

# L'interféron bêta dans le traitement de la sclérose en plaques

Résultats des études en cours

Juin 1998

## Que sont les interférons?

Les interférons sont des substances messagères, aussi appelées cytokines, fabriquées par le corps lui-même et capables de transmettre des signaux d'une cellule à l'autre. Elle se fixent d'abord sur des "récepteurs", structures présentes sur la paroi des cellules et capables de les accueillir, pour agir ensuite sur le noyau cellulaire (ou centre de commande de la cellule) par l'intermédiaire d'autres substances. Ce phénomène oblige la cellule à sécréter des protéines qui joueront un rôle bien précis dans le mode d'action des interférons.

Les interférons agissent essentiellement de trois manières:

- ils aident le corps à se défendre contre les virus;
- ils inhibent la croissance des tumeurs;
- ils stimulent l'activité du système immunitaire (ensemble des moyens de défense de l'organisme).

Depuis le premier interféron, décrit par A. Isaacs et J. Lindenmann en 1957, de nombreux autres interférons ont été découverts. Ils sont répartis en deux groupes principaux: les interférons de type I (interférons  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$  et  $\tau$ ) et les interférons de type II (interféron  $\gamma$ ).

Les interférons de type I se ressemblent beaucoup dans leur mode de synthèse et d'action. Quant à l'interféron de type II, ou interféron  $\gamma$ , il a une structure très différente du type I et une action pratiquement contraire sur le système immunitaire. Après avoir administré l'interféron  $\gamma$  à des personnes atteintes de SP, on a pu constater en effet une augmentation du nombre des poussées.

## La fabrication des interférons

On distingue les interférons naturels des interférons recombinants. *Les interférons naturels* sont issus de cultures de cellules humaines purifiées selon des procédés très compliqués. Ils sont donc disponibles seulement en quantités limitées et leur production coûte très cher.

*Les interférons recombinants* sont issus de cellules transformées par génie génétique. La méthode consiste à introduire artificiellement dans le noyau d'une cellule une information génétique, qui transformera cette cellule en petite fabrique d'interférons. On dit que les gènes de la cellule sont "combinés" avec des gènes extérieurs, d'où le terme d'interféron "recombinant". Les interférons  $\beta$  sont fabriqués, soit à l'aide de bactéries (*Escherichia coli*), soit à l'aide de cellules prélevées sur les ovaires des hamsters chinois.

L'interféron  $\beta$  recombinant issu des cultures d'*E. coli* a été appelé interféron  $\beta$ -1b et commercialisé par la société Schering sous le nom de Betaseron et Betaferon. Quant à l'interféron issu des cultures d'ovules de hamsters, il a été appelé interféron  $\beta$ -1a et commercialisé sous le nom de Rebif par Sero et d'Avonex par Biogen. Contrairement à l'interféron  $\beta$ -1a, fabriqué par les cellules ovariennes et pratiquement identique à celui de l'homme, l'interféron  $\beta$  fabriqué par les bactéries (*E. coli*) ne ressemble pas tout à fait à celui fabriqué par le corps humain. La molécule est caractérisée en effet par l'absence d'un acide aminé (la méthionine, normalement située à l'extrémité N de la chaîne) et par le remplacement de la cystéine en position 17 par la sérine.

## Caractéristiques principales des interférons $\beta$ recombinants

Désignation	Fabrication	Description	Nom de marque
Interféron $\beta$ -1b	Cultures d'E. coli	Molécule légèrement différente de celle de la molécule humaine: il manque un acide aminé (la méthionine) à l'extrémité N de la chaîne, la cystéine est remplacée par la sérine en position 17 et la protéine n'est pas liée à un sucre (glycolysée).	Betaseron et Betaferon (Schering)
Interféron $\beta$ -1a	Cultures d'ovules de hamsters chinois	Molécule presque identique à la molécule humaine.	Rebif (Serono) Avonex (Biogen)

En outre, la protéine n'est pas glycolysée (c'est-à-dire fixée à un sucre). On ne sait pas encore si ces différences ont une influence sur l'action de la molécule, sur ses effets secondaires et sur le dosage utile pour soigner la SP. On sait en revanche que le traitement à l'aide de l'interféron  $\beta$  peut stimuler le corps à fabriquer des anticorps (protéines qui neutralisent ou affaiblissent l'action de l'interféron). Mais on ne sait pas si ces anticorps sont plus particulièrement dirigés contre l'interféron  $\beta$ -1b ou l'interféron  $\beta$ -1a. D'autres études seront nécessaires pour répondre à cette question.

### Comment agissent les interférons sur la sclérose en plaques?

Le mode d'action des interférons sur la SP n'a pas encore été élucidé. Certains éléments font penser que les interférons  $\beta$  inhibent l'action négative de l'interféron  $\gamma$  et d'autres cytokines (facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  et lymphotoxines), qui renforcent très certainement le processus de destruction de la myéline dans la SP. Une autre hypothèse a été émise, selon laquelle l'interféron stimulerait l'activation et la reproduction des cellules immunitaires capables de bloquer les réactions inflammatoires (agents immuno-dépresseurs). Il est très improbable,

par contre, que l'efficacité de l'interféron sur la SP puisse être imputée à son action antivirale.

### Quels sont les effets de l'interféron $\beta$ sur la sclérose en plaques?

L'efficacité des interférons  $\alpha$  et  $\beta$  (essentiellement issus de cellules naturelles) sur la SP est testée depuis le début des années quatre-vingts. Toutes les études se sont révélées décevantes, probablement parce que les doses utilisées étaient trop faibles. Seule l'injection répétée de la substance dans le liquide céphalorachidien (par ponction lombaire) avait permis de diminuer le taux statistique des poussées.

#### L'interféron $\beta$ -1b (Betaferon®)

Il a fallu attendre 1993 et la publication d'une étude élargie, réalisée à l'aide de l'interféron  $\beta$ -1 (Betaseron) sur 372 malades SP aux Etats-Unis et au Canada, pour retrouver espoir. Cette étude comparait un groupe de personnes traitées tous les deux jours à l'aide de l'interféron  $\beta$ -1b sous la forme d'injections souscutanées de 8 millions d'UI (unités internationales), un groupe traité à l'aide de doses inférieures et un groupe recevant un placebo (substance inerte). Elle a montré que le nombre des poussées avait diminué d'environ 30% dans le premier groupe et la gravité des

poussées était réduite. De plus, dans ce groupe, la durée entre le début du traitement et l'apparition de la première poussée avait considérablement augmenté par rapport aux personnes des autres groupes (en moyenne 295 jours contre 150 jours dans le groupe-placebo).

Par contre, le handicap physique dont souffraient les personnes de ce groupe est resté à peu près égal à celui des personnes des autres groupes, même après deux et quatre ans. Il faut dire que les auteurs n'attendaient pas un effet spectaculaire de l'interféron sur le handicap, puisqu'ils avaient choisi pour leur étude des personnes atteintes d'une forme de SP évoluant uniquement par poussées, dont les séquelles ne s'ajoutent pas systématiquement les unes aux autres au cours de la maladie. C'est pourquoi les personnes appartenant au groupe-placebo ont obtenu les mêmes résultats que les personnes traitées, en n'aggravant leur handicap que de 0,2 points sur l'échelle de Kurtzke qui en compte dix. Le handicap s'étant très peu modifié dans tous les groupes, il a donc été difficile de mettre en évidence le rôle de l'interféron. Il faut dire par ailleurs que les malades et les soignants éprouvent très souvent des difficultés à expliquer ce qu'est exactement une poussée.

C'est pourquoi il était essentiel d'utiliser un paramètre plus objectif et plus facilement quantifiable. Les auteurs de l'étude se sont donc servi de la résonance magnétique nucléaire pour mesurer une fois par année la surface des foyers inflammatoires (plaques) chez les patients. En trois ans, ils ont constaté que les plaques avaient augmenté de 20% dans le groupe-placebo et qu'elles avaient, en moyenne, légèrement régressé dans le groupe des personnes qui avaient reçu les plus fortes doses d'interféron.

Ces résultats ont poussé en 1993 les autorités américaines compétentes (Food and Drug Administration) à autoriser la vente de l'interféron recombinant  $\beta$ -1b, pour soigner les formes de SP évoluant par poussées chez les personnes qui peuvent encore marcher, même avec aide. Le Betaferon® est également enregistré en Suisse depuis septembre 1995

auprès de l'office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM).

En été 1995, les résultats finals ont été publiés pour une partie des patients dont le traitement avait duré 5 ans dans le cadre de cette étude. Il a été démontré que l'effet bénéfique de ce médicament sur la fréquence des poussées dans les 3ème, 4ème et 5ème années était à peu près comparable à celui enregistré au cours des deux premières années et ce, même si par défection de cas (certains patients avaient décidé de ne pas poursuivre l'étude), les différences ne pouvaient atteindre une valeur statistique significative. Même l'effet sur les lésions, visibles à l'IRM, est resté comparable tout au long de cette étude. Pendant que la surface des lésions continuait de progresser chez les patients sous placebo, on ne pouvait pas remarquer de différence avec les valeurs du début chez les patients recevant chaque 2ème jour 8 Mio UI. Les effets secondaires, observés lors des deux premières années de l'étude, n'étaient plus aussi importants par la suite.

Les auteurs de l'étude interféron  $\beta$ -1b ont également étudié, après avoir pris connaissance des résultats de l'étude interféron  $\beta$ -1a par l'équipe de L. Jacobs, l'effet bénéfique sur le changement du degré d'invalidité (voir ci-dessous): après une période d'observation de 46 mois, 46% des patients traités par placebo contre seulement 35% des patients recevant 8 Mio UI présentaient une péjoration du degré d'incapacité, selon l'échelle de Kurtzke, d'une durée de plus de 3 mois. Cette différence n'est pas statistiquement significative, mais elle parle néanmoins en faveur de ce médicament.

**Des anticorps contre l'interférons:** 38% des patients appartenant au groupe ayant reçu 8 Mio UI ont développé des anticorps contre l'interféron. Ces anticorps sont des protéinomolécules développées par le corps en réaction à la substance injectée. Il est possible que ces protéinomolécules inhibent l'action du médicament. La méthode permettant de mesurer la présence de ces anticorps n'est malheureusement pas encore standardisée. C'est pour cette

raison qu'il n'est actuellement pas possible de mesurer le taux d'anticorps des diverses préparations à base d'interféron. Même la signification biologique de ce phénomène n'a pas pu, jusqu'à présent, être éclaircie. Il semble en effet que les anticorps contre l'interféron peuvent aussi disparaître spontanément avec le temps. Il faut toutefois constater, en tenant compte de toutes ces réserves, qu'il y a une différence concernant l'efficacité de l'interféron  $\beta$ -1b: les patients qui n'avaient pas produit d'anticorps neutralisants faisaient moins de poussées que les patients qui avaient développé ces anticorps; ces derniers se comportaient presque comme le groupe-placebo. Il est nécessaire d'approfondir ce sujet qui nous permettra de comprendre ce que signifient ces anticorps neutralisants et nous pouvons supposer que d'ici 2-3 ans les études en cours nous livreront de précieuses informations.

#### **L'interféron $\beta$ -1a (Avonex®)**

En octobre 1994, *L. Jacobs* et ses collaborateurs ont présenté à l'occasion de plusieurs congrès les résultats d'une deuxième étude très importante, réalisée sur 301 malades SP. Au vu des résultats encourageants, la commission américaine de contrôle des médicaments a admis que la substance Avonex (Biogen) soit mise sur le marché. Et cela avant même que les résultats de cette étude ne soient publiés en détail par un journal scientifique reconnu.

Dans cette étude, les malades ont reçu pendant près de deux ans l'interféron recombinant  $\beta$ -1a sous forme d'injections hebdomadaires intramusculaires (30 microgrammes ou 6 mio d'UI).

Mieux, on a pu constater pour la première fois l'action positive d'un médicament sur le handicap résiduel. Après une année, en effet, 12% seulement des personnes traitées à l'aide de l'interféron  $\beta$ -1a ont vu leur état s'aggraver d'un point sur l'échelle de Kurtzke contre 20% des personnes ayant reçu un placebo. Après deux ans, 23% des personnes du premier groupe constataient une aggravation, 36% des personnes du second groupe. Pour être considérée comme telle, l'aggravation devait

être "vérifiée" c'est à-dire durer pendant au moins six mois.

Par ailleurs, les images qui ont été réalisées à l'aide de la résonance magnétique chaque année pendant toute la durée de l'étude ont montré que le nombre des foyers actifs (délimités à l'aide d'un produit de contraste) ont nettement diminué sous l'action de l'interféron  $\beta$ -1a. Contrairement à l'étude sur l'interféron  $\beta$ -1b, il n'a malheureusement pas été possible de retrouver ces différences sans produit de contraste. Les deux études (interféron  $\beta$ -1a et  $\beta$ -1b) ont été réalisées uniquement sur des personnes atteintes d'une SP évoluant par poussées et d'un handicap relativement léger.

#### **Etude sur l'interféron $\beta$ -1a (Rebif®)**

En septembre 1997, une évaluation sur deux ans de la plus grande étude thérapeutique contrôlée réalisée jusqu'à ce jour sur *l'interféron bêta recombinant* a été présentée à l'occasion de congrès scientifiques. 560 malades SP issus de neuf pays ont été répartis de façon aléatoire en trois groupes thérapeutiques: interféron  $\beta$  recombinant (Rebif®) à raison de 22 microgrammes ( $\cong$  6 mio UI) ou de 44 microgrammes ( $\cong$  12 mio UI) ou placebo (substance inerte) trois fois par semaine en injections sous-cutanées. Dans les deux groupes traités, on a constaté une supériorité significative du médicament par rapport au placebo: diminution respectivement de 29% et 32% de la fréquence et de la gravité des poussées, et de l'intervalle avant l'apparition de la première et la deuxième poussée. Les séquelles se sont révélées aussi significativement plus rares dans les groupes traités que dans le groupe placebo (30% et 27% contre 39%). L'efficacité de l'interféron est très impressionnante quand on se réfère aux critères de l'IRM: nette diminution des nouveaux foyers inflammatoires et diminution statistiquement significative de l'ampleur des foyers. La tendance a montré de meilleurs résultats dans le groupe ayant reçu la double dose. Il est intéressant de constater que ce groupe a également fabriqué moins d'anticorps neutralisants que les autres. Le nombre de personnes ayant présenté des signes grippaux est de 59% et 56%

dans les groupes traités et de 51% dans le groupe placebo. Des réactions inflammatoires locales (point d'injection) ont été décrites chez 66% des personnes des groupes traités et chez 15% des personnes du groupe placebo. Ces résultats confirment et élargissent ceux des études précédentes. Il est toutefois quelque peu décevant de constater que la double dose ne permet pas d'obtenir une efficacité vraiment supérieure après deux ans. Ce qui n'exclut pas qu'un dosage plus élevé aurait des avantages sensibles lors d'un traitement de plus longue durée. Une analyse ultérieure a montré par ailleurs que les personnes les plus handicapées au début du traitement ont davantage profité des doubles doses que les autres. A partir de la troisième année, cette étude se déroulera en double aveugle afin de comparer l'efficacité de chaque dose (22 et 44 microgrammes, sans placebo). Nous disposerons par conséquent de résultats plus précis d'ici une année ou deux.

#### **En résumé,**

l'interféron  $\beta$  ne permet pas de guérir la sclérose en plaques, puisqu'il n'empêche pas les malades de subir de nouvelles poussées ni d'aggraver leur handicap. Les études ont montré toutefois qu'il permettait de diminuer la fréquence des poussées ainsi que l'aggravation du handicap résiduel. Cette action modérée, qui évolue sur deux ou trois ans seulement, peut sembler décevante au premier abord mais ne doit pas être négligée puisque la sclérose en plaques, qui n'est pas une maladie mortelle, peut "accompagner" la personne qui est atteinte pendant plus de trente ans.

### **Les interférons recombinants $\beta$ ont-ils des effets secondaires?**

Le traitement a été généralement bien supporté. Quelques symptômes grippaux (fièvre, fatigue et douleurs musculaires), qui ont généralement régressé ou disparu en quelques semaines, ont été cependant observés chez 76% des personnes ayant reçu l'interféron  $\beta$ -1b (56% dans le groupe placebo) et chez 61% des personnes ayant reçu l'interféron  $\beta$ -1a (40% dans le groupe placebo). Sur 51% des patients de l'étude sur

l'interféron  $\beta$ -1b qui ont présenté des symptômes pendant les trois premiers mois, seuls 4% s'en plaignaient encore dans les derniers six mois de traitement, qui a duré trois ans. Quant à l'interféron  $\beta$ -1a, il n'aurait provoqué des symptômes que sur une durée moyenne de huit jours en deux ans. D'autres effets secondaires sont apparus sous la forme de réactions inflammatoires locales (très rarement de nécroses) autour du point d'injection, et de rares et légères modifications de la formule sanguine et des tests hépatiques (indépendantes de l'injection). S'agissant d'un nouveau médicament, il est vivement recommandé aux femmes en âge de procréation de prendre toutes les mesures de prévention nécessaires.

### **L'efficacité de l'interféron sur la forme progressive de la SP**

A ce jour, l'efficacité de l'interféron  $\beta$  n'avait été démontrée que chez les personnes atteintes d'une forme évoluant par poussées, avec ou sans handicap résiduel. L'espoir d'obtenir des résultats positifs sur d'autres formes de SP, plus lentes, avec ou sans poussées, d'évolution progressive, a été réalisé au début de 1998. En effet, une grande étude sur l'interféron  $\beta$ -1b (Betaferon®) réalisée dans douze pays (32 centres en tout) avec 718 personnes atteintes d'une SP d'évolution progressive secondaire a montré une nette supériorité du Betaferon par rapport au placebo, de sorte que l'étude a pu être interrompue plus tôt que prévu. Une demande d'élargissement des indications a été déposée. On attend encore les résultats d'une étude semblable, qui a débuté aux Etats-Unis en automne 1995, et d'une étude sur l'interféron  $\beta$ -1a (Rebif®) avec 600 patients. Enfin, une petite étude en Angleterre doit démontrer, si l'interféron  $\beta$ -1a (Avonex®) a aussi des effets favorables dans la forme progressive primaire (c'est-à-dire sans poussées dès le début).

### **Des questions encore ouvertes**

La sclérose en plaques, maladie changeante et imprévisible, peut aussi être envisagée de façon positive, puisque les personnes qui en sont

atteintes vivent parfois très longtemps sans aucun traitement et sans handicap. On peut donc se demander également s'il est utile d'instaurer un tel traitement dès le début de la maladie, lorsque le diagnostic vient d'être posé. La réponse est conditionnelle: oui dans les cas où le traitement permettrait de retarder ou d'empêcher l'évolution de la maladie, non dans les cas relativement bénins où il constituerait une charge inutile pour la personne. Cette question ne peut recevoir une réponse définitive que grâce à des études et à des contrôles. Deux études de ce genre sur l'interféron  $\beta$ -1a sont en cours: en Europe avec le Rebif® et en Amérique du Nord avec l' Avonex®.

Si les résultats de l'interféron  $\beta$  ne nous donnent pas encore toutes les raisons d'être satisfaits, ils pourraient être améliorés, soit par une modification des doses thérapeutiques, soit par une association avec d'autres médicaments déjà commercialisés (comme l'azathioprine = Imurek), en cours d'introduction ou faisant encore l'objet d'études cliniques (le copolymère 1 = Copaxone ou d'autres médicaments).

En effet, la dose et le mode d'application de l'interféron (injections intramusculaires ou sous-cutanées, voire comprimés) doivent encore être clairement définis.

Par ailleurs, les résultats rapportés pour l'interféron  $\beta$ -1b (Betaferon®) reposent sur une longue période d'observation, d'autant plus que ce médicament est très certainement déjà administré à la plupart des patients.

L'étude de Jacobs et al. (interféron  $\beta$ -1a = Avonex®) a permis de démontrer une efficacité

statistique contre l'apparition de séquelles durables. L'injection intramusculaire hebdomadaire semble également provoquer moins d'effets secondaires. L'étude sur l'interféron  $\beta$ -1a (Rebif®) est la plus grande étude réalisée à ce jour et a montré pour la première fois une efficacité statistique à la fois sur la fréquence et la gravité des poussées et sur l'ensemble des critères de l'IRM. Il faut savoir cependant que les deux études ne sont pas directement comparables car elles ont fait appel à des méthodes de travail et à des patients différents.

### **Comment procéder si vous souhaitez être soigné à l'aide de l'interféron $\beta$ ?**

Il faut savoir tout d'abord que l'interféron  $\beta$  n'est indiqué que dans certaines formes de SP et qu'il ne remplace pas les autres traitements, à savoir la physiothérapie, la cortisone en cas de poussée, les autres médicaments destinés à lutter contre les troubles provoqués par la SP, etc. Les personnes qui souhaitent bénéficier de l'interféron- $\beta$  doivent tout d'abord prendre contact avec leur médecin traitant, qui peut intégrer ce type de traitement dans la prise en charge, en collaboration avec un neurologue, une policlinique ou un service hospitalier spécialisés en neurologie.

Prof. Ludwig Kappos  
Secrétaire de la Commission médicale de la SSSP  
Policlinique universitaire neurologique de Bâle

#### **Remarques**

- Vous trouverez des informations supplémentaires dans des notices séparées sur chacun des médicaments Betaferon® (interféron  $\beta$ -1b), Avonex® (interféron  $\beta$ -1a) et Rebif® (interféron  $\beta$ -1a). Elles sont disponibles à la SSSP, Secrétariat romand, Rue des Poudrières 137, 2006 Neuchâtel 6, tél. 032 / 730 64 30.
- Vous pouvez adresser toutes vos questions à votre médecin ou à la SSSP, Secrétariat romand, Rue des Poudrières 137, 2006 Neuchâtel 6, tél. 032 / 730 64 30.