

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

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

Coordonateur : Pierre Galanaud
Nouvelles brèves préparées par Bernard Rouveix

■ Rémission persistante de l'angéite systémique à l'aide d'un anticorps monoclonal.

L'administration d'un anticorps monoclonal humanisé anti-CDW52 lymphocytaire (CAMPATH-1H) en association, soit avec un anticorps de rat IgG2b4 (YNB46.1) interférant avec la fonction du CD4, soit avec un anticorps monoclonal humanisé anti-CD4 (hIgG1CD4) a été effectuée, en ouvert, chez quatre patients atteints d'une angéite systémique auto-immune rebelle à tout traitement [1]. Une déplétion en CD4 a été observée chez les quatre sujets. Elle s'est prolongée durant un an chez trois sujets et plus de trois ans et demi chez le quatrième. La recherche d'anticorps bloquants et d'anti-idiotypes par ELISA double capture est restée négative, sauf chez un patient traité uniquement par le CAMPATH-1H qui développa une réponse anti-idiotype anti-CAMPATH-1H atteignant une concentration de 120 µg/ml. Ces observations accordent un rôle prépondérant au lymphocyte T dans l'étiopathogénie de l'angéite systémique, rôle encore disputé par le lymphocyte B et ses produits. Elles suggèrent, en outre, que l'administration isolée d'un anticorps monoclonal humanisé reste capable d'induire une réponse anti-idiotype, alors que celle-ci pourrait être évitée par l'administration simultanée de deux anticorps. [1. Lockwood CM *et al.* *Lancet* 1993 ; 341 : 1620-2.]

■ Anticorps humanisés.

Pour parer aux inconvénients de l'administration clinique des anticorps monoclonaux d'origine murine (tels que demi-vie brève, production d'anticorps bloquants, faible pourcentage d'anticorps susceptibles de stimuler les fonctions immunes effectrices), l'« humanisation » de ces anticorps monoclonaux s'est récemment développée en transplantant les sites de liaison à l'antigène d'origine murine à une partie constante d'origine humaine [1]. Chaque exon, codant pour un domaine donné des chaînes variables, lourdes et légères, est cloné à partir de l'ARNm d'un hybridome murin de cellules B à l'aide de la technique PCR. Ainsi l'immunogénicité de ces chimères s'en trouve réduite alors que les fonctions effectrices restent conservées. Une technique plus récente fait appel aux régions déterminantes complémentaires (CDR). Les anticorps humanisés ont une demi-vie supérieure à 75 heures et les réactions d'immunogénicité, dont est surtout responsable la partie constante, sont évitées. Plusieurs types d'anticorps monoclonaux ont été humanisés (anti-CDW52, anti-CD4, anti-IL-2I, anti-Tac) et utilisés chez des patients atteints de tumeurs, d'angéite systémique, ou lors de greffes de moelle allogénique. Il reste à démontrer que l'effet de ces anticorps monoclonaux est conservé lors d'administration de longue durée. [1. Winter G *et al.* *Immunol Today* 1993 ; 14 : 243-6.]

■ Anticorps monoclonaux anti-intégrine α4 et colite inflammatoire aiguë.

Les facteurs d'adhérence cellulaire et

intercellulaire sont exprimés au niveau de l'endothélium vasculaire lors des poussées de certains processus inflammatoires. C'est ainsi que l'expression de la sélectine E (ou molécule-1 d'adhérence des leucocytes endothéliaux) et celle de l'ICAM1 (molécule-1 d'adhérence intracellulaire) sont stimulées au niveau des foyers inflammatoires des patients atteints d'inflammation aiguë de l'intestin. Ce phénomène participerait à l'exacerbation de la symptomatologie de l'affection. Des observations identiques ont été réalisées chez un singe du Nouveau Monde, le *Cotton-top tamarin* (CTT), atteint spontanément de colite aiguë et chronique ressemblant à la maladie de Crohn. Ces animaux ont fait l'objet d'une étude contrôlée avec placebo [1]. L'administration successive de deux anticorps monoclonaux antisélectine E (BB11 et EH8) aboutit à leur fixation sélective à la surface des cellules vasculaires. Néanmoins, après 10 jours de traitement, l'intensité des manifestations de la colite n'était diminuée que légèrement par rapport aux animaux contrôles. En revanche, le traitement avec des anticorps monoclonaux anti-intégrine α4 (HP1/2) spécifiques du VLA4 (*very late antigen 4*) ou contre-récepteur à la surface du leucocyte, améliorait la colite aiguë de manière significative. Ces résultats soulignent l'importance des molécules d'adhérence dans les phénomènes cellulaires et membranaires impliqués dans l'inflammation aiguë de l'intestin. Ils ouvrent la voie, en outre, à une nouvelle approche thérapeutique.

[1. Podolsky DK *et al.* *J Clin Invest* 1993 ; 92 : 372-80.]