



@AtulPathak31

[Atul.pathak@chpg.mc](mailto:Atul.pathak@chpg.mc)

# Anticorps monoclonaux et risque en Cardiologie

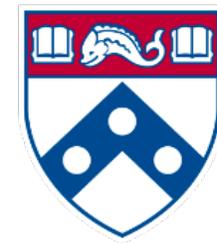
Professeur Atul PATHAK MD, PhD.

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

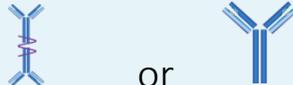
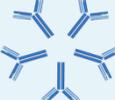
Pour comprendre le risque  
il faut comprendre ce qu'est un  
AC monoclonal

# 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	$\alpha$	 or 	Sécrétions externes (salive..)
IgD	$\delta$		Surface des lymphocytes B
IgE	$\epsilon$		Allergie ou réactions d'hypersensibilité
IgG	$\gamma$		AC principal dans le serum, le plus stable
IgM	$\mu$		Premier AC dans le développement, premier AC produit

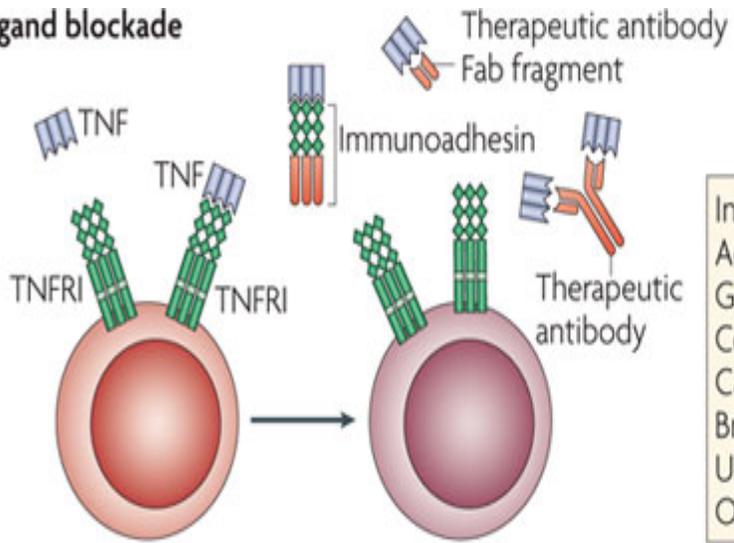
Isotypes

# 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)

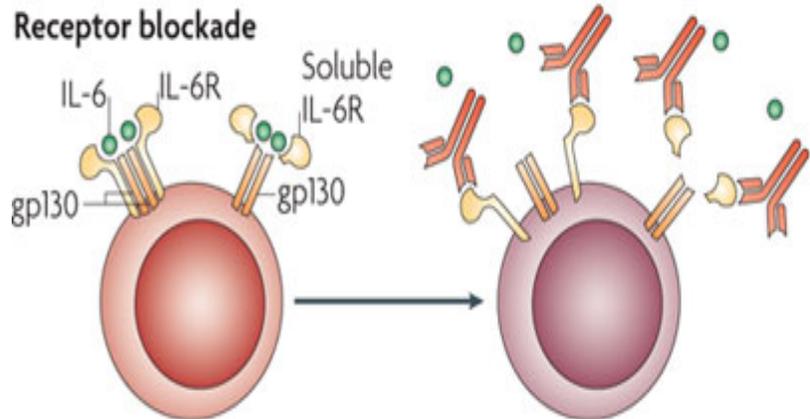
# Mécanisme d'action : action directe ou indirecte

## Ligand blockade



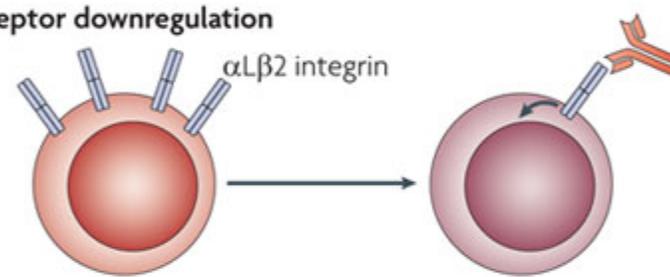
- |                    |             |
|--------------------|-------------|
| Infliximab*        | Belimumab   |
| Adalimumab*        | Eculizumab  |
| Golimumab          | Mepolizumab |
| Certolizumab pegol | Reslizumab  |
| Canakinumab        | Etanercept† |
| Briakinumab        | Atacicept†  |
| Ustekinumab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

## Receptor blockade



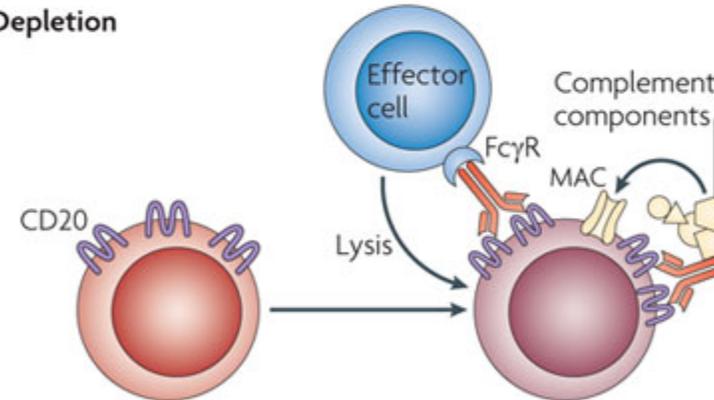
- |             |
|-------------|
| Tocilizumab |
| Efalizumab* |
| Natalizumab |
| Vedolizumab |
| Abatacept†  |

## Receptor downregulation



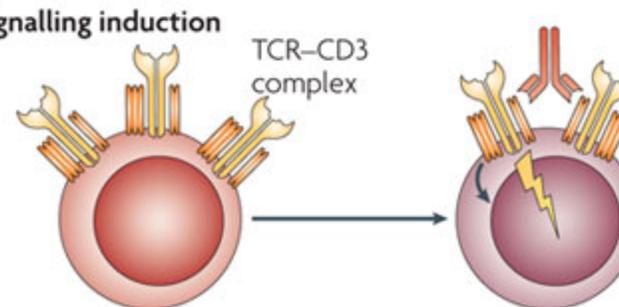
- |               |
|---------------|
| Efalizumab*   |
| Omalizumab*   |
| Otelixizumab* |
| Teplizumab*   |
| Epratuzumab*  |

## Depletion



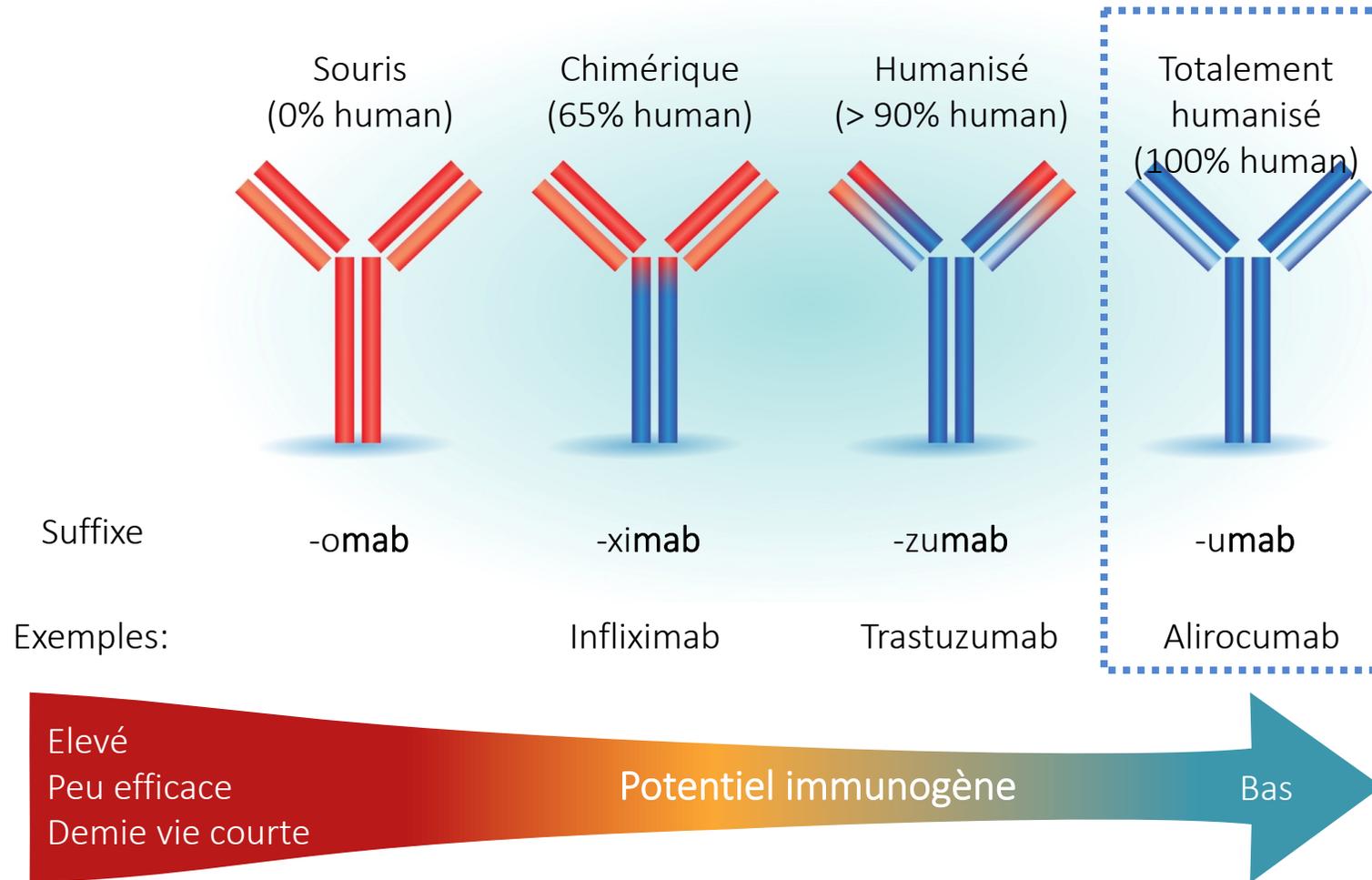
- |              |
|--------------|
| Rituximab*   |
| Ofatumumab   |
| Ocrelizumab  |
| GA101*       |
| Alemtuzumab  |
| Muromonab*   |
| Epratuzumab* |

## 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 <b>monoclonal Antibody</b>
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- $\alpha$ , 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

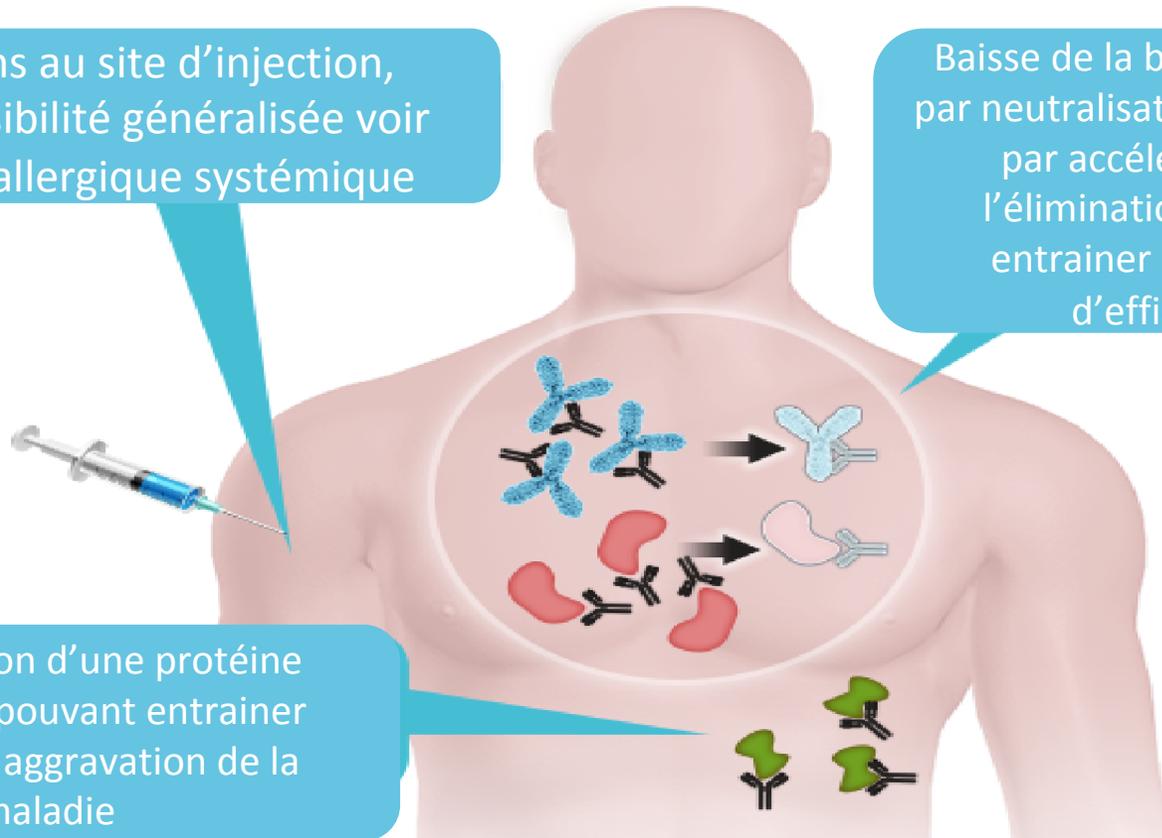
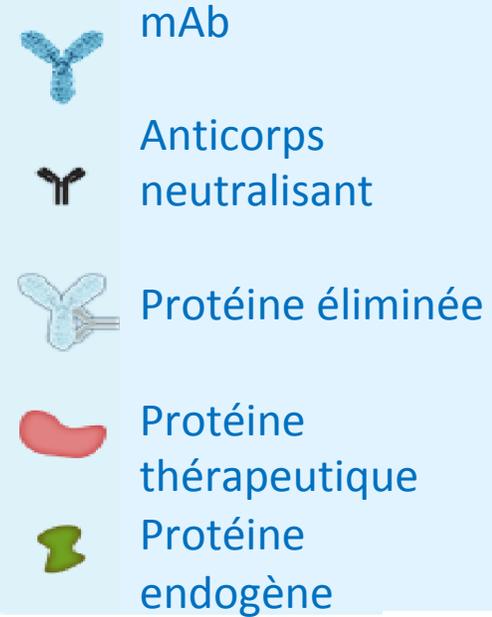
L'immunogénicité est habituellement sans conséquences cliniques  
Cependant, on peut observer

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



# 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

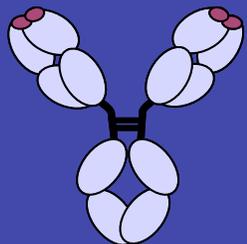
Nov 1<sup>st</sup> 2016

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