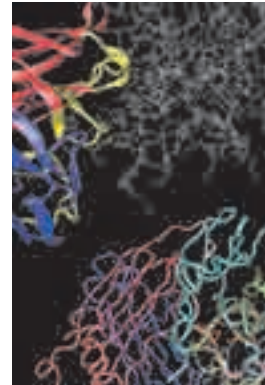


Anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques

Caroline Papeix, Catherine Lubetzki

► La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central touchant les adultes jeunes. Plusieurs immunomodulateurs ont été testés depuis une décennie dans les formes rémittentes de la maladie (c'est-à-dire les formes évoluant par poussées). Récemment, un anticorps monoclonal, le natalizumab (Tysabri®), dirigé contre l'intégrine VLA-4 qui contrôle le passage transendothélial des effecteurs de l'immunité, a suscité beaucoup d'espoir compte tenu de son efficacité, mais l'immunosuppression qu'il engendre fait aussi courir le risque de complications infectieuses opportunistes, et la survenue de plusieurs cas de leucoencéphalite multifocale progressive a incité à restreindre son utilisation aux formes rémittentes graves. Cet exemple illustre la difficulté à laquelle les médecins sont confrontés : celle de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces nouveaux biomédicaments efficaces, mais non dénués de risque, que sont les anticorps monoclonaux. ◀



C. Papeix, C. Lubetzki :
Fédération des maladies du système nerveux,
groupe hospitalier
Pitié-Salpêtrière, AP-HP,
UPMC, Paris, France.
caroline.papeix@psl.aphp.fr

d'environ 30 %. Parallèlement, dans certaines formes très inflammatoires et très agressives de SEP, un immunosuppresseur, la mitoxantrone, s'est révélé efficace, mais son utilisation reste limitée en raison d'une toxicité potentielle cardiaque et hématologique. L'efficacité de ces traitements sur la progression du handicap à moyen terme reste débattue. Cet arsenal thérapeutique s'est récemment enrichi avec l'arrivée d'un anticorps monoclonal (Acm), le natalizumab.

Le natalizumab dans la SEP, une bonne efficacité

Première cause de handicap acquis non traumatique de l'adulte jeune, la sclérose en plaques (SEP) touche environ 80 000 patients en France. C'est une maladie inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central dont la physiopathologie est encore incomplètement élucidée. La mise en évidence, à partir du milieu des années 1990, de l'efficacité de traitements immunomodulateurs (interférons β , puis acétate de glatiramer¹) a représenté une première étape décisive dans la prise en charge de la maladie. L'efficacité de ces immunomodulateurs est partielle, limitée aux formes rémittentes de la maladie (c'est-à-dire les formes évoluant par poussées) avec une réduction de la fréquence annualisée des poussées

Le natalizumab (Tysabri®) est un Acm humanisé dirigé contre la sous-unité $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$. Il agit en inhibant le passage des cellules immunocompétentes à travers la barrière hématoencéphalique. En effet, l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) exprimée à la surface des lymphocytes activés et des monocytes se lie aux molécules d'adhérence exprimées sur l'endothélium vasculaire, en particulier à VCAM (*vascular cell adhesion molecule*). En bloquant l'interaction VLA-4/VCAM, le natalizumab inhibe la fixation des lymphocytes activés sur l'endothélium et empêche ainsi leur passage à travers la barrière hématoencéphalique, et donc leur entrée dans le système nerveux central. En 2005, les résultats des études de phase III ont montré que l'administration intraveineuse de natalizumab, à raison d'une perfusion mensuelle, diminue la fréquence annualisée des poussées d'environ 60 % et réduit le nombre de nouvelles lésions actives détectées à l'IRM (imagerie par résonance

¹ L'acétate de Glatiramer est un copolymère synthétique qui agirait sur les monocytes, les cellules dendritiques, et induirait également un *shift* des lymphocytes T vers un profil de type Th2.

magnétique) d'environ 80 % par rapport au placebo [1]. Outre cet effet sur la composante « poussées » de la maladie, dont l'amplitude est nettement supérieure à celle obtenue avec l'interféron β et l'acétate de glatiramer, ces études ont également objectivé une diminution d'environ 40 % du risque d'aggravation du handicap neurologique.

Mais un risque d'infections opportunistes

Ces résultats ont suscité l'enthousiasme, mais celui-ci a été rapidement nuancé par une réserve liée au risque d'effets secondaires graves. En effet, quelques semaines après l'autorisation de mise sur le marché du natalizumab aux États-Unis, fin décembre 2005, deux cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés chez des patients inclus dans l'essai thérapeutique de phase III et recevant l'association natalizumab et (→) voir E. Rigal interféron β 1a [2] (→). Cette pathologie très sévère, et al., page 1135 liée à l'infection des oligodendrocytes par le virus JC², est considérée comme une infection opportuniste et touche essentiellement les patients immunodéprimés. Dans le cas des patients traités par le natalizumab, il est vraisemblable que la LEMP pourrait être secondaire à l'immunosuppression induite dans le système nerveux central (par déplétion des cellules immunitaires qui n'y pénètrent plus). Ces premiers cas ont conduit au retrait temporaire du médicament et à la réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Une nouvelle autorisation a été délivrée aux États-Unis puis en Europe en juin 2006, mais dans une indication plus restreinte. Le Tysabri[®] est réservé aux formes de SEP évoluant par poussées et il est prescrit soit en seconde intention après échec des traitements immunomodulateurs (échappement thérapeutique), soit en première intention dans les formes sévères de maladie. Depuis la mise sur le marché, 24 nouveaux cas de LEMP, dont 4 cas fatals, ont été rapportés chez des patients recevant du Tysabri[®]. Ce risque semble augmenter avec la durée d'exposition au produit. Selon une communication au congrès mondial de neurologie en octobre 2009, l'incidence globale en post-marketing est estimée à 0,38 cas sur 1 000 patients traités, quelle que soit la durée du traitement. Pour les patients ayant reçu plus de 12 ou 18 perfusions, l'incidence est légèrement inférieure à 1 cas sur 1 000. Chez les patients ayant reçu plus de 24 perfusions, elle est de 1,26 cas sur 1 000, c'est-à-dire du même ordre que celle constatée dans les essais cliniques. Chez les patients ayant reçu plus de 30 perfusions, l'incidence est de 1,44 cas sur 1 000. Même si ce chiffre reste faible, l'augmentation récente des cas incidents : 14 cas au printemps 2009, 24 cas à l'automne de la même année (ce qui correspond à l'augmentation du nombre des patients traités pendant plus de 2 ans) a récemment conduit les autorités de santé (*European medicines agency* : EMEA, et *Food and drug administration* : FDA) à modifier les recommandations

² Le virus JC est un virus humain de la famille des *polyomaviridae*, cette dernière comprenant le virus BK et le SV40 (*simian vacuolating virus 40*). JC a été isolé initialement en 1971 chez un patient atteint de LEMP. Le virus infecte la majorité des individus et la séroconversion se produit à l'adolescence. L'infection initiale est asymptomatique chez les patients immunocompétents et le virus persiste chez l'adulte. Il a un tropisme restreint aux cellules rénales, aux oligodendrocytes et aux astrocytes dans le système nerveux central. Chez les patients immunodéprimés il peut induire une pathologie redoutable.

concernant le Tysabri[®], en soulignant l'augmentation du risque de complication opportuniste cérébrale après deux années de traitement.

Une décision difficile pour le prescripteur

L'apparition du natalizumab a donc ouvert une nouvelle ère thérapeutique dans la SEP : des traitements plus actifs (même si il faut rester prudent sur l'efficacité à long terme, qui n'est pas encore démontrée), mais des risques plus élevés, et encore mal quantifiés [3].

En pratique, notre expérience est celle d'une très bonne efficacité de cet Acm, même s'il apparaît que certains patients sont meilleurs répondeurs que d'autres. Se pose alors une question difficile : que conseiller aux patients bons répondeurs, après deux ans de traitement par le natalizumab ? Ces patients ont reçu l'Acm, le plus souvent en seconde intention, car ils avaient une SEP très active dont le traitement échappait aux immunomodulateurs. Ils vont mieux, tolèrent habituellement bien les perfusions. Il faut certainement les informer de l'augmentation du risque encouru de maladie opportuniste cérébrale, en sachant que nous restons incertains sur la quantification de ce risque, et en sachant aussi qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de test prédictif de la survenue de LEMP. L'autre difficulté est la possibilité d'un effet rebond à l'arrêt du traitement, avec plusieurs cas rapportés de poussées très sévères après l'arrêt du Tysabri[®]. Nous sommes donc actuellement dans une évaluation bien difficile du rapport bénéfice/risque qui illustre bien cette nouvelle « donne » de la SEP.

Quelles alternatives ?

Outre le natalizumab, d'autres anticorps monoclonaux se développent dans la SEP : l'alemtuzumab (Mab-Campath[®]) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 induisant une déplétion très profonde et très prolongée des lymphocytes T et B exprimant cette molécule. Les résultats d'un essai de phase II comparant l'alemtuzumab à l'interféron β chez les patients présentant une SEP rémittente sont très positifs, avec une réduction d'environ 70 % de la fréquence des poussées chez les patients sous alemtuzumab par rapport aux patients traités par interféron β [4]. Dans cette étude, des effets secondaires préoccupants (plusieurs cas de purpura thrombopénique, dont un mortel, et de nombreux cas de dysthyroïdie) ont été rappor-

(→) voir E. Rigal et al., page 1135
(→). En outre, le risque infectieux potentiel lié à l'immunodéplétion sévère et prolongée est à prendre en compte. Deux essais de phase III sont en cours dans les formes rémittentes de SEP. La question

du rapport bénéfice/risque de l'alemtuzumab et de sa place dans la stratégie thérapeutique se posera donc, comme pour le natalizumab. D'autres anticorps monoclonaux sont dans une phase plus précoce de développement : le daclizumab (Zenapax®), Acm dirigé contre la chaîne α (CD25) du récepteur de haute affinité de l'IL-2, a été évalué dans une étude de phase II avec des résultats qui paraissent intéressants dans les formes rémittentes de la maladie. Les anti-CD20, ocrélizumab et rituximab (MabThera®), qui induisent une déplétion lymphocytaire B, sont aussi en cours d'évaluation (→). Le rituximab, évalué dans une étude de phase II, n'a pas montré d'effet dans les formes progressives de la maladie, en dehors d'un sous-groupe de patients dont l'affection restait inflammatoire [5]. En revanche, dans les formes rémittentes de la maladie, les résultats de la phase II sont positifs et les essais de phase III sont en cours. Là encore, le risque de complications, infectieuses notamment, pèsera dans l'évaluation de l'indication.

(→) voir G. Cartron et J.F. Rossi, page 1085

Conclusion

L'apparition des anticorps monoclonaux bouleverse le paysage thérapeutique de la SEP. C'est une période enthousiasmante, mais aussi une période pleine d'incertitudes. Outre la question du risque de ces traitements, qui doit faire évaluer au cas par cas leur indication, l'interrogation qui persiste est celle de leur impact sur le pronostic à long terme de la maladie (aggravation du handicap, délai de survenue de la phase secondairement progressive). En effet, même s'il est admis par (presque) tous que la démyélinisation et l'atteinte axonale sont induites par la composante inflammatoire de la maladie, il existe probablement une composante neurodégénérative, indépendante de l'inflammation, ou en tout cas impliquant des acteurs différents de l'inflammation (cellules microgliales notamment). Prévenir cette neurodégénérescence reste un défi. ♦

TIRÉS À PART

C. Papeix

SUMMARY

Monoclonal antibodies in multiple sclerosis


Multiple sclerosis is the main source of significant disability in young adults and is associated with inflammation, demyelination and neurodegeneration. Several trials in the past ten years have tested β interferons and other immunomodulators, with some success. Recently, Natalizumab (Tysabri®), a monoclonal antibody which targets the $\alpha 4$ -integrin expressed by immune effectors, thus preventing their migration from the circulation into the brain tissue, has demonstrated previously unseen efficacy in preventing relapses and disease progression in patients with remitting multiple sclerosis. However, this enthusiasm has been tempered by observed cases of opportunistic infection and especially progressive multifocal leucoencephalopathy, which led to its restricted use to a precise subgroup of patients. This example underlines the difficult evaluation of the benefit/risk ratio experienced by the practitioner with these new and often very efficient innovative therapeutics. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent avoir participé à des essais cliniques et à des colloques pour Biogen, Novartis, Sanofi-Aventis, Merck, Schering.

RÉFÉRENCES

1. Polman CH, O'Connor P, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 899-910.
2. Youssry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation for progressive multifocal leuko-encephalopathy in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 924-33.
3. Hauser SL, Johnston SC. Balancing risk and reward: the question of natalizumab. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : A7-8.
4. Coles AJ, Compston DA, Compston DA, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. CAMMS223 trial investigators. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1786-801.
5. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 460-71.



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page VI dans ce numéro de m/s

