



## Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Actualités sur les anticorps thérapeutiques monoclonaux

### Les techniques de mesure des concentrations d'anticorps thérapeutiques sont-elles équivalentes ?

Le CePiBac est impliqué dans l'étude de la relation dose-concentration-effet des anticorps thérapeutiques. Cette étude nécessite le développement de techniques de mesure des concentrations sériques des anticorps thérapeutiques.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal anti-TNF- $\alpha$  qui a révolutionné le traitement des maladies inflammatoires chroniques. Notamment, il existe une relation concentration-effet, les concentrations étant plus élevées chez les patients répondeurs que chez les autres, aussi bien dans la polyarthrite rhumatoïde (*Bartelds, Ann Rheum Dis, 2007*) que dans la maladie de Crohn (*Karmiris, gastroenterology, 2009*). Une technique ELISA de mesure des concentrations de l'adalimumab a récemment été développée et complètement validée au sein du CePiBac (*Desvignes C et al. Bioanalysis, 2015*). Cette technique permettra une investigation plus poussée de cette relation et le développement d'outils de suivi thérapeutique pharmacologique à l'aide de projets dans lesquels le rôle du CePiBac est central (SATRAPE-NCT00234234, AFORA-NCT01382160, COMARIS-NCT01895764).

D'autres techniques de dosage par ELISA ont également été développées par des équipes académiques (*Sanquin, Amsterdam, Pays-Bas ; KU Leuven, Belgique*) ou par des sociétés privées (*kit LISA-TRACKER®, BMD, Marne-la-vallée, France*). Cependant, les concentrations mesurées peuvent être très différentes selon la technique de dosage utilisée. Notamment, le kit LISA-TRACKER (BMD) n'a pas permis d'identifier la relation concentration-effet de l'infliximab dans la maladie de Crohn (*Pariente B et al. Inflammatory Bowel Disease, 2011*) alors que celle-ci a été rapportée dans plusieurs travaux dans la polyarthrite rhumatoïde (*St Clair et al. Arthritis Rheum 2002 ; Bendtzen et al. Arthritis Rheum 2006*) et la maladie de Crohn (*Cornillie et al. Gut 2014 ; Adenokun et al. Gastroenterology, 2014*).

Comment peut-on expliquer cette différence ? Une étude a comparé les concentrations mesurées par les équipes KU Leuven (Belgique), Sanquin (Amsterdam, Pays-Bas) et BMD. Cette étude a montré que, si les techniques ELISA de Leuven et Sanquin étaient comparables, la technique LISA-TRACKER® de BMD ne l'était avec aucune d'entre elles (*Vande Castele et al. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2012*).

D'une manière plus générale, des techniques ELISA différentes peuvent entraîner une forte variabilité inter-technique des résultats. Cette variabilité peut grandement affecter l'interprétation et les conclusions des études (*Fischer et al. mAbs 2012*). Il semble donc primordial de généraliser les études de comparaison de méthodes.

### PROJETS DÉPOSÉS AUX APPELS D'OFFRES 2015 ET SOUTENUS PAR MIAMIGO ET LE CEPIBAC

#### PHRC-National. Date limite dépôt des dossiers : 3 septembre 2015

Deux lettres d'intention ont été déposées et retenues. Il s'agit des projets

**EvER-ILD** (utilisation du rituximab dans les pneumopathies rares) de S. Marchand-Adam à Tours ;

**DIMINU** (Diminution de la dose d'infliximab dans les MICI) de G. Bouguen à Rennes.

#### PHRC-Interrégional. Date limite dépôt des dossiers : 7 septembre 2015

Deux lettres d'intention ont été déposées. La lettre d'intention du projet **ARCaDE** (Concentration sérique d'aflibercept en tant que biomarqueur d'efficacité de la DMLA exsudative) de N. Leveziel à Poitiers a été retenue.

En revanche, la lettre d'intention du projet **CYTORHUMPSO** (Valeurs prédictives des cytokines sur la réponse au traitement par adalimumab chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique) d'E. Solau à Poitiers n'a pas été retenue.

#### Appel d'Offres de l'ANSM « Sécurité d'emploi des produits de santé »

Deux lettres dossiers ont été déposés :

**PneuMab** (cohorte de patients traités par rituximab dans les pneumopathies rares) de S. Marchand-Adam à Tours. **RISE** (Evaluation des risques infectieux chez des patients MICI sous infliximab) de G. Bouguen à Rennes.

La publication des résultats est attendue cet été.

### 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**

**Pharmacologie-Toxicologie**

**2, boulevard Tonnellé**

**37044 TOURS Cedex 9**

## Le CePiBac, vers une reconnaissance en tant que centre de référence national ?

Le CePiBac, Centre Pilote de suivi Biologique des traitements par Anticorps, est une des rares plateformes en Europe qui assure un suivi quotidien des patients dans le cadre du soin et qui exerce une activité de recherche clinique sur la relation dose-concentration-effet des anticorps thérapeutiques. Le CePiBac a **développé des techniques ELISA** permettant de mesurer les concentrations sériques de huit AcMo (références en fin de paragraphe) : **adalimumab (Humira®)**, **basiliximab (Simulect®)**, **bévacizumab (Avastin®)**, **cétuximab (Erbix®)**, **infiximab (Remicade®)**, **rituximab (MabThera®)**, **trastuzumab (Herceptin®)**. D'autres sont en cours de développement (etanercept/Enbrel® ; panitumumab/Vectibix®).

Dans une optique de **perfectionnement**, le CePiBac participe au consortium européen ABIRISK (*Anti-Biopharmaceutical Immunization: prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK*) en tant que laboratoire central pour le dosage des anti-TNF- $\alpha$ . Cette collaboration a permis de recruter un ingénieur et un technicien, de développer de nouvelles techniques et de **valider les techniques existantes** selon les recommandations EMEA. Le CePiBac participe activement au consortium européen MAGE (Monitoring of monoclonal antibodies Groupe in Europe) labélisé par « LE STUDIUM©, institute for advance studies ». L'objectif du consortium est d'**améliorer le suivi thérapeutique pharmacologique** des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, maladie de Crohn...) et traités par des AcMo. Le MAGE, forum de discussion scientifique et stratégique, s'est réuni à Tours du 4 au 7 mai et se réunira du 19 au 22 octobre 2015.

Le CePiBac a aussi pour vocation de **transférer son savoir-faire** aux équipes académiques et aux hôpitaux publics français. Depuis 2011, le CePiBac a formé des techniciens et des biologistes de Rennes, Marseille, Besançon, Clermont-Ferrand et Créteil aux techniques de dosage ELISA (infiximab/Remicade®).

Aujourd'hui, le CePiBac a obtenu une **reconnaissance nationale et européenne**. L'évolution prévue est une reconnaissance en tant que centre national de référence du dosage des AcMo.

**Infiximab** : Ternant et al, 2006 Ther Drug Monit ; **rituximab** : Blasco et al, 2007 Journal of Immunol Methods ; **cétuximab** : Cézé et al, 2009 Ther Drug Monit ; **bévacizumab** : Ternant et al, 2010 Ther Drug Monit ; **adalimumab** : Desvignes et al, 2015 Bioanalysis.

## Un projet portant sur les anticorps ? Nous pouvons vous aider, contactez nous !

