

## Groupe d'études et de recherche sur le médicament : les anticorps monoclonaux

• • • **GERMED Anticorps monoclonaux** • • •  
Bernard Rouveix

■ **La tolérance de greffe peut être améliorée en intervenant au niveau des molécules d'adhérence ICAM-1/LFA-1.** La tolérance, chez la souris CH3/HEJ, de greffes cutanées allogéniques provenant de la souris B10.BR non histocompatible, peut être prolongée par l'exposition préalable des animaux receveurs à l'antigène administré par, et seulement par, la veine porte. La même administration par la veine latérale de la queue est dénuée d'effet. Un traitement simultané de ciclosporine A rend la tolérance de la greffe définitive chez 70 % des animaux.

Cette tolérance semble être en relation avec la déplétion sélective et/ou l'induction d'une anergie des cellules T réactives. Cette dernière trouverait son explication dans le fait que les cellules présentatrices de l'antigène au niveau du foie activent préférentiellement les cellules Th2 sécrétrices de l'IL4 et de l'IL10, plutôt que les cellules Th1 sécrétrices de l'IL2, cytokine responsable du rejet des greffes. A l'inverse, l'IL10 pourrait jouer un rôle clé dans la régulation négative de l'expansion de l'activation des cellules Th1.

En effet, lorsque l'immunisation pré-transplantation est effectuée par la veine latérale de la queue, l'association avec un anticorps monoclonal dirigé contre des molécules d'adhé-

rence (le couple LFA-1/ICAM-1), la tolérance de la greffe prolonge à nouveau. Or ces molécules d'adhérence seraient seulement portées à la surface des cellules présentatrices de l'antigène spléniques (et non hépatiques) et interviendraient dans l'activation des Th1. De surcroît, l'administration aux souris greffées de l'anticorps monoclonal anti-IL10 (et non l'anticorps anti-INF $\gamma$  ou anti-IL4) supprime la tolérance induite par voie portale. Enfin, le dosage *ex vivo* des lymphokines produites montre que le rejet de la greffe est corrélé à l'activation des Th2.

Ces résultats montrent que la tolérance de la greffe peut être améliorée en intervenant au niveau des signaux de reconnaissance spécifique de la cellule présentatrice de l'antigène : l'activation isolée des cellules Th2 inhibe secondairement les cellules Th1 par l'intermédiaire de l'IL10, ce qui bloque la sécrétion de l'IL2 et favorise la survie de la greffe à long terme.

[Gorcznski RM, Wojcik D. *J Immunol* 1994 ; 152 : 2011-9.]

■ **L'administration simultanée d'anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur CD2 et son ligand, la molécule CD48, rend la tolérance des allogreffes définitive.**

L'induction de la tolérance de greffe peut être obtenue en utilisant l'association d'une paire d'anticorps monoclonaux tels que anti-CD4 et anti-CD8, anti-CD2 et anti-CD3 ou anti-CD11a/CD18 et CD54. L'association d'anticorps monoclonaux dirigés contre un récepteur et son ligand présente le double intérêt de bloquer la cellule présentatrice de l'antigène et le lymphocyte T, ou l'interaction avec des ligands non encore identifiés.

Dernièrement, un nouveau ligand pour le récepteur CD2 humain, le CD59, a été identifié à côté du ligand plus classique CD58 (LFA-3). L'équivalent murin du CD59 est le CD48. Le récepteur CD2 est impliqué dans les phénomènes d'adhérence et de transduction du signal, et l'anticorps monoclonal anti-CD2 bloque les réactions de l'immunité à médiation cellulaire et prolonge la survie des greffes allogéniques.

La récente mise au point de l'anticorps monoclonal anti-CD48 a permis, en l'administrant simultanément avec l'anti-CD2, d'obtenir la tolérance définitive d'une greffe du cœur de souris allogénique. Cet effet est lié à l'inhibition de l'activation et de la coopération des lymphocytes T cytotoxiques.

Ces résultats suggèrent que l'antagonisme complet d'un récepteur et de

••• **GERMED Anticorps monoclonaux** •••

son ligand naturel avec un couple d'anticorps monoclonaux suffit à inhiber les effets stimulants d'autres corécepteurs et pourrait avoir d'importantes répercussions dans le traitement du rejet de greffe.

[Qin L, *et al. J Exp Med* 1994; 17a: 341-6.]

■ **Réduction de la resténose corona-rienne après angioplastie : résultats à six mois d'un anticorps monoclonal dirigé contre la glycoprotéine intégrine IIb/IIIa plaquettaire.** La resténose après angioplastie corona-rienne survient chez un tiers des patients environ dans les six mois qui suivent l'intervention. La cause principale est l'altération des parois vasculaires par le matériel d'angioplastie et la formation thrombotique qui en résulte. A ce jour, aucun traitement incluant l'aspirine et l'héparine ne s'est montré efficace. D'où l'intérêt de cette étude clinique évaluant l'effet de fragment Fab de l'anticorps monoclonal C7E3 dirigé contre la glycoprotéine IIb/IIIa intégrine, récepteur impliqué dans l'agrégation plaquettaire.

Un total de 2 099 malades, atteints d'angine de poitrine instable, d'infarctus récent ou évolutif et de sténose visible à l'angiographie, fut réparti en trois groupes. Ces malades furent traités, soit par une administration bolus (0,25 mg/kg) de C7E3 dix minutes avant l'intervention, suivie d'une perfusion de 10 µg/min pendant 12 heures (n =

708) ; soit par un bolus de C7E3 suivi d'une perfusion placebo (n = 695) ; soit par un bolus placebo et une perfusion placebo (n = 696). Les sujets furent suivis en double aveugle pendant six mois afin d'apprécier le besoin de nouvelle angioplastie ou d'intervention corona-rienne et le nombre d'événements d'ischémie. Trente jours après l'intervention, 12,8 % des malades traités entièrement par placebo eurent un accident ischémique majeur contre 8,3 % des malades traités par bolus et perfusion d'anticorps, soit une réduction de 35 % (p = 0,008). A six mois, l'écart entre taux d'accident ischémique et revascularisation dans ces deux groupes était de 8,1 % (31,1 % contre 27 % ; réduction de 23 %, p = 0,001). Cet effet favorable à long terme était lié à un moindre recours à la chirurgie ou à une nouvelle angioplastie chez les patients tolérant bien leur première angioplastie. Concernant les malades traités par bolus d'anticorps puis perfusion de placebo, il n'existe qu'une tendance favorable sans différence significative avec les malades traités par placebo.

De nombreuses études de pharmacologie clinique restent encore à faire, telle que celle établissant le rapport dose-effet. Néanmoins, ces résultats prometteurs doivent être étendus à d'autres groupes de patients moins à risque.

[The EPIC Investigators. *N Engl J Med* 1994; 330 : 956-61.]

■ **Action anti-inflammatoire d'un anticorps monoclonal murin anti-PECAM-1 (CD31).** La molécule 1 d'adhérence plaquette/cellule endothéliale (PECAM-1/CD31) fait partie de la superfamille des immunoglobulines et est exprimée à la surface des plaquettes et de la plupart des leucocytes humains. PECAM-1 est nécessaire à la migration des monocytes et des neutrophiles à travers une couche de cellules endothéliales humaines en culture au repos ou activées par une cytokine. L'effet anti-inflammatoire de cette molécule d'adhérence a été évalué en utilisant le modèle murin de la péritonite qui s'apparente à une inflammation aiguë.

Un anticorps monoclonal anti-PECAM-1 murin (la similitude entre PECAM-1 murin et humain est de 79 %), administré à dose faible (50 µg/souris) par voie veineuse 4 h avant l'injection intra-péritonéale de thioglycollate, bloque pendant 48 heures la migration leucocytaire dans la cavité péritonéale. Cette inhibition est particulièrement évidente vis-à-vis des neutrophiles. Un anticorps monoclonal témoin tel qu'un anti-CD18 murin est dénué d'action. L'inhibition de la migration cellulaire n'est pas due à une neutropénie ou une séquestration tissulaire des neutrophiles, mais plutôt à un blocage de la traversée des veines mésentériques. En effet, les cellules sont retrouvées accolées à la surface luminale des vaisseaux.

[Boger S, *et al. J Exp Med* 1994; 179 : 1059-64.]