

37^e congrès de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)

L'effet positif du traitement précoce de la SP progressive secondaire semble pouvoir durer 7 ans

Réunion en ligne – Lorsque la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SP-RR) se mue en SP progressive secondaire (SPPS), elle peut passer d'un processus inflammatoire auto-immun vers un autre, plus axé sur la démyélinisation corticale et l'atteinte diffuse de la substance blanche. Or des données probantes fascinantes montrent que ce processus sous-jacent peut être ralenti, voire inversé. Le suivi à long terme d'un essai clinique déterminant sur la SPPS présenté au congrès de 2021 de l'ECTRIMS est venu confirmer les conclusions tirées d'études expérimentales selon lesquelles il est important d'administrer un traitement de fond tôt plutôt que tard pour obtenir de meilleurs résultats, que ce soit pour préserver le tissu cérébral ou le restaurer.

L'atteinte axonale est déjà substantielle chez les patients atteints de SPPS. L'homologation du siponimod, un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P), reposait sur la protection contre l'invalidité progressive qu'il a exercée pendant l'essai EXPAND, un essai déterminant de phase III. Nous disposons maintenant de plusieurs séries d'études expérimentales menées avec des modèles précliniques qui montrent que le siponimod a des effets neuroprotecteurs ou favorisant la remyélinisation, ce qui pourrait expliquer pourquoi un traitement est plus salutaire à long terme s'il est amorcé dès que la SPPS est diagnostiquée.

Un effet positif prolongé ressort de données collectées à 7 ans

Les données tirées du suivi de longue durée de l'essai EXPAND présentées lors du dernier congrès de l'ECTRIMS révèlent que « l'efficacité du siponimod administré en continu s'est maintenue jusqu'à 7 ans durant et s'est traduite par un ralentissement persistant de l'évolution de la maladie et par une prolongation du temps écoulé avant l'invalidité confirmée », a rapporté le Dr Bruce A.C. Cree, professeur de neurologie, à l'Institut des neurosciences Weill de l'Université de Californie, à San Francisco.

L'efficacité du siponimod administré en continu s'est maintenue jusqu'à 7 ans durant et s'est traduite par un ralentissement persistant de l'évolution de la maladie et par une prolongation du temps écoulé avant confirmation de l'invalidité.

En l'absence de témoins prenant un placebo pendant ces 7 années, les analystes ont appliqué la méthode RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time) pour créer un groupe témoin virtuel. Élaborée il y a 30 ans pour tenir compte

des changements de traitement pendant les essais sur la survie, la méthode RPSFT permet d'obtenir « un délai hypothétique pour l'aggravation de l'invalidité confirmée, comme si les témoins n'avaient jamais cessé de prendre le placebo », a expliqué le Dr Cree.

Dans l'ensemble de l'effectif, qui comptait des patients atteints de SPPS évolutive ou non, le risque d'aggravation de l'invalidité confirmée à 6 mois (AIC6m) a baissé de 33 % ($p < 0,0001$), tandis que le délai médian écoulé avant l'AIC6m était 62 % plus long. Les patients atteints SPPS non évolutive ont affiché une baisse de 20 % ($p = 0,0534$) du risque d'AIC6m, le temps écoulé avant de l'objectiver étant prolongé de 44 %. C'est chez les patients aux prises avec une SPPS d'emblée évolutive que la plus grande protection relative a été observée; le risque d'AIC6m a en effet chuté de 42 % ($p < 0,0001$), alors que le délai médian avant une AIC6m a été prolongé de 79 % (Figures 1A et 1B).

FIGURE 1A | Réduction du risque d'AIC6m

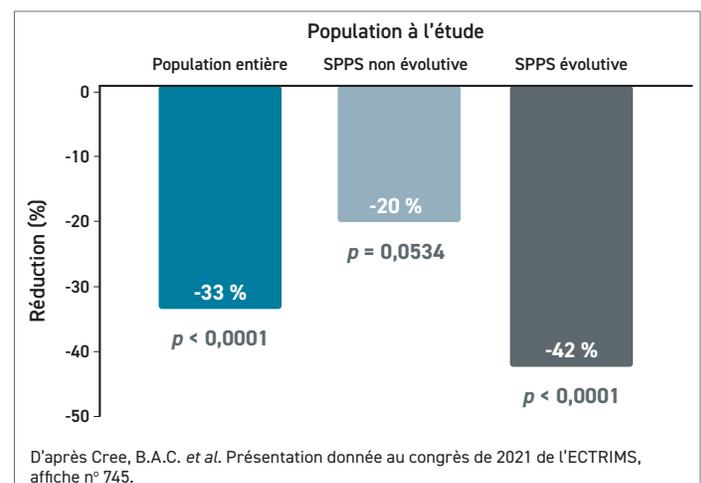
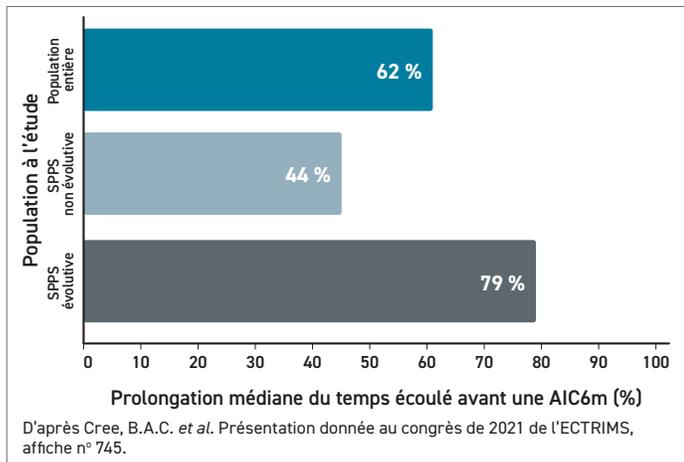


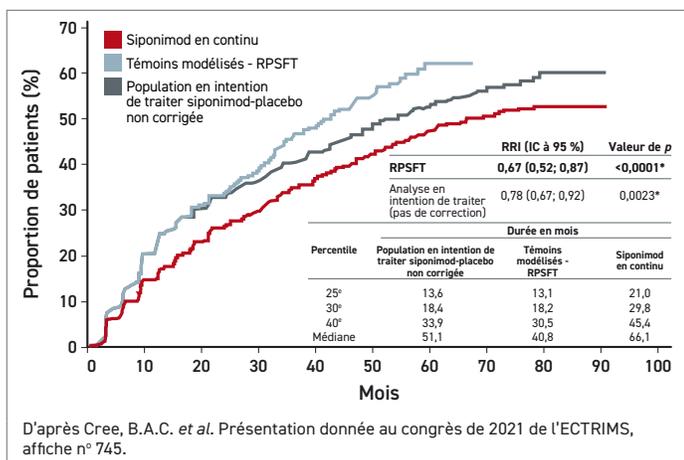
FIGURE 1B | Prolongation du temps écoulé avant une AIC6m



Les retards de traitement se révèlent désavantageux

Le remplacement du placebo par le siponimod a beaucoup diminué la proportion de patients affichant une AIC6m comparativement aux témoins continuant de prendre le placebo. Cela dit, cette proportion a été encore plus basse dans le groupe de traitement par le siponimod en continu. Comparativement aux témoins continuant de prendre le placebo, le passage au siponimod s'est traduit par un avantage graduel au fil du temps qui n'a toutefois pas rejoint celui observé dans le groupe de traitement ininterrompu par le siponimod. Les courbes restant parallèles, elles ont confirmé l'avantage systématique du siponimod administré en continu (Figure 2). Le même scénario a été observé dans les sous-groupes de sujets atteints de SPPS évolutive ou non.

FIGURE 2 | Temps écoulé avant une AIC6m dans l'ensemble de la population atteinte de SPPS



Maintenant que l'on sait que les patients sont protégés contre l'invalidité jusqu'à 7 ans durant après le début du traitement, « il faudra prévoir des périodes d'observation plus longues pour connaître le plein effet du traitement par le siponimod », a déclaré le Dr Cree.

Il se peut que l'avantage du siponimod au fil du temps ne vienne pas de ses effets anti-inflammatoires. Une protection contre l'amincissement de la rétine, un

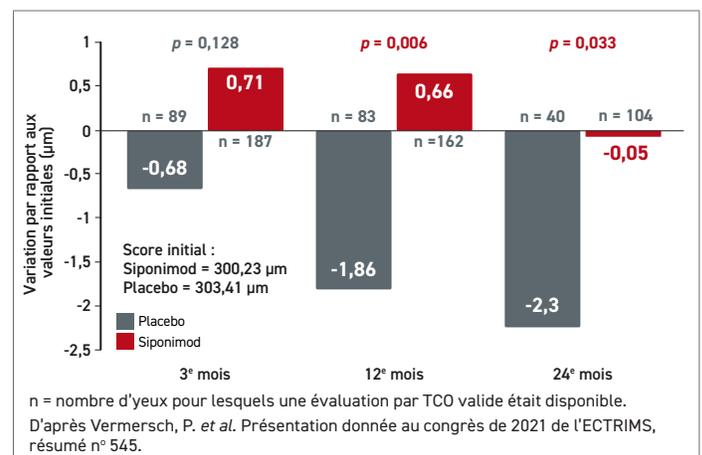
marqueur possible de neurodégénérescence, a été objectivée dans un volet de l'étude EXPAND mené par tomographie par cohérence optique (TCO) présenté au congrès de l'ECTRIMS. De plus, la remyélinisation et le glissement vers des microglies favorisant la régénération, observés dans deux modèles précliniques de SPPS, sont venus enrichir les données expérimentales déjà recueillies et montrant que le siponimod pourrait limiter la neurodégénérescence et avoir, en plus, des propriétés remyélinisantes.

Le volet TCO de l'étude EXPAND a servi à examiner les couches rétinienne au départ et périodiquement jusqu'au 24^e mois chez 104 sujets traités par le siponimod et 55 témoins ayant reçu le placebo. Les examens oculaires ont porté entre autres sur des mesures de l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétinienne, de la couche de cellules ganglionnaires (CCG) et de la couche plexiforme interne (CPI) combinées, et de la rétine.

Un amincissement de la rétine moins prononcé au 24^e mois

Comparativement au placebo, « le siponimod a exercé un effet thérapeutique marqué en atténuant l'amincissement global de la rétine au 12^e et au 24^e mois, et de la CCG et de la CPI combinées au 24^e mois », a affirmé le Dr Patrick Vermersch, du Département de neurologie de l'INSERM, à l'Université de Lille, en France (Figure 3).

FIGURE 3 | Variation de l'épaisseur de la rétine, aux différentes visites



« Les résultats de la TCO semblent cadrer avec les effets positifs qui avaient déjà été rapportés avec le siponimod pour d'autres paramètres d'évaluation liés à la neurodégénérescence, dont l'atrophie de la substance grise et les variations défavorables du TTA (taux de transfert d'aimantation) dans des tissus cérébraux d'aspect normal », a ajouté le Dr Vermersch.

L'inhibition de l'amincissement de la rétine est déjà en elle-même un signe témoignant d'un effet clinique potentiel. Selon le Dr Vermersch, un parallèle a été établi entre un amincissement anormal de la CCG et de la CPI combinées, et une altération de la fonction visuelle chez les patients

atteints de SP. Il est également en corrélation avec une perte axonale, l'atrophie cérébrale et l'invalidité liée à la SP, ce qui « pourrait en faire un marqueur de l'évolution de la maladie et de neurodégénérescence » et un outil pour évaluer l'effet thérapeutique des agents opposés à la SP.

Des données expérimentales à l'appui d'une remyélinisation

Une des études expérimentales ayant établi un lien entre le siponimod et une remyélinisation a également porté sur l'effet de cet agent sur la névrite optique. Selon le résumé qu'en a fait le Dr Michael Dietrich, du Département de neurologie, de l'Université Heinrich-Heine, de Düsseldorf, en Allemagne, la TCO y a de nouveau servi à mesurer l'épaisseur des couches rétinienne et la fonction visuelle de souris femelles ayant reçu du siponimod ou un excipient dans leur nourriture dans un modèle d'intoxication par la cuprizone.

Selon un système d'évaluation des lésions causées par la névrite optique du modèle d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAEON), le siponimod administré à des fins prophylactiques a permis « de réduire les scores EAEON d'un maximum de 95 % », a rapporté le Dr Dietrich. Il y avait une corrélation entre cette observation et une protection contre la perte de vision, mais le Dr Dietrich a également fait état d'une remyélinisation laissant entrevoir une régression importante du processus physiopathologique de la maladie.

Une réduction des infiltrats inflammatoires et de la démyélinisation du nerf optique a été observée « même après l'administration d'un traitement, ce qui a aussi entraîné un glissement de la différenciation des microglies vers un phénotype favorisant la régénération », a affirmé le Dr Dietrich.

L'activation des microglies pourrait faire régresser la neurodégénérescence

Au vu de ces données, dont celles d'une étude au cours de laquelle le siponimod a amplifié la remyélinisation dans un modèle amphibien de SPPS, le Dr Dietrich croit que le siponimod exerce un effet favorable direct sur les oligodendrocytes. Son étude donne également à penser que cet agent active les microglies, d'où la régression de l'atteinte tissulaire.

Soulignant l'effet plus marqué du siponimod sur les cellules immunitaires lorsqu'il est utilisé à de fortes concentrations, le Dr Dietrich en a conclu que « ses effets sur la remyélinisation et la régénération sont proportionnels à la dose » et que ces observations expliqueraient les effets positifs durables observés en clinique.

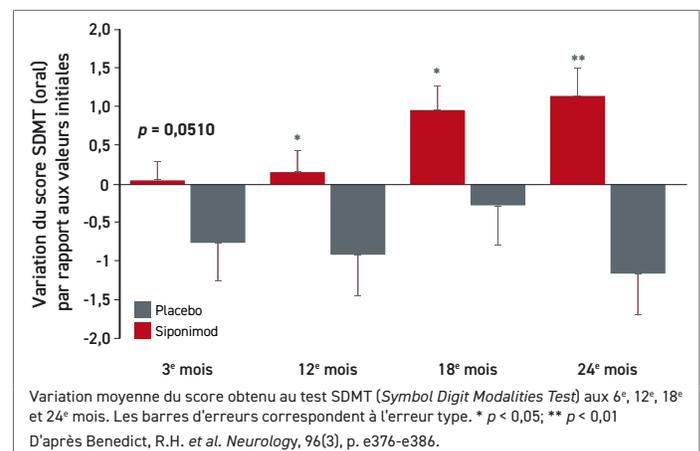
Parmi ces effets positifs, la protection conférée contre l'aggravation de l'invalidité pourrait ne pas être la seule répercussion de la neuroprotection et de la remyélinisation. Un autre volet de l'étude EXPAND récemment publié établissait un lien entre le siponimod et une protection importante sur le plan clinique contre le déclin cognitif (Benedict, R.H.P. et al. *Neurology* 2021; 96: e376-e386). Le déficit cognitif, une complication répandue de la SP en

général et de la SPPS en particulier, est vu par beaucoup de patients comme aussi déstabilisant et débilitant que les déficiences physiques. Concernant l'action possible du siponimod sur le processus physiopathologique sous-jacent de la maladie, il convient de noter que cet agent a exercé des effets favorables sur la cognition, ce dont témoignait l'amélioration de la vitesse de traitement de l'information.

Amélioration des fonctions cognitives

Ce nouveau volet de l'étude EXPAND a mis au jour une réduction de 21 % (RRI de 0,79; $p = 0,00135$) à 2 ans du rapport des risques instantanés calculé pour une baisse minimale de 4 points comparativement aux valeurs initiales obtenues au test SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), une méthode validée d'évaluation des fonctions cognitives. De plus, il a fait ressortir une hausse de 28 % de la probabilité d'enregistrer une augmentation minimale de 4 points par rapport aux valeurs initiales (RRI de 1,28; $p = 0,0131$) à ce test. La détermination de la variation par rapport aux valeurs initiales a permis de constater qu'à 6 mois le score médian des témoins au test SDMT avait déjà considérablement baissé et qu'il était encore plus bas à 12 et à 24 mois (même si la baisse était moins marquée à 18 mois). Quant aux patients traités par le siponimod, la hausse moyenne marginale du score enregistrée au test SDMT au 6^e mois a augmenté progressivement à chaque intervalle de mesure jusqu'au 24^e mois (Figure 4).

FIGURE 4 | Variation moyenne du score SDMT par rapport aux valeurs initiales



L'auteur principal de cette étude, le Dr Ralph H. Benedict, du Département de neurologie de l'École de médecine Jacobs, de l'Université de Buffalo, à Buffalo, New York, a précisé qu'elle n'a pas permis de cerner le mécanisme sous-jacent qui expliquerait ces effets sur la cognition, mais que les effets thérapeutiques antérieurement objectivés par imagerie, comme la réduction de la perte de volume cérébral, sont compatibles avec les observations faites en matière de cognition.

Les médecins et les patients ne s'entendent pas concernant la cognition

Il est probable que les symptômes cognitifs prendront de plus en plus d'importance dans les cas de SPPS maintenant que l'on sait qu'ils peuvent être inversés. Les

patients d'une étude présentée au congrès de l'ECTRIMS se sont montrés beaucoup plus préoccupés par le déficit cognitif que les médecins, bon nombre d'entre eux ne vérifiant pas systématiquement la santé cognitive de leurs patients. Les 11 220 patients européens et nord-américains atteints de SP-RR ou de SPPS de cette étude ont répondu à un sondage sur leurs symptômes cognitifs et thymiques. Or 83,9 % des patients atteints de SPPS et 56,6 % des patients atteints de SP-RR ont rapporté avoir des problèmes de concentration. La disparité entre les perceptions des patients et celles des médecins était considérable.

La D^{re} Iris-Katharina Penner, du Centre COGITO de recherche appliquée en neurocognition et en neuropsychologie, à Düsseldorf, en Allemagne, a déclaré : « Soixante-deux pour cent des patients atteints de SP ont affirmé avoir eu des problèmes de concentration au cours des deux semaines précédentes, alors que 27 % des neurologues qui les avaient évalués ont signalé que leurs patients avaient eu de tels problèmes ».

La D^{re} Penner trouve ces données inquiétantes, le dysfonctionnement cognitif étant une manifestation clinique importante de la SPPS. Maintenant qu'un traitement réputé avoir un effet positif sur les fonctions cognitives est disponible, la vérification des symptômes gagnera en importance clinique.

« Nous savons que bien souvent le dysfonctionnement cognitif n'est pas diagnostiqué parce que les patients atteints de SP ne sont pas systématiquement évalués », a déclaré la D^{re} Penner. Elle a qualifié l'évaluation des fonctions cognitives et les interventions en la matière de « besoin non comblé » dans la prise en charge de la SP.

Conclusion

Lorsqu'il a été homologué, le siponimod était le seul médicament contre la SPPS à l'avoir été en vingt ans. L'homologation initiale reposait sur une baisse significative du risque d'aggravation de l'invalidité confirmée au sein d'un effectif représentatif de patients atteints de SPPS. La prolongation de la période de suivi a montré que les patients qui avaient entrepris un traitement par le siponimod bénéficiaient toujours de ses effets positifs après 5 ans comparativement à ceux qui avaient commencé à prendre un placebo, puis étaient passés au siponimod. Or les plus récentes données étendent maintenant cet avantage à 7 ans. Les nouvelles données révélant que l'effet neuroprotecteur du siponimod pourrait s'accompagner d'un certain rétablissement du tissu cérébral, y compris sa remyélinisation, il est recommandé d'entreprendre le traitement rapidement pour contrer l'évolution progressive de la maladie vers les déficits cognitifs et l'invalidité physique. ●

La vaccination contre le SARS-CoV-2 et les modulateurs des récepteurs de la S1P

Compte tenu du rôle majeur des vaccins dans la réduction du risque d'infection par le SARS-CoV-2 et de ses complications, il est important d'examiner l'effet du traitement contre la SP sur la réponse aux vaccins à ARNm qui sont maintenant d'usage courant pour prévenir l'infection. Les données intermédiaires tirées de l'essai clinique AMA VACC présentées au congrès de 2021 de l'ECTRIMS ont révélé que 66 % des patients atteints de SP traitée avec du siponimod produisaient des anticorps contre le SARS-CoV-2 une semaine après avoir reçu la deuxième dose d'un vaccin à ARNm.

Les données de l'essai AMA-VACC présentées devant l'ECTRIMS ont été recueillies chez 17 patients traités par le siponimod au moment de leur vaccination, 4 patients ayant interrompu leur traitement avant de se faire vacciner, ainsi que 20 patients atteints de SP traitée à l'aide d'autres traitements de fond ou non traitée. Selon le D^r Tjalf Ziemssen, du Département de neurologie du Centre des neurosciences cliniques, de l'Hôpital universitaire de Dresde, en Allemagne, plusieurs mesures de la réaction immunitaire ont été évaluées. « Près de 2 patients sur 3 atteints de SPPS traités par le siponimod et ayant reçu un vaccin à ARNm ont produit des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Dans l'ensemble, ce résultat cadre avec ceux des études antérieures sur la

vaccination pendant un traitement par des modulateurs des récepteurs de la S1P et avec les publications récentes qui préconisent la vaccination contre le SARS-CoV-2 pour les patients atteints de SP suivant un traitement de fond », a rapporté le D^r Ziemssen.

Le D^r Ziemssen a toutefois précisé qu'il faut éviter de vérifier la formation d'anticorps neutralisants comme seule mesure de l'immunité consécutivement à la vaccination et se tourner plutôt vers la réponse humorale ou cellulaire.

D'après l'analyse des données tirées de l'essai AMA-VACC, aucun effet indésirable majeur n'a été imputé au siponimod ni aux autres traitements de fond en lien avec le vaccin. Aucun des sujets de l'essai AMA-VACC n'a contracté la COVID-19. Même s'il les trouve encourageantes, le D^r Ziemssen a reconnu que les données intermédiaires de cet essai ont été collectées auprès d'un nombre relativement faible de patients et qu'il faudra les suivre plus longtemps pour pouvoir évaluer leur réaction immunitaire au fil du temps, notamment aux doses de rappel. « Dans l'ensemble, les résultats concernant l'innocuité correspondent à ceux enregistrés tant pour les traitements de fond que pour les vaccins », a-t-il ajouté.

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2021. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}