N°2 - Juillet 2014

Newsletter MIAMIGO et CePiBAc

Trois articles de la littérature

Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis.

D. Ternant *et al.*

2013 _ British Journal of clinical pharmacology

Cette étude a pu être menée à bien grâce à l'étroite collaboration entre 6 hôpitaux du Grand-Ouest appartenant au réseau HUGO : Brest, Nantes, Orléans, Poitiers, Rennes et Tours).

Il s'agit d'une étude prospective qui est, à l'heure actuelle, la seule à décrire la pharmacocinétique (PK) de l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde par modélisation pharmacocinétique de population. L'infliximab est un anticorps monoclonal anti-TNFα, facteur d'inflammation impliqué dans les pathologie inflammatoire chronique. L'objectif principal était d'évaluer les sources de variabilité de la PK de l'infliximab chez 84 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ces patients étaient traités par infliximab depuis 14 semaines avant l'inclusion et étaient tous répondeurs.

Cette étude a montré que l'inflammation modifiait les concentrations de l'infliximab. En effet, la clairance était augmentée de 20% lorsque la concentration de CRP atteignait 14 mg/L. De plus, cette claiance était diminuée de 30% chez les patients co-traités par méthotrexate. Puisque la CRP reflète l'état inflammatoire et donc la concentration de TNFα, les résultats suggèrent que la clairance de l'infliximab est influencée par sa cible antigénique. L'infliximab est « consommé » plus vite chez les patients très inflammatoires. De plus, le méthotrexate pourrait diminuer la concentration de TNFα et donc participer à la diminution de la clairance de l'infliximab médiée par le TNFα.

Les patients sont alors d'autant moins exposés à l'IFX qu'ils sont plus inflammatoires. Ceci est un nouvel argument en faveur du suivi thérapeutique pharmacologique de l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde. Il semble donc nécessaire de développer des stratégies d'adaptation de la posologie de l'infliximab en fonction l'activité inflammatoire de la maladie.

Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies.

B Gao *et al.*

2012 _ Journal Of Clinical Oncology

A l'heure actuelle, peu de revues en cancérologie parlent de l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP, mesure des concentrations sériques des médicaments).

Cette revue décrit l'importance et les défis du STP des médicaments anticancéreux : anticorps monoclonaux (AcMo), hormones, et inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). L'existence d'une grande variabilité pharmacocinétique (PK), d'une relation concentration-effet, d'une relation concentration-toxicité et d'une zone thérapeutique étroite permet l'utilisation du STP pour ces molécules.

Cette revue propose des arguments en faveur du STP de ces médicaments pour identifier la zone thérapeutique en déterminant *: i/ une concentration basse* afin de corriger les sous-expositions. En effet, 2 études ont montré une association entre une faible concentration résiduelle et une diminution de l'efficacité thérapeutique. *ii/ une concentration haute* et ce afin d'éviter d'éventuels effets indésirables ou toxiques (peu d'études sont publiées en ce sens). Le STP permettrait également d'individualiser les doses dans les populations particulières (patients en insuffisance rénale et hépatique, personnes âgées). En effet, chez ces patients, la PK des médicaments peut être profondément modifiée. De ce fait, la posologie devrait adaptée. Malheureusement, les quelques études qui traitent de l'impact de ces insuffisances sont limitées et contradictoires. Enfin, le STP apporterait également une information sur l'observance des patients lors de la prise de leur traitement. Une mauvaise observance pourrait être à l'origine d'une moindre efficacité des thérapies anticancéreuses. Le STP pourrait permettre d'évaluer l'observance des patients, mais des études sont nécessaires.

Les études ayant évalué l'intérêt du STP des médicaments anticancéreux sont encore trop peu nombreuses. De nouvelles études sont donc nécessaire afin de décrire la relation concentration-effet des médicaments anticancéreux et de préciser les modalités du STP et d'évaluer son intérêt.

Clinical utilization of anti-VEGF agents and disease monitoring in neovascular age-related macular degeneration.

NM. Holekamp *et al.*

2014 _ American Journal of Ophtalmology

Cette analyse rétrospective a pour objectif de décrire l'évolution de l'utilisation clinique du bévacizumab et du ranibizumab et de la prise en charge des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) aux Etats-Unis.

Environ 19 000 patients ayant reçu une injection ou plus de ranibizumab (RNZ) ou bévacizumab (BVZ) dans la première année suivant le diagnostic de leur DMLA ont été inclus. Les critères de comparaison entre les cohortes de 2006 - 2007 et les cohortes de 2008 à 2010 sont : i/ le nombre d'injections annuelles des anti-VEGF . ii/ le temps écoulé entre le diagnostic et la première injection de l'anti-VEGF, iii/ les visites de contrôle et iv/ le nombre d'examens OCT (Tomographie de Cohérence Optique).

Dans les cohortes plus anciennes (2006 et 2007), la moyenne annuelle des injections de BVZ et de RNZ était respectivement de 4,7 et 5,0 injections . 92% des patients ont eu leur première injection 3 mois après le diagnostique. Dans les cohortes de 2008 à 2010, malgré une légère augmentation du nombre d'injections, les moyennes annuelles du nombre d'injections du BVZ et du RNZ (respectivement 5,5 et 6,9) étaient assez éloignées des recommandations qui sont de douze injections annuelles. Il en était de même concernant le nombre de visites de contrôle et des examens OCT.

Cette a étude a montré que les patients atteints de DMLA ont reçu moins d'injections de BVZ ou de RNZ et étaient moins souvent suivis que ce que les autorités de santé recommandent. Les facteurs contribuant à ces modifications ainsi que leurs impacts sur l'efficacité des traitements restent encore à définir.

Actualités

CePiBAc

La plateforme CePiBAc vous invite à découvrir son nouveau site internet à l'adresse suivante :
http://www.chu-tours.fr/centre-pilote-de-suivi-biologique-des-traitements-par-anticorps-cepibac.html

Colloque :

8ème Workshop international du Cancéropôle Grand-Ouest, du 1er au 4 octobre 2014 à La Turballe.

PHRC Interrégional 2014:
Les investigateurs dont la lettre d'intention a été sélectionnée sont invités à déposer leur dossier PHRC-I 2014 sur le site du GIRCI GO (date limite : **8 septembre 2014 à 23h59**).

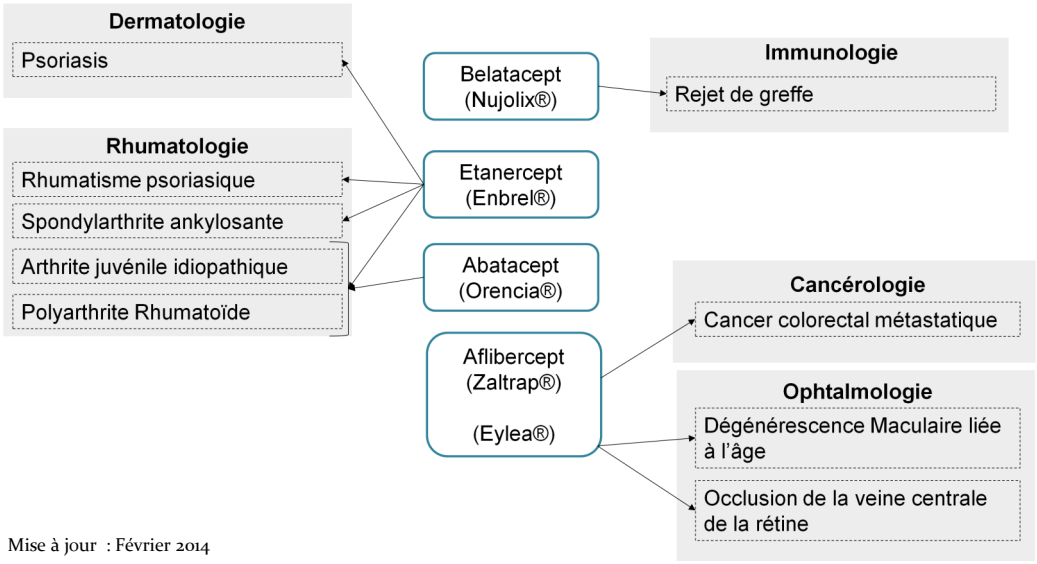
Contacts

Céline Desvignes (CePiBAc) :
✆ 02 47 47 60 08 (secrétariat)
✉ celine.desvignes@univ-tours.fr

Sophie Kornfeld (MIAMIGO) :
✆ 02 18 37 08 21 (ligne directe)
✉ sophie.kornfeld@univ-tours.fr

CHRU de Tours
Bâtiment B2A - 4ème étage
2, boulevard Tonnellé
37044 TOURS Cedex 9

Les protéines de fusion commercialisées en france



Mise à jour : Février 2014

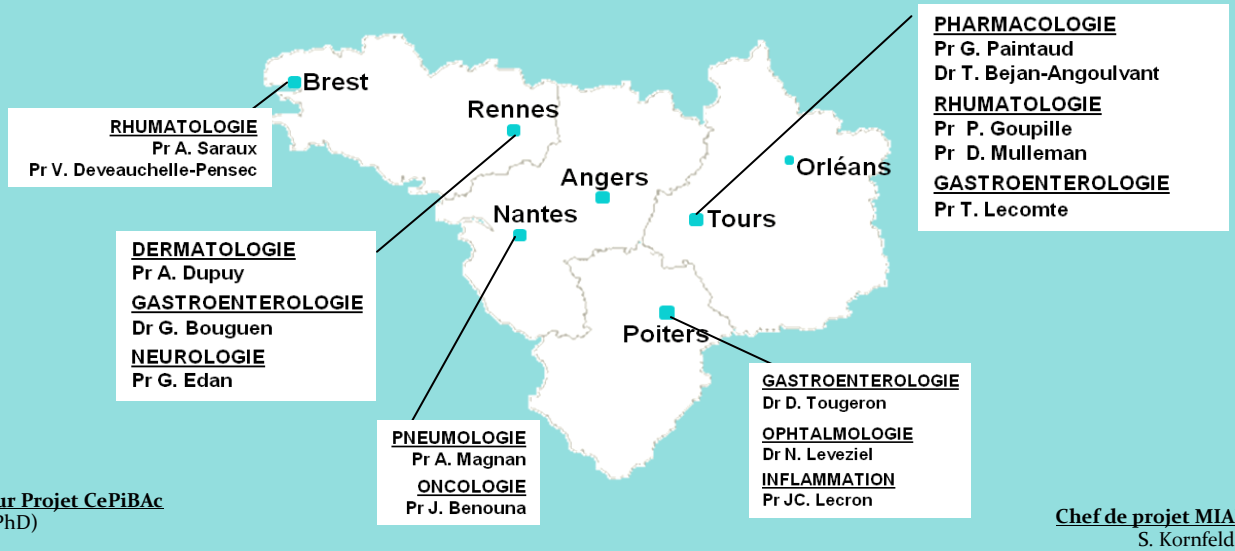
Liste des protéines de fusion commercialisées en France et les pathologies pour lesquelles elles sont prescrites.

A l'heure actuelle, cinq protéines de fusion disposent de l'AMM et sont commercialisées en France. Ces molécules sont des protéines fixées à une portion Fc d'une Immunoglobuline G. Elles entrent en jeu dans la prise en charge de plusieurs pathologies telles que le cancer, les maladies inflammatoires, le rejet de greffe ou la DMLA.

AMM : autorisation de mise sur le marché, DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

Comité scientifique de MIAMIGO

Le **comité scientifique de MIAMIGO** s'est agrandit avec la **collaboration de dix investigateurs de l'interrégion Grand-Ouest** représentant les disciplines concernées par la recherche clinique sur les anticorps monoclonaux. Le comité scientifique a tenu sa première réunion en visioconférence le **20 juin 2014**.



Coordonnateur Projet CePiBAc
C. Desvignes (PhD)

Chef de projet MIAMIGO
S. Kornfeld (PhD)

MIAMIGO

L'équipe de MIAMIGO réfléchit à la mise en place d'une analyse de l'existant et des besoins dans le domaine de la recherche clinique sur les AcMo. Cette enquête sera réalisée auprès du personnel soignant et des patients du Grand-Ouest.

Cette étude nous permettra de :

- **Hiérachiser** les thèmes de recherches autour des AcMo.
- Déterminer dans quelle(s) discipline(s) le besoin de **nouvelles études cliniques** se fait ressentir.
- Faire remonter les **besoins des cliniciens** et les attentes des patients auprès du GIRCI-GO.

AcMo : Anticorps Monoclonaux

CePiBAc : Consortium IMI ABIRISK

Le CNRS et l'Université François Rabelais de Tours sont partenaires du consortium ABIRISK (*Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the risk - Innovation in Medicine Initiative 2010*). Le docteur SR Edupuganti (PhD, Dublin City University, Ireland), a été recrutée au sein de l'équipe 1 de l'UMR CNRS 7292 pour mener à bien les objectifs de ce projet.

Les rôles du CePiBAc sont:

1. Développer et valider des méthodes de dosages par technique ELISA des AcMo
2. Analyser des échantillons provenant des études cliniques issues du consortium
3. Réaliser des analyses pharmacocinétiques et PK-PD en fonction des données disponibles

PK : Pharmacocinétique / PK-PD : Pharmacocinétique-Pharmacodynamique

Rédaction : Sophie Kornfeld - PhD. Chef de Projet MIAMIGO