

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 21.01.93.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 22.07.94 Bulletin 94/29.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : PASTEUR MERIEUX Sérums et
Vaccins société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : Alberici Gilles, Caudrelier Pierre,
Houmant Maryvonne, Le Mauff Brigitte et Soullillou
Jean-Paul.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Lemoine et Bernasconi.

⑤④ Utilisation d'anticorps monoclonaux anti-LFA-1 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir le
rejet des greffes d'organes solides et médicaments obtenus.

⑤⑦ Le médicament comprend à titre de principe actif au
moins un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule
LFA-1 humaine en solution aqueuse isotonique pour perfu-
sion et au moins un agent de stabilisation tel que le tris (hy-
droxyméthyl) aminométhane et le Tween 80. Pour une so-
lution d'1 litre, le médicament peut comprendre de 0,1 à 10
g, notamment 1 g environ d'anticorps monoclonal, et de 0,1
à 10 g, notamment 2,4 g de tris (hydroxyméthyle) amino-
méthane ou analogue et de 0,1 à 10, et notamment 2 pour
dix mille de Tween 80.

FR 2 700 471 - A1



1/

La présente invention concerne l'utilisation d'anticorps monoclonaux pour la préparation d'un médicament pour la prévention du rejet des greffes d'organes solides, des médicaments les comprenant et un kit médical pour
5 assurer cette prévention. Par organes solides, on entend notamment le rein, le coeur, les poumons, le foie, la peau ainsi que des glandes endocrines telles que les glandes pituitaires, la thyroïde, le pancréas, et des suspensions cellulaires extraits de ceux-ci (par exemple ilôts de
10 Langerhans), etc.

La dernière décennie a vu une amélioration des résultats des transplantations d'organes, notamment de reins, se traduisant par une amélioration de la survie des patients et des greffons. Avant 1981, l'utilisation
15 d'Azathioprine (AZA) et de Prednisone (P) constituait l'immunosuppression prophylactique de base en matière de transplantation rénale, malgré un taux relativement faible de survie du greffon. L'apparition de la Cyclosporine A (CsA) a permis d'améliorer significativement la survie des
20 greffons, approximativement de 90 % à un an (in "Annual Report of United Network for Organ Sharing" 1989, UNOS Eds. Richmond - J.M. Cecka et al., The UNOS scientific renal

transplant registry, In "Clinical transplants" 1989 : 1-8
UCLA Eds. Los Angeles) avec une survie prolongée des
patients (environ 95 % sur un an), mais avec comme
contrepartie des problèmes de toxicité non négligeables. On
5 a également inclus des anticorps antilymphocytaires
polyclonaux et monoclonaux dans des protocoles de
prophylaxie et de traitement curatif de rejet.

On a pu montrer de faibles taux de rejet précoce
des greffons par un traitement en deux temps comprenant
10 initialement l'utilisation d'anticorps polyclonaux
antilymphocytaires puis de CsA à titre d'immunosuppresseur
principal de maintenance (A.J. Richardson et al.,
Transplant Internat 1990 ; 3 : 26-31 - B.G. Sommer et
al., Transplantation 1987 ; 43 : 85-90).

15 L'arrivée des anticorps monoclonaux (mAb) à
spécificité déterminée a permis d'envisager une action plus
précise en termes d'induction d'immunosuppression et de
traitement des épisodes de rejet. Jusqu'à présent, seul
l'anticorps OKT3 (mAb anti-CD3) a reçu une autorisation de
20 mise sur le marché pour le traitement curatif des épisodes
de rejet de greffe rénale (Orthoclone OKT[®]3, Product
Information, Physicians' Desk Reference, 43ème Edition
(Medical Economics Company Inc., N.J. Oradell, 1989, pages
1500-1501). On ne dispose cependant que de peu de preuves
25 de son efficacité pour la prévention des rejets de greffe
de rein (en combinaison avec une immunosuppression
chimique). Pour l'instant, aucun anticorps monoclonal n'a
été reconnu pour cette indication.

La molécule LFA-1 (molécule de fonction
30 lymphocytaire) appartient au complexe d'adhésion
lymphocytaire (CD11/CD18) qui intervient dans les
phénomènes d'adhésion cellulaire et de communication

intercellulaire et qui accroît notamment les interactions entre lymphocytes auxiliaires et leurs cellules cibles. Cette famille de produits inclut les molécules Mac1, LFA-1 et Gp150,95 qui présentent une chaîne bêta commune de 95 kD et se distinguent les unes des autres par leur chaîne alpha. La protéine LFA-1 ou CD11a est un antigène de 180 kD présent à la surface des cellules de moelle osseuse (lignées leucocytaires), des lymphocytes T, des cellules NK, des polynucléaires et des macrophages/monocytes. In vitro, des anticorps monoclonaux dirigés contre LFA-1 inhibent la plupart des activités des cellules T.

L'anticorps anti-LFA-1 a été utilisé chez l'enfant pour la transplantation de moelle osseuse HLA incompatible (A. Fischer et al., Lancet 1986 ; ii, (8515) : 1058-1061 - N. Perez et al., Bone Marrow Transplant 1989 ; 4 : 379-384). Les anticorps anti-LFA-1 ont également été utilisés chez des patients leucémiques adultes pour prévenir un rejet de greffe de moelle osseuse à HLA et déplétée en cellules T (D. Maraninchi et al., Bone Marrow Transplant 1989 ; 4 : 147-150). Ils ont également été utilisés pour traiter 10 patients présentant une réaction aiguë du greffon contre l'hôte résistant aux traitements par les stéroïdes (A.M. Stoppa et al., Transplant Int. 1991 ; 4 : 3-7).

En matière de transplantation rénale, les anticorps monoclonaux anti-LFA-1 ont été utilisés chez sept patients pour traiter le rejet de greffe aigu (B. Le Mauff et al., Transplantation 1991 ; 52, (2) : 291-296). Il s'agit de l'anticorps monoclonal dénommé 25.3. La tolérance était bonne chez les six patients qui ont reçu plus d'une administration de cet anticorps. Des infections ont été rapportées chez deux patients. Cependant, un seul patient,

probablement celui faisant l'épisode de rejet le plus faible, a recouvré sa fonction avant rejet et un traitement de secours a dû être mis en oeuvre chez cinq d'entre eux. En conclusion cet anticorps a été considéré comme
5 inefficace contre le rejet aigu survenant au décours des greffes de rein.

Des anticorps monoclonaux dirigés contre ICAM-1, le ligand naturel de LFA-1, ont permis de prévenir le rejet de greffe de rein chez des primates (B.A. Cosimi et al.
10 Leukocyte Adhesion Molecules 1989 : 274).

La demanderesse a maintenant trouvé qu'il était possible de prévenir le rejet des greffes d'organes solides, tels que le rein, par l'administration d'anticorps monoclonal dirigé contre la molécule LFA-1 (CD11a) humaine.

15 La présente invention a donc pour objet l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre la molécule LFA-1 humaine pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir le rejet de greffes d'organes solides, notamment le rein. Les anticorps monoclonaux sont de
20 préférence dirigés contre la chaîne alpha de la molécule LFA-1.

Par anticorps dans le sens de la présente invention on entend les anticorps humains, non humains, par exemple murins, humanisés, chimériques, recombinants, ou
25 autres, ainsi que les dérivés d'anticorps, fragments, etc... Tous ces anticorps, y compris les dérivés, peuvent être préparés par les méthodes classiques.

On peut caractériser notamment les anticorps monoclonaux utiles dans l'invention par le fait qu'ils
30 réagissent avec :

- 60 % environ des cellules sanguines;
- les lymphocytes T et B, les monocytes, les

macrophages et les polymorphonucléaires ;

- 60 % environ des thymocytes ;
- des lignées de cellules T (par exemple lignées MOLT-4, HPB-ALL et CEM) ;
- 5 - la lignée KG1, isolée à partir d'une leucémie myéloïde aiguë.

Les anticorps monoclonaux selon l'invention ont pour objectif de bloquer la molécule LFA-1 et de réduire ainsi les interactions intercellulaires. L'anticorps monoclonal doit inhiber l'adhésion et les fonctions effectrices des cellules T et des cellules NK.

Outre les propriétés de liaison définies ci-dessus avec les différentes classes cellulaires, les anticorps monoclonaux selon l'invention ont avantageusement tout ou
15 partie des propriétés suivantes :

- inhibition de la réaction lymphocytaire mixte et partiellement des proliférations induites par la phytohémagglutinine (PHA) ;
- inhibition de la cytotoxicité T-dépendante et de
20 la cytotoxicité NK ;
- altération du pouvoir d'adhésion des polynucléaires sur le verre ;
- absence de réaction avec la membrane des leucocytes d'enfants souffrant d'une immunodéficiéce congénitale en récepteur LFA-1 CR3 et complexe Gp 150,95 ;
25 - inhibition de la fixation de la composante C3bi du complément sur son récepteur CR3 ;
- inhibition de l'activité productrice d'anticorps des cellules T helper spécifiques de l'antigène ;
- 30 - inhibition partielle de la prolifération des cellules T induite par l'antigène.

De préférence, l'anticorps monoclonal sera une

IgG1 de souris et notamment l'anticorps 25.3 déposé auprès de la collection ECACC sous la référence 92/20309.

5 L'anticorps monoclonal destiné à prévenir le rejet de greffes d'organes solides chez un receveur est de préférence administré à raison d'environ 1 à 50 mg/jour, notamment d'environ 20 mg/jour ; de préférence sur une période allant de 1 à 30 j., notamment de 3 à 14 ; de préférence par perfusion, notamment de l'ordre de 30 min.

10 L'invention a également pour objet un médicament comprenant à titre de principe actif au moins un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule LFA-1 humaine en solution à 1 mg/ml environ dans un véhicule approprié.

15 L'invention a également pour objet un médicament comprenant à titre de principe actif au moins un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule LFA-1 humaine en solution aqueuse isotonique pour perfusion et des agents de stabilisation tels que le tris (hydroxyméthyl) aminométhane et le Tween 80.

20 De préférence, pour une solution d'un litre, le médicament en solution comprend de 0,1 à 10 g, notamment 1 g, environ, d'anticorps monoclonal, et de 0,1 à 10 g, notamment 2,4 g, environ, de tris (hydroxyméthyl) aminométhane ou analogue, et de 0,1 à 10 pour dix mille de Tween 80, notamment 2 pour dix mille.

25 Les médicaments selon l'invention comprennent de préférence un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne alpha de la molécule LFA-1 et plus particulièrement un anticorps monoclonal tel que défini ci-dessus.

30 L'invention a également pour objet un médicament, notamment pour la prévention du rejet des greffes d'organes solides, notamment le rein, caractérisé en ce qu'il comprend, en quantités thérapeutiquement efficaces, un

anticorps monoclonal anti LFA-1, tel que défini ci-dessus et au moins un autre anticorps, de préférence monoclonal, dirigé contre une molécule d'adhésion, telle que, par exemple, LFA-1, CD2, LFA-3, ICAM-1, CD4.

5 L'invention a encore pour objet un kit destiné à l'administration simultanée, séparée ou étalée dans le temps, en vue de la prévention des rejets de greffes d'organes solides, comprenant :

10 - un médicament dont le principe actif est au moins un anticorps dirigé contre la molécule anti-LFA-1, de préférence un anticorps monoclonal du type décrit ci-dessus,

15 - et au moins un autre composé actif en matière de prévention du rejet des greffes d'organes, notamment choisi parmi les composés suivants :

- . la Cyclosporine A,
 - . la Figimycine,
 - . l' Azathioprine,
 - . un stéroïde, tel que la Prednisone ou un
- 20 corticostéroïde équivalent.

L'invention a encore pour objet un procédé pour la prévention du rejet des greffes d'organes solides tels que le rein, dans lequel on administre au moins un anticorps monoclonal anti-LFA-1 tel que décrit ci-dessus et

25 éventuellement au moins un autre agent choisi parmi ceux du kit ci-dessus. De préférence, l'anticorps monoclonal est administré à raison de 1 à 50 mg/jour, notamment d'environ 20 mg/jour ; de préférence sur une période allant de 1 à 30 jours, notamment de 3 à 14, de préférence par perfusion,

30 notamment de l'ordre de 30 min.

L'invention va être maintenant décrite plus en détail à l'aide d'un mode de réalisation de l'invention.

On prépare des flacons de 5 ml d'anticorps 25.3 en concentration de 1 mg/ml :

- anticorps..... 5 mg,
- tris (hydroxyméthyl) aminométhane..... 12,1 mg,
- 5 - NaCl..... 43,5 mg,
- Tween 80..... 1 mg
- Eau pour injection qs..... 5 ml,

Dans les 12 heures qui suivent la greffe, on administre par perfusion de 30 minutes 20 mg d'anticorps.

- 10 Les autres administrations se suivront par exemple à 24 heures d'intervalle à raison de 20 mg/jour.

Des traitements immunosuppresseurs peuvent y être associés :

- Cyclosporine A (SANDIMMUM®) : à raison de 8 à 15 10 mg/kg/jour par voie orale à partir du 9ème jour après la greffe ; en une à deux administrations par jour pendant une durée indéterminée ; ou par voie intraveineuse à raison de 2 à 4 mg/kg/jour.

- Azathioprine (Imurel®) : à raison de 2 mg/kg/j à 20 partir du jour de la greffe, par voie orale ou intraveineuse, pour une dose totale de 25 mg ; administration en une fois ; la dose journalière peut aller de 2 à 2,5 mg/kg.

- Stéroïdes : à raison de 1 mg/kg/j de Prednisone 25 ou d'un corticostéroïde équivalent, aux jours 1 à 5, par voie orale ; à partir du 6ème jour, on diminue la dose tous les 5 jours de 10 mg, puis arrêt total au 45ème jour.

Des traitements divers peuvent être associés si besoin est ; par exemple :

- 30 - antifongique oral tel qu'amphotéricine B (Fungizone®) à raison de 1,5 mg/jour pendant un mois,
- antibiotique tel que Sulfaméthoxazole-

Triméthoprim (Bactrim®) à raison de 800 mg/jour pendant 3 mois,

- traitement contre la fièvre : par exemple paracétamol par voie orale à raison de 650 mg, selon les
5 besoins,

- traitement contre le prurit à l'aide d'un antihistaminique tel que la diphénhydramine à raison de 50 mg par voie orale, selon les besoins.

**Expérience clinique en prophylaxie du rejet de greffe de
10 rein.**

Un essai clinique de phase II, monocentrique, ouvert, non randomisé, est réalisé chez dix patients devant subir une 1ère transplantation rénale.

Le premier patient a été inclus le 25 mai 1992, et
15 le dernier (n° 10) le 28 août 1992. Tous les patients ont été suivis trois mois post-greffe.

Les cinq premiers patients (patients 1 à 5) ont reçu 20 mg/jour d'anticorps anti-LFA1 25.3 pendant 10 jours. Au vu des résultats cliniques et biologiques obtenus
20 dans ce premier groupe, les cinq patients suivants (patients 6 à 10) ont reçu 15 mg/jour.

Critères d'inclusion.

Première greffe de rein de cadavre, receveur entre 18 et 60 ans, donneur entre 10 et 60 ans, durée d'ischémie
25 froide < 48 h, et obtention d'un consentement de participation signé.

Protocole de traitement utilisé.

L'anticorps est perfusé par voie intraveineuse sur une durée de 30 minutes, des jours J1 (jour de la
30 transplantation) à J10.

Par rapport au protocole standard de triple thérapie utilisé habituellement dans le centre,

l'introduction de la cyclosporine est retardée au 9ème jour post-transplantation afin d'atteindre les taux résiduels recommandés lors de l'interruption de l'anti-LFA1 (à J10). L'azathioprine est administrée à la dose de 2 mg/kg/jour à partir de J1. Les stéroïdes sont administrés à la dose de 1 mg/kg/jour de J1 à 5, puis réduits de 10 mg tous les 5 jours à partir de J6 et interrompu à J45 post-transplantation.

Caractéristiques des patients.

10 D'une manière générale, les deux groupes étudiés (20 mg vs 15 mg) sont comparables en âge moyen lors de la greffe (38 ans vs 43 ans), taille (176 vs 166 cm), et poids (64 kg vs 61), durée moyenne de dialyse (20 mois vs 7 mois, un patient du groupe 20 mg n'était pas dialysé au moment de la transplantation), et nombre de transfusions de pré-greffe (au minimum 1 à 4 transfusions pour tous les patients).

Dans 7 cas sur 10, la pathologie initiale est une glomérulonéphrite.

20 Tolérance aux injections

La tolérance immédiate aux injections est excellente : tous les patients ont reçu la totalité du traitement. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes (20 ou 15 mg) en terme de tolérance à l'injection d'anti-LFA-1.

Tolérance biologique : la moitié des patients s'est immunisée contre l'anticorps mais l'immunisation est toujours survenue après le dernier jour de traitement (entre J12 et J30).

Evolution clinique - Tableau résumé

Nombre de patients		5	5
Anti-LFA1 (mg/jour)*10 jours		20	15
Suivi moyen (Jours)		90	90
Arrêt de traitement		0	0
Immunisation	à J15	3/5	0/5
	à J30	3/5	2/5
Episodes de rejet	avant J10	0	0
	de J10 à J30	0	0
	de J30 à J90	1	3
	(nb de patient)	(1)	(2)
Episodes Infectieux		0	3
			(2 CMV; 1 Candidose)
Créatinémie (micromol/l)			
moyenne $\pm$ s.e.m (n=5)	J1	545 $\pm$ 221	516 $\pm$ 137
	J30	148 $\pm$ 20	229 $\pm$ 109
	J90	167 $\pm$ 48	186 $\pm$ 118

Tous les patients sont en vie et ont une greffe fonctionnelle à 3 mois post-greffe.

Aucun épisode de rejet sous traitement anti-LFA1 n'a été observé. Trois patients ont présenté au moins un
5 épisode de rejet (entre le premier et le deuxième mois). Ces épisodes de rejet ont tous été résolus par des traitements conventionnels.

Deux patients ont présenté une infection à Cytomégalo virus après un mois de greffe. Ces épisodes
10 infectieux ont été résolus au bout de trois semaines.

Le suivi biologique de l'étude a comporté l'étude de plusieurs paramètres.

La mesure des taux d'anticorps circulants a été effectuée par un test immunoenzymatique détectant les
15 immunoglobulines (Ig) de souris dans le sérum en référence à une courbe étalon de 25.3 purifié. Les deux groupes 20 et 15 mg présentent des taux élevés de 25.3 circulants atteignant en moyenne 12 et 10 $\mu\text{g/ml}$ à la fin du traitement. La différence entre les deux groupes n'est pas
20 statistiquement significative, et le 25.3 est encore détectable dans les deux groupes à J14, voire J20 pour certains patients.

L'anticorps n'entraîne pas de modification majeure du nombre de cellules circulantes, il n'est donc pas
25 déplétant. Par contre les cellules circulantes et en particulier les lymphocytes et les monocytes sont recouverts de 25.3 de façon saturante. En effet, lorsque les cellules des patients sont étudiées en cytofluorométrie, le marquage obtenu avec un anticorps
30 anti-souris couplé à la fluorescéine est de même intensité avec ou sans marquage préalable in vitro avec une quantité saturante de 25.3 (20 $\mu\text{g/mg}$). Cette saturation s'observe

encore à J14 pour 3/5 des patients du groupe I et pour tous les patients du groupe II.

La présence de l'anticorps circulant et la saturation des cellules s'accompagne d'un blocage fonctionnel des cellules mis en évidence au niveau des capacités d'adhésion des lymphocytes T. Il est connu que les molécules LFA1/ICAM-1 sont impliquées dans l'adhésion hétérotypique des lymphocytes T à des cellules cibles lymphoblastoïdes B.

Il a donc été mis au point un test d'adhésion entre les lymphocytes T du sang circulant et une lignée B (Daudi). Les lymphocytes sont isolés par ficoll, puis marqués avec un anti-CD3 couplé à la phycoérythrine (7µg/ml) et la lignée B est marquée en immunofluorescence indirecte avec un anticorps monoclonal anti-Daudi, puis un anticorps anti-souris couplé à la fluorescéine. Les cellules reprises en milieu PRMI sont mises en présence dans un rapport 1:1 (cellules mononuclées : Daudi) et incubées soit à 4°C, soit à 37°C (avec et sans addition de 25.3, 15 µg/ml). La réaction est arrêtée par addition de 2 volumes de milieu froid et les cellules sont conservées à 4°C jusqu'à l'analyse en cytométrie dans les 2h qui suivent. Lors de l'analyse, on mesure parmi les cellules CD3+ celles qui sont doublement positives. Ces événements doublement positifs correspondent à des conjugués T-Daudi comme le confirme l'augmentation apparente de taille (x2 ou x3) des cellules CD3+ "doublement" marquées. Le nombre de conjugués correspond au pourcentage de conjugués obtenus à 37°C, moins le pourcentage obtenu en présence de 25.3 à 15 µg/ml.

Les résultats obtenus avec les cellules des patients sont exprimés sous la forme d'un index d'adhésion,

c'est-à-dire rapportés aux valeurs obtenues dans la même expérience avec des cellules de sujets témoins (donneurs sains de façon à normaliser les variations inter-essais).

5 Dans les deux groupes de patients, l'index d'adhésion est complètement effondré pendant le traitement, puis remonte progressivement entre J20 et J30. Un seul patient, du groupe I, a récupéré une adhésion normale à J15 et présente par ailleurs une immunisation importante contre le 25.3, avec présence d'anticorps anti-idiotypes. La
10 récupération des capacités d'adhésion est en fait contemporaine de la désaturation des cellules circulantes.

On a aussi, au cours du traitement, analysé l'expression de la molécule LFA1 sur les lymphocytes des patients par cytofluorométrie. On a pu observer une
15 diminution de l'intensité de fluorescence du CD11a révélé par le 25.3, pouvant atteindre 50 %, et ce dans les deux groupes. Cette modulation commence dès la première injection mais est plus importante entre J10 et J15. Elle s'accompagne d'une diminution tout à fait parallèle de
20 l'expression du CD18, c'est-à-dire de la chaîne B de la molécule LFA1.

En résumé le 25.3 est un anticorps non déplétant qui, aux doses utilisées, sature les cellules circulantes et ainsi entraîne un blocage des capacités d'adhésion
25 lymphocytaire LFA-dépendantes. Le traitement s'accompagne d'une modulation de l'expression cellulaire de la molécule LFA1. Il est capable d'induire une réponse anticorps souvent assez faible mais parfois (1cas/10 dans cette étude) importante, après la période de traitement, avec
30 présence d'anti-idiotypes.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre la molécule LFA-1 humaine pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir le rejet des greffes d'organes solides.

5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'anticorps monoclonal est dirigé contre la chaîne alpha de la molécule LFA-1.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'anticorps monoclonal réagit avec :

- 10 - 60 % environ des cellules sanguines ;
 - les lymphocytes T et B, les monocytes, les
 macrophages et les polymorphonucléaires ;
 - 60 % environ des thymocytes ;
 - des lignées de cellules T ;
15 - la lignée KG1.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'anticorps monoclonal est une IgG1 de souris.

20 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'anticorps monoclonal est l'anticorps 25.3 déposé auprès de la collection ECACC sous la référence 92/20309.

25 6. Utilisation d'un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule LFA-1 selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir le rejet des greffes d'organes solides chez un receveur auquel le médicament est administré à raison d'environ 1 à 50 mg d'anticorps/jour, notamment d'environ 20 mg/jour.

7. Utilisation selon la revendication 6 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir le rejet des greffes d'organes chez un receveur auquel le médicament est administré sur une période allant de 1 à 30 jours, 5 notamment de 3 à 14 jours.

8. Utilisation selon la revendication 6 ou 7, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir le rejet des greffes d'organes solides chez un receveur auquel le médicament est administré par perfusion, notamment de 10 l'ordre de 30 min.

9. Médicament comprenant à titre de principe actif au moins un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule LFA-1 humaine en solution à 1 mg/ml environ dans un véhicule approprié.

15 10. Médicament comprenant à titre de principe actif au moins un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule LFA-1 humaine en solution aqueuse isotonique pour perfusion et au moins un agent de stabilisation tel que le tris (hydroxyméthyl) aminométhane et le Tween 80.

20 11. Médicament selon la revendication 10, caractérisé en ce que, pour une solution d'1 litre, il comprend de 0,1 à 10 g, notamment 1 g environ d'anticorps monoclonal, et de 0,1 à 10 g, notamment 2,4 g de tris (hydroxyméthyle) aminométhane ou analogue et de 0,1 à 10, 25 et notamment 2 pour dix mille de Tween 80.

12. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend, en quantités thérapeutiquement efficaces, un anti-corps monoclonal anti LFA-1 et au moins un autre anticorps dirigé contre une molécule d'adhésion.

30 13. Médicament selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que l'anticorps monoclonal est dirigé contre la chaîne alpha de la molécule

LFA-1.

14. Médicament selon l'une quelconque des revendications 9 à 13, caractérisé en ce que l'anticorps monoclonal réagit avec :

- 60 % environ des cellules sanguines ;
- 5 - les lymphocytes T et B, les monocytes, les macrophages et les polymorphonucléaires ;
- 60 % environ des thymocytes ;
- des lignées de cellules T ;
- la lignée KG1.

10 15. Médicament selon l'une quelconque des revendications 9 à 14, caractérisé en ce que l'anticorps monoclonal est une IgG1 de souris.

15 16. Médicament selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'anticorps monoclonal est l'anticorps 25.3 déposé auprès de la collection ECACC sous la référence 92/20309.

20 17. Kit pour l'administration simultanée, séparée ou étalée dans le temps, en vue de la prévention des rejets de greffes d'organes solides, comprenant un médicament dont le principe actif est au moins un anticorps dirigé contre la molécule LFA-1 humaine et au moins un autre composé actif en matière de prévention contre le rejet des greffes d'organes.

25 18. Kit selon la revendication 17, caractérisé en ce que le ou les autres composés actifs sont choisis parmi le groupe constitué par la Cyclosporine A, l'Azathioprine, les stéroïdes tels que la Prednisone.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

PRELIMINAIRE

N° d'enregistrement
national

FR 9300584

FA 481640

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	TRANSPLANTATION vol. 52, no. 2, Août 1991, BALTIMORE MD, ÉTATS-UNIS pages 291 - 296 B. LE MAUFF ET AL. 'Effect of anti-LFA1 (CD11a) monoclonal antibodies in acute rejection in human kidney transplantation.' * abrégé *	1-11, 13-16
X	--- TRANSPLANTATION vol. 53, no. 4, 1992, BALTIMORE MD, ÉTATS-UNIS pages 840 - 849 P. BERLIN ET AL. 'Monoclonal antibodies against human T cell adhesion molecules. Modulation of immune function in nonhuman primates.' * abrégé *	1-17
X	--- JOURNAL OF IMMUNOLOGY vol. 144, no. 12, 15 Juin 1990, BALTIMORE MD, ÉTATS-UNIS pages 4604 - 4612 A. COSIMI ET AL. 'In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD54) in nonhuman primates with renal allografts.' * abrégé *	1-11, 13-16
X	--- M. ISOBE, In:Proceedings of the International Congress of Immunology, Budapest, Aug. 23-28, 1992 (Ed. Hungarian Soc. for Immunol.), Springer, Berlin, 1992 * page 554, abrégé W-90-19 *	1-17
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche 20 SEPTEMBRE 1993		Examineur NOOIJ F.J.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		