

INTERVIEWS D'EXPERTS SEP-RR

Nouvelles perspectives dans la SEP-RR à l'heure des traitements de haute efficacité

Dr Jonathan Ciron

Département de neurologie, CHU de Toulouse



Propos recueillis par le **Dr Valérie Barberot (Paris)**

2. Intérêt d'un traitement intensif précoce dans la SEP-RR débutante

Dans la SEP-RR, il est aujourd'hui acquis qu'un traitement de fond précoce, instauré dès le diagnostic établi, s'associe à une diminution du risque de progression du handicap à long terme [1, 2]. Dans ce contexte, une nouvelle stratégie de traitement intensif précoce, fondée sur le recours d'emblée à des traitements de haute efficacité plutôt que lors d'une escalade thérapeutique, fait actuellement l'objet d'un intérêt croissant [3, 4].

Quels sont les arguments ayant conduit à penser qu'un traitement intensif précoce de la SEP-RR pourrait être une stratégie thérapeutique intéressante ?

Un premier argument est que, en dépit d'une meilleure connaissance des facteurs pronostiques péjoratifs au cours de la SEP-RR (sexe masculin, âge de survenue plus tardif, etc.), il reste difficile de prédire l'évolution de la maladie chez un patient donné [4, 5]. Plusieurs études ont par ailleurs montré que la maladie est rarement bénigne lorsqu'on considère le handicap fonctionnel à long terme des patients [4]. Par exemple, dans une étude réalisée chez 1049 patients suivis pendant plus de 15 ans, seuls 2,9 % présentaient au terme du suivi une évolution bénigne, définie par un EDSS < 3, l'absence de fatigue, de troubles cognitifs, de symptômes dépressifs et d'impact de la maladie sur l'activité professionnelle, alors qu'ils n'avaient pas reçu de traitement de fond [6]. Enfin, troisième argument, les études d'extension des études pivots réalisées avec les traitements de fond de première génération ont globalement montré un pourcentage relativement élevé de patients progressant à long terme vers un niveau de handicap important ou une SEP secondairement progressive [4]. Ces données pouvant faire craindre une éventuelle perte de chance pour les patients initialement traités de façon insuffisamment efficace, il a été jugé intéressant d'évaluer le recours précoce à des traitements de haute efficacité afin d'optimiser le pronostic à long terme [4].

Dans la SEP-RR, la stratégie de traitement intensif précoce a-t-elle démontré un intérêt sur l'amélioration du pronostic des patients ?

Un traitement précoce de haute efficacité réduit le risque de poussées, de progression du handicap et d'évolution vers une SEP secondairement progressive [3, 7-10]. Dans une étude observationnelle rétrospective ayant évalué l'impact des traitements de fond de haute efficacité sur

le handicap à long terme selon qu'ils étaient instaurés dans les 2 ans (n = 213) ou entre 4 et 6 ans (n = 253) après le diagnostic de SEP, le traitement intensif précoce s'associait après 6 à 10 ans de suivi à une réduction significative du score EDSS de -0,98 point (IC₉₅ : -1,51 ; -0,45 ; p < 0,001) versus le traitement intensif de début plus tardif [9]. Dans une autre étude, un traitement initial de haute efficacité diminuait de 34 % le risque d'évolution vers une forme secondairement progressive (HR = 0,66 ; IC₉₅ : 0,44-0,99 ; p = 0,046) comparativement à un traitement initial de moindre efficacité [10]. Deux études ont en outre suggéré qu'un traitement intensif d'emblée est plus efficace qu'une stratégie d'escalade pour ralentir la progression du handicap [11, 12]. L'une d'elles a en particulier montré une différence d'évolution du score EDSS en faveur du traitement intensif précoce apparaissant dès la première année (-0,1 point en moyenne ; p = 0,03), puis augmentant à 5 ans (-0,3 point en moyenne ; p = 0,009) et à 10 ans (-0,67 point ; p = 0,0003), alors même que les patients traités selon la stratégie d'escalade avaient tous fini par recevoir un traitement de haute efficacité dans le cadre de cette stratégie [12].

Qui sont les patients pouvant bénéficier le plus d'un traitement intensif précoce ?

Cette question revient à s'interroger sur le profil des patients chez lesquels le rapport bénéfices/risques d'un traitement intensif précoce serait le plus favorable [3]. En l'état actuel des connaissances, la réponse est difficile, notamment parce que la définition des critères prédictifs de SEP "agressive" n'est pas encore consensuelle [5]. Dans ce contexte, en dehors des rares cas où la SEP apparaît d'emblée sévère et d'évolution rapide, la tendance actuelle est d'orienter la stratégie thérapeutique en fonction des préférences des patients [4, 5, 13]. Pour l'avenir, 2 études prospectives randomisées comparant traitement intensif précoce et stratégie d'escalade, DELIVER-MS (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535298) et TREAT-MS (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500328), fourniront certainement des données nouvelles pour guider encore plus précisément les décisions thérapeutiques [3, 5].

Références bibliographiques

1. Giovannoni G et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;9 Suppl 1:55-48.
2. Montalban X et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24(2):96-120.
3. Ontaneda D et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2019;18(10):973-80.
4. Stankiewicz JM et al. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neuro Immunol Neuroinflamm* 2019;7(1):e636.
5. Bowen JD. Highly aggressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25(3):689-714.
6. Tallantyre EC et al. How common is truly benign MS in a UK population? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(5):522-8.
7. Merkell B et al. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16(6):658-65.
8. Buron MD et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology* 2020;95(8):e1401-51.
9. He A et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19(4):307-16.
10. Brown JW et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;321(2):175-87.
11. Harding K et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76(5):536-41.
12. Iaffaldano P et al. Comparison of disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *MSVirtual* 2020. *Mult Scler J* 2020;26(5):13. PS01.04 (journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458520974936).
13. Maurino J et al. High-efficacy disease-modifying therapies in people with relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of risk-attitude in treatment decisions. *Patient* 2021;14(2):241-8.

POUR ALLER PLUS LOIN

Voir l'interview vidéo
du Dr Jonathan Ciron

► www.edimark.fr/lettre-neurologue/itw/sep-rr-2/



Le Dr Jonathan Ciron déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Novartis, Roche, Merck, Sanofi-Genzyme et Celgene.