N° 1229

Comparaisons entre interférons:

Pas de recette miracle universelle

La presse parle souvent d'une étude qui démontrerait que le Rebif® est beaucoup plus efficace que l'Avonex™. «Est-ce correct, ou devrais-je, en tant qu'utilisateur/trice d'Avonex™ changer maintenant de médicament?» nous demandaient ces derniers mois de nombreuses personnes atteintes de sclérose en plaques. Comme la plupart du temps, la réalité n'est pas aussi simple qu'il n'y paraît dans les médias.

Prof. Ludwig Kappos, secrétaire du Comité médical consultatif de la Société SP, directeur de la Policlinique neurologique et neurochirurgicale et de la consultation sur la sclérose en plaques, Hôpital cantonal de Bâle

L'autorisation des médicaments utilisés jusqu'à présent pour le traitement de la sclérose en plaques (trois interférons: Avonex™, Betaferon® et Rebif®), ainsi que l'acétate de glatiramère (Copaxone®) fut chaque fois soigneusement et méthodiquement fondée sur des études scientifiques – pour certaines très coûteuses –, dans lesquelles l'efficacité, mais aussi la tolérance de chacune des préparations en question étaient comparées en double aveugle à celles d'un placebo. L'efficacité de chacun de ces médicaments a en effet été ainsi démontrée sans conteste; toutefois, des comparaisons entre ces différents médicaments n'étaient possibles qu'indirectement, et sous réserve des méthodologies différentes employées dans ces études. Les résultats de diverses études, qui avaient pour but d'une part de comparer différents dosages du même médicament, et, d'autre part, de comparer aussi directement plusieurs médicaments entre eux, ont été présentés ou publiés durant ces derniers mois. Bien que les détails des études ne figurent pas encore noir sur blanc, nous en présentons ici, sous réserve, certains résultats importants:

Etude comparative italienne Betaferon® versus Avonex™ (INCOMIN)

Cette étude, présentée par le professeur Luc Durelli de Turin au dernier Congrès de la Société européenne de neurologie, était soutenue par la Société italienne de sclérose en plaques et avait pour but de comparer l'efficacité de l'Avonex™ (30 µg en une dose par semaine i.m.) à celle du Betaferon® (8 MIU un jour sur deux par voie s.c.) sur une durée de deux ans. Les résultats intermédiaires à un an de 180 des 188 patients et patientes initialement inclus dans l'étude sont déjà disponibles. Il en ressort que la survenue de poussées tendait à être moindre dans le groupe Betaferon®, que les foyers actifs et les nouveaux foyers visibles sur les examens de résonance magnétique nucléaire (RMN) effectués annuellement étaient significativement moins nombreux dans le groupe Betaferon®. L'étude n'était pas conçue en double aveugle, ce qui signifie que les patients aussi bien que les évaluateurs (neurologues) savaient qui prenait quelle préparation. En revanche, l'interprétation des clichés des examens de résonance magnétique nucléaire a été effectuée dans l'ignorance du régime thérapeutique.

Etude comparative nord-américano-européenne Rebif® – Avonex™ (EVIDENCE)

Dans cette grande étude financée par la firme Serono, le fabricant de Rebif®, furent inclus 677 patient(e)s atteints de sclérose en plaques rémittente (avec poussées) répartis de manière aléatoire soit sous Rebif® (44 µg 3 fois par semaine s.c.) soit sous Avonex™ (30 µg une fois par semaine i.m.). Les résultats ont été rapportés dans les communiqués de presse ainsi qu'oralement par

Pas de recette miracle universelle

Patricia Coyle le 22 juin lors du Congrès mondial de neurologie à Londres. Puisque l'Avonex™ était administré une fois par semaine par voie intramusculaire et le Rebif® 3 fois par semaine par voie sous-cutanée, aussi bien les patients eux-mêmes que leur neurologue traitant savaient ce qui était administré. Un ou une neurologue qui ne devait pas être informé(e) du régime thérapeutique était toutefois désigné(e) dans chaque centre pour la détermination des poussées, respectivement de l'importance des troubles neurologiques. La question de savoir si cette occultation a réellement pu être effective reste pendante. Il va de soi que l'interprétation des RMN se faisait en aveugle. A six mois, 63% des patient(e)s sous Avonex™ et 75% de ceux/celles sous Rebif® n'avaient pas fait de poussée (p= 0,022). Le nombre moyen de poussées durant les premiers six mois était significativement plus faible sous Rebif® (0,29) que sous Avonex™ (0,4). La proportion des patient(e)s sans signe d'activité de la maladie visible à la RMN parlait également en faveur de Rebif® (48% dans le groupe Rebif® et 33% dans le groupe Avonex™; p < 0,001).

Etude danoise comparant Betaferon® et Rebif®

Le Dr Nils Koch-Henriksen présenta en mars à un congrès de la Société danoise de neurologie les résultats d'une étude, qui parle plutôt contre un effet dose-réponse substantiel de l'interféron: par une procédure centralisée de demande de consentement, il fut tout d'abord demandé à tous les 428 patient(e)s souffrant de sclérose en plaques qui voulaient commencer un traitement d'interféron entre juin 1996 et octobre 1997 s'ils étaient d'accord d'être choisis aléatoirement pour recevoir l'une des deux préparations alors en vente. La plus grande partie des patient(e)s accepta cette distribution aléatoire, 125 refusèrent et reçurent du Betaferon® (8 MIU tous les 2 jours s.c.). Les autres reçurent soit du Betaferon® (8 MIU tous les 2 jours s.c.) soit du Rebif® (22 µg une fois par semaine s.c.). Après l'achèvement des 2 ans de traitement, l'incidence des poussées depuis le début du traitement était clairement réduite dans les trois groupes de 1,6 –1,4 à 0,7–0,8 / an. Il n'est pas ressorti de différence entre les 3 groupes de traitement. Le handicap provoqué par la maladie demeura essentiellement inchangé durant la période d'observation de deux ans. Dans cette recherche soutenue par la Société danoise de sclérose en plaques, les patient(e)s n'étaient pas non plus ignorants de la nature de leur traitement, de même que les médecins traitants. L'exhaustivité du recensement constitue cependant un avantage de l'étude.

Etude comparative Avonex™ 30 µg/ semaine versus Avonex™ 60 µg/ semaine intra-musculaires

Les résultats d'une étude comparative effectuée auprès de 802 patient(e)s souffrant d'une forme récurrente de sclérose en plaques comparant l'Avonex™ à dose classique (30 µg par semaine intramusculaire) à une dose d'Avonex™ de 60 µg par semaine par voie également intramusculaire furent rapportés par le professeur M. Clanet lors du Congrès de la Société européenne de neurologie de Paris. Sur une période d'observation en double aveugle de plus de trois ans, aucune différence d'efficacité n'a été trouvée, que ce soit en termes de fréquence des poussées et / ou d'atteinte persistante des fonctions neurologiques, de même que des résultats des IRM, dont l'interprétation fut effectuée par le professeur E.W. Radü et ses collaborateurs/trices de manière centralisée à Bâle pendant toute la durée de l'étude. Il découle de ceci qu'à raison d'une administration d'Avonex™ par semaine, une augmentation de la dose n'apporte pas d'avantage notable.

Que nous disent ces études? En dépit de certaines réserves liées au fait qu'une partie de ces recherches a été volontairement effectuée en double aveugle alors qu'une autre partie, à dessein, ne l'a pas été, ce qui favorise l'influence des convictions personnelles des patients incorporés et des responsables sur le résultat, les études A et B parlent pour un effet globalement meilleur et plus rapide des préparations les plus fréquemment administrées et les plus fortement dosées (Rebif®, Betaferon®) que celui de l'Avonex™ administré en une prise hebdomadaire, au moins durant la première année de traitement. Les données actuelles ne permettent pas de présumer avec une sécurité suffisante de la persistance de cet avantage après deux, trois ans ou davantage. Toujours est-il que dans l'étude danoise, la préparation de Rebif® faiblement dosée et administrée en une seule prise hebdomadaire, a produit d'aussi bons résultats que la préparation fortement dosée à laquelle elle était comparée.

Puisque chacun des médicaments – respectivement des dosages – autorisés fait preuve d'une efficacité démontrée sur l'évolution de la forme récurrente de sclérose en plaques, le choix de l'un ou l'autre d'entre eux devrait continuer à relever d'une décision individualisée consciencieusement prise à la suite d'une mise en balance, dans un travail de partenariat du patient et de son neurologue, de l'efficacité attendue et des effets indésirables.

Pour les patients qui sont jusqu'à présent bien allés sous une des thérapies, il n'y a à l'heure actuelle pas de raison d'en changer sur la base de ces résultats. Pour les patients atteints de sclérose en plaques chez lesquels une préparation d'interféron faiblement dosée a un effet thérapeutique insatisfaisant existe l'option de passer à une préparation plus fortement dosée. Toutefois ceci n'a généralement pas de sens si l'insatisfaction est due au fait que les effets indésirables du traitement se situent au premier plan. Ici, par expérience, le passage d'une préparation d'interféron à l'autre n'est guère utile.

Le neurologue O. Kahn, de Detroit, s'est prononcé lors du Congrès de la Société européenne de neurologie de Paris sur

la question de savoir ce qui se passe si une préparation d'interféron (dans ce cas l'Avonex™) est stoppée à cause d'un manque d'efficacité ou d'effets indésirables et remplacée par l'acétate de glatiramère (Copaxone®): il aurait observé une nette diminution de la proportion des poussées chez 62 patients atteints de sclérose en plaques qui avaient remplacé l'Avonex™) par la Copaxone® à cause d'une augmentation constante de la proportion des poussées. Chez 23 patients dont le traitement fut changé en raison de la présence d'effets indésirables, la proportion des poussées serait restée à un niveau bas comparable. Une confirmation de ces résultats est toutefois requise avant que des conclusions puissent en être tirées à long terme, puisque ces données n'ont pas été recueillies en double aveugle, et n'ont été rapportées que par un seul centre. ■