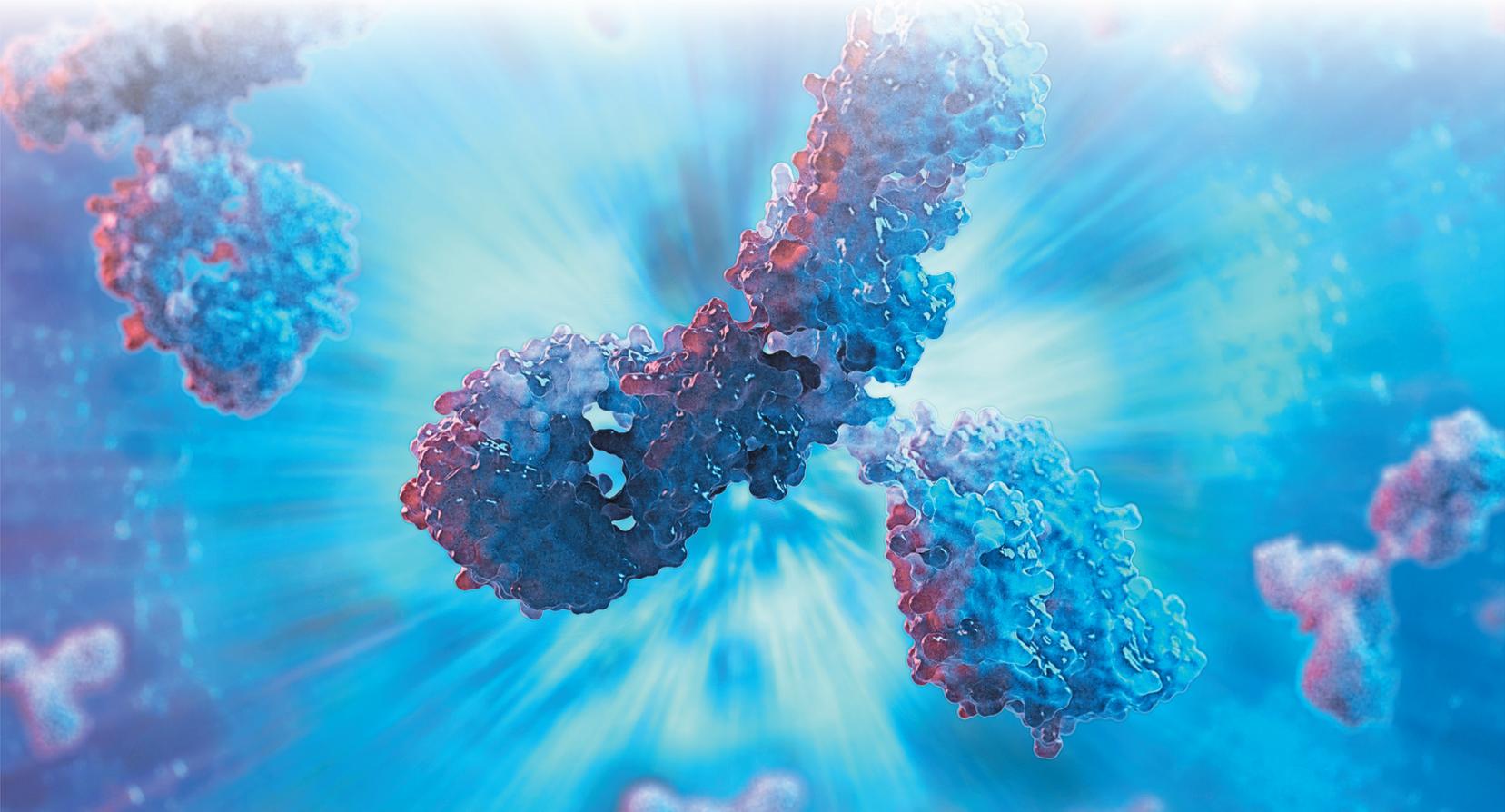


LE POINT vétérinaire

REVUE D'ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE ET DE FORMATION PERMANENTE • FONDÉE EN 1973

Tiré à part réalisé en partenariat avec le Point Vétérinaire et Capdoleur

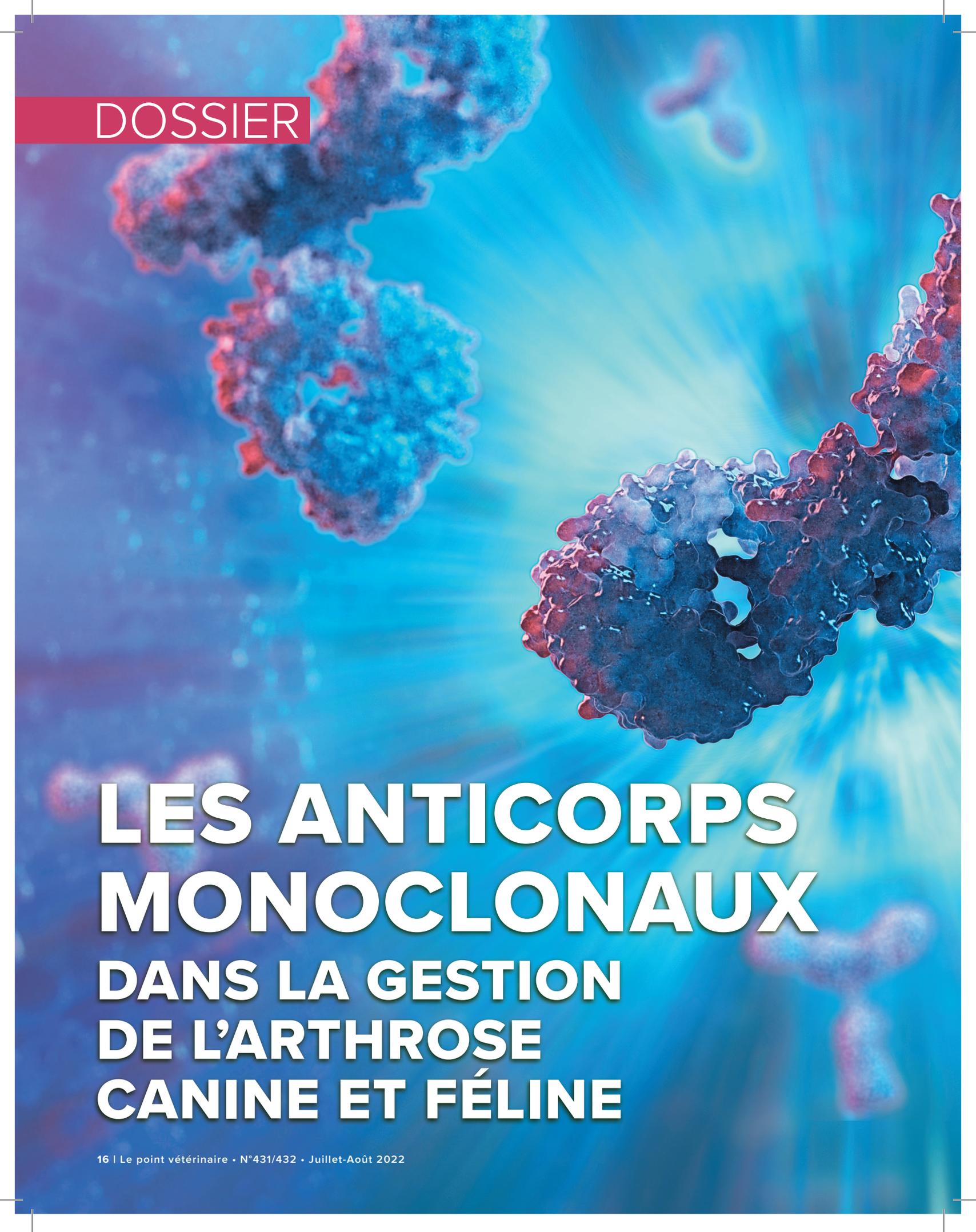
A 3D molecular model of antibody molecules, showing their complex, multi-subunit structure. The molecules are rendered in shades of blue and red, set against a background of light blue and white rays emanating from a central point, suggesting a dynamic or scientific environment.

LES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LA GESTION DE L'ARTHROSE

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES, PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES
ET OBSERVATIONS CLINIQUES

L'article publié en tiré à part est une extraction, reproduite à l'identique, du N°431/432 - volume 53, daté de Juillet-Août 2022 du Point Vétérinaire. Ce tiré à part vous est offert par Cap Douleur.

Le Point Vétérinaire est édité par 1Health, immeuble Avant-Seine, 11-15 Quai de Dion Bouton, 92800, Puteaux.
Tél. 01 76 21 92 44. E-mail : redaction-pv@lepointveterinaire.fr
Site web : www.lepointveterinaire.fr

The background of the entire page is a microscopic image. It features several large, complex, multi-lobed structures in shades of blue and red, set against a lighter blue background with some radial light patterns. These structures resemble biological cells or perhaps antibody-antigen complexes.

DOSSIER

LES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LA GESTION DE L'ARTHROSE CANINE ET FÉLINE

Immunité
**ANTICORPS MONOCLONAUX :
DÉFINITION ET HISTORIQUE** **P 18**
Thierry Poitte

Pharmacologie
**PHARMACOCINÉTIQUE
ET PHARMACODYNAMIE
DES ANTICORPS MONOCLONAUX
ANTI-NGF** **P 22**
Thierry Poitte

Thérapeutique
**PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES
DES ANTICORPS MONOCLONAUX** **P 29**
Thierry Poitte

Analgésie
**PRISE EN CHARGE DES DOULEURS
CHRONIQUES ARTHROSIQUES
PAR DES ANTICORPS MONOCLONAUX :
OBSERVATIONS CLINIQUES** **P 34**
Thierry Poitte

Analgésie
**UTILISATION DU BEDINVETMAB
ET DU FRUNÉVETMAB EN PRATIQUE** **P 40**
Thierry Poitte

Les anticorps monoclonaux anti-NGF ont fait leur apparition en 2021, pour renforcer les moyens thérapeutiques servant à soulager la douleur arthrosique chez les carnivores domestiques. Le frunévetmab (pour le chat) et le bedinvetmab (pour le chien) ont des propriétés et des effets très innovants : une efficacité antalgique inédite et une innocuité remarquable qui est très intéressante lors de multimorbidités, fréquentes chez les animaux âgés. Ces atouts ne doivent cependant pas faire oublier les règles de l'approche multimodale, pluridisciplinaire et individualisée de la prise en charge de l'arthrose. Une utilisation monomodale des anticorps monoclonaux pourrait se révéler contre-productive. Ces molécules doivent être utilisées lors de consultations dédiées, au cours desquelles la douleur de l'animal est évaluée. Par ailleurs, les anticorps monoclonaux pourraient offrir des perspectives d'utilisation hors autorisation de mise sur le marché, dans la sphère ostéo-articulaire.



Thierry Poitte

Clinique vétérinaire
8 rue des Culquoilès
La Croix Michaud
17630 La Flotte-en-Ré

IMMUNITÉ

Conflit d'intérêts: Fondateur du réseau CAPdoleur, conférencier et activités de consulting en analgésie pour des organismes scientifiques et la plupart des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires (dont Zoetis).

ANTICORPS MONOCLONAUX : DÉFINITION ET HISTORIQUE

Connaître le rôle et les caractéristiques des anticorps monoclonaux est un prérequis pour comprendre leurs utilisations thérapeutiques.

Les anticorps sont des protéines produites par des lymphocytes B différenciés en plasmocytes et capables de neutraliser les éléments étrangers à l'organisme (antigènes) ou considérés comme tels (virus, bactéries, molécules de surface exprimées par les cellules cancéreuses, protéines "du soi" des maladies auto-immunes, etc.). Les anticorps sont révélateurs de la spécificité de la réponse immunitaire acquise *versus* la réponse immunitaire innée non spécifique (macrophages, mastocytes, cellules *natural killer*, système du complément).

1. RAPPELS D'IMMUNOLOGIE

Organisation du système immunitaire

Le système immunitaire est organisé autour de l'immunité innée et de l'immunité acquise (figure 1). L'immunité innée est non spécifique d'un agent étranger et ne devient pas plus efficace avec la nouvelle exposition à cet agent. Elle fait intervenir les barrières naturelles, des globules blancs (macrophages, mastocytes, cellules *natural killer*) et le système du complément. Ce dernier est un groupe de vingt facteurs plasmatiques normalement présents dans le sang sous une forme inactive. Le complément constitue l'un des principaux mécanismes de destruction des substances étrangères dans l'organisme. Lorsqu'il est activé, il libère des médiateurs chimiques qui accentuent pratiquement tous les aspects de la réaction inflammatoire. L'immunité acquise, quant à elle, est spécifique de l'agent causal et se caractérise par une mémoire immunitaire. Elle fait intervenir l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T) et l'immunité à médiation humorale (lymphocytes B produisant les anticorps ou immunoglobulines).

Réponse du système immunitaire à un antigène

Tout anticorps est caractérisé par deux propriétés :
- la capacité de se lier spécifiquement à sa cible ;
- la participation à une ou plusieurs fonctions effectrices (activation du complément, stimulation de la phagocytose, sécrétion d'amines vasoactives, etc.). La réponse immunitaire acquise à un antigène est généralement polyclonale et implique des milliers d'immunoglobulines (Ig) produites par des plasmocytes. Ces derniers sont des lymphocytes B différenciés après la rencontre avec un antigène, capables de produire des Ig. Environ 80 % de tous les anticorps chez les humains et les animaux de compagnie sont de la classe des IgG. L'isotype d'immunoglobuline produit dépend de l'antigène et du signal produit par le lymphocyte T. Ainsi, lorsqu'une cellule T est présentée à un antigène qui a été traité par une cellule de Langerhans, comme les acariens de poussière, il produira des cytokines telles que l'IL-4 et l'IL-13 qui stimulent le lymphocyte B pour produire des IgE spécifiques des allergènes. Chaque plasmocyte produit un anticorps dont le paratope assure la reconnaissance d'un seul segment (ou épitope) de l'antigène cible [2].

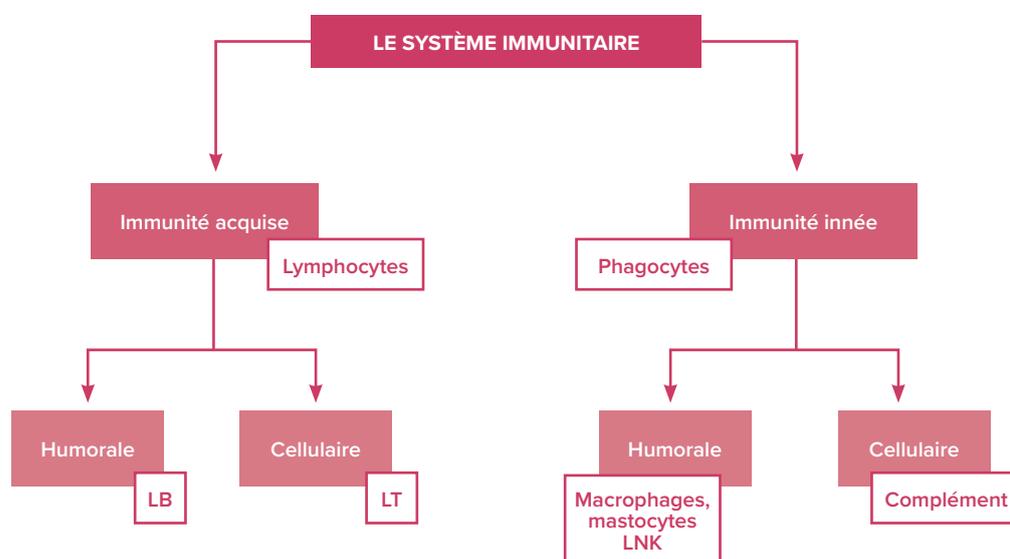
2. CARACTÉRISTIQUES DES ANTICORPS MONOCLONAUX THÉRAPEUTIQUES

Définition

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines produites par un seul clone de cellule et spécifiques d'un seul épitope d'une cible antigénique. Certains sont destinés à la recherche et n'ont pas de fonctions thérapeutiques. Ils peuvent être conçus pour lier sélectivement différentes molécules, qui sont les épitopes de la cible, afin d'identifier, de neutraliser ou de bloquer leur cible. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont utilisés médicalement pour moduler le mode d'action ou bloquer une protéine soluble d'un animal (par exemple une cytokine), un récepteur sur une cellule ou des agents infectieux. La thérapie par anticorps monoclonaux

Figure 1

ORGANISATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE



LB: lymphocytes B, LT: lymphocytes T, LNK: lymphocytes *natural killer*.

imite les aspects de la réponse immunitaire normale en administrant des anticorps monoclonaux recombinants directement à l'animal. Ces derniers sont semblables à ceux produits par un seul plasmocyte, ciblant un seul antigène. Ils sont fabriqués en laboratoire à partir des gènes codant pour l'immunoglobuline d'un plasmocyte, mais plus généralement dans un système cellulaire recombinant appelé *chinese hamster ovary* (CHO). Il existe plusieurs techniques de production. Les anticorps monoclonaux sont produits dans le surnageant de la culture de cellules CHO avant d'être capturés par un agent chélateur comme la protéine A et purifiés. Ils reconnaissent un seul épitope sur un antigène donné [4].

Structure

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines constituées de quatre chaînes polypeptidiques formant une structure en Y (figure 2). Les deux chaînes légères sont formées d'un domaine variable (VL) et d'un domaine constant (CL). Les deux chaînes lourdes comportent un domaine N-terminal variable (VH) et trois ou quatre domaines constants (CH). Les quatre domaines variables situés

aux extrémités des deux bras constituent le site de reconnaissance de l'antigène, dénommé région du *fragment antigen binding* (Fab) à haute spécificité de l'antigène cible (cytokines, protéines, immunoglobulines, etc.). La base du Y est la partie invariable qui est commune à chaque classe d'anticorps: elle contient la région du fragment cristallisable (Fc), impliquée dans quatre fonctions:

- l'activation du complément (immunité innée cellulaire);
- la liaison aux récepteurs du Fc pour faciliter la phagocytose ou la lyse cellulaire par des cellules immunitaires;
- le catabolisme des anticorps;
- le passage placentaire, pour les immunoglobulines de classe G uniquement.

Historique de fabrication

Historiquement, les premiers anticorps monoclonaux sont de type murin, sécrétés en grande quantité par des hybridomes issus de la fusion de lymphocytes B (ne se multipliant pas *in vitro*) avec des cellules humaines de myélome lymphoïde ayant la capacité de se multiplier rapidement et indéfiniment

dans un milieu de culture: cette technique a été développée par Georges Köhler et César Milstein en 1975, qui ont par ailleurs obtenu le prix Nobel de médecine ou physiologie en 1984 avec Niels K. Jerne [1]. Ces anticorps monoclonaux de première génération ont montré des résultats thérapeutiques décevants en raison d'une demi-vie courte, d'une faible fixation sur les récepteurs Fc humains et de l'apparition d'anticorps humains anti-anticorps de souris, provoquant une diminution d'efficacité et des événements indésirables sérieux (dépôts d'immuns complexes).

Les techniques de chimérisation ont abouti progressivement à l'humanisation partielle des anticorps monoclonaux murins par le remplacement des régions constantes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines murines par des régions constantes humaines (technique ADN recombinant) [5]. Des anticorps monoclonaux totalement humains ont été produits par fermentation microbienne (phages) ou en utilisant la technique des souris transgéniques "XenoMouse", c'est-à-dire

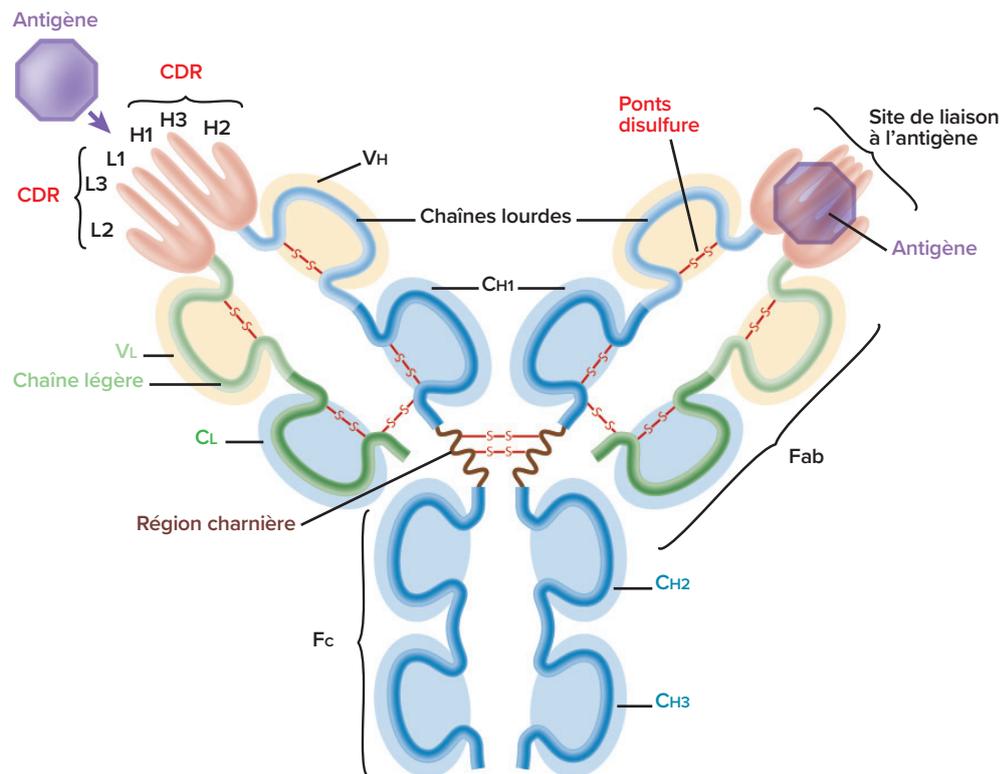
des souris possédant, outre leurs propres séquences d'ADN, des gènes supplémentaires ou modifiés, dits transgènes. Ces gènes ont été ajoutés à leur patrimoine héréditaire et expriment la grande majorité des gènes codant pour les immunoglobulines humaines.

Fabrication actuelle des anticorps monoclonaux

Depuis peu, de nouvelles technologies dites "single B cell" permettent de sélectionner et de produire de façon recombinante un anticorps monoclonal à partir d'un seul lymphocyte B, généralement de l'espèce cible. Ce procédé a été utilisé pour la première fois chez le chien pour le bedinvetmab, alors que la plupart des autres anticorps monoclonaux thérapeutiques canins ont été obtenus par caninisation d'un anticorps murin: les gènes responsables de la production des Ig sont remplacés par ceux de l'espèce cible [3]. L'immunisation du chien donneur de lymphocytes B est obtenue par l'inoculation d'un *nerve growth factor* conjugué à une anatoxine diphtérique,

Figure 2

STRUCTURE GÉNÉRALE D'UN ANTICORPS HUMAIN DE TYPE IMMUNOGLOBULINE G (IGG)



CDR: région hypervariable, CH: domaine constant de la chaîne lourde, CL: domaine constant de la chaîne légère, Fab: fragment de reconnaissance de l'antigène, Fc: fragment cristallisable, VH: domaine variable de la chaîne lourde, VL: domaine variable de la chaîne légère. D'après [6].

© Corinne Boudon

puis l'anticorps monoclonal canin est exprimé de manière recombinante dans les cellules CHO. Le frunévetmab est un anticorps monoclonal félin obtenu par la technique dite de PETization (greffe de *complementary determining region* ou CDR, zone

hypervariable de l'anticorps) puis exprimé par des techniques de recombinaison dans des CHO. Plus les anticorps monoclonaux sont spécifiques de l'espèce cible, moins l'immunogénicité induite sera susceptible de diminuer leur efficacité.

CONCLUSION

Les anticorps monoclonaux utilisés en médecine humaine et vétérinaire, issus d'une seule lignée de lymphocytes B, ciblent spécifiquement, avec une très forte affinité, des agents pathogènes ou des protéines natives d'intérêt comme le *nerve growth factor*. Les anticorps monoclonaux ont été produits à l'origine par la technique des hybridomes de souris. Les progrès du génie génétique ont diminué le recours aux animaux grâce à la mise au point des anticorps recombinants chimériques, puis intégralement spécifiques d'une espèce.

Références

1. Bellet D, Pecking A, Danglas-Marie V. Xenomouse: un tour de force pour l'obtention d'anticorps humains chez la souris. *Med. Sci.* 2008;24:903-905.
2. Drouet C. Les immunoglobulines. UFR de pharmacie, université Grenoble Alpes. *Biotechnologie, L2.* 2017:54p. http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/bmt/portail/lm/docs/20171116120616/06_C_Drouet_Ac_structure_fonction_2017.pdf
3. EMA. Assessment report as adopted by the CVMP with all information of a commercially confidential nature deleted. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use assessment report for Librela (EMA/V/C/005180/0000). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/librela-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. McDonnell S. Production of antibodies in hybridoma and non-hybridoma cell lines. In: *Animal Cell Culture*. Springer. 2015:65-88.
5. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA et coll. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1984;81(21):6851-6855.
6. Murphy K. *Janeway's Immunobiology*, 8th edition. Garland Science. 2015.



Thierry Poitte

Clinique vétérinaire
8 rue des Culquoilès
La Croix Michaud
17630 La Flotte-en-Ré

PHARMACOLOGIE

Conflit d'intérêts : Fondateur du réseau CAPdoulleur, conférencier et activités de consulting en analgésie pour des organismes scientifiques et la plupart des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires (dont Zoetis).

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE DES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-NGF

Les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des anticorps monoclonaux présagent d'une efficacité à long terme, et d'une grande innocuité de ces molécules.

La structure moléculaire en Y et la région du *fragment antigen binding* (Fab) des anticorps monoclonaux sont à l'origine de leur action pharmacodynamique (action du principe actif sur l'organisme), mais elles confèrent aussi de remarquables caractéristiques pharmacocinétiques (action de l'organisme sur le principe actif). Ainsi, la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux n'emprunte pas les voies classiques du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale, mais plutôt un catabolisme protéolytique non spécifique et une élimination dépendante de la fixation à l'antigène cible. La complexité de la pharmacocinétique explique une variabilité interindividuelle déjà observée chez l'humain, selon la corpulence du patient et la masse antigénique [9].

1. PHARMACOCINÉTIQUE

La majorité des anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines de type G (IgG) caractérisées par un poids moléculaire important (environ 150 000 daltons) comparé à celui des autres médicaments (en général inférieur à 1 000 Da) (encadré 1). Aussi, leur comportement aux différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme ne peut être assimilé à celui des principes actifs classiques.

Résorption

La structure moléculaire des anticorps monoclonaux en chaînes peptidiques contre-indique généralement la voie orale en raison d'une dégradation stomacale prévisible. Le résumé officiel des caractéristiques du produit (RCP) du bedinvetmab précise

RÉSUMÉ

Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des anticorps monoclonaux sont complexes et en rupture avec la pharmacothérapie, classique et à large spectre, utilisée jusqu'à présent pour lutter contre les douleurs chroniques. Des atouts d'efficacité et d'innocuité pourront favoriser une observance accrue et une sérénité améliorée dans le contexte difficile de la prise en charge de la multimorbidité chez l'animal douloureux.

que les C_{max} de 6,1 µg/ml sont atteintes entre deux et sept jours (T_{max} de cinq à six jours) après une injection sous-cutanée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg. La biodisponibilité est d'environ 84 % par rapport à une administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination d'environ douze jours et l'aire sous la courbe moyenne de 141 µg/ml par jour.

Dans une étude de laboratoire de six mois, menée chez des beagles adultes et en bonne santé recevant du bedinvetmab tous les 28 jours à des doses allant de 1 à 10 mg/kg par voie sous-cutanée, l'aire sous la courbe et la C_{max} ont augmenté presque proportionnellement à la posologie et l'état d'équilibre a été atteint après environ deux doses [3]. Dans une autre étude de laboratoire de six mois, des chats adultes en bonne santé ont reçu du frunévetmab tous les 28 jours à des doses allant de 2,8 à 14 mg/kg par voie sous-cutanée: l'aire sous la courbe et la C_{max} ont augmenté légèrement, moins que proportionnellement à la dose. Dans une étude pharmacocinétique de laboratoire, une dose de 3 mg/kg a été administrée par voie sous-cutanée à des chats souffrant d'arthrose et les C_{max} du médicament ont été observées après trois à sept jours (T_{max} de 6,2 jours) et la biodisponibilité était d'environ 60 % [3]. Dans

Keywords

NGF
NERVE GROWTH FACTOR

NEUROPLASTICITÉ
NEUROPLASTICITY

DOULEUR OSTÉO-ARTICULAIRE
OSTEOARTICULAR PAIN

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-NGF
ANTI-NGF MONOCLONAL ANTIBODY

SUMMARY

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTI-NGF MONOCLONAL ANTIBODIES

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies are complex and differ from the traditional and broad-spectrum pharmacotherapy used to date to fight chronic pain. Management of the multimorbidity affecting an animal in pain is difficult. These drugs provide advantages in terms of efficacy and safety and therefore may favour increased compliance and a more tranquil pet.

une étude d'efficacité de terrain, menée chez des chats présentant de l'arthrose à la posologie de 1 à 2,8 mg/kg, l'état d'équilibre a été atteint après deux doses [21].

Ainsi, après une injection sous-cutanée, les anticorps monoclonaux sont absorbés majoritairement par les vaisseaux sanguins ou le système lymphatique selon leur poids moléculaire: ce processus est lent, avec des pics de concentration survenant cinq à dix jours après l'injection. La fraction absorbée représente en moyenne 50 à 100 % de la dose injectée et la voie sous-cutanée apporte une source supplémentaire de variabilité pharmacocinétique [14].

Distribution

En raison de leur grande taille et de leur caractère hydrophile, les anticorps monoclonaux affichent

une faible pénétration tissulaire et sont essentiellement confinés dans la circulation sanguine et les liquides extracellulaires [19]. La distribution tissulaire des anticorps monoclonaux a lieu par transport vésiculaire (pinocytose) grâce à un récepteur spécifique et saturable: le FcRn. Ce dernier est présent dans les cellules endothéliales vasculaires, ainsi que dans les cellules présentatrices d'antigène, où il protège les IgG contre leur dégradation tout en permettant l'élimination de la cible lorsqu'elle est présente. Cette protection explique leur longue demi-vie d'environ trois semaines. Le FcRn permet le passage des anticorps monoclonaux du sang circulant vers les tissus, et inversement [14]. Le système lymphatique pourrait être impliqué dans le transport des anticorps monoclonaux, d'autant plus que leur poids moléculaire est élevé [1].

Métabolisation

Le bedinvetmab et le frunvetmab ne sont pas métabolisés par les cytochromes P450 (vaste famille de métalloenzymes responsables du métabolisme oxydatif) en raison de leur haut poids moléculaire et de leur statut de biomolécules. Par conséquent, des interactions sont peu probables avec des médicaments concomitants qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes des cytochromes P450.

Élimination

L'élimination des anticorps monoclonaux ne passe pas par les voies classiques d'excrétion rénale et/ou du métabolisme hépatique en raison de leur haut poids moléculaire (figure 1).

Catabolisme protéolytique non spécifique

L'élimination des anticorps monoclonaux se fait par catabolisme. Les IgG endogènes sont les protéines plasmatiques qui présentent la demi-vie d'élimination la plus longue, environ trois semaines. Par analogie à ces IgG endogènes, les anticorps monoclonaux sont catabolisés et recyclés dans les cellules endothéliales, ce qui participe au prolongement de la présence de l'anticorps dans l'organisme et à sa longue demi-vie.

Élimination dépendante de la fixation à l'antigène cible

Au-delà d'une élimination non spécifique comme toute protéine circulante ou présente dans le liquide interstitiel (pinocytose), les anticorps monoclonaux sont éliminés (après fixation sur leur cible):
- par internalisation dans la cellule (endocytose) lorsque la cible est un récepteur membranaire;

Encadré 1

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

BDNF: brain-derived neurotrophic factor.

Fc: fragment cristallisable.

FcRn: neonatal Fc receptor.

Cmax: concentrations plasmatiques maximales.

Tmax: temps d'atteinte de la concentration maximale.

Ig: immunoglobulines.

NGF: nerve growth factor.

NMDA: N-méthyl-D-aspartate.

TNF: tumor necrosis factor.

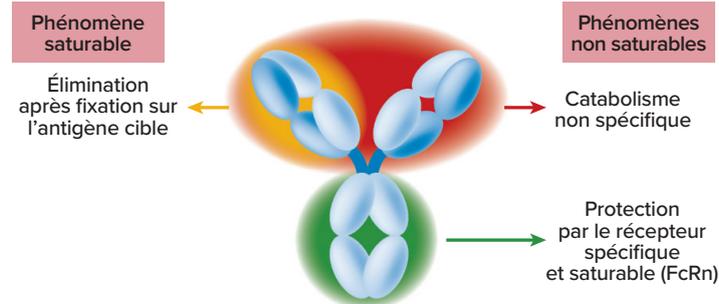
TrkA: tropomyosin-related kinase A.

CGRP: calcitonin gene-related peptide.

SP: substance P.

Figure 1

ÉLIMINATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX



© Corinne Boudon

D'après [14].

- par phagocytose (macrophages) des complexes immuns formés lorsque la cible est circulante. La "masse antigénique cible" correspond au nombre de cibles antigéniques disponibles pour être liées à l'anticorps en question. Elle est variable selon les conditions pathologiques et a donc une influence sur l'élimination des anticorps monoclonaux. Ceci peut expliquer les variations pharmacocinétiques interindividuelles et intra-individuelles (au cours de la progression de la maladie inflammatoire par exemple). Ce mécanisme non linéaire est saturable puisque la quantité d'antigène cible est limitée.

Recyclage par le FcRn

Le récepteur spécifique et saturable (FcRn), déjà impliqué dans le passage transcellulaire, participe au recyclage des anticorps monoclonaux et par conséquent à l'augmentation de la demi-vie.

Conséquences pratiques

Dans une étude de terrain sur l'efficacité du bedinvetmab à la dose recommandée chez des chiens souffrant d'arthrose, la demi-vie terminale était en moyenne de seize jours.

Dans une étude pharmacocinétique de laboratoire sur le frunévetmab à la dose de 3 mg/kg, chez des chats présentant de l'arthrose, la demi-vie d'élimination était d'environ dix jours [21].

2. PHARMACODYNAMIE**Immunogénicité induite**

Étant une protéine, l'anticorps monoclonal peut induire des anticorps dirigés contre lui-même, transitoires ou persistants. Cette immunogénicité induite peut accélérer l'élimination et entraîner une diminution de l'efficacité chez les animaux ayant répondu au traitement antérieurement. Cependant, les études de terrain ont évalué la fréquence d'induction de tels anticorps à 1,4 % chez le chien et 1,5 % chez le chat (données du dossier d'autorisation de mise sur le marché), sans être à l'origine de signes cliniques indésirables.

Mode d'action des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux peuvent fonctionner selon trois principaux modes d'action.

Antagonisme ou agonisme

Ils peuvent bloquer (effet antagoniste) ou imiter (effet agoniste, mécanisme beaucoup plus rare que l'effet bloquant) l'action de molécules ou de récepteurs spécifiques. Ainsi, ils sont utilisés pour moduler de façon spécifique (modulation de la liaison ligands-récepteurs) la fonction de facteurs de croissance, de cytokines ou d'autres médiateurs solubles. Cette modulation s'effectue par liaison directe au facteur lui-même ou à son récepteur.

Cibler les cellules spécifiques

En oncologie, les anticorps monoclonaux sont utilisés pour cibler les cellules tumorales. Différentes cellules du système immunitaire (monocytes, macrophages, cellules *natural killer*) reconnaissent le fragment cristallisable (Fc) de l'anticorps monoclonal et induisent l'activation des cellules effectrices qui sécrètent dans la cellule cible diverses molécules cytotoxiques. La lyse des cellules cancéreuses peut également être obtenue par l'activation du système du complément.

Molécules de signalisation

Les anticorps monoclonaux peuvent fonctionner comme des molécules de signalisation. Leur fixation sur les récepteurs membranaires génère des signaux permettant de contrôler la croissance et l'apoptose des cellules tumorales, ou autorisant la localisation de la tumeur et sa destruction par des agents associés. Les anticorps monoclonaux du bedinvetmab et du frunévetmab agissent en tant qu'antagonistes d'un acteur majeur de la physiopathologie de la douleur : ils se lient à la neurotrophine NGF et bloquent sa compatibilité avec son récepteur TrkA. La signalisation cellulaire stimulée par le NGF est ralentie, ce qui diminue les mécanismes physiopathologiques des sensibilisations périphériques immédiates et différées, et de la sensibilisation centrale différée.

Le nerve growth factor

Le NGF est un acteur incontournable de la neuroplasticité associée aux douleurs chroniques ostéo-articulaires. Il intervient à toutes les étapes du cheminement de la douleur en amplifiant les mécanismes d'hypersensibilisation périphérique et centrale. Le ciblage du NGF par un anticorps monoclonal empêchant sa fixation sur son récepteur est donc susceptible de limiter les signes cliniques algiques, et ainsi de diminuer la vulnérabilité.

Définition

Les neurotrophines regroupent une famille de protéines impliquées dans la croissance, la différenciation et la survie neuronales au niveau des systèmes nerveux périphérique, central et autonome : le NGF,

le BDNF, la neurotrophine 3 et la neurotrophine 4/5 (encadré 2). Les neurotrophines activent les récepteurs de haute affinité à Trk avec une spécificité de liaison, et le pan-récepteur p75 à affinité faible mais comparable pour toutes les neurotrophines.

Expression et distribution du récepteur TrkA au NGF

L'expression de TrkA est presque totale dans toutes les fibres nociceptives de l'embryon, mais de distribution variable selon leur localisation chez l'adulte (figure 2). La peau est innervée par des fibres A β fortement myélinisées (TrkA-négatives), des fibres nociceptives A δ finement myélinisées (à la fois TrkA-négatives et TrkA-positives), des fibres nociceptives C non myélinisées à la fois riches (TrkA-positives) et pauvres (TrkA-négatives) en peptides. En revanche, l'os semble être majoritairement innervé par des fibres nociceptives A δ finement myélinisées (principalement TrkA-positives) et des fibres nociceptives C riches en peptides (aussi majoritairement TrkA-positives). Ainsi, dans l'ensemble, plus de 80 % de toutes les fibres nerveuses sensorielles qui innervent l'os sont TrkA-positives, alors que seulement 30 % des fibres nerveuses sensorielles qui innervent la peau sont TrkA-positives, ce qui pourrait aider à expliquer pourquoi un anticorps monoclonal anti-NGF n'est efficace que pour atténuer les douleurs squelettiques.

Rôle dans le développement embryonnaire

Le NGF est indispensable au développement chez l'embryon des neurones sensoriels, mais aussi à la dif-

Encadré 2

CARACTÉRISTIQUES DU FACTEUR NEUROTROPHIQUE DÉRIVÉ DU CERVEAU

Le BDNF est davantage impliqué dans la différenciation neuronale et les processus mnésiques et cognitifs. Il est synthétisé dans le ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière puis transporté par voie antérograde vers la corne dorsale et par voie rétrograde vers les terminaisons nerveuses libres. Son action bénéfique au développement des mécanorécepteurs est contrecarrée en cas d'inflammation périphérique par la phosphorylation de son récepteur TrkB : une cascade d'activations intracellulaires est source de sensibilisation centrale, donc d'une sensation de douleur prolongée. Son rôle dans la douleur est ainsi ambivalent, à la fois pronociceptif (sensibilisation centrale en condition inflammatoire) et antinociceptif (action gaba-ergique). L'augmentation de son expression est largement régulée par le NGF.

D'après [6, 15, 23].

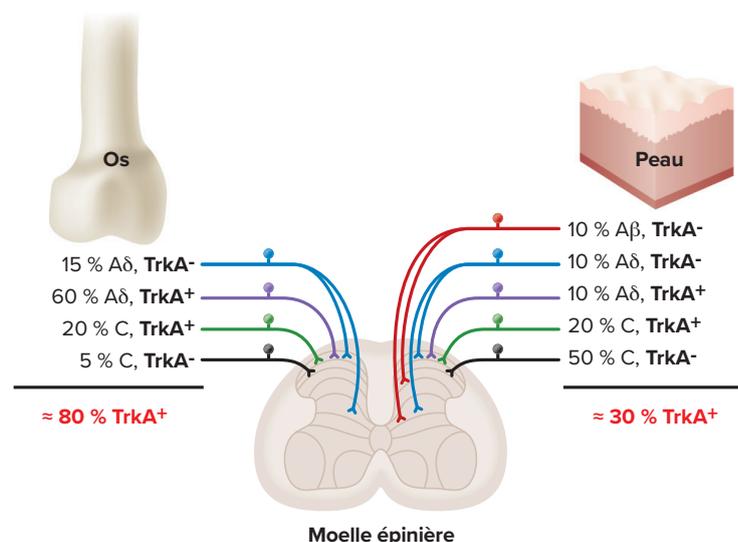
férenciation du système sympathique. Il doit se fixer sur son principal récepteur TrkA pour initier une signalisation. Cette dernière entraîne la prolifération et la différenciation cellulaire, l'inhibition de l'apoptose (donc la survie cellulaire), l'augmentation de l'excitabilité neuronale et la libération accrue des médiateurs à partir des cellules portant à leur surface ce récepteur (nocicepteurs et cellules inflammatoires).

Rôle chez l'adulte

Le NGF n'est plus indispensable à l'âge adulte pour la survie neuronale, mais garde un rôle trophique déterminant pour l'homéostasie, la néo-innervation et la plasticité neuronale [2, 12]. Il est synthétisé et sécrété par un très grand nombre de types cellulaires

Figure 2

DIFFÉRENCES DE POURCENTAGE DE FIBRES NERVEUSES SENSORIELLES POSITIVES POUR LE RÉCEPTEUR TRKA ET INNERVANT LE COMPARTIMENT OSTÉO-ARTICULAIRE PAR RAPPORT À LA PEAU



© Corinne Boudon

D'après [10].

différents, en particulier des cellules neuronales, inflammatoires (mastocytes), mais aussi structurales, comme des cellules endothéliales ou musculaires lisses de diverses origines [4].

Quarante ans après sa découverte, il a été reconnu qu'en plus de son rôle de facteur de croissance neuronale, le NGF était un médiateur clé de la douleur aiguë et chronique.

Nerve growth factor et douleur

Sensibilisation périphérique immédiate

La liaison du NGF sur les récepteurs TrkA présents à la surface des neurones sensitifs active différentes voies de signalisation intracellulaires capables de sensibiliser les nocicepteurs et d'élever l'excitabilité des canaux ioniques voltage dépendants (figure 3) [7, 24].

Sensibilisation périphérique différée

Le complexe NGF/TrkA est internalisé dans des vésicules puis transporté par voie rétrograde jusqu'au corps cellulaire des neurones nociceptifs présents dans les ganglions rachidiens de la racine dorsale de la moelle épinière. Le complexe amplifie la synthèse des principaux récepteurs et canaux impliqués dans la douleur (figure 4) [15]. Compte tenu de la structure en T des neurones primaires, les neuropeptides se dirigeront :

- soit vers l'extrémité périphérique des terminaisons libres (conduction antidromique) où ils seront libérés, induisant une inflammation dite neurogène (car issue de médiateurs provenant des neurones). Les chemins afférents et efférents de ce même arc réflexe (d'où le nom de réflexe d'axone) participent à

l'extension en tache d'huile de la zone douloureuse par des effets vasodilatateurs, la dégranulation histaminique des mastocytes, la perméabilité vasculaire [16];

- soit vers la corne dorsale de la moelle épinière (conduction orthodromique), assurant une augmentation de la transmission synaptique de l'influx nerveux et entretenant la sensibilisation centrale.

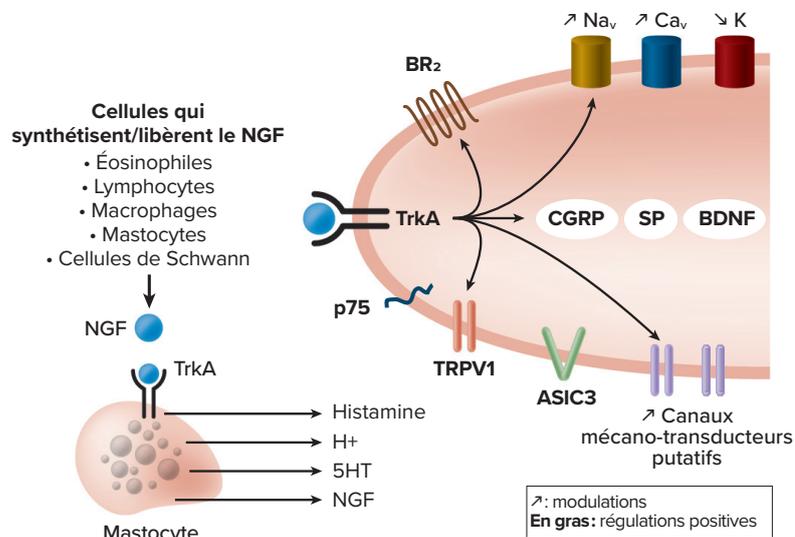
La sensibilisation périphérique est majorée par le rôle du NGF sur la pousse neuronale (*sprouting*) à l'origine d'une "hyperinnervation nociceptive": croissance des fibres sensorielles et enroulement en structures de type panier autour des neurones sensoriels primaires dans les ganglions rachidiens de la racine dorsale de la moelle épinière, apparition de terminaisons nerveuses dans le cartilage lésé alors que le cartilage sain n'est pas innervé, envahissement de l'os dans le cas des métastases osseuses, ou encore promotion du couplage entre les nocicepteurs et les afférences sympathiques [8, 17].

Sensibilisation centrale différée

L'augmentation de la libération synaptique des neurotransmetteurs excitateurs provoque l'ouverture des canaux NMDA et participe à la sensibilisation centrale différée et à son cortège de signes cliniques (hyperalgésie, allodynie et hyperpathie). L'hyperalgésie thermique induite par le NGF est d'installation rapide (quelques minutes), mais est restaurée plus rapidement que l'hyperalgésie et l'allodynie mécanique à l'installation plus progressive, ce qui sous-entend des mécanismes d'hypersensibilité distincts et encore imparfaitement élucidés [11].

Figure 3

CONSÉQUENCES DE LA LIAISON ENTRE LE NERVE GROWTH FACTOR (NGF) ET LE RÉCEPTEUR TRKA



© Corinne Boudon

3. RÔLES DU NGF DANS L'INFLAMMATION

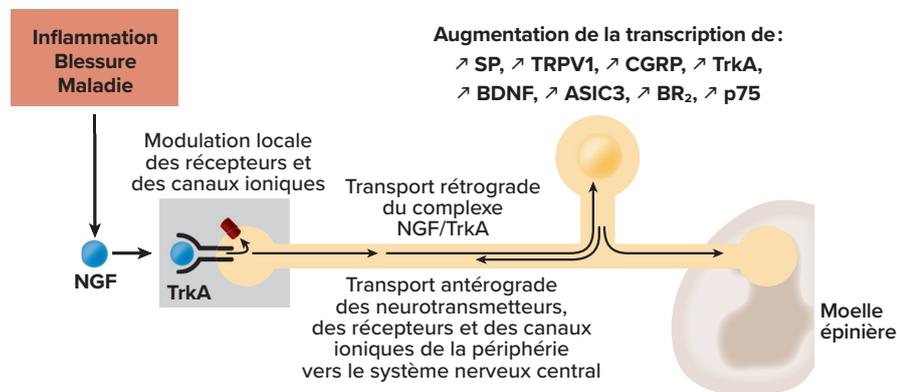
Inflammation synoviale chronique de faible intensité

Plusieurs cellules inflammatoires synthétisent et libèrent le NGF (lymphocytes T et B, basophiles, éosinophiles, mastocytes et macrophages), montrant l'étroite relation entre la douleur et l'inflammation [13, 18]. Le NGF stimule la différenciation et la survie des mastocytes. Il active la dégranulation, donc la libération de nombreux médiateurs mastocytaires comme l'histamine et la sérotonine de

façon très rapide, les cytokines (TNF α), les interleukines et les leucotriènes de façon plus retardée (quelques heures). Les quantités élevées de NGF dans les articulations arthrosiques sont d'ailleurs corrélées avec la densité des mastocytes [5]. Or la composante inflammatoire est de plus en plus reconnue comme partie prenante non exclusive d'une étiopathogénie complexe de l'arthrose, qui ne se résume pas à une simple dégradation cartilagineuse. Les microtraumatismes articulaires sont absorbés par le cartilage, l'os sous-chondral et les coussins adipeux qui libèrent par réaction des

Figure 4

SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RÉCEPTEURS ET CANAUX IMPLIQUÉS DANS LA DOULEUR



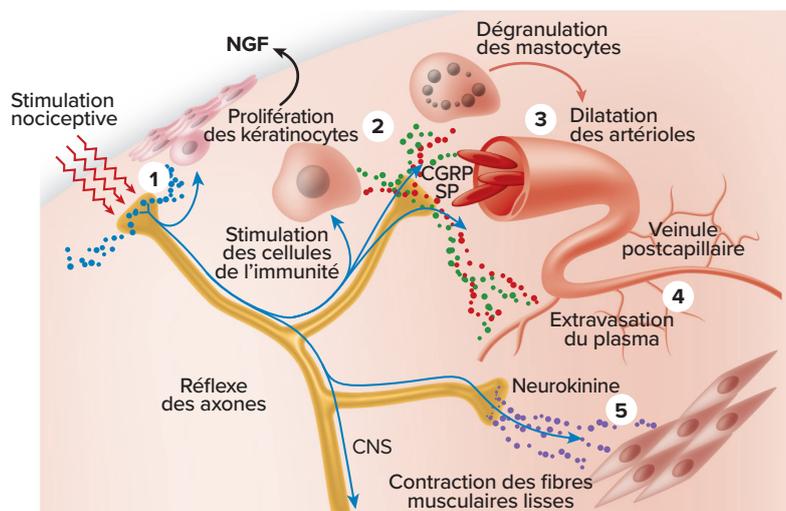
Le complexe NGF/TrkA amplifie la synthèse des principaux récepteurs et canaux impliqués dans la douleur et il augmente la transcription de plusieurs gènes.

D'après [10].

© Corinne Boudon

Figure 5

MÉCANISMES DE L'INFLAMMATION NEUROGÈNE



D'après [20].

© Corinne Boudon

métalloprotéases et des agrécanases, altérant la matrice extracartilagineuse. Les voies pro-inflammatoires de l'immunité innée apportent des réponses de réparation inadaptées en activant les macrophages et les mastocytes synoviaux. Des médiateurs inflammatoires (les interleukines IL-1b et IL-6, le TNF α) deviennent les responsables de l'inflammation synoviale chronique de faible intensité [22].

Inflammation neurogène

À l'inflammation synoviale chronique de faible intensité s'ajoute l'inflammation neurogène liée aux neuropeptides SP et CGRP, déjà évoquée dans la sensibilisation périphérique différée: le NGF est produit en excès par la prolifération des kératinocytes; la libération de substance P, de CGRP et d'histamine provoque la vasodilatation et augmente la perméabilité vasculaire; puis la neurokinine A induit la contraction des fibres musculaires lisses des viscères et des vaisseaux sanguins (figure 5). La liaison d'un anticorps monoclonal sur le NGF

empêche sa fixation sur le récepteur TrkA présent à la surface des nocicepteurs et des mastocytes. Les cascades inflammatoires neurogènes et issues de l'exacerbation de l'immunité innée pourraient être ainsi bloquées, afin de conférer à l'anticorps monoclonal anti-NGF une action plus préventive que curative contre l'inflammation articulaire. Cependant, il manque encore des données sur la compréhension du rôle physiopathologique du NGF et de ses récepteurs dans la régulation de la communication entre les systèmes nerveux et immunitaire. Le NGF semble être un médiateur clé dans l'interaction entre ces deux systèmes en stimulant la neuro-inflammation *via* les neuropeptides et en modulant les réponses immunitaires innées et acquises. Une multitude d'effets, parfois contradictoires (pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires), caractérisent donc cette neurotrophine et il convient de restreindre les principales indications des anti-NGF au soulagement des douleurs, sans revendiquer absolument des effets anti-inflammatoires.

CONCLUSION

Les caractéristiques physiopathologiques détaillées dans cet article placent les anticorps monoclonaux anti-NGF au cœur de la lutte contre les mécanismes physiopathologiques de la douleur chronique ostéo-articulaire. Les particularités pharmacocinétiques présagent d'une efficacité à long terme, adoubee d'une innocuité inédite compte tenu de la spécificité de la cible et du mode d'élimination. Si les propriétés antalgiques paraissent indéniables, l'action anti-inflammatoire semble plus contestable et *de facto* limitée à l'inflammation neurogène.

Références

- Dahlberg AM, Kaminskas LM, Smith A et coll. The lymphatic system plays a major role in the intravenous and subcutaneous pharmacokinetics of trastuzumab in rats. *Mol. Pharm.* 2014;11(2):496-504.
- Denk F, Bennett DL, McMahon SB. Nerve growth factor and pain mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* 2017;40(1):307-325.
- EMA. Résumé des caractéristiques du produit Librela. 21p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/librela-epar-product-information_fr.pdf
- Freund-Michel V, Frossard N. The nerve growth factor and its receptors in airway inflammatory diseases. *Pharmacol. Ther.* 2008;117:52-76.
- Fusco M, Skaper SD, Coaccioli S et coll. Degenerative joint diseases and neuroinflammation. *Pain Pract.* 2017;17(4):522-532.
- Hempstead BL. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2015;126:9-19.
- Hoheisel U, Unger T, Mense S. Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain.* 2005;114(1-2):168-176.
- Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Castaneda-Corral G et coll. Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain. *Pain.* 2011;152:2564-2574.
- Lagueyrie M, Lelouedec F, Mansat M et coll. Anticorps monoclonaux: pharmacocinétique et variabilité interindividuelle. Dans: *Revue Innovation pharmacologique et métiers du médicament.* 2017:4p.
- Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM et coll. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology.* 2011;115(1):189-204.
- Mills CD, Nguyen T, Tanga FY et coll. Characterization of nerve growth factor-induced mechanical and thermal hypersensitivity in rats. *Eur. J. Pain.* 2013;17(4):469-479.
- Nicol GD, Vasko MR. Unraveling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: ON or OFF the Trks? *Mol. Interv.* 2007;7(1):26-41.
- Nilsson G, Forsberg-Nilsson K, Xiang Z et coll. Human mast cells express functional TrkA and are a source of nerve growth factor. *Eur. J. Immunol.* 1997;27(9):2295-2301.
- Paintaud G. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. *Med. Sci (Paris).* 2009;25(12):1057-1062.
- Pezet S, McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006;29:507-538.
- Priestley JV, Michael GJ, Averill S et coll. Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurotrophic factor. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002;80(5):495-505.
- Ramer MS, Thompson SW, McMahon SB. Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain.* 1999;(Suppl 6):S111-S120.
- Ricci A, Greco S, Mariotta S et coll. Neurotrophin et and neurotrophin receptor expression in alveolar macrophages: an immunocytochemical study. *Growth Factors.* 2000;18(3):193-202.
- Saez-Llorens X, Castano E, Null D et coll. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998;17(9):787-791.
- Sorkin LS, Eddinger KA, Woller SA et coll. Origins of antidromic activity in sensory afferent fibers and neurogenic inflammation. *Semin. Immunopathol.* 2018;40(3):237-247.
- Sorkin LS, Boucher JF, De Toni F. Pharmacokinetics and immunogenicity of frunvetmab in osteoarthritic cats following intravenous and subcutaneous administration. *Front. Vet. Sci.* 2021;8:687448.
- Wang Q, Lepus CM, Raghu H et coll. IgE-mediated mast cell activation promotes inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis. *Elife.* 2019;8:e39905.
- Zhao J, Seereeram A, Nassar MA et coll. Nociceptor-derived brain-derived neurotrophic factor regulates acute and inflammatory but not neuropathic pain. *Mol. Cell Neurosci.* 2006;31(3):539-548.
- Zhuang ZY, Xu H, Clapham DE et coll. Phosphatidylinositol 3-kinase activates ERK in primary sensory neurons and mediates inflammatory heat hyperalgesia through TRPV1 sensitization. *J. Neurosci.* 2004;24(38):8300-8309.



Thierry Poitte

Clinique vétérinaire
8 rue des Culquoilès
La Croix Michaud
17630 La Flotte-en-Ré

THÉRAPEUTIQUE

Conflit d'intérêts : Fondateur du réseau CAPdouleur, conférencier et activités de consulting en analgésie pour des organismes scientifiques et la plupart des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires (dont Zoetis).

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les essais cliniques réalisés sur les anticorps monoclonaux, dans le cadre de la prise en charge de la douleur arthrosique chez le chien et le chat, affichent des résultats prometteurs.

Les anticorps monoclonaux, produits en laboratoire à partir d'un seul clone de lymphocytes B, sont déjà utilisés en médecine vétérinaire pour le traitement de l'atopie canine. En analgésie, la cible spécifique est le *nerve growth factor*, une neurotrophine indispensable au développement et à la différenciation du système sympathique et des neurones sensoriels chez l'embryon. Chez l'adulte, le NGF est un médiateur important de l'inflammation et plus spécifiquement de la douleur, car il amplifie la réponse des canaux transducteurs et des récepteurs à la bradykinine, augmente la libération de neuropeptides, promeut le couplage entre les afférences sympathiques et les nocicepteurs et active les récepteurs NMDA de la corne dorsale (encadré). Le NGF est sécrété en grande quantité dans les articulations enflammées, et il est considéré comme l'un des principaux acteurs de l'hyperalgésie primaire induite par l'inflammation périphérique.

1. EFFICACITÉ ANTALGIQUE DES ANTI-NGF

Preuves expérimentales

Les anti-NGF ont montré une efficacité antalgique dans plusieurs modèles expérimentaux d'arthrose chez les rongeurs: le modèle par injection de monoïodoacétate, les modèles de déchirure ou de déstabilisation du ménisque médial du genou. Plusieurs études ont démontré une innervation sympathique associée aux ostéophytes et à la plaque osseuse sous-chondrale. La réduction fonctionnelle de ce système sympathique chez les rongeurs adultes par un traitement anti-NGF pourrait donc être intéressante [14]. Le traitement avec un anti-NGF murin dans un modèle d'arthrose (monoïodo-

RÉSUMÉ

Les anti-NGF ont montré une efficacité antalgique dans plusieurs modèles expérimentaux d'arthrose et dans des essais cliniques randomisés, en double aveugle chez les animaux de compagnie. Les effets indésirables relevés chez l'homme par la *Food and Drug Administration* (arthrose destructrice rapide, troubles neurologiques, etc.) n'ont pas été, à ce jour, décrits chez le chien et le chat. Les premières observations cliniques de terrain menées en France semblent confirmer la grande efficacité et l'innocuité des anticorps monoclonaux anti-NGF.

acétate) chez le rat induit une diminution de la douleur mécanique associée à une réduction du nombre d'ostéoclastes, sans réduire les dommages au niveau du cartilage ou l'inflammation synoviale [21]. Chez l'animal, l'anti-TrkA (anti-récepteur au NGF) murin MNAC13 montre une efficacité antalgique lors de douleur inflammatoire à la suite de l'injection de formaline ou contre la douleur neuropathique dans un modèle de ligature du nerf sciatique [19].

Essais cliniques chez l'humain

En 2010, une étude clinique de phase II a été menée chez 450 patients arthrosiques (gonarthrose) âgés de 40 à 75 ans [12]. Le score *Western Ontario and McMaster University osteoarthritis*, qui est un index validé de sévérité de l'arthrose des membres inférieurs interrogeant sur l'importance de la douleur, a été significativement diminué: cette baisse est dose dépendante, avec jusqu'à 50 % de la douleur ressentie pour les doses les plus élevées (figure 1). Certains effets indésirables ont conduit l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration*) à demander temporairement l'arrêt des essais cliniques. Une arthrose destructrice rapide (RPOA) sous tanezumab a été observée dans 2,2 % des cas, nécessitant le recours à la pose de prothèses totales de genou ou de hanche [5].

Keywords

ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-NGF
ANTI-NGF MONOCLONAL ANTIBODYBEDINVETMAB
BEDINVETMABFRUNÉVETMAB
FRUNEVETMABDOULEUR ARTHROSIQUE
ARTHRITIC PAIN

Des facteurs de risque de détérioration articulaire rapide sous anti-NGF ont été identifiés : dose et durée de traitement, traitement avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens de façon concomitante durant plus de trois mois, tabagisme, etc. [9]. Les explications physiopathologiques de cette RPOA restent à ce jour inconnues, même si une surutilisation des articulations devenues indolores a pu être évoquée. Des troubles neurologiques (sensations de brûlure, allodynie, paresthésies, dysesthésies, neuralgie, perte de la sensibilité) ont depuis été décrits par plusieurs auteurs, avec une fréquence de 4,3 à 33 % [4, 17]. Une nouvelle étude randomisée, en double aveugle et contrôlée *versus* placebo a été menée en Europe et au Japon en 2019 chez 849 patients atteints d'arthrose modérée à sévère (genou ou hanche), non répondeurs ou intolérants aux analgésiques classiques. Des résultats favorables sur les scores de douleur ont été obtenus, mais des événements indésirables articulaires prédéfinis (2,5 % de RPOA) ont de nouveau été rapportés [3].

Essais cliniques chez le chien

En médecine vétérinaire, le NV-01 ou ranevetmab (anti-NGF recombinant canin) a été utilisé, à la dose de 200 µg/kg par voie intraveineuse, pour la prise en charge de la douleur associée à l'arthrose au cours d'une étude clinique contrôlée *versus* placebo portant sur 26 chiens, pendant une durée de 28 jours. L'amélioration clinique a été objectivée par l'évaluation des scores de douleur et perdure au moins quatre semaines (figure 2) [13].

Une étude pivot européenne multicentrique randomisée et en double aveugle, portant sur le bedinvetmab et contrôlée *versus* placebo, a été menée pendant trois mois sur une population de 287 chiens répartis dans 26 cliniques : 146 chiens ont reçu trois injections de solution saline et 141 chiens trois administrations sous-cutanées de bedinvetmab (à la dose de 0,5 à 1 mg/kg) [7]. La méthode d'évaluation retenue est la grille CBPI qui évalue l'évolution de

SUMMARY

THERAPEUTIC PERSPECTIVES FOR MONOCLONAL ANTIBODIES

The analgesic efficacy of anti-NGFs has been demonstrated in several experimental models of osteoarthritis and in random, double-blind, clinical trials in pets. The adverse effects reported in humans by the Food and Drug Administration such as rapid destructive osteoarthritis, neurological disorders, etc., have not yet been described in dog and cat. The first clinical observations in France appear to confirm the high degree of efficacy and safety of anti-NGF monoclonal antibodies.

l'intensité douloureuse (PSS) sur les sept derniers jours (maximale, minimale et moyenne) par rapport au jour de l'examen : une note de 0 à 10 est donnée pour chacun de ces critères (valeur maximale de 40). Six items supplémentaires explorent le retentissement sur l'activité, l'humeur, les aptitudes au relevé, à la marche, à la course et à la montée des escaliers, évaluant le PIS (note maximale de 60). Enfin, la qualité de vie est appréciée sur les sept derniers jours et qualifiée d'excellente, de très bonne, de bonne, de moyenne ou de faible. Les critères de succès exigeaient la réduction de 1 point du PSS et de 2 points du PIS : quatre semaines après la première injection, le taux de succès est de 43,5 % dans le groupe bedinvetmab, *versus* 16,9 % pour le placebo. Quatorze jours après la seconde injection, réalisée trente jours après la première, le taux de succès est d'environ 53 %, et il est supérieur aux résultats observés avec le placebo (21 %). Au-delà des trois mois d'étude, la méthode aveugle a été levée et seuls les chiens du groupe traité au bedinvetmab ont été suivis sur une période de six mois : 78 chiens ont reçu six administrations mensuelles supplémentaires. Le relevé des scores CBPI (réduction de 1 point du PSS et de 2 points du PIS) a montré une efficacité durable du traitement.

Effets indésirables chez le chien

Durant les trois mois de l'étude pivot, plusieurs signes cliniques ont été relevés : 2,9 % de vomissements (placebo : 0,7 %), 3,6 % de léthargie (placebo : 0 %), 2,2 % d'anorexie (placebo : 0 %), 2,2 % de douleurs articulaires (placebo : 15,4 %), 2,2 % de boiteries (placebo : 0,7 %), 2,2 % de toux (placebo : 0,7 %). Des réactions modérées au site d'injection (douleur, œdème, chaleur) sont apparues de manière peu fréquente (entre 1 et 10 animaux sur 1000 traités) [11].

Encadré

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

NGF : nerve growth factor.

Récepteur NMDA : récepteur au N-méthyl-D-aspartate.

RPOA : rapidly progressive osteoarthritis.

CBPI : canine brief pain inventory.

PSS : pain severity score.

PIS : pain interference score.

CSOM : client-specific outcome measures.

Les cas de RPOA sous anti-NGF n'ont jamais été observés chez le chien. L'innocuité de l'association du bedinvetmab avec le carprofène a été démontrée sur une période de quatorze jours chez de jeunes chiens sans arthrose [11].

Essais cliniques chez le chat

Dans une étude randomisée contrôlée contre placebo, en double aveugle, le NV-02 (anti-NGF recombinant félin, frunévetmab) a augmenté significativement pendant six semaines les mesures d'activité, les scores des CSOM et de la grille du *feline musculoskeletal pain index* chez 34 chats arthrosiques (photo 1) [8]. Dans l'essai pivot terrain randomisé, 182 animaux ont été enrôlés dans le groupe traité par le frunévetmab (à raison de trois injections sous-cutanées aux doses de 7 mg chez les chats de moins de 7 kg et de 14 mg chez ceux de plus de 7 kg, tous les mois pendant trois mois) et 93 animaux inclus dans le groupe placebo [6]. Le succès du traitement, défini comme une réduction supérieure à 2 du score CSOM total et aucune augmentation du score individuel, a été obtenu chez 66,70 %, 75,91 % et 76,47 % des chats traités par le frunévetmab, et chez 52,06 %, 64,65 % et 68,09 % des chats traités par le placebo, après respectivement un, deux et trois traitements mensuels. Une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) par rapport au traitement placebo a été démontrée après le premier et le deuxième traitements, mais pas après le troisième.

Les anticorps monoclonaux présentent des caractéristiques pharmacologiques uniques qui sont particulièrement profitables chez le chat arthrosique en raison de comorbidités très fréquentes (notamment insuffisance rénale, hyperthyroïdie, diabète) et d'une prise de médicaments difficile (photo 2). Cependant, l'innocuité et l'efficacité du frunévetmab n'ont pas été étudiées chez les chats atteints d'une maladie rénale aux stades 3 et 4 définis par l'*International Renal Interest Society* (Iris). L'utilisation du produit dans de tels cas doit reposer sur une évaluation bénéfice-risque réalisée par le vétérinaire.

Effets indésirables chez le chat

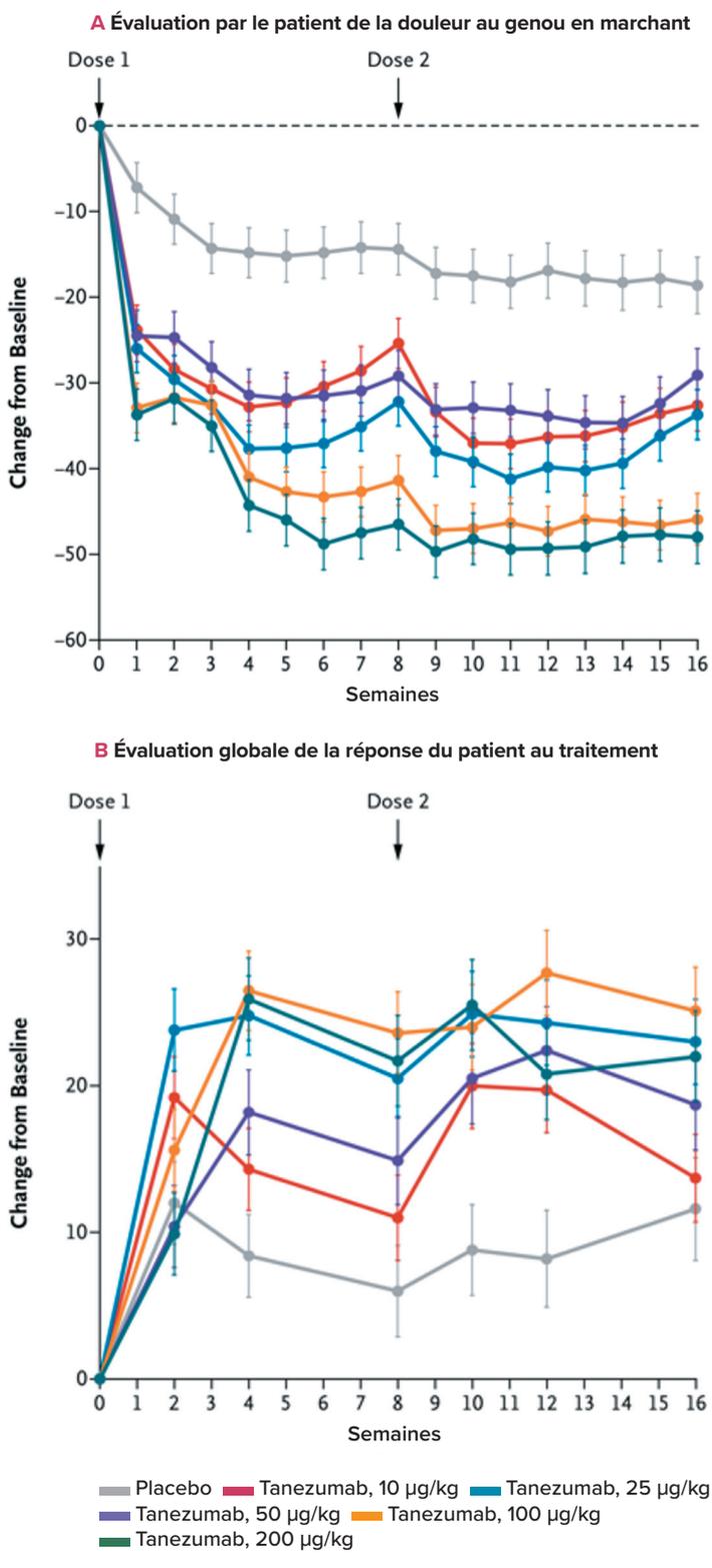
Des réactions cutanées locales (prurit, dermatite et alopecie) sont survenues fréquemment lors des études (entre 1 et 10 animaux sur 100 traités) [6]. Les cas de RPOA sous anti-NGF n'ont jamais été observés chez le chat.

2. IMPLICATION DU NGF DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES

Au cours de la dernière décennie, une littérature abondante a montré, dans des modèles expérimentaux animaux menés chez l'humain, le cheval, le chien, le chat et les rongeurs, que le NGF était un médiateur périphérique incontournable de la douleur, particulièrement impliqué dans les hyperalgésies primaires et secondaires induites par les inflammations périphérique et neurogène. L'augmentation de la concentration de NGF et de son

Figure 1

ÉTUDE CLINIQUE AVEC UN ANTI-NGF MENÉE CHEZ 450 PATIENTS ARTHROSQUES EN 2010





1. Une étude randomisée contrôlée contre placebo, en double aveugle a été réalisée chez 34 chats souffrant d'arthrose, pour évaluer les effets du frunévetmab.

2. Les chats arthrosiques présentent fréquemment des comorbidités, notamment une hyperthyroïdie comme c'est le cas chez ce chat.

© Thierry Poitte

récepteur TrkA, respectivement dans le liquide synovial et la membrane synoviale, a été décrite dans les modèles animaux d'arthrite inflammatoire induite par la carragénine ou l'adjuvant complet de Freund [1, 2, 20].

Les concentrations de NGF sont élevées dans de nombreuses conditions pathologiques associées à une douleur chronique chez l'humain: la cystite interstitielle, la prostatite, l'arthrite, l'arthrose, la pancréatite, la migraine, la douleur cancéreuse, la neuropathie diabétique, la douleur non cancéreuse et la douleur postopératoire [15]. Les concentrations synoviales de NGF sont particulièrement augmentées chez les patients atteints de gonarthrose et en relation avec la sévérité de la maladie [16]. Cette élévation des concentrations de NGF est accompagnée par des altérations morphologiques des chondrocytes et une perte d'intégrité du cartilage [18].

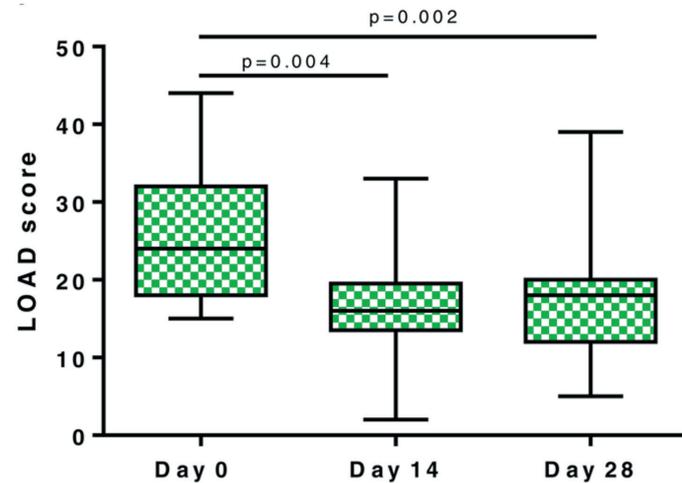
L'étude d'Isola en 2011 a démontré pour la première fois la présence de NGF dans le liquide synovial canin et ses concentrations accrues chez les chiens souffrant de boiterie chronique, par rapport aux chiens sains et aux chiens présentant une boiterie aiguë. L'association entre la boiterie chronique et les concentrations synoviales élevées peut ainsi suggérer une implication du NGF dans l'inflammation arthrosique et la douleur chronique [10].

L'implication du NGF dans les maladies inflammatoires chroniques est objectivée par l'ensemble de

Figure 2

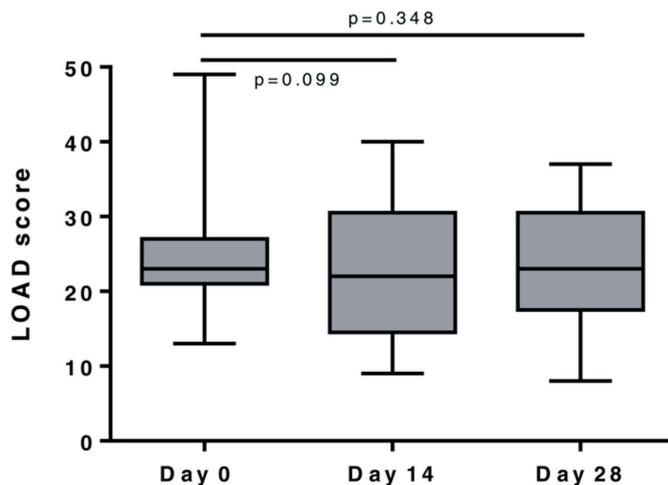
ÉVOLUTION DES SCORES LOAD* D'ÉVALUATION DE LA DOULEUR ARTHROSIQUE DANS DEUX GROUPES DE TREIZE CHIENS

A Résultats après l'injection de ranevetmab



La baisse du score LOAD* pour ce groupe est significative dès J14.

B Résultats après l'injection du placebo



La ligne continue traduit la valeur de la médiane, les rectangles verts et grisés représentent la moitié des données, les extrémités supérieures et inférieures (moustaches) représentent les maximum et minimum de la série étudiée; elles englobent toutes les données à l'exception des valeurs extrêmes.

* LOAD: Liverpool osteoarthritis in dogs index.

ces données scientifiques expérimentales et cliniques. L'efficacité analgésique et anti-inflammatoire d'un anti-NGF reste à démontrer, d'autant plus que l'inflammation neurogène entretenue par les neuropeptides n'est pas à l'origine de toute la cascade inflammatoire.

CONCLUSION

Les anticorps monoclonaux offrent des perspectives thérapeutiques intéressantes pour contrôler les douleurs chroniques arthrosiques. Cependant, la plupart des recommandations issues de l'*evidence based medicine* et la quasi-totalité de ses essais cliniques sont construits selon une approche de "maladie unique", ciblant des animaux monomorbides et hautement sélectionnés. De larges observations cliniques de terrain, adaptées au contexte si fréquent de multimorbidités chez l'animal douloureux, sont souhaitables pour confirmer ces résultats prometteurs.

Références

1. Aloe L, Tuveri MA, Carcassi U et coll. Nerve growth factor in the synovial fluid of patients with chronic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(3):351-355.
2. Angeby Möller K, Berge OG, Finn A et coll. Using gait analysis to assess weight bearing in rats with Freund's complete adjuvant-induced monoarthritis to improve predictivity: interfering with the cyclooxygenase and nerve growth factor pathways. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;756:75-84.
3. Berenbaum F, Blanco FJ, Guermazi A. Subcutaneous tanezumab for osteoarthritis of the hip or knee: efficacy and safety results from a 24-week randomised phase III study with a 24-week follow-up period. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(6):800-810.
4. Brown MT, Herrmann DN, Goldstein M et coll. Nerve safety of tanezumab, a nerve growth factor inhibitor for pain treatment. *J. Neurol. Sci.* 2014;345:139-147.
5. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG et coll. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J. Pain Res.* 2016;9:373-383.
6. Commission européenne. Résumé des caractéristiques du produit Solensia. 19p. https://www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210217150435/anx_150435_fr.pdf
7. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Librela. 21p. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/librela-epar-product-information_fr.pdf
8. Gruen ME, Thomson AE, Griffith EH et coll. A feline-specific anti-nerve growth factor antibody improves mobility in cats with degenerative joint disease-associated pain: a pilot proof of concept study. *J. Vet. Intern. Med.* 2016;30(4):1138-1148.
9. Hochberg MC. Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(Suppl. 1):S18-S21.
10. Isola M, Ferrari V, Miolo A et coll. Nerve growth factor concentrations in the synovial fluid from healthy dogs and dogs with secondary osteoarthritis. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 2011;24(4):279-284.
11. Krautmann M, Walters R, Cole P et coll. Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. *Vet. J.* 2021;276:105733.
12. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA et coll. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(16):1521-1531.
13. Lascelles BD, Knazovicky D, Case B et coll. A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain. *BMC Vet. Res.* 2015;11:101.
14. Miller RE, Block JA, Malfait AM. Nerve growth factor blockade for the management of osteoarthritis pain: what can we learn from clinical trials and preclinical models? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017;29(1):110-118.
15. Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(5):1028.
16. Montagnoli C, Tiribuzi R, Crispoltoni L et coll. β -NGF and β -NGF receptor upregulation in blood and synovial fluid in osteoarthritis. *Biol. Chem.* 2017;398(9):1045-1054.
17. Schnitzer TJ, Marks JA. A systematic review of the efficacy and general safety of antibodies to NGF in the treatment of OA of the hip or knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(Suppl. 1):S8-S17.
18. Stoppiello LA, Mapp PI, Wilson D et coll. Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11):3018-3027.
19. Ugolini G, Marinelli S, Covaceuszach et coll. The function neutralizing anti-TrkA antibody MNAC13 reduces inflammatory and neuropathic pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(8):2985-2990.
20. Wu Z, Nagata K, Iijima T. Immunohistochemical study of NGF and its receptors in the synovial membrane of the ankle joint of adjuvant-induced arthritic rats. *Histochem. Cell Biol.* 2000;114(6):453-459.
21. Xu L, Nwosu LN, Burston JJ et coll. The anti-NGF antibody muMab 911 both prevents and reverses pain behaviour and subchondral osteoclast numbers in a rat model of osteoarthritis pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(9):1587-1595.



Thierry Poitte

Clinique vétérinaire
8 rue des Culquoilès
La Croix Michaud
17630 La Flotte-en-Ré

ANALGÉSIE

Conflit d'intérêts : Fondateur du réseau CAPdoulleur, conférencier et activités de consulting en analgésie pour des organismes scientifiques et la plupart des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires (dont Zoetis).

PRISE EN CHARGE DES DOULEURS CHRONIQUES ARTHROSIQUES PAR DES ANTICORPS MONOCLONAUX : OBSERVATIONS CLINIQUES

Les premières observations cliniques de terrain menées chez des chiens arthrosiques, atteints ou non de multimorbidités, confirment les résultats favorables des essais cliniques.

Des premières observations cliniques ont été réalisées en respectant les indications d'utilisation précisées dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) du bedinvetmab et du frunévetmab : soulagement de la douleur associée à l'arthrose respectivement chez le chien et chez le chat.

1. INDICATIONS DES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les douleurs chroniques arthrosiques sont des douleurs persistantes ou récurrentes, d'une durée supérieure à trois mois, qui induisent une détérioration fonctionnelle et des perturbations émotionnelles à l'origine de troubles du comportement qui viennent altérer progressivement et significativement la qualité de vie. Ces douleurs persistent ou réapparaissent au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée et répondent insuffisamment aux traitements [3].

Vision pluritissulaire de l'arthrose

L'arthrose est une maladie pluritissulaire chronique dégénérative et inflammatoire : le cartilage, mais aussi l'os sous-chondral et la membrane synoviale adoptent précocement un phénotype prodégénératif (consécutif à des sursollicitations articulaires) et un phénotype pro-inflammatoire (consécutif à des stress biologiques cytokiniques). Ainsi, le cartilage ne s'use pas isolément selon une logique linéaire,

RÉSUMÉ

Les visions pluritissulaire de l'arthrose et mécanistique des douleurs actualisent les connaissances sur cette maladie chez les animaux de compagnie. Ces nouvelles visions répondent aux demandes d'explication des propriétaires sur l'origine du mal-être associé aux douleurs chroniques. Elles sont complétées par l'approche de l'animal douloureux qui présente ses douleurs propres, spécifiques de son bagage génétique et de son double environnement émotionnel et cognitif. L'évaluation devient ainsi le prérequis indispensable à l'élaboration d'un projet thérapeutique multimodal, pluridisciplinaire et individualisé. Le système *client specific outcome measures* (CSOM) utilisé permet d'être fidèle à la réalité de l'animal douloureux et d'impliquer au quotidien son propriétaire. Le recrutement de 100 chiens a été facilité par une approche actualisée de la maladie arthrosique (vision pluritissulaire) et un projet thérapeutique fondé sur la compréhension des mécanismes de la douleur, une évaluation par le système de cotation CSOM et l'individualisation du traitement (l'animal douloureux). Les scores de douleur ont significativement diminué (50 %) dès J15 et la tendance baissière s'est poursuivie jusqu'à J90.

mais se dégrade par poussées à la suite de l'action d'enzymes protéolytiques et de médiateurs inflammatoires. La dégradation progressive de la matrice extracartilagineuse (fibrillation, fissuration, souris articulaires, éburnation) entraîne des réponses de réparation inadaptées : l'implication sous-jacente du système immunitaire inné humoral (*via* le recrutement des macrophages synoviaux et la synthèse de

SUMMARY

CLINICAL OBSERVATIONS OF THE MANAGEMENT OF CHRONIC ARTHRITIC PAIN USING MONOCLONAL ANTIBODIES

The veterinarian's knowledge of osteoarthritis is changing, as the mechanism of pain is updated, and a multidisciplinary approach to this disease in pets is now employed. Owners are now requesting explanations of the origin of the discomfort associated with chronic pain. In addition, there is a new approach to the animal affected by pain to recognize that each animal presents its own level of pain, specific to its genetic makeup and its emotional and cognitive environments. The evaluation of the animal affected by pain is thus an essential prerequisite for the development of a multimodal, multidisciplinary and individualised therapeutic protocol. The CSOM system of assessment allows recognition that the animal is really affected by pain and involves the owner in daily evaluation of their pet. 100 dogs were assessed using this updated approach to arthritic disease, that is, a multidisciplinary approach and a therapeutic protocol based on an understanding of the mechanisms of pain, an evaluation by the CSOM scoring system and the individualized treatment of the animal affected by pain. The pain scores decreased significantly (50%) from D15 and the downward trend continued until D90.

cytokines IL-1 et du *tumor necrosis factor*) précède une inflammation synoviale chronique de faible intensité. Les mastocytes capsulaires et synoviaux libèrent de grandes quantités de *nerve growth factor* (NGF) et de facteur de croissance endothélial vasculaire, tenant un double rôle d'orchestration de l'inflammation par néovascularisation, et de la neuroinflammation via les neuropeptides (substance P, CGRP), la microglie et les astrocytes. La plaque osseuse sous-chondrale s'épaissit et subit une germination neuronale et une angiogenèse particulièrement algogène.

Cette vision pluritissulaire de l'arthrose, issue directement des données fondamentales et des études d'imagerie, pourrait aboutir dans un futur proche à des traitements personnalisés selon les atteintes tissulaires préférentiellement cartilagineuses (facteurs de croissance pro-anabolique, cellules souches, etc.), sous-chondrales (biphosphonates) ou synoviales (anticorps monoclonaux anti-NGF, anticytokines, etc.) [7]. L'anti-NGF s'oppose aux hypersensibilités

périphériques et centrales et respecte ainsi les principes de l'approche multimodale : celle-ci doit être complétée en cherchant à renforcer les contrôles inhibiteurs descendants et en favorisant le retour à la mobilité grâce à une approche pluridisciplinaire (par exemple physiothérapie, nutrition clinique, ergothérapie, etc.).

Vision mécanistique des douleurs

Les douleurs arthrosiques ont pour origine le compartiment articulaire (douleurs mécaniques et inflammatoires) et le compartiment central (douleurs nociplastiques) :

- les douleurs mécaniques, ou "d'horaire mécanique", augmentent à l'exercice et régressent au repos ;
- les douleurs inflammatoires, ou "d'horaire inflammatoire", sont présentes au repos, nocturnes, régressent à l'exercice, et sont responsables de la raideur matinale ;
- les douleurs neuropathiques sont spontanées, de type décharges électriques, accompagnées de paresthésies et dysesthésies (picotements, fourmillements, engourdissements) ;
- les douleurs nociplastiques s'accompagnent d'une hyperalgésie, d'une allodynie et de fréquentes comorbidités émotionnelles : anxiété (peur d'avoir mal), état dépressif, irritabilité, agressivité, troubles du sommeil, pertes des liens sociaux et affectifs, etc.

Les douleurs dues à l'arthrose évoluent selon de très nombreux paramètres tels que la progression de la maladie, la sensibilité interindividuelle, les conditions environnementales (climat, mode de vie, relation propriétaire-animal), la nutrition, l'exercice, l'efficacité thérapeutique, etc. Elles sont à l'origine d'une fonte musculaire et d'un déclin affectif et cognitif qui viennent diminuer la sensibilité nociceptive et participent donc au cercle vicieux de la chronicité de la douleur [1].

Vers l'animal douloureux

En mai 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a reconnu, dans sa onzième classification internationale des maladies, que les douleurs chroniques sont des maladies à part entière, c'est-à-dire des entités pathologiques qui ne peuvent être appréhendées que par les seuls traitements symptomatiques [8]. En juillet 2020, l'Association internationale d'étude et de traitement de la douleur a proposé une nouvelle définition officielle de la douleur, « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle », et insisté sur les effets néfastes des douleurs chroniques sur l'histoire de l'individu, sa mobilité et son bien-être [6]. Cette



1. Chat arthrosique traité avec le frunévetmab : selon les indications du résumé des caractéristiques du produit, il doit être utilisé pour soulager la douleur associée à l'arthrose.

© Thierry Poitte

double révolution nosographique et sémantique a conduit à envisager la prise en charge pluridisciplinaire et individualisée de l'animal douloureux.

À l'instar de l'humain douloureux et à partir d'affections traumatiques, dégénératives, inflammatoires ou prolifératives, l'animal construit ses propres douleurs en fonction d'un contexte préexistant, façonné par son patrimoine génétique, ses expériences singulières, son vécu douloureux au sein d'un environnement influent. Ainsi, il n'y a pas une douleur, mais des douleurs, propres à un être vivant avec ses particularités anatomiques, émotionnelles, cognitives et motivationnelles, vivant dans un environnement spécifique. Il n'existe pas une douleur figée, mais plutôt une douleur multimorphe, se transformant au gré de l'évolution mécanistique défavorable de la maladie et l'évolution bénéfique du projet thérapeutique réussi. Le "tout pharmacologique", l'abus de procédures automatisées, l'excès de raisonnement statistique et son corollaire de thérapeutique populationnelle entraînent les médecines humaine et vétérinaire vers des impasses thérapeutiques. L'individualisation des projets thérapeutiques (élaborés progressivement

avec le propriétaire selon les principes de l'analgésie raisonnée et protectrice) ainsi que la pluridisciplinarité sont nécessaires en raison de la complexité de ces états pathologiques, afin de prendre en charge les douleurs chroniques arthrosiques grâce à des moyens pharmacologiques, non pharmacologiques (physiothérapie, ergothérapie, etc.) et les prometteuses biotérapies (cellules souches, anticorps monoclonaux).

Nouvelles pratiques évaluatives

Pour réussir la prise en charge des douleurs chroniques arthrosiques, l'évaluation de la douleur, régulière et partagée avec le propriétaire, devrait inscrire l'animal douloureux dans un parcours de suivi. Vétérinaires, auxiliaires spécialisés vétérinaires et propriétaires deviendraient des acteurs d'une médecine proactive (et non réactive), où la double culture de la prévention et de l'adaptation permettrait de corriger le mal-être associé à ces douleurs chroniques dues à l'arthrose. Les *client specific outcome measures* (CSOM) répondent à cet objectif.

Le NGF, un acteur majeur des douleurs chroniques arthrosiques

Le NGF apparaît comme une cible particulièrement pertinente à neutraliser lors de douleurs chroniques arthrosiques (acteur des sensibilisations périphériques et centrales, promoteur de l'inflammation neurogène, expression de son récepteur TrkA dans 80 % des fibres sensibles innervant le compartiment ostéo-articulaire) [5]. Le bedinvetmab et le frunévetmab sont des anticorps monoclonaux qui se fixent sur le NGF, empêchent le couplage NGF-TrkA et son internalisation, bloquant ainsi le cheminement et l'amplification du signal douloureux. Selon les indications précisées dans leur RCP respectif, ils doivent être utilisés pour soulager la douleur associée à l'arthrose chez le chien et le chat (il n'existe pas d'indication anti-inflammatoire) (photo 1).

2. ÉVALUATION DE LA DOULEUR PAR LE SYSTÈME DE GRADATION CSOM

Les pratiques évaluatives pour la prise en charge des douleurs chroniques arthrosiques sont très peu répandues en médecine vétérinaire. La plupart des praticiens n'utilisent pas les grilles validées pour les douleurs arthrosiques du chien et du chat par manque de temps, de connaissances ou de reconnaissance de leur intérêt. Pourtant, cette étape évaluative est indispensable, car l'approche purement symptomatique de ces douleurs conduit souvent à des impasses thérapeutiques.

Les douleurs chroniques arthrosiques, lors de nos observations cliniques, ont été évaluées par le système de gradation CSOM sous un format digital pour faciliter le remplissage, l'archivage et l'interprétation graphique visuelle tout au long du parcours de suivi de l'animal douloureux (encadré) [4]. Les CSOM sont des grilles évaluatives de la douleur chronique, inspirées du *patient reported outcome* développé en rhumatologie humaine qui rapporte

Encadré

MODE DE CALCUL DES CLIENT SPECIFIC OUTCOME MEASURES (CSOM)

- **Score 0** : aucune difficulté ou jamais.
- **Score 1** : légère difficulté (détectée uniquement par le propriétaire) ou rarement (par exemple une ou deux fois par mois).
- **Score 2** : difficulté modérée (observée aussi par les visiteurs) ou parfois (par exemple une ou deux fois par semaine).
- **Score 3** : difficulté sévère (évidente) ou souvent (par exemple une ou deux fois par jour).
- **Score 4** : difficulté très sévère ou activité impossible ou très souvent (par exemple plus de trois fois par jour).

les symptômes ressentis et exprimés par les patients eux-mêmes. Appliquées en médecine vétérinaire, ces mesures font appel aux capacités d'observation du propriétaire, qui partage le quotidien de son animal, pour évaluer le handicap fonctionnel et le mal-être associés aux douleurs chroniques. Contrairement aux grilles multiparamétriques existantes qui imposent essentiellement les critères fonctionnels des douleurs arthrosiques, les CSOM s'intéressent à des critères libres, spécifiques du mal-être associé à toute douleur chronique : le handicap fonctionnel, la qualité de la douleur et les perturbations émotionnelles à l'origine de changements comportementaux. Les items emblématiques de la souffrance sont propres à l'animal douloureux et scorés selon le degré de difficulté à effectuer les activités, la fréquence des modifications de comportement ou de qualification de la douleur au cours de la dernière semaine. Le score total est calculé en additionnant la note de chaque activité.

Une fois construites, les CSOM sont utilisées pour le suivi du traitement : l'évolution du score total traduit le degré de soulagement, ou non, de la thérapeutique antalgique au sens large. Les CSOM présentent le double avantage de l'individualisation des troubles pour chaque animal dans un environnement donné et de l'appropriation par le propriétaire d'un outil personnel et participatif. Le recours à l'application digitale facilite le remplissage des items et permet d'archiver les données pour un suivi sur le long terme. Les évaluations et les graphiques des scores sont synchronisés en temps réel entre l'application du propriétaire et l'interface du praticien.

3. PREMIÈRES OBSERVATIONS CLINIQUES DE L'UTILISATION DU BEDINVETMAB

Limites de l'étude

Les études cliniques observationnelles ne remplacent pas les rigoureux essais cliniques conformes aux principes de l'*evidence based medicine* (EBM) et qui sont fondamentaux pour démontrer l'efficacité d'un médicament. Les données observationnelles, qualifiées en médecine humaine par le terme "en vie réelle" par la Haute autorité de santé, complètent utilement l'EBM, car elles s'intéressent aussi aux nombreux cas de multimorbidités (exclus des études EBM) et autorisent les traitements pluridisciplinaires (également exclus des études EBM). Les études observationnelles présentent plusieurs biais, dont l'absence de groupe contrôle, et elles sont entachées d'un effet placebo (comme les études EBM). La méthode d'évaluation retenue est le système CSOM qui s'appuie sur les observations du propriétaire avec l'aide du vétérinaire. Les recommandations 2022 de l'*American Animal Hospital Association* (AAHA) insistent sur la pertinence de ce modèle pour évaluer les douleurs chroniques [2]. Si la nociception se mesure objectivement, la douleur ne peut que s'évaluer subjectivement compte tenu de la variabilité génétique à la sensibilité doulou-

Figure 1

NOMBRE DE CHIENS AYANT REÇU 1 À 18 INJECTIONS

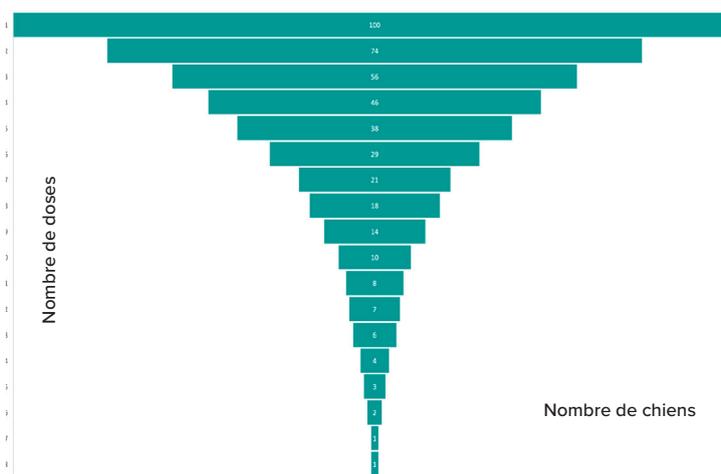
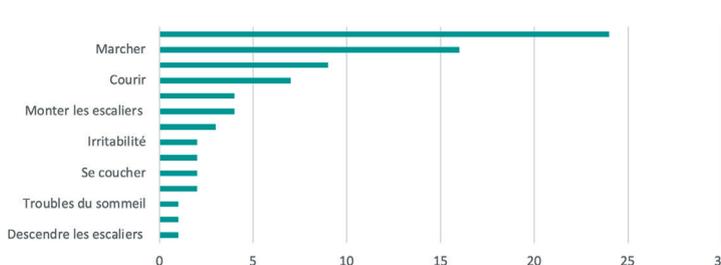


Figure 2

CRITÈRES DE DOULEUR SÉLECTIONNÉS (CSOM)



Les nombres de 0 à 30 correspondent au pourcentage de fois où les catégories ont été citées.

reuse et aux fortes interactions entre les matrices douloureuses, émotionnelles et cognitives.

Recrutement

Plus d'un an après la mise à disposition des anticorps monoclonaux anti-NGF pour les vétérinaires français, 100 chiens ont été sélectionnés pour recevoir durant quinze mois la totalité de 438 injections de bedinvetmab (Librela®) dans le cadre du soulagement de la douleur associée à l'arthrose chez le chien (figure 1). Selon les recommandations de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les doses utilisées étaient de 0,5 à 1 mg/kg. Compte tenu du profil des propriétaires (résidents permanents ou secondaires, vacanciers) et de la poursuite des injections en cours, 29 % des chiens ont reçu six injections et 10 % dix injections. Trois chiens ont reçu à ce jour plus de quinze injections.

Score total

Ainsi, 26 chiens ont reçu au minimum trois injections et ont fait l'objet d'une évaluation CSOM à J0,

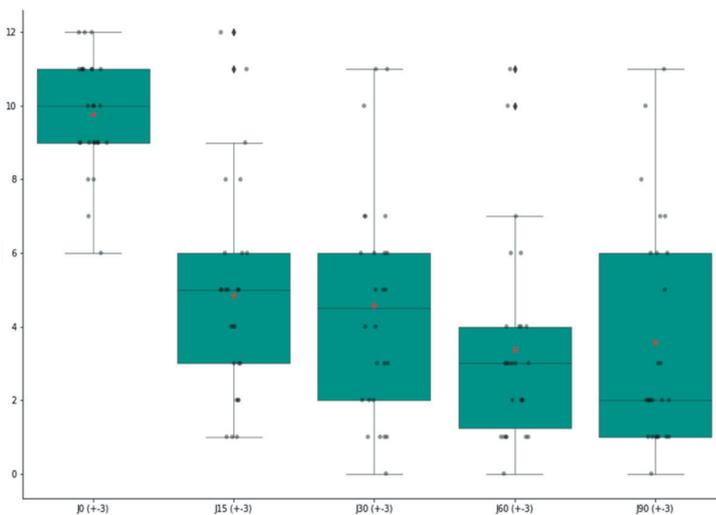
Tableau 1

Évolution du score CSOM total par visite (n = 26)

JOUR	J0	J15	J30	J60	J90
Moyenne	9,8	4,9	4,6	3,4	3,6
Minimum	6	1	0	0	0
25 %	9	3	2	1,25	1
Médiane	10	5	4,5	3	2
75 %	11	6	6	4	6
Maximum	12	12	11	11	11

Figure 3

BOÎTES À MOUSTACHE DU SCORE TOTAL PAR VISITE (N = 26)



À l'intérieur des boîtes vertes, le signe + représente la moyenne et le trait désigne la médiane (50 % des données sont au-dessus de cette valeur et 50 % en dessous).

L'extrémité inférieure de la boîte (premier quartile Q1) indique que 25 % des données sont inférieures et 75 % supérieures à cette valeur.

L'extrémité supérieure de la boîte (troisième quartile Q3) indique que 75 % des données sont inférieures et 25 % supérieures à cette valeur. La moitié des données sont donc comprises dans l'écart interquartile (IQR = Q3 - Q1). Les intervalles entre le trait supérieur (moustache) et Q3, et le trait inférieur et Q1, représentent respectivement 25 % des données.

J15 (± 3), J30 (± 3), J60 (± 3) et J90 (± 3). Les golden retrievers et les labradors représentent 46 % des cas cliniques suivis, et les mâles 53,8 % de ces cas. Le poids moyen des 26 chiens à J0 était de 33,5 kg et l'âge moyen de 11 ans. Les trois items les plus sélectionnés parmi les 26 chiens sélectionnés étaient les suivants : se relever (n = 24), marcher (n = 16), état dépressif (n = 9). Le score total moyen à J0 était de 9,8 (tableau 1, figures 2 et 3). À J15, le score total a significativement diminué par rapport à J0 ($p < 0,001$, 9,8 versus 4,9), déterminé par le relevé des notes CSOM. À J30, le score total était, là encore, significativement différent du score initial ($p < 0,001$, 9,8 versus 4,9). À J60 et J90 aussi la diminution est apparue significative ($p < 0,001$, 9,8 versus 3,4 et à 3,6). Le modèle a ainsi mis en évidence une nette diminution dès J15 et une tendance baissière.

Pourcentage de baisse du score

La moitié des chiens ont affiché une baisse du score total à J15 compris entre 44 % et 71 % (tableau 2 et figure 4), et 25 % une baisse supérieure à 71 %. En moyenne, une diminution du score total de 52 % est observée quinze jours après la première injection. Cette tendance à la baisse par rapport à J0 s'est poursuivie jusqu'à J90. Ces observations cliniques montrent une baisse stable du score CSOM de cinq points au cours du premier mois de suivi. La réduction du score CSOM est encore plus nette (six points) au terme des deuxième et troisième mois. Le pourcentage de baisse du score CSOM est très favorable et persiste durant les trois mois de suivi. Aucune réaction au site d'injection ou de type hypersensibilité n'a été constatée.

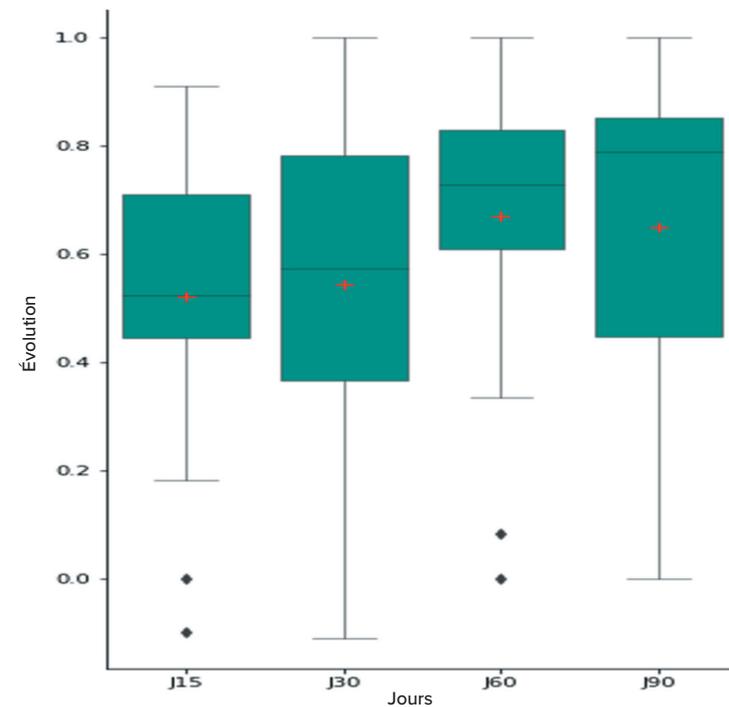
Tableau 2

Évolution du score CSOM de J15 à J90

JOUR	J15	J30	J60	J90
Moyenne	52 %	54 %	67 %	65 %
Minimum	- 10 %	- 11 %	0 %	0 %
Quartile 25 %	44 %	37 %	61 %	45 %
Quartile 50 %	52 %	57 %	73 %	79 %
Quartile 75 %	71 %	78 %	83 %	85 %
Maximum	91 %	100 %	100 %	100 %

Figure 4

POURCENTAGE DE BAISSÉ DU SCORE CSOM DE J15 À J90



CONCLUSION

Les premières observations cliniques de terrain ont concerné des chiens présentant une arthrose clinique, atteints ou non de multimorbidités (obésité, maladie rénale chronique, hypothyroïdie, insuffisance cardiaque gauche, etc.). Le recrutement des cas a été grandement facilité par une approche clinique privilégiant l'éducation thérapeutique des propriétaires. Différents éléments leur ont été expliqués : les causes de la maladie arthrosique (vision pluritissulaire), la gravité des conséquences (douleurs inflammatoires et neuropathiques, particularités de leur animal douloureux et vulnérable), le mode d'action des anticorps monoclonaux, la transmission de compétences évaluatives (CSOM) et la façon de réaliser des soins (massages, ergothérapie, nutrition clinique, etc.). Les chiens seniors (11 ans) de race labrador ou golden retriever représentaient pratiquement la moitié de l'échantillonnage. Les résultats sont supérieurs à ceux obtenus au cours des essais cliniques, probablement parce qu'ils s'inscrivent dans une démarche pluridisciplinaire optimisant le projet thérapeutique.

Références

1. Calvino B. Physiologie moléculaire de la douleur. Doin. 2019;244p.
2. Gruen ME, Lascelles BDX, Collieran E et coll. 2022 AAHA pain management guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2022;58(2):55-76.
3. HAS. Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Synthèse des recommandations professionnelles. Consensus formalisé, Haute autorité de santé. 2008;4p.
4. Lascelles BDX, Hansen BD, Roe S et coll. Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J. Vet. Intern. Med.* 2007;21(3):410-416.
5. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM et coll. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology.* 2011;115(1):189-204.
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M et coll. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982.
7. Sellam J. De l'arthrose aux arthroses: une nouvelle vision physiopathologique. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2018;202(1-2):139-152.
8. Treede RD, Rief W, Barke A et coll. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27.



Thierry Poitte

Clinique vétérinaire
8 rue des Culquoilès
La Croix Michaud
17630 La Flotte-en-Ré

ANALGÉSIE

Conflit d'intérêts : Fondateur du réseau CAPdouleur, conférencier et activités de consulting en analgésie pour des organismes scientifiques et la plupart des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires (dont Zoetis).

UTILISATION DU BEDINVETMAB ET DU FRUNÉVETMAB EN PRATIQUE

Huit observations cliniques, qui représentent plusieurs types de problématiques autour de l'arthrose et plusieurs façons d'utiliser les anticorps monoclonaux, sont présentées afin d'illustrer les prises en charge possibles.

Le choix de présenter plusieurs observations cliniques, plutôt que des cas cliniques exhaustifs, permet de montrer la diversité des situations rencontrées (multimorbidités, errance médicale ou médico-chirurgicale, etc.) et les atouts de l'utilisation systématique des *client specific outcome measures* (CSOM). La grille CSOM, comme toute méthode d'évaluation, est imparfaite et présente des limites méthodologiques. Rappelons que seule la nociception se mesure objectivement, que la subjectivité est consubstantielle de la douleur et qu'ainsi cette dernière ne s'évalue que subjectivement. La multiplicité de ces observations cliniques "en vie réelle" et menées sur de longues périodes apporte un éclairage complémentaire aux cas cliniques qui seraient détaillés, mais présentés en plus petit nombre. Cinq observations cliniques d'arthrose canine traitées avec du bedinvetmab et trois d'arthrose féline traitées avec du frunévetmab sont présentées avec le système de cotation de la douleur CSOM.

1. OBSERVATIONS CLINIQUES

Arthrose du coude

L'arthrose du coude apparaît à la suite d'anomalies cartilagineuses dues à un défaut d'ossification enchondrale (ostéochondrose, puis ostéochondrite disséquante avec parfois décollement du cartilage fissuré) ou d'anomalies osseuses liées à une allométrie de croissance radio-ulnaire (non-union du processus anconé, fragmentation du processus coronoïde médial, syndrome du compartiment médial incluant des lésions dégénératives du processus coronoïde, de la trochlée et du condyle médial avec

RÉSUMÉ

Plusieurs cas d'arthrose canine et féline ont été sélectionnés pour recevoir des injections de bedinvetmab et de frunévetmab dans le cadre du soulagement de la douleur associée à l'arthrose. L'évaluation de la douleur a été réalisée durant plusieurs mois grâce au système de cotation *client specific outcome measures* (CSOM). Les observations cliniques confirment les résultats obtenus au cours des essais cliniques préalables à la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). L'approche multimodale, pluridisciplinaire et individualisée doit être conservée pour optimiser le soulagement des douleurs arthrosiques. L'alliance thérapeutique est l'une des réponses au défi de l'observance.

ou sans incongruence du coude). Le radius-curved congénital ou traumatique, les mal-unions traumatiques et les fractures, les arthrites septiques ou auto-immunes sont d'autres causes d'arthrose. L'arthrose du coude est particulièrement douloureuse, en relation avec le frottement des trois surfaces osseuses (humérale, radiale et ulnaire) mises à nu au stade de l'éburnation : les frictions dans l'articulation provoquent la conversion réactive de l'os sous-chondral en une surface semblable à de l'ivoire sur le site de l'érosion du cartilage.

Observation n° 1

Un chien labrador âgé de 9 ans, pesant 33,7 kg (score corporel de 6 sur 9 selon l'indice de la *World Small Animal Veterinary Association*, ou Wsava), est présenté en consultation pour une arthrose bilatérale très sévère des deux coudes, insuffisamment soulagée par une polythérapie par voie orale prescrite pendant dix mois par le vétérinaire traitant, à base de paracétamol (à la dose de 250 mg, soit 7,3 mg/kg, quatre fois par jour), de carprofène (à raison de 100 mg, soit 3 mg/kg, une fois par jour), de tramadol

Keywords

SCORE DE DOULEUR
PAIN SCORE

ANTICORPS MONOCLONAUX
MONOCLONAL ANTIBODIES

OBSERVATIONS CLINIQUES
CLINICAL OBSERVATIONS

ARTHROSE
ARTHROSIS

SUMMARY

CLINICAL OBSERVATIONS: USE OF BEDINVETMAB AND FRUNEVETMAB

Several dogs and cats affected by clinical manifestations of osteoarthritis were selected to receive bedinvetmab and frunevetmab injections for relief of pain associated with the condition. Pain was assessed over several months using the Client-Specific Outcome Measures scoring system. The clinical cases results tallied with those obtained during the pre-marketing clinical trials. It is imperative to maintain a multimodal, multidisciplinary and individualised approach in order to optimise the relief of osteoarthritis pain. This therapeutic alliance is one measure to ensure compliance, which can be a challenge.



1. Position anormale du chien au repos, en raison de la douleur provoquée par l'arthrose résultant d'une dysplasie du coude.

© CAPdouleur

(à la dose de 50 mg, soit 1,5 mg/kg, quatre fois par jour) et de chondroprotecteurs (collagène de type II et oméga 3, une bouchée par jour). L'identification d'une composante neuropathique prépondérante conduit à la prescription par titration de gabapentine (à la posologie de 100 mg, soit 3 mg/kg, trois fois par jour *per os*) et à l'arrêt du paracétamol et du carprofène, ainsi qu'au sevrage du tramadol. Cette dose de gabapentine diffère des préconisations nord-américaines (10 à 20 mg/kg deux ou trois fois par jour *per os*) qui, selon notre expérience clinique, ne sont pas adaptées à une balance bénéfices/risques optimale (excès de sédation très fréquente). Ainsi, une titration a été privilégiée, c'est-à-dire une augmentation progressive des doses en relation avec la surface corporelle, sous la condition d'une évaluation régulière et tenant compte des associations médicamenteuses. L'intensité de la douleur a été significativement diminuée par des injections successives de bedinvetmab, à une fréquence mensuelle, à raison de 20 mg par voie sous-cutanée (figure 1).

Observation n° 2

Un chien cane corso de 9 ans et 55 kg (score Wsava de 5 sur 9), souffrant d'une arthrose bilatérale très sévère des deux coudes, est présenté en consultation (photo 1). Selon la propriétaire, il souffre depuis l'âge de 4 mois en raison d'une dysplasie (non-union du processus anconé) opérée tardivement à l'âge de 2 ans et de douleurs chroniques postopératoires. La prescription par le vétérinaire traitant de méloxicam (à la dose de 5 mg, soit 0,1 mg/kg, une fois par jour *per os*) et de gabapentine (à raison de 300 mg, soit 5,4 mg/kg, deux fois par jour *per os*), l'applica-

tion d'ondes de choc et enfin deux infiltrations d'acide hyaluronique à six mois d'intervalle réalisées par le praticien n'ont pas apporté de résultats satisfaisants. La propriétaire envisage une décision d'euthanasie, en raison de la forte dégradation de la qualité de vie de l'animal, mais choisit de l'amener en consultation douleur sur les conseils de son vétérinaire traitant. Nous décidons de le traiter avec des injections intra-articulaires de Canipren®-Joint, contenant dix millions de cellules souches mésenchymateuses: l'amélioration est particulièrement nette pendant dix-huit mois. Deux courts accès inflammatoires sont pris en charge avec un traitement par voie orale à base de méloxicam (à la dose de 5 mg, soit 0,1 mg/kg une fois par jour) et de tramadol (à raison de 100 mg, soit 1,8 mg/kg deux fois par jour). Au bout de dix-huit mois, le chien reçoit une première injection sous-cutanée de 30 mg de bedinvetmab. Le score CSOM s'effondre durablement après la 2^e injection qui a lieu trente jours plus tard, et reste stable pendant six mois avec des injections d'anticorps monoclonaux mensuelles et la prescription bihebdomadaire de méloxicam. Une violente crise algique survient ensuite, en relation avec une sténose lombo-sacrée, une infiltration ostéophytique des foramens L7-S1 et une oblitération des trous de conjugaison, constatées à l'examen tomodensitométrique. Cet accès douloureux paroxystique est résolu par une perfusion à débit constant de méthadone (0,2 mg/kg/h) et de kétamine (0,5 mg/kg/h) pendant huit heures, suivie de la prescription de gabapentine (titration à la dose de 200 mg le matin, soit 3,5 mg/kg, et de 300 mg le soir, soit 5,5 mg/kg) et d'une augmentation de la dose de bedinvetmab, injectée mensuel



2. Position alique du chien en raison de l'arthrose bilatérale affectant les deux coudes.

© CAPdouleur

lement (40 mg). Dix mois après, la baisse du score CSOM par rapport à la situation avant l'utilisation de bedinvetmab est toujours hautement significative, avec cependant la poursuite nécessaire de la prescription bihebdomadaire de méloxicam (figure 2).

Observation n° 3

Un chien retriever âgé de 14 ans, pesant 39,7 kg (score Wsava de 5 sur 9), est présenté en consultation pour un accès douloureux paroxystique en relation avec une arthrose bilatérale très invalidante des deux coudes (photo 2). Une insuffisance rénale chronique concomitante interdit le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) anti-COX. L'accès douloureux paroxystique est pris en charge avec succès par une perfusion à débit constant de méthadone (0,2 mg/kg/h) et de kétamine (0,5 mg/kg/h) pendant huit heures, suivie d'une prescription au long cours d'un AINS anti-EP4 (grapiprant à la dose de 100 mg, soit 2,5 mg/kg, une fois par jour).

Devant l'aggravation du handicap fonctionnel, deux injections sous-cutanées, à trente jours d'intervalle, de 20 mg puis de 30 mg de bedinvetmab sont pratiquées, sans bénéfices satisfaisants pour le soulagement de la douleur (figure 3). L'apparition d'une tumeur colorectale, six mois plus tard, conduit à l'euthanasie du chien.

Arthrose du grasset

L'arthrose du grasset apparaît à la suite d'une dégénérescence du ligament croisé antérieur, d'une luxation patellaire, de défauts d'ossification endochondrale (ostéochondrite disséquante du condyle latéral), de fractures articulaires (de Salter-Harris type fémoral distal) ou d'entorses graves. La douleur est associée à un épanchement articulaire et à une inflammation synoviale.

Observation n° 4

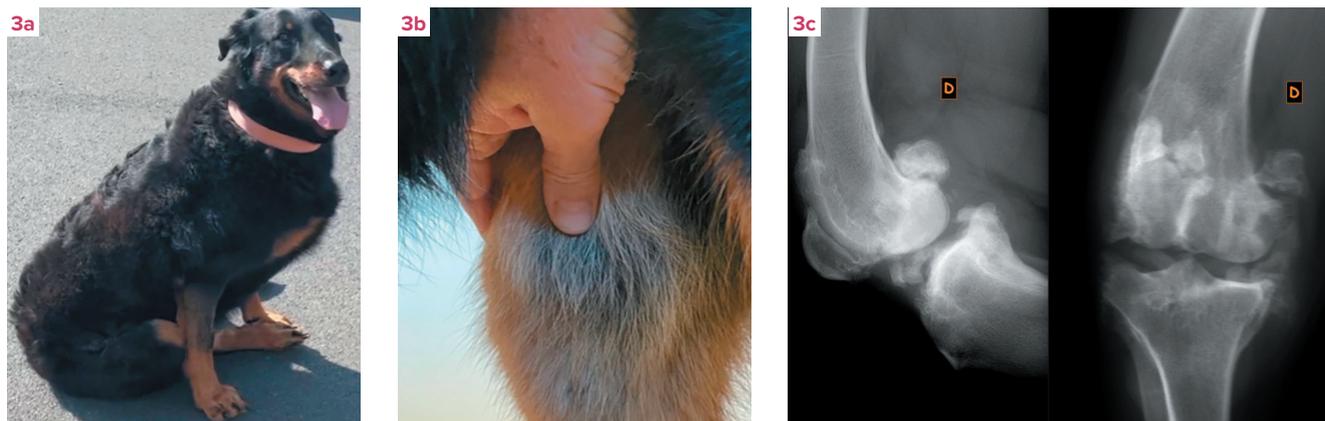
Une chienne beauceron de 6,5 ans pesant 41 kg (score Wsava de 7 sur 9), handicapée par une arthrose très sévère du grasset droit, est présentée en consultation. Parmi les différents signes cliniques observés, l'épaississement médial articulaire, l'ankylose du grasset droit et l'amyotrophie associée sont particulièrement remarquables (photos 3a à 3c). Les signes du tiroir (direct et indirect) sont absents. Le degré de boiterie est de 4 sur 5 (permanente, du bout des doigts) et des réactions inédites d'irritabilité et de retrait au toucher (allodynie) sont rapportées par le propriétaire. L'absence complète d'instabilité et le degré sévère d'arthrose font l'objet d'une discussion avec le propriétaire sur une décision d'intervention chirurgicale qui, finalement, est écartée. En complément de massages et d'une correction du régime alimentaire, six injections sous-cutanées de 30 mg de bedinvetmab sont pratiquées à intervalles croissants (quatre, cinq, six et huit semaines), sous la condition d'une évaluation régulière de la douleur via l'application digitale CSOM. Une amélioration rapide et durable est observée, avec un effondrement du score CSOM (figure 4).

Arthrose de la hanche

L'arthrose de la hanche apparaît à la suite d'une incongruence et d'une laxité excessive de l'articulation coxo-fémorale (dysplasie), d'une nécrose aseptique de la tête fémorale, de fractures (acétabulaire, tête fémorale, Salter-Harris ou non), de luxations de la hanche, d'un glissement épiphysaire, etc. Les douleurs inflammatoires s'accompagnent de contractures musculaires invalidantes (muscles pectiné, ilio-psoas, etc.).

Observation n° 5

Une chienne golden retriever âgée de 11 ans obèse (45,3 kg, score Wsava de 9), atteinte d'une coxarthrose bilatérale invalidante, est traitée par le vétérinaire avec du méloxicam (à la dose de 45 mg, soit 0,1 mg/kg, une fois par jour) et du tramadol (à raison de 100 mg, soit 2,2 mg/kg, trois fois par jour). Devant l'aggravation du handicap fonctionnel, une double prothèse de hanche est conseillée. Le chirurgien consulté préconise plutôt une ostéotomie de nivellement du plateau tibial (TPLO) à cause d'une suspicion de rupture partielle du ligament croisé antérieur droit et prescrit de la gabapentine (à la dose de 400 mg, soit 8,9 mg/kg, deux fois par jour). La propriétaire sollicite une consultation douleur fondée sur la méthodologie suivante : médecine narrative et CSOM, examen clinique général, orthopédique et neurologique, diagnostic étiologique et des mécanismes des douleurs associées, objectifs de retour à la mobilité et de qualité de vie partagés avec le propriétaire, projet thérapeutique multidisciplinaire et individualisé, alliance et éducation thérapeutique, calendrier de suivi. La prescription de gabapentine est arrêtée en raison de l'absence de critères de suspicion de douleurs neuropathiques et d'une forte



3. Chienne beauceron présentant une arthrose très sévère du grasset droit.
3a : position anormale au repos. **3b :** épaissement médial articulaire. **3c :** radiographies du grasset droit montrant de sévères signes d'arthrose.

© CAPdouleur

sédation. L'examen orthopédique permet d'infirmar la suspicion d'atteinte du ligament croisé antérieur et de confirmer la localisation coxo-fémorale de la douleur.

Le projet thérapeutique suivant est proposé : régime amaigrissant, ergothérapie (matelas à mémoire de forme, rampe d'accès), physiothérapie (massages, hydrothérapie), exercices physiques à faible impact, biothérapies à base d'injections mensuelles de bedinvetmab à la posologie de 30 mg. Neuf mois plus tard, le retour à la mobilité est très satisfaisant et l'état dépressif associé aux douleurs chroniques a disparu. L'espacement des injections de bedinvetmab est envisagé, sous la condition d'une évaluation régulière de la douleur par les CSOM (figure 5).

Utilisation du frunévetmab et premières observations cliniques chez le chat

De mai 2021 à mars 2022, 58 injections de frunévetmab sont pratiquées chez 17 chats arthrosiques. Tous les chats présentent des scores CSOM supérieurs à 8 sur 12 et des comorbidités variables (maladie rénale chronique, hyperthyroïdie, diabète, cardiomyopathie hypertrophique, obésité, etc.). Au 15 mars 2022, compte tenu du profil des propriétaires et du recrutement en cours, 13 chats reçoivent une 2^e injection, 8 une 3^e injection, 7 une 4^e injection, 6 une 5^e injection, 4 une 6^e injection, 1 une 7^e, 8^e et 9^e injections (total de 58 injections).

Selon les recommandations de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les doses utilisées vont de 1 à 2,8 mg/kg.

Observation n° 6

Un chat européen de 16 ans et 4,9 kg (score Wsava de 4 sur 9), souffrant de douleurs articulaires localisées aux hanches, grassettes et coudes ainsi que d'une cardiomyopathie hypertrophique, est reçu en consultation. La prescription par le vétérinaire traitant de méloxicam (à la dose de 0,25 mg, soit 0,05 mg/kg, une fois par jour *per os* pendant dix jours) a contribué à

l'amélioration temporaire des signes cliniques (difficulté à sauter, allodynie et état dépressif), mais doit être arrêtée en raison de l'administration concomitante d'un diurétique (œdème pulmonaire). Les injections mensuelles de 7 mg de frunévetmab, entre mai et septembre 2021 la même année, sont à l'origine d'une amélioration spectaculaire (figure 6). Le report de l'injection de la 4^e dose à huit semaines entraîne une réapparition brutale des signes de douleur surveillés par le propriétaire. La nouvelle amélioration constatée est stoppée en raison de comorbidités (insuffisance rénale chronique et lymphome métastasé), et une euthanasie est décidée en octobre 2021.

Observation n° 7

Un chat maine coon, âgé de 9 ans et pesant 8,6 kg (score Wsava de 6 sur 9), est présenté en consultation car il est handicapé par une coxarthrose bilatérale (difficulté à sauter et à courir, allodynie avec irritabilité). L'examen orthopédique met en évidence une douleur marquée à la manipulation des hanches. Une maladie rénale chronique est objectivée (stade Iris II, selon la classification de l'*International Renal Interest Society*). Six injections de 14 mg de frunévetmab, espacées de six à neuf semaines, améliorent significativement la qualité de vie de ce chat, même si un léger ressaut douloureux est constaté entre la 4^e et la 5^e injection, espacées de huit semaines (figure 7). La propriétaire s'est engagée dans un parcours de suivi au long cours (évaluation CSOM et injections mensuelles de frunévetmab).

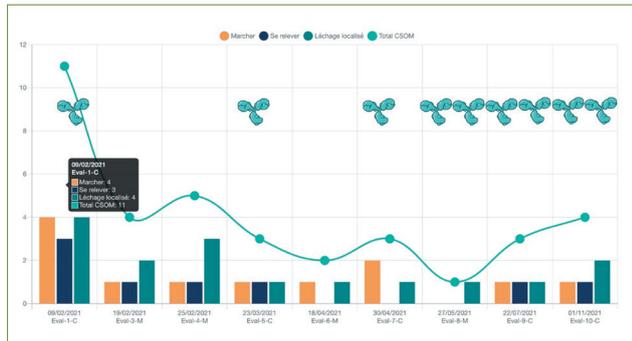
Observation n° 8

Un chat maine coon de 20 ans pesant 4,2 kg (score Wsava de 3 sur 9), atteint de maladie rénale chronique (stade Iris III) stabilisée à l'aide de telmisartan (à la dose de 4 mg, soit 1 mg/kg, une fois par jour *per os*) et d'une double affection articulaire douloureuse (coxarthrose et sténose lombo-sacrée), est présenté en consultation.

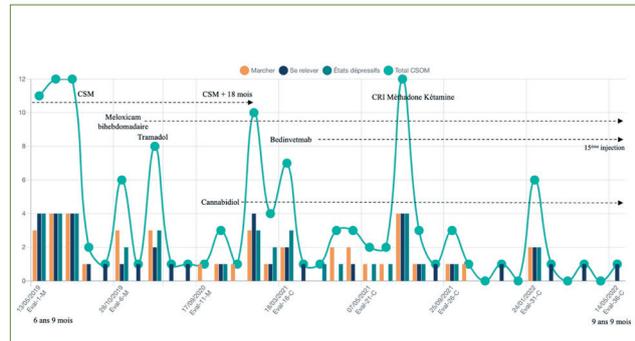
Figures 1 à 8

SCORES CSOM (CLIENT SPECIFIC OUTCOME MEASURES) DES CAS N° 1 À N° 8

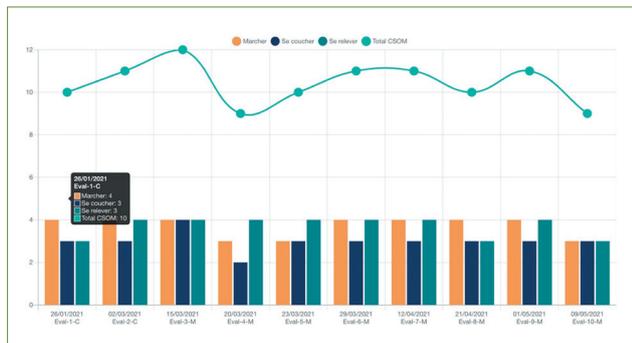
Score CSOM du cas n° 1 (évaluation durant 9 mois)



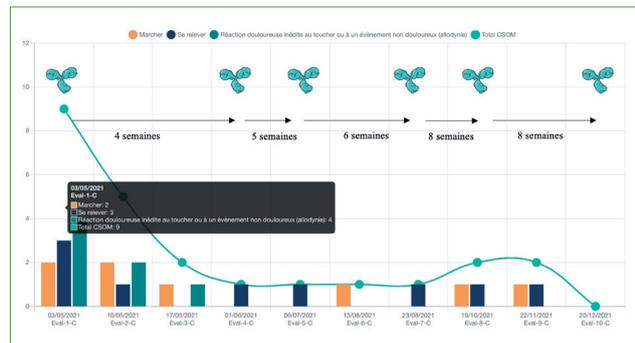
Score CSOM du cas n° 2 (évaluation durant 3 ans)



Score CSOM du cas n° 3 (évaluation durant 3,5 mois)



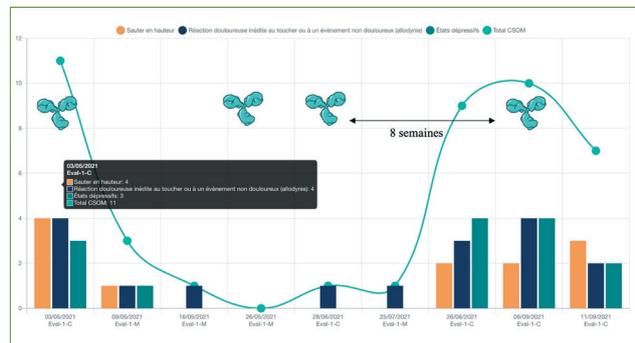
Score CSOM du cas n° 4 (évaluation durant 7,5 mois)



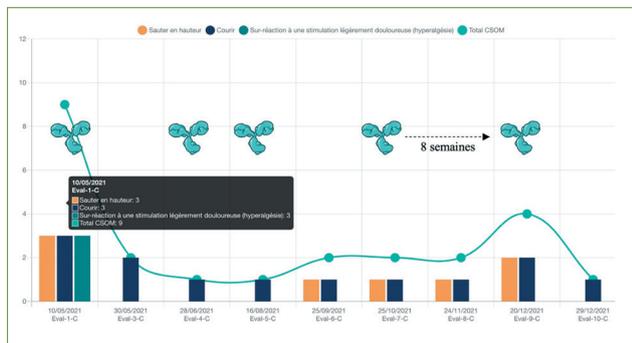
Score CSOM du cas n° 5 (évaluation durant 9 mois)



Score CSOM du cas n° 6 (évaluation durant 4 mois)



Score CSOM du cas n° 7 (évaluation durant 7,5 mois)



Score CSOM du cas n° 8 (évaluation durant 11 mois)



Au-delà des signes fonctionnels liés à l'âge (sarco-pénie) et à l'arthrose, des troubles du comportement sont rapportés: irritabilité au toucher (allodynie), état dépressif, vocalisations nocturnes avec troubles du sommeil. Sept injections mensuelles de 7 mg de frunévetmab améliorent progressivement, puis très significativement la qualité de vie du chat (figure 8). L'administration concomitante de 4 mg de cannabidiol par voie transmucoale corrige la dyssomnie et l'anxiété associée. Les injections mensuelles de frunévetmab sont poursuivies à plus long terme.

2. DISCUSSION

Les éléments de discussion fournis sont le fruit de l'expérience personnelle de l'auteur en tant que praticien spécialisé dans la prise en charge de la douleur (438 injections pratiquées chez 100 chiens et plus de 90 chez 32 chats) et conférencier. Ces développements engagent exclusivement l'auteur, qui revendique l'intérêt scientifique des débats menés avec plus de 800 praticiens sur des cas, multisites et de multimorbidités, suivis de juin 2021 à juin 2022.

Efficacité des anticorps monoclonaux

L'apport bénéfique des anticorps monoclonaux anti-NGF dans la prise en charge des douleurs arthrosiques est confirmé par ces observations cliniques, selon l'expérience de l'auteur: le soulagement apparaît dans les premières semaines chez le chien et semble notablement consolidé après la 2^e injection chez le chat. Le profil d'innocuité observé, remarquable par les caractéristiques pharmacologiques des anticorps monoclonaux et constaté lors des essais cliniques, a été retrouvé dans les cas complexes de multimorbidité (via le suivi des stades Iris de la maladie rénale chronique).

Fréquence des injections

Selon l'AMM, la fréquence des injections sous-cutanées doit être mensuelle, mais cette recommandation ne tient pas compte des bénéfices apportés par l'ensemble des mesures nécessairement prises dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire: coanalgie, nutrition clinique, ergothérapie, physiothérapie manuelle et instrumentale (laser, hydrothérapie), ostéopathie, etc. Un programme personnalisé a donc plutôt été adopté, tenant compte de la gravité des signes cliniques, de l'âge des chiens, de l'implication des propriétaires dans les soins à domicile et le respect des exercices à faible impact, ainsi que de la réponse au traitement. Une évaluation systématique de la douleur (score CSOM) ainsi qu'un nouvel examen clinique ont été réalisés à chaque rendez-vous. Dans les cas favorables, il est apparu envisageable d'espacer progressivement les injections toutes les six, huit, voire douze semaines.

Posologie

L'AMM du médicament vétérinaire à base de bedinvetmab préconise une posologie de 0,5 à 1 mg/kg chez le chien. Le tableau de posologie précisé dans

le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce médicament n'est pas utilisé, car nous estimons qu'il a tendance à préconiser les doses les plus faibles (0,5 mg/kg) pour les limites supérieures des colonnes de poids. La posologie est à adapter à l'animal traité (sévérité des symptômes et poids). Ainsi, un chien de 40 kg bénéficiera parfois avantageusement d'une dose de 30 mg, plutôt que de la dose de 20 mg recommandée. Nos observations cliniques nous ont incités à adapter, pour un chien de 30 kg, une dose de 15 à 30 mg en fonction de l'évolution des douleurs associées à la progression de la maladie arthrosique, suivant les préconisations de l'AMM.

Utilisation d'un AINS de façon concomitante

Chez l'humain, une arthrose destructrice rapide sous tanezumab a été observée dans 1,4 % et 2,8 % des cas traités aux doses de 2,5 mg et 5 mg, avec la prescription concomitante d'AINS sur une longue durée (plus de trois mois) [1]. Le RCP précise que, dans une étude de laboratoire menée sur une période de deux semaines chez des chiens jeunes et en bonne santé sans arthrose, le bedinvetmab n'a provoqué aucun effet indésirable lorsqu'il était administré en même temps qu'un AINS (carprofène). Il n'y a pas de données d'innocuité sur l'utilisation concomitante, à long terme, d'AINS et de bedinvetmab chez le chien. Pour un certain nombre de cas (5 sur 84, dont l'observation clinique n° 2), il est apparu nécessaire de garder une action anti-inflammatoire pulsée (deux ou trois jours par semaine) ou intermittente (selon l'expression clinique douloureuse).

Les animaux traités avec des AINS et des anticorps monoclonaux doivent être suivis très régulièrement pour détecter le plus tôt possible une éventuelle arthrose rapide (jamais décrite à ce jour). Toute observation doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. Cette double prescription est réalisée en fonction de l'évaluation de la balance bénéfices/risques.

Rappelons que les anticorps monoclonaux ont essentiellement une activité antalgique démontrée, une action très partielle supposée sur l'hyperalgésie primaire (la soupe inflammatoire) et une action préventive probable sur l'hyperalgésie secondaire (réflexe d'axone et inflammation neurogène médiée par le NGF). Des interrogations persistent donc sur la réalité d'une action anti-inflammatoire *stricto sensu* suffisante pour contrer l'inflammation synoviale avec épanchement.

Approche pluridisciplinaire de la douleur

L'action antalgique parfois spectaculaire doit inciter le praticien à donner des consignes de reprise progressive des exercices (toujours à faible impact), au risque de la survenue d'accès douloureux paroxystiques. Ces bons résultats ne devraient pas conduire à une approche monomodale de la douleur, excluant *de facto* tous les bénéfices attendus des moyens non pharmacologiques.

Encadré**ALLIANCE ENTRE VÉTÉRINAIRE ET PROPRIÉTAIRE POUR LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE**

Plus encore chez le chat que chez le chien, les défis de la prise en charge des douleurs arthrosiques concernent le dépistage (malgré une très forte prévalence), le recrutement des cas (face à un certain fatalisme des propriétaires) et l'observance (comme toute maladie chronique). Les réponses à cet enjeu éthique sont multiples. L'alliance thérapeutique tissée entre le vétérinaire généraliste et le propriétaire est fondée sur un quadruple accord portant sur :

- le problème de santé et ses conséquences, l'arthrose étant une maladie pluritissulaire invalidante source de douleurs inflammatoires, neuropathiques et nociplastiques (animaux vulnérables);
- les objectifs d'amélioration de la mobilité et de la préservation de la qualité de vie (évaluation continue de la douleur);
- les solutions grâce à un projet thérapeutique multimodal, multidisciplinaire et individualisé;
- un engagement réciproque du propriétaire (évaluation, massages, régime alimentaire, exercices physiques à faible impact, etc.) et du vétérinaire (évaluation, approche transversale, holistique et pluridisciplinaire, éducation thérapeutique, programmation des visites de suivi, visioconsultation, médecine préventive secondaire et tertiaire, etc.).

Ainsi, la thérapie laser, en levant les contractures musculaires invalidantes, et l'hydrothérapie, en améliorant la mobilité (amplitude du mouvement et longueur de foulée), participent à une prise en charge globale au bénéfice d'une qualité de vie prolongée. Par ailleurs, certaines interventions chirurgicales (prothèse totale de hanche, prothèse unicompartimentale du coude, arthrodèse du carpe, etc.) doivent être envisagées en cas d'échec des traitements médicamenteux, après avoir évalué, comme

pour la pharmacologie, la balance bénéfices/risques (restauration de la fonction articulaire, soulagement de la douleur lors d'arthrose handicapante, multimorbidités, complications postopératoires, etc.). Les bons résultats des anticorps monoclonaux ne devraient pas non plus conduire à la banalisation d'une injection mensuelle sans consultation associée. Un rendez-vous de suivi devrait être dédié à l'évaluation de la douleur, à un examen clinique répété pour détecter les fréquentes comorbidités, à l'adaptation du projet thérapeutique, enfin à l'éducation thérapeutique du propriétaire pour lui fournir des compétences d'évaluation et de soins (encadré).

Indications hors AMM ?

Compte tenu de la surexpression du récepteur TrkA dans les fibres nociceptives qui innervent le compartiment ostéo-articulaire, des indications hors AMM pour le soulagement de la douleur sont envisageables, et sont déjà rapportées par les adhérents du réseau CAPdouleur (avec évaluation par l'application CSOM) : il s'agit notamment des douleurs chroniques postopératoires (chirurgie orthopédique), des sténoses lombo-sacrées, des hyperostoses squelettiques idiopathiques diffuses, des ostéosarcomes, des polyarthrites érosives ou non, de l'ostéochondrodysplasie du scottish fold, du complexe gingivostomatite féline avec atteinte alvéolaire, etc.⁽¹⁾

(1) Selon l'article 112 du règlement n° 2019/6 (cascade thérapeutique), il est possible d'utiliser des médicaments vétérinaires autorisés dans une espèce pour d'autres indications que celles de l'AMM lors de l'absence de médicaments autorisés pour l'indication visée, ou en cas de non-réponse ou de manque d'efficacité du traitement chez l'animal traité.

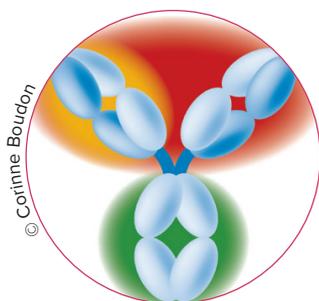
CONCLUSION

L'actualité récente est dominée par les multiples révolutions (sémantiques, nosographiques, évaluatives et thérapeutiques) qui bouleversent notre approche de la douleur. Trois changements de paradigme devraient avantageusement servir la cause du bien-être animal en améliorant la prise en charge des douleurs chroniques : l'alliance thérapeutique, la médecine proactive de la douleur dans laquelle le praticien abandonne les démarches purement réactives (face à de nouveaux accès douloureux) ou stéréotypées (procédures standardisées uniformes) pour cultiver une médecine préventive et individualisée de l'animal douloureux, enfin la médecine préventive secondaire (qui s'intéresse à l'arthrose radiologique, limitant la prévalence de l'arthrose clinique) et tertiaire (s'intéressant à l'arthrose clinique, réduisant la fréquence et l'intensité des rechutes). Dans le contexte de la nouvelle classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui définit les douleurs chroniques comme des maladies, le nouveau cadre de la consultation douleur propose de remplir cette triple ambition au profit du bien-être animal.

Référence

1. Berenbaum F, Blanco FJ, Guermazi A et coll. Subcutaneous tanezumab for osteoarthritis of the hip or knee: efficacy and safety results from a 24-week randomised phase III study with a 24-week follow-up period. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(6):800-810.

ANTICORPS DANS LA GESTION DE L'ARTHROSE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT



PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE DES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-NGF

Thierry Poitte

- ▶ La majorité des anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines de type G à poids moléculaire élevé et à longue durée d'action.
- ▶ Le *nerve growth factor* (NGF) est une neurotrophine indispensable au développement des neurones sensoriels et à la différenciation du système sympathique chez l'embryon.
- ▶ L'excès de NGF est impliqué dans les hypersensibilisations périphériques et centrales chez l'adulte, à l'origine de la grande vulnérabilité associée aux douleurs chroniques.
- ▶ Le NGF semble également être un médiateur clé dans la communication entre les systèmes nerveux et immunitaire, en stimulant la neuroinflammation.



PRISE EN CHARGE DES DOULEURS CHRONIQUES ARTHROSQUES PAR DES ANTICORPS MONOCLONAUX: OBSERVATIONS CLINIQUES

Thierry Poitte

- ▶ Les premières observations cliniques de l'utilisation des anticorps monoclonaux, menées chez 26 chiens, soulignent la forte prévalence de l'arthrose chez le labrador et le golden retriever (46 % des chiens suivis).
- ▶ Les items douloureux fonctionnels (se relever, marcher, courir, monter les escaliers) et la présence remarquée de critères comportementaux (état dépressif) ou qualitatifs de la douleur (allodynie) sont surreprésentés.
- ▶ En moyenne, une baisse de 52 % du score total est observée quinze jours après la première injection. Cette tendance à la baisse par rapport à J0 se poursuit jusqu'à J90.
- ▶ La prescription des anticorps monoclonaux doit s'accompagner de mesures non pharmacologiques (contrôle du poids *via* la nutrition clinique, exercices physiques à faible impact, conseils d'ergothérapie, physiothérapie manuelle et instrumentale pour faciliter le retour à la mobilité).



UTILISATION DU BEDINVETMAB ET DU FRUNÉVETMAB EN PRATIQUE

Thierry Poitte

- ▶ Le système de cotation de la douleur CSOM permet de mesurer les résultats obtenus avec les anticorps monoclonaux pour le soulagement de la douleur liée à l'arthrose du chien et du chat.
- ▶ L'action antalgique parfois spectaculaire doit inciter le praticien à donner des consignes de reprise progressive des exercices (toujours à faible impact).
- ▶ Les moyens non pharmacologiques doivent être proposés selon une approche pluridisciplinaire et individualisée: nutrition clinique, physiothérapie, ergothérapie, ostéopathie, etc.
- ▶ La pérennité des injections doit être envisagée en regard de l'amélioration clinique constatée et est effective sous la condition d'une alliance thérapeutique entretenue.

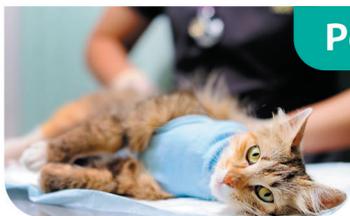


Soigner l'animal douloureux

Ensemble, changeons notre regard sur la douleur

Rejoignez CAPdouleur et allez plus loin dans la prise en charge de la douleur animale

Pour vos patients



Amélioration des conditions d'hospitalisation post-chirurgicale et de la qualité de vie des douloureux chroniques

Pour vos clients



Réponse à une demande sociétale forte, sensible et attentive à la cause du bien-être animal

Pour vous



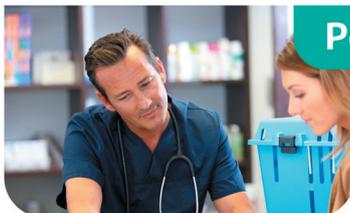
Satisfaction professionnelle et développement de nouvelles compétences

Pour vos équipes



Dynamique collective fédératrice et mobilisatrice

Pour votre clinique



Fidélisation de votre clientèle soucieuse du bien-être animal



700
CLINIQUES
CABINETS
CHV

2200
PRATICIENS
VÉTÉRIAIRES

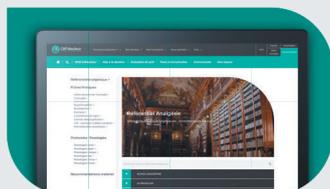
2000
ASV

En devenant membre CAPdoulleur, bénéficiez de :



Formations et développement de compétences

- Rendez-vous mensuels, formations et parcours en ligne
- Wiki analgésie, fiches pratiques, vidéos de procédures
- Tarifs privilégiés



Aide à la décision

- Référentiel analgésique
- Protocoles / posologies



Aide à l'évaluation

- Plateforme d'évaluation vétérinaire
- Application d'évaluation propriétaire
- Grilles numériques d'évaluation de la douleur (CSOM, Dolodog, CBPI, ...)



Pack communication

- Affichage (vitrophanie, charte)
- Leaflets sur votre engagement sur la douleur
- Vidéos salle d'attente et réseaux sociaux



Veille scientifique

- Accès à toute l'actualité scientifique
- Résultats des enquêtes de pratiques de prescription
- Calendrier des événements CAPdoulleur



Communauté des adhérents

- Groupe privé facebook pour partager vos cas cliniques et poser vos questions "adhérents CAPdoulleur"



**Vous souhaitez en savoir plus ou vous inscrire,
rendez-vous sur capdoulleur.fr**

Alexis répond à vos questions et vous guide dans votre adhésion :

+33 (0)7 56 85 85 89

alexis.schweitzer@capdoulleur.fr



Nous rejoindre !

Application CAPdouleur

La révolution digitale de l'évaluation des douleurs chroniques



Screen 1 (Left): Nouvelle évaluation de Popcorn J+21!
Nom du CSOM : Pop-arthrose-01
CSOM Client Specific Outcome Measures
J'évalue les critères sélectionnés
Marcher : pendant la balade
J'évalue le niveau de difficulté
Aucune
Légère

Screen 2 (Middle): Évaluation en cours
CSOM Client Specific Outcome Measures
4. Le Score de l'évaluation est de : **9/12**
La douleur de Popcorn augmente
Un email a été envoyé à votre vétérinaire

Screen 3 (Right): Critère d'évaluation 1 (C1): Marcher : pendant la balade
Critère d'évaluation 2 (C2): Bouger après une période de repos : le matin
Critère d'évaluation 3 (C3): Élévation : se cache sous le lit

	C1	C2	C3	Total
20/12/20	4	4	3	11
04/01/20	3	3	3	9
	3	2	2	7

des évaluations
C3 Score total

