

développement et des cellules souches, voire dans l'oncogenèse, puisque le dérèglement de certains gènes *ephrin/Eph* semble être associé au développement de tumeurs humaines [16]. ♦

Lethal signals controlling brain size

REMERCIEMENTS

Le travail des auteurs est soutenu par le FNRS, le FRSM et la Fondation Médicale Reine Elizabeth. P.V. est chercheur qualifié au FNRS.

RÉFÉRENCES

1. Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. *Curr Opin Neurol* 2001; 14 : 151-6.
2. Depaepe V, Suarez-Gonzalez N, Dufour A, et al. Ephrin signalling controls brain size by regulating apoptosis of neural progenitors. *Nature* 2005; 435 : 1244-50.
3. Vanderhaeghen P. Un gène qui contrôle l'homonculus. *Med Sci (Paris)* 2000; 16 : 860-1.
4. Dufour A, Seibt J, Passante L, et al. Area specificity and topography of thalamocortical projections are controlled by ephrin/Eph genes. *Neuron* 2003; 39 : 453-65.
5. Kuan CY, Roth KA, Flavell RA, Rakic P. Mechanisms of programmed cell death in the developing brain. *Trends Neurosci* 2000; 23 : 291-7.
6. Bello BC, Hirth F, Gould AP. A pulse of the Drosophila Hox protein Abdominal-A schedules the end of neural proliferation via neuroblast apoptosis. *Neuron* 2003; 37 : 209-19.
7. Dorus S, Vallender EJ, Evans PD, et al. Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens*. *Cell* 2004; 119 : 1027-40.
8. Bagnard D, Vaillant C, Khuth ST, et al. Semaphorin 3A-vascular endothelial growth factor-165 balance mediates migration and apoptosis of neural progenitor cells by the recruitment of shared receptor. *J Neurosci* 2001; 21 : 3332-41.
9. Matsunaga E, Tauszig-Delamasure S, Monnier PP, et al. RGM and its receptor neogenin regulate neuronal survival. *Nat Cell Biol* 2004; 6 : 749-55.
10. Bredesen DE, Mehlen P, Rabizadeh S. Apoptosis and dependence receptors: a molecular basis for cellular addiction. *Physiol Rev* 2004; 84 : 411-30.
11. Mazelin L, Bernet A, Bonod-Bidaud C, et al. Netrin-1 controls colorectal tumorigenesis by regulating apoptosis. *Nature* 2004; 431 : 80-4.
12. Raoul C, Pettmann B, Henderson CE. Active killing of neurons during development and following stress: a role for p75(NTR) and Fas? *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10 : 111-7.
13. Campbell DS, Holt CE. Apoptotic pathway and MAPKs differentially regulate chemotropic responses of retinal growth cones. *Neuron* 2003; 37 : 939-52.
14. Geisbrecht ER, Montell DJ. A role for Drosophila IAP1-mediated caspase inhibition in Rac-dependent cell migration. *Cell* 2004; 118 : 111-25.
15. Holmberg J, Armulik A, Senti KA, et al. Ephrin-A2 reverse signaling negatively regulates neural progenitor proliferation and neurogenesis. *Genes Dev* 2005; 19 : 462-71.
16. Batlle E, Bacani J, Begthel H, et al. EphB receptor activity suppresses colorectal cancer progression. *Nature* 2005; 435 : 1126-30.

NOUVELLE

Développement d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive consécutif au traitement par le natalizumab

Christian Schmitt, Armand Bensussan

Inserm U.659, Faculté de Médecine de Créteil, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France.

christian.schmitt@im3.inserm.fr

im3.inserm.fr

armand.bensussan@im3.inserm.fr

im3.inserm.fr

des SAM (*selective adhesion-molecules*), dont le principe est donc de bloquer la migration de cellules effectrices vers les zones d'inflammation ou de manifestation auto-immune. C'est la raison de l'utilisation du natalizumab dans divers protocoles d'essais cliniques multicentriques dans la maladie de Crohn et la sclérose en plaques. Son efficacité et sa bonne tolérance laissent entrevoir un futur prometteur pour le traitement de ces maladies contre lesquelles on manque d'armes efficaces.

> Le *New England Journal of Medicine* a publié en ligne une série d'articles rapportant le développement d'une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LÉMP) chez des patients sous traitement par natalizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les intégrines α -4 [1-4]. Les trois patients rapportés à ce jour font partie de quelques 30 000 individus participant à des essais cliniques de traitement par natalizumab dans des cas de sclérose en plaques ou de maladie de Crohn.

Les intégrines α -4 (ou VLA-4, CD49d) qui sont exprimées à la surface cellulaire

en association avec les intégrines β 1 (CD29) ou les intégrines β 7, sont des molécules d'adhérence portées par les cellules du système immunitaire telles que lymphocytes T activés, lymphocytes B, monocytes, éosinophiles, basophiles, lymphocytes NK (*natural killer*) et cellules dendritiques, ainsi que par l'endothélium vasculaire dans certains organes. Ces molécules sont impliquées dans le transport sélectif (*homing*) des leucocytes vers le système nerveux central et l'intestin. Le natalizumab fait ainsi partie de cette nouvelle classe d'agents thérapeutiques que sont les inhibiteurs

de la maladie de Crohn et la sclérose en plaques. Son efficacité et sa bonne tolérance laissent entrevoir un futur prometteur pour le traitement de ces maladies contre lesquelles on manque d'armes efficaces.

La LÉMP est une maladie infectieuse opportuniste du système nerveux central, causée par le virus JC (JCV), un membre de la famille des polyomavirus. Elle touche principalement des sujets atteints de sida (environ 2 % à 6 % des personnes vivant avec le VIH, notamment celles ayant moins de 100 CD4/mm³). Elle a



également été observée chez d'autres patients immunodéprimés, sous chimiothérapie prolongée (méthotrexate, cyclophosphamide ou azathioprine), ou victimes d'insuffisance immunitaire congénitale. C'est une maladie grave du cerveau, souvent mortelle en quelques mois. Le JCV infecte de façon lytique les oligodendrocytes, provoquant une démyélinisation des zones atteintes. On estime qu'environ 80% de la population a rencontré le JCV avant l'âge adulte, celui-ci se maintient alors sous forme latente dans la moelle osseuse et les reins [5]. La LEMP n'avait jamais été rapportée chez des sujets atteints de maladie de Crohn ou de sclérose en plaques.

Quel est le rôle précis du traitement par natalizumab dans la survenue d'une LEMP ? C'est l'étude rétrospective du patient atteint de maladie de Crohn qui fournit l'élément de réponse le plus évident [3]. L'étude des échantillons de sérums prélevés entre 1999 et 2003 montre que le JCV ne devient détectable qu'à partir de mai 2003, après trois injections de natalizumab, sans autre traitement. Par la suite, la virémie a encore décuplé après deux injections supplémentaires, avant le développement de la LEMP fatale. C'est donc bien le traitement anti-intégrine α -4 qui est responsable de l'infection incontrôlée par le virus JC. Cette conclusion est confirmée par les deux autres études rapportant le développement d'une LEMP chez des patients atteints de sclérose en plaques, chez lesquels l'analyse des lésions a confirmé la présence de virus JC *in situ*. Chez ces deux patients, le natalizumab était combiné avec un traitement par interféron β 1. Face aux symptômes neurologiques, l'arrêt du traitement et l'administration de cytarabine a permis la survie de l'un des malades [2]. Il faut noter que l'effet du natalizumab met trois mois

pour disparaître (après un mois, 80 % des récepteurs α -4 des lymphocytes circulants sont encore saturés par l'anticorps), c'est également le temps qui a été nécessaire à la virémie JCV pour disparaître.

Il faut donc conclure que, chez ces trois patients, malgré un nombre normal de lymphocytes circulants (et de leurs sous-populations) et en l'absence de séropositivité VIH, le natalizumab a induit un état de déficit immunitaire fonctionnel, dû au blocage du trafic cellulaire, notamment des lymphocytes T, vers les sites d'inflammation, provoquant ainsi la réplication incontrôlée du JCV dans le système nerveux central. L'anticorps bloquant la fixation des lymphocytes exprimant les intégrines α 4 β 7 et α 4 β 1 sur leurs ligands, qui sont les récepteurs VCAM-1 (CD106) et MADCAM-1 des cellules endothéliales, empêche ces lymphocytes de franchir les parois vasculaires pour atteindre les tissus [6]. C'est ainsi que le natalizumab est très efficace dans la prévention des inflammations récurrentes chez des malades atteints de sclérose en plaques ou de maladie de Crohn [7, 8].

À la suite de ces annonces, Elan-Bio-gen a arrêté la commercialisation et les essais cliniques du natalizumab. Une analyse rétrospective sur l'ensemble des patients traités est en cours afin de définir plus précisément l'incidence des LEMP induites par le natalizumab. Des cas de LEMP ont déjà été rapportés chez des patients après greffe de moelle osseuse, traités par rituximab, un anticorps anti-lymphocytes B (anti-CD20), et sous traitement anti-TNF α chez des patients atteints de rhumatismes [9, 10]. Il apparaît clairement que tous les cas de LEMP sont associés à un état d'immunodépression. Pour autant, la réactivation du JCV et le développement

d'une LEMP sont des événements rares même dans les situations d'immunosuppression. Si le rôle du natalizumab dans la survenue des LEMP est ici clairement établi, les mécanismes qui conduisent à la réactivation d'une infection latente par le virus JC sont encore mal connus. La définition de l'ensemble des facteurs de risque sera essentielle pour identifier les sujets à risque pour ce traitement avec, en premier lieu, la standardisation d'un test sensible permettant d'identifier les patients porteurs du JCV. \diamond

Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy

RÉFÉRENCES

1. Berger JR, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab : unforeseen consequences. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 414-6.
2. Langer-Gould A, Atlas SW, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 375-81.
3. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 362-8.
4. Kleinschmidt-Demasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 369-74.
5. Dubois V, Moret H, Lafon ME, et al. JC virus genotypes in France: molecular epidemiology and potential significance for progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 213-7.
6. Von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 68-72.
7. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 24-32.
8. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005 ; 64 : 1336-42.
9. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood* 2002 ; 99 : 1486-8.
10. Imperato AK, Bingham CO 3rd, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22 : S108-14.