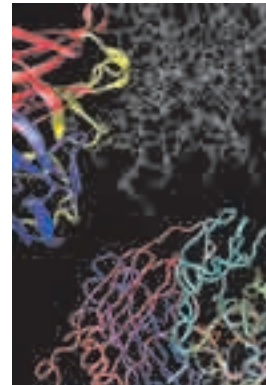


► Les anticorps monoclonaux (Acm) et leurs dérivés (immunoconjugués et fusions Fc) représentent la majorité des protéines thérapeutiques actuellement en développement. Les récents succès de ces molécules en cancérologie et dans le traitement de maladies auto-immunes fondent un grand espoir sur cette catégorie de produits que sont les biomédicaments. Si les avancées techniques en génie génétique et en développement analytique ont permis la production d'anticorps de plus en plus « humanisés », ce qui réduit leur immunogénicité, l'utilisation des Acm en thérapeutique doit aussi beaucoup à la compréhension de leurs voies de dégradation, indispensable au développement galénique qui assure une bonne stabilité tout au long de leur production et de leur utilisation. Cette revue récapitule les voies principales de dégradation des Acm et décrit les approches de formulation qui confèrent une durée de conservation satisfaisante pour assurer l'efficacité et la sûreté de ces biomédicaments. ◀

Anticorps thérapeutiques

Importance de la galénique pour l'efficacité et la sécurité

Lucie Manache, Claire Dulieu, Otmane Boussif



Sanofi-Aventis R&D,
Laboratoire de développement
de formulation-biotech,
département des sciences phar-
maceutiques,
13, quai Jules Guesde,
94403, Vitry-sur-Seine, France.
otmane.boussif
@sanofi-aventis.com

murins, puis partiellement, voire totalement humanisés (→), ainsi qu'agonistes et antagonistes, etc.) [3] et des méthodes analytiques fines permettant une meilleure caractérisation (→ voir M. Cogné et al., page 1149

de ces produits complexes ont permis d'améliorer la sécurité et l'efficacité des Acm en thérapeutique.

La galénique a une grande importance dans le développement de produits biothérapeutiques dont les anticorps et leurs dérivés [5]. En effet, les principes actifs biologiques, par leur nature, sont très sensibles à leur environnement : celui-ci peut influencer leur activité, mais également et surtout la sécurité de leur utilisation en thérapeutique. Un des phénomènes souvent cités est que les biomédicaments, dans un état instable (voir plus loin), peuvent potentiellement être reconnus par l'organisme comme du « non-soi » et provoquer une réaction immunitaire aboutissant à la production d'anticorps neutralisants rendant ainsi le traitement inefficace [6].

Ainsi l'objectif du développement galénique est de maintenir l'intégrité chimique, physique et structurale de l'anticorps. Et ce en sélectionnant l'environnement et les conditions de stockage, de transport et d'utilisation idéales qui conféreront à l'Acm une bonne stabilité tout au long de sa production et de sa commercialisation, et garantiront également son innocuité et son efficacité lors de son administration au patient.

Les anticorps monoclonaux (Acm) et leurs dérivés (fragments d'anticorps seuls ou modifiés, immunoconjugués, fusions Fc, etc.) représentent, à l'heure actuelle, les familles de molécules biothérapeutiques les plus développées en clinique [1]. Plus de vingt molécules de ce type sont d'ores et déjà sur le marché (→) et le nombre d'essais cliniques en cours avec ces molécules (→ voir A. Beck et al. Tableau I, page 1026) représente environ 23 % des essais regroupant toutes les familles de molécules thérapeutiques confondues [2]. Les avancées scientifiques dans ce domaine ne se sont pas faites sans obstacles. En effet, les scientifiques ont été confrontés d'une part à des problèmes d'immunogénicité dus à la fois à la nature et à l'origine des molécules [3], d'autre part aux connaissances limitées sur l'impact de la qualité du produit fini, par exemple l'effet de l'agrégation [4]. Les avancées des techniques de génie génétique (utilisation d'anticorps

Les voies potentielles de dégradation d'un anticorps monoclonal

La nature protéique des anticorps explique qu'ils soient sensibles à de nombreuses influences environnementales : température, lumière, pH extrême, agitation, cisaillement, cycles de congélation/décongélation, exposition à certains métaux et solvants organiques [5]. Ils peuvent ainsi subir plusieurs types de dégradation, d'origines physique et/ou chimique. Par ailleurs, les diverses étapes de la fabrication des AcM (par exemple les procédés de purification et de répartition) peuvent être sources de stress accélérant ces voies de dégradation [7]. L'altération physique ou chimique est alors suivie ou non d'un impact sur l'activité biologique et la sûreté d'utilisation des anticorps.

Les dégradations physiques

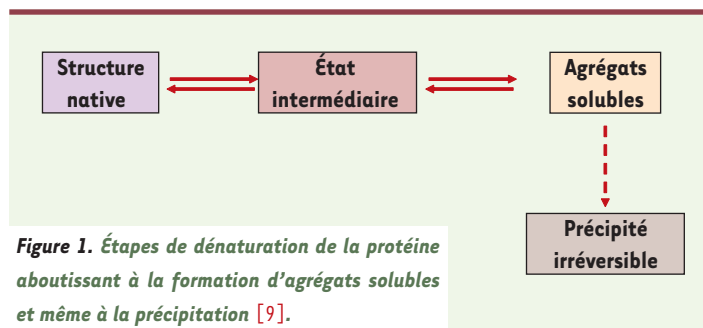
La dénaturation

Les AcM ont une structure tridimensionnelle indispensable à leur activité biologique. En effet, la structure tertiaire de l'anticorps se caractérise par un repliement spécifique des différentes zones : ceci permet soit leur exposition (par exemple, les *complementary determining region* (CDR) qui interviennent dans la liaison à l'antigène), soit leur confinement (par exemple, les motifs de glycosylation intervenant dans les activités effectrices de l'anticorps) (→). (→) voir R. Abès et al., page 1011 ; A. Beck et al., page 1024

Ce repliement confère à la protéine une forme plus ou moins globulaire, maintenue par des interactions non covalentes entre les domaines. Lorsque l'anticorps possède cette structure dans son intégrité, on parle d'état natif. Sous certaines conditions (température, pH), la structure tertiaire devient vulnérable et le dépliement de l'anticorps se produit : il est alors dans un état dit dénaturé [8].

Outre ses conséquences sur l'activité biologique de l'anticorps, la dénaturation est surtout responsable d'un phénomène lié et consécutif au dépliement de la molécule : l'agrégation.

Certains auteurs décrivent au cours du processus d'agrégation une étape transitoire de dénaturation partielle de l'anticorps qui serait propice à l'agrégation (Figure 1). À l'échelle moléculaire, on peut expliquer le phénomène par l'approche thermodynamique : celle-ci introduit la notion de niveau d'énergie que doit atteindre l'anticorps pour subir cet état transitoire. Une fois de plus, ce sont principalement



les conditions environnementales (pH, nature du ou des cosolutés) qui influencent ces niveaux d'énergie [9].

L'agrégation

L'agrégation est l'une des voies majeures de dégradation des protéines. Elle constitue la principale difficulté à maîtriser lors du développement galénique. En effet, on attribue à ces agrégats certaines réactions d'immunogénicité observées au cours d'essais cliniques de protéines thérapeutiques (→). Dans le cas (→) voir P. Stas et I. Lasters, page 1070

des AcM, bien que l'immunogénicité induite par des agrégats soit rarement décrite dans la littérature, ce type de dégradation est néanmoins l'objet de toutes les attentions [10].

Traditionnellement, on distingue les agrégats solubles, insolubles, réversibles et irréversibles [11]. La frontière entre la réversibilité et l'irréversibilité est ténue et dépend de paramètres divers : la force ionique, le pH ou le cisaillement que la protéine est amenée à subir durant certaines étapes du procédé de production.

À l'heure actuelle, les mécanismes de formation des agrégats ne sont pas complètement élucidés (pour revue voir [11]). Néanmoins, il est bien admis que le phénomène peut être initié soit par des interactions intermoléculaires entre des molécules d'anticorps intègres, soit par un contaminant dont on distingue deux origines principales :

- l'anticorps lui-même sous forme dénaturée (état natif altéré) : la dénaturation est rapportée comme la principale voie d'initiation de l'agrégation ;
- un contaminant, qui peut provenir par exemple du matériau de conditionnement (particule de silicate, silicone, etc.) [12].

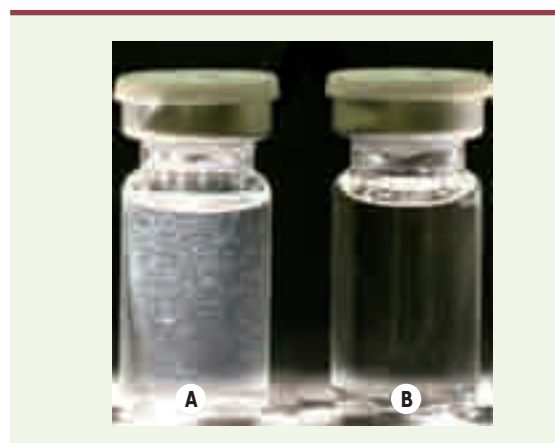


Figure 2. Illustration de solutions d'anticorps monoclonaux contenant (A) ou non (B) des particules protéiques visibles. (A) Formulation d'anticorps non optimisée. (B) Formulation stabilisée.

Afin de remédier à la présence de particules visibles dans le produit fini (Figure 2), des filtres stériles (pores de diamètre 0,2 µm) sont souvent utilisés en ligne pendant l'administration du biomédicament. Cet aspect de la formulation constituera sans nul doute, dans les années à venir, un défi important pour les galénistes [12].

Au vu de la complexité et de la large taille des Acm comparés aux molécules chimiques pour lesquelles les outils de caractérisation sont plutôt ciblés, le développement de formulations appliquées à de telles protéines nécessite un large panel de techniques analytiques qui permettront la compréhension et la détection des nombreuses voies potentielles de dégradation.

Les dégradations chimiques

À l'instar des dégradations physiques, les dégradations chimiques sont à prendre en compte dès le début du développement galénique de l'anticorps monoclonal. Parmi les étapes clés d'identification des sources potentielles d'altération chimique, l'analyse *in silico* de la séquence des chaînes lourdes et légères est un prérequis. En effet, on connaît la sensibilité de certaines séquences d'acides aminés et de leur environnement à certaines dégradations chimiques (voir pour exemple Tableau I). L'oxydation, la déamidation et l'hydrolyse sont parmi les voies de dégradation les plus fréquentes et par conséquent celles qui sont le plus suivies lors du développement de la formulation.

Hydrolyse

La fragmentation des anticorps peut survenir dans différentes conditions, essentiellement en présence de pH trop acides. Les domaines touchés sont principalement les motifs « acide aspartique-proline » et « acide aspartique-glycine » dont la liaison peptidique est alors rompue. L'hydrolyse des ponts disulfures liant les chaînes entre elles peut également survenir. L'hydrolyse est par conséquent source de modifications structurales réhibitoires pour l'activité de l'anticorps [8].

Déamidation

Le phénomène de déamidation des Acm peut survenir à divers niveaux de la fabrication : dans la cellule productrice, après sécrétion dans le milieu de culture, durant la purification, la formulation ou le stockage. Les résidus touchés par cette réaction, l'asparagine et la glutamine, sont ainsi transformés respectivement en aspartate ou isoaspartate et en glutamate. En conséquence, l'hétérogénéité de charges de l'anticorps est modifiée, ce qui pourrait influencer directement sa conformation [13] et même sa pharmacocinétique *in vivo*. Certaines séquences sont connues pour être particulièrement sensibles à ce type de dégradation (Tableau I).

Oxydation

Certains acides aminés comme la méthionine et la cystéine, présents essentiellement dans le domaine Fc, sont sensibles à l'oxydation qui conduit notamment à la formation de résidus sulfoxides. D'autres acides aminés, l'histidine, le tryptophane, la tyrosine et la phénylalanine, sont également sensibles à l'oxydation mais à une moindre fréquence

[5]. L'oxydation de résidus acides aminés n'entraîne pas toujours une perte d'activité ou une toxicité.

Les diverses voies de dégradation des anticorps précédemment décrites impliquent une adaptation du galéniste sur les plans technique (pour la fabrication) et analytique (pour la détection des anomalies), comme sur le plan physicochimique (pour le choix des excipients/stabilisants à incorporer dans la formulation) (Tableau II).

Développement galénique des anticorps thérapeutiques

Tous les Acm disponibles sur le marché sont administrés par voie parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée). La forme pharmaceutique est ainsi soit une solution soit un lyophilisat. Les étapes majeures du développement galénique des Acm thérapeutiques sont les suivantes.

Préformulation

Au cours de cette étape de développement, le galéniste développe les stratégies appropriées qui aboutiront (1) à la compréhension la plus complète des caractéristiques de l'anticorps et (2) au choix de la forme pharmaceutique qui permettra la plus longue durée de stockage et une grande facilité d'utilisation du produit fini. Les criblages de pH, de systèmes tampons, d'additifs/excipients d'intérêt, ainsi que l'évaluation de la résistance de l'anticorps formulé à des conditions de stress (agitation, fortes températures de stockage, congélation/décongélation) sont des étapes clés du développement pharmaceutique. Toutefois, il est important de souligner que ces conditions de stress peuvent parfois engendrer des dégradations qui ne se seraient jamais produites dans des conditions normales d'utilisation. Néanmoins celles-ci permettent souvent une élimination rapide de conditions inappropriées sans avoir à réaliser des études de stabilité longues et coûteuses.

Séquence d'acides aminés*	Propension à la déamidation
SNG, LNG LNN, ENN	+++
GNT, GNS, GNV, TNY, SNY, SNF, SNT, SNL	++
WNS, FNW, FNS, FNR	++
HNH, HNA	+

Tableau I. Séquences d'acides aminés assujetties à la déamidation. *Codes internationaux des acides aminés.

Voies de dégradation	Méthodes analytiques de détection et de caractérisation	Solutions galéniques
Dégradations physiques		
Dénaturation	- FT-IR - Dichroïsme circulaire - Fluorescence	- Choix du pH - Addition de polyols
Agrégation	- Électrophorèse sur gel - Chromatographie par exclusion stérique - Diffusion dynamique de la lumière - Comptage par blocage de la lumière - Microscopie optique	- Choix du système tampon-pH - Addition de surfactants - Addition d'acides aminés - Optimisation des paramètres des procédés de formulation (mélange, filtration, remplissage, etc.)
Dégradations chimiques		
Hydrolyse	- Électrophorèse sur gel - Chromatographie par exclusion stérique	- Choix du pH - Contrôle de la force ionique
Déamidation	- WCX - IEF - Spectrométrie de masse	- Choix du système tampon-pH - Contrôle de la force ionique
Oxydation	- WCX - IEF - Spectrométrie de masse	- Diminution du pH - Addition d'antioxydant

Tableau II. Voies de dégradation, méthodes analytiques associées et solutions galéniques potentielles. FT-IR : Fourier transform infrared spectroscopy ; WCX : weak cation-exchange column ; IEF : isoelectrofocusing.

Au-delà du rôle de protection, le conditionnement primaire va dicter la commodité de l'administration du médicament. Les produits injectables sont ainsi de plus en plus fréquemment proposés sous forme de seringues préremplies prêtes à l'utilisation. Leur maniement est plus pratique que celui des flacons ou des lyophilisats qu'il faut reconstituer à l'aide d'un diluant au moment de l'injection. De même, les dispositifs permettant l'auto-injection par le patient sont de mieux en mieux accueillis par les autorités de santé parce qu'ils permettent de diminuer les frais d'encadrement. Parmi ces dispositifs, les stylos injecteurs, semblables à ceux qui sont utilisés pour l'insuline, sont les plus commodes (Figure 3). Les matériaux de choix pour les conditionnements

primaires sont le verre, les matériaux polymères (polypropylène, polyéthylène, éthylvinylacétate) et les matières plastiques. Leur composition doit être compatible avec les monographies en vigueur (Tableau V) (→).

(→) voir F. Lackner et M.E. Behr-Gross, page 1183

Formulation

L'étape de formulation, grâce aux résultats des études précédentes, définit la forme pharmaceutique finale : elle détermine à la fois la meilleure option (liquide ou lyophilisat), le conditionnement primaire et le procédé de fabrication. Ce dernier, s'il n'est pas approprié, peut être à l'origine de dégradations de l'anticorps (agrégation, oxydation) [8]. Enfin, sera également étudié et défini le protocole d'administration le plus commode en tenant compte de la population de patients ciblés et de la fréquence d'administration du biomédicament.

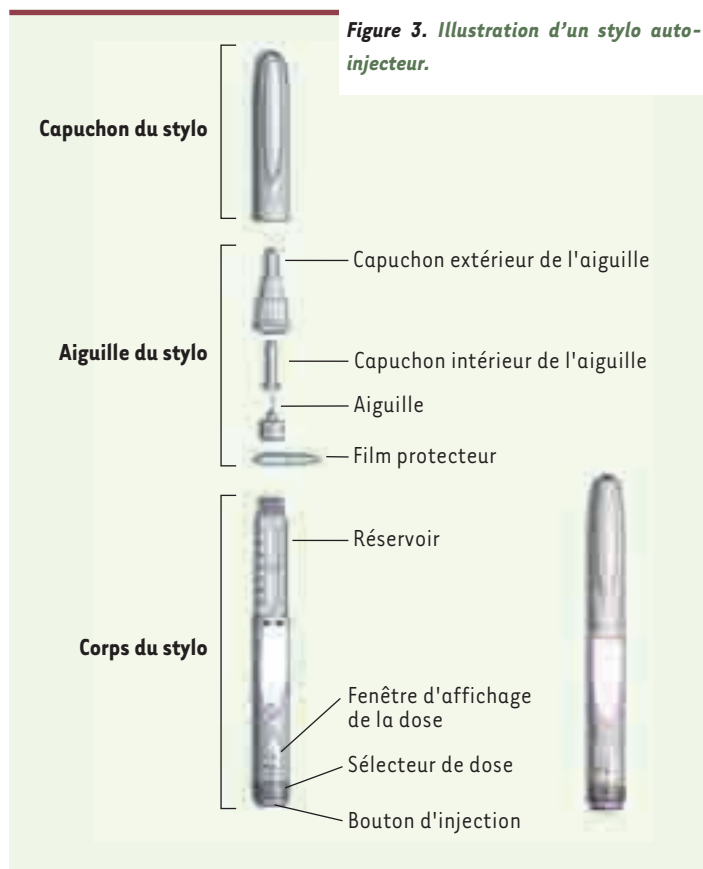
Importance du conditionnement primaire

Rôle protecteur du conditionnement

Le choix du conditionnement primaire est primordial comme l'était précédemment le choix des conditions de formulation, et ce à plusieurs titres. Son objectif premier est de protéger le produit formulé de tous les facteurs externes et internes susceptibles de causer sa dégradation, et ce pendant toute la durée de stockage. Parmi les facteurs de dégradation, on peut citer l'exposition à la lumière et à l'air, la perte de solvant ou *a contrario* l'adsorption d'humidité ambiante, l'adsorption aux surfaces internes du contenant et la contamination microbienne (Tableau III).

Interactions	Impact potentiel
Air en surface	- Agrégation due à l'agitation
Adsorption aux surfaces	- Perte du titre - Agrégation
Substances migrantes (relargables et extractibles ?)	- Toxicité potentielle - Agrégation, - Immunogénicité
Relargage de silicone	- Agrégation
Métaux	- Activation de protéases
Tungstène	- Agrégation - Immunogénicité

Tableau III. Types d'interactions avec le contenant et impact sur le biomédicament.



L'étanchéité des conditionnements est un prérequis essentiel, plus particulièrement pour les conditionnements multidoses. En effet dans ce cas le *septum* polymérique du conditionnement primaire (flacon, cartouche de stylo injecteur...) devra être perforé plusieurs fois pour le prélèvement des différentes doses. Cette performance fait l'objet d'études spécifiques pour le choix du matériau approprié.

Innocuité du conditionnement primaire

Au-delà de son rôle protecteur, le conditionnement primaire doit se montrer d'une innocuité totale vis-à-vis du produit. En effet, de récents incidents ont montré que des substances issues des matériaux utilisés pour les conditionnements primaires pouvaient fortuitement induire une instabilité du produit. Ce fut le cas pour l'érythropoïétine, hormone stimulant sélectivement la production de globules rouges à partir de progéniteurs médullaires. À la suite d'un changement de formulation, le nombre d'érythroblastopénies pures (*pure red cell aplasia*, PRCA) a augmenté drastiquement chez les patients recevant de l'érythropoïétine à partir de 1999. Les investigations ont montré que des substances extraites du bouchon du conditionnement primaire lors du stockage induisaient la dégradation de la protéine, provoquant une forte réaction d'immunogénicité lors de

Guide réglementaire	Contenu
Guidance ICH Q5D : <i>Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products</i>	Définition d'un produit biotech : "Products prepared from cells (human, animal, microbial) cultivated from cell banks with the exception of microbial metabolites such as antibiotics, amino acids carbohydrates and other low molecular weight substances"
Guidance ICH Q6B : <i>Specifications : test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products</i>	Spécifications du produit biotech dans sa forme finale (apparence, pureté, contaminants, activité biologique)
Guidance ICH Q8 : <i>Pharmaceutical development</i>	Interactions contenant-contenu : "The choice of materials for primary packaging should be justified. The discussion should describe studies performed to demonstrate the integrity of the container and closure. A possible interaction between product and container or label should be considered"
Monographie : <i>European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) : 5th Edition (official on January 2005) Particulate Contamination : Sub-visible Particles</i> (reference 01/2005 : 20919)	Méthodes de détection et quantification des particules visibles et sub-visibles
Monographie : <i>United States Pharmacopeia (USP) : <788> Particulate matter in injections, revision bulletin, April 4, 2007</i>	+ Spécifications pour la contamination particulaire des préparations parentérales

Tableau IV. Références de quelques guides réglementaires traitant des produits biotechnologiques. ICH : The International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. The ICH topics are divided into four major categories and ICH topic codes are assigned according to these categories : Q for quality ; S for Safety ; E for efficacy ; M for multidisciplinary.

son administration [15]. D'autres protéines se sont révélées particulièrement sensibles à la présence d'huile de silicone, même à l'état de traces, utilisée pour la lubrification de l'intérieur des seringues [15]. La soumission d'un nouveau produit requiert donc dorénavant l'exploration préalable des interactions contenant-contenu (Tableau V). L'objectif de ces études est d'identifier les « migrants » (substances migrant du conditionnement primaire dans le produit dans les conditions normales de stockage) ainsi que les « extractibles » (substances migrant du conditionnement primaire dans le produit dans des conditions stressantes). Ces migrants et extractibles doivent ensuite être analysés lors du stockage du produit : leur taux doit rester en deçà de leur seuil de toxicité d'une part, et leur présence ne doit pas avoir d'incidence néfaste sur la sécurité du produit d'autre part. Ces études préalables requièrent le développement de méthodes analytiques appropriées et ainsi une bonne connaissance des matériaux et des procédés utilisés lors de la fabrication du conditionnement.

Stabilités réelles et péremption

Contrairement aux petites molécules chimiques, il est quasiment impossible de prédire la durée de conservation d'un anticorps monoclonal sur la base d'études de stabilité accélérées à des températures élevées. En effet, à l'exception de certaines réactions d'hydrolyse, il est inapproprié d'extrapoler des cinétiques de dégradation telles que l'agrégation et l'oxydation à partir d'études de dégradation forcée. Ainsi la détermination de la date de péremption doit être basée sur des résultats réels de stabilité obtenus avec le produit sous sa présentation clinique ou commerciale finale (flacon ou seringue, volume de remplissage, température de stockage). Dans le cas de l'utilisation d'un dispositif d'injection, il est nécessaire de le considérer dans les études de stabilité. Toute autre étude, comme des études de stabilité accélérée (généralement réalisées à 25°C), ne servirait que de support à toute altération de la température survenant de façon imprévue lors de la fabrication, du transport ou du stockage. À l'heure actuelle, tous les anticorps, commerciaux ou en développement, liquides ou lyophilisats, sont stockés à 2-8 °C.

Conclusion

Le succès des AcM et de leurs dérivés a été possible grâce à deux paramètres : (1) les capacités de production à grande échelle et (2) le développement de formulations robustes leur conférant une bonne stabilité tout au long de la chaîne de fabrication, de transport, de stockage jusqu'à l'administration aux patients. Étant donné leur complexité et le nombre important de voies potentielles de dégradation, il est important de réaliser un large panel d'analyses et de caractérisations afin de s'assurer de leur stabilité. Généralement, la sélection de la formulation clinique ou commerciale résulte d'un compromis assurant le minimum de dégradation tout en privilégiant l'efficacité et la sécurité d'utilisation des produits.

Compte tenu de la pression actuelle pour diminuer les coûts des traitements, des concentrations de plus en plus fortes en anticorps thérapeutiques (> 100 mg/ml) seront nécessaires afin de permettre, à chaque fois que c'est envisageable, une administration du biomédicament par

Paramètre	Critère
Compatibilité avec la protéine formulée	- Absence d'interactions - Absence de réactivité croisée - Effets secondaires
Sécurité	- Toxicité potentielle des produits relargués
Extractibles	- Absence de réaction croisée - Toxicité potentielle des produits relargués - Effets secondaires

Tableau V. Paramètres étudiés lors de la sélection du conditionnement primaire.

le patient lui-même par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Le développement de telles formulations, généralement relativement visqueuses, est vu comme un défi [16] et se fera en parallèle avec celui de nouveaux dispositifs d'administration permettant leur administration aisée et ainsi mieux acceptés par les patients. D'autres approches sont envisagées : la formulation de nanosuspensions ou nanocristaux d'anticorps [17] ou même des formes solides [18]. Ceci ne se fera pas sans des avancées dans la compréhension des mécanismes de dégradation, surtout ceux impliqués dans les phénomènes d'agrégation susceptibles de provoquer des réactions immunogènes chez les patients [12]. ♦

SUMMARY

Therapeutic antibodies: importance of galenics for efficacy and safety

Monoclonal antibodies and their derivatives such as antibody fragments, immunoconjugates and Fc fusions, represent the majority of therapeutic proteins in clinical development. Recent successes of such molecules in cancer and in the treatment of autoimmune diseases found a great hope in biotherapeutics. The progress in genetic engineering and in analytical development allowed the production of increasingly humanized antibodies, and thus less immunogenic. However the use of such molecules in therapeutics would not be possible without a good comprehension of their degradation pathways and therefore the development of formulations and manufacturing processes ensuring them a good stability along their production, shipment, storage and administration. The present review summarizes the key degradation pathways of monoclonal antibodies and the formulation approaches allowing a satisfactory shelf-life, ensuring both efficiency and safety of such biomedicines. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent avoir des liens durables ou permanents avec l'entreprise sanofi-aventis.

RÉFÉRENCES

1. World Cancer Therapies Market : <http://www.reportlinker.com/p0109886/World-Cancer-Therapies-Market.html>.
2. Gonzales NR, De Pascalis R, Schlom J, et al. Minimizing the immunogenicity of antibodies for clinical application. *Tumor Biol* 2005 ; 26 : 31-43.
3. Kashmiri SV, De Pascalis R, Gonzales NR, Schlom J. SDR grafting-a new approach to antibody humanization. *Methods* 2005 ; 36 : 25-34.
4. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins : clinical implications and future prospects. *Clin Ther* 2002 ; 24 : 1720-40.
5. Daugherty AL, Mrsny RJ. Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 ; 58 : 686-706.
6. Roskos LK, Davis CG, Schwab GM. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Dev Res* 2004 ; 61 : 108-20.
7. Cromwell ME, Hilario E, Jacobson F. Protein aggregation and bioprocessing. *AAPS J* 2006 ; 8 : E572-9.
8. Wang W, Ang W, Singh S, et al. Antibody Structure, Instability, and Formulation. *J Pharm Sci* 2007 ; 96 : 1-26.
9. Chi EY, Krishnan S, Randolph TW, et al. Physical stability of proteins in aqueous solution : mechanism and driving forces in non-native protein aggregation. *Pharm Res* 2003 ; 20 : 1325-36.
10. Rosenberg AS. Effects of protein aggregates : an immunologic perspective. *AAPS J* 2006 ; 8 : 501-7.
11. Mahler HC, Friess W, Gauschopf U, et al. Protein aggregation : pathways, induction factors and analysis. *J Pharm Sci* 2009 ; 98 : 2909-34.
12. Carpenter JF, Randolph TW, Jiskoot W, et al. Overlooking subvisible particles in therapeutic protein products : gaps that may compromise product quality. *J Pharm Sci* 2009 ; 98 : 1201-5.
13. Liu H, Gaza-Bulseco G, Faldu D, et al. Heterogeneity of monoclonal antibodies. *J Pharm Sci* 2008 ; 97 : 2426-47.
14. Kiese S, Pappenberger A, Friess W, et al. Shaken, not stirred : mechanical stress testing of an IgG1 antibody. *J Pharm Sci* 2008 ; 97 : 4347-66.
15. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 469-75.
16. Shire SJ, Shahrokh Z, Liu J. Challenges in the development of high protein concentration formulations. *J Pharm Sci* 2004 ; 93 : 1390-1402.
17. Yang MX, Shenoy B, Disttler M, et al. Crystalline monoclonal antibodies for subcutaneous delivery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 6934-9.
18. Reilly RM, Domingo R, Sandhu J. Oral delivery of antibodies. Future pharmacokinetic trends. *Clin Pharmacokinet* 1997 ; 32 : 313-23.

TIRÉS À PART

O. Boussif



PSYCHIATRIE DE LA PERSONNE ÂGÉE

Jean-Pierre CLÉMENT

Médecine-Sciences
Flammarion

Cet ouvrage de référence, divisé en 5 parties, fait un point complet sur toutes les pathologies psychiatriques, spécifiquement liées à l'âge, auxquelles le psychiatre, comme le médecin généraliste, se trouve de plus en plus souvent confronté.

Après une 1^{re} partie consacrée à l'état actuel des connaissances sur le vieillissement et le fonctionnement psychique, l'épidémiologie des troubles mentaux chez le sujet âgé... la 2^e partie, la plus importante, traite des différents aspects cliniques des troubles psychiques de la personne âgée, comme les troubles anxieux et du sommeil, les états dépressifs, le suicide, les états confusionnels et délirants, les démences, etc.

Une dizaine de chapitres sont ensuite dédiés aux différentes thérapeutiques médicamenteuses, aux divers types de psychothérapies, etc. Puis l'ouvrage s'intéresse aux aspects psychosociaux et aux perspectives de la recherche en ce domaine.

11/12/2009 - 632 pages
Prix public TTC : 75 €

Au total un ouvrage indispensable, très pratique et très complet, sur un sujet de grande actualité.

En vente chez votre librairie spécialisée, par correspondance ou sur notre site www.medecine.lavoisier.fr ou www.eminter.fr

Bon de commande à retourner complété à : LAVOISIER SAS - 14, rue de Provigny - 94235 CACHAN Cedex

Psychiatrie de la personne âgée : 75 € TTC
(+ 7 € de participation aux frais de port par exemplaire) soit 82 €.
Frais de port offert* si paiement joint à la commande.

Quantité

(*France métropolitaine, Suisse, UE. Autres pays consulter)

Je joins mon règlement à la commande : Montant total de : €

Cheque bancaire ou postal payable en France à l'ordre de LAVOISIER SAS

(Une facture acquittée sera jointe au colis)

Carte bancaire n° : Date d'expiration :

Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire : Nom / Prénom :

Fonction / spécialité : Adresse :

Code postal : Ville : Tél. : E-mail :

Date et signature obligatoire :

Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.