



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Conférence d'actualité

Antagonistes du *nerve growth factor* (NGF) : des antalgiques d'avenir ?

Bernard Bannwarth^{a,*}, Marie Kostine^a^a Service de rhumatologie, groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France^b Pôle santé, laboratoire de thérapeutique, université de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 29 juin 2014

Disponible sur Internet le 18 septembre 2014

Mots clés :

Antalgiques

Antagonistes du NGF

Tanézumab

Arthrose

Lombalgie chronique

Douleurs neuropathiques

RÉSUMÉ

Les notables progrès réalisés au cours des dernières décennies dans la connaissance des médiateurs et des circuits impliqués dans la genèse et le contrôle de la douleur n'ont pas débouché à ce jour sur la découverte de médicaments innovants. Or nous manquons d'antalgiques performants et sûrs, d'où les espoirs suscités par les anticorps monoclonaux ciblant le *nerve growth factor* (NGF) après que des travaux expérimentaux eurent révélé le rôle clé de cette neurotrophine dans le déclenchement et l'entretien d'un large éventail de syndromes algiques. Le tanézumab est la molécule pionnière dans le domaine et la plus avancée dans le développement clinique. Les données disponibles attestent l'efficacité des anti-NGF dans l'arthrose symptomatique ; des résultats plus contrastés ont toutefois été rapportés dans la lombalgie chronique commune, les douleurs neuropathiques et un modèle de douleurs dysfonctionnelles (syndromes pelvipérinéaux chroniques). Mais la survenue d'arthropathies destructrices chez des patients traités décida l'Agence étasunienne, The Food and Drug Administration (FDA), à suspendre les essais des anti-NGF dans les affections non cancéreuses en 2010. Sur proposition d'une commission consultative (Arthritis Advisory Committee) qui avait procédé à l'analyse approfondie du rapport bénéfice/risques des anti-NGF, la FDA autorisa la reprise, sous conditions, des essais thérapeutiques en août 2012. Des études complémentaires ayant établi la neurotoxicité des anti-NGF chez l'animal, la FDA prononça un second interdit en décembre de la même année. Bien que les négociations entre la FDA et les firmes concernées aient finalement permis de définir les indications et le cadre dans lesquels les futurs essais pourront être conduits, l'avenir des anti-NGF reste incertain.

© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Il est unanimement admis que nous manquons d'antalgiques efficaces et sûrs pour traiter certaines douleurs rhumatismales chroniques et, de fait, nous nous sentons souvent désarmés face aux patients souffrant d'arthrose ou de rachialgies communes [1,2]. Hélas, malgré les indéniables progrès réalisés dans la connaissance des médiateurs et circuits impliqués dans la genèse et le contrôle des messages nociceptifs, aucun médicament original n'a été commercialisé depuis des décennies, les spécialités prétendument nouvelles s'apparentant en définitive aux familles pharmacologiques traditionnelles : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), opioïdes, antidépresseurs et anticonvulsivants [3].

Ainsi s'explique l'espérance soulevée par les antagonistes du facteur de croissance neuronale ou *nerve growth factor* (NGF) après que fut découvert le rôle clé de cette neurotrophine dans le déclenchement et l'entretien d'un large éventail de syndromes algiques

[4]. Pour l'heure, nous disposons de résultats d'essais thérapeutiques menés avec plusieurs anticorps monoclonaux ciblant le NGF, à savoir, le tanézumab (Pfizer Inc.), pionnier de la classe et le plus avancé dans le développement clinique, le fasinumab (Janssen Research & Development) et le fulranumab (Regeneron Pharmaceuticals) [5]. Il en ressort qu'au-delà de leurs incontestables propriétés antalgiques, les anti-NGF exposent à des complications susceptibles de compromettre leur avenir [5].

2. Implication du NGF dans la douleur

Outre qu'il contribue à la croissance et la survie des neurones, le NGF intervient dans divers processus physiopathologiques [4]. Des travaux expérimentaux ont notamment révélé les relations étroites entre le NGF et les phénomènes douloureux [4–6]. Ainsi, l'administration locale ou systémique de faibles doses de NGF à des rongeurs entraîna une hyperalgésie thermique et mécanique prolongée ; l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de NGF à des volontaires sains provoqua également une allodynie durable. De fortes concentrations de NGF ont par ailleurs été notées dans les tissus lésés et plus spécialement dans ceux qui étaient le siège

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bernard.bannwarth@u-bordeaux.fr (B. Bannwarth).

Tableau 1
Essais de phases 2 et 3 du tanézumab dans l'arthrose symptomatique du genou ou de la hanche.

Arthrose (population ITT)	Essai (NCT)	Bras de l'essai	Critères principaux (moment de l'évaluation)	Références
Genou (n=450)	Phase 2 (NCT00394563)	TNZ 10, 25, 50 ou 200 µg/kg à j1 et j56 vs placebo	Douleur à la marche & EGP (sem 1 à 16)	[8]
Genou (n=690)	Phase 3 (NCT00733902)	TNZ 2,5 ou 5 ou 10 mg à j1, j57 et j113 vs placebo	WOMAC douleur, WOMAC fonction & EGP (sem 16)	[9]
Hanche (n=621)	Phase 3 (NCT00744471)	TNZ 2,5 ou 5 ou 10 mg à j1, j57 et j113 vs placebo	WOMAC douleur, WOMAC fonction & EGP (sem 16)	[10]
Genou ou hanche (n=610)	Phase 3 (NCT00985621)	TNZ 5 ou 10 mg à j1 et j57 vs Oxy et placebo	WOMAC douleur (sem 8)	[11]
Genou ou hanche (n=604)	Phase 3 (NCT00864097)	Dic + TNZ 2,5 ou 5 ou 10 mg à j1, j57 et j113 vs Dic + placebo	WOMAC douleur, WOMAC fonction & EGP (sem 16)	[12]
Genou ou hanche (n=2700)	Phase 3 (NCT00809354)	TNZ 5 ou 10 mg toutes les 8 sem, seul ou avec AINS vs AINS	WOMAC douleur, WOMAC fonction & EGP (sem 16)	[13]

ITT : intention de traitement ; NCT : numéro d'enregistrement de l'essai ; TNZ : tanézumab intraveineux ; EGP : évaluation globale de son état par le patient ; WOMAC : indice Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis ; Oxy : oxycodone libération prolongée 10–40 mg toutes les 12 heures ; Dic : diclofénac libération prolongée 150 mg/j ; AINS : naproxène 1 g/j ou célécoxib 200 mg/j.

d'une réaction inflammatoire. Chez l'animal, on a par exemple constaté une augmentation de la teneur en NGF dans la peau, après l'application de substances irritantes ou de rayons ultraviolets (UV-B), ou dans la patte arrière, après une injection d'adjuvant complet de Freund. Chez l'Homme aussi, de grandes quantités de NGF ont été trouvées dans le liquide synovial au cours de la polyarthrite rhumatoïde, des spondylarthrites ou de l'arthrose. Il a de plus été rapporté que les arthrites ou les radiculopathies expérimentales s'accompagnaient d'une surexpression du NGF dans le ganglion spinal. Inversement, les inhibiteurs du NGF atténuèrent l'hyperalgésie inhérente aux modèles animaux d'arthrites aiguës ou chroniques, d'arthrose et de douleurs postopératoires, neuropathiques ou viscérales, et administrés de manière préventive, ils empêchèrent l'installation d'une hyperalgésie dans l'arthrite à l'adjuvant. Enfin, des syndromes d'insensibilité congénitale à la douleur sont attribuables à des mutations de gènes codant pour le NGF ou son récepteur spécifique à activité tyrosine kinase, TrkA.

À cela s'ajoutent des arguments neurobiologiques qui témoignent de l'action pro-nociceptive du NGF [4–7]. Dans les tissus endommagés, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages relarguent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 (IL-1) et la *tumour necrosis factor-α* (TNFα) qui vont stimuler la formation de NGF par des cellules environnantes (fibroblastes, kératinocytes...) et des cellules de l'inflammation (lymphocytes, mastocytes, macrophages). Le NGF se lie à ses récepteurs, en particulier au TrkA, présents sur des terminaisons nerveuses libres (« nocicepteurs »). En activant TrkA, le NGF déclenche une cascade d'événements qui aboutit à l'amplification du message douloureux et sa persistance. En bref, le NGF sensibilise les nocicepteurs à des neurotransmetteurs algogènes – dont il favorise de surcroît la libération –, il participe au recrutement des fibres nerveuses dans les tissus sains avoisinants (inflammation neurogène), voire concourt à la sensibilisation centrale en induisant la synthèse du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) [4–7].

Il s'ensuit qu'une molécule capable de bloquer le TrkA ou d'entraver l'accès du NGF au TrkA est a priori pourvue de vertus analgésiques [4,6]. C'est la seconde approche que l'industrie pharmaceutique privilégia en élaborant des anticorps monoclonaux humanisés qui « capturent » le NGF libre [5].

3. Efficacité des antagonistes du NGF

À ce jour, l'effet des anticorps monoclonaux anti-NGF a surtout été évalué dans l'arthrose et la lombalgie chronique commune. Des études préliminaires ont en outre suggéré la supériorité du fulranumab et du tanézumab par rapport au placebo dans la neuropathie

diabétique [5]. Un essai de phase 2 testant le fulranumab dans les algies post-zostériennes et les neuropathies post-traumatiques ne fut en revanche pas concluant, et les douleurs pelvipérinéales dysfonctionnelles parurent peu ou prou réfractaires au tanézumab [5].

3.1. Arthrose symptomatique

Le tanézumab a fait l'objet de plusieurs essais randomisés, en double insu, de phases 2 ou 3 dans l'arthrose du genou ou de la hanche, de stade ≥ 2 selon la classification de Kellgren et Lawrence, chez des patients en échec des antalgiques usuels, y compris les AINS ou les opioïdes (Tableau 1) [8–13]. À chaque fois, l'anti-NGF, quelle que soit la posologie employée, se démarqua du placebo sur les critères principaux retenus (douleur, incapacité fonctionnelle, évaluation de son état par le patient) [8–11]. Au reste, il surclassa aussi l'oxycodone, inopérant à la dose moyenne utilisée (23 mg/j) [11] et le célécoxib (200 mg/j) ou le naproxène (1 g/j) chez les sujets partiellement soulagés par ces AINS avant leur entrée dans l'essai [13]. Le taux de répondeurs (Tableau 2) confirma l'avantage de l'anti-NGF sur ses divers comparateurs [9–11,13]. Globalement, le tanézumab était moins efficace à la dose de 2,5 mg qu'aux doses de 5 mg et 10 mg alors que celles-ci ne différaient pas significativement l'une de l'autre (Tableau 2) [5]. Une étude ayant éveillé des craintes sur la dangerosité potentielle de l'anti-NGF lorsqu'on lui adjoignait du diclofénac [12], le tanézumab en monothérapie fut confronté à son association au célécoxib ou au naproxène [13]. À l'évidence, le maigre bénéfice procuré par l'addition d'un AINS au tanézumab ne contrebalançait pas l'augmentation du risque [13]. Précisons enfin que l'effet antalgique du tanézumab était perceptible dès la deuxième semaine après l'intraveineuse initiale ; il subsistait pendant 8 semaines, intervalle séparant deux perfusions consécutives, sans qu'il tendît à s'épuiser lors d'administrations itératives (durée médiane de suivi : 198 jours) [14].

Des essais de phase 2 ont pareillement évalué l'efficacité du fulranumab [15] et du fasinumab [16] dans la coxarthrose ou la gonarthrose.

3.2. Lombalgie chronique

Une étude exploratoire étaya l'hypothèse que la lombalgie chronique commune était une indication virtuelle des anti-NGF : à 6 semaines, la douleur, cotée sur une échelle numérique de 0 à 10, avait diminué en moyenne de 3,37 dans le groupe tanézumab (intraveineuse unique de 200 µg/kg) contre, respectivement, 2,54 et 1,96 dans les bras naproxène (1 g/j) ($p=0,004$) et placebo ($p<0,001$) [17]. Dans un essai postérieur, de phase 2, les malades reçurent de manière aléatoire du tanézumab 5 mg, 10 mg ou 20 mg,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387411>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387411>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)