

LES ANTICORPS MONOCLONAUX EN NEUROLOGIE

Z. JEDIDI (1), H. JEDIDI (1), G. MOONEN (2), S. BELACHEW (3)

RÉSUMÉ : Depuis leurs premiers balbutiements dans les années 1970, les thérapies par anticorps (Ac) monoclonaux ont connu un succès croissant et représentent aujourd'hui une ressource thérapeutique incontournable dans de nombreux domaines de la médecine. La neurologie ne fait pas d'exception avec l'apparition récente du natalizumab (Tysabri®), et si la plupart des Ac monoclonaux actuellement en développement en pathologie neurologique sont encore au stade expérimental, ils pourraient, dans un avenir proche, s'imposer dans le traitement de plusieurs affections tant neuromusculaires que démyélinisantes. L'introduction de nouvelles thérapeutiques s'accompagnant pratiquement toujours d'effets indésirables, il est important de les reconnaître, qu'il s'agisse des effets indésirables des Ac monoclonaux prescrits pour des affections neurologiques ou des effets indésirables neurologiques des Ac prescrits dans d'autres indications.

MOTS-CLEFS : Anticorps monoclonaux - SEP - Neuropathie - Effets secondaires - Bénéfice-risque

MONOCLONAL ANTIBODIES IN NEUROLOGY

SUMMARY : Since their inception in the 1970's, monoclonal antibody therapies became increasingly efficient and common in numerous medical conditions and their use in neurology has been boosted during the last couple of years with the rise of natalizumab (Tysabri®). Furthermore, if most monoclonal antibodies currently assessed in neurologic conditions remain considered as experimental, they may soon become first-line approved treatments in a broad range of neuromuscular and demyelinating diseases. Since the introduction of new therapies is likely to unravel specific adverse events and sui generis iatrogenic disorders, it is important to be able to recognize the side-effects of monoclonal antibodies delivered for neurological or non-neurological diseases.

KEYWORDS : Monoclonal antibodies - Multiple sclerosis - Neuropathy - Adverse events - Benefit-risk considerations

PROCÉDÉS DE FABRICATION ET NOMENCLATURE

INTRODUCTION

Les immunoglobulines constituent une vaste famille de protéines présentant la même structure de base et produites par les plasmocytes (lymphocytes B activés) lors des réponses immunitaires de type humoral. Ce squelette commun est formé de la réunion d'une portion dite «constante» (Fc) qui détermine le type de réponse immunitaire engendré -en fonction du type cellulaire qui la reconnaît- ainsi que la «classe» de l'immunoglobuline (A, D, E, G, M) et d'une portion terminale (Fv) dite «région hypervariable», responsable de la reconnaissance à haute affinité de l'antigène.

Chaque lignée de cellules B produit un seul type d'anticorps d'une seule classe; la production physiologique d'immunoglobulines est donc monoclonale.

La combinaison entre un récepteur hautement avide d'un épitope particulier et d'une portion constante déterminant diverses possibilités d'activation cellulaire, confère une très large gamme de réponses immunes qu'il est possible d'exploiter en tant qu'arme thérapeutique potentiellement illimitée.

Malgré les énormes différences structurelles des diverses cibles antigéniques des anticorps (Ac) monoclonaux, les méthodes de production de ces derniers sont fort proches, quelle que soit la structure antigénique recherchée.

Pratiquement, l'antigène visé est inoculé en totalité ou en partie à un organisme hôte, lequel va immédiatement réagir et activer la production d'une large population de cellules B hautement spécifiques. Ces cellules B seront alors isolées et placées en culture avec des cellules myélomateuses, dans des conditions permettant et favorisant leur fusion (1).

Un hybridome est ainsi produit qui possède la propriété de sécréter l'Ac souhaité en grande quantité, mais avec le potentiel de division et d'immortalité propre aux cellules néoplasiques.

Toutefois, si la région hypervariable des Ac produits par cette méthode présente les caractéristiques recherchées, la portion constante quant à elle, porte les stéréotypes antigéniques propres à l'espèce hôte utilisée (généralement des souris ou plus rarement des chevaux).

Ces molécules portent généralement le suffixe «-mab» pour «monoclonal antibody», mais peuvent porter une spécification d'espèce, comme «-mu-» pour «murin», par exemple. Dans le cas d'Ac produits par des cellules de souris, on aurait donc «-mumab» (2).

Ces stéréotypes antigéniques animaux peuvent être reconnus par le système immunitaire

(1) Etudiant en Médecine, Université de Liège.

(2) Professeur Ordinaire, (3) Chef de Clinique, Service de Neurologie, CHU de Liège.

du patient humain et provoquer la destruction pure et simple de la molécule - dans le meilleur des cas - voire des réactions anaphylactoïdes graves.

C'est la raison pour laquelle les Ac monoclonaux de nouvelle génération sont «humanisés», c'est-à-dire qu'ils sont produits par des souris transgéniques dont les Ac portent les déterminants antigéniques de l'espèce humaine dans leur portion constante.

Ceux-ci sont désignés par le suffixe «-zumab».

Une autre approche consiste à séparer les régions hypervariables des Ac murins et à les réassembler avec des portions Fc humaines. De tels Ac sont dits «chimériques» et sont désignés par le suffixe «-ximab».

Enfin, la dernière méthode, plus récente et totalement artificielle, consiste à créer une protéine produite par la fusion d'une région Fc humaine et d'un récepteur antigénique synthétique de haute affinité. Il ne s'agit donc pas à proprement parler d'un Ac, mais plutôt d'un récepteur, c'est pourquoi le suffixe «-cept» leur est associé, plutôt que «-mab». La terminologie des «-mab» et des «-cept», implique également l'utilisation d'infices en rapport avec la nature de la cible avec laquelle la molécule est sensée interagir en première intention. Les infices «tu(m)» pour tumeur, «li(m)» pour le système immunitaire, «ne(r)» pour le système nerveux ou encore «mu(l)» pour musculaire sont parmi les plus courants pour les Ac à usage neurologique.

Les premières syllabes ne répondent, quant à elles, à aucune règle de nomenclature et sont choisies pour chaque molécule par son concepteur (2).

INDICATIONS EN NEUROLOGIE

LA SCLÉROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques (SEP) représente certainement l'indication la plus reconnue d'une thérapie par Ac monoclonaux en neurologie.

Le natalizumab (Tysabri®) est un Ac monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité alpha-4 (dimérisée avec bêta-1 ou bêta-7) des récepteurs de la famille des intégrines, une protéine exprimée à la surface des lymphocytes auto-réactifs et jouant un rôle crucial dans la diapédèse de ces cellules vers le parenchyme nerveux central.

La molécule avait d'emblée suscité un immense espoir thérapeutique en raison de sa

capacité à réduire les scores d'invalidité et les signes d'activité de la maladie en RMN (3, 4), avant d'être transitoirement retirée du marché après la constatation de deux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive chez des patients traités par natalizumab dans le cadre d'une SEP.

La médication sera toutefois réintroduite, approuvée et remboursée en Belgique depuis décembre 2007, dans les formes récurrentes-rémittentes (RR) de SEP, uniquement en monothérapie et avec un risque reconnu de 0,1% de développer une leucoencéphalopathie multifocale progressive à polyomavirus JC (5).

Le natalizumab est le seul traitement de la sclérose en plaques qui ait jamais permis d'induire une «rémission» apparente de tous les paramètres cliniques et radiologiques d'activité de la SEP (stabilité de l'échelle EDSS ou Expanded Disability Status Scale, absence de nouvelles lésions, de nouvelles poussées cliniques et de plaques rehaussées par le produit de contraste en RMN) chez près de 40 % des patients, ce qui s'accompagne d'une amélioration inégalée de leur qualité de vie (6).

Il semble également que cette thérapeutique puisse, chez certains patients, assurer une amélioration de l'état neurologique (évaluée par régression d'au moins une unité sur l'échelle EDSS, confirmée trois mois plus tard) (7).

Si le natalizumab représente actuellement la seule indication approuvée de bio-thérapie immunomodulatrice dans le cadre de la sclérose en plaques, d'autres molécules sont en cours d'évaluation.

L'alemtuzumab est un Ac humanisé dirigé contre le déterminant CD-52, porté par de nombreuses cellules et en particulier par les lymphocytes B et T, les monocytes et les éosinophiles. Ce composé avait connu un certain intérêt il y a une dizaine d'années en raison de résultats encourageants sur le plan de l'imagerie chez des patients porteurs de formes secondaires progressives, mais sans réelle amélioration du pronostic en termes d'atrophie cérébrale et de morbidité (8). Des études plus récentes (9) de phase II dans les formes RR ont démontré la nette supériorité du traitement par alemtuzumab comparé à l'interféron bêta 1a à haute dose, avec cependant des effets secondaires graves chez de nombreux patients, à type de purpura thrombocytopénique dont un ayant causé une hémorragie cérébrale mortelle. Les phases III d'investigation de l'efficacité de cette médication sont actuellement en cours.

Le rituximab, un Ac chimérique dirigé contre l'antigène CD-20 et produisant une déplétion des lymphocytes B, a montré récemment dans une étude clinique en phase II une réduction de 91% des lésions rehaussées par le contraste en RMN et un taux de poussées réduit de 58% après 24 semaines d'étude (10).

Enfin, une autre molécule, *le daclizumab*, qui empêche la prolifération lymphocytaire T en bloquant une partie du récepteur à l'interleukine 2 (déterminant antigénique CD-25 porté par les lymphocytes T activés), a obtenu des résultats prometteurs dans deux études indépendantes (11-12), avec réduction tant clinique que radiologique des signes d'activité de la maladie. Ce dernier traitement est en outre particulièrement bien toléré et semble donc promis à des expérimentations portant sur un plus grand nombre de patients.

Tous ces exemples montrent l'intérêt et le rôle central que devraient bientôt jouer les Ac monoclonaux dans l'arsenal thérapeutique et devraient permettre un contrôle plus efficace de la sclérose en plaques (Tableau I).

NEUROMYÉLITE OPTIQUE (SYNDROME DE DEVIC)

Le syndrome de Devic est une maladie inflammatoire démyélinisante rare du système nerveux central entreprenant électivement le nerf optique et la moëlle épinière avec pour caractéristique pathognomonique le caractère multisegmentaire confluent des lésions médullaires.

Après avoir été longtemps confondue avec la SEP ou considérée comme une variante atypique, on sait aujourd'hui que la maladie est due à une perturbation auto-immune, avec formation d'auto-anticorps dirigés contre l'aquaporine-4 des pieds astrocytaires, contribuant au moins en

partie aux lésions de la substance blanche. Ces Ac sont dosables et représentent un élément fiable relativement spécifique et sensible parmi les critères de ce diagnostic.

L'implication pathogène potentielle d'un Ac dans cette affection a conduit à essayer un traitement ciblant les lymphocytes B, soit le rituximab chez 8 patients, dans une étude menée par Cree et al. (13) avec des résultats remarquables, dont notamment une récupération complète chez au moins un des patients, alors que les sujets n'avaient répondu à aucune thérapeutique immunomodulatrice «classique».

Ces résultats doivent être idéalement confirmés, mais en l'absence de traitement véritablement efficace et reconnu, le rituximab pourrait rapidement s'imposer comme un premier choix dans le syndrome de Devic.

MALADIES NEUROMUSCULAIRES

Les maladies neuromusculaires constituent un vaste domaine de la neurologie, très hétérogène, au sein duquel sont individualisées de nombreuses entités pathologiques auto-immunes. Divers Ac monoclonaux sont également en cours d'évaluation dans ce type de maladies.

Le rituximab aurait montré, dans une petite étude (14) sur six patients atteints de dermatomyosite et réfractaires aux traitements usuels, une efficacité remarquable avec notamment une diminution prononcée du taux sanguin de créatine kinase, une diminution des stigmates cutanés et une augmentation perceptible de la force musculaire.

La constatation d'un accroissement des taux systémiques de TNF α dans les polymyosites et dermatopolymyosites a rapidement conduit à l'essai de l'infliximab et de l'etanercept (inhibi-

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX AC MONOCLONAUX TESTÉS EN NEUROLOGIE

Nom de la molécule	Cible	Maladie	Résultats	Stade
Natalizumab	Alpha-4 intégrine	Sclérose en plaques	+++	Approuvé
Rituximab	Cd 20	Maladie de Devic	+	Expérimental, indication à établir
		Sclérose en plaques	+	Expérimental, seconde ligne
		Dermatomyosite	++	Expérimental, seconde ligne
		CIDP, MMN	++	Expérimental, seconde ligne
Alemtuzumab	Cd 52	Sclérose en plaques	+	Expérimental, seconde ligne
Daclizumab	Cd 25	Sclérose en plaques	+	Expérimental, seconde ligne
Infliximab	TNF α	Dermatomyosite	++	Expérimental, seconde ligne
Etanercept	TNF α	Dermatomyosite	++	Expérimental, seconde ligne

teurs du TNF α) utilisés notamment en rhumatologie, dans les mêmes conditions, c'est-à-dire en sus du traitement habituel. Six patients sur huit ont été notablement améliorés (15).

Des résultats encourageants ont aussi été obtenus par une biothérapie monoclonale visant les lymphocytes T, associée au méthotrexate, dans le cadre de la myosite à inclusions, mais sur un très petit nombre de patients (16).

En ce qui concerne les neuropathies périphériques auto-immunes, le traitement classique actuel consiste en l'injection d'immunoglobulines polyclonales, dans le but d'inactiver et de détruire une partie des auto-anticorps pathogènes potentiels.

Le rituximab produit un effet similaire en ciblant les cellules B, productrices d'Ac, et en réduisant leur nombre. Son usage dans cette indication semble donc potentiellement intéressant. De nombreux succès du rituximab ont été rapportés dans des séries pilotes de formes IVIg-résistantes ou IVIg-dépendantes de CIDP (polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique) et de MMN (Multifocal Motor Neuropathy) (17-19).

Ces études, de petite envergure, ont tout de même été suffisamment convaincantes pour que l'European Federation of Neurologic Societies et la Peripheral Nerve Society reconnaissent l'utilisation du rituximab comme une «bonne pratique» en cas de MMN répondant mal aux traitements usuels.

EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES DES AC MONOCLONAUX

Comme nous l'avons dit ci-dessus, l'avènement de nouvelles thérapeutiques s'accompagne bien évidemment d'effets secondaires et de perturbations iatrogènes spécifiques, en ce compris des manifestations neurologiques indésirables qui seront notre propos principal.

La caractéristique de ces manifestations est leur caractère souvent retardé, survenant à distance des administrations d'Ac (une semaine à plusieurs mois) et pouvant donc faire errer le diagnostic.

Le bécacizumab, un Ac dirigé contre le VEGF (Vascular Andothélial Growth Factor) administré dans les néoplasies coliques et rénales est responsable de plusieurs cas de leucoencéphalopathie postérieure réversible attribués aux vasospasmes et à l'hypertension artérielle qu'il peut induire (20, 21). Les patients présentent alors les signes typiques de cette affection à savoir une cécité corticale, une altération des

fonctions cognitives et des crises d'épilepsie, en relation avec des images RMN caractéristiques. Les symptômes sont toujours apparus une à deux semaines après la perfusion et à un moment où la pression artérielle est normale.

Les antagonistes du TNF α avaient d'abord été initialement considérés comme des traitements potentiels de la SEP, mais une étude de 1999 sur le lenercept (22) dut être prématurément interrompue en raison de la constatation d'un taux anormalement élevé de poussées/exacerbations déficitaires de la maladie par rapport au groupe placebo.

D'autres antagonistes du TNF α , tels l'éta-nercept (Enbrel[®]), l'adalimumab (Humira[®]) et l'infliximab (Remicade[®]) sont connus pour être responsables de névrites optiques et parfois même de pseudo-scléroses en plaques (23, 24).

Ces composés peuvent également entraîner des neuropathies démyélinisantes aiguës de type Guillain-Barré. En outre, on a rapporté de possibles cas de neuropathies axonales (25), parfois sévères, suite à l'administration d'infliximab.

Les mécanismes de ces effets secondaires sont mal connus et, en raison du délai d'apparition, il pourrait ne pas s'agir d'une toxicité directe.

Parmi les effets secondaires indirects, rappelons l'exemple des cas rares de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP, infection cérébrale par le polyoma JC virus) observés chez des patients atteints de SEP et traités par natalizumab (5).

Les effets bénéfiques et indésirables des thérapies monoclonales durent bien plus longtemps que la demi-vie pharmacologique de ces substances et les mécanismes moléculaires véritables de leur action en aval de leur cible directe restent encore largement méconnus sur le plan de l'équilibre immunitaire global dont on connaît l'extrême complexité.

Ce n'est qu'en augmentant notre connaissance fine des interactions immunes que nous pourrons mieux prédire et contrôler les manifestations indésirables de nos thérapies par Ac monoclonaux.

En attendant, il conviendra de maintenir une vigilance clinique particulièrement soutenue alors même que l'usage de ces traitements connaît un intérêt croissant.

CONCLUSION

Si la portée réelle de l'introduction en thérapeutique neurologique des Ac monoclonaux demeure encore largement sous-estimée, leur usage semble être appelé à une large diffusion

si l'on s'en réfère à l'efficacité prometteuse des expériences préliminaires.

Bien que d'autres études doivent encore être menées en ce domaine, notamment pour définir avec plus de précision les indications, les modalités d'administration, les effets indésirables, et optimiser le rapport entre les bénéfices escomptés et les risques encourus, il paraît dès à présent certain que cette classe de molécules deviendra rapidement incontournable dans de nombreuses maladies affectant le système nerveux central ou périphérique.

Il est possible, en outre, qu'à ces Ac succèdent des molécules dérivées de la chimie classique agissant sur des cibles que les «mabs» et leurs bénéfices avérés auront permis de caractériser.

Les «mabs» constituent une avancée majeure jetant les bases d'une neurologie ciblant désormais des mécanismes physiopathologiques précis car sans cesse mieux compris pour atteindre des résultats thérapeutiques d'une nouvelle dimension.

Nul n'ignorera néanmoins l'impérieuse nécessité, pour le neurologue, de savoir repérer rapidement les effets secondaires -parfois désastreux- occasionnés dans les suites d'une administration d'Ac monoclonaux pour quelque affection que ce soit, d'autant plus que ces manifestations morbides surviennent volontiers à distance du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- Mistretta VI, Cavalier E, Colette J, Chapelle JP.— Production des anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 248-252.
- Scheen AJ.— Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 244-247.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al, AFFIRM Investigators.— A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 899-910.
- Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al, AFFIRM Investigators.— MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*, 2007, **68**, 1390-1401.
- Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al.— Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 924-933.
- Havrdova H, Galetta S, Hutchinson M, et al.— Effect of natalizumab on clinical and radiological activity in multiple sclerosis : a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*, 2009, **8**, 254-260.
- Galetta SL et al.— Presented at AAN. Chicago, IL, USA 2008, April 12-19.
- Paolillo A, Coles AJ, Molyneux PD, et al.— Quantitative MRI in patients with secondary progressive MS treated with monoclonal antibody Campath 1H. *Neurology*, 1999, **53**, 751-757.
- CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al.— Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 1786-1801.
- Hauser SL, Waubant E, Arnold D, et al.— B-cell depletion with rituximab in relapsing remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 676-688.
- Rose JW, Watt HE, White AT, et al.— Treatment of multiple sclerosis with an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Ann Neurol*, 2004, **56**, 864-867.
- Bielekova B, Richert N, Howart T, et al.— Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**, 8705-8708.
- Cree BAC, Lamb S, Morgan K, et al.— An open label study on the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2005, **64**, 1270-1272.
- Levine TD.— Rituximab in the treatment of dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2005, **52**, 601-607.
- Efthimiou P, Schwartzmann S, Kagen LJ.— Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis : a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 1233-1236.
- Lindberg C, Tysberg E, Tarkowski A, et al.— Anti-T lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis. *Neurology*, 2003, **61**, 260-262.
- Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, et al.— Rituximab treatment in patients with IVIg dependant immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve*, 2007, **35**, 66-69.
- Rüegg SJ, Fuhr P, Steck AJ.— Rituximab stabilizes multifocal motor polyneuropathy increasingly less responsive to IVIg. *Neurology*, 2004, **63**, 2178-2179.
- Goldfarb AR, Weimer LH, Brannagan TH.— Rituximab treatment of an IgM monoclonal autonomic and sensory neuropathy. *Muscle Nerve*, 2005, **31**, 510-515.
- Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR.— Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol*, 2006, **63**, 1475-1478.
- Glusker P, Recht L, Lane B.— Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 980-981.
- Lenercept Multiple Sclerosis Study Group.— TNF neutralization in MS. *Neurology*, 1999, **53**, 457-465.
- Chung JH, Van stavern GP, Frohman LP, et al.— Adalimumab-associated optic neuritis. *J Neurol Sci*, 2006, **244**, 133-136.
- Tanno M, Nakamura I, Kobayashi S, et al.— New onset demyelination induced by infliximab therapy in two rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*, 2006, **25**, 929-933.
- Singer OC, Otto B, Steinmetz H, et al.— Acute neuropathy with multiple conduction blocks after TNF α monoclonal antibody therapy. *Neurology*, 2004, **63**, 1754.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G. Moonen, Service de Neurologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.