

CONGRÈS SCLÉROSE EN PLAQUES

2018

ATELIER SEP
PROGRESSIVE



ATELIER

SEP

PROGRESSIVE

OLIVIER CASEZ

neurologue au CHU de Grenoble

BRUNO STANKOFF

neurologue au CHU de St-Antoine de Paris
chercheur à l'ICM, Paris

THIBAUT MOREAU

neurologue au CHU de Dijon,
Président du CMS de la Fondation ARSEP

CÉLINE LOUPRE

neurologue à la Pitié-Salpêtrière
chercheur à l'ICM, Paris

Comment définir les formes progressives ?

La progression est l'aggravation progressive des symptômes au fur et à mesure du temps, sur six mois à un an, parfois avec des poussées surajoutées. 2 formes différentes de SEP progressive existent :

- **Primaire progressive**, qui commence d'emblée par cette aggravation progressive neurologique et qui débute en général après l'âge de 40 ans. Elle s'exprime surtout par des difficultés à la marche (due à une atteinte médullaire).
- **Secondairement progressive**, qui arrive après une forme à poussées. La forme secondairement progressive arrive 15 ans après la phase rémittente avec des symptômes neurologiques qui s'installent de façon progressive parfois même avec des poussées surajoutées.

La maladie est probablement la même (forme rémittente ou progressive) si ce n'est qu'il existe une **expression de l'inflammation** et des poussées qui est très prédominante dans la forme rémittente alors que **dans la forme progressive** cette inflammation est **moins présente et plus diffuse**. On s'accorde à dire qu'après 15 ans d'évolution, la moitié des personnes atteintes de la forme rémittente développera une forme progressive. Cela signifie que 50% des personnes en SEP rémittente n'auront pas de forme progressive après 15 ans de maladie.

Une nouvelle approche consiste à parler d'activité de la SEP. Cela veut dire que la SEP n'est pas muette. Cette activité peut être évaluée soit cliniquement, par les poussées, soit visualisée en imagerie avec apparition de nouvelles lésions. Les neurologues interrogent les patients pour repérer cette activité clinique et font passer des IRM régulièrement pour savoir si une activité nouvelle est observée. La notion d'activité surajoutée est un élément important dans le traitement de la SEP progressive, elle permet d'orienter la stratégie thérapeutique.

Parler de traitement de la forme progressive c'est aborder les traitements de fond dont l'objectif est d'atténuer la progression de la maladie (Biotine, Ocrevus®, etc.) mais c'est aussi et surtout traiter les symptômes (spasticité, raideur, fatigue, troubles urinaires, etc.). On parlera du Fampyra®, une molécule qui peut améliorer pour certains patients les capacités de marche. Il ne faut pas dissocier les traitements de fond de ceux symptomatiques voire des habitudes de vie : l'exercice, la kinésithérapie etc. qui sont extrêmement importants et qui entrent dans une prise en charge globale.

Quels sont les mécanismes de la SEP ?

Dans la forme progressive, tous les mécanismes ne sont pas forcément visibles en IRM et une partie des connaissances de ces mécanismes repose sur l'analyse des tissus au microscope. On sait qu'il existe une hétérogénéité des mécanismes d'une personne à l'autre et peut-être même chez un même patient. Voici un exemple, imaginez un feu de cheminée et considérons que les différentes fibres nerveuses sont les bûches de ce feu :

La poussée d'un malade correspond à une flamme dont on va être capable de prévenir l'arrivée.

En revanche dans ce feu, il y a autour des flammes, des braises, qui correspondent aux microglies activées. Ces braises ne sont pas visibles à l'IRM. Des cendres se forment aussi et représentent la partie neurodégénérative de la SEP.

L'IRM montre où se situent les différentes lésions, mais elle ne permet pas de dire quel est l'état des neurones, à quel point il y a « des braises ». Il y a aussi des amas de cellules inflammatoires dans les méninges, dans la partie extérieure du cerveau (cortex), qui semblent plus fréquemment observés dans les formes progressives de SEP.

La diversité de ces mécanismes explique que les traitements aient une efficacité très inégale d'une personne à l'autre et aussi qu'il y ait des résultats hétérogènes dans les études cliniques.



C'est donc beaucoup plus difficile de suivre un patient de SEP progressive : il n'est pas possible de compter les poussées, il existe beaucoup moins de biomarqueurs et la progression n'est pas linéaire. Il y a parfois des périodes stables pendant longtemps sans que l'on sache expliquer ce phénomène. D'où l'importance **des efforts faits aujourd'hui pour bien évaluer les malades en forme progressive** et les efforts internationaux de la recherche dans le cadre de la «**MS Progressive Alliance**» (alliance des différentes associations SEP dans le monde et dont la Fondation ARSEP fait partie).

La MS Progressive Alliance **cherche à définir les mécanismes de la forme progressive**, les marqueurs de l'évolution de la SEP et à discuter des stratégies thérapeutiques les plus adaptées.

Quels sont les traitements de ces formes ?

Sur le plan historique, les formes progressives n'avaient pas de traitement connu, ce qui ne veut pas dire que les patients n'étaient pas traités.

Des stratégies de traitement dérivées des formes rémittentes étaient proposées. Les résultats étaient souvent mitigés et parfois sans études scientifiques bien menées. C'est pourquoi des patients sont traités depuis longtemps, et encore aujourd'hui, par des traitements anciens comme : Imurel®, Cellcept®, Méthotrexate...

Depuis une quinzaine d'années, les neurologues utilisent aussi les interférons, surtout en début de forme secondairement progressive quand le malade présente encore des poussées. Le traitement par interférons était donné sur une courte période et les effets n'étaient pas spectaculaires dans le quotidien des malades. Les études scientifiques donnaient des résultats discordants aux USA et en Europe. De plus, les injections d'interférons peuvent parfois majorer la spasticité.

Enfin, l'Endoxan® (immunosuppresseur) administré par perfusion en général 1 fois / mois pendant 1 ou 2 ans (avec un rythme moindre la seconde année), comparé aux corticoïdes seuls, avait montré dans les études, un intérêt sur la période de passage entre rémittente et progressive. Ce traitement permettait de passer des caps avec une tolérance acceptable. Il est encore très utilisé.

Les neurologues ont fonctionné pendant de très nombreuses années avec ces traitements, sans parfois de certitude scientifique due à une absence d'essai thérapeutique.

Depuis quelques mois, les neurologues ont des possibilités de traitement de fond qui restent néanmoins assez modestes d'effet mais qui sont, en revanche, conceptuellement extrêmement importants

puisque'ils montrent que des agents thérapeutiques potentiellement efficaces existent pour les formes progressives. C'est une étape très importante qui ouvre des portes à des recherches thérapeutiques avec des modes d'action différents.

Des résultats d'étude de phase 3 (sur un grand nombre de patients, environ 800) existent pour 2 produits :

- **Ocrelizumab** /Ocrevus® : cette molécule est un anticorps qui cible spécifiquement les lymphocytes B présents dans les follicules méningés (probablement responsables en partie d'une atteinte du cortex cérébral), et dans certaines lésions de compartiments cérébraux. L'ocrelizumab est administré en perfusion tous les 6 mois et abaisse le nombre de lymphocytes B dans le sang sur 6 mois parfois plus. L'étude de phase 3 dans les formes primaires progressives a montré que le handicap physique mesuré par le score EDSS, était plus souvent stable pour les patients traités par l'ocrelizumab que pour ceux qui recevaient un placebo (diminution de 24% du risque de progression du handicap). Il n'y a pas eu de démonstration d'amélioration ; le critère évalué était la stabilité clinique, mais avec une échelle (EDSS) qui a ses limites pour les SEP progressives.

Par exemple, un patient peut marcher correctement le jour de l'examen mais il peut remarquer que d'habitude le déficit est plus important, ou l'inverse. Avec une certaine méthodologie et rigueur, on peut évaluer le degré de handicap du patient, en essayant de se mettre à chaque évaluation dans des conditions identiques. Les autorités de santé américaines et européennes ont approuvé ce traitement.

Remarquons que l'Ocrelizumab est administré tous les 6 mois. Cela signifie qu'entre temps, les patients n'ont rien. C'est un bénéfice évident comparé à des traitements itératifs comme les injections ou comprimés. Il est administré en hôpital de jour avec une prémédication (cortisone, antihistaminiques) pour éviter l'effet indésirable de réaction à la perfusion (fièvre, urticaire, malaise) qui se produit parfois lors des premières perfusions.

Rappelons que **ce traitement agit sur les lymphocytes B** dont le rôle est de nous défendre contre les virus, bactéries etc. Le risque est de développer des infections, en particulier pulmonaires et urinaires. Des précautions sont donc prises (vaccination contre les pneumocoques ou la grippe) avant de mettre en route le traitement par Ocrelizumab.

Il faut bien **mesurer** la balance entre le **bénéfice** et le **risque** pour chaque patient.

- Le **Siponimod** : cette molécule empêche les lymphocytes de sortir des ganglions périphériques où ils sont maturés (il a la même cible que le Fingolimod

utilisé dans les formes rémittentes) ; il y aura moins de lymphocytes dans le sang circulant. L'étude EXPAND menée avec plus de 1 000 patients en forme secondairement progressive, a montré que les personnes traitées avec ce produit avaient, plus fréquemment, une stabilité du handicap clinique par rapport à ceux sous placebo.

Ces résultats ont été communiqués en octobre 2016. Le processus d'autorisation est en cours, le traitement pour le moment n'est proposé qu'aux patients participant à l'essai clinique.

- Le **Fingolimod** a été testé auprès de patients ayant une forme progressive et le résultat de cette étude était négatif.

Comment gérer les traitements quand on a eu des poussées et que l'on est en transition vers une forme progressive ?

La réponse n'est pas forcément claire car dans cette période de transition, **il peut y avoir plusieurs mécanismes** : des mécanismes chroniques d'inflammation microgliale diffuse (avec toujours des risques de poussées et de séquelles) et des mécanismes neurodégénératifs qui peuvent être indépendants de l'inflammation.

C'est un moment délicat pour lequel une réflexion sera menée au cas par cas pour : lever l'immunosuppression, instaurer un traitement immunosuppresseur (tel que l'Endoxan®) ou traiter avec des médicaments qui ciblent les lymphocytes B.

Dans une forme progressive, « on a le temps » (en comparaison avec une forme rémittente agressive) de bien préparer le patient au traitement.

Par exemple, procéder aux vaccinations si besoin et s'assurer qu'il n'y a pas de comorbidité qui favoriserait une infection.

Quand a lieu le passage de la forme rémittente à la forme progressive ?

Il est difficile de dater précisément le passage de la forme rémittente à la forme progressive. On donne souvent de six mois à un an de délai pour dire que le patient est en forme secondairement progressive.

A 60 ans, que proposer après l'Endoxan® ?

Des corticoïdes sont parfois utilisés dans les formes progressives par cures répétées, avec précaution (du fait du risque d'ostéoporose), mais habituellement ils sont sans effets cliniques spectaculaires au long terme.

L'important est la prise en charge symptomatique (spasticité, rééducation pour renforcement musculaire et prévention du risque de chutes par exemple).

Est-il vrai que passé 65 ans, la SEP se met « en retraite » ?

Concernant les poussées, il est vrai qu'elles sont de moins en moins fréquentes après 60 ans. Alors, le neurologue pourra suspendre le traitement de fond. Pour les formes progressives, le handicap peut être stable également à certains moments.

Faire une abstention thérapeutique peut être une bonne stratégie pour les patients stabilisés ayant un parcours dans la maladie avec plusieurs traitements de fond. En effet, l'exposition prolongée aux immunosuppresseurs n'est pas totalement anodine, mais c'est à évaluer individuellement pour chaque patient. Plusieurs **études sont en cours** pour voir à quel moment arrêter un traitement : A Bordeaux, une équipe travaille avec des patients de plus de 70 ans, beaucoup sont très stables dans la maladie. A Rennes, une équipe a observé qu'il y a peu de différence (selon l'échelle EDSS) entre des patients de plus de 65 ans ayant un traitement et ceux qui n'en n'ont plus. Ces études sont difficiles à mener car l'évaluation des patients à ce stade de la maladie est complexe.

Le risque de comorbidité augmente-t-il avec l'âge ?

Plus on est âgé, plus on est « à risque » pour d'autres maladies associées : cardiovasculaires, ostéoporosiques... Il ne faut pas sous-estimer les effets indésirables des traitements et bien évaluer les bénéfices chez les patients âgés.

Les SEP primaire progressive et secondairement progressive sont-elles la même maladie ? Peuvent-elles bénéficier d'un même traitement ?

De nombreux arguments épidémiologiques laissent penser que c'est la même maladie avec des mécanismes probablement identiques. Les évolutions de la SEP primaire progressive et de la SEP secondairement progressive sont très similaires.

Selon leur évolution, les patients peuvent être classés soit en forme rémittente, caractérisée par des poussées, soit en forme progressive.

Dans les formes progressives, on distingue les formes progressives d'emblée (ou primaires progressives), et les formes secondairement progressives, qui font suite à une phase dite rémittente simple. Parfois des poussées persistent lors de la phase secondairement progressive.

Manifestement, les **mécanismes** qui induisent l'aggravation progressive ne sont **pas les mêmes** que ceux provoquant les poussées. Ces mécanismes différents expliqueraient que les traitements pour les formes à poussées sont sans effet sur les formes progressives.

Au cours des dernières années, la classification



concernant l'évolution de la SEP a évolué. Depuis peu, la classification des formes progressives prend en compte la présence de poussées surajoutées et les données IRM. En effet, le pronostic et la réponse aux traitements ne sont pas les mêmes suivant que la personne a des symptômes qui s'aggravent progressivement avec ou sans poussée, et une IRM stable ou évolutive, c'est-à-dire avec l'apparition de tâches.

La description de SEP a été affinée pour mieux comprendre les mécanismes et proposer des médicaments plus adaptés. Actuellement, les décisions thérapeutiques se font au cas par cas, il n'existe pas de consensus. Elles sont généralement prises de manière collégiale entre des médecins impliqués dans la prise en charge de la SEP.

Un traitement a montré un résultat positif pour les formes secondairement progressives : le Siponimod, molécule proche du Fingolimod (Gilenya®). Dans la forme primaire progressive, seul l'Ocrelizumab a donné des résultats positifs dans un essai thérapeutique de grande envergure.

Comment définir et traiter la forme primaire progressive ?

La forme **progressive d'emblée** est caractérisée par des symptômes qui s'installent progressivement sans régresser, contrairement aux formes à poussées, dont les symptômes surviennent en quelques jours,

notamment en début de maladie, puis régressent sur quelques semaines, pouvant laisser un handicap séquellaire ou non.

Cette forme **représente 10 à 15 %** des débuts de maladies. Elle survient plus tardivement entre 40 et 50 ans. Au début de la maladie, les symptômes sont insidieux. Elle peut commencer par des signes assez discrets : entorses aux chevilles à répétition (du fait d'un moins bon contrôle de l'équilibre et de la force), fatigue excessive après un exercice physique, jambes qui traînent... Le **diagnostic est posé quand les symptômes s'aggravent progressivement pendant au moins 1 an, sans poussées.**

LA GRANDE DIFFICULTÉ ACTUELLE POUR CES FORMES EST LEUR PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.

Mais elles ne sont pas délaissées par la recherche.

Au contraire, de nombreux efforts engagés dans ce domaine ont permis de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de cette progression lente.

Ils semblent différents des formes à poussées, ce qui expliquerait la différence d'efficacité des traitements entre les formes.

Le problème majeur est le délai entre les résultats obtenus chez les animaux et l'arrivée des médicaments pour les patients. Les traitements testés dans les formes rémittentes/à poussées puis dans les formes progressives ont donné des résultats globalement négatifs pour ces dernières. Cependant, l'Ocrelizumab a récemment montré un résultat positif. Cela ne veut pas dire que ce traitement va guérir les malades, mais c'est le premier médicament à montrer un résultat positif pour limiter l'évolution de la SEP dans les formes progressives. Il ralentit sa vitesse de progression, en particulier, au moment où ce médicament est mis en place.

Les études à très large échelle montrent un effet positif par rapport à un placebo. Cet effet se maintient dans le temps mais ce médicament ne répare pas directement la myéline. Néanmoins, les patients traités ont une meilleure évolution de leur maladie sur toute la durée de l'étude comparée à celle des patients non traités. Son mode d'action est considéré comme agressif sur l'immunité puisqu'il détruit des lymphocytes B (les cellules qui ont la mémoire



des anticorps) de manière durable. Il faut peser le risque potentiel à long terme sur le système immunitaire, pour les risques d'infection et le bénéfice attendu. L'Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé conçu pour cibler les lymphocytes B CD20+.

D'autres traitements, sans AMM, sont parfois proposés dans les formes progressives d'emblée (Endoxan®, CellCept® ou Methotrexate®...).

La mise en place d'un traitement immunosuppresseur nécessite de discuter son indication avec un neurologue. Cette indication viendra de l'activité de la maladie que l'on pourra relever en consultation et sur des clichés IRM. Cette évaluation peut nécessiter de s'étendre sur quelques mois afin de bien peser la balance bénéfices attendus et risques encourus de ces traitements.

Quelle est la fréquence de la forme primaire progressive ?

Environ 15% des personnes atteintes de SEP la débute sous la forme de SEP primaire progressive.

Anti-Lingo-1 et SEP : où en est-on ?

La protéine Lingo-1 bloque la maturation des cellules précurseurs d'oligodendrocytes. En utilisant un anticorps anti-Lingo, on lève cette inhibition et on favorise, *in vitro* dans un modèle animal, la maturation vers des oligodendrocytes matures. Mais

il fallait encore montrer que cela est transférable à l'homme avec un effet biologique qui se traduit par un effet clinique significatif.

Deux essais de phase 2 (études cliniques) ont été réalisés pour le traitement Opicinumab : le premier sur la névrite optique et le deuxième dans les formes rémittentes. Ces 2 études sont négatives, mais une nouvelle étude de phase 2 vient de débuter.

Atteinte de la moelle épinière, qu'en est-il ?

La moelle épinière est une petite partie de notre système nerveux. Cependant une lésion dans cette zone peut donner une gêne physique bien plus importante que des lésions du cerveau. En effet la moelle épinière concentre les voies de la motricité et de la sensibilité qui vont innervier le reste du corps. L'examen qui permet de suivre la SEP au niveau de la moelle épinière est l'IRM médullaire. Mais ce n'est pas un outil parfait car les lésions de la moelle ne sont pas toutes visibles.

La remyélinisation, comment la stimuler ?

Les cellules qui fabriquent la myéline dans notre système nerveux central sont présentes sous forme de précurseurs. Les mécanismes qui permettent à ces précurseurs de devenir matures sont de mieux en mieux connus, mais l'environnement inflammatoire peut constituer un frein à la remyélinisation. Pour stimuler la remyélinisation, il faut trouver des molécules qui lèvent ces obstacles.

Une question importante concerne la fenêtre de temps pendant laquelle la remyélinisation est bénéfique. En effet dans les lésions anciennes et chroniques, les fibres nerveuses peuvent être détruites. Mais dans certains cas, les neurones peuvent présenter des anomalies de fonctionnement qui sont réversibles. La remyélinisation permettrait dans ce cas de restaurer une meilleure fonction du neurone, et de le protéger sur le long terme.

Depuis 20 ans qu'on traite ma SEP

rémittente, y ai-je gagné quelque chose ?

Il est difficile de savoir à l'échelle individuelle le bénéfice du traitement, mais les études des cohortes (françaises et étrangères) ont démontré qu'un traitement précoce est associé à un meilleur pronostic à long terme. Il n'y a pas que les traitements qui entrent en jeu, il faut **tenir compte de la prise en charge globale des patients** qui a été largement modifiée ces 20 dernières années : les diagnostics sont faits plus tôt, l'exercice physique et la kinésithérapie sont recommandés.

Peut-on mourir de SEP ?

Il existe des formes sévères de SEP mais on ne meurt pas directement de cette maladie, plutôt des com-

plications notamment infectieuses. L'espérance de vie d'un patient SEP est en fait assez proche d'une personne non touchée par la maladie.

Un neurologue propose-t-il systématiquement des traitements ?

La prescription d'un médicament n'est pas systématique car certaines formes de SEP ont une évolution bénigne, d'autres formes, progressives en particulier, répondent peu aux thérapeutiques actuelles.

La décision d'un traitement est toujours prise après une discussion entre le neurologue et le patient avec une réflexion sur les avantages et les inconvénients des traitements.

Comment mesurer l'évolution de la SEP ?

La première évaluation se fait par l'interrogatoire et **l'examen clinique** : capacités de marche, force motrice, coordination. Certaines fonctions, comme la cognition, peuvent être testées de façon plus approfondie.

L'IRM est un outil pour **visualiser les lésions** et permet surtout de **détecter** leur **évolution** qui ne se traduit pas toujours par des symptômes. Cela permet aussi **d'adapter** les **traitements**.

D'autres paramètres d'évaluation de la SEP sont utilisés en recherche, comme l'évolution du volume cérébral ou l'utilisation de séquences d'IRM spécifiques de certaines anomalies des tissus.

Enfin des marqueurs de suivi biologique par prise de sang (les neurofilaments) sont utilisés en recherche mais leur spécificité est encore en cours d'évaluation.

Quels sont les effets bénéfiques d'une activité physique ?

Le sport a un effet bénéfique général sur la fatigabilité, l'adaptation à l'effort et la prévention des complications : douleurs articulaires, rachidiennes etc. Certaines activités sportives permettent de stimuler l'équilibre. De plus en plus de professionnels APA (Activité Physique Adaptée - coaches sportifs) sont intégrés dans les Centres de Ressources et de Compétences. Le fait d'avoir une mobilisation apporte un bienfait, même pour les patients avec un handicap moteur important.

Un réseau Siel Bleu (www.sielbleu.org) vise le développement de l'activité physique pour les patients SEP.

Quid de la Biotine ?

C'est une vitamine qui intervient dans les mécanismes énergétiques des cellules. Une étude française suggère un possible bénéfice chez les patients avec une SEP progressive. Le produit est disponible en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Une étude internationale de phase 3 est en cours

pour valider son effet dans la SEP progressive.

Fampyra® empêche-t-il l'aggravation de la SEP ? Sur combien de temps peut-il être pris ?

C'est un traitement symptomatique : il sert à améliorer les conséquences de la maladie au quotidien (en contrant les symptômes) mais il ne joue pas sur la cause ou les mécanismes de la SEP (il n'agit pas sur la progression de la maladie).

Il est utilisé lorsqu'il n'y a pas de contre-indication (notamment en cas d'insuffisance rénale ou d'antécédent d'épilepsie). Il permet d'améliorer la distance et la vitesse de marche. Certains patients récupèrent 20 % de vitesse de marche.

Ce traitement est normalement actif au bout de 15 jours. Si au terme de ce délai, aucun effet n'est observé, il est arrêté car il ne sera pas efficace même si on en prolonge la prise. Son efficacité se mesure par un test de marche : le patient est chronométré sur une certaine distance à l'initiation du traitement, puis 15 jours après.

Il est intéressant de réévaluer l'efficacité de ce traitement sur une période plus longue, de 6 mois ou 1 an pour vérifier que l'efficacité se maintient. Ces contrôles peuvent se faire en consultation ou avec le kiné. Le retour d'expérience et le vécu de certains malades montrent que, pour eux, le traitement ne leur permet pas seulement de marcher plus vite, plus longtemps ou sur une plus grande distance, mais il leur donne la possibilité de rester debout plus longtemps dans la journée. Cette améliora-



tion dans la qualité de vie peut être un argument pour discuter l'intérêt de poursuivre le traitement. Dans ce cas, l'évaluation va reposer sur des valeurs qui se discuteront au cas par cas avec le neurologue. Ce traitement ne fonctionne pas chez tous les malades et il peut avoir des effets différents. Certains patients sont de bons répondeurs et d'autres non. Ainsi, il n'est pas utile de conserver ce traitement sur le long cours s'il ne montre aucun bénéfice pour le malade, notamment lors de l'évaluation à 15 jours. Le Fampyra® a obtenu l'AMM avec 30% de patients bon-répondeurs. Il a été rapporté certains effets indésirables comme des crises d'épilepsie, des troubles urinaires et des picotements douloureux. Ces effets ont conduit à arrêter le traitement.

LA FORME RÉMITTENTE PROGRESSIVE

Est une forme de SEP progressive avec des poussées surajoutées.

Rééducation et SEP, qu'en est-il ?

La rééducation fait partie de la prise en charge de la maladie notamment pour la spasticité (raideur), les troubles urinaires, et elle permet de stimuler les fonctions motrices.

Chez certains patients, on observe des difficultés aux efforts prolongés et la rééducation intensive permet une réadaptation à l'effort.

IRM versus échelle clinique ?

Les 2 méthodes d'évaluation sont utiles et complémentaires. Cependant dans la majorité des formes progressives, l'IRM est stable, les échelles cliniques permettent alors de suivre l'évolution de la maladie.

L'ocrelizumab peut-il être « un plus » par rapport au Tysabri® ?

Dans les études cliniques faites chez des patients traités par ocrelizumab, un nombre plus élevé de cancers, notamment du sein, a été observé conduisant à une surveillance plus importante. Pour le moment, le suivi des patients inclus dans les études initiales est assez rassurant. Après avoir ajusté les premiers résultats en fonction des populations, le risque de cancer ne paraît pas plus important que pour la population générale.

En France, il existe des programmes de gestion de risques médicamenteux et de sécurité de l'emploi des médicaments. A l'échelle nationale, les neurologues mettent en commun, notamment via l'OFSEP

(Observatoire Français de la SEP), toutes leurs données pour avoir le maximum d'information. Il n'est aujourd'hui pas possible de comparer le recul de 10 ans de prescription du Tysabri® avec le recul débutant de l'ocrelizumab. Le Tysabri® n'a pas d'effet dans les formes progressives de SEP. On n'est donc pas dans la même indication de traitements.

Qu'en est-il des cellules souches

dans la forme secondairement progressive ?

« Cellules souches » est un mot générique. Il existe 2 types d'approches :

La 1^{ère} approche concerne les autogreffes de moelle. Cette technique consiste à détruire les cellules sanguines de la moëlle osseuse et à les remplacer par des cellules immatures auto-greffées. Ces dernières coloniseront la moëlle et n'auront plus l'effet délétère des cellules responsables de la maladie. C'est une procédure encore peu pratiquée dans la SEP, parce qu'elle est assez lourde : un mois d'hospitalisation, des complications infectieuses assez fréquentes à la phase aigüe, des risques d'hémorragie et de décès. Cette approche fonctionne chez les personnes ayant une forme très inflammatoire avec de nombreuses poussées.

Dans ces formes inflammatoires dites « agressives », il existe des traitements reconnus et efficaces comme le Tysabri®, le Gylénia® (fingolimod), ou la Mitoxantrone®. Lorsque la forme progressive sans poussée est déclarée, le traitement n'apporte aucun bénéfice. Les médecins sont souvent réticents, voire refusent cette pratique car l'efficacité est faible et le risque élevé. Il est fortement déconseillé d'aller à l'étranger pratiquer cette intervention, dans cette situation, car le résultat est négatif, le coût élevé et les effets secondaires graves très importants.

La 2^{ème} approche consiste à favoriser la réparation de la myéline. Il existe plusieurs techniques qui font l'objet de nombreux travaux scientifiques :

- Greffer des cellules souches directement dans le cerveau conduit à une réparation de la myéline dans des modèles expérimentaux. Enormément de travaux, publiés depuis 20-25 ans montrent ces capacités réparatrices dans les modèles animaux. Le souci avec cette technique est que les lésions sont disséminées à différents endroits du cerveau. Or la greffe des cellules souches dans le cerveau ne va pas permettre de répartir les cellules au niveau de toutes les lésions.

- Un autre procédé serait d'administrer des cellules souches par voie sanguine afin qu'elles atteignent le cerveau et la moëlle épinière. Plusieurs types cellulaires ont été étudiés. Une solution serait de ponctionner directement des cellules souches dans le

cerveau et de les réadministrer, mais ce procédé est très lourd et compliqué. Un essai préliminaire doit débuter en Italie.

- Une autre possibilité serait d'utiliser des cellules souches, appelées cellules souches mésenchymateuses qui appartiennent aussi à la moëlle osseuse. En plus de donner naissance à des cellules sanguines, elles produisent des cellules de soutien. L'objectif est de les administrer par voie systémique (voie générale). Plusieurs essais thérapeutiques basés sur cette stratégie ont été réalisés. Les résultats sont un peu décevants. Le procédé a un impact sur le système immunitaire diminuant éventuellement la fréquence des poussées et l'inflammation, mais il n'agit pas, ou peu, sur la réparation.

Plusieurs projets de recherche sont en cours dont l'un à Toulouse sous la direction du Pr Clanet. Mais tous ces protocoles n'apportent pas la preuve que la réparation sera favorisée dans les formes progressives.

Il faut continuer à développer et à soutenir les projets de recherche mais il n'est pas possible de recommander un protocole. Tout cela reste du domaine de la recherche. Les **autogreffes** de moelle pourraient apporter une réponse aux formes très agressives, mais ces cas de figure sont rares.

LES PROJETS DE RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES

Les programmes de recherche sur les cellules souches mésenchymateuses sont encourageants.

Il faut accélérer leur développement pour confirmer ou non les résultats préliminaires positifs.

Il faut aussi rester très vigilants sur ces approches.

Pour conclure, il est à noter que **la technique** de greffe de cellules souches **a bien évolué** en terme de sécurité au cours des dernières années avec une réduction considérable de la mortalité, sans que celle-ci ait totalement disparue. C'est cette balance entre le bénéfice attendu et le risque encouru qui va permettre de décider de la prise en charge.

Pourquoi le siponimod est-il accessible uniquement pour les 18 -55 ans ?

Il convient de préciser qu'à ce jour le siponimod n'est pas disponible en pratique, quel que soit l'âge. Une étude clinique a évalué son efficacité dans la

forme secondairement progressive et a montré un bénéfice significatif comparé à un placebo. Cette étude clinique a été limitée aux personnes entre 18 et 60 ans.

Statistiquement, l'inflammation n'est pas la même en début de SEP et après 55-60 ans. Plus une personne avance en âge, moins ses lymphocytes sanguins « déréglés » passent la barrière sang-cerveau, donc le risque d'inflammation diminue. Si la fourchette d'âge d'inclusion était très large, les patients seraient moins homogènes et auraient des mécanismes différents. Il est beaucoup plus compliqué d'extraire un résultat d'une étude et d'en tirer des conclusions si le spectre d'observation est très large. Et dans les études, nous avons besoin d'une population très homogène.

Si le siponimod a un jour une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), les autorités sanitaires détermineront les conditions de sa prescription. Nous espérons bien sûr que les malades ne soient pas abandonnés à partir d'un certain âge. Il faut bien comprendre que les études cliniques sont une chose, la vraie vie en est une autre.

Avoir des séquelles ne signifie pas forcément être en phase de progression. Chez certains patients, si les séquelles s'accumulent à cause des poussées, il faut agir pour les stabiliser, les prévenir au maximum afin d'éviter leur progression.

DANS LES FORMES PROGRESSIVES, L'ÉVOLUTION N'EST PAS HOMOGENE.

Il existe des phases de plateau où la situation reste globalement stable et des phases de progression où la gêne neurologique vient s'aggraver.

Des phases où des lésions apparaîtront sur l'IRM et d'autres non.

Pour la prise en charge des formes à poussées, qui incluent les formes secondairement progressives avec poussées, on tient compte des poussées ou des lésions IRM surajoutées. Un traitement efficace sur l'activité et sur les séquelles peut être prescrit, mais les indications sont plus complexes.

L'ocrelizumab pourrait être un médicament utile aux différentes phases de la maladie. Mais le risque infectieux nécessite un contrôle rigoureux bien qu'il n'existe pas actuellement de signal alarmant.

Existe-t-il une AMM pour la Biotine ?

La Biotine a été mise à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation, ATU. Il faut venir chercher le traitement tous les mois à l'hôpital. L'étude initiale menée sur une centaine de patients français montrait qu'environ 10 à 15% d'entre eux ressentaient une stabilisation et une amélioration de la maladie. Il est donc difficile de conclure à l'efficacité d'un médicament sur un si faible effectif à ce stade.

Cependant, il faut être très prudent. La prescription de la biotine a été assez large dans les centres français et les effets qu'elle peut apporter ne sont pas complètement satisfaisants. C'est un sujet de discussion dans les réunions de centres experts. Si au bout d'un an, aucune amélioration est constatée, il est conseillé de ne pas poursuivre la Biotine.

Une étude à large échelle de phase 3 est réalisée aux USA. Les données seront robustes et permettront de se positionner sur l'utilisation de la Biotine et de déterminer s'il est possible d'élargir l'AMM ou s'il faut rester prudent sur son utilisation.

La Biotine, quels sont les critères pour en bénéficier ?

Les critères d'utilisation, quelle que soit la forme, sont assez généraux et peu précisés dans l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), à part qu'il faut être en phase progressive et pour les femmes être en âge de procréer, avoir une contraception efficace.



Pour certains, des éléments médico-économiques entrent en jeu car la biotine purifiée à forte dose coûte 1 900 € / mois, sans avoir la certitude qu'elle apporte un bénéfice.

Et ce n'est pas parce que c'est une vitamine qu'il n'existe pas d'inconvénients : la prise de Biotine entraîne une modification des dosages de certaines constantes biologiques sanguines et vient fausser les tests biologiques. Il est donc **primordial de signaler aux médecins que vous êtes sous Biotine**. Il faut également une surveillance IRM. De plus, une jeune femme qui prend de la Biotine ne doit pas tomber enceinte. A souligner que la Biotine fait pousser les cheveux et les ongles.

Faut-il souvent passer des IRM ?

Il est très utile de passer une IRM à chaque stade de la maladie car elle donne surtout des informations sur l'inflammation, paramètre important dans le choix de nos stratégies thérapeutiques.

Comment fonctionne le Sativex® ?

Le Sativex® est un dérivé thérapeutique du cannabis. La grande différence entre un médicament et la prise du cannabis est la manière dont il est administré. Quand les gens fument du cannabis, il arrive directement dans le système nerveux et en masse. Il a les effets d'une drogue.

Le Sativex® est pris sous forme de spray à très petites doses régulières. Il apporte un petit bénéfice sur la raideur des muscles chez les personnes atteintes de SEP. Il a une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne en traitement de 2^{ème} intention.

Il n'est pas disponible en France car il y a eu des problèmes sur le plan réglementaire et lors de la négociation avec le gouvernement sur son remboursement. Il est disponible dans certains pays comme l'Espagne ou la Suisse.



CONGRÈS DES PATIENTS 2019 : SAMEDI 16 MARS



WWW.ARSEP.ORG

