NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES : Pistes de recherche

2ème Congrès AFSOS – Paris
17 / 09 / 2010

Nicolas AUTHIER
UMR INSERM 766
Clermont-Ferrand

GENERALITES

- Effet toxique le plus difficile à traiter / prévenir
- +++ NP douloureuses et invalidantes
- Incidence : 10 – 100%
- ➘ Qualité de vie
- ***Taxane, Sels de platines, Alcaloïdes de la pervenche, Thalidomide, Bortezomib, Epothilones, …***

PISTES DE RECHERCHE

- CIBLES MITOCHONDRIALES
- CANAUX IONIQUES
- MULTI-DRUG RESISTANCE (aux antalgiques ?)

PISTES DE RECHERCHE

- **CIBLES MITOCHONDRIALES :**

Lien étroit en production ATP / mécanismes douleur (périphérique)

1/ ***Inhibiteurs sélectifs des complexes de chaine Redox*** **(Joseph, 2006)**

➘ hyperalgésie induit par vincristine

2/ ***Anomalies des mitochondries axonales*** **(Flatters, 2006)**

Gonflements et vacuolisations induit par paclitaxel

3/ ***Acetyl-L-carnitine prévient ces anomalies ds fibres C*** **(Jin, 2008)**

associée à des effets cliniques curatifs ou préventifs

PISTES DE RECHERCHE

• CIBLES MITOCHONDRIALES :

4/ ***Rôle préventif de l'Acide α-Lipoïque (cisplatine, taxol)*** **(Melli, 2008)**

- Prévention dommages mitochondriaux
- expression FRATAXIN ⇔ protéine anti-oxydante / anti-apoptose

5/ ***Prévention stress oxydatif mitochondrial (oxaliplatine)*** **(Joseph, 2008)**

⇔ Acide α-lipoïque, Vit C, acétyl-L-carnitine

6/ ***Différence cisplatine / oxaliplatine*** **(Joseph, 2009)**

inhibiteurs sélectifs complexes I-V redox atténuent uniquement hyperalgésie induite par l'oxaliplatine.

PISTES DE RECHERCHE

- **CIBLES MITOCHONDRIALES :**

Anomalies mitochondriales :

→ ***déficit énergétique***

→ ***production ROS***

→ ***dysfonction pompe Na/K ATPase*** (favorise dépolarisation)

<u>Objectifs</u> :

lutter contre production radicaux libres (ROS)

→ Utilisation molécules ***ANTI-OXYDANTES***

Intérêt ds <u>stratégies préventives</u>

PISTES DE RECHERCHE

• CANAUX IONIQUES

- Cibles très étudiées ds la douleur neuropathique
- +++ développement des outils biologie moléculaire / électrophysiologie / souris KO, …

1/ TRPM 8 ⇔ senseur du froid (+++ oxaliplatine)

→ Surexpression TRPM8 mRNA par oxaliplatine (1 inj°) **(Gauchan, 2009)**

→ Allodynie au froid supprimée par bloqueur TRPM8 (capsazepine)

→ Surexpression TRPM8 mRNA par cisplatine & oxaliplatine **(Ta, 2010)**

→ ? Menthol (activateur) améliore NP paclitaxel / carboplatine (case report) **(Storey, 2010)**

PISTES DE RECHERCHE

• CANAUX IONIQUES

1/ TRPM 8 ⇔ senseur du froid (+++ oxaliplatine)

→ Souris KO TRPM8 = absence d'allodynie au froid et persistance d'une allodynie mécanique **(Descoeur, in press)**

2/ TRPV 1 (chaud), TRPA 1 (froid)

→ Surexpression TRPV1 / TRPA1 mRNA par cisplatine & oxaliplatine **(Ta, 2010)**

→ Souris KO TRPV1 ⇔ allodynie mécanique sans hyperalgésie thermique **(Ta, 2010)**

PISTES DE RECHERCHE

• CANAUX IONIQUES

3/ TREK1-TRAAK (K2P) = canaux K^+ inhibiteurs

→ Sous-expression par oxaliplatine ⇔ levée frein sur neurones thermosensibles **(Descoeur, in press)**

Riluzole RILUTEK = activateur

4/ HCN = canaux pro-excitateurs (HCN1 ⇔ froid)

→ Sur-expression par oxaliplatine **(Descoeur, in press)**

Ivabradine PROCORALAN = inhibiteur → ↘hyperalgésie au froid sans modifier hyperalgésie mécanique.

PISTES DE RECHERCHE

• CANAUX IONIQUES

5/ Canaux Na^+

→ **Mexilétine** (bloqueur) réverse allodynie mécanique / hyperalgésie au froid induite par l'oxaliplatine **(Egashira, 2010)**

6/ ASIC ⇔ mécanorécepteur, chaud, acide

→ Surexpression ASIC3 par cisplatine **(Hori, 2010)**

→ **Amiloride** (bloqueur) atténue l'hyperalgésie mécanique **(Hori, 2010)**

PISTES DE RECHERCHE

• CANAUX IONIQUES

- **Domaine de recherche le plus actif**

- **Permet des approches physiopathologiques et d'identifier des cibles thérapeutiques**

- **Recherche canal/sous-unité ⇔ symptôme**

  ➔ approche par symptôme plus que par étiologie

PISTES DE RECHERCHE

• MULTI-DRUG RESISTANCE

1/ ***Moindre protection SNP / SNC en terme de MDR*** **(Balayssac, 2005)**

<u>Hypothèse</u> : protection physiologique SNC et SNP ⇔ P-gp → MDR

→ Surexpression gène mdr1a & 1b (x3-35) au niveau cérébrale / DRG

→ Activité P-gp x10 ds SNC / SNP

→ VCT augmente expression mdr1a et activité ds SNC et SNP

PISTES DE RECHERCHE

- **MULTI-DRUG RESISTANCE (aux antalgiques)**

2/ ***Différence MRP2 entre SNC/SNP et cisplatine*** **(Balayssac, 2006)**

idem hypothèse VCT et comparaison autres modèles douleur

→ Sous expression MRP2 ds DRG / SNC

→ Surexpression MRP2 et activité de transport (x3,7) induite par cisplatine

PISTES DE RECHERCHE

• MULTI-DRUG RESISTANCE (aux antalgiques)

3/ ***Inhibiteur de P-gp et efficacité accrue de la morphine*** **(Balayssac, 2009)**

Hypothèse : inhibition MDR potentialise l'effet de la morphine ds la neuropathie induite par le cisplatine.

Opioides = substrats des P-gp → explique efficacité partielle ds la douleur neuropathique ?

morphine 0,5 mg/kg (dose inefficace) + inhibiteur R101933

→ **effet antihyperalgique** + 58% / témoins

+ 35% / morphine seule

PISTES DE RECHERCHE

- **MULTI-DRUG RESISTANCE (aux antalgiques)**

- Explication de la **TOXICITÉ** préférentiellement **PERIPHERIQUE**

- Explication de **L'EFFICACITÉ PARTIELLE DES TRAITEMENTS** antalgiques (morphine, AD, AE ⇔ substrats des P-gp) ?
- Nouvelle stratégie thérapeutique = synthèse de bloqueurs spécifiques P-gp comme co-traitements.

CONCLUSIONS

- **Difficultés d'extrapoler** résultats précliniques
- **Absence de modulateurs spécifiques** des cibles identifiés
- Qq **approches translationnelles** ds un avenir proche (< 5 ans ?)
- Prise en compte insuffisante de ces NP toxiques dans les recommandations de prise en charge des douleurs neuropathiques.