



@AtulPathak31

Atul.pathak@chpg.mc

Anticorps monoclonaux et risque en Cardiologie

Professeur Atul PATHAK MD, PhD.

Monaco

Princess Grace Hospital



GRACE-PENN
MEDICINE



Le Cardiologue et les AC monoclonaux: une histoire ancienne

Premier FAB issu d'un anticorps monoclonal, l'abciximab, est utilisé depuis 1994 (REOPRO®).

Un autre FAB, d'origine polyclonale, dirigé contre la digoxine (Digifab®) est utilisé depuis 1976 pour les intoxications grave à la digitaline.

Les anti PCSK9

Les AC monoclonaux et les EI cardiovasculaires

Anti TNF alpha et IC

Anti HER2 et IC

Anti VEGF et HTA

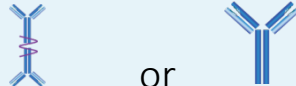




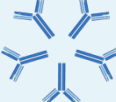
Pour comprendre le risque
il faut comprendre ce qu'est un
AC monoclonal

mAb thérapeutique versus médicament classique

| | Points communs | Différences |
|---------------------------------|---|--|
| Développement | Ce sont des médicaments | |
| Voie d'administration | | Parentérale |
| Utilisation Clinique | Interactions médicamenteuses Effets indésirables | Immunogénicité Immunotoxicité |
| Pharmacocinétique | Variabilité inter individuelle | ADME et sources de variabilités Absorption lente (SC, IM) Demi vie très longue |
| Relation concentration / effet | Variabilité inter individuelle | Mécanismes d'actions Sources de variabilité |
| Etude de pharmacologie clinique | | Technique analytique Modèle de PK complexes Biomarqueurs |

ADME: absorption, distribution, métabolisme élimination

Différents anticorps

| Immunoglobuline (Ig) | Chaîne lourde | Diagram | Distribution |
|----------------------|---------------|--|--|
| IgA | α |  or  | Sécrétions externes (salive..) |
| IgD | δ |  | Surface des lymphocytes B |
| IgE | ϵ |  | Allergie ou réactions d'hypersensibilité |
| IgG | γ |  | AC principal dans le serum, le plus stable |
| IgM | μ |  | Premier AC dans le développement, premier AC produit |

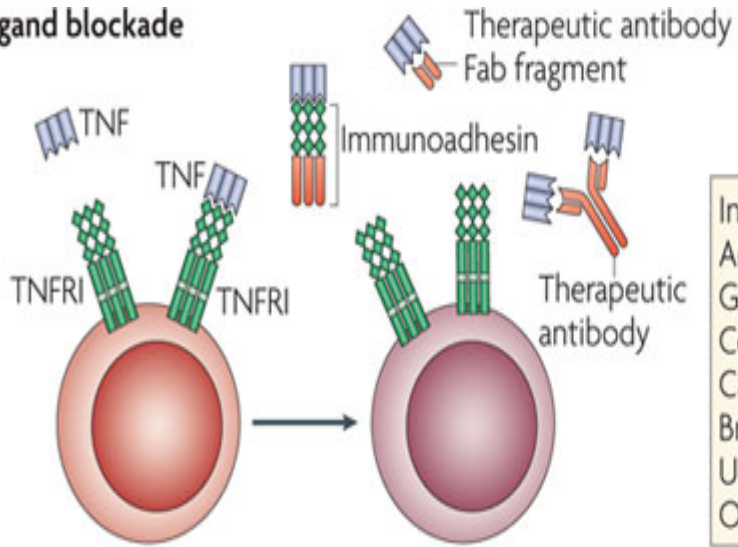
Isotypes

Mécanisme d'action : action directe ou indirecte

- Action directe :
 - Neutralisation des Antigènes solubles
 - Altération de la voie de signalisation intracellulaire
- Action indirecte :
 - Cytotoxicité médiée par les cellules (NK, macrophages)
 - Cytotoxicité médiée par le complément (concept de complexe d'attaque membranaire)

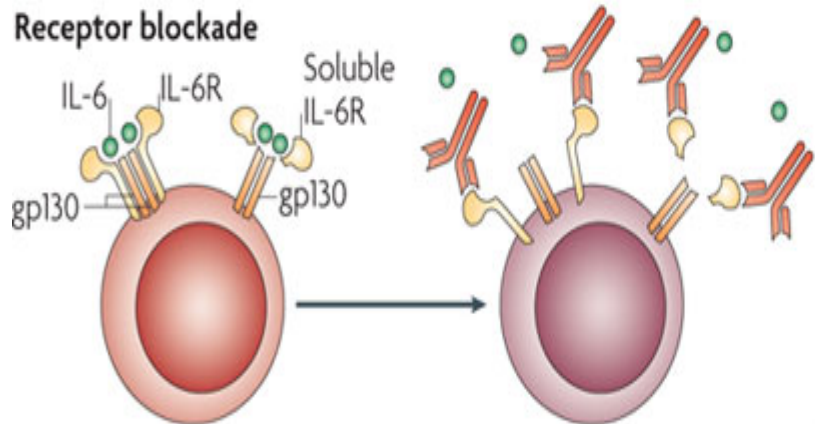
Mécanisme d'action : action directe ou indirecte

Ligand blockade



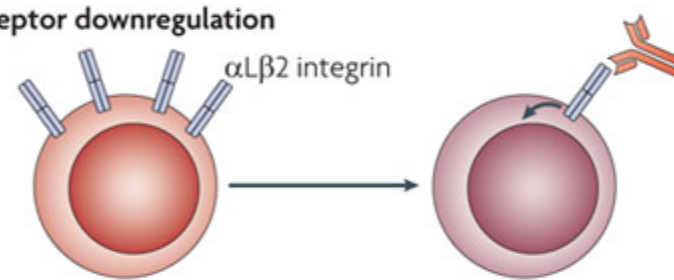
- | | |
|--------------------|-------------------------|
| Infliximab* | Belimumab |
| Adalimumab* | Eculizumab |
| Golimumab | Mepolizumab |
| Certolizumab pegol | Reslizumab |
| Canakinumab | Etanercept [†] |
| Briakinumab | Atacicept [†] |
| Ustekinumab | Alefacept [†] |
| Omalizumab* | |

Receptor blockade



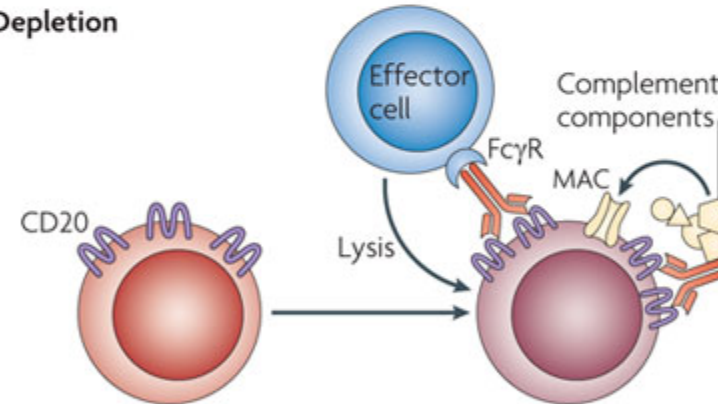
- | |
|------------------------|
| Tocilizumab |
| Efalizumab* |
| Natalizumab |
| Vedolizumab |
| Abatacept [†] |

Receptor downregulation



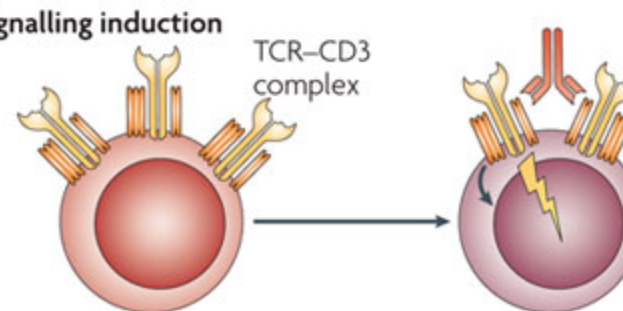
- | |
|---------------|
| Efalizumab* |
| Omalizumab* |
| Otelixizumab* |
| Teplizumab* |
| Epratuzumab* |

Depletion



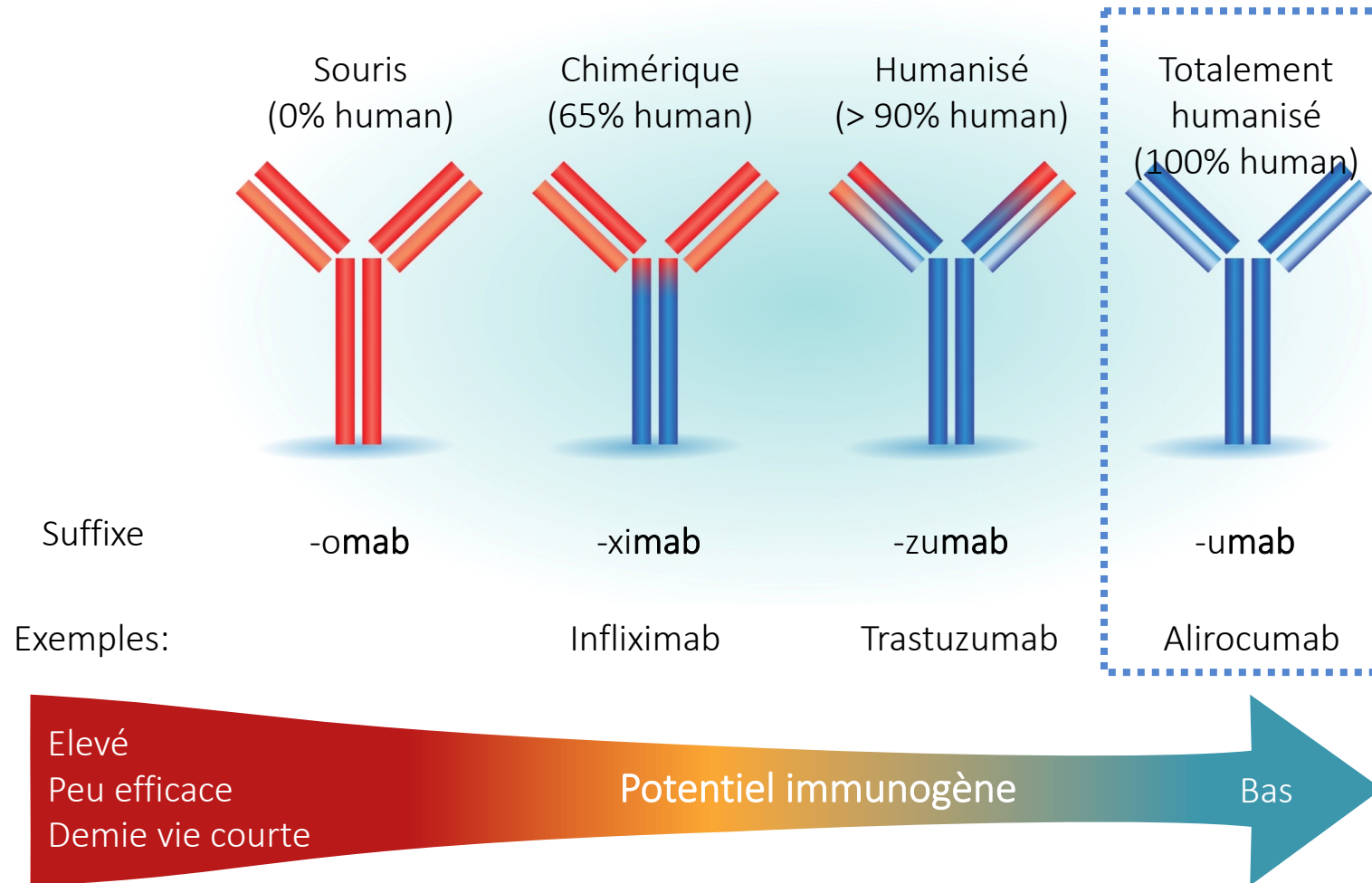
- | |
|--------------|
| Rituximab* |
| Ofatumumab |
| Ocrelizumab |
| GA101* |
| Alemtuzumab |
| Muromonab* |
| Epratuzumab* |

Signalling induction



- | |
|---------------|
| Otelixizumab* |
| Teplizumab* |
| Muromonab* |
| GA101* |
| Infliximab* |
| Adalimumab* |
| Rituximab* |

Un anti corps ? Des anti corps ? Importance du mode de fabrication



| | Ac murins | Chimerique | Humanisé | Entièrement humain |
|---------------------------|---|---|----------|--------------------|
| Demie vie | Très courte | Plus longue | ↑ | ↑ |
| Interaction immunologique | Faible pour complément et la fraction Fc | Fc humain avec action de recrutement ou activation du complément | ↔ | ↔ |
| Immunogénicité | AC anti souris avec demi vie raccourcie ; neutralisation de sa capacité à fixer l'antigène; formation de CIC; maladie sérique | AC anti murin Diminution des concentrations sériques par formation de complexe AC / AC; Réactions d'intolérance au site d'injection | ↓ | ↓ |

Dénomination des mAb

| Syllabe antepenultième | | Avant dernière syllabe | | Dernière syllabe |
|--------------------------|----------------------|------------------------|------------|---|
| Maladie ou système cible | | Génération d'AC | | Abréviation de monoclonal Antibody |
| tu | cancer | Mo | murin | mab |
| li(m) | Système immunitaire | Xi | chimérique | |
| ci(r) | Système CV | Zu | humanisé | |
| vi(r) | virus | Mu | humain | |
| le(s) | Lésions infectieuses | | | |
| bac | bactérie | | | |

Éléments de nomenclature

| | | | |
|------|-----------------------------|------------------|------|
| | -c(i)- Cardiovasculaire () | -(m)o- Murin () | |
| | -l(i)- Immunomodulation () | -xi- chimérique | |
| xxx- | -t(u)- Cancer () | -zu- humanisé | -mab |
| | -v(i)- Antiviral () | -(m)u- humain | |
| | -k(i)- cytokine | | |

- ri – tu – xi – mab anti-CD20, néoplasies lymphocytes B
- ada – li – mu – mab anti-TNF- α , maladies auto-immunes
- ab – ci – xi – mab Fab anti GPIIb-IIIa
- cana – ki – nu – mab anti-IL-12 et IL-23, psoriasis
- Aliro – c(i) – (m)u – mab anti-PCSK9, hypercholestérolémies
- Boco – ci – zu – mab anti-PCSK9, hypercholestérolémies

Immunogénicité

- Un mAb même intégralement humain possède par nature un idiotype (la partie hypervariable se fixant sur l'antigène) séquence totalement originale pour l'organisme donc immunogène : pouvant provoquer la fabrication d'anti corps anti mAb (Human Anti Human Antibodies)
- Ximab, zumab, mumab se différencient par :
 - Présence ou non de Fc
 - Nature de cette région et effet sur le recrutement
 - Exemple abciximab : il ne contient que des fragments Fab!

Impact potentiel de l'immunogénicité

L'immunogénicité est habituellement sans conséquences cliniques
Cependant, on peut observer

Réactions au site d'injection,
hypersensibilité généralisée voir
réaction allergique systémique

Baisse de la biodisponibilité
par neutralisation du mAb ou
par accélération de
l'élimination pouvant
entraîner une baisse
d'efficacité

Neutralisation d'une protéine
homologue pouvant entraîner
jusqu'à une aggravation de la
maladie

Évaluation bénéfique/risque:
il faut évaluer les conséquences de
l'immunogénicité, pas son
incidence



mAb



Anticorps
neutralisant



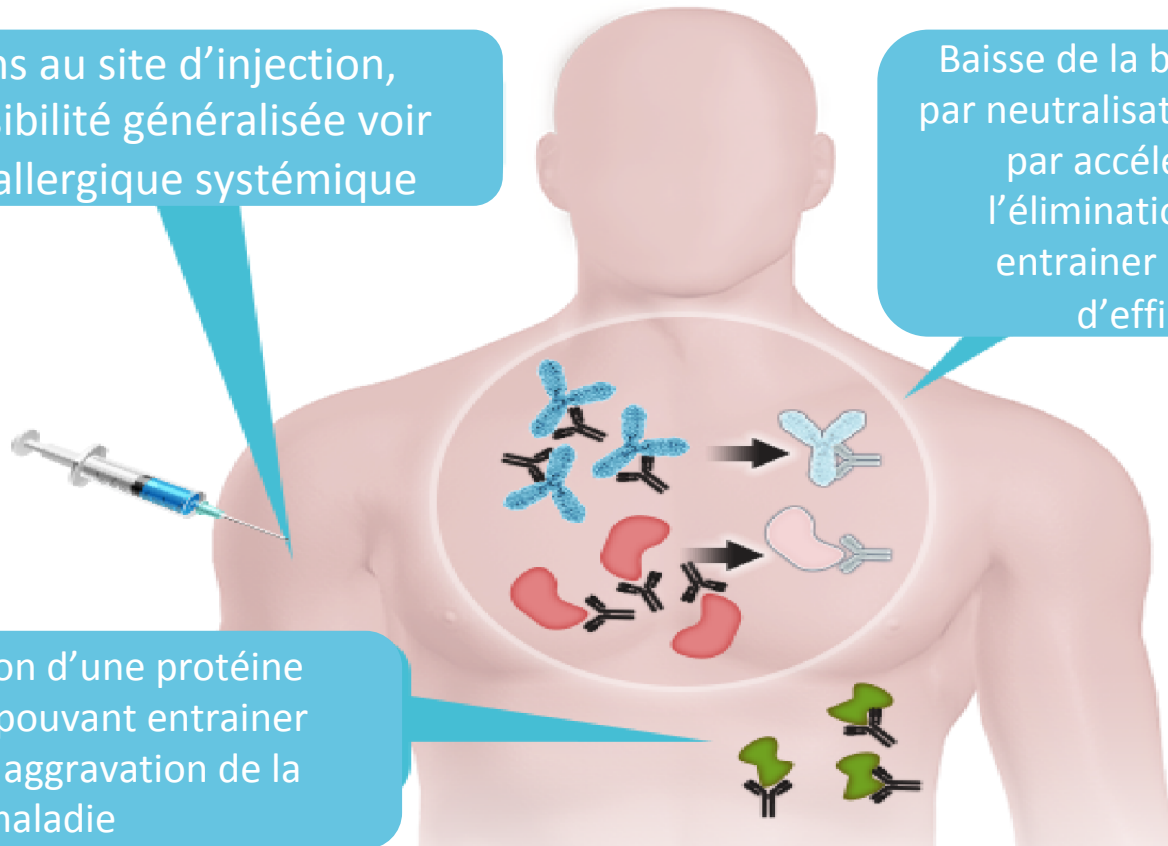
Protéine éliminée



Protéine
thérapeutique



Protéine
endogène



Toxicité des mAb

- Toxicité dépendant de la cible : imputable au mécanisme d'action (modulation de la réponse immunologique, neutralisation du récepteur ou du ligand)
 - L'inhibition d'un antigène cible entraîne une thrombopénie chez 4% des patients exposés à l'abciximab
- Ag exprimé sur un tissu sain
 - Décroissance de la FE asymptomatique chez 10% des patients traités par trastuzumab liée à la présence d'un antigène HER2 (responsable du programme de survie du cardiomyocyte)

Pfizer Stops Development of Novel PCSK9 Inhibitor, Halts Ongoing Trials

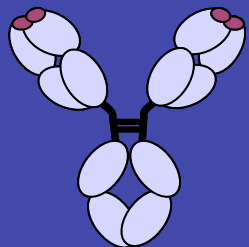
Nov 1st 2016

SPIRE 1 (17 000 pts) and SPIRE 2 (11 000 pts)

Unanticipated

- attenuation of LDL-C lowering over time
- higher level of immunogenicity and
- higher rate of injection-site reactions

with the novel drug compared with other drugs in the same class



(Bococizumab) Humanized MAB vs Human MAB ?

Administration et volume de distribution

- Voie d'administration parentérale (IV, SC, IM)
- Voie IV ,
 - avantages : vitesse, diffusion systémique , biodisponibilité de 100%, et injection de volume important possible
 - Inconvenient: coût, praticité, réaction immunologique à l'administration.
- Voie IM et SC:
 - Inconvenient : bio disponibilité moindre (24%–95%)
 - Avantages : auto administration , moins d'EI
- Pour les deux voies pas de passage de la BHE

Voies d'élimination

- *Voie spécifique* dépendant de l'antigène , après endocytose et dégradation lysosomiale. Cela se passe à la membrane, dépend de la disponibilité antigénique. C'est donc un mécanisme saturable et non linéaire.
- *Voie non spécifique* par le SRE (système réticulo-endothélial: macrophage et endothelium), élimine les AC et les CIC (complexes immuns circulants: AC/ Ag) , non saturable et donc une PK linéaire.
- les deux mécanismes s'activent en parallèle.
- Le foie et le rein ne jouent aucun rôle dans le métabolisme et l'élimination.

Applications , exemple de PK concrète avec alirocumab

- **Personnes âgées**

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

- **Insuffisance hépatique**

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

- **Insuffisance rénale**

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère .

Take home messages

- Un anticorps monoclonal : une cible
- La relation mAb et cible explique les effets thérapeutiques et les effets indésirables
- Relation PK / PD
- Importance des modes de fabrication du mAb
- Prévalence rare et conséquences limitées de l'immunogénicité

Le risque se transforme en bénéfice ?

- Anticorps anti PCSK9
- Nouvelle cibles IL1 b (canakinumab, CANTOS anti IL1b)
- Nouvelles pathologies : Diabète , anti CD3