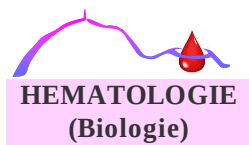


Etude de la pharmacoCinétique Intra-Monocytaire de l'Imiglucérase (CIMI)

Juliette Berger^{1,2}, Marie Vigan^{3,4}, Bruno Pereira⁵, Jérôme Stirnemann⁶, Roseline Froissart⁷, Nadia Belmatoug⁸, Florence Dalbies⁹, Christian Rose¹⁰, Agathe Masseur¹¹, Christine Serratrice¹², Claire de Moreuil⁹, Yves-marie Pierce¹³, Yvan Berschansky¹⁴, Fabrice Camou¹⁵, Monia Bengherbia⁸, Céline Bourgne¹, Alexandre Janel¹, Amina Berrahal^{1,2}, Sandrine Saugues^{1,2}, Thu Thuy Nguyen^{3,4}, France Mentré^{3,4} and Marc G. Berger^{1,2,16}

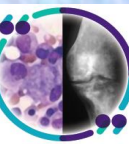
¹Hématologie Biologique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; ² CRB Auvergne, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; ³INSERM, IAME, UMR 1137, Paris ; ⁴ Université Paris Diderot, IAME, UMR 1137, Sorbonne Paris Cité, Paris ; ⁵DRCI, CHU G. Montpied, Clermont-Ferrand ; ⁶ Service de Médecine Interne Générale, HUG, Genève ; ⁷Laboratoire Maladies Héréditaires du Métabolisme, Bron ; ⁸Médecine Interne et CRML, Hôpital Beaujon, Clichy ; ⁹Institut de Cancérologie et Hématologie, Hopital morvan, Brest ; ¹⁰Onco-Hématologie, Hôpital Saint-Vincent de Paul, Lille ; ¹¹Service de Médecine Interne, CHU, Nantes, France ; ¹²University hospital of Geneva , switzerland ; ¹³CHU Montpellier, Hopital St Eloy, Montpellier ; ¹⁴CHU de Montpellier, Hopital La Peyronnie, Montpellier ; ¹⁵Réanimation Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux ; ¹⁶Hématologie Clinique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand



Avec le soutien financier de



Enzymothérapie et pharmacocinétique



Flacons de 400U
Imiglucérase (Cérézyme®)
1997

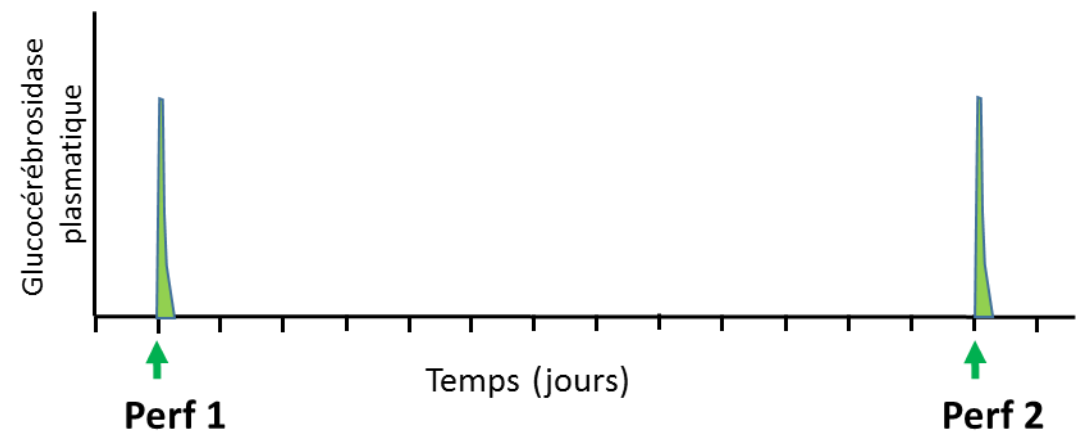
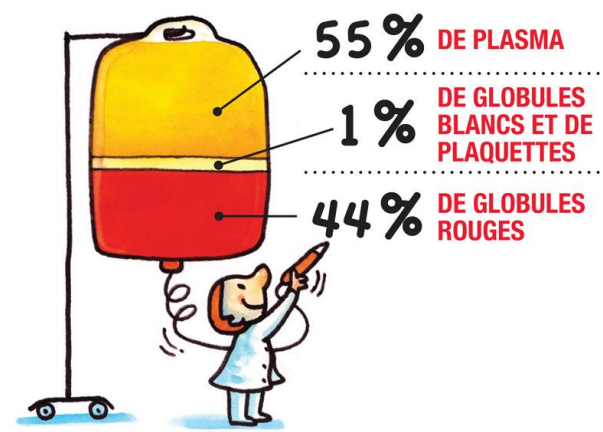


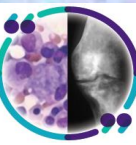
En perfusion
60 U / kg / 2 sem



Flacons de 400U
Vélaglucérase (VPRIV®)
2007-2010

Après perfusion de l'imiglucérase ou de vélaglucérase, disparition très rapide du plasma
1/2 vie (temps au bout duquel la moitié du médicament est éliminé) : 1-5 minutes et 5-12 min et des tissus (<24h)



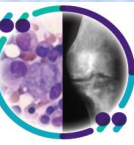


Expliquer l'efficacité du traitement permettra d'avoir des arguments pour adapter la posologie : personnalisation



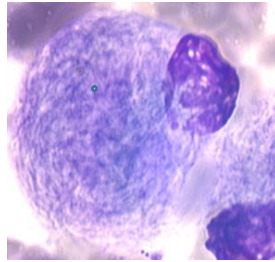
→ **Hypothèse :**

La pharmacocinétique intra-cellulaire pourrait être différente de la pharmacocinétique plasmatique



Cible cellulaire

La cible
théorique

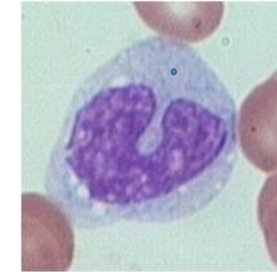


C. De Gaucher (tissus)

Impossible à
collecter

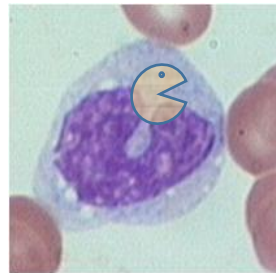


Précurseurs
sanguins des
macrophages

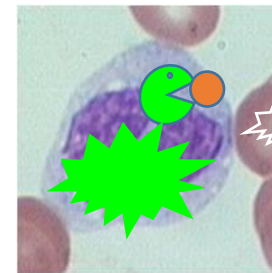


Monocytes sanguins

Comment évaluer l'Activité de la glucocérébrosidase dans une sous-population précise de cellules → Cytométrie en flux

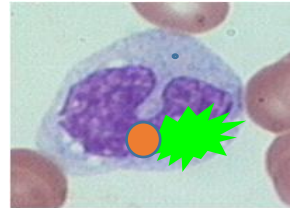
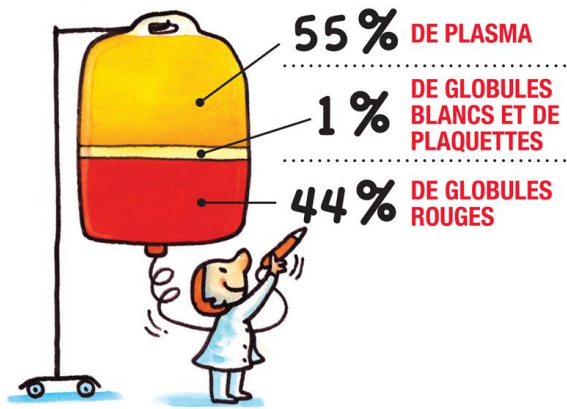
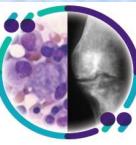


substrat

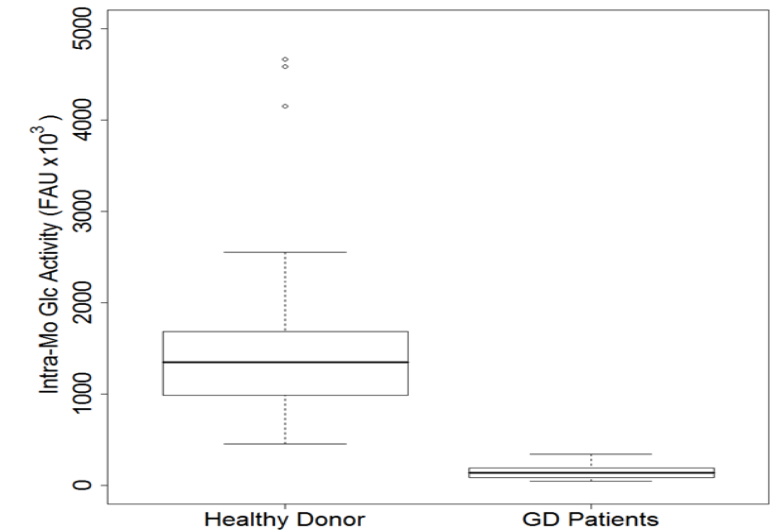


Mesure de la
fluorescence en CMF

Activité de l'enzyme naturelle

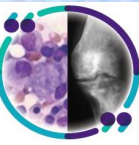


Monocytes



Déficit GCase Monocytes patients de l'ordre de 90%

Les protocoles AIMI et CIMI



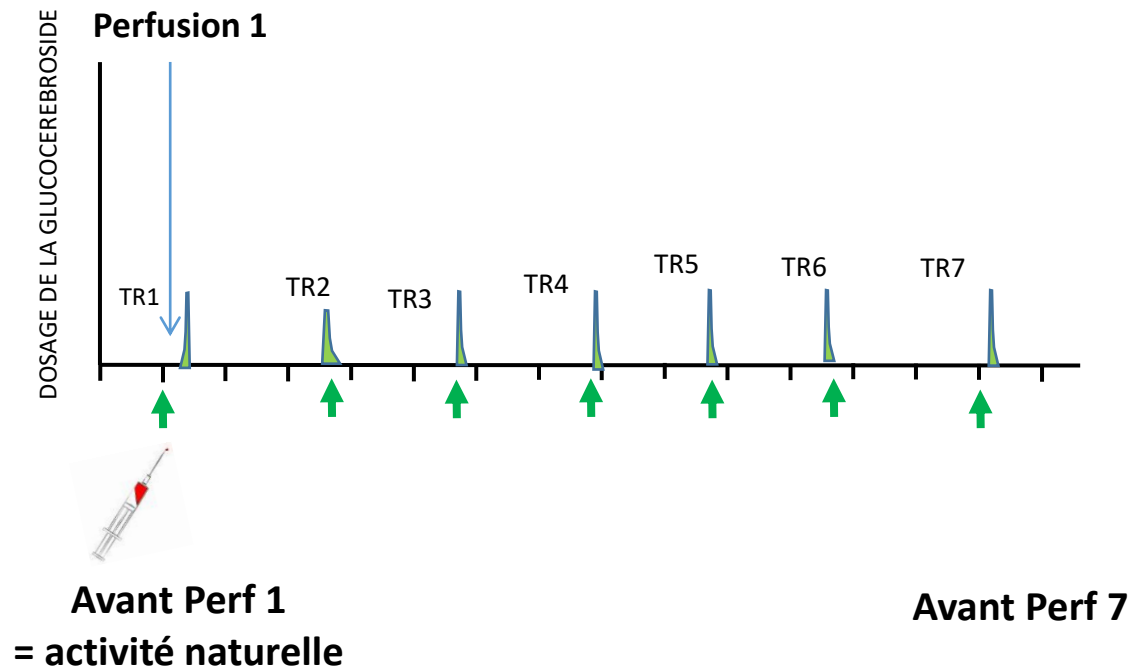
AIMI1

Hypothèse : **persistance plus longue de l'imiglucérase dans les cellules**

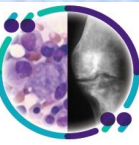
Question : Existe-t-il une augmentation d'activité de l'enzyme 14 jours après chaque perfusion quand on commence le traitement ?

Patients : MG type 1 ; Deux groupes :

- *début de traitement par imiglucérase
- * patients sans indication de traitement



Les protocoles AIMI et CIMI



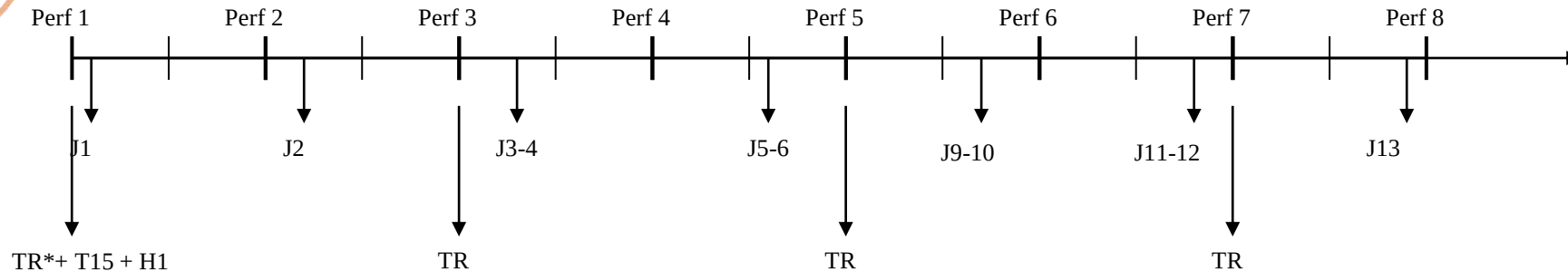
CIMI. : Pharmacocinétique Intramonocytaire de l'Imiglucérase

Hypothèse : Pharmacocinétique intra-cellulaire différente de la pharmacocinétique plasmatique

Objectif : Décrire la cinétique monocytaire de l'imiglucérase en fonction de la dose et du rythme des perfusions

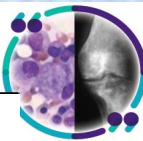
Patients : MG type 1 ; Deux groupes :

- * patients traités par imiglucérase de façon stable (pas de changement de dose depuis 1 an)
- * patients sans indication de traitement



8 à 10 dosages par patient correspondant à différentes périodes (fenêtres) du cycle de traitement, y compris le taux résiduel avant la perfusion d'Imiglucérase sur une période de 3 à 4 mois.

Cohorte MG

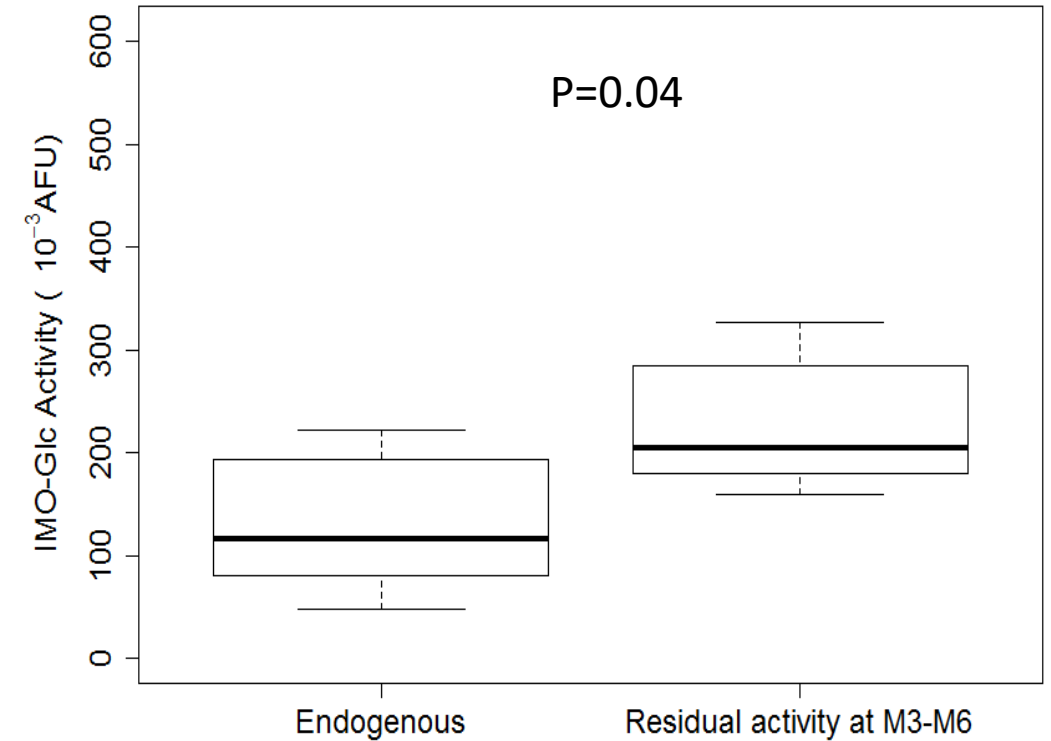
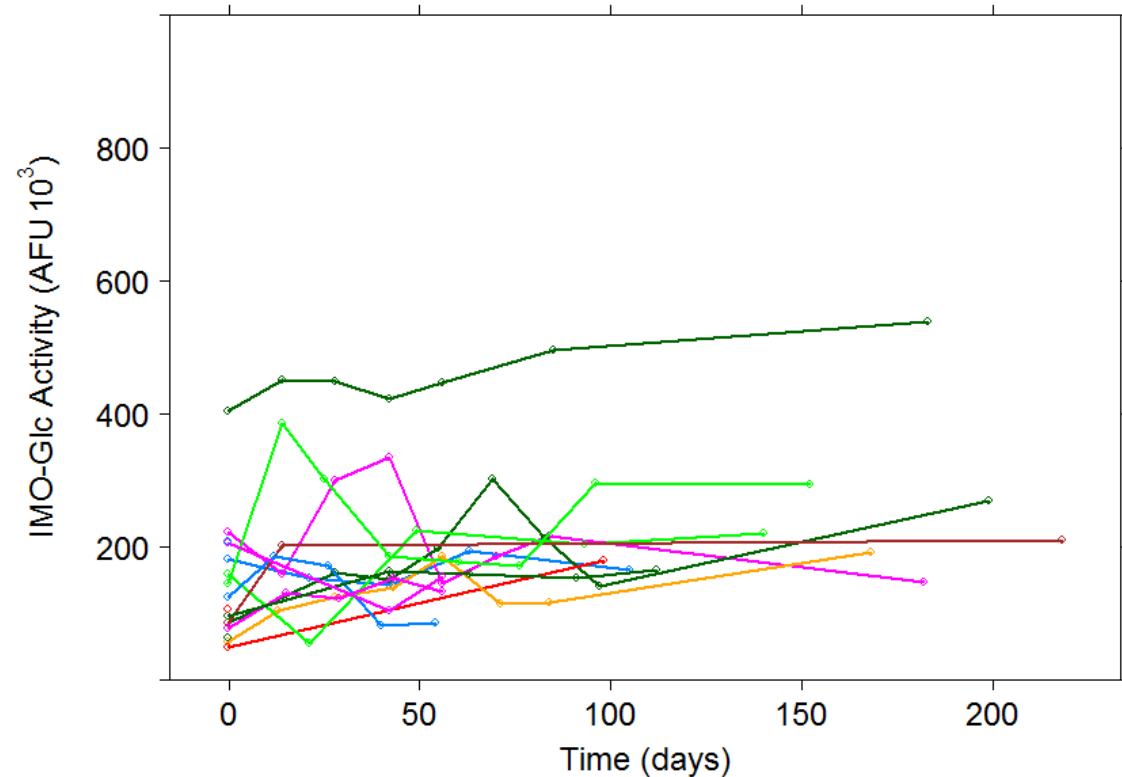


N=42
27F/15M
Median age: 47 yrs
11 untreated
31 treated

Patient	GD type	Age	Gender	Genotype		Treatment	ERT dose (U/kg)	rythm	Total dose/month (U/kg)	splenectomy	Date of inclusion	Trial
				allele1	allele2							
1	1	43	F	N370S	c.115+1G>A	no no					09/03/2010 16/04/2013	AIMI CIMI
2	1	45 48	F	ND	ND	imiglucerase imiglucerase	60 60	2 2	129 129		05/01/2010 14/02/2013	AIMI CIMI
3	1	54	F	ND	ND	imiglucerase	60	2	129	x	16/12/2010	AIMI
4	1	31	F	N370S	ND	imiglucerase imiglucerase	45 45	2 2	57		19/11/2010	AIMI CIMI
5	1	33	F	N370S	REC Nci I	imiglucerase	90	3	129		18/01/2010	AIMI
6	1	4	F	N370S	R47X	imiglucerase	60	2	129		28/03/2012	AIMI
7	1	69	F	N370S	84GG	imiglucerase	60	2	129	x	11/06/2014	CIMI
8	1	37	F	N370S	ND	imiglucerase	60	2	129	x(partial)	09/06/2014	CIMI
9	1	40	M	N370S	N370S	imiglucerase	40	2	86		20/11/2013	CIMI
10	1	67 70	F	N370S	L444P	imiglucerase imiglucerase	40 40	2 2	86 86	x	09/11/2010 02/10/2013	AIMI CIMI
11	1	82	F	N370S	N370S	imiglucerase	60	2	129		21/01/2010	AIMI
12	1	38	M	N370S	c.1378_1381delGGCC	imiglucerase	60	2	129		04/02/2010	AIMI
13	1	29	M	N370S	c.1378_1381delGGCC	imiglucerase	60	2	129		04/02/2010	AIMI
14	1	49	M	N370S	N370S	imiglucerase	60	3	86		25/01/2010	AIMI
15	1	40	M	N370S	L444P	imiglucerase	60	3	86		18/12/2009	AIMI
16	1	43	M	N370S	L444P	imiglucerase	60	2	129	x	18/01/2010	AIMI
17	1	74	F	N370S	c.377A>G	imiglucerase	60	2	129		08/07/2013	CIMI
18	1	19	F	N370S	c.1088T>C	no					25/06/2013	CIMI
19	1	57	M	N370S	L444P	no					27/04/2010	AIMI
20	1	43	M	ND	ND	imiglucerase					27/04/2010	AIMI
21	1	43	F	A446P	A446P	imiglucerase				x	18/05/2010	AIMI
22	1	83	F	N370S	L444P	imiglucerase				x	18/05/2010	AIMI
23	1	79	F	N370S	L444P	imiglucerase	30	3	43		29/06/2015	CIMI
24	1	80	M	N370S	L444P	imiglucerase	60	3	86	x	17/09/2015	CIMI
25	1	38	F	N370S	c.203dup	imiglucerase	60	2	129		24/09/2014	CIMI
26	1	60	F	N370S	p.R120W	imiglucerase	60	2	129		24/09/2014	CIMI
27	1	62	F	N370S	E326K	imiglucerase	120	2	257	x	02/09/2014	CIMI
28	1	41	M	A90G	E326K	imiglucerase	46	2	99		11/09/2014	CIMI
29	1	72	F	N370S	L444P	imiglucerase	15	4	16		11/08/2015	CIMI
30	1	59	F	N370S	R120W	imiglucerase	60	2	129		17/03/2015	AIMI
31	1	35	F	N370S	L444P	no					15/10/2014	CIMI
32	1	67	F	N370S	E326K/c.203dup	no					19/11/2014	CIMI
33	1	66	F	N370S	R120W	no					05/10/2015	CIMI
34	1	45	M	N370S	R120W	no				x	02/12/2015	CIMI
35	1	38	F	N370S	N370S	imiglucerase	60	2	129		02/09/2013	CIMI
36	1	49	M	N370S	L444P	imiglucerase	60	2	129		13/03/2013	CIMI
37	1	37	F	N370S	N370S	imiglucerase	60	3	86		22/04/2013	CIMI
38	1	45	M	N370S	Rec Nci I	no				x	26/11/2013	CIMI
39	1	65	M	N370S	N370S	no					27/11/2013	CIMI
40	1	51	F	N370S	N370S	imiglucerase	60	3	86		06/03/2013	CIMI
41	1	72	M	N370S	V121A	no					17/12/2014	CIMI
42	1	32	F	N370S	G421D	no				x	23/07/2015	CIMI

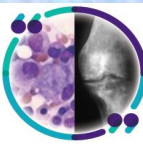
Activité résiduelle avant chaque perfusion d'IMI depuis le début du traitement

Etude AIMI1 – hypothèse persistance plus longue de l'IMI dans les cellules



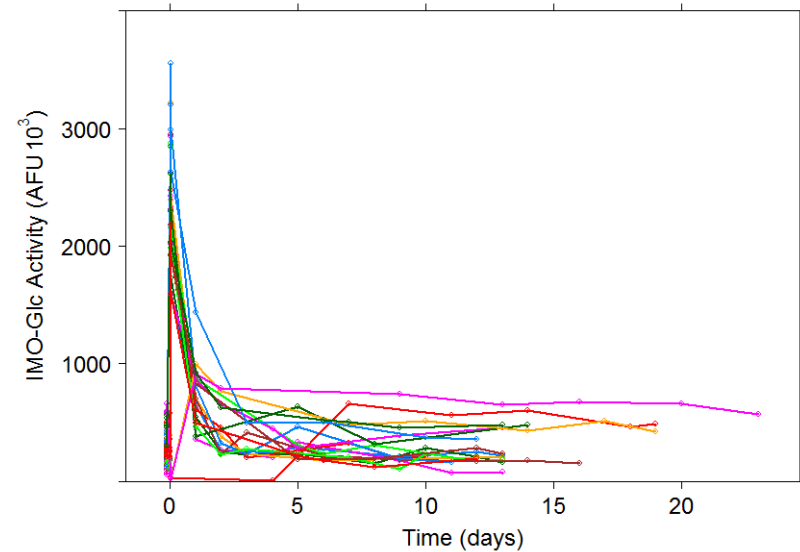
Dés le début de traitement : Persistance d'une activité enzymatique dans les monocytes à 14 jours de la perfusion avec un effet cumulatif, ces résultats confirment notre hypothèse.

Pharmacocinétique intramonocytaire de l'imiglucérase

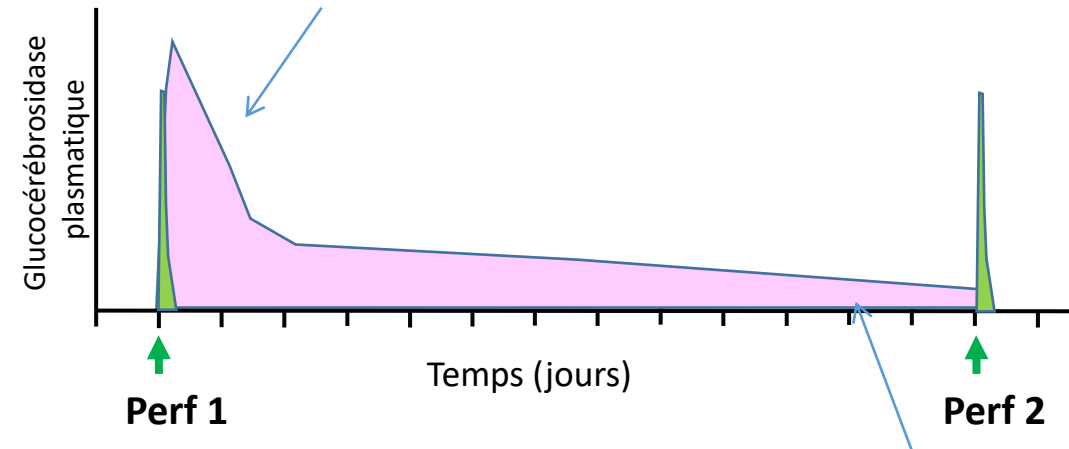


Etude CIMI

Hypothèse : Pharmacocinétique intra-cellulaire différente de la pharmacocinétique plasmatique



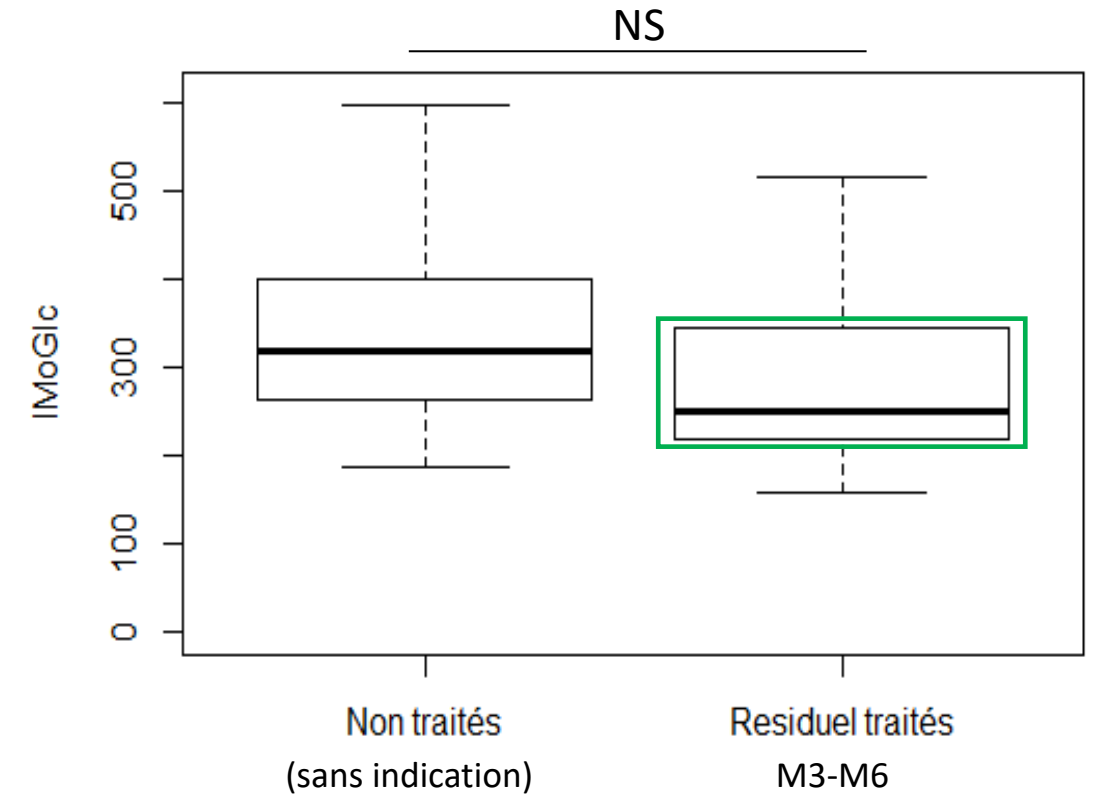
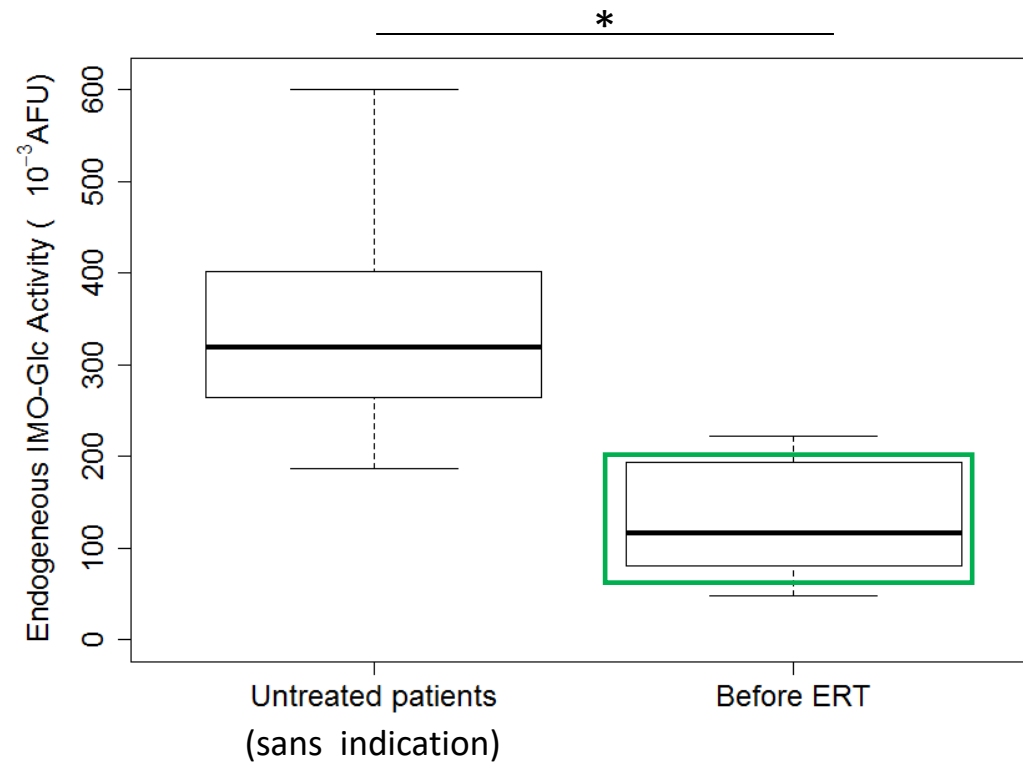
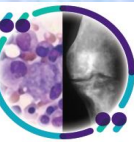
La concentration maximale d'imiglucérase reste plus longtemps dans les cellules



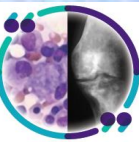
L'imiglucérase améliore le niveau de l'enzyme dans les cellules jusqu'à la perfusion suivante.

La pharmacocinétique intracellulaire de l'imiglucérase est bien différente de la pharmacocinétique plasmatique

Amélioration du déficit ?



Les patients avec indication de traitement ont une activité intramonocytaire plus faible que les patients non traités sans indication de traitement et leur activité enzymatique à J14 s'améliore au cours du temps



- La pharmacocinétique intracellulaire de l'imiglucérase est différente de celle du plasma avec une persistance de l'imiglucérase dans les monocytes sanguins entre 2 perfusions. C'est probablement le cas, également, dans les cellules des tissus (rate, foie...)
- Cette étude fournit pour la première fois des mesures précises de la pharmacocinétique de l'imiglucérase pour chaque patient ; Il existe une variabilité entre les patients
En cours: étude de la corrélation (statistique) avec le phénotype de la MG (avant traitement et au moment de l'inclusion dans les protocoles AIMI 1 et CIMI) ?

Perspective : Aide à la Personnalisation du traitement?

Remerciements

Juliette Berger^{1,2}, Marie Vigan^{3,4}, Bruno Pereira², Jérôme Stirnemann⁵, Roseline Froissart⁶, Nadia Belmatoug⁷, Florence Dalbies⁸, Christian Rose⁹, Agathe Masseur¹⁰, Christine Serratrice¹¹, Claire de Moreuil⁹, Yves-Marie Pierce¹², Yvan Berschansky¹³, Fabrice Camou¹⁴, Monia Bengherbia⁷, Céline Bourgne¹, Alexandre Janel¹, Amina Berrahal^{1,2}, Sandrine Saugues^{1,2}, Thu Thuy Nguyen^{3,4}, France Mentré^{3,4} and Marc G. Berger^{1,2,16}



Soutien financier

Bruno Padrazzi, Rachel Sembeil, Camille Baron, Véronique Schneider

Les IDE de proximité... formidables, les laboratoires

Et les PATIENTS ! ... très... très, très concernés.

Une aventure scientifique mais aussi une aventure humaine !

