

Chapitre 6

Mécanismes d'actions des biothérapies dans la SEP

R. Bernard-Valnet, D. Brassat

Depuis le début de l'utilisation des immunothérapies, il y a 20 ans, la prise en charge de la SEP a connu une véritable révolution. Ces thérapies dont le nombre augmente graduellement permettent aujourd'hui de poursuivre l'objectif d'une absence d'activité de la maladie, clinique et radiologique, chez chaque patient. On distingue aujourd'hui plusieurs classes de traitements : les traitements de première ligne, d'une efficacité limitée, vont avoir un impact large sur le système immunitaire et impactent majoritairement la prolifération et la sénescence des cellules immunes ; les traitements de seconde intention, d'une efficacité supérieure, vont eux avoir une action plus ciblée et permettent de bloquer certaines voies d'activation et de migration de populations clés dans la pathogénèse de la SEP ; pour finir, les molécules de dernière intention vont remanier les réponses immunes en induisant une déplétion profonde du système immunitaire et la réinstauration d'une tolérance immunitaire. L'utilisation de ces différentes thérapies a permis *a priori* et *a posteriori* une compréhension plus fine des mécanismes immuns sous-tendant, en périphérie et au sein du système nerveux central, la SEP.

Tableau 6.1. Biothérapies de la sclérose en plaques.

Nom	Nom commercial	Mode d'action principal
Natalizumab	Tysabri®	Anti- α 4 intégrine, Prévient la migration des LT et LB dans le SNC.
Fingolimod	Gylenia®	Agoniste récepteur S1P, induit une immunodépression périphérique en séquestrant une part des populations lymphocytaires au sein des organes lymphoïdes.

Nom	Nom commercial	Mode d'action principal
Daclizumab	Zynbrite®	Anti-CD25, induit une expansion des cellules NK CD56bright, régulatrices, et inhibe l'activation des LT.
Ocrelizumab	Ocrevus®	Anti-CD20, Déplétion large des lymphocytes B circulants y compris certaines populations pro-inflammatoires.
Alemtuzumab	Lemtrada®	Anti-CD52, Déplétion des lymphocytes B et T en ciblant la protéine de surface CD52.
Cladribine	Mavenclad®	Analogue nucléosidique, Induit l'apoptose des LB et LT CD4+.
Cellules souches hématopoïétiques	-	Déplète le système immunitaire adaptatif (polychimiothérapie) en entier et expansion d'un nouveau répertoire tolérrogène à partir de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

6.1. Révolution des thérapies ciblées

Natalizumab (Tysabri®)

Le natalizumab (Tysabri®, Biogen) est le premier anticorps monoclonal développé dans la SEP. Il repose sur l'importance démontrée par l'équipe du Pr. Steinmann (Stanford University) de l'intégrine α 4 β 1 (VLA-4, *Very Late Antigen 4*) pour la migration des lymphocytes T CD4⁺ au sein

du système immunitaire [1]. Le natalizumab, dirigé contre la sous-unité $\alpha 4$ (CD49d), permet une réduction significative de l'activité clinico-radiologique et de la progression du handicap dans les formes rémittentes de SEP [2].

VLA-4 est exprimé par une large variété de cellules immunes, incluant les lymphocytes T, les lymphocytes B, cellules NK, macrophages et une partie des polynucléaires. Le natalizumab permet de bloquer l'interaction entre VLA-4 et son ligand, situé à la surface de la barrière hémato-encéphalique, VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*), altérant ainsi la capacité de transmigration des lymphocytes et de cellules mononuclées au sein du système nerveux central [3]. Les lymphocytes T de patients SEP traités par le natalizumab étaient alors incapables de franchir la barrière hémato-encéphalique dans un modèle *in vitro*. De manière consistante, les patients traités par natalizumab présentaient un nombre absolu de leucocytes au sein du LCR profondément diminué comparé aux patients SEP non traités mais également comparé à des sujets sains. Cette diminution affectait préférentiellement les lymphocytes T CD4⁺ mais les lymphocytes T CD8⁺ étaient également réduits [4]. Il semble en effet, que l' $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) puisse être aussi impliqué dans la transmigration vers le SNC des lymphocytes T CD8⁺ et des lymphocytes B [5,6]. Cette action sur trois populations clés dans la pathogénèse de la SEP explique probablement l'efficacité sans précédent du natalizumab.

Il semble néanmoins que les lymphocytes T, notamment T_H17, possèdent d'autres voies de migration, via MCAM (*Myeloma Cell Adhesion Molecule*), permettant d'expliquer, partiellement au moins, l'absence d'efficacité chez certains patients [7].

Si le natalizumab semble particulièrement efficace pour réduire la migration des sous types immunitaires participants à la pathogénèse de la SEP, il semble aussi bloquer certaines cellules indispensables à l'immuno-surveillance du système nerveux central. Ainsi de nombreux cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive ont été rapportés sous natalizumab. La leucoencéphalopathie multifocale progressive est liée à la réactivation, au sein du parenchyme cérébral, du JC (John Cunningham) Polyomavirus conduisant

à une infection lytique des oligodendrocytes. Ce phénomène connu initialement chez les patients au stade SIDA est un des enjeux majeurs de l'usage des biothérapies dans la SEP mais également dans de nombreuses pathologies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde) ou néoplasiques (lymphome, leucémie lymphoïde chronique...). Il est probable que les lymphocytes T CD8⁺ mémoires, importants dans l'immunosurveillance du cerveau et le contrôle de la réplication virale, soient particulièrement affectés par le natalizumab [8-10]. Il semblerait également que la capacité de présentation antigénique, notamment par les cellules dendritiques, au sein des espaces cérébraux périvasculaires soit affectée réduisant ainsi la capacité du système immunitaire de monter des réponses antivirales au sein du SNC.

La restauration de l'immunité suite à ces cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive, permise par les plasmaphères, entraîne dans la majorité des cas un syndrome de reconstitution immunitaire. Ce syndrome est lié à l'entrée massive au sein du SNC de leucocytes et notamment de lymphocytes CD8⁺CCR5⁺. C'est la raison pour laquelle le Maraviroc, un anti-CCR5 utilisé en pathologie infectieuse, a été testé pour la prise en charge de ce syndrome de reconstitution. Son efficacité reste cependant débattue [6].

Fingolimod (Gylenia®)

Développé dans un premier temps dans la prévention des rejets dans les suites d'une transplantation, le Fingolimod (Gylenia®, Novartis, aussi connu sous la dénomination FTY720) vise à prévenir les rechutes de SEP en piégeant les lymphocytes au sein des organes lymphoïdes secondaires. En effet, le Fingolimod est un agoniste des récepteurs couplés aux protéines G, SIP (Sphingosine-1-Phosphate ; SIP₁, SIP₂, SIP₃, SIP₄, SIP₅), présent à la surface des lymphocytes et dont le ligand, la sphingosine (SIP), est présent majoritairement au sein du sérum et de la lymphe. Dans des conditions normales, le gradient de SIP permet la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques [11]. Le Fingolimod va quant à lui induire une internalisation du récepteur SIP₁ et

la séquestration des lymphocytes au sein des ganglions lymphatiques [12].

Les patients traités par Fingolimod présentent une profonde lymphopénie. Cette immunodépression permet de réduire l'activité de la SEP sans induire une majoration substantielle du risque infectieux [13]. En effet, le Fingolimod ne semble pas affecter ni le nombre ni les fonctions des lymphocytes T effecteurs mémoires clés dans la réponse antimicrobienne. Les lymphocytes T effecteurs mémoires n'expriment pas le marqueur CCR7 nécessaire à la recirculation dans les ganglions prévenant ainsi leur rétention au sein des organes lymphoïdes secondaires [14]. À l'opposé, le Fingolimod permet une réduction drastique du nombre de lymphocytes T naïfs (CCR7⁺CD45RA⁻) et centraux mémoires (CCR7⁺CD45RA⁺) dans le sang circulant, notamment certaines populations d'importance dans la pathogénèse de la SEP telles que les lymphocytes CD4⁺ T_H17 [15]. Le Fingolimod semble aussi avoir un impact sur les lymphocytes à différentes étapes de leur migration. Ainsi *in vitro* les lymphocytes T CD8⁺ des patients traités par Fingolimod avaient une capacité réduite à migrer en réponse aux chimiokines CXCL12 et CCL2, deux chemoattractant clés dans l'inflammation. En effet, les lymphocytes T CD8⁺ de ces patients présentaient des taux diminués de CCR2 (le récepteur de CCL2) [16]. Pour finir, le Fingolimod semble avoir un impact sur les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique en réduisant leur perméabilité [17].

Au-delà de son impact sur les lymphocytes, il semble que le Fingolimod puisse avoir des effets directs sur les cellules résidentes du système nerveux central telles que les astrocytes, la microglie, les oligodendrocytes ou les neurones. Ainsi le Fingolimod a la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'agir sur les récepteurs S1P situés à la surface de ces différents types cellulaires. Cela qui pourrait participer à un processus de neuro-régénération au sein des lésions de sclérose en plaques. *In vitro*, le Fingolimod est capable de promouvoir la survie et la croissance à la fois des oligodendrocytes matures et de leurs progéniteurs [18,19]. Les données de la littérature sont néanmoins contradictoires sur ce point. En effet, s'il apparaît que le Fingolimod

peut augmenter la maturation des progéniteurs oligodendrocytaires, certains travaux indiquent un impact négatif du Fingolimod sur la migration de ces progéniteurs et la remyélinisation axonale. Il semble néanmoins que le Fingolimod puisse réduire la cicatrice gliale, liée à toute lésion inflammatoire mais néfaste pour le processus de régénération, via une action sur les astrocytes responsables de l'astrogliose. La signalisation via les récepteurs S1P est également importante pour la fonction normale des neurones. Il est cependant difficile de déterminer avec précision l'impact du Fingolimod sur les cellules neuronales [20]. Si le Fingolimod semble avoir un potentiel effet neuro-protecteur, il faut cependant relativiser celui-ci. En effet, il a récemment démontré que le Fingolimod est inefficace dans les formes progressives de SEP dans lesquelles les processus dégénératifs sont considérés comme prépondérants [21].

Daclizumab (Zynbrite®)

Le Daclizumab (Zynbrite®, Biogen/Abbvie Biotherapeutics) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la chaîne α du récepteur à l'IL-2 (IL-2R α ou CD25), inhibant ainsi la signalisation médiée par cette cytokine clé dans la survie et la prolifération des lymphocytes T. Utilisé en premier lieu dans la prévention du rejet en transplantation rénale, le Daclizumab a maintenant démontré son efficacité dans la SEP [22,23] et l'uvéite postérieure [24].

L'IL-2 est majoritairement produit par les lymphocytes T CD4⁺ activés et dans une moindre proportion par les lymphocytes T CD8⁺. Cette cytokine est impliquée dans la survie et l'expansion des lymphocytes T préalablement activés par un antigène [25]. Cependant, de façon surprenante les souris déficientes pour l'IL-2 ou son récepteur développent une auto-immunité massive liée à un défaut de maturation au sein du thymus des lymphocytes T régulateur (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺). Ainsi des polymorphismes du gène codant pour le récepteur de l'IL-2 ont été associés à la SEP et d'autres pathologies auto-immunes [26].

La connaissance de la structure du récepteur à l'IL-2 permet la compréhension du mécanisme du Daclizumab. Le récepteur de l'IL-2 existe sous deux formes fonctionnelles :

- une forme d'affinité intermédiaire pour l'IL-2 et composée des sous-unités β et γ . Cette forme est exprimée constitutivement à des niveaux faibles à la surface des lymphocytes T naïfs et à des niveaux élevés à la surface des cellules *Natural Killer* (NK) CD56^{bright} [27] ;
- le récepteur de haute-affinité est quant à lui composé des chaînes γ , β et α (CD25) et exprimé sur les lymphocytes activés et les lymphocytes T régulateurs. La fixation du Daclizumab sur la l'IL-2R α entraîne l'internalisation du récepteur et sa dégradation [28].

Les lymphocytes NK CD56^{bright}, considérés comme régulateurs, constituent la population majoritaire dans les ganglions lymphatiques et le LCR [29,30]. Des études chez l'animal ont démontré leur capacité à limiter la neuro-inflammation, via la suppression des lymphocytes T activés, notamment les lymphocytes T_H17 [27,31]. Dans les études princeps, on observait une expansion des cellules NK CD56^{bright} sous Daclizumab chez les patients SEP. Cette expansion était corrélée positivement à la réponse thérapeutique et négativement à la charge lésionnelle en séquences T2 à l'IRM [32]. Cette expansion est permise par l'augmentation relative de l'IL-2 disponible pour les récepteurs d'affinité intermédiaire, exprimée par les lymphocytes CD56^{bright}, liée au blocage du récepteur de l'IL-2 de haute affinité par l'anti-CD25.

In vitro, le Daclizumab inhibe fortement la prolifération et la production de cytokines par les lymphocytes T effecteurs [33]. Néanmoins cet effet semble limité chez les patients atteints de SEP. En effet, la réduction des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ était modeste (5-10 %) et leur prolifération/production de cytokines peu affectée après restimulation *ex vivo*.

Un point d'inquiétude est l'effet du Daclizumab sur les lymphocytes T régulateurs (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺). En effet, après l'introduction du Daclizumab on observe chez les patients une chute de près de 50 % du nombre de lymphocytes T régulateurs circulants. Cependant la

magnitude de cette baisse des lymphocytes T régulateurs n'était pas associée à l'activité inflammatoire de la maladie car les cellules restantes conservent leurs capacités suppressives grâce à la signalisation via le récepteur IL-2R $\beta\gamma$ (affinité intermédiaire) [34,35]. On peut également souligner que dans une étude testant le Daclizumab en oncologie, la baisse de lymphocytes T régulateurs et leur reprogrammation vers un phénotype inflammatoire permettaient d'augmenter la réponse antitumorale sans induire d'auto-immunité [36].

Malgré des données initialement rassurantes, des cas, rares mais dramatiques, d'hépatites, d'encéphalites et de méningo-encéphalites ont amené à une suspension de l'utilisation du Daclizumab. Les investigations qui seront probablement menées par Biogen/Abbvie et l'agence européenne du médicament (EMA) devraient permettre de mieux comprendre ces événements inflammatoires et peut-être d'envisager le retour de cette molécule dans l'arsenal thérapeutique de la SEP.

Rituximab/Ocrelizumab (Mabthera®/Ocrevus®)

L'ocrelizumab (Ocrevus®, Roche) est un anticorps humanisé dirigé contre le CD20 développé dans la prise en charge de la SEP suite aux résultats prometteurs du rituximab (un anti-CD20 chimérique). Le marqueur CD20 est majoritairement retrouvé à la surface des lymphocytes B matures, des lymphocytes B mémoires et des plasmablastes. Il n'est cependant pas exprimé par des plasmocytes courts et longs survivants, permettant ainsi d'expliquer le maintien, en général, des taux d'immunoglobulines chez les patients traités [37].

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal de type IgG4 permettant une déplétion rapide par des mécanismes cytotoxiques majoritairement cellulaires et dans une moindre mesure médiés par le complément. Cette déplétion induit une réduction drastique et durable des lymphocytes B circulants qui mettent jusqu'à deux ans pour revenir à un niveau normal [38].

L'efficacité de l'ocrelizumab dans les formes rémittentes et dans une moindre mesure dans les

formes progressives s'explique par le rôle central, longtemps ignoré, que jouent les lymphocytes B dans la pathogénèse de la SEP. En effet, comme décrit précédemment les lymphocytes B jouent un rôle pro-inflammatoire par la production de cytokines, la présentation d'antigènes aux lymphocytes T et la production d'anticorps. Il semble également qu'ils puissent avoir un rôle de régulation dans certaines situations.

L'ocrelizumab ne semble pas affecter la composante humorale au sein du SNC des patients SEP. En effet, les traitements dirigés contre le CD20 ne modifient pas les niveaux de synthèse intrathécale d'immunoglobulines, révélée par les bandes oligoclonales [39]. Cela renforce l'idée que la contribution des lymphocytes B dans la SEP passe par des mécanismes indépendants de la production d'anticorps.

Une hypothèse repose sur l'idée que des lymphocytes B pro-inflammatoires, anormalement activés chez les patients non traités, permettent de renforcer des réponses immunes délétères. Ainsi, la déplétion des lymphocytes B diminuait l'amplitude des réponses T_H1 et T_H17 mais également celle des réponses pro-inflammatoires des cellules myéloïdes en périphérie [40,41]. Cette activation est médiée par la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le GM-CSF et le TNF α . Ainsi, le traitement par Rituximab diminuait le nombre de lymphocytes T au sein du LCR des patients SEP [39], indiquant le rôle des lymphocytes B dans l'activation et la transmigration des lymphocytes T au sein du SNC. Par ailleurs les anticorps anti-CD20 permettent la déplétion, chez les patients SEP, d'une population pro-inflammatoire de lymphocytes T exprimant le CD20 à des taux intermédiaires [42]. Pour finir, il semble que la déplétion des lymphocytes B aboutisse à l'augmentation périphérique des lymphocytes T régulateurs [43].

Au-delà du bénéfice lié à la déplétion des lymphocytes B, une étude suggère un bénéfice rémanent malgré la reconstitution des lymphocytes B. Il semble ainsi que les lymphocytes B réémergents après la déplétion sont majoritairement des cellules naïves qui expriment dans de plus grandes proportions des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 [41].

Les limitations possibles pour le rituximab/ocrelizumab dans la SEP pourraient être liées à l'aspect compartimentalisé d'une part de la réponse B au sein du SNC. En effet, les lymphocytes B forment des follicules lymphoïdes ectopiques au sein des méninges et du parenchyme cérébral. L'utilisation du Rituximab en intrathécal n'a malheureusement pas réussi à combattre cet écueil. En effet, l'essai mené par l'équipe du Dr. Bielekova ne permettait pas une déplétion suffisante des lymphocytes B pour des raisons liées au micro-environnement particulier du SNC [44].

6.2. Immunosuppression et reconstitution immunitaire

Cladribine (Mavenclad®)

La Cladribine (Mavenclad®, Merck) est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. Son utilisation comme immunothérapie repose sur la démonstration que la déficience en adénosine désaminase, causant une accumulation en désoxyadénosine, aboutit à une profonde lymphopénie et immunodéficiences [1]. En effet, l'accumulation de la Cladribine, préférentiellement dans les lymphocytes B et T, impacte la synthèse et la réparation de l'ADN dans les cellules en division et quiescentes aboutissant à une mort cellulaire par apoptose. La Cladribine induit donc à une déplétion profonde et durable (jusqu'à 12 mois) des lymphocytes circulants [2].

L'efficacité (essai CLARITY) de la Cladribine dans la SEP rémittente semble liée à la déplétion de populations clés de la pathogénèse de la SEP [3,4]. Ainsi dans la SEP, l'administration de Cladribine semble affecter majoritairement les lymphocytes B (réduction 70-90 %) avec une repopulation lente. Certains auteurs suggèrent que l'effet de la Cladribine puisse être médié par cette déplétion des lymphocytes B. Il faut rappeler ici que la Cladribine a été développée