

Processus d'élimination des anticorps monoclonaux : quels mécanismes à l'œuvre ?

Le processus d'élimination des anticorps monoclonaux (AcM) procède d'une pharmacocinétique différente des autres médicaments. Explications.

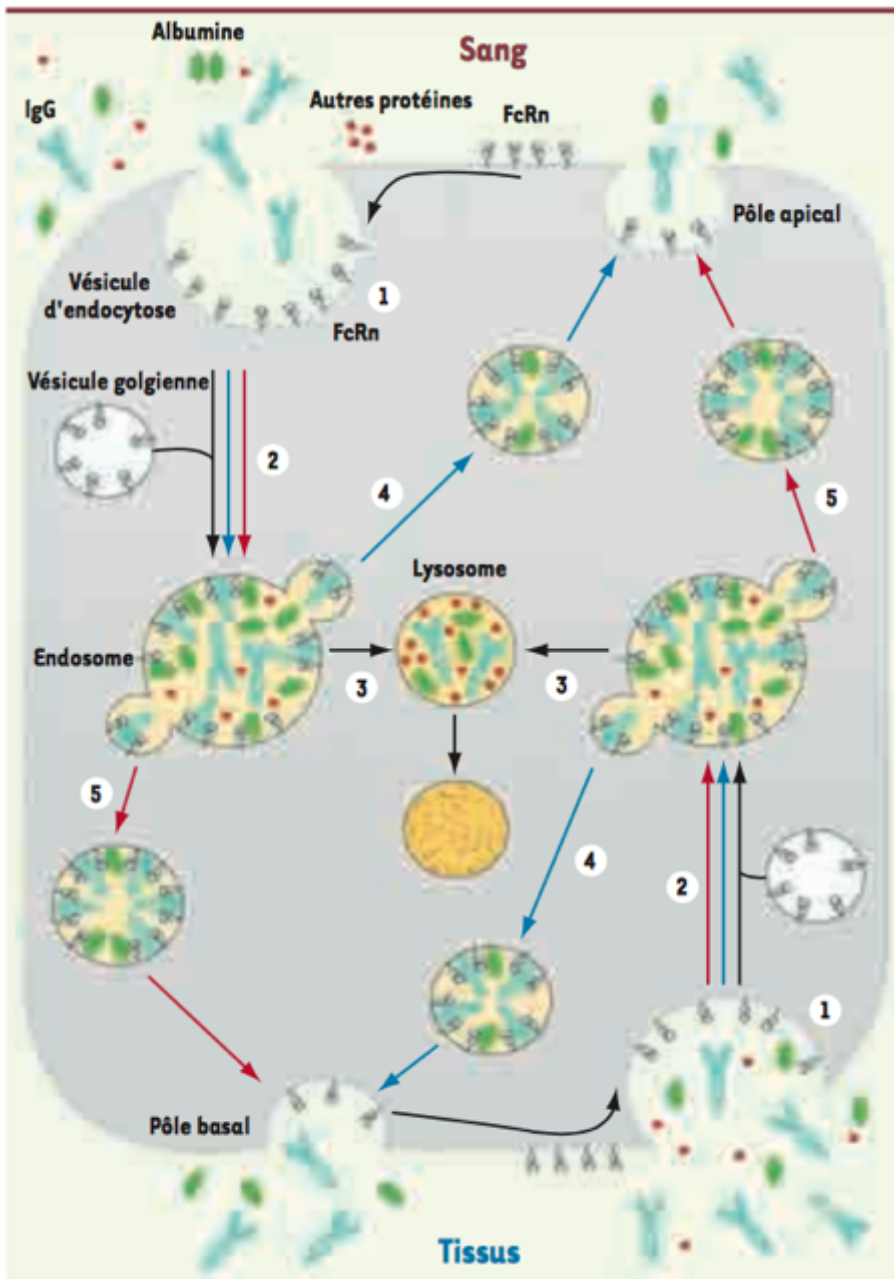
Parcours de pharmacocinétique...

La pharmacocinétique des AcM dépend à la fois du type d'anticorps mais également de son mode d'administration ainsi que de spécificités propres aux patients (poids, génétique, traitement, tumeur). On peut décrire trois phases dans la pharmacocinétique des AcM :

- Une phase **d'absorption** qui dépend du mode d'administration (sous-cutanée, intraveineuse, intramusculaire), avec un passage dans le système lymphatique ou sanguin et une absorption variable (on estime par exemple qu'entre 50 à 100% d'une fraction injectée en sous-cutanée est absorbée, avec un pic de concentration entre le 5^e et 10^e jour).
- Une phase de **distribution**, laquelle correspond au ciblage tissulaire de la molécule dans l'organisme, qui est l'une des caractéristiques thérapeutiques dans le traitement du cancer. Des études[1] montrent que la distribution dépend directement de la physiologie de la tumeur, notamment de sa vascularisation.
- Une phase **d'élimination** qui découle de la distribution, une fois que les anticorps se sont fixés sur leur cible. En pharmacocinétique, on parle généralement de « demi-vie » pour évoquer la vitesse d'élimination des médicaments, celle des AcM étant relativement longue (3 semaines), notamment du fait de leurs particularités de structure.

Rapport entre structure et activité

La majorité des AcM actuellement sur le marché sont des immunoglobulines de type G (IgG) composées de deux portions Fab qui se fixent sur l'antigène (« ab » pour antigen binding) et d'une portion Fc (« c » pour cristallisable), responsable des propriétés immunologiques effectrices et des propriétés pharmacologiques de l'anticorps. Or, il existe à la surface des cellules endothéliales vasculaires des récepteurs saturables appelés FcRN qui permettent à la fois le passage transcellulaire et le recyclage cellulaire des AcM (via la portion Fc). Cette particularité protège les AcM de la dégradation lysosomale puisqu'après leur fixation à la surface de la cellule, ils sont internalisés puis re-largués dans le système sanguin. En effet, lorsque l'anticorps se fixe sur le récepteur, il est protégé de la dégradation lysosomale, mais comme il s'agit d'un phénomène saturable, une portion d'AcM échappe à ce phénomène et est ensuite détruite par pinocytose. Ces deux voies sont expliquées par le schéma ci-dessous :



Légende : « FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes »

- Pour en savoir plus, lire « *FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes* »
<http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2009/12/medsci20092512p1053.pdf>
 (http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2009/12/medsci20092512p1053.pdf)

L'élimination

Peu de données concernent l'élimination des AcM (à l'exception des travaux de Gilles Paintaud, lire encadré ci-dessous) : les notices mettent surtout l'accent sur la pharmacocinétique et la demi-vie des molécules et montrent qu'il n'y a pas de corrélation avec la dose injectée chez le patient, ce qui explique la complexité à décrire un phénomène encore mal appréhendé.

Nous savons néanmoins que différents mécanismes peuvent intervenir :

- Lorsqu'ils passent dans le liquide interstitiel, les AcM sont, comme toutes les protéines, captés par les cellules endothéliales vasculaires par **pinocytose** (ou *cell drinking*) : les AcM migrent alors dans les endosomes puis sont dégradés dans les lysosomes et relargués de la cellule. C'est une **voie de catabolisme non spécifique**, qui concerne toutes les protéines circulantes et c'est un phénomène **non saturable** (qui ne passe pas

par la fixation sur un récepteur).

- Les AcM peuvent également être **éliminés après fixation sur leur cible** (par internalisation lorsque le récepteur est cellulaire ou par formation d'un complexe immun si la cible est circulante) : c'est une **voie spécifique et saturable** puisqu'elle dépend du type d'antigène et de son nombre.
- Un **troisième mode d'élimination dépend du récepteur FcRn** (cf. paragraphe « Rapport entre structure et activité »). Ce dernier présent dans les vésicules d'endocytose sur les cellules endothéliales fixe les AcM via leur portion Fc et les détourne de la voie de dégradation habituelle pour les rediriger vers la surface de la cellule. C'est un phénomène **non saturable** aux doses thérapeutiques utilisées. C'est notamment ce phénomène qui explique la longue demi-vie des AcM, certains AcM étant protégés par cette « portion » FcRn et re-largués dans la circulation sanguine.

Légende : « Les AcM sont éliminés par catabolisme non spécifique et en partie protégés par le récepteur Fc néonatal ou FcRn. Ces deux phénomènes ne sont pas saturables. Ils sont également éliminés après fixation sur l'antigène-cible. Ce dernier étant, par définition, en quantité limitée, ce mode d'élimination des AcM est saturable ».

Source : Thérapie 2012 Juillet-Août

<http://www.journal-therapie.org/articles/therapie/pdf/2012/04/th122075.pdf>
(<http://www.journal-therapie.org/articles/therapie/pdf/2012/04/th122075.pdf>)

- **Lien dose/élimination** : Il est à noter que la quantité d'antigène-cible est variable selon les patients, en fonction de la maladie : c'est donc directement la maladie et son stade d'évolution qui conditionne l'élimination des AcM.
- L'élimination rénale des AcM n'est pas mentionnée dans les monographies médicamenteuses disponibles ; il est toutefois précisé que l'insuffisance rénale n'impacte pas l'élimination de certaines molécules (étude de McKeage K and Perry CM, 2002)

Perspectives

- Ces données de variabilité pharmacocinétiques laissent envisager un travail sur la posologie des molécules qui, pour le moment, est encore très hétérogène. En effet, si certaines doses sont fixes, d'autres sont indexées au poids et certaines dépendent de la surface corporelle.
- Le suivi de la concentration sérique de l'AcM devrait permettre d'adapter la posologie afin de contrôler l'exposition des patients et donc d'optimiser la thérapeutique.

Vers de nouveaux schémas posologiques ?

De façon particulière, le Pr Gilles Paintaud, pharmacien hospitalier au CHU de Tours a démontré, en 2009, dans le cadre d'une expérimentation, l'action de la pharmacocinétique sur les anticorps monoclonaux. Il conclut que celle-ci devrait permettre de trouver de nouveaux schémas posologiques, en travaillant notamment sur le monitoring de concentration ou TDM (Therapeutic Drug Monitoring) : celui-ci permettrait au médecin d'ajuster les traitements et leurs posologies en fonction des caractéristiques individuelles du patient afin d'améliorer la réponse au traitement mais aussi d'éviter certains effets indésirables.

En savoir plus :

<http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2012/01/medsci2012281p11.pdf>
(<http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2012/01/medsci2012281p11.pdf>)

[1] « *Correlation of Vascular Permeability and Blood Flow with Monoclonal Antibody Uptake by Human Clouser and Renal Cell Xenografts* », *Cancer Research* 48

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/48/1/188.full.pdf>
(<http://cancerres.aacrjournals.org/content/48/1/188.full.pdf>)

Article proposé par **L'Equipe PiL**

40

Commentaires

Postez la réponse

© 2015 F. Hoffmann-La Roche Ltd

Mentions légales (<http://www.pharminlink.fr/mentions-legales/>)

Charte d'utilisation et de modération (<http://www.pharminlink.fr/charte-dutilisation-et-de-moderation/>)