

# Les anticorps monoclonaux en thérapeutique

Xavier Gérard

Service de pharmacie clinique

CHU de Liège

[x.gerard@chu.ulg.ac.be](mailto:x.gerard@chu.ulg.ac.be)

# Introduction

Pourquoi s'intéresser aux  
« MABs »?



Articles  All fields  Author

Images  Journal/Book title  Volume  Issue  Page

**315,014** articles found for: ALL(monoclonal antibody) [Save this search](#) | [Save as search alert](#) | [RSS Feed](#)

< Previous page **results 1 - 100** Next page >

= Full-text available  = Abstract only

**Search within results**

**Refine results**

**Content Type**

Journal (307,315)

Book (16,643)

Reference Work (1,426)

- [E-mail articles](#) | [Export citations](#) | [Download multiple PDFs](#) | [Open all previews](#)
- Imaging and therapy with monoclonal antibodies in non-hematopoietic tumors** Original Research Article  
*Current Opinion in Immunology, Volume 3, Issue 5, October 1991, Pages 685-693*  
 Jean-Pierre Mach, André Pèlegriin, Franz Buchegger  
[Show preview](#) | [PDF \(1203 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)
  - Monoclonal antibodies in the detection and therapy of micrometastatic epithelial cancers** Original Research Article  
*Current Opinion in Immunology, Volume 4, Issue 5, 1992, Pages 647-655*  
 Gert Riethmüller, Judith P Johnson  
[Show preview](#) | [PDF \(1222 K\)](#) | [Related articles](#) | [Related reference work articles](#)
  - Rational monoclonal antibody development to emerging pathogens, biothreat agents and agents of foreign animal origin** Original Research Article

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Results: 1 to 20 of 150374

<< First < Prev Page 1 Next > Last >>

Send to: [v]

Filter your results:

All (150374)  
Review (13233)  
Free Full Text (38452)

Manage Filters

- [Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab.](#)  
1. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, Arena S, Frattini M, Piessevaux H, Van Cutsem E, O'Callaghan CJ, Khambata-Ford S, Zalcborg JR, Simes J, Karapetis CS, Bardelli A, Tejpar S.  
JAMA. 2010 Oct 27;304(16):1812-20.  
PMID: 20978259 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)
- [Molecular characterization and response to cetuximab in a patient with refractory squamous cell anal carcinoma.](#)  
2. De Dosso S, Martin V, Zanellato E, Frattini M, Saletti P.  
Tumori. 2010 Jul-Aug;96(4):627-8.  
PMID: 20968146 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)
- [Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration.](#)  
3. Folk JC, Stone EM.  
N Engl J Med. 2010 Oct 21;363(17):1648-55. Review. No abstract available.  
PMID: 20961248 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related citations](#)
- [Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels.](#)  
4. Radu A, Pichon C, Camparo P, Antoine M, Allory Y, Couvelard A, Fromont G, Hai MT, Ghinea N.

**Titles with your search terms**

**Monoclonal antibodies** in the treatment of systemic lupus eryther [Curr Drug Targets. 2009]  
HER2-targeted therapy in breast cancer.  
**Monoclonal antibodies** [Cancer Treat Rev. 2009]  
Clinical relevance of EGFR- and KRAS-status in colorectal cancer patier [Cancer Treat Rev. 2009]  
See more...

**17259 free full-text articles in PubMed Central**

**Review** Optimizing ixabepilone treatment schedule: [Cancer Chemother Pharmacol. 2010]  
Treatment of complex perianal fistulas in Crohn disease: infliximab, surgery o [Can J Surg. 2010]



monoclonal antibodies

Rechercher

Environ 8 400 000 résultats (0,18 secondes)

Recherche avancée

[Zymed® Antibodies & kits](#)

Liens commerciaux

[www.abcysonline.com](http://www.abcysonline.com) Ex : Streptavidin-Biotin for BrdU distribué en France par AbCys S.A

[mAB or pAB - Garantie](#)

[www.biogenes.de](http://www.biogenes.de) Custom **monoclonal** or polyclonal **antibodies** with success guarantee

[Antibody Catalogue](#)

[www.abnova.com](http://www.abnova.com) World's Largest Ab Manufacturer 40,000+ **antibodies** for research.

Conseil : [Recherchez des résultats uniquement en français](#). Vous pouvez indiquer votre langue de recherche sur la page [Préférences](#).

[Monoclonal antibodies - Wikipedia, the free encyclopedia](#) - [ [Traduire cette page](#) ]

**Monoclonal antibodies** (mAb or moAb) are monospecific antibodies that are the same because they are made by identical immune cells that are all clones of a ...

[Discovery - Production - Applications - Examples](#)

[en.wikipedia.org/.../Monoclonal\\_antibodies](http://en.wikipedia.org/.../Monoclonal_antibodies) - [En cache](#) - [Pages similaires](#)

[Monoclonal antibody therapy - Wikipedia, the free encyclopedia](#) - [ [Traduire cette page](#) ]

Aller à [Human monoclonal antibodies \(~mumab\)](#): Human **monoclonal antibodies** are produced using transgenic mice or phage display libraries. ...

[en.wikipedia.org/.../Monoclonal\\_antibody\\_therapy](http://en.wikipedia.org/.../Monoclonal_antibody_therapy) - [En cache](#) - [Pages similaires](#)

[Monoclonal Antibodies](#) - [ [Traduire cette page](#) ]

Introduction, uses (including in human medicine), problems and what may happen in the future.

[users.rcn.com/jkimball.../Monoclonals.html](http://users.rcn.com/jkimball.../Monoclonals.html) - [En cache](#) - [Pages similaires](#)

- Tout
- Images
- Livres
- Plus

Rechercher à proximité de ...

Indiquer lieu OK

Le Web

Pages en français  
Pays : France

Affichage standard

Chronologie  
Sites avec des images

Plus d'outils

Liens commerciaux

[Monoclonal Antibody Production](#)  
Phage Display  
**Antibody Production**  
[www.CreativeBio.com](http://www.CreativeBio.com)

[Contract Manufacturing](#)  
In Vitro & In Vivo  
Murine and Human  
[www.millipore.com](http://www.millipore.com)

[Immunology](#)  
100% Fully Human  
Therapeutic  
Immunology

[25,000 Pieces](#)  
Choose from  
from Pierce.  
[www.pierce.com](http://www.pierce.com)

[Austral Biotech](#)  
Antigens-Antibodies  
Growth Factors  
[www.australbiotech.com](http://www.australbiotech.com)

Affichez votre

[List Results](#)
[Refine Search](#)
[Results by Topic](#)
[Results on Map](#)
[Search Details](#)

 Found **2771** studies with search of: monoclonal

[Hide studies that are not seeking new volunteers.](#)

Rank	Status	Study
1	Completed	<a href="#">Study of the Clinical Effectiveness of a Human Monoclonal Antibody to C. Difficile Toxin A and Toxin B in Patients With Clostridium</a> Condition: Clostridium Infections Interventions: Biological: GS-CDA1; Biological: MDX-1388; Biological: normal saline
2	Recruiting	<a href="#">A Study Evaluating the Effects of Siltuximab on the Heart in Patients With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Multiple Myeloma</a> Conditions: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance; Multiple Myeloma; Plasma Cell Neoplasm Intervention: Biological: Siltuximab
3	Completed	<a href="#">Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Cancer</a> Conditions: Chronic Myeloproliferative Disorders; Leukemia; Lymphoma; Multiple Myeloma and Plasma Cell Neoplasm; Precancerous/Nonmalignant Condition; Unspecified Adult Solid Tumor, Protocol Specific Interventions: Biological: monoclonal antibody A27.15; Biological: monoclonal antibody E2.3
4	Recruiting	<a href="#">Iodine I 131 Monoclonal Antibody BC8, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation and Donor Bone Marrow Advanced Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome</a> Conditions: Acute Myeloid Leukemia With Multilineage Dysplasia Following Myelodysplastic Syndrome; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; Adult Acute Myeloid Leukemia in Remission; Adult Acute Myeloid Leukemia With 11q23 (MLL) Abnormalities; Adult Acute Myeloid Leukemia With Inv(16)(p13;q22); Adult Acute Myeloid Leukemia With T(15;17)(q22;q12); Adult Acute Myeloid Leukemia With T(8;21)(q22;q22); Chronic Myelomonocytic Leukemia; De Novo Acute Myeloid Leukemia; Previously Treated Myelodysplastic Syndromes; Recurrent Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; Recurrent Acute Myeloid Leukemia; Refractory Anemia With Excess Blasts; Refractory Anemia With Ringed Sideroblasts; Refractory Cytopenia With

# Les « MAB » c'est récent?

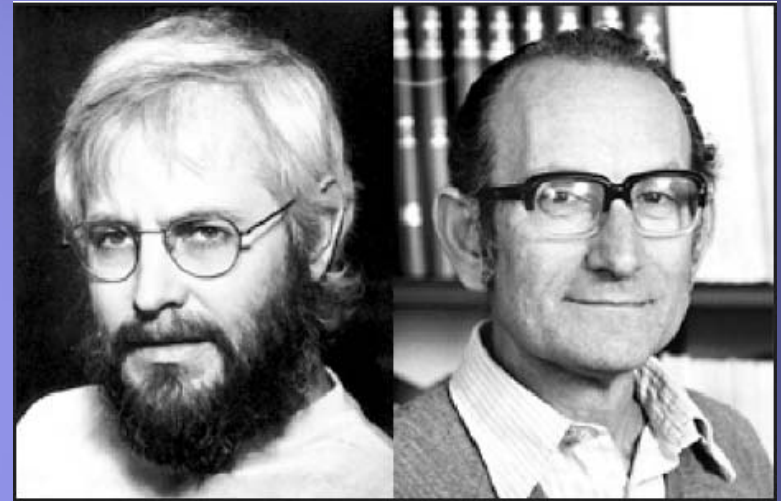


Figure 1. G. Köhler (gauche : 1946-1995) et C. Milstein (droite : 1927-2002), récompensés par le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1984 (en partage avec N.K. Jerne) pour la découverte du principe de fabrication des anticorps monoclonaux.

- 1975 : publication de la technique originale d'obtention des Ac monoclonaux d'origine murine
- 1984 : production d'Ac monoclonaux chimériques souris/homme
- 1986 : commercialisation du premier Ac monoclonal (muromomab)
- 1989 : production d'Ac monoclonaux humanisés
- 1994 : production d'Ac monoclonaux humains
- 1999 : AMM européen pour l'infliximab (Remicade®)
- 2000 : AMM européen pour le trastuzumab (Herceptin®)
- 2005 : AMM européen pour le bévacizumab (Avastin®)

# Un « MAB » c'est quoi?

## Définition :

Un anticorps monoclonal est une IMMUNOGLOBULINE (Ac) de type IgG ne reconnaissant qu'un seul épitope sur un antigène donné.

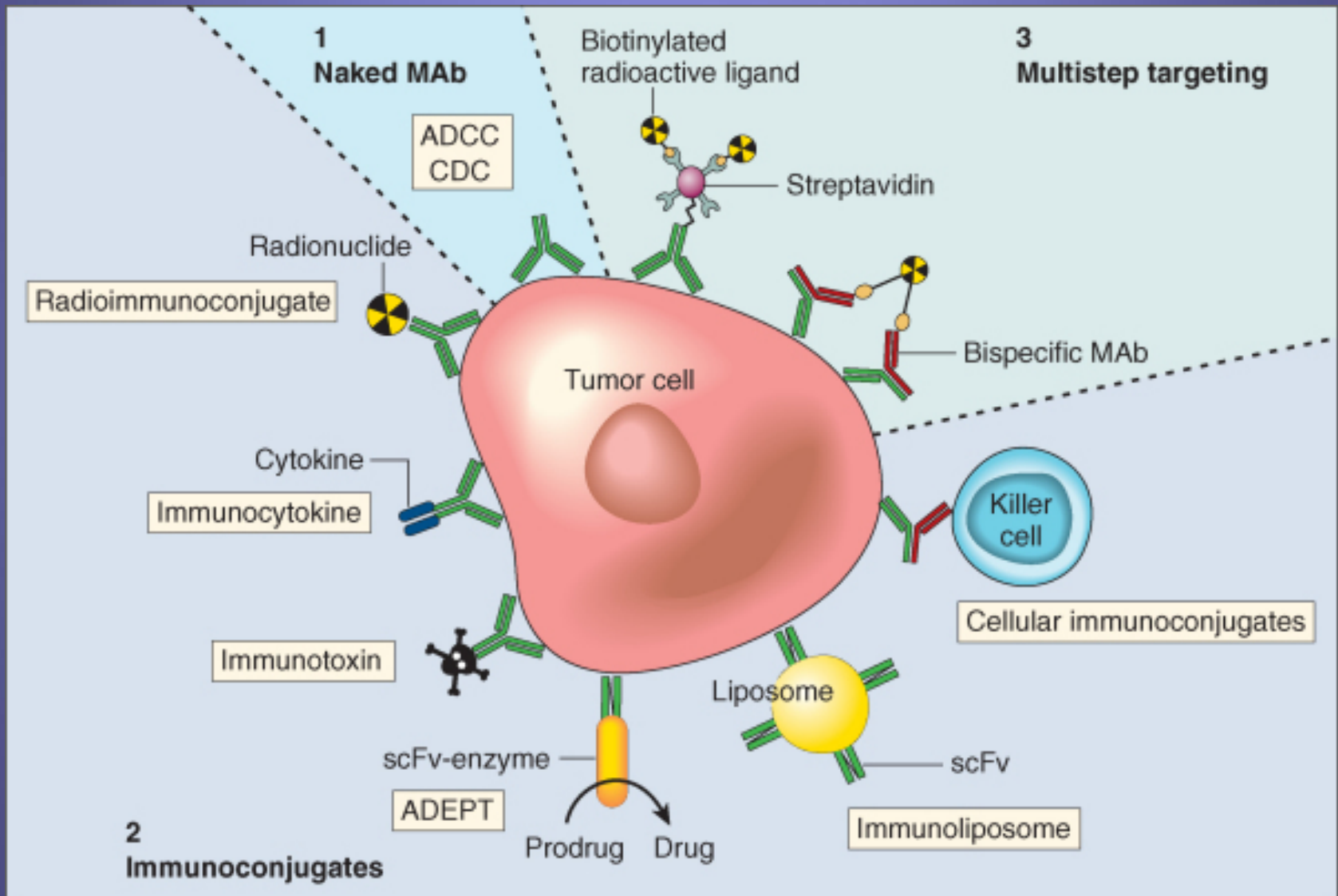
Bref, macromolécules protéiques (PM > 150 000 Da)

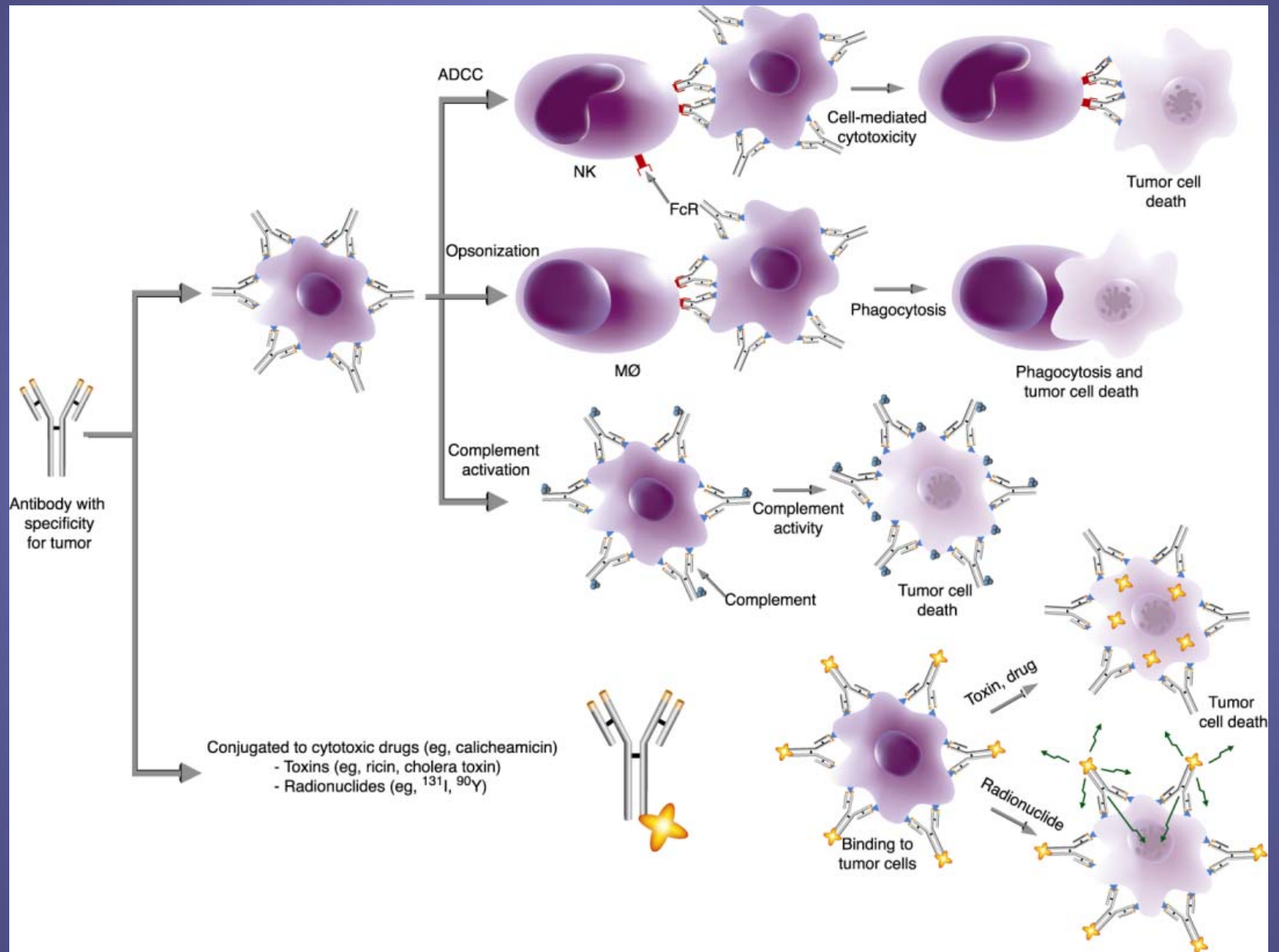
Donc,

- Inutilisable *per os* → Voies parentérales
- Diffusion tissulaire (tumeurs) faible
- Ne franchissent pas la BHE (Molécule classique ~1000Da)

Utilisation local?

# Comment cela agit-il?





# Les anticorps monoclonaux sont des thérapeutiques ciblées mais pas les seules...

Anticorps monoclonaux	« INIBs »
Administration parentérale	Administration <i>per os</i>
Action extracellulaire	Action intracellulaire
Ne passe pas la BHE	Passage de la BHE
Cible unique	Multi cible
Grosses molécules	Petites molécules
Pas d'interactions	Interactions médicamenteuses possibles (CYP P450)

# Nomenclature des « MABs »

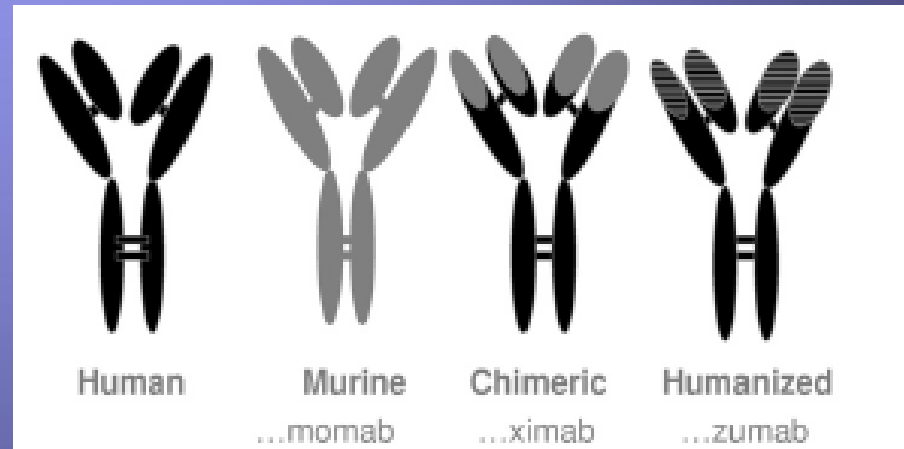
Le suffixe « MAB » pour Monoclonal AntiBody

« Momab » = Ac murins **!HAMA!**

« Ximab » = Ac chimériques

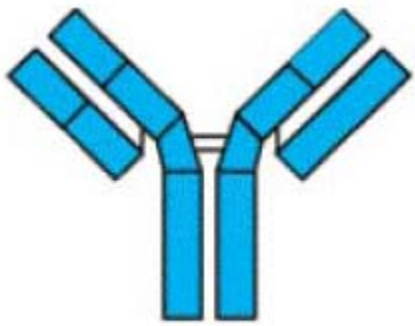
« Zumab » = Ac humanisés

« Mumab » = Ac humains



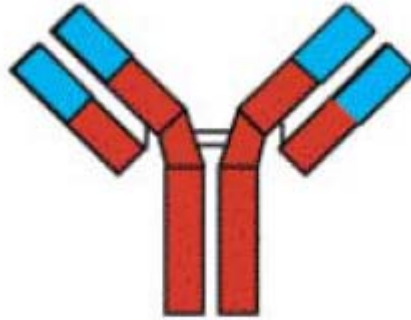
# Nomenclature des « MABs »

<u>Préfixe</u>	<u>Cible</u>	<u>Exemple</u>
-ci-	Cardiovasculaire	Ab <b>ci</b> ximab
-li-	Immunité	O <b>ma</b> lizumab ; to <b>ci</b> lizumab
-ki-	Interleukine	U <b>ste</b> kinumab
-vi-	Virus	Pa <b>li</b> vizumab



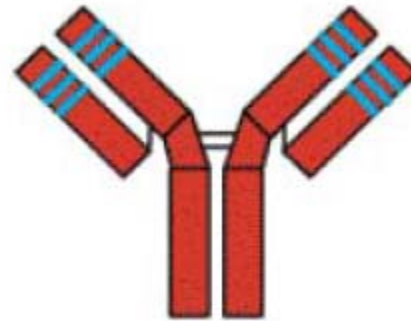
Souris

« XIMAB »



Chimère

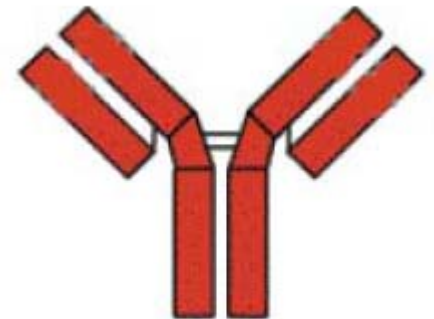
« OMAB »



Humanisé

« MUMAB »

« ZUMAB »



Humain

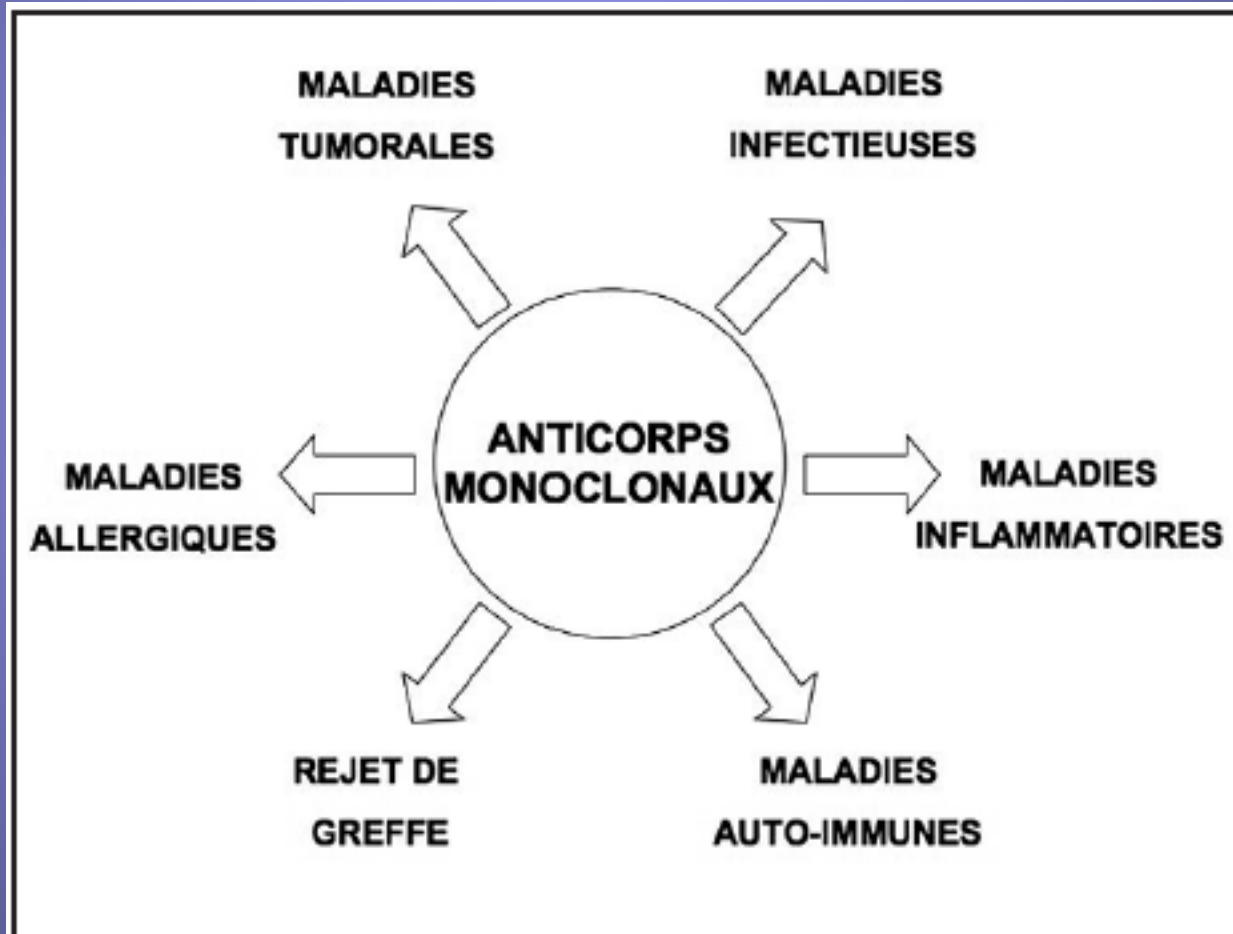
**IMMUNOGENICITE**

DCI	Spécialité	Type d'Ac	Antigène	Indications principales
Abciximab	Reopro®	chimérique	Intégrine GPIIb/IIIa	Angioplastie coronaire Syndrome coronarien
Adalimumab	Humira®	humain	TNF- $\alpha$	Polyarthrite rhumatoïde
Alemtuzumab	Campath®	humanisé	CD 52	Lymphome non hodgkinien
Basiliximab	Simulect®	chimérique	CD 25 (II-2 R)	Rejet de greffe rénale
Bévacizumab	Avastin®	humanisé	VEGF	Cancer colo-rectal, poumon, sein Dégénérescence maculaire
Cétuximab	Erbitux®	chimérique	EGFR	Cancer colo-rectal
Daclizumab	Zenapax®	humanisé	CD 25 (II-2 R)	Rejet de greffe rénale
Eculizumab	Soliris®	humanisé	Protéine C 5	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
Efalizumab (a)	Raptiva®	humanisé	CD 11a	Psoriasis
Gemtuzumab (b)	Mylotarg®	humanisé	CD 33	Leucémie myéloïde
Ibritumomab (c)	Zevalin®	murin	CD 20	Lymphome non hodgkinien
Infliximab	Remicade®	chimérique	TNF- $\alpha$	Polyarthrite, Crohn
Muromonab	Orthoclone® OKT3	murin	CD 3	Rejet de greffes
Natalizumab	Tysabri®	humanisé	Intégrine $\alpha 4\beta 1$	Sclérose en plaques
Omalizumab	Xolair®	humanisé	IgE (Fc)	Asthme allergique
Palivizumab	Synagis®	humanisé	Protéine F du VSR	Bronchiolite
Panitumumab	Vectibix®	humain	EGFR	Cancer colo-rectal
Ranibizumab	Lucentis®	humanisé	VEGF	Dégénérescence maculaire
Rituximab	MabThera®	chimérique	CD 20	Lymphome non hodgkinien
Tositumomab (d)	Bexxar®	murin	CD 20	Lymphome non hodgkinien
Trastuzumab	Herceptin®	humanisé	p185 (Her2/Neu)	Cancer du sein

## Anticorps monoclonaux commercialisés en Belgique en 2009

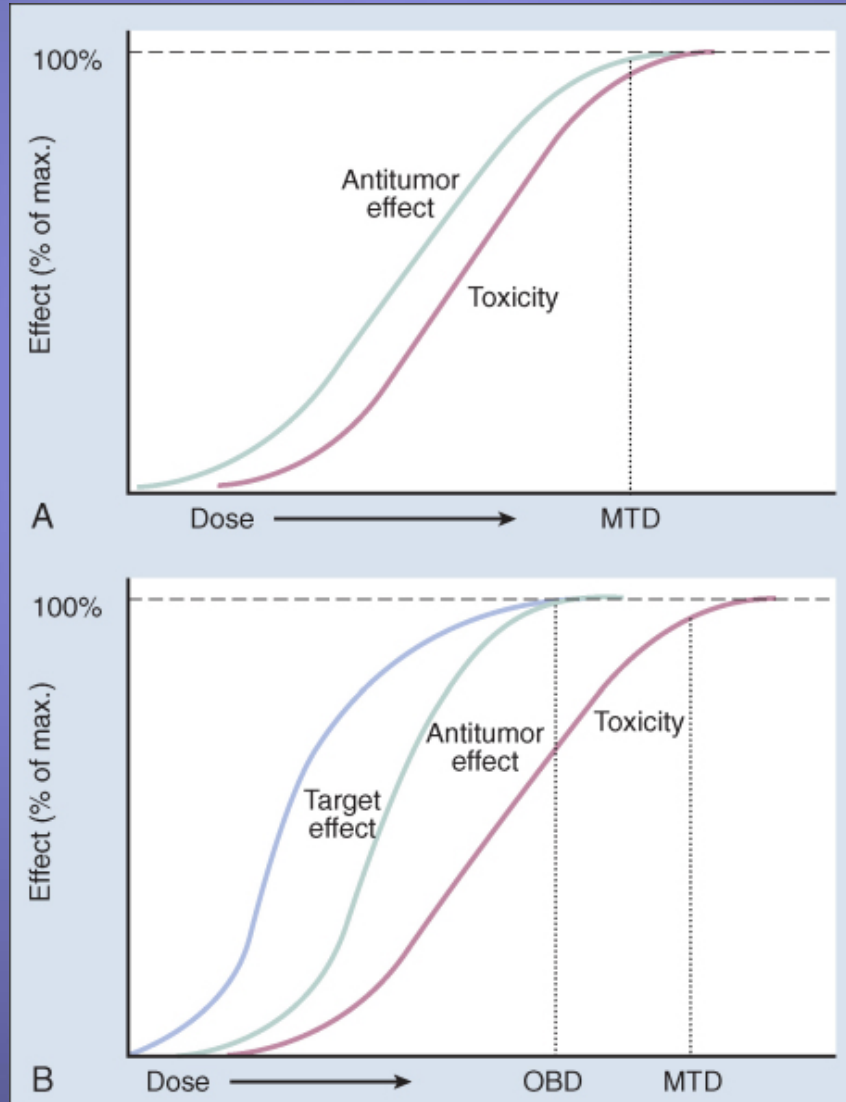
# Indications en thérapeutique

# Indications des “MABs” selon les pathologies



- Oncologie
- Hématologie
- Maladies inflammatoires / rhumatologie
- Immunité
- Neurologie
- Ophtalmologie
- Pneumologie
- Cardiovasculaire

# Avantage vis-à-vis de la chimiothérapie « classique »



# ONCOLOGIE

- HERCEPTIN® (TRASTUZUMAB)

Cancer du sein en situation adjuvante

Cancer du sein métastatique

Cancer gastrique métastatique

# ONCOLOGIE



- ERBITUX® (CETUXIMAB)

1. Traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

- en association avec une chimiothérapie,
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

2. Traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou

- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
- en association avec la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

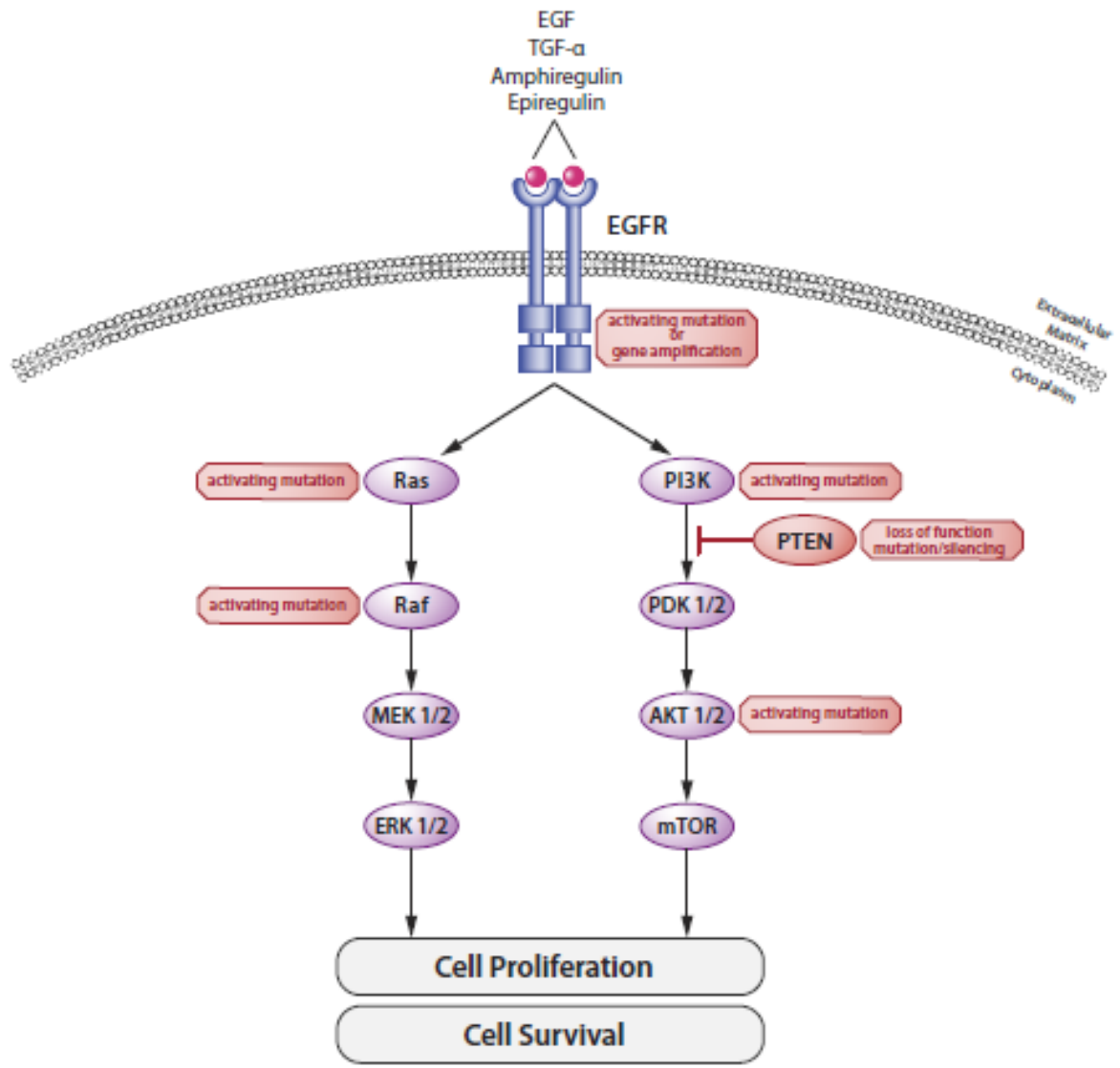
# ONCOLOGIE

- ERBITUX® (CETUXIMAB) IV ; IgG1

Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine.

La première dose est de 400 mg de cetuximab par m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg de cetuximab par m<sup>2</sup> chacune.

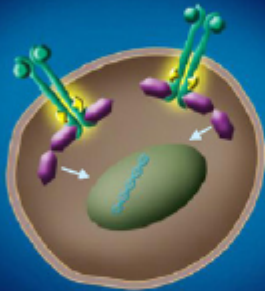


# ONCOLOGIE

- VECTIBIX<sup>®</sup> (PANITUMUMAB) IgG2

## Panitumumab Inhibits Ligand Binding to EGFr and Dimerization

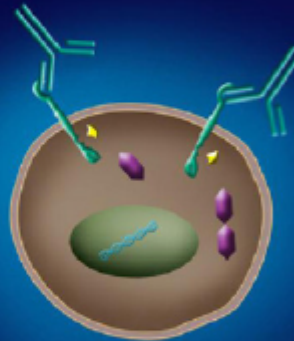
EGF, TGF $\alpha$  or other ligands binding to EGFr



Panitumumab



Inhibition of EGF binding to EGFr



- A fully human\* IgG2 monoclonal antibody to EGFr
- High affinity,  $K_D=5 \times 10^{-11}$  M
- Inhibits ligand-induced EGFr tyrosine kinase phosphorylation

\*The correlation with efficacy and safety is unknown

- ↓ Cell proliferation
- ↓ Cell survival
- ↓ Angiogenesis
- ↓ Metastatic spread

*C. Gravalos et al. / Critical Reviews in Oncology/Hematology 74 (2010) 16–26*

# ONCOLOGIE

- VECTIBIX<sup>®</sup> (PANITUMUMAB) IgG2

Monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

# ONCOLOGIE

- VECTIBIX<sup>®</sup> (PANITUMUMAB) IgG2 IV

La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines

# ONCOLOGIE

- AVASTIN<sup>®</sup> (BEVACIZUMAB) VEGF
- MABCAMPATH<sup>®</sup> (ALEMTUZUMAB) CD52
- MABTHERA<sup>®</sup> (RITUXIMAB) CD20
- ZEVALIN<sup>®</sup> (IBRITUMOMAB TIUXETAN) CD20

# IBRITUMOMAB (Zevalin<sup>®</sup>)

Anticorps monoclonal marqué à l'yttrium 90 (émetteur  $\beta^-$ )

Indication :

Lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab

Voie I.V.

Rem : le marquage peut aussi se faire par l'indium 111 (émetteur  $\gamma$  ; imagerie)



# Lymphomes

Table 1 Pharmacology of the four most widely used monoclonal antibodies

	Rituximab	Alemtuzumab	I-131 tositumomab	Y-90 ibritumomab tiuxetan
Target antigen	CD20	CD52	CD20	CD20
Type of antibody	Human–mouse chimera	Human–mouse chimera	Radiolabelled murine	Radiolabelled murine
Half-life	8 days <sup>10</sup>	15–21 days <sup>83</sup>	8 days <sup>20</sup>	2.6 days <sup>20</sup>
Serious adverse events	Infusional toxicity	Opportunistic infections Infusional toxicity	Myelosuppression 2° MDS/AML hypothyroidism infusional toxicity	Myelosuppression infusional toxicity
Common regimens	375 mg/m <sup>2</sup> weekly for 4 weeks	30 mg three times a week (8–20 weeks) after dose escalation	Dosimetry: small dose of drug a week before main dose	Dosimetry: In-111 ibritumomab tiuxetan a week before main dose
Cautions	Circulating tumour cells	Opportunistic infections	Bone marrow involvement	Bone marrow involvement

# Pathologie hématologique rare

Eculizumab (SOLIRIS®)

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Maladie des cellules souches hématopoïétiques

Mutation du gène PiG-A

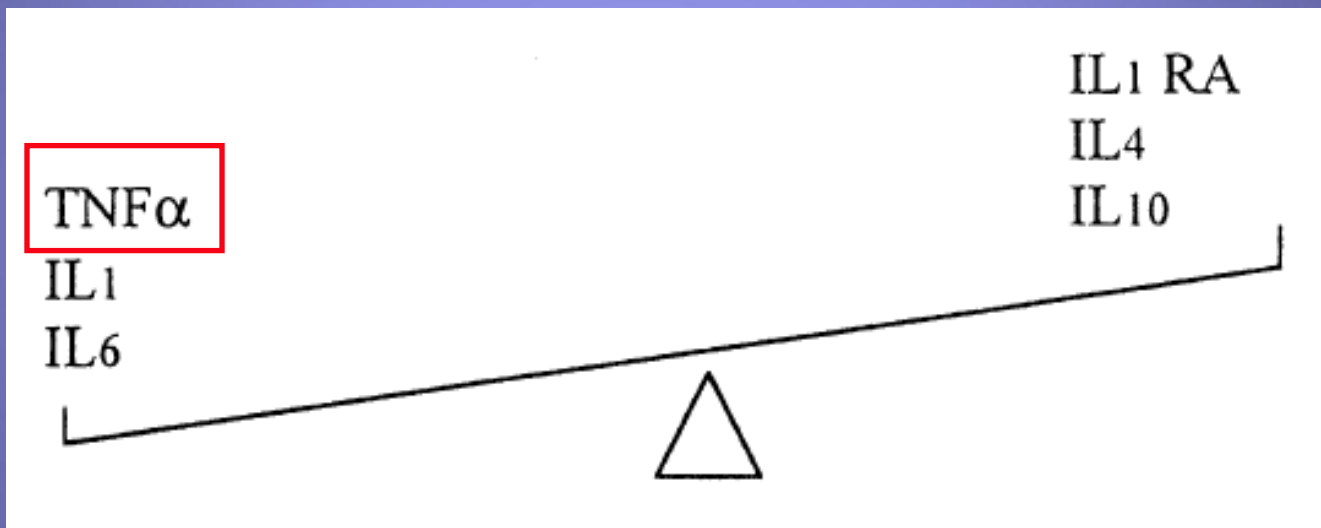
Lyse des GR par le complément

→ Éculizumab = inhibiteur de C5

!Vaccination méningocoque!

→ Greffe = curatif

# Immunité

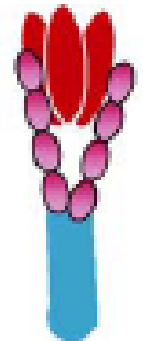
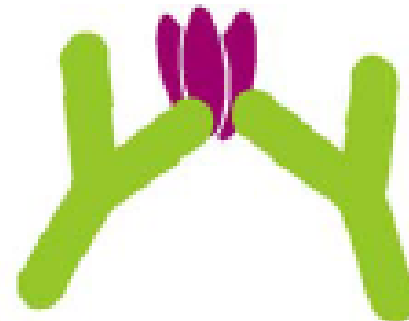
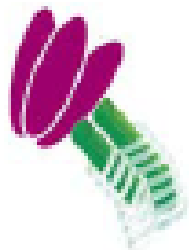


# Les anticorps anti TNF

Ligands

TNF

LT $\alpha_3$



Inhibitors

Certolizumab  
pegol  
(Cimzia $\blacklozen$ )

Infliximab  
(Remicade $\text{\textcircled{R}}$ )

Adalimumab  
(Humira $\text{\textcircled{R}}$ )  
golimumab  
(Simponi $\blacklozen$ )

Etanercept  
(Enbrel $\text{\textcircled{R}}$ )

Current Opinion in Pharmacology

# INFLIXIMAB (Remicade<sup>®</sup>)

- IV
- PR ; Crohn (enfant et adulte)
- RCUH
- Spondyle arthrite ankylosante
- Rhumatisme psoriasique
- Psoriasis

# ADALIMUMAB (Humira®)

→ Polyarthrite rhumatoïde et Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

Humira seul (C.I. ou intolérance au mtx) ou en association au mtx

→ Rhumatisme psoriasique ; Spondylarthrite ankylosante et Maladie de Crohn ; Psoriasis

- PR; SpAo et RPs : une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée.)
- Crohn : Induction : S0 80 ou 160 mg → 40 mg ou 80 S2 ; 40mg tt 2 sem SC
- Psoriasis : 80 S0 → 40 une S sur 2

# CERTOLIZUMAB (Cimzia®)

- ANTI *TNF* PEG → longue demi-vie
- Seul ou en association au MTX dans la PR
- 400 mg (2 injections de 200 mg chacune, le même jour) aux semaines 0, 2 et 4, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines.

# GOLIMUMAB (Simponi<sup>®</sup>)

- PR
- Rhumatisme psoriasique
- SA
  
- Une fois par mois à la même date 50mg S.C.



# Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor $\alpha$ inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial

Josef S Smolen, Jonathan Kay, Mittie K Doyle, Robert Landewé, Eric L Matteson, Jürgen Wollenhaupt, Norman Gaylis, Frederick T Murphy, Jeffrey S Neal, Yiyang Zhou, Sudha Visvanathan, Elizabeth C Hsia, Mahboob U Rahman, for the GO-AFTER study investigators\*

## Summary

Lancet 2009; 374: 210–21

Published Online

June 29, 2009

DOI:10.1016/S0140-

6736(09)60506-7

**Background** Tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) inhibitors are frequently used to treat rheumatoid arthritis, but whether use of a different TNF $\alpha$  inhibitor can improve patient response is unknown. We assess the efficacy and safety of the TNF $\alpha$  inhibitor golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who had previously received one or more TNF $\alpha$  inhibitors.

	Placebo (n=155)				50 mg golimumab (n=153)			100 mg golimumab (n=153)			Combined golimumab groups (n=306)		
	Patients (%)	Odds ratio (95% CI)	p value		Patients (%)	Odds ratio (95% CI)	p value	Patients (%)	Odds ratio (95% CI)	p value			
<b>Week 14</b>													
ACR20*	28 (18%)	54 (35%)	2.5 (1.5–4.2)	0.0006	58 (38%)	2.8 (1.6–4.7)	0.0001	112 (37%)	2.6 (1.6–4.2)	<0.0001			
ACR50	10 (6%)	25 (16%)	2.8 (1.3–6.1)	0.0062	31 (20%)	3.7 (1.7–7.8)	0.0003	56 (18%)	3.2 (1.6–6.6)	0.0005			
ACR70	3 (2%)	16 (10%)	5.9 (1.7–20.7)	0.0018	14 (9%)	5.1 (1.4–18.1)	0.0050	30 (10%)	5.5 (1.7–18.3)	0.0017			
DAS28 remission (<2.6)	1 (1%)	13 (8%)	14.3 (1.8–110.7)	0.0009	19 (12%)	21.8 (2.9–165.3)	<0.0001	32 (10%)	18.0 (2.4–132.9)	0.0001			
DAS28 score $\geq$ 5.1†	53 (39%)	40 (28%)	0.6 (0.4–1.0)	0.0529	33 (23%)	0.5 (0.3–0.8)	0.0036	73 (25%)	0.5 (0.3–0.8)	0.0045			
DAS28 score 3.2–5.1†	63 (46%)	71 (49%)	1.1 (0.7–1.8)	0.5778	63 (43%)	0.9 (0.6–1.4)	0.6316	134 (46%)	1.0 (0.7–1.5)	0.9658			
DAS28 score <3.2†	21 (15%)	33 (23%)	1.6 (0.9–3.0)	0.1086	50 (34%)	2.9 (1.6–5.1)	0.0003	83 (29%)	2.2 (1.3–3.8)	0.0033			
DAS28 (EULAR) response	42 (27%)	75 (49%)	2.6 (1.6–4.2)	0.0001	50 (34%)	3.8 (2.4–6.2)	<0.0001	165 (54%)	3.1 (2.1–4.8)	<0.0001			
<b>Week 24</b>													
ACR20	26 (17%)	52 (34%)	2.6 (1.5–4.4)	0.0005	67 (44%)	3.9 (2.3–6.6)	<0.0001	119 (39%)	3.2 (2.0–5.1)	<0.0001			
ACR50	8 (5%)	28 (18%)	4.1 (1.8–9.4)	0.0003	31 (20%)	4.7 (2.1–10.5)	0.0001	59 (19%)	4.4 (2.0–9.4)	<0.0001			
ACR70	5 (3%)	18 (12%)	4.0 (1.4–11.1)	0.0041	16 (10%)	3.5 (1.2–9.8)	0.0107	34 (11%)	3.8 (1.4–9.8)	0.0037			
DAS28 remission (<2.6)	4 (3%)	16 (10%)	4.4 (1.4–13.5)	0.0049	24 (16%)	7.0 (2.4–20.8)	0.0001	40 (13%)	5.7 (2.0–16.2)	0.0003			
DAS28 score $\geq$ 5.1†	64 (49%)	41 (30%)	0.4 (0.3–0.7)	0.0019	22 (16%)	0.2 (0.1–0.4)	<0.0001	63 (23%)	0.3 (0.2–0.5)	<0.0001			
DAS28 score 3.2–5.1†	49 (37%)	53 (39%)	1.1 (0.7–1.8)	0.7924	65 (47%)	1.5 (0.9–2.4)	0.1083	118 (43%)	1.3 (0.8–1.9)	0.2794			
DAS28 score <3.2†	18 (14%)	42 (31%)	2.8 (1.5–5.2)	0.0010	51 (37%)	3.7 (2.0–6.7)	<0.0001	93 (34%)	3.2 (1.8–5.6)	<0.0001			
DAS28 (EULAR) response	38 (25%)	71 (46%)	2.7 (1.6–4.3)	0.0001	93 (61%)	4.8 (2.9–7.8)	<0.0001	164 (54%)	3.6 (2.3–5.5)	<0.0001			

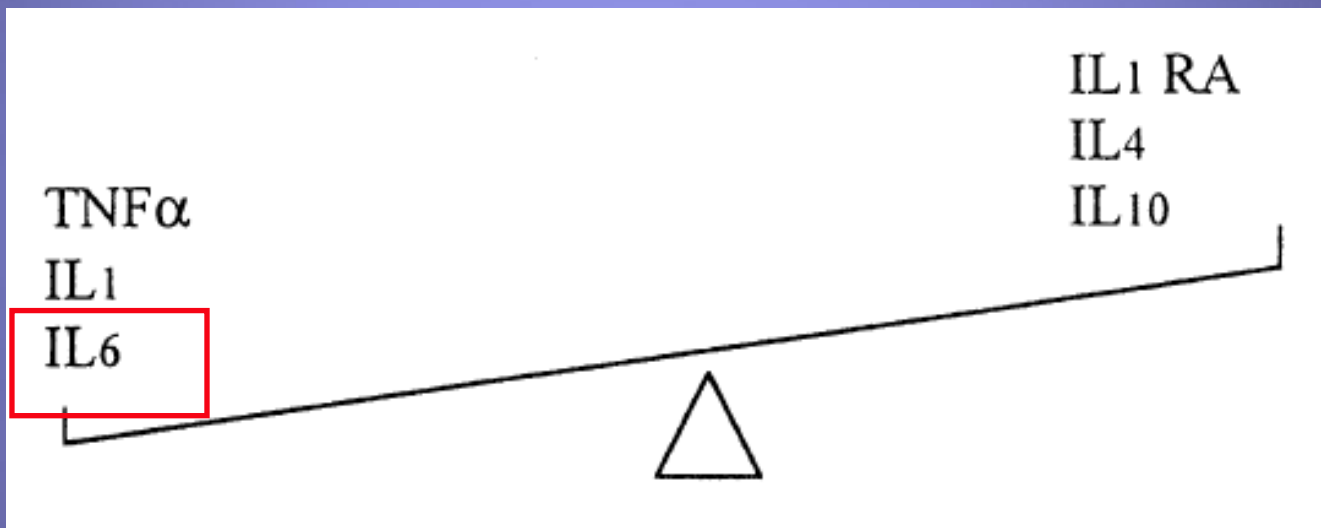
p values compare golimumab with placebo, and are stratified by baseline methotrexate use. ACR20, ACR50, and ACR70=20%, 50%, and 70% improvement, respectively, in American College of Rheumatology criteria for assessment of rheumatoid arthritis. DAS28=disease activity score based on assessments of 28 swollen and 28 tender joints. EULAR=European League Against Rheumatism. \*Primary endpoint; all other data are secondary endpoints. †Data supplied for 137, 144, 146, and 290 patients in the placebo, 50 mg golimumab, 100 mg golimumab, and combined golimumab groups, respectively. ‡Data supplied for 131, 136, 138, and 274 patients in the placebo, 50 mg golimumab, 100 mg golimumab, and combined golimumab groups, respectively.

Table 3: Clinical response to treatment

**Table 1****Properties of biologic TNF antagonists.**

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Etanercept
Structure	Chimeric mAb	Human mAb produced by phage display	Human mAb produced in Transgenic mouse	PEGylated Fab mAb fragment	TNFR2 Fc fusion protein
Molecular weight (kDa)	150	150	150	~95	150
Half life	8–10 days	10–20 days	7–20 days	~14 days	4 days
Ligands	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF LT $\alpha$ 3, LT $\alpha$ 2 $\beta$ 1
Neutralisation potency for sTNF	+++	+++	+++	+++	+++
Route of administration	Intravenous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
	Loading doses weeks 0,2,6 then approx every 8 weeks	Every other week	monthly	Every other week	Once weekly and twice weekly dosing available
tmTNF binding	+++	+++	? (Presumed same as other mAbs)	+++	++
complement-dependent cytotoxicity	+++	+++	? (Presumed same as other mAbs)	–	++/–
Antibody dependent cellular cytotoxicity	+++	+++	? (Presumed same as other mAbs)	–	++/–
ADCC					
Reverse signaling and cytokine suppression	+++	+++	? (Presumed same as other mAbs)	–	+/–

# Immunité



# ROACTEMRA®

- Tocilizumab (cible = IL-6)
- En association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.
- 8 mg/kg administré une fois toutes les 4 semaines en perf IV

# INFECTIOLOGIE

## PALIVIZUMAB (Synagis®)

Prévention des infections respiratoires graves  
VRS chez enfants à risque (prématuré,  
cardiopathie, pneumopathie)

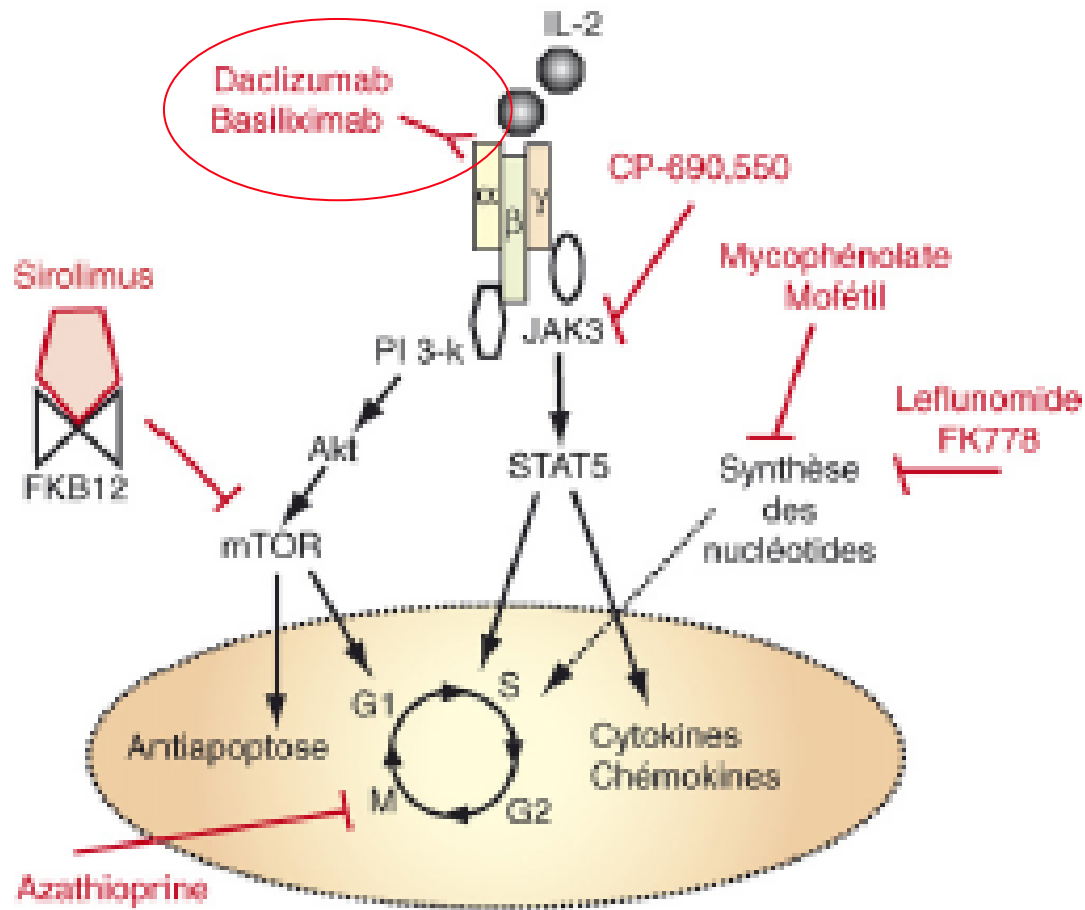
15mg/kg 1/mois pdt période à risque

# L'avenir ?

## Anti-infective mAb in clinical development<sup>24</sup>.

	Name (type)	Target	Clinical trials phase
<b>Virus</b>			
RSV	Palivizumab (humanized mAb)	Glycoprotein F	Approved
	Motavizumab (humanized mAb)	Glycoprotein F	I-III
HIV	CCR5mAb004 (human mAb)	CCR5	I
	PRO 140 (humanized mAb)	CCR5	II
	3 mAb cocktail		I/II
	F105 (human mAb)	gp120	I
	Ibalizumab (humanized mAb)	CD4	II
CMV	Sevirumab (human mAb)	Envelope glycoprotein H	II, III
HCV	Bavituximab (chimeric mAb)	Phosphatidylserine	Ib
	MDX1106 (human mAb)	PD-1	I
Rabies	CL184 (mAb cocktail)		I
WNV	MGAWN1 (humanized mAb)	Envelope glycoprotein	I
<b>Bacteria/toxin</b>			
<i>E. coli</i>	Urtoxazumab (humanized mAb)	Shiga-like toxin 2B	
<i>C. difficile</i>	GS-CDA1 (human mAb)	<i>C. difficile</i> toxin A	II
	MDX-388 (human mAb)	<i>C. difficile</i> toxin B	II
Staphylococcus	Pagibaximab (chimeric mAb)	LTA	II
	Tefibazumab (humanized mAb)	Clumping factor A	II
<i>B. anthracis</i>	Anthim	PA	I
	Raxibacumab	PA	III
<b>Fungal</b>			
<i>C. neoformans</i>	18B7 (murine mAb)	Capsular polysaccharide	I

# Immunosuppresseurs



# MUROMOMAB (Orthoclone OKT 3<sup>®</sup>)

Indication :

Traitement du rejet aigu d'allogreffes rénales, hépatiques et cardiaques, résistant aux corticostéroïdes.



Posologie :

5 mg par jour en injection intraveineuse directe (bolus en moins d'une minute) pendant 10 à 14 jours.

# BASILIXIMAB (Simulect®)

Indication :

Prévention du rejet aigu après transplantation rénale allogénique *de novo* chez l'adulte et chez l'enfant en association avec un traitement immunosuppresseur (toujours +ciclosporine et corticoïde avec ou sans azathioprine ou mycophénolate)

Adulte : 2 x 20mg :

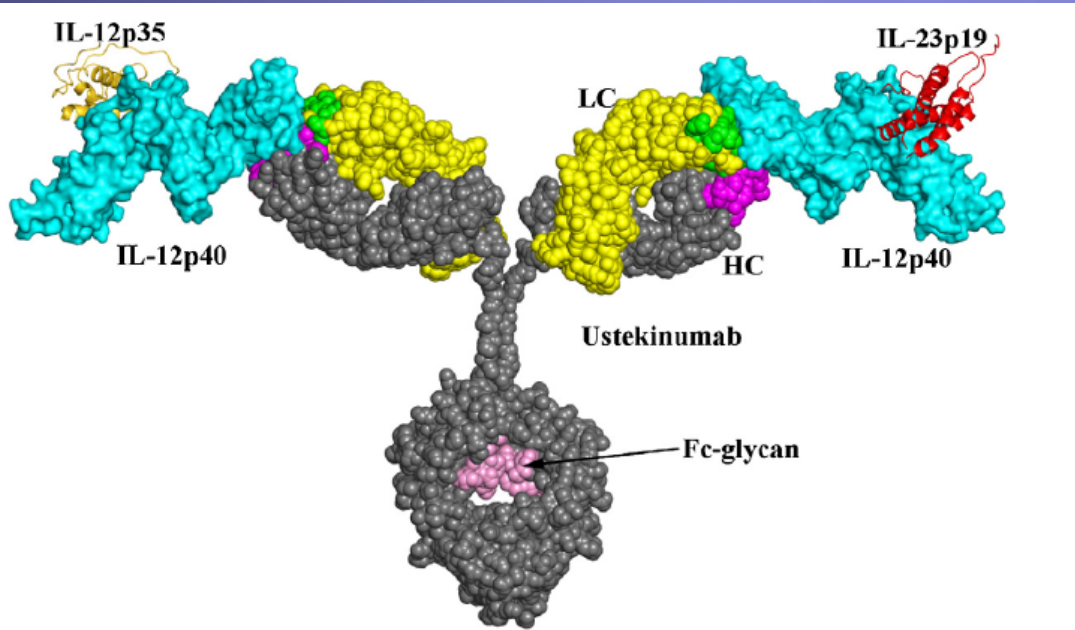
20 mg 2h AVANT

20 mg 4j APRES transplantation

Enfant (<35 kg) : 2x10 mg

IV BOLUS ou PERFUSION

# USTEKINUMAB (Stelara®)



IgG1 qui lie spécifiquement l'IL-12 et l'IL-23 via leurs sous-unité commune p40

Psoriasis en plaques modéré à sévère.

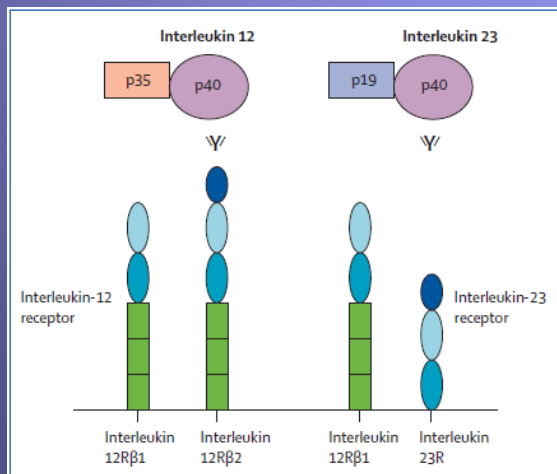
45-90 mg S.C.

Avenir : Briakinumab

## Questions :

\* Bénéfice sur l'arthrite psoriasique?

\* Résistance, innocuité à long terme



# NEUROLOGIE

## NATALIZUMAB (Tysabri®)

chez les patients présentant une forme très active de la maladie et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta. (afssaps)

chez les patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année,

Toujours **MONOTHERAPIE**

### Modalités d'administration de Tysabri®

Présentation	Solution à diluer pour perfusion
Posologie	300 mg
Voie d'administration	Perfusion IV
Fréquence	Toutes les 4 semaines
Conservation	+2 °C à +8 °C

**!!! LEMP = une infection opportuniste liée à la réactivation du virus JC.**

# Ophthalmologie

RANIBIZUMAB (Lucentis) ®

Anti VEGF-A

Traitement de la forme néovasculaire (dite humide) de la DMLA

Voie INTRAVITREENNE 0.5mg

Phase d'induction : 1 injection/mois pendant 3 mois consécutifs

# Pneumologie

OMALIZUMAB (Xolair®)

Neutralise les IgE circulante → cplx → urine

Empêche l'activation cellulaire (Mastocytes et basophiles)

Dose dépend taux IgE (SC ; 2-4 semaines)

ASTHME sévère

# Cardiovasculaire

Abciximab (REOPRO®)

GpIIb/IIIa plaquettaire

- Intervention coronarienne percutanée
- Angor instable

0,25 mg/kg en bolus IV suivi d'une perfusion  
IV continue de 0,125 µg/kg/min (max 10 µg/min)

# Non commercialisé en Belgique

- Canakinumab : Anti IL-1 $\beta$   
Syndrome périodique associé à la cryopyrine (Muckle-Wells et urticaire familiale au froid)
- Ofatumumab : anti CD20 ; LLC
- Denosumab : IgG2 anti ostéoporose post-ménopausique
- Efalizumab : IgG1 !LEMP! Psoriasis en plaque anti CD-11a de tout les leucocytes (sous-unité de Leucocyte Function Antigen → blocage liaison à I-CAM1)
- Catumaxomab

# A retenir en pratique...

- Le nom DCI des « MABs » permet, le plus souvent, d'avoir une idée de son indication
- Les doses des anticorps monoclonaux s'exprime en mg/m<sup>2</sup> ou en mg/kg
- Les « MABs » auront le même nom commercial dans tout les pays de l'U.E.
- Les « MABs » sont des protéines → ...

...

# Envie d'en savoir plus?

[www.bio-therapy.net](http://www.bio-therapy.net)

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Etc.

Merci pour votre attention...