



HAL
open science

Etude des effets indésirables des anticorps monoclonaux

Corinne Piquemal, Elisabeth Begon, Flore Demay, Sylviane Laurentie

► **To cite this version:**

Corinne Piquemal, Elisabeth Begon, Flore Demay, Sylviane Laurentie. Etude des effets indésirables des anticorps monoclonaux. *Le Point vétérinaire*, 2023, 442, pp.52-60. anses-04172556

HAL Id: anses-04172556

<https://anses.hal.science/anses-04172556>

Submitted on 19 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Etude sur les effets indésirables des anticorps monoclonaux

Corinne Piquemal

Elisabeth Bégon

Flore Demay

Sylviane Laurentie

Anses-ANMV- Département Inspection, Surveillance du Marché et Pharmacovigilance-
CS 70611 - 35306 FOUGERES Cedex

Conflits d'intérêts : Aucun

MOTS CLES : pharmacovigilance, anticorps monoclonaux, lokivetmab, bedinvetmab, frunévetmab.

RESUME

Les médicaments contenant des anticorps thérapeutiques sont relativement récents sur le marché vétérinaire et les connaissances les concernant encore limitées. Afin de mieux cerner leurs effets indésirables potentiels, une étude rétrospective portant sur les médicaments contenant des anticorps monoclonaux disponibles en France (bedinvetmab et lokivetmab chez le chien, frunévetmab chez le chat) a été réalisée à partir des cas déclarés en France depuis leur commercialisation.

Les effets indésirables associés à l'utilisation de ces molécules sont majoritairement non graves, et leur fréquence de survenue est rare ou peu fréquente. Des symptômes généraux, digestifs, et neurologiques sont rapportés dans le cadre de l'usage des trois molécules étudiées. Les effets indésirables apparaissent généralement dès la 1^{ère} injection. En parallèle de ces caractéristiques communes, certaines spécificités semblent se dégager : manifestations dermatologiques majoritaires avec le frunévetmab, possible survenue de réactions d'hypersensibilité avec le lokivetmab, symptômes rénaux et urinaires avec le bedinvetmab.

INTRODUCTION

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible en médecine vétérinaire est principalement basé sur des technologies et des principes actifs qui sont connus de longue date. Cependant, des médicaments présentent, pour certains profils d'animaux traités, des effets indésirables non négligeables. La mise au point de nouvelles alternatives thérapeutiques s'avère donc importante.

Développés chez l'humain depuis plusieurs décennies dans le cadre du traitement de maladies infectieuses, inflammatoires, ou encore tumorales, les médicaments à base d'anticorps monoclonaux semblent être une nouvelle voie thérapeutique particulièrement prometteuse en médecine vétérinaire. Néanmoins, pour l'instant, peu de spécialités sont disponibles pour les animaux, et seules deux espèces-cibles (le chien et le chat) sont concernées. Le recul sur leur utilisation à grande échelle est encore limité.

Notre étude rétrospective présente une synthèse des effets indésirables déclarés en France à la suite de l'utilisation des différents médicaments vétérinaires contenant des anticorps monoclonaux, entre leur date de commercialisation et le 30/06/2022.

Son objectif est d'apporter aux praticiens des informations utiles pour un choix raisonné des traitements, leur suivi, et leur adaptation au profil de l'animal ciblé.

MATERIELS ET METHODES

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves et non graves déclarés en France, chez des animaux traités avec un médicament contenant des anticorps monoclonaux, de leur date de commercialisation jusqu'au 30/06/2022. Ces médicaments étaient : CYTOPOINT® (lokivetmab, anticorps caninisé anti-IL31), et LIBRELA® (bedinvetmab, anticorps canin anti-NGF), dont l'espèce cible est le chien, et SOLENSIA® (frunévetmab, anticorps félin anti-NGF), dont l'espèce cible est le chat (tableau 1). Seuls les cas pour lesquels le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable n'a pas été exclu lors de l'évaluation ont été pris en compte (imputation A, B, ou O1/O selon la classification ABON) (encadré 1). Les cas de manque d'efficacité n'ont, quant à eux, pas été pris en compte dans l'analyse.

TABLEAU 1 : LISTE DES SPECIALITES INCLUSES DANS L'ETUDE

MEDICAMENTS	ESPECES CIBLES	INDICATIONS	FORME PHARMACEUTIQUE	DATE D'AMM
CYTOPOINT®				
LOKIVETMAB	Chien	Traitement du prurit associé à la dermatite allergique Traitement des manifestations cliniques de la dermatite allergique	Solution injectable	25/04/2017
LIBRELA®				
BEDINVETMAB	Chien	Soulagement de la douleur liée à l'arthrose	Solution injectable	10/11/2020
SOLENSIA®				
FRUNEVETMAB	Chat	Soulagement de la douleur liée à l'arthrose	Solution injectable	17/02/2021

Pour chaque cas retenu, les données relatives aux animaux affectés (race, sexe, et âge), aux médicaments co-administrés, ainsi qu'aux effets indésirables rapportés (aspects chronologiques et cliniques) ont été analysés.

L'incidence apparente des effets indésirables est calculée pour chaque médicament.

Elle représente le rapport entre le nombre d'animaux affectés par un effet indésirable et l'estimation du nombre d'animaux traités sur la période considérée. L'estimation du nombre d'animaux traités

pendant la période d'étude avec chaque principe actif a été fournie par le laboratoire ZOETIS qui commercialise les trois spécialités, sur la base de leurs chiffres de ventes. Pour cette étude, il a été estimé qu'un traitement consiste en moyenne en l'administration de deux doses de médicament à 35 jours d'intervalle (estimation basée sur des données d'utilisation issues de cliniques vétérinaires au Royaume Uni et collectées via le réseau *Small Animal Veterinary Surveillance Network*).

Enfin, les données collectées par l'institut de sondage KANTAR pour l'année 2020 ont permis de déterminer des chiffres de référence concernant les principales caractéristiques générales des populations canines et félines françaises. Des tests statistiques (Chi²) ont ainsi pu être réalisés.

RESULTATS

Profil des déclarations

Incidence globale des effets indésirables

TABLEAU 2 : INCIDENCE DES EFFETS INDESIRABLES ENTRE LA DATE DE COMMERCIALISATION ET LE 30 juin 2022

MEDICAMENTS	INCIDENCE DES EFFETS INDESIRABLES
CYTOPOINT®	
LOKIVETMAB	Rare - 0.06% (1 effet indésirable déclaré pour 1647 chiens traités)
LIBRELA®	
BEDINVETMAB	Rare - 0.08% (1 effet indésirable déclaré pour 1302 chiens traités)
SOLENSIA®	
FRUNEVETMAB	Peu fréquent - 0.13% (1 effet indésirable déclaré pour 748 chats traités)

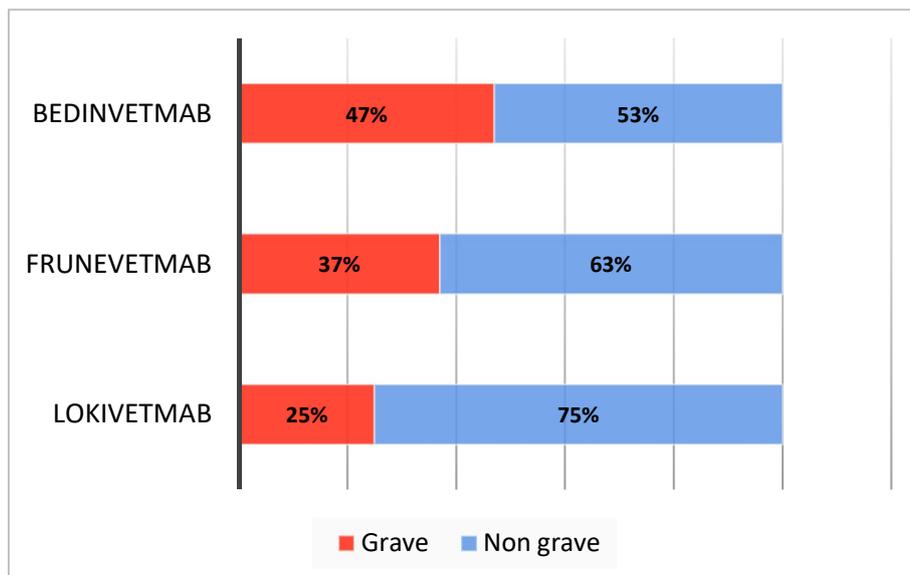
L'incidence des effets indésirables (tous signes cliniques confondus) associée à l'utilisation des médicaments contenant des anticorps monoclonaux, entre leur commercialisation et juin 2022, en France, a été estimée en supposant qu'un traitement comprend en moyenne 2 injections à 35 jours d'intervalle (tableau 2). Seuls les cas pour lesquels le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable, n'a pas été exclu lors de l'évaluation ont été pris en compte (imputation A, B, ou O1/O selon la classification ABON).

Déclarations retenues

Sur la base des critères détaillés plus haut, en ne prenant en compte que les cas pour lesquels le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable n'a pas été exclu, 135 cas ont été retenus pour le bedinvetmab, 51 cas pour le frunévetmab, et 122 cas pour le lokivetmab.

Chez le chien, environ 47% des cas déclarés à la suite de l'usage de bedinvetmab, et 25% des cas déclarés à la suite de celui du lokivetmab, ont été jugés graves (figure 1). Chez le chat, 37% des cas déclarés suite à l'usage du frunévetmab ont été jugés graves.

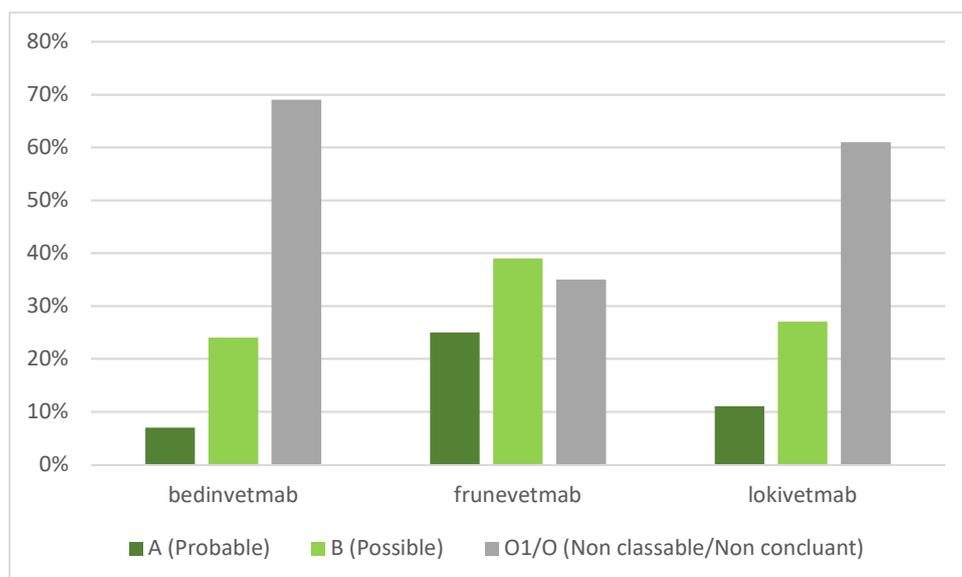
FIGURE 1 : REPARTITION DES CAS EN FONCTION DE LEUR GRAVITE



Le lien de causalité avec le médicament a été évalué non classable, ou non concluant (imputation O1 et O) dans 69% des cas pour le bedinvetmab, dans 35% des cas pour le frunévetmab, et dans 61% pour le lokivetmab (figure 2).

Un usage concomitant à d'autres médicaments a été mentionné dans 24% des déclarations qui concernent le lokivetmab (e.g. antiparasitaires externes, antibiotiques, anti-inflammatoires stéroïdiens). Des traitements concomitants étaient rapportés dans 31% des cas pour le frunévetmab (médicaments indiqués dans la gestion des maladie rénales, anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens), et dans 13% des cas pour le bedinvetmab (anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens dans 67% de ces cas).

FIGURE 2 : REPARTITION DES CAS EN FONCTION DE LEURS IMPUTATIONS



Caractéristiques des populations canines et félines étudiées

Chez le chien : bedinvetmab et lokivetmab

Parmi les 131 déclarations enregistrées chez le chien à la suite de l'administration de bedinvetmab, la race la plus citée est le Labrador Retriever (17% des déclarations), suivi du Golden retriever (11%). Viennent ensuite le Boxer, le Berger Allemand (respectivement 8%), le Border Collie (6%), et le Bouvier Bernois (5%). Une surreprésentation significative est ressortie pour le Labrador (p -value $<0,001$) par rapport à la population de référence. Les critères permettant de réaliser un test du Chi² n'étant pas remplis, l'analyse statistique n'a pas pu être réalisée pour le Golden Retriever, le Boxer, le Berger Allemand, le Border Collie et le Bouvier Bernois, mais une surreprésentation de ces races semble se dessiner. En ce qui concerne l'âge des animaux, 38% avaient entre 8 et 11 ans, et 52% plus de 11 ans, les animaux de ces 2 classes d'âge se révélant surreprésentés par rapport à la population de référence (respectivement $p<0.02$ et $p<0.001$).

Pour ce qui est de l'influence du sexe, aucune tendance n'a été mise en évidence.

Concernant les 122 déclarations enregistrées à la suite de l'usage de lokivetmab, les races les plus citées étaient le Bouledogue Français (26%), suivi du Jack Russel Terrier (6%), du Boxer, du Bichon Frisé, Une surreprésentation significative des races Boxer et Bichon Frisé est observée (p -value <0.05). L'analyse statistique n'a pas pu être réalisée pour le Bouledogue Français, mais une surreprésentation de cette race semble se dessiner. En ce qui concerne l'âge, l'analyse statistique a mis en évidence une surreprésentation significative des chiens âgés de 4 à 7 ans (p -value $<0,001$). Pour ce qui est de l'influence du sexe, aucune tendance n'a été mise en évidence.

Chez le chat : frunévetmab

Parmi les chats impliqués dans les cas, 85% des individus étant déclarés comme Européens ou issus de croisements, ce critère n'a pas été analysé. L'analyse statistique a mis en évidence une surreprésentation significative des chats âgés de plus de 12 ans (p -value $<0,001$) par rapport à la population de référence, avec 76% des animaux ayant présenté un effet indésirable appartenant à cette classe d'âge. Pour ce qui est du sexe des animaux, 57% des individus étaient des mâles (castrés ou non), mais aucune surreprésentation n'a été mise en évidence par le test du Chi².

Profil et fréquence des effets indésirables

FIGURE 3 : PROFIL ET FREQUENCE DES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

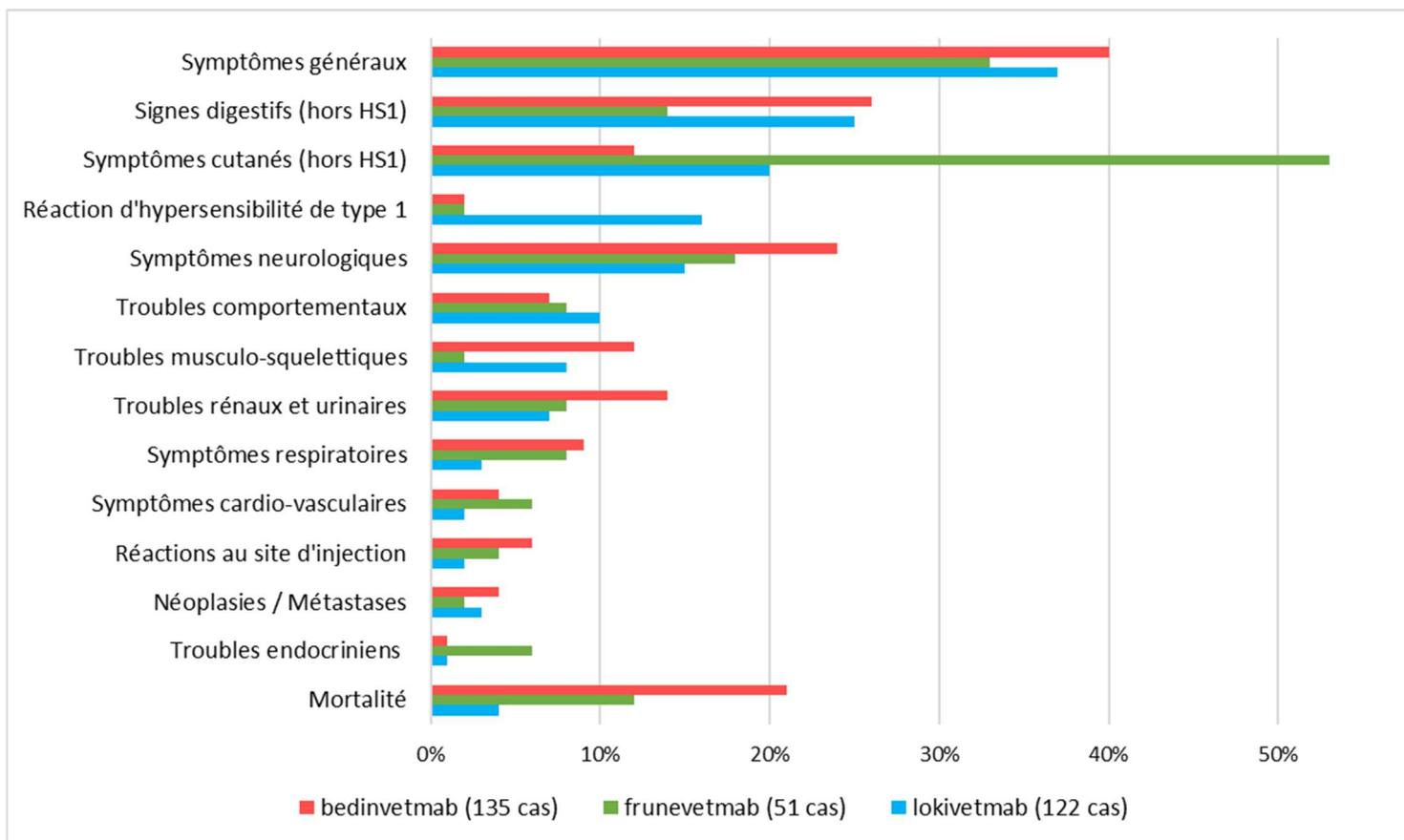
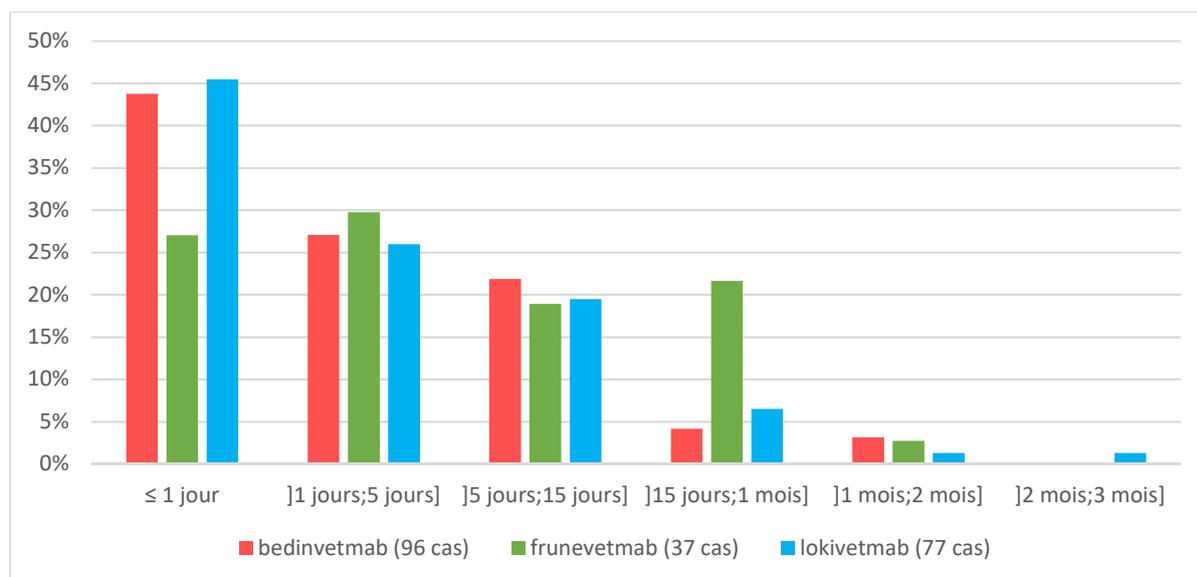


FIGURE 4 : DELAI ENTRE L'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT ET L'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE (ANIMAUX AYANT RECU UNE UNIQUE INJECTION DU MEDICAMENT)



Caractéristiques communes

L'analyse globale des profils d'effets indésirables associés à l'usage de chacun des médicaments étudiés permet de mettre en évidence des caractéristiques communes (figure 3).

Des réactions systémiques, digestives ou neurologiques

Des symptômes généraux, souvent peu spécifiques (léthargie, anorexie), sont régulièrement rapportés (entre 33 et 40 % des déclarations) pour les trois molécules. Ces symptômes peuvent survenir de façon isolée, mais sont dans certains cas associés à d'autres signes cliniques.

Des signes digestifs (diarrhées et vomissements, en dehors de tout contexte d'hypersensibilité de type 1) sont rapportés pour les trois médicaments, mais sont plus fréquemment décrits dans l'espèce canine (environ 25% des déclarations chez les chiens vs 14% des déclarations chez les chats).

Enfin, des atteintes neurologiques (ataxie, crises convulsives, ou encore tremblements) sont également mentionnées consécutivement à l'usage de ces traitements (entre 15 et 24 % des déclarations). La majorité de ces cas ont été imputés O1/O dans le système ABON.

Délai d'apparition

Les effets indésirables apparaissent généralement dès la 1^{ère} injection (dans environ 75% des cas pour le bedinvetmab et le frunévetmab, et 60% des cas pour le lokivetmab). Le délai d'apparition de ces effets après la 1^{ère} administration du produit a été analysé (figure 4). Pour le bedinvetmab ou le lokivetmab, les réactions apparaissent, dans 45 % des cas, dans les 24 heures qui suivent l'injection et dans plus de 90 % des cas dans les 15 jours.

Pour le frunévetmab, les effets indésirables sont survenus de façon homogène durant le mois suivant l'injection.

-Le délai d'apparition des effets indésirables lorsque ceux-ci surviennent après plusieurs injections de médicament a également été analysé. Des tendances similaires à celles observées lorsque la réaction est survenue dès la première administration semblent ressortir pour les trois médicaments, mais restent à confirmer en raison d'un nombre de cas répertoriés encore limité. En outre, le nombre exact d'injections réalisées n'est pas toujours spécifié dans les déclarations, rendant toute interprétation assez difficile.

Les principaux effets indésirables apparus après des administrations multiples a été également étudié. Pour le lokivetmab, dans la majorité des déclarations (70%) rapportant la survenue d'effets indésirables faisant suite à au moins deux injections, le lien de causalité avec les administrations reste non conclusif. Ces cas, qui mentionnent des durées de traitement et des fréquences d'administration rarement précises, se sont avérés être polymorphes (hypersensibilité, troubles digestifs, leucopénie, lymphome, troubles hépatiques, anémie, convulsions, pyométre, atteintes cutanées, etc.). Ces données ne révèlent aucune tendance majeure pouvant suggérer l'apparition d'effets indésirables spécifiques à l'issue d'administrations multiples. Le bedinvetmab et le frunévetmab n'ont quant à eux été autorisés respectivement qu'en novembre 2020 et février 2021, et l'analyse des profils d'effets indésirables faisant suite à une utilisation de ces molécules à moyen et long terme n'a pas pu être réalisée, faute de données disponibles.

Quelques effets indésirables particuliers

Hypersensibilité de type 1 et lokivetmab

Pour le lokivetmab, près de 16% des cas (20 cas) ont concerné des réactions d'hypersensibilité de type 1. Ceux-ci se caractérisent principalement par la survenue de symptômes cutanés (urticaire, œdème de la face, prurit) apparaissant dans les 48 heures qui suivent l'injection, ou par des symptômes digestifs (vomissements, diarrhée) apparaissant dans les minutes à quelques heures suivantes.

Une réaction d'hypersensibilité de type 1 n'est en revanche rapportée que dans 2% des déclarations en lien avec le bedinvetmab (3 cas) et le frunévetmab (1 cas).

Réactions cutanées et frunévetmab

Ces symptômes sont retrouvés avec les 3 molécules, mais dans des proportions et avec des profils différents. Des signes cliniques cutanés (prurit, lésions croûteuses, alopecie) ont été rapportés dans 53% des cas (27 cas) suite à l'administration de frunévetmab, avec en particulier l'apparition d'un prurit cervico-facial mentionné dans 33% des déclarations. Le lien de causalité entre l'administration du médicament et les signes cutanés observés a été jugé probable ou possible dans près de 93% des déclarations correspondantes. Dans 66% des cas, ces troubles dermatologiques sont apparus à la suite de la première injection, et majoritairement (61% des cas) dans les 15 jours qui ont suivi l'administration.

Des désordres cutanés, non identifiés comme étant consécutifs à des réactions d'hypersensibilité de type 1 (délai d'apparition souvent supérieur à 48 heures), sont également mentionnés à la suite de l'administration des deux autres molécules, mais dans des proportions moindres et avec des expressions cliniques diversifiées : pour le lokivetmab, 20% des cas (25 cas), mentionnent dermatite, urticaire, alopecie, prurit, et pour le bedinvetmab, 12% des cas (16 cas), décrivent infections, dermatite et prurit.

Troubles rénaux et urinaires et bedinvetmab

Près de 14% des déclarations (19 cas) en lien avec le bedinvetmab mentionnent la survenue de symptômes rénaux et urinaires : polyurie (6%), incontinence urinaire (5%), insuffisance rénale (3%).

C'est également le cas dans 8% des cas déclarés pour le frunévetmab (correspondant à 4 cas, dont l'un impliquant une suspicion de diabète), ou 7% des cas déclarés pour le lokivetmab (correspondant à 8 cas, avec des signes cliniques polymorphes tels qu'insuffisances rénales, cystites, incontinence urinaire). Que ce soit pour le bedinvetmab ou le frunévetmab, le lien de causalité avec l'administration du médicament est resté douteux (cas imputés O1/O).

Des cas de mortalité

Vingt-huit déclarations (21% des cas) rapportent une issue fatale pour l'animal traité avec du bedinvetmab, survenant dès la première injection dans environ 50% des cas. Les symptômes ayant abouti à la mort de l'animal (24 cas) se sont avérés être particulièrement polymorphes et les délais très variables (de 24 h à 18 jours, hors euthanasies). Dans quatre cas, la mort de l'animal est intervenue sans signe précurseur. Dans près de 86% des cas mentionnant la mort de l'animal, aucun lien clair entre l'administration du médicament et la réaction observée n'a pu être établi (cas imputés O1/O).

En effet, la plupart des animaux impliqués (tous âgés de plus de 9 ans) n'étaient pas en parfait état de santé au moment de l'administration, avec des maladies concomitantes en cours de traitement, ou parfois suspectées sans confirmation par des examens complémentaires.

Six cas (12%, impliquant des chats âgés de plus de 11,5 ans) ont eu une issue fatale (spontanée ou suite à une euthanasie) suite à l'usage de frunévetmab, mais le lien de causalité avec l'administration du médicament n'a généralement pas été établi (cas imputés O1/O).

La mort (spontanée ou suite à une euthanasie) d'un animal traité avec du lokivetmab a été rapportée dans 5 cas (4% des cas). Le lien de causalité entre la mort (ou l'apparition des signes cliniques ayant motivé l'euthanasie) et l'administration du médicament n'a été confirmé dans aucune des déclarations correspondantes.

DISCUSSION

Contexte et intérêt de l'étude

Les dernières années ont été marquées par la mise à disposition de nouvelles options thérapeutiques en médecine vétérinaire, avec en particulier le développement et la commercialisation de médicaments contenant des anticorps monoclonaux jusqu'ici réservés à la médecine humaine. La première molécule proposée sur le marché a été le lokivetmab en 2017, indiquée dans la gestion des dermatites allergiques chez le chien, suivie en 2020 et 2021 par la commercialisation du bedinvetmab et du frunévetmab, offrant de nouvelles alternatives dans la gestion de la douleur associée à l'arthrose respectivement chez les chiens et les chats. Ces molécules présentent l'avantage d'avoir des modes d'action très spécifiques et sont dirigés contre des cibles précises (IL-31 pour le lokivetmab, NGF pour le bedinvetmab et le frunévetmab), permettant a priori de s'affranchir des effets indésirables associés à l'usage à moyen ou long terme d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens classiquement prescrits dans le cadre du traitement de ces maladies. Toutefois, si des études relatives aux effets indésirables associés à l'usage des anticorps monoclonaux chez l'humain sont disponibles dans la littérature, les données publiées sont encore limitées en médecine vétérinaire. Cette analyse rétrospective des cas rapportés à l'Anses-ANMV apporte une première synthèse des effets indésirables constatés chez l'animal en France, à la suite de l'administration des différents médicaments contenant des anticorps monoclonaux actuellement disponibles sur le marché.

Des données à confronter à certains biais

Les profils d'effets indésirables issus de cette étude sont à interpréter au regard de certains biais inhérents à la pharmacovigilance. Le premier reste la sous déclaration : seulement 10% des effets indésirables seraient déclarés [5]. Par ailleurs, les effets indésirables jugés graves sont généralement plus déclarés que ceux étant perçus comme bénins. Enfin, un lien de causalité fort n'a, dans la majorité des cas, pas été établi, en particulier dans le cas du lokivetmab et du bedinvetmab (respectivement 39% et 31 % de cas pour lesquels un lien de causalité a été jugé possible ou probable). En effet, l'évaluation du lien de causalité a été souvent rendue difficile du fait de signes cliniques peu spécifiques, de l'âge de la population visée et/ou de l'administration concomitante d'autres médicaments.

Un recul encore limité

A la différence du lokivetmab, la période d'analyse des effets indésirables à la suite de l'utilisation du bedinvetmab et du frunévetmab est beaucoup plus courte, les AMM des médicaments correspondants ayant été délivrées respectivement en octobre 2020 et février 2021. Même si certains effets indésirables sont identifiés dès les essais cliniques, l'utilisation à grande échelle, dans des situations physiopathologiques très variables permet généralement, grâce aux déclarations, de compléter les signes cliniques susceptibles d'être rencontrés. La surveillance des données de pharmacovigilance qui est réalisée en France est complétée par une surveillance des effets indésirables enregistrés dans l'ensemble des pays européens (encadré 2). Ce double niveau d'analyse permet, selon les cas, de

conforter les données nationales, d'identifier plus rapidement des signaux faibles, voire de mettre en évidence des spécificités françaises.

Les effets secondaires identifiés dans les études cliniques ou la surveillance post-commercialisation pour chacun des produits (et pour lesquels le rôle du médicament a pu être établi avec un niveau de probabilité suffisant) sont mentionnés dans leurs RCP (résumé des caractéristiques du produit).

Effets indésirables communs aux trois molécules

L'analyse des profils d'effets indésirables déclarés a révélé certaines tendances communes, mais également des particularités en fonction de la molécule concernée, et de l'espèce de destination. Les effets indésirables associés à l'utilisation de ces molécules sont majoritairement non graves et leur fréquence de survenue est rare ou peu fréquente. *Les incidences des effets indésirables doivent néanmoins être interprétées en gardant en mémoire que le nombre d'animaux traités est particulièrement complexe à évaluer, et reste une estimation.* Des symptômes généraux (léthargie et troubles de l'appétit) sont très régulièrement mentionnés dans les déclarations (33 à 40% des déclarations), mais demeurent relativement peu spécifiques. Ils sont parfois associés à d'autres signes cliniques laissant suspecter qu'il peut s'agir de manifestations secondaires. Des signes digestifs sont également souvent cités, et plus fréquemment rapportés chez les chiens (25% des cas) que chez les chats (14% des cas). Néanmoins, les troubles digestifs restent également peu spécifiques, un lien de causalité avec l'administration du médicament n'est pas toujours établi. Pour les trois produits étudiés, entre 15 et 24 % des déclarations mentionnent des symptômes neurologiques également non spécifiques (ataxie, convulsions). Dans cette étude, les effets indésirables apparaissent généralement dès la 1ère injection, toutes espèces, et médicaments confondus. Pour le bedinvetmab et le lokivetmab, la réaction chez le chien survient dans près de la moitié des cas dans les 24 premières heures suivant l'administration. Pour le frunévetmab, les cas d'effets indésirables chez le chat sont en revanche répartis de façon homogène durant le mois suivant l'injection.

Effets indésirables propres à chaque molécule

Particularités du lokivetmab

L'analyse des cas déclarés pour le lokivetmab, réalisée sur une période de 5 ans, révèle des résultats en adéquation avec les informations déjà mentionnées dans le RCP de CYTOPOINT® et confortent également ceux obtenus lors d'une précédente étude réalisée par l'Anses-ANMV [10]. Cette étude confirme une bonne tolérance apparente au médicament avec des effets indésirables qui restent rares, et non graves dans 75% des cas. Il convient néanmoins de rester attentif vis-à-vis des réactions d'hypersensibilité de type 1 qui se sont révélées plus fréquentes pour le lokivetmab comparativement aux deux autres molécules analysées. Les données de pharmacovigilance sont maintenant disponibles sur une période de 5 ans, et ont permis d'établir un profil d'effets indésirables qui paraît assez complet, mais il reste néanmoins nécessaire de confirmer les effets de ce médicament sur le long terme (traitement destiné à être administré régulièrement à des animaux souvent jeunes), d'autant plus que les rôles de l'IL-31, cible du lokivetmab, notamment dans les mécanismes de la réponse immunitaire, ne sont pas parfaitement connus chez le chien [11].

Particularités du bedinvetmab

L'analyse des effets indésirables faisant suite à l'usage de bedinvetmab, autre médicament contenant des anticorps monoclonaux à destination des chiens, permet de constater que les effets indésirables sont également rares. Si les proportions de cas graves (47%) et ayant eu une issue fatale (21%)

paraissent élevées, il est important de rappeler que les animaux traités pour des lésions arthrosiques sont généralement des individus âgés, avec par conséquent de possibles comorbidités. Une étude menée sur 287 chiens sélectionnés dans des clientèles de plusieurs pays européens n'a pas révélé de différences significatives dans la survenue d'atteintes pathologiques en comparant chiens traités et chiens ayant reçu un placebo [4]. Les données de pharmacovigilance françaises ont quant à elles mis en évidence la survenue de désordres neurologiques (tels qu'ataxie, convulsions et tremblements), ou encore digestifs (diarrhées, vomissements). Ces signes cliniques ont également été identifiés à l'échelle européenne et constituent de nouveaux signaux de pharmacovigilance qui sont actuellement sous surveillance. D'autre part, l'analyse des données au niveau européen a conduit à recommander au titulaire de l'AMM des modifications du RCP de LIBRELA® afin de préciser notamment la possible survenue de PUPD (dont 4 cas ont été rapportés en France sur la période d'étude), ou encore de maladies auto-immunes (anémie hémolytique, thrombocytopenie). Sur la période d'étude, en France, aucun cas de maladie auto-immune n'a été déclaré en association avec l'usage de LIBRELA.

Particularités du frunévetmab

L'analyse des cas déclarés pour le frunévetmab révèle des effets indésirables qui sont peu fréquents, et globalement non graves. Toutefois, peu de cas sont pour l'instant répertoriés pour ce médicament, en raison de sa commercialisation récente. Les manifestations dermatologiques, avec en particulier l'apparition d'un prurit cervico-facial, qui ressortent de cette étude sont déjà mentionnées dans le RCP de SOLENSIA®. Il pourrait s'agir d'une spécificité de l'espèce féline, puisque l'analyse des effets indésirables faisant suite à l'usage de bedinvetmab, qui est également un anticorps anti-NGF mais destiné à l'espèce canine, n'a pas mis en évidence de tels signes cliniques. Peu de données en relation avec l'usage du frunévetmab sont à ce jour disponibles dans la littérature. Deux études visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du frunévetmab menées aux Etats-Unis ont mis en évidence une incidence plus importante de troubles cutanés chez les animaux traités comparativement aux animaux témoins [6, 7]. Les mécanismes mis en jeu ici restent encore indéterminés. Ces cas de prurit cervico-facial pourraient faire écho à la survenue de cas de paresthésie qui ont été décrits chez l'humain dans le cadre de traitements contenant des anticorps anti-NGF [2]. Après analyse des seules données de pharmacovigilance françaises, un cas de diabète sucré et un cas de réaction d'hypersensibilité de type 1 ont été identifiés. Des cas supplémentaires ayant été rapportés dans d'autres pays européens, ces affections constituent actuellement des signaux sous surveillance européenne. Le NGF, cible du frunévetmab et du bedinvetmab, est une molécule particulièrement pléiotrope pouvant intervenir dans la régulation de multiples voies métaboliques, en particulier au niveau des systèmes nerveux périphérique et immunitaires, ou encore de la croissance tumorale [12]. Tous les effets possibles de ces médicaments chez l'animal ne sont probablement pas encore connus.

Une absence de prédisposition identifiée

Les résultats de notre étude ne suggèrent pas d'incidence du sexe sur la survenue d'effets indésirables chez les animaux traités avec chacun des trois médicaments ciblés.

L'analyse des données issues des déclarations d'effets indésirables faisant suite à l'usage de bedinvetmab montre une surreprésentation des chiens de grandes races et âgés de plus de 8 ans. Toutefois, ces classes d'âge, et ces races, sont également les plus prédisposées aux atteintes arthrosiques, et constituent donc la principale population de chiens exposés au traitement [1].

De façon similaire, pour le frunévetmab, les chats âgés de plus de 11 ans sont surreprésentés. Si ces populations gériatriques sont celles qui souffrent le plus d'atteintes articulaires, ce sont également celles dont les individus sont les plus susceptibles de présenter des maladies intercurrentes et d'avoir bénéficié de traitements concomitants.

Une représentation accrue des races Bouledogue Français, Boxer et Bichon a été mise en évidence dans les déclarations d'effets indésirables faisant suite à l'usage de lokivetmab. Là encore, il s'agit de races pour lesquelles une prédisposition aux dermatites atopiques est identifiée [3, 8]. Il semble ici encore difficile de conclure sur une sensibilité accrue de ces individus vis-à-vis du médicament. Les animaux âgés de 4 à 7 ans se sont avérés être également surreprésentés, ce qui pourrait correspondre à l'âge moyen de mise en place des premiers traitements des atteintes allergiques.

Il est donc difficile de conclure concernant une sensibilité particulière de certaines races ou classes d'âge vis-à-vis des médicaments concernés.

Insuffisance de données disponibles pour conclure sur les cas de manque d'efficacité

Les cas de manques d'efficacité n'ont pas été analysés en raison de leur faible nombre et des difficultés liées à leur interprétation. Néanmoins, des cas d'échappement thérapeutiques ayant été décrits chez l'humain dans le cadre de l'utilisation de traitement avec des anticorps monoclonaux, des situations cliniques similaires pourraient se présenter chez l'animal [9]. Dans un contexte d'échec survenant après plusieurs mois ou années d'efficacité, la possibilité d'apparition d'anticorps anti-médicaments devra ainsi être envisagée (phénomène connu chez l'humain).

Identification d'interactions médicamenteuses

Enfin, les dermatites allergiques et les atteintes arthrosiques, pouvant nécessiter l'usage concomitant de plusieurs médicaments, la question des interactions médicamenteuses (en particulier avec les anti-inflammatoires) sera également à surveiller. Cependant, de telles interactions ne pourront être étudiées que si les futures déclarations de pharmacovigilance précisent bien l'ensemble des traitements concomitants.

CONCLUSION

Pour les trois médicaments étudiés, les effets indésirables sont majoritairement non graves et leur fréquence de survenue est rare ou peu fréquente. Toutefois, dans le cadre de tout traitement de maladies chroniques, une surveillance des risques liés à l'utilisation de ces médicaments à long terme sera nécessaire. Le rôle des vétérinaires, via leurs remontées de pharmacovigilance, demeure crucial pour permettre de mieux cerner le profil de sécurité de ces médicaments

La déclaration d'un événement indésirable peut se faire en ligne *via* le site de télédéclaration de l'Anses-ANMV, par mail, ou par téléphone auprès du Centre de Pharmacovigilance de Lyon (CPVL). L'ensemble des informations relatives à la déclaration est disponible à l'adresse <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>.

Références

1. Anderson KL, Zulch H, O'Neill DG et coll. Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies: A Systematic Review. *Front Vet Sci.* 2020 Apr 28;7:220.
2. Bannwarth B, Kostine M. Nerve Growth Factor Antagonists: Is the Future of Monoclonal Antibodies Becoming Clearer? *Drugs.* 2017 Sep;77(13):1377-1387.

3. Botoni LS, Torres SMF, Koch SN, et coll. Comparison of demographic data, disease severity and response to treatment, between dogs with atopic dermatitis and atopic-like dermatitis: a retrospective study. *Vet Dermatol*. 2019 Feb;30(1):10-e4.
4. Corral MJ, Moyaert H, Fernandes T et coll. A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Vet Anaesth Analg*. 2021 Nov;48(6):943-955.
5. Fresnay E, Laurentie S, Orand JP. La sous déclaration en pharmacovigilance vétérinaire: étude de cas d'événements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. *Bulletin des GTV*. 2015 ;80 :95-102.
6. Gruen ME, Myers JAE, Tena JS et coll. Frunevetmab, a felinized anti-nerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of pain from osteoarthritis in cats. *J Vet Intern Med*. 2021 Nov;35(6):2752-2762.
7. Gruen ME, Myers JAE, Lascelles BDX. Efficacy and Safety of an Anti-nerve Growth Factor Antibody (Frunevetmab) for the Treatment of Degenerative Joint Disease-Associated Chronic Pain in Cats: A Multisite Pilot Field Study. *Front Vet Sci*. 2021 May 28;8:610028.
8. Jaeger K, Linek M, Power HT, et coll. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol*. 2010 Feb;21(1):118-22.
9. Mosch R, Guchelaar HJ. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies and the Potential Use of HLA Haplotypes to Predict Vulnerable Patients. *Front Immunol*. 2022 Jun 17;13:885672.
10. Piquemal C, Begon E, Demay F et coll. Traitements des dermatites allergiques et effets indésirables: Bilan rétrospectif sur 5 ans. *Point Vét*. 2022 ;53(425)34-43.
11. Pressanti, Les antiprurigineux chez le chien et le chat lors de dermatite allergique, comment bien les utiliser ?. *Point Vét*. 2022 ;53(425)44-50.
12. Seidel MF, Wise BL, Lane NE. Nerve growth factor: an update on the science and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1223-8.

Encadré 1 : Méthode d'imputation des événements indésirables en médecine vétérinaire : le système ABON

L'ensemble des données disponibles, confrontées aux données bibliographiques et aux précédents cas enregistrés, conduit à une imputation, *i.e* à un classement du cas dans l'une des 4 catégories (A, B, O, N). Elle exprime le lien entre le médicament administré et les signes cliniques observés :

- A : probable
- B : possible (autre cause non exclue)
- O1 : non concluant
- O : non classable
- N : improbable (rôle du médicament exclu)

Encadré 2 : Accès aux données de pharmacovigilance vétérinaire européenne

Les données de pharmacovigilance font l'objet d'une surveillance constante. Afin de faciliter l'accès des professionnels aux informations disponibles, l'ensemble des signaux potentiels résultant de l'analyse des données de pharmacovigilance européenne ou de la littérature scientifique sont accessibles via une plateforme publique IRIS (<https://iris.ema.europa.eu/publicreglist/>). Ces signaux potentiels concernent l'ensemble des médicaments autorisés en Europe, quelle que soit la procédure d'autorisation. De plus, pour les médicaments bénéficiant d'une AMM centralisée, les modifications de RCP demandées aux titulaires suite à l'exploitation des données de pharmacovigilance sont également disponibles sur le site de l'EMA, où elles sont actualisées tous les mois (« *Pharmacovigilance regulatory recommendations for centrally authorised veterinary medicinal products* » sur www.ema.europa.eu).