

«De nouvelles méthodes sont nécessaires pour mesurer l'effet des nouveaux traitements»

La richesse des informations délivrées sur la SEP lors du congrès MSVirtual2020 était importante. BrainMag s'est entretenu avec le Prof. Dr méd. Ludwig Kappos, médecin-chef de neurologie à l'Hôpital universitaire de Bâle et expert de la SEP, pour connaître sa propre évaluation de certains des résultats présentés et les prochaines étapes qui en résultent désormais.

Interview | Dr Thérèse Schwender

● BrainMag: Prof. Kappos, quel a été pour vous le thème central de ce congrès?

Prof. Dr. méd. Ludwig Kappos: Je pense qu'il n'est pas forcément possible d'identifier un thème central. Ce congrès a donné une vue générale des différents aspects de la SEP et de son traitement. L'accent a d'une part été par exemple placé sur des mesures purement symptomatiques dans le cadre de la gestion de la SEP, et d'autre part, sur des aspects plus récents, comme la compréhension des processus impliqués dans les lésions axonales et la remyélinisation. Cette année, plus encore que l'année dernière,ECTRIMS a également mis en avant tout ce que les méthodes de mesure digitales et les analyses de grandes quantités de données au moyen de l'intelligence artificielle peuvent nous apporter en termes de compréhension de la SEP.

Existe-t-il de nouveaux résultats sur la manière dont le mode de vie et les facteurs environnementaux influencent le risque de SEP et son évolution?

Un aspect essentiel à souligner dans ce contexte est la composition de notre flore intestinale et son influence sur le système immunitaire. Il s'agit de résultats expérimentaux et de comparaisons entre le microbiome intestinal de patients atteints de SEP et celui de personnes en bonne santé. Bien que les résultats de ces études ne portent pas encore de fruits directs, ils pourraient s'avérer importants à l'avenir, notamment en termes d'interventions ciblées, allant des mesures diététiques aux transplantations de selles.

Que penser des nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), qui sont en cours d'essais cliniques et dont on a également parlé lors du congrès?

Il s'agit d'un sujet qui n'est pas entièrement nouveau, mais sur lequel nous disposons maintenant de davantage de données. L'année dernière, Xavier Montalban a présenté les résultats d'une étude de phase II sur l'évobrutinib. Ils indiquaient que cette substance est capable de réprimer l'activité inflammatoire dans la SEP récurrente-rémittente. Des données positives de phase II sur un autre inhibiteur de la BTK, le SAR442168, étaient déjà disponibles avant même MSVirtual2020. Enfin, lors du congrès, il a été annoncé que les essais cliniques de phase III de l'évobrutinib, du SAR442168 et du fénébrutinib, un troisième inhibiteur de la BTK, allaient débiter.

«L'idéal serait que l'on puisse combiner les inhibiteurs de la BTK avec des principes actifs qui favorisent la réparation.»

Tous les inhibiteurs de la BTK sont prioritairement destinés à être utilisés dans la SEP récurrente-rémittente, bien que des plans d'utilisation dans la SEP primaire progressive soient déjà également bien avancés. En principe, on espère que ces substances

«C'est un concept un peu hasardeux que de penser à interrompre un traitement en cas de SEP.»

n'exerceront pas seulement un effet similaire à celui des anticorps monoclonaux anti-CD20 sur les cellules B, mais qu'ils inhiberont simultanément l'activation des cellules myéloïdes dans le SNC, en raison de leur aptitude à franchir la barrière hémato-encéphalique. L'idéal serait de pouvoir combiner ces substances avec des principes actifs qui favorisent la réparation.

Mais le développement de substances telles que les inhibiteurs de la BTK implique encore autre chose. De nouvelles techniques sont nécessaires pour mesurer leur effet, par exemple de nouvelles méthodes d'imagerie. Le groupe de recherche de Cristina Granziera, à Bâle, a présenté certains résultats très intéressants. Il est également possible d'utiliser la détection des chaînes légères des neurofilaments dans le sang. Nous savons maintenant qu'elles indiquent très bien si les nerfs et les prolongements nerveux sont lésés.

D'autres nouveautés concernant le traitement de la SEP progressive ont-elles été présentées?

Il a notamment été confirmé que les effets obtenus grâce à des traitements tels que le siponimod ou l'ocrelizumab peuvent être maintenus à long terme. Leur administration sur une plus longue durée n'a pas non plus entraîné de problèmes plus importants. C'est donc un bon signal. Il a de plus été confirmé



Prof. Dr. méd. Ludwig Kappos, médecin chef de neurologie à l'Hôpital Universitaire de Bâle et directeur du Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB)

que les patients qui ne sont passés à ces traitements que plus tardivement dans le cadre des essais n'ont jamais été en mesure de rattraper entièrement ce retard dans la thérapie.

En ce qui concerne la remyélinisation, les résultats d'une étude de phase II avec un agoniste du récepteur X des rétinoïdes ont été présentés.

Comment évaluez-vous ces résultats?

Le traitement a montré un certain effet, mais il ne s'agissait que d'un petit groupe de patients. Certains d'entre eux ont également interrompu leur participation à l'étude, essentiellement en raison d'effets secondaires. Il est donc peu probable que ce médicament précis ait un avenir. Mais le principe fonctionne, et dans cette mesure, le signal délivré par l'étude était donc encourageant. Des substances dotées d'un mécanisme d'action identique ou similaire, mais d'une meilleure tolérance, sont maintenant recherchées.

On discute beaucoup de la question de savoir à quel moment de l'évolution de la maladie et avec quelle substance il convient d'entreprendre un traitement. Pour une fois, une conférence a cependant porté sur le bon moment pour interrompre un traitement. Quand est-il indiqué de ne plus traiter?

En un certain sens, c'est un concept un peu hasardeux que de penser à interrompre un traitement, puisque nous sommes contents de parvenir, d'une manière ou d'une autre, à stabiliser l'évolution de la maladie. Le problème avec la SEP est que vous ne voyez pas assez tôt les dommages subis. Cela signifie que si la médication est interrompue et que le patient reste stable, cela ne correspond pas forcément à la réalité. Il ne semble rester stable que parce que des mécanismes compensatoires naturels se déploient. C'est pourquoi j'ai toujours dit à mes patientes et patients atteints de SEP qu'ils devaient poursuivre le traitement en cours, jusqu'à ce qu'il y en ait un meilleur ou qu'il ne soit plus toléré. En ce qui concerne la tolérance à long terme, les nouveaux traitements oraux ainsi que les anticorps monoclonaux sont plutôt favorables. La pression pour interrompre le traitement n'est donc pas particulièrement forte. →

Je pense qu'il convient d'attendre ce que les études en cours à ce sujet nous apportent. Celles-ci doivent toutefois être poursuivies sur une durée suffisamment longue. Car si aucune différence n'apparaît entre les patients traités et non traités après un ou deux ans, cela n'a pas encore une grande signification. Les conséquences d'une interruption du traitement pourraient ne se produire que bien plus tard. Nous pourrions alors nous retrouver dans une situation où nous ne serions plus en mesure de traiter les patients aussi bien. Mais en fin de compte, il est certainement judicieux de continuer à étudier cette question. Toutefois, je ne recommanderais pas d'interrompre un traitement en dehors du cadre contrôlé d'un essai, à moins d'y être contraint en raison d'effets indésirables.

«Un congrès virtuel n'est rien par rapport à une vraie réunion.»

Cela concerne-t-il également les patients d'un âge plus avancé atteints de SEP?

La mesure dans laquelle les traitements actuels de la SEP ont encore un rapport coût-bénéfice positif chez les personnes âgées a été discutée lors d'une autre session sur ce thème. À ce sujet, des méta-analyses d'études indiquent que l'effet des traitements est réduit chez les personnes âgées. Toutefois, ces analyses sont complexes sur le plan méthodologique, car la plupart des études contrôlées n'ont inclus que des patients âgés de 50 à 55 ans, 60 ans au maximum. La population des patients âgés atteints de SEP n'a donc pas été étudiée en effectif suffisant dans un cadre contrôlé.

Une journée supplémentaire du congrès a été consacrée à une session spéciale sur la COVID-19.

Que doivent savoir à ce sujet les spécialistes de la SEP actifs dans un cadre pratique?

Jusqu'ici, les données nous indiquent qu'en fin de compte, la plupart des traitements modificateurs de la maladie ne représentent pas une menace supplémentaire pour les personnes atteintes de SEP. La seule exception possible est constituée par le traitement de déplétion en cellules B, et donc aussi les anticorps anti-CD20, avec lesquels on a observé une maladie un peu plus fréquente avec une évolution un peu plus sévère. Il s'agit toutefois d'un nombre de cas très réduit. Des indications montrent aussi qu'un traitement *préalable* à la cortisone semble avoir une influence négative plus importante sur le risque de maladie et son évolution. Il n'est donc pas possible pour l'instant de dresser un tableau complet à cet égard. Cependant, des efforts sont faits pour rassembler les nombreuses données des différents registres afin d'établir des conclusions plus précises.

Qu'avez-vous pensé de la tenue virtuelle du congrès?

On commence à s'habituer aux congrès virtuels. Mais je dois dire qu'un congrès virtuel n'est rien par rapport à une vraie réunion. Les discussions qui suivent les sessions plénières, mais aussi les échanges informels avec les collègues sur place, devant les posters, etc. passent pour ainsi dire à travers les mailles du filet. Et cela fait une grande différence. ○