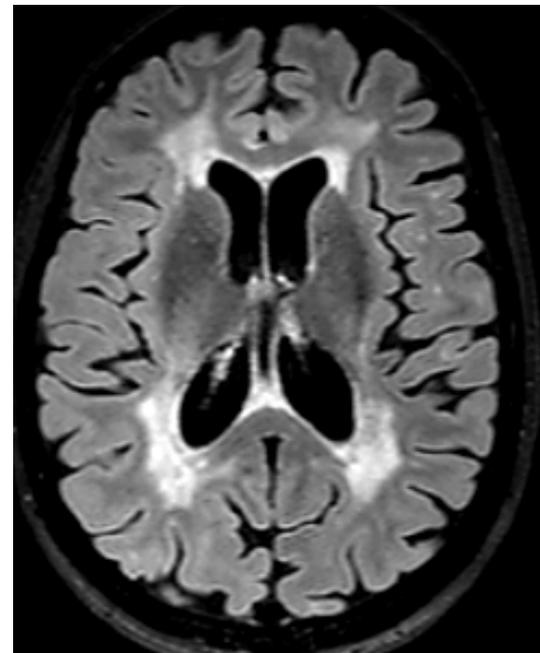
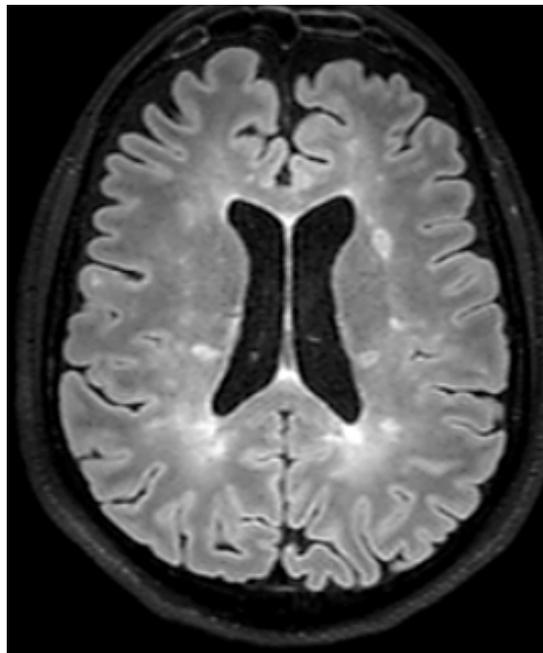
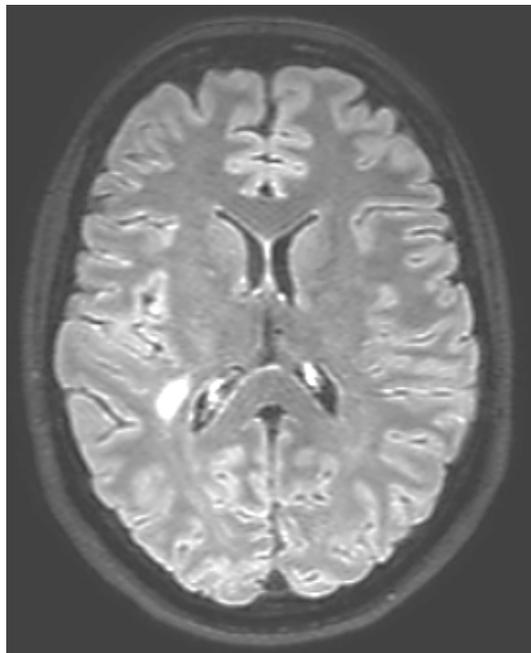


	SEP RR	SEP PP
IRM cerveau	Hypersignaux, Gadolinium+	Normale, Atrophie, Pas de prise de contraste
IRM moelle	Hypersignaux, Gadolinium+	Atrophie, Pas de prise de contraste

IRM conventionnelle : T2, FLAIR

Analyse Anatomique

Lésions démyélinisantes de SEP



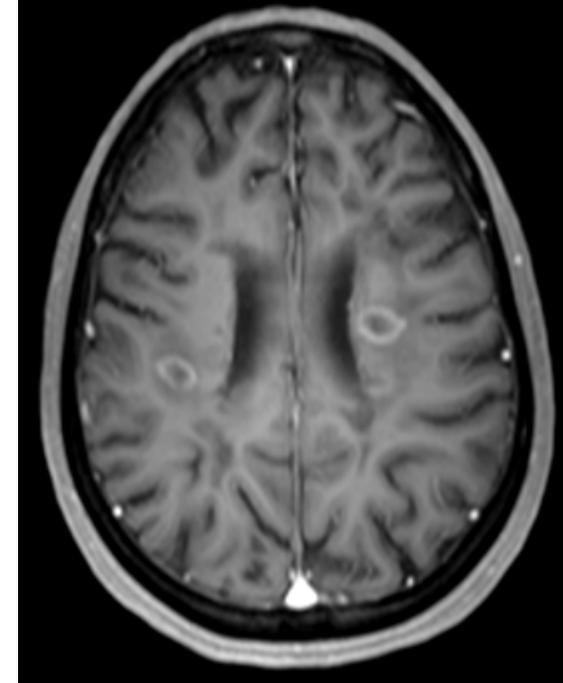
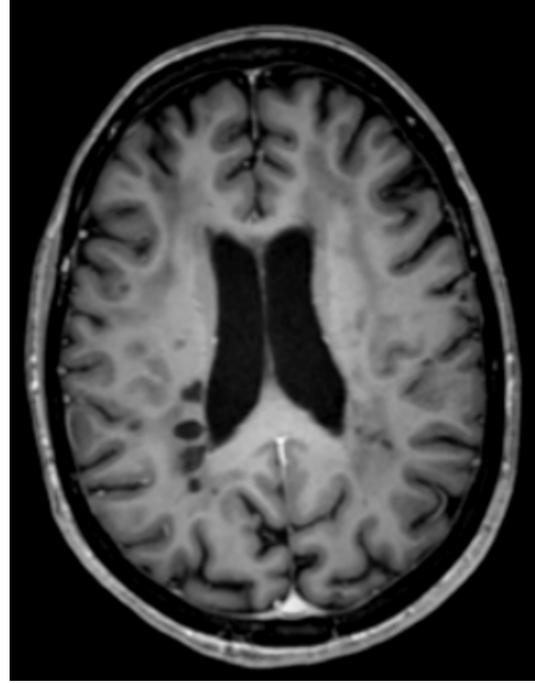
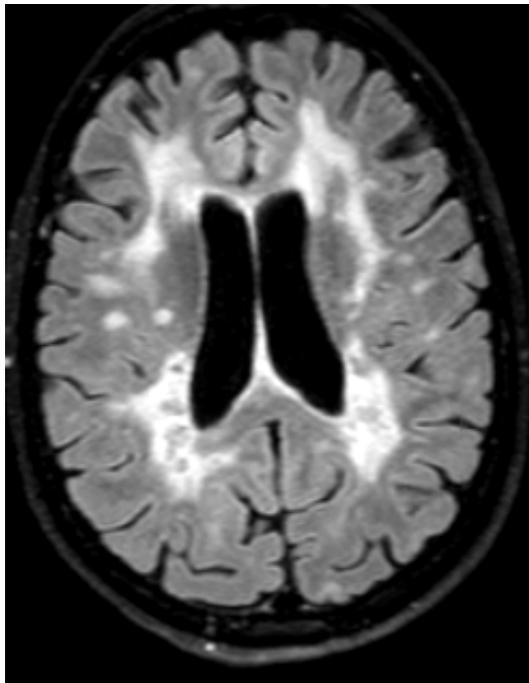
IRM conventionnelle : T1, T1 Gado

Analyse Anatomique

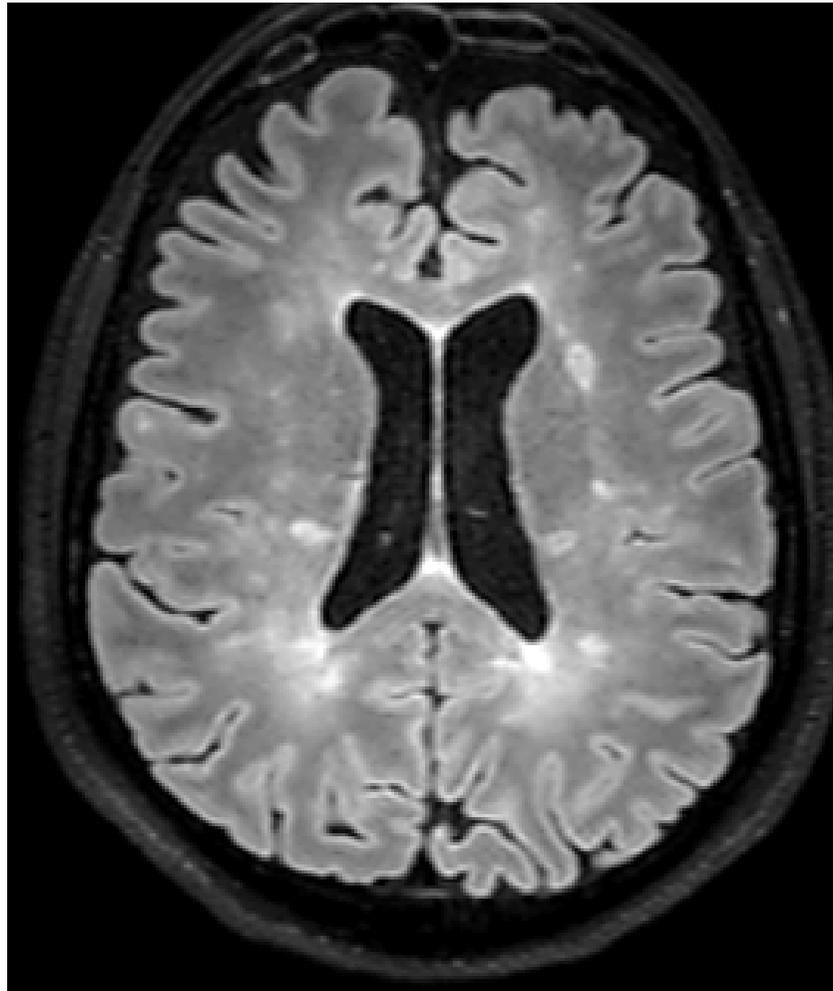
Lésions démyélinisantes de SEP

Trous noirs : - 90 % des axones en moins

Lésions actives = Prises de Gadolinium = Rupture de la BHE



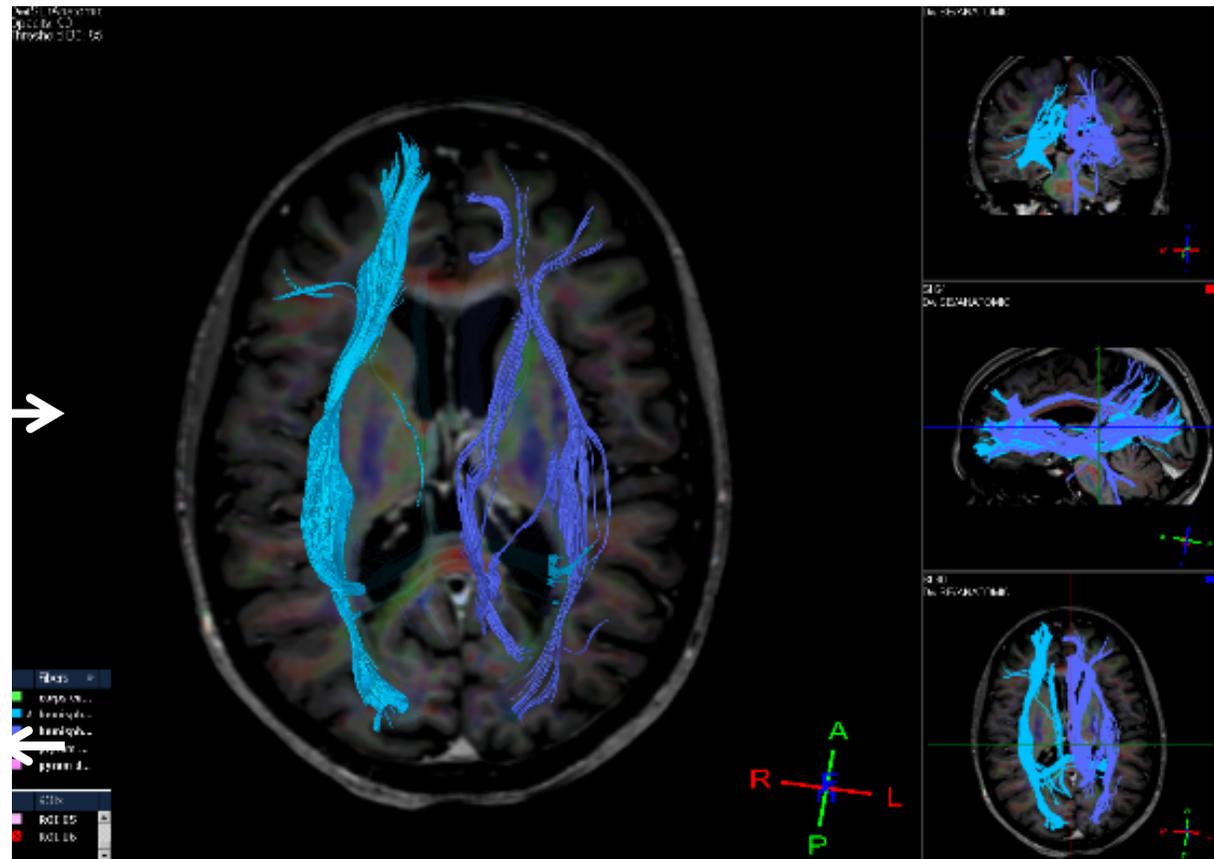
Entre les plaques ?



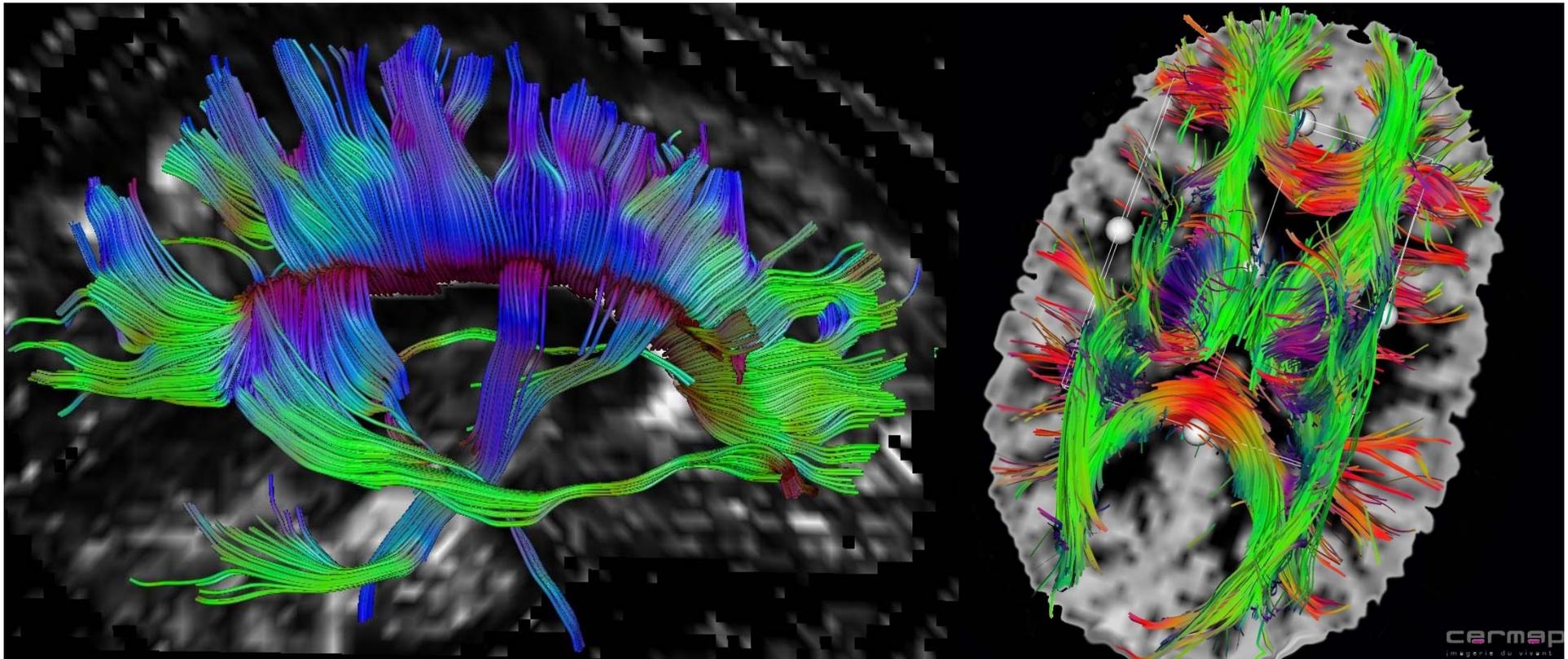
Diffusion

Analyse Biophysique

Le phénomène de diffusion reflète le mouvement aléatoire des molécules d'eau dirigés par l'architecture tissulaire qui l'entoure



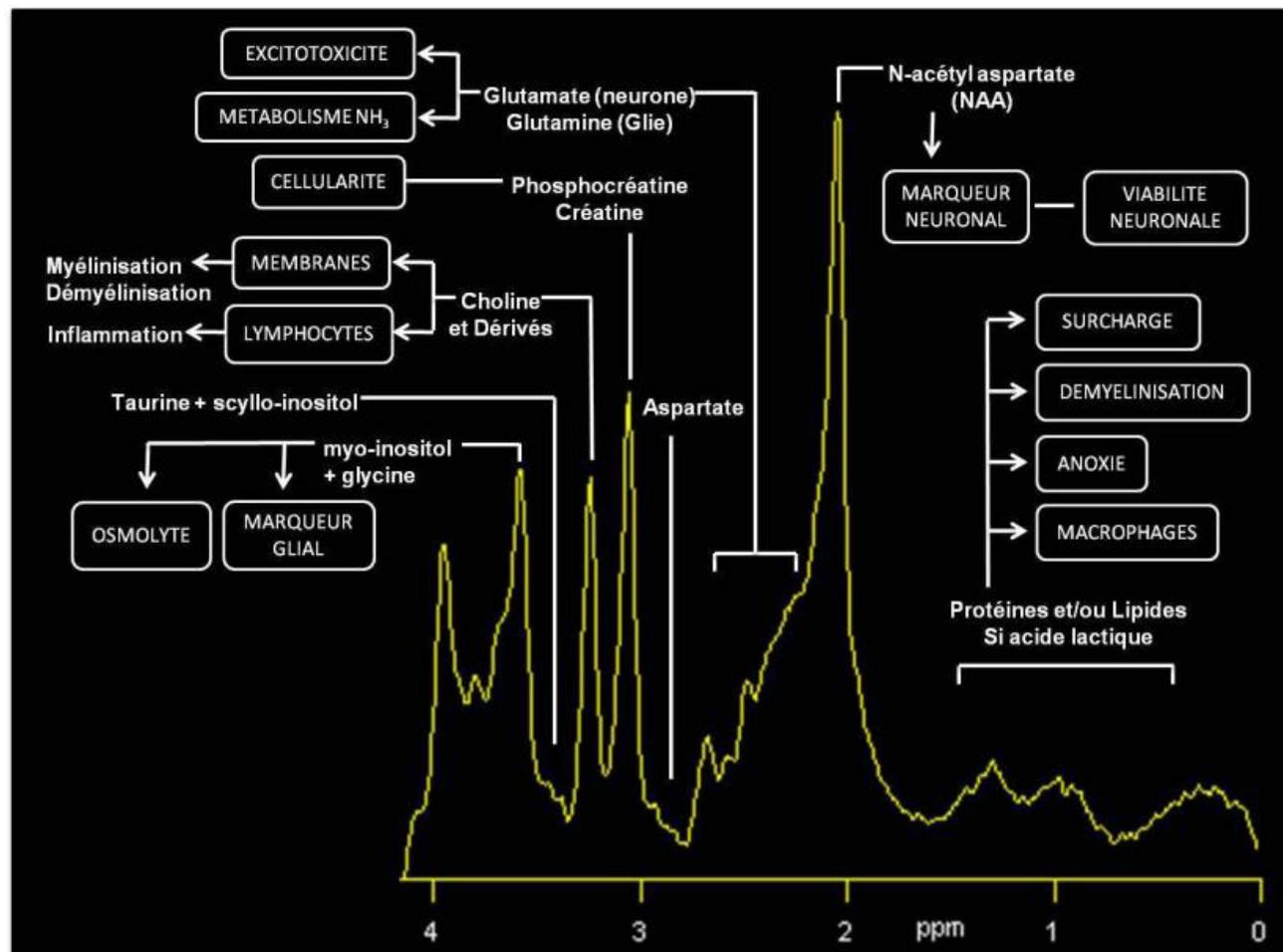
Diffusion



**Modifications microstructurales invisibles lors des examens conventionnels
Correspondent à une perte myélinique et axonale diffuse et à la prolifération gliale secondaire**

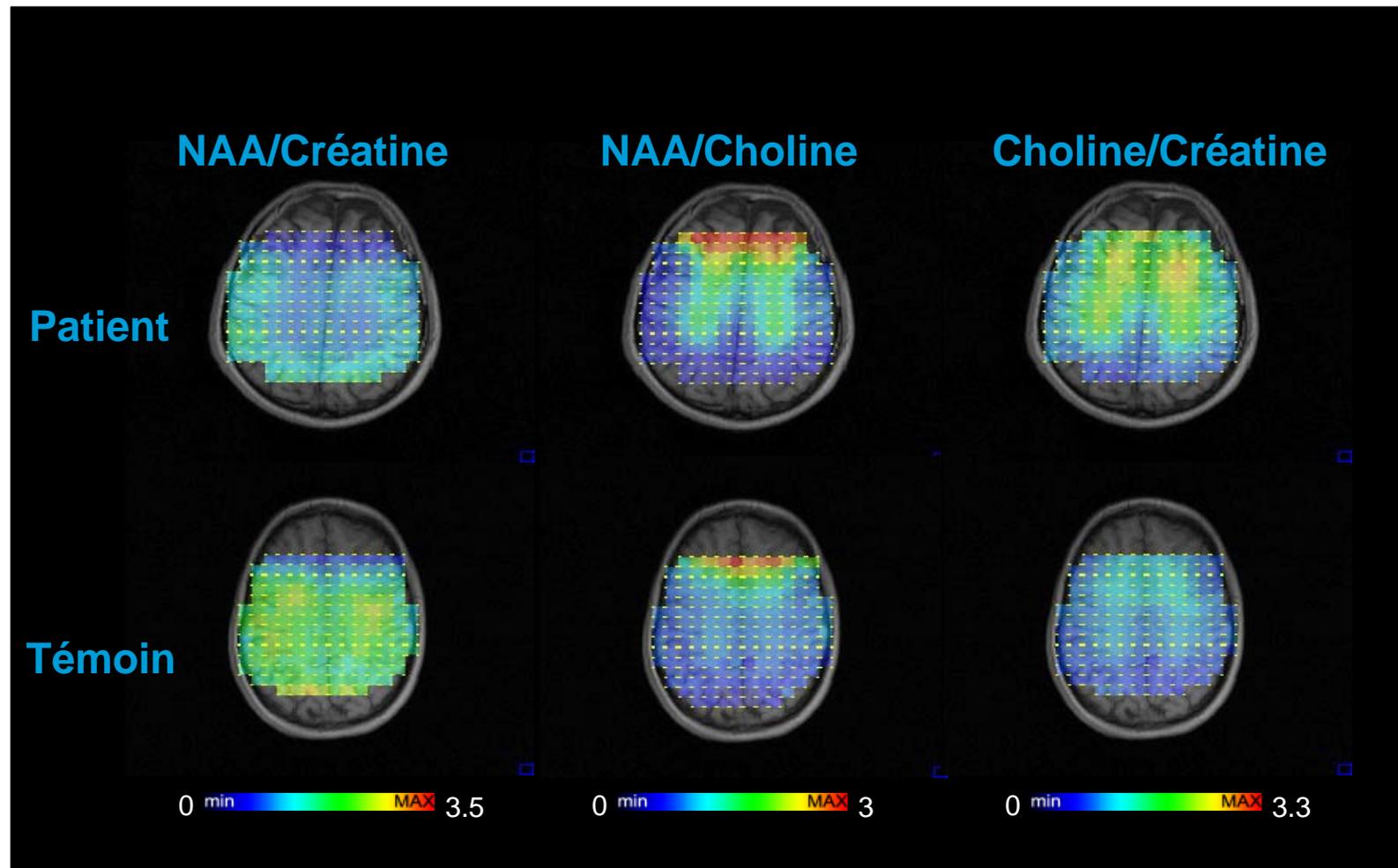
Spectroscopie

Analyse Chimique



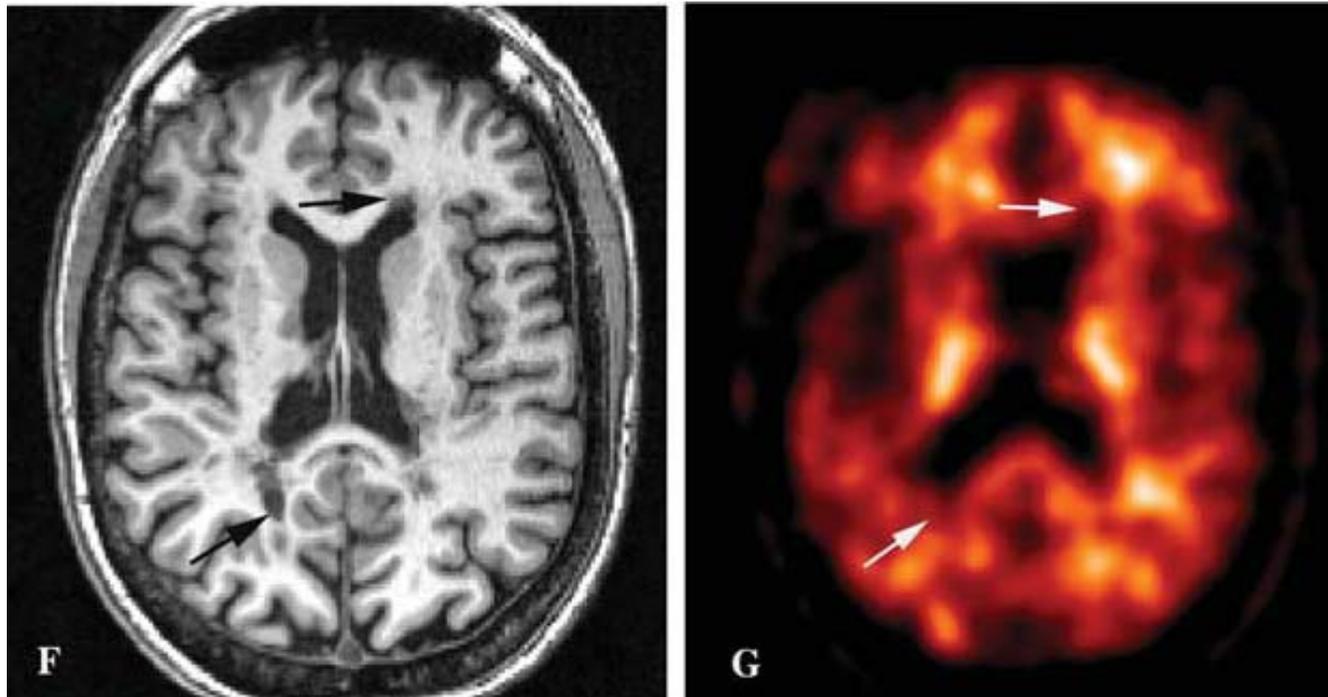
Spectroscopie

Analyse Chimique



Tomographie par émission de Positron : PET

[11C]-PIB, marqueur de l'état myélinique

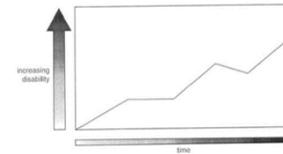
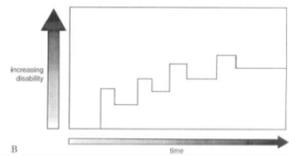




Les traitements

Une maladie différente

Réponse au traitement



	SEP RR	SEP PP
Réponse aux traitements immunoactifs	OUI	NON

Les traitements disponibles en 2015

Mitoxantrone (**ELSEP®**, **NOVANTRONE®**)
Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI®**) (2007)
Fingolimod (**GILENYA®**) (2012)
Alemtuzumab (**LEMTRADA®**) (2014)

Interférons bêta (**AVONEX®**, **BETAFERON®**, **REBIF®**, **EXTAVIA®**)
Acétate de glatiramer (**COPAXONE®**)

Diméthylfumarate (**TECFIDERA®**) (2014)
Tériflunomide (**AUBAGIO®**) (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Traitements sans effet sur la phase progressive

Mitoxantrone (**ELSEP®**, **NOVANTRONE®**)
Hors AMM : cyclophosphamide

Natalizumab (**TYSABRI®**) (2007)
~~Fingolimod (**GILENYA®**) (2012)~~
Alemtuzumab (**LEMTRADA®**) (2014)

~~Interférons bêta (**AVONEX®**, **BETAFERON®**, **REBIF®**, **EXTAVIA®**)~~
~~Acétate de glatiramer (**COPAXONE®**)~~

Diméthylfumarate (**TECFIDERA®**) (2014)
Tériflunomide (**AUBAGIO®**) (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate

Traitements à l'essai

Mitoxantrone (**ELSEP®**, **NOVANTRONE®**)
Hors AMM : cyclophosphamide

Ocrelizumab (2017 ?)

Natalizumab (**TYSABRI®**) (2007)
~~Fingolimod (**GILENYA®**) (2012)~~
Alemtuzumab (**LEMTRADA®**) (2014)

~~Interférons bêta (**AVONEX®**, **BETAFERON®**, **REBIF®**, **EXTAVIA®**)~~
~~Acétate de glatiramer (**COPAXONE®**)~~

Diméthylfumarate (**TECFIDERA®**) (2014)
Tériflunomide (**AUBAGIO®**) (2014)

Hors AMM : azathioprine, mycophénolate mofétil, methotrexate



Nouvelles stratégies : Neuroprotection

Concept très large qui inclut la préservation de l'intégrité de la myéline, des axones et des neurones :

Remyélinisation

Utilisation de facteurs neurotrophiques

Blocage de la réaction astrocytaire

Lutte contre l'épuisement mitochondriale

Dérèglement de la pompe Calcium/Sodium

Blocage de l'accumulation de Calcium intra-cellulaire

Blocage de l'activation des voies apoptotiques

Blocage de l'accumulation de glutamate

Blocage de la toxicité médiée par les lymphocytes cytotoxiques, par des anticorps spécifiques...



MD1003 : Biotine (vitamine B8)

Traitement symptomatique ? Ou traitement de fond ?

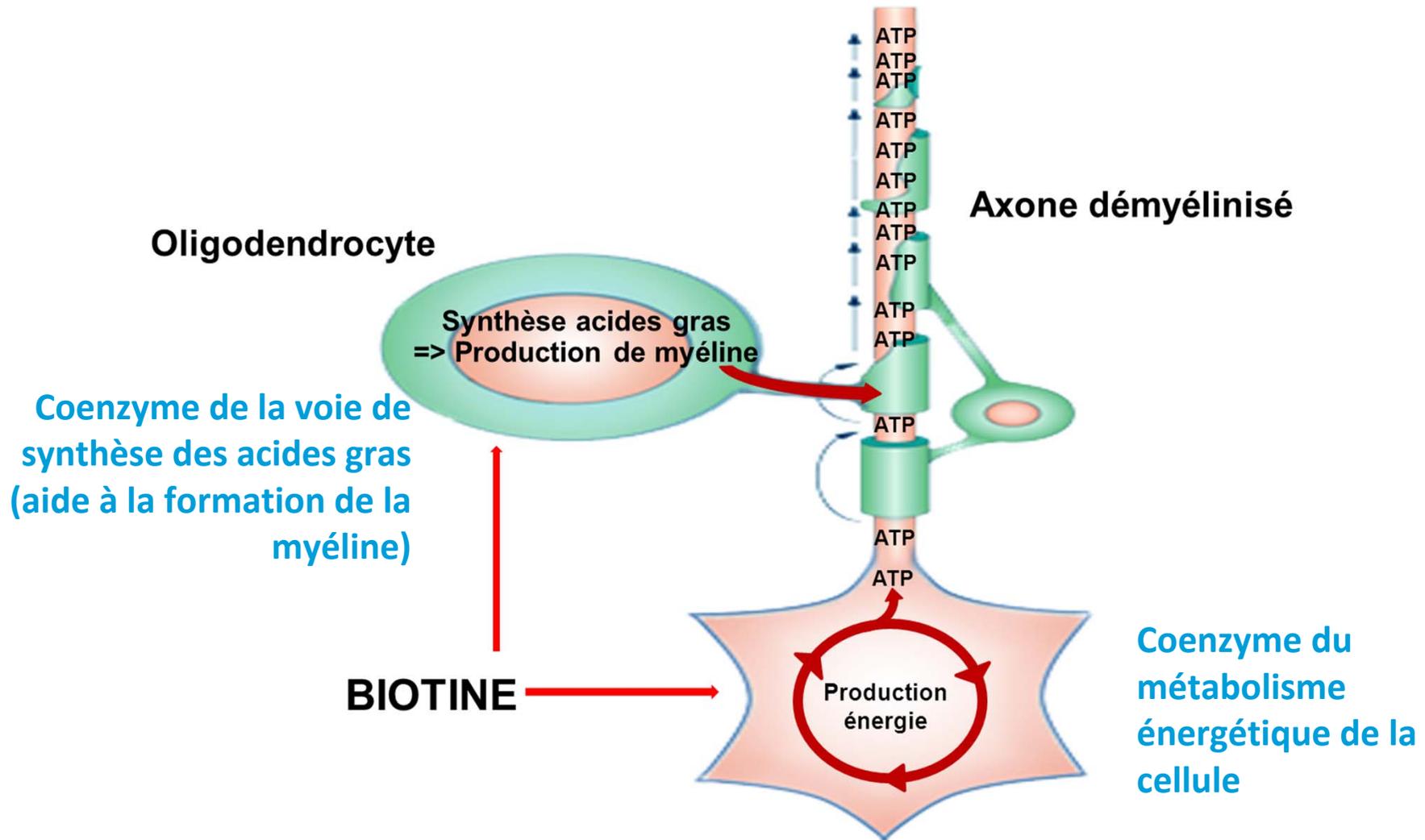
Posologie : 300 mg/jour (gélules)

Soit 10 000 fois l'apport journalier recommandé (0,03 mg/jour)

16 centres investigateurs en France

154 patients SEP progressives

Biotine : Mécanisme d'action



Biotine : Résultats

Critère principal d'évaluation (p=0,0051)

Proportion de patients améliorés (EDSS ou TW25) à M9, confirmés à M12

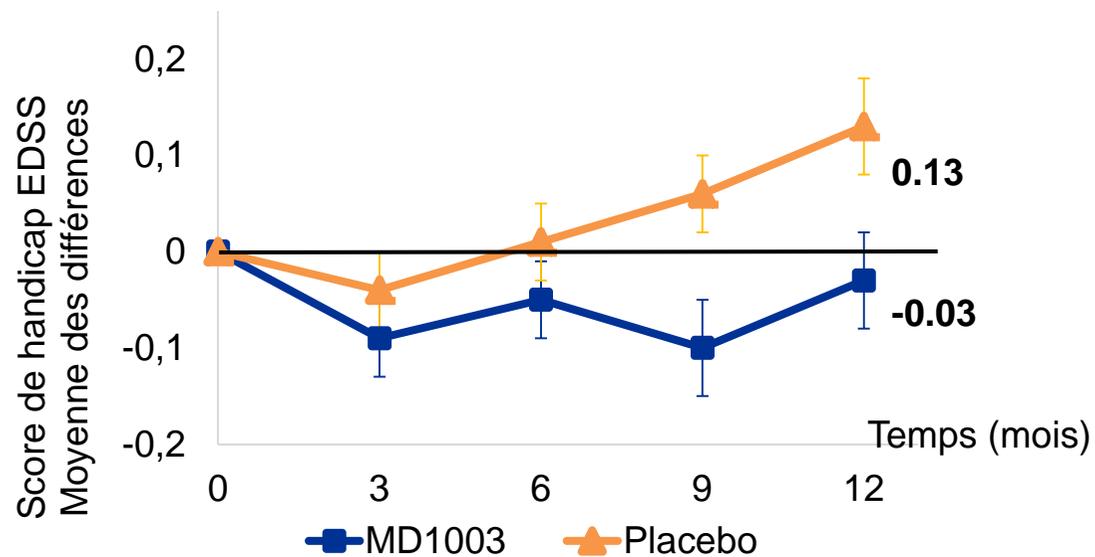
MD1003 (n=103)	Placebo (n=51)
13 (12,62%)	0 (0%)

Biotine : Résultats

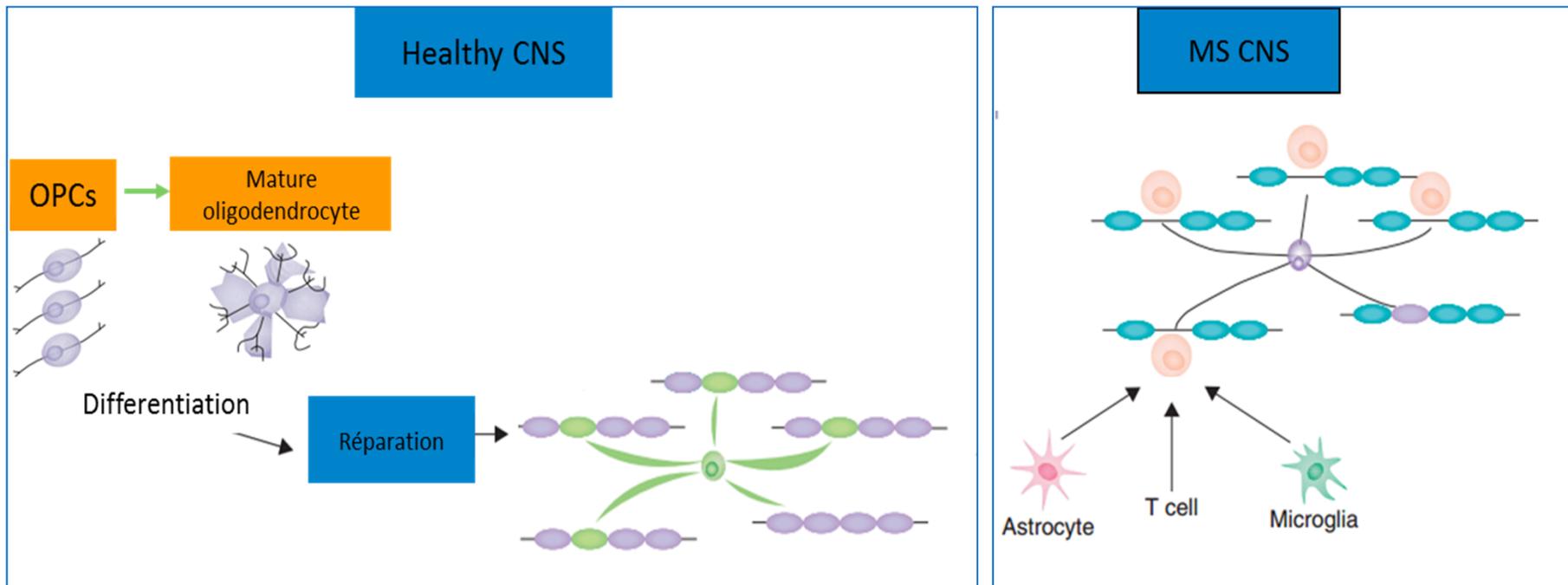
Critère secondaire d'évaluation (p=0,014)

Evolution de l'EDSS (moyenne des différences entre chaque visite et l'inclusion)

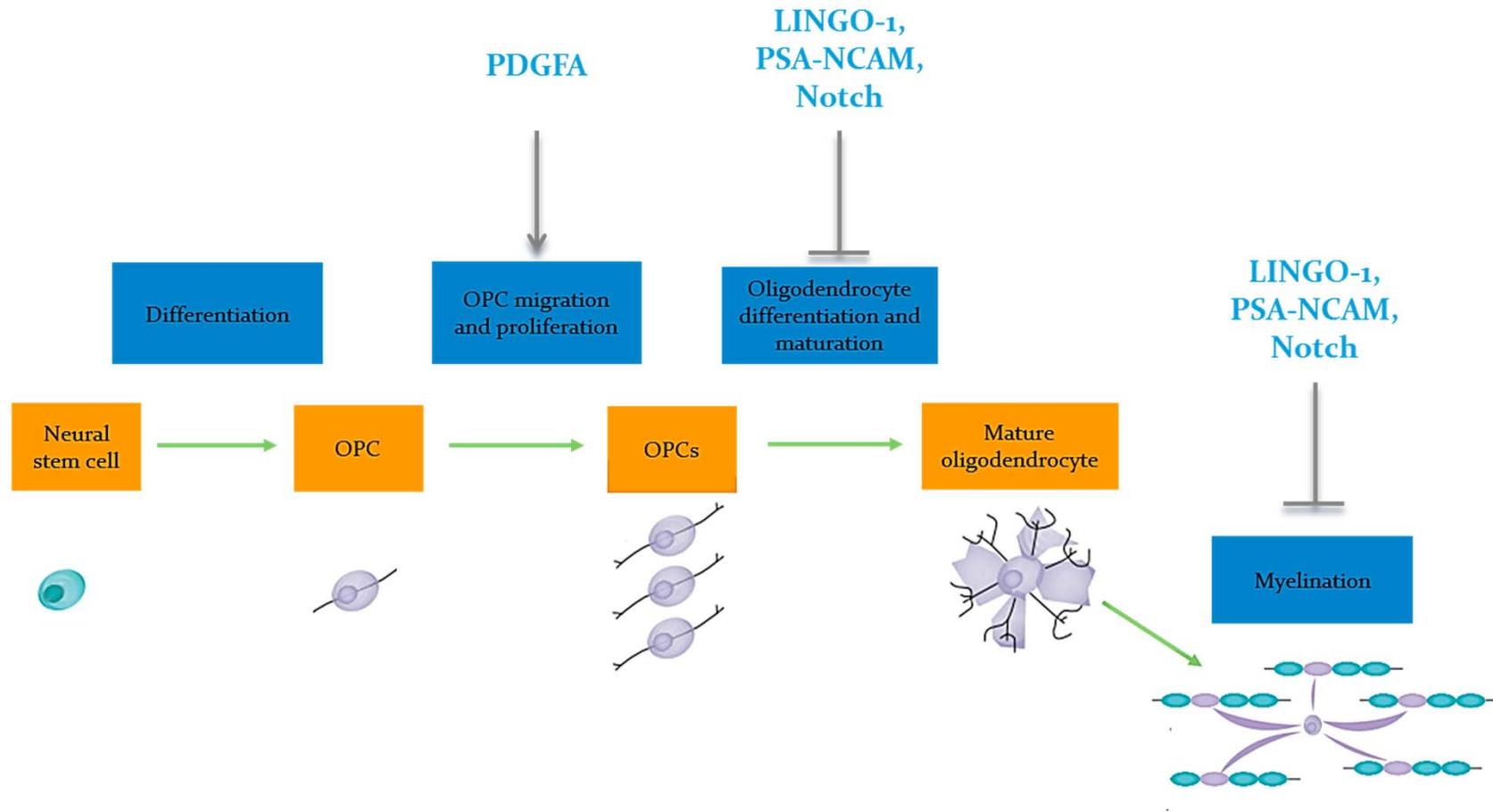
Diminution de 67% du risque de progression



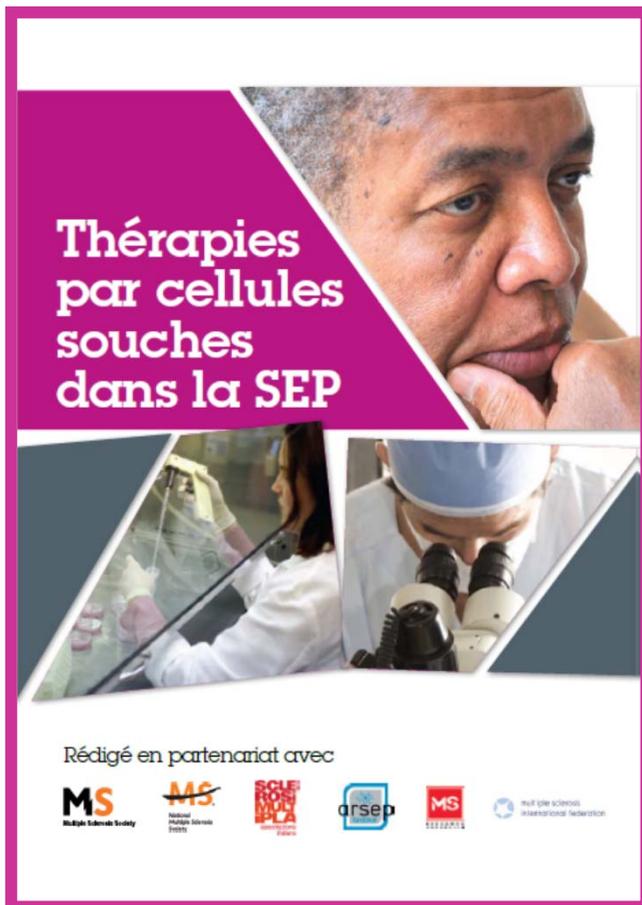
Remyélinisation endogène



Ac anti LINGO 1 : remyélinisation



Remyélinisation exogène : cellules souches



**Thérapies
par cellules
souches
dans la SEP**

Rédigé en partenariat avec

MS Multiple Sclerosis Society
MS National Multiple Sclerosis Society
ARSEP
MS European Multiple Sclerosis Society
MS International Federation

<http://www.arsep.org/fr/171-brochures.html>

Les cellules souches – qu'est-ce que c'est ?

- Des cellules qui s'auto-renouvellent
- Des cellules qui se différencient

Les cellules souches – d'où viennent-elles ?

- Tissus adultes
- Don d'embryons (fécondation à 8 semaines)
- Foetus
- Sang du cordon ombilical

Les cellules souches – pour quoi faire ?

- Immunomodulation
- Remyélinisation

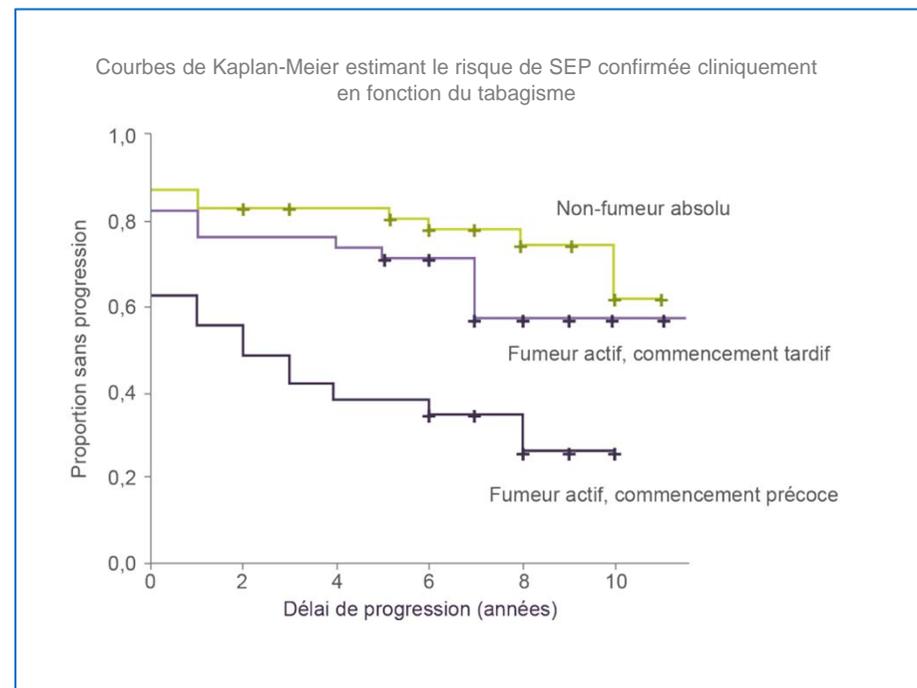
Les cellules souches

Type de cellules	Origine	Effet attendu
Cellules souches neurales	Cerveau adulte, fœtus. Réparent la myéline dans le système nerveux central.	Remyélinisation <i>Peuvent être stimulées par des médicaments</i> <i>1 étude en cours?</i> <i>Anti-LINGO : Phase I terminée</i>
Cellules souches embryonnaires	Embryon Peuvent produire tous les types de cellules	Immunomodulation Remyélinisation <i>Risque de tumeurs ?</i>
Cellules souches pluripotentes induites	Tissu adulte Peuvent produire tous les types de cellules	Immunomodulation Remyélinisation <i>Risque de tumeurs ?</i>

Facteurs environnementaux : tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque de conversion précoce en SEP confirmée cliniquement

Le tabagisme aggrave le pronostic de la SEP





Prise en charge en 2015

Multidisciplinaire : plusieurs acteurs

Neurologues

MPR

Kinésithérapeutes

Urologues

Ergothérapeutes

Psychologues

Des symptômes : des solutions

Troubles moteurs

Spasticité

Douleur

Troubles vésico-sphinctériens

Fatigue

Plainte cognitive

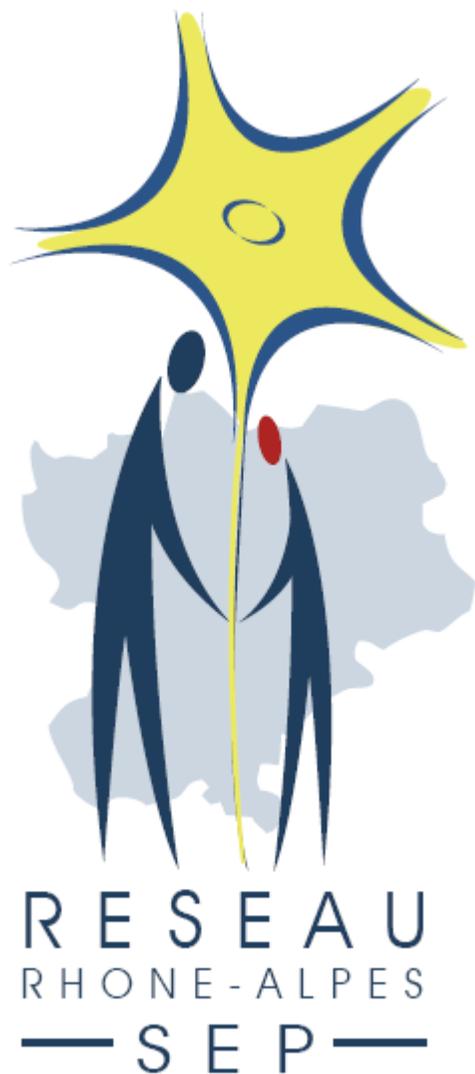


Une maladie différente : non

Une prise en charge différente : oui et non

REMERCIEMENTS

Les intervenants de la table ronde et des ateliers



Les associations



Les laboratoires

