

NEUROINFLAMMATIONS AIGÛE ET CHRONIQUE

SeP

L'AGGRAVATION DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP) RÉSULTE DE **DEUX PROCESSUS NEUROINFLAMMATOIRES** MAJEURS À L'ORIGINE DE SA PHYSIOPATHOLOGIE.^{1,2}

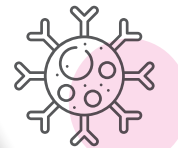
- ↳ **NEUROINFLAMMATION CHRONIQUE À BAS BRUIT** ET
- ↳ **NEUROINFLAMMATION AIGÛE**

NEUROINFLAMMATION CHRONIQUE À BAS BRUIT (SMOLDERING MS)^{3,4}



- ↳ Démarre dans le **SNC** et est souvent **invisible** au début
- ↳ En partie médiée par les **cellules microgliales à l'état pathogénique (hyperactivées)**
- ↳ A l'origine de l'accumulation des handicaps **physique et cognitif**
- ↳ Responsable de la **progression indépendante des poussées** (PIRA)

NEUROINFLAMMATION AIGÛE³



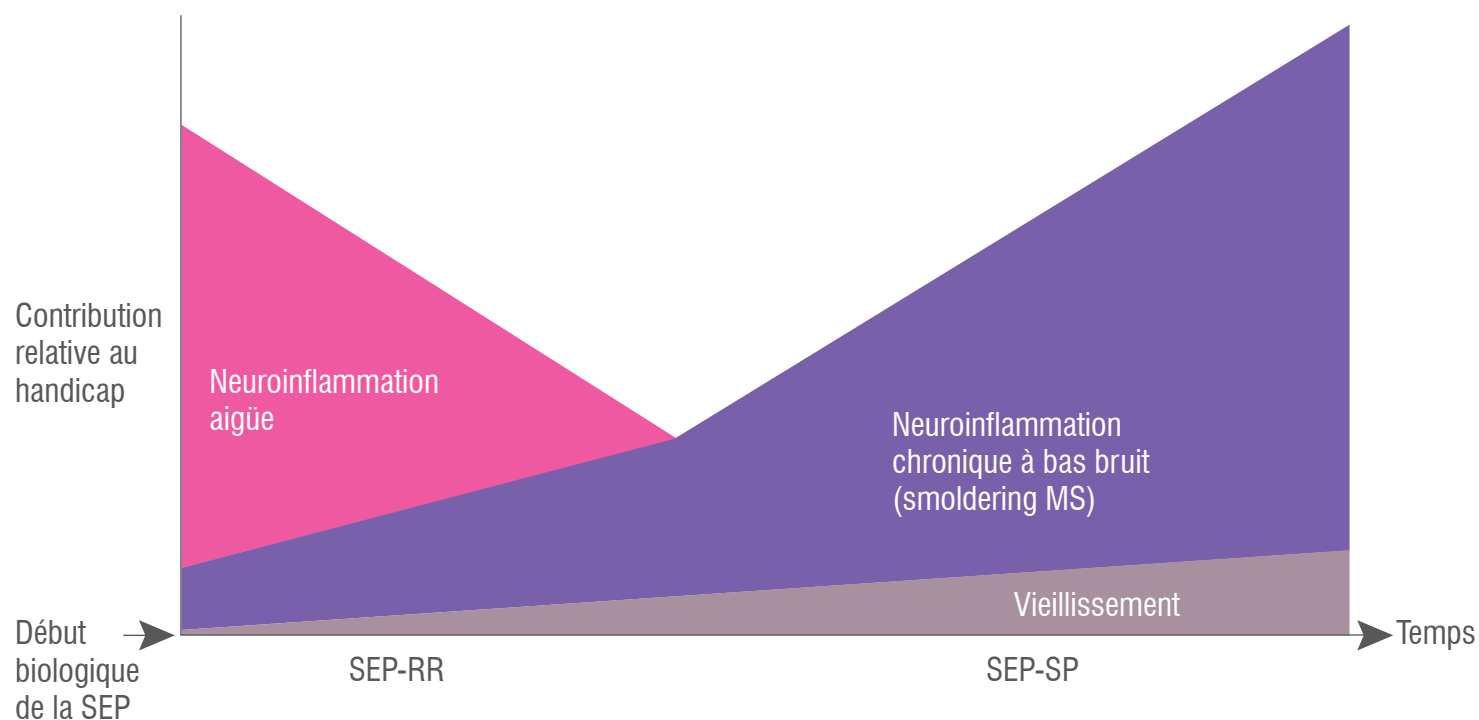
- ↳ Provenant de la **périphérie**
- ↳ En partie provoquée par les **lymphocytes T et B activés**
- ↳ Entraîne des **poussées** et **des lésions aigües visibles** à l'IRM conventionnelle
- ↳ Responsable **du handicap résiduel lié aux poussées (RAW)**



ACCUMULATION DU HANDICAP

SeP

PROCESSUS RESPONSABLES DE L'ACCUMULATION DU HANDICAP¹⁻⁴



Les neuroinflammations **AIGÜE** et **CHRONIQUE À BAS BRUIT** apparaissent, toutes deux, dès les stades précoces de la maladie et sont responsables d'une accumulation progressive du handicap. La contribution relative de chaque processus évolue à mesure que les patients passent d'une forme de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) à une forme secondairement progressive (SEP-SP)¹⁻⁴.

Pour mieux comprendre, regardez une vidéo sur ces 2 processus sur www.sep-ensemble.fr



ÉTAT DE LA MICROGLIE DANS LA SEP¹⁻⁵

Dès les stades précoces de la SEP, la microglie peut basculer d'un état **homéostatique** (=normal) vers un état pathogénique. Dans cet état, les cellules microgliales sont hyperactivées et sont impliquées dans la **perte axonale**, la **neurodégénérescence**, la **réduction du volume cérébral** et dans l'**accumulation progressive du handicap**.

UNE NOUVELLE ENZYME* IDENTIFIÉE⁶

↳ Une enzyme a été identifiée comme pouvant être impliquée dans l'activation des **lymphocytes B** et des **cellules de la microglie**, deux types de cellules clés impliquées dans ces processus inflammatoires.

*Une enzyme est une substance organique produite par des cellules vivantes, qui agit comme catalyseur dans les changements chimiques

PASSAGE D'UNE MICROGLIE
HOMÉOSTATIQUE À UNE MICROGLIE
À L'ÉTAT PATHOGENIQUE

- PHAGOCYTOSE
- MYÉLINISATION / REMYÉLINISATION
- MAINTIEN DE L'INTÉGRITÉ SYNAPTIQUE

↳ **NEURODÉGÉNÉRESCENCE**

↳ **PERTE DE VOLUME CÉRÉBRAL**

↳ **DÉVELOPPEMENT DE LÉSIONS CHRONIQUES ACTIVES**
(NON VISIBLES À L'IRM CONVENTIONNELLE)

Références : 1. Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864211066751. doi:10.1177/17562864211066751. 2. Friese MA. Widespread synaptic loss in multiple sclerosis. *Brain.* 2016;139(pt 1):2-4. 3. Guerrero BL, Sicotte NL. Microglia in multiple sclerosis: friend or foe? *Front Immunol.* 2020;11:374. doi:10.3389/fimmu.2020.00374. 4. Datta G, Colasanti A, Rabiner EA, et al. Neuroinflammation and its relationship to changes in brain volume and white matter lesions in multiple sclerosis. *Brain.* 2017;140(11):2927-2938. doi:10.1093/brain/awx228. 5. Geladaris A, Häusler D, Weber MS. Microglia: the missing link to decipher and therapeutically control MS progression? *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3461. doi:10.3390/ijms22073461. 6. Häusser-Kinzel S, Weber MS. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol.* 2019 Feb 8;10:201.

SeP

sanofi

SUIVI CLINIQUE DU HANDICAP AUJOURD'HUI¹⁻⁵ :

SeP

ÉVALUATION DU HANDICAP

EDSS* : échelle de référence pour mesurer la progression du handicap, évaluant notamment sur la capacité de marche

T25FW** : permet d'évaluer la vitesse de marche sur une courte distance

LE 9HPT*** : permet de mesurer la dextérité des membres supérieurs

LIMITES DE CES OUTILS

- ↳ La progression du handicap ne se limite pas seulement à un trouble de la marche ou un handicap visible
- ↳ L'application de ces tests, en routine, peut parfois être compliquée
- ↳ Les données sont recueillies à un instant T

LES TÉMOIGNAGES DES PATIENTS : DES INDICATEURS PRÉCIEUX DE LA PROGRESSION DU HANDICAP

La communication patient-soignant contribue à améliorer la détection de la progression du handicap indépendante des poussées. Elle s'articule autour de trois aspects de la vie quotidienne : le **social**, le **physique** et la **cognition**.

Quelques exemples de questions à poser :

- ↳ *Souffrez-vous de plus en plus de fatigue/épuisement ?*
- ↳ *Avez-vous l'impression que votre concentration diminue ?*
- ↳ *Votre partenaire ou d'autres personnes doivent-elles s'occuper de plus en plus des enfants parce que vous vous sentez épuisé(e) ?*

*Expanded Disability Status Scale **Timed 25-Foot Walk ***9 HOLE PEG TEST

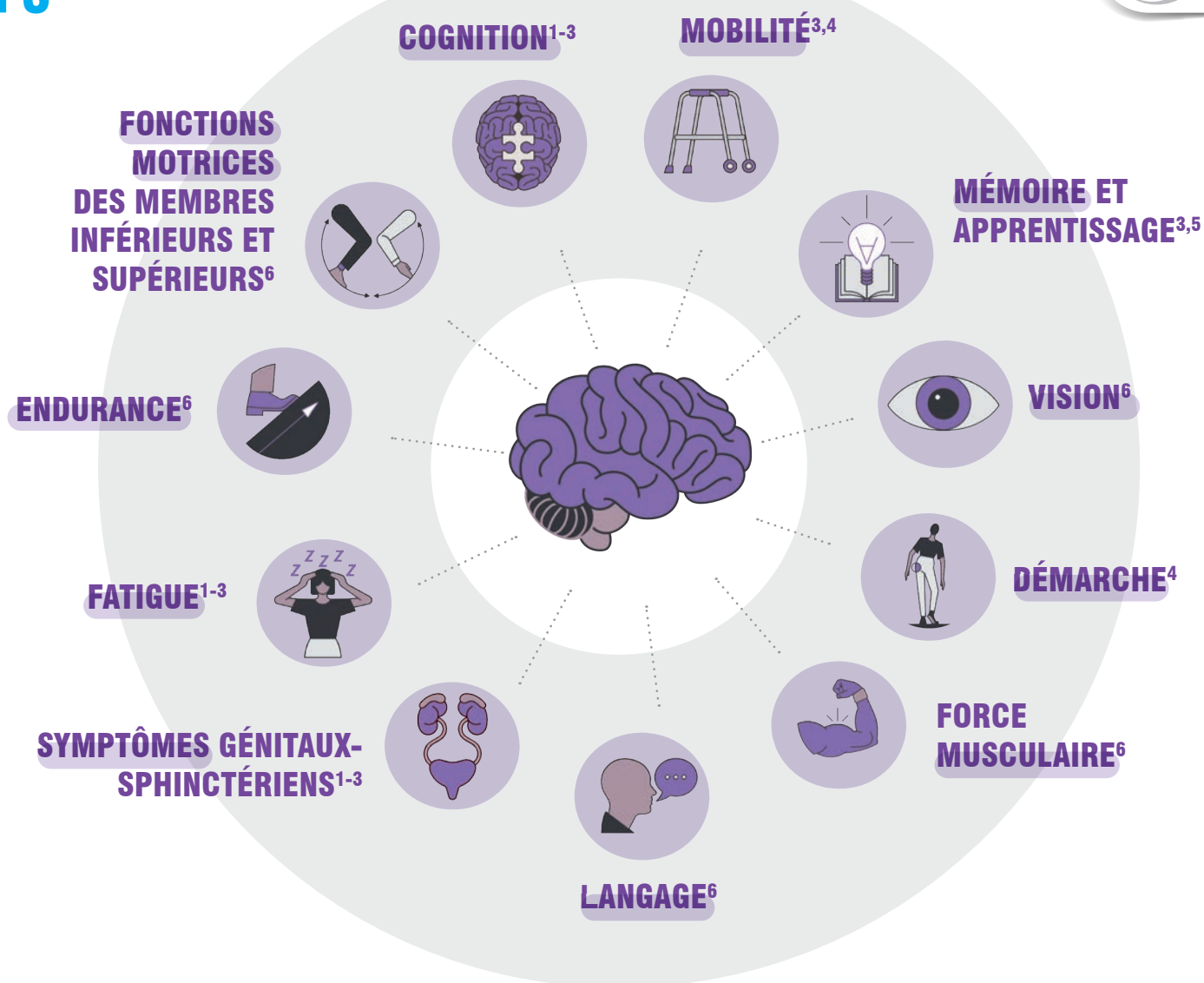
Références : 1. Meyer-Moock, S., Feng, YS., Maeurer, M. *et al.* Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14, 58 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-58>. 2. Lakin L, *et al.* Comprehensive approach to management of multiple sclerosis : addressing invisible symptoms—a narrative review. *Neurol Ther*. 2021;10(1) : 75-98. 3. Koch MW, *et al.* Comparison of the EDSS, timed 25-foot walk, and the 9-hole peg test as clinical trial outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;97(16) : e1560-e1570. doi : 10.1212/WNL.0000000000012690. 4. Brochet B, Deloire MSA, *et al.* Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler*. 2008;14(9) : 1242-1249. 5. Bayas A, *et al.* Self-assessment of people with relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis towards burden of disease, progression, and treatment utilization results of a large-scale cross-sectional online survey (MS Perspectives). *Mult Scler Relat Disord*. 2022;68:104166. doi : 10.1016/j.msard.2022.104166

sanofi

LES TROUBLES PHYSIQUES ET COGNITIFS

DÛS À LA NEUROINFLAMMATION
CHRONIQUE À BAS BRUIT

La **progression indépendante des poussées (PIRA)** conduit à une accumulation souvent silencieuse du handicap. Toutefois, certains troubles physiques et cognitifs peuvent révéler la présence d'une inflammation chronique à bas bruit, tels que (*liste non exhaustive*) :



SeP

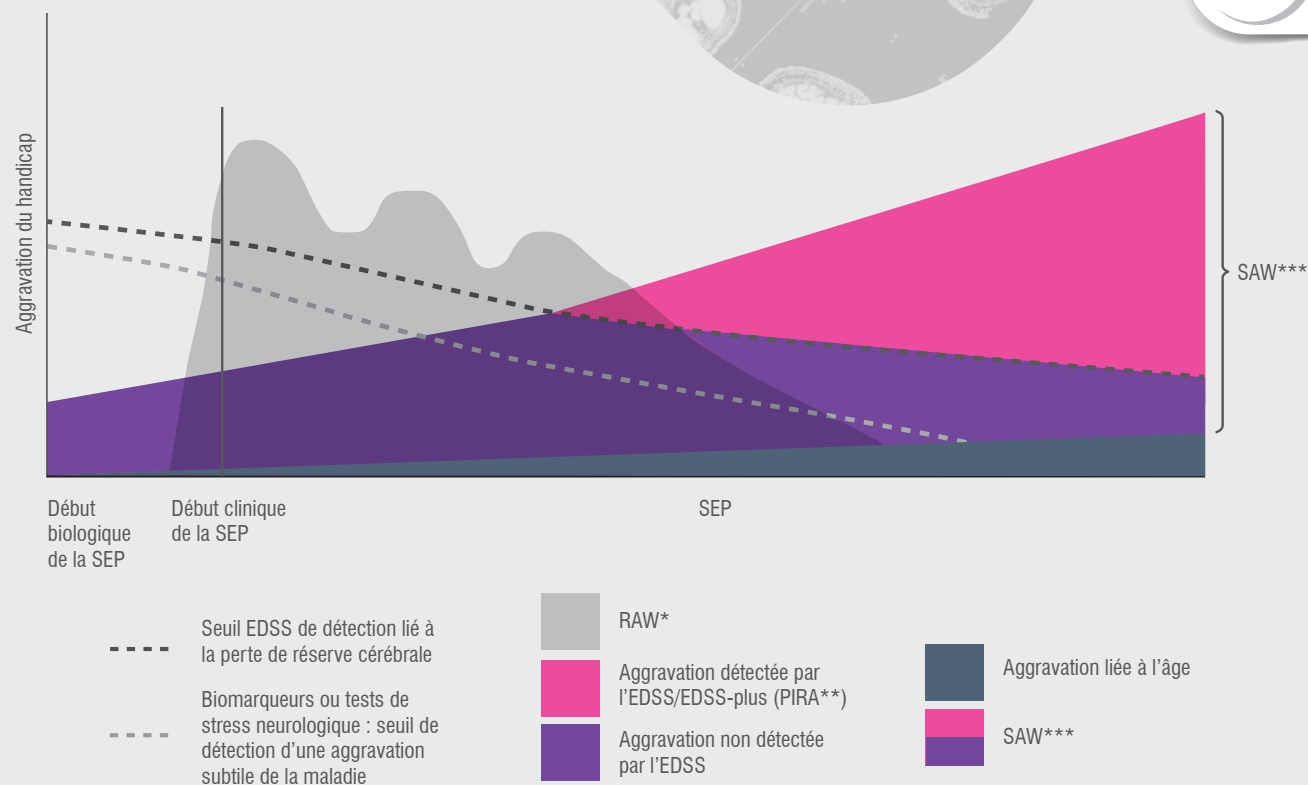
Références : 1. Bayas A, Schuh K, Christ M. Self-assessment of people with relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis towards burden of disease, progression, and treatment utilization results of a large-scale cross-sectional online survey (MS Perspectives). *Mult Scler Relat Disord.* 2022;68 :104166. doi :10.1016/j.msard.2022.104166. 2. Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis : a real-life cohort study. *Brain.* 2022;145(8) :2796-2805. 3. Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive approach to management of multiple sclerosis : addressing invisible symptoms—a narrative review. *Neurol Ther.* 2021;10(1):75-98. 4. Ziemssen T, Derfuss T, de Stefano N, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2016;263(6) : 1053-1065. 5. Halper J, Kennedy P, Miller CM, Morgante L, Namey M, Ross AP. Rethinking cognitive function in multiple sclerosis : a nursing perspective. *J Neurosci Nurs.* 2003;35(2) :70-81. 6. Dillenseger A, Weidemann ML, Trentsch K, et al. Digital biomarkers in multiple sclerosis. *Brain Sci.* 2021;11(11) : 1519. doi : 10.3390/brainsci11111519.

sanofi

LA STABILITÉ DANS LA SEP¹⁻⁷

Jusqu'à présent, la stabilité de la SEP était souvent définie par **le contrôle des poussées** et de **l'activité visible à l'IRM conventionnelle**.

➔ De nos jours, certains patients atteints de SEP, bien qu'ils ne présentent plus de poussées ni de nouvelles lésions aiguës visibles à l'IRM sous traitement, continuent de s'aggraver cliniquement.



Pour qu'une SEP soit réellement stable, les poussées, l'activité visible à l'IRM conventionnelle ET la progression du handicap, même insidieuse, doivent être sous contrôle.

Adapté de Scafari et al. 2024.

La définition retenue du SAW est celle d'une aggravation clinique lente, souvent subtile, non liée aux poussées (par opposition au RAW), non limitée aux formes progressives et pouvant survenir précocement, parfois même avant le diagnostic clinique. Il s'agit d'un concept très proche du PIRA, mais qui est plus vaste que ce dernier, fondé principalement sur des paramètres moteurs. Le SAW peut en effet être associé à des manifestations non motrices, telles que la fatigue, le déclin cognitif, les troubles vésicosphinctériens, etc. Sa détection et son suivi nécessitent d'avoir recours, en plus des mesures conventionnelles et de l'EDSS, à des tests cognitifs plus fins, des échelles de fatigue, des PRO (patient-related outcomes), des biomarqueurs digitaux, etc.

*RAW : Relapse-Associated Worsening (Aggravation associée aux poussées);

**PIRA : Progression Independent of Relapse Activity (Progression indépendante des Poussées);

***SAW : Smoldering Associated Worsening (Aggravation associée à une neuroinflammation chronique à bas bruit (ou smoldering MS))

Références: 1. Scafari A, Traboulsee A, Oh J, Airas L, Bittner S, Calabrese M, García Domínguez JM, Granziera C, Greenberg B, Hellwig K, Illes Z, Lycke J, Popescu V, Bagnato F, Giovannoni G. Smoldering-Associated Worsening in Multiple Sclerosis: An International Consensus Statement on Definition, Biology, Clinical Implications, and Future Directions. *Ann Neurol*. 2024 Nov;96(5):826-845. doi: 10.1002/ana.27034. 2. Giovannoni G, et al Smoldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jan 25;15:17562864211066751. 3. Del Negro I, Pez S, Gigli GL, Valente M. Disease Activity and Progression in Multiple Sclerosis: New Evidences and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2022 Nov 9;11(22):6643. 4. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2008 Feb;28(1):29-45. 5. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, Kolb H, Ohayon J, Wu T, Cortese ICM, Reich DS. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1474-1483. 6. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, Aarden P, Dahlke F, Arnold DL, Wiendl H, Chitnis T, Nicholas TE, Kieseier BC, Bermel RA. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022 Sep 14;145(9):3147-3161. 7. Häusser-Kinzel S, Weber MS. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol*. 2019 Feb 8;10:201.

sanofi