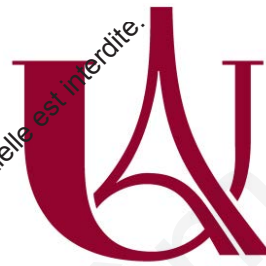


Necker

ENFANTS MALADES



HÔPITAL UNIVERSITAIRE



Université de Paris



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Fondation
Bettencourt
Schueller

Reconnue d'utilité publique depuis 1987

imagine

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Mécanismes d'action de l'amitriptyline et de la mepyramine topique dans la douleur neuropathique

Céline GRECO, MD-PhD

UF COMMUNE DE MEDECINE DE LA DOULEUR ET DE MEDECINE PALLIATIVE

HÔPITAL UNIVERSITAIRE NECKER – ENFANTS MALADES

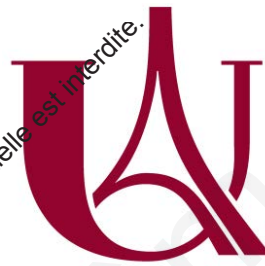
Unité U1163, Imagine

Necker

ENFANTS MALADES



HÔPITAL UNIVERSITAIRE



Université de Paris



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Fondation
Bettencourt
Schueller

Reconnue d'utilité publique depuis 1987

imagine

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Prise en charge des neuropathies post-chimiothérapies avec l'amitriptyline topique

Conflit d'intérêt: AlgoTherapeutix

Douleurs neuropathiques post-chimiothérapie (CIPN)

- ✦ Incidence des nouveaux cas de cancer par an: 18 millions. Près de 50% développeront des CIPN pendant leur traitement de chimiothérapie (*Burgess et al; Oncol Ther, oct 2021*)
- ✦ Principales structures atteintes: **DRG** (fragile car non protégé par la barrière hémato-encéphalique) et **nerfs périphériques**
- ✦ Symptômes caractérisés par des douleurs spontanées ou provoquées comme des sensations de **décharge électrique, brûlures, fourmillements, froid douloureux**, des paresthésies, dysesthésies ou hyperalgésie,
- ✦ Principalement situées au niveau **des mains et des pieds**. Effet néfaste sur la motricité et la qualité de vie des patients

Douleurs neuropathiques post-chimiothérapie (CIPN)

- ✦ Principales chimiothérapies en cause:

Taxanes (11 à 87%), **Vinca-alkaloids** (20 à 50%), **Platinum analogues** (70 à 100%, 90% de CIPN aigue, 30 à 50% de forme chronique), **inhibiteurs du protéasome** (20 à 50%), **drogues immunomodulatrices** (20 à 60%)

- ✦ **Peut entraîner une diminution ou même une interruption de la dose de CT** entraînant une perte d'efficacité et donc une perte de chance dans ce contexte de maladie grave

Etude ICON7: les cliniciens rapportent 27% de CIPN quand 67% de leurs patients en souffrent!

ASCO GUIDELINE UPDATE 2020: quelles sont les recommandations actuelles pour la prise en charge des CIPN chez l'adulte?

PREVENTION AND MANAGEMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY IN SURVIVORS OF ADULT CANCERS: ASCO GUIDELINE UPDATE		
Clinical Domain	Recommendation	Evidence Rating
Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy that develops while patients are receiving neurotoxic chemotherapy	Clinicians should assess, and discuss with patients, the appropriateness of dose delaying, dose reduction or stopping chemotherapy (or substituting with agents that do not cause CIPN) in patients who develop intolerable neuropathy and/or functional nerve impairment.	Type: Informal consensus; benefits outweigh harms Evidence quality: Low Strength of recommendation: Moderate
Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy for patients who have completed neurotoxic chemotherapy	For cancer patients experiencing painful CIPN, clinicians may offer duloxetine.	Type: Evidence based; benefits equal harms Evidence quality: Intermediate Strength of recommendation: Moderate
	<p>Outside the context of a clinical trial, no recommendations can be made on the use of the following interventions for the treatment of CIPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exercise therapy • Acupuncture • Scrambler therapy • Gabapentin/pregabalin • Topical gel treatment containing baclofen, amitriptyline HCL, plus/minus ketamine • Tricyclic antidepressants • Oral cannabinoids 	Type: No recommendation Evidence quality: Low Strength of recommendation: Not applicable
Note: While recent preliminary evidence suggests a potential for benefit from exercise, acupuncture, and scrambler therapy, larger sample sized definitive studies are needed to confirm efficacy and clarify risks.		

Pas de recommandation chez l'enfant

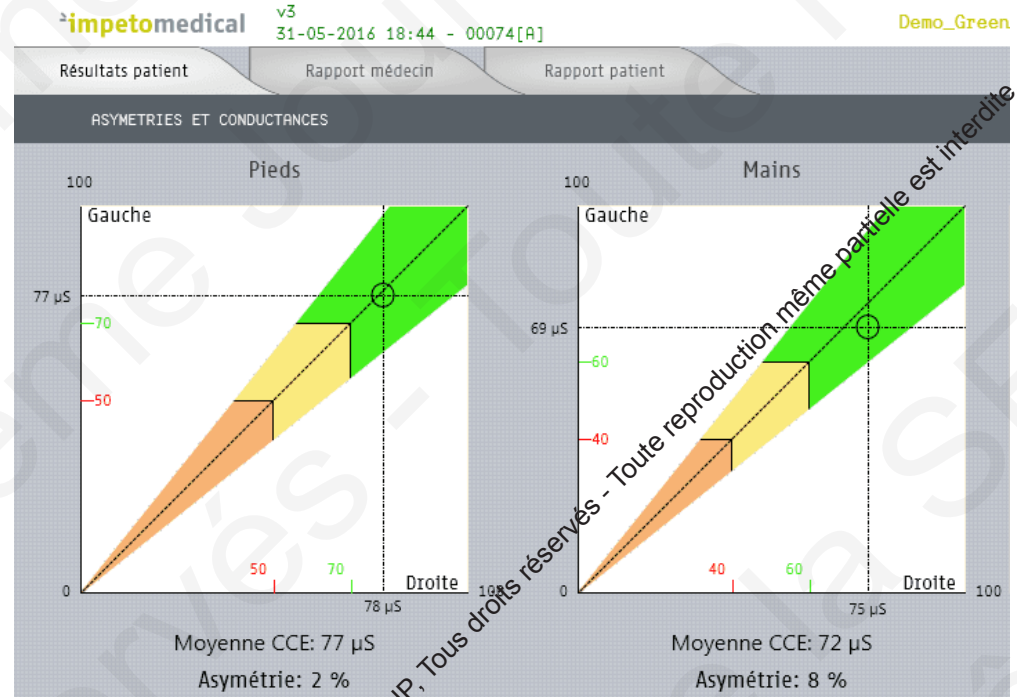
CIPN: Pourrait-on traiter des douleurs neuropathiques localisées avec des traitements locaux?

- ✦ Etude pré-post, ouvert, non-comparative, non-contrôlée, prospective
- ✦ Patients souffrant de CIPN pris en charge pour un cancer solide ou hématologique
- ✦ Application d'une noix de crème amitriptyline à 10% (émulsion huile/eau) deux fois par jour au niveau des zones douloureuses. Traitement maintenu pendant toute la durée de la chimiothérapie
- ✦ Critère d'évaluation principal: Diminution du score moyen de la douleur à un mois (Echelle Numérique)
- ✦ Critères d'évaluation secondaires: effets secondaires, nombre de patients ayant pu reprendre les doses initiales de chimiothérapie après un traitement topique à l'amitriptyline, suivi évolution neuropathique avec le SUDOSCAN

SUDOSCAN:



2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ETUDES AMITOP

- ✦ 70 Patients (2 études) âge médian 63 ans (range 8 – 82)
- ✦ Pathologies concernées: Lymphome, Myelome, Cancer du sein, Cancer du colon, Leucémie, Cancer des sinus, Rhabdomyosarcome, Cancer du poumon
- ✦ Principales chimiothérapies en cause dans l'étude: bortezomib et oxaliplatine, cisplatine, taxanes, vincristine
- ✦ médiane d'apparition des CIPN: 90 jours

RESULTATS: EFFICACY

Pain scores at baseline and after 1 month of treatment in 25 patients

Pain scores	Baseline	1 month
DN4 score (0–10)		
Mean \pm SD	6 \pm 1.6	3 \pm 1.8
Median (Min–Max)	6 (4–9)	2 (0–7)
NPRS score (0–10)		
Mean \pm SD	7 \pm 2.0	3 \pm 2.1
Median (Min–Max)	8 (3–10)	2 (0–7)

RESULTATS: EFFICACY

Pain scores at baseline and after 1 month of treatment in 25 patients

Pain scores	Baseline	1 month
DN4 score (0–10)		
Mean \pm SD	6 \pm 1.6	3 \pm 1.8
Median (Min–Max)	6 (4–9)	2 (0–7)
NPRS score (0–10)		
Mean \pm SD	7 \pm 2.0	3 \pm 2.1
Median (Min–Max)	8 (3–10)	2 (0–7)

RESULTATS: EFFICACY

✦ 5 patients avaient vu leur traitement de chimiothérapie interrompu en raison de neuropathies sévères (EVA 7-9)

=> La chimiothérapie a pu être **reprise à dose réduite après 1 mois de traitement avec l'amitriptyline locale chez 4 patients/5**

✦ 11 patients avaient nécessité une réduction de la dose de chimiothérapie en raison de neuropathies invalidantes.

=> Après 1 mois de traitement par amitriptyline locale, **les doses de chimiothérapie ont pu être réaugmentées pour 8 patients/11**

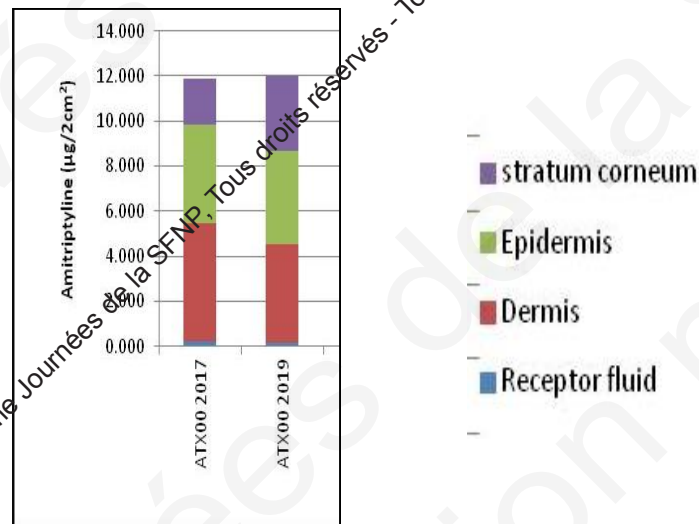
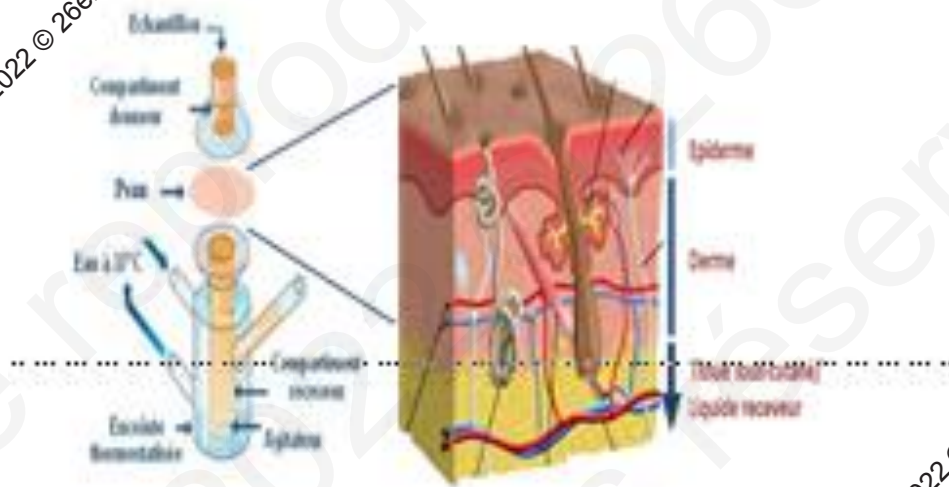
RESULTATS: SAFETY

✦ Effets secondaires:

Un seul patient ayant une dermatite atopique préexistante a présenté un effet secondaire local (irritation cutanée) entraînant une interruption du traitement avec retour rapide à l'état antérieur. Aucun autre effet secondaire local ou systémique n'a été signalé tout au long de l'étude et aucun problème de conformité majeur n'a été identifié.

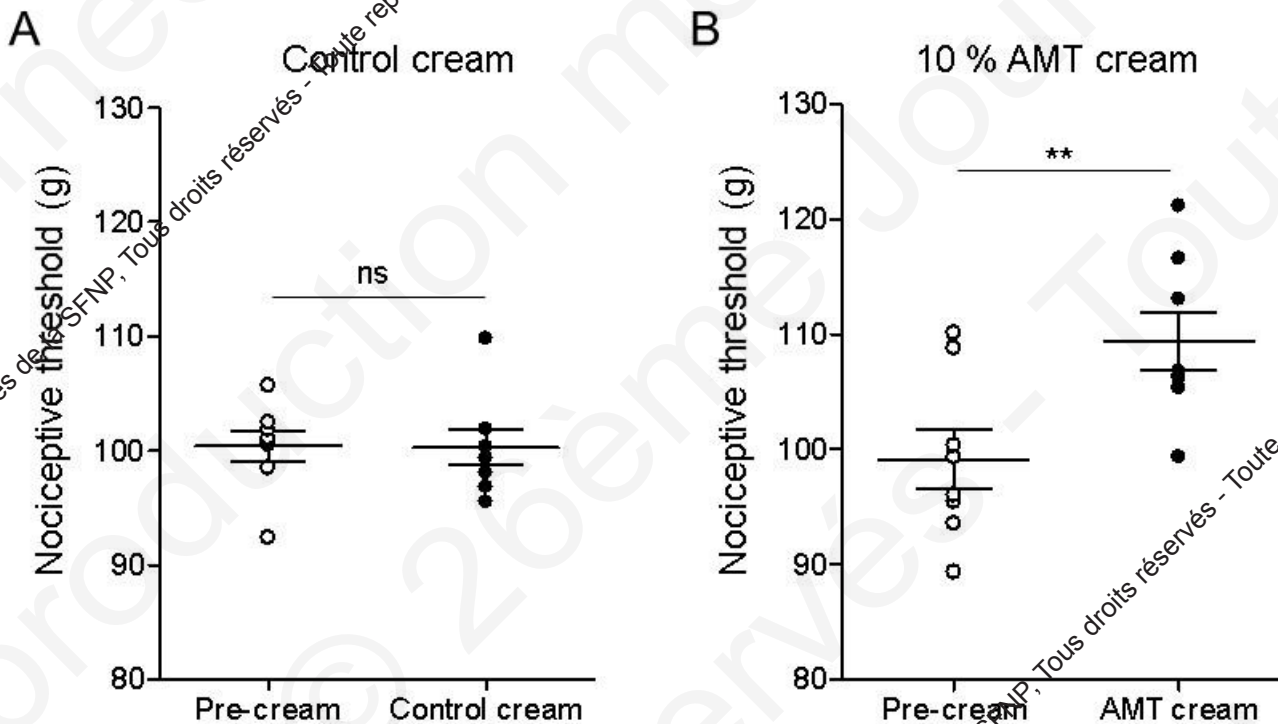
✦ Pas de passage systémique (dosage plasmatique)

✦ Contrôle cellules de Franz:



RECHERCHE FONDAMENTALE

Effects of a single, 5-min skin application of a cream containing 10% amitriptyline on the nociceptive withdrawal threshold in mice.



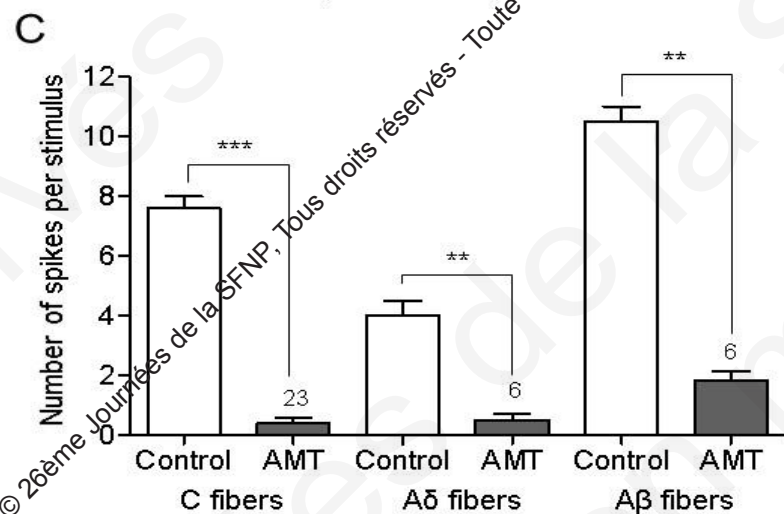
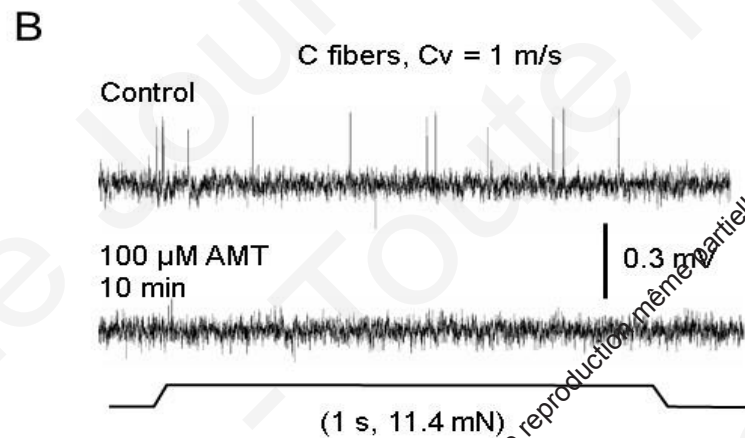
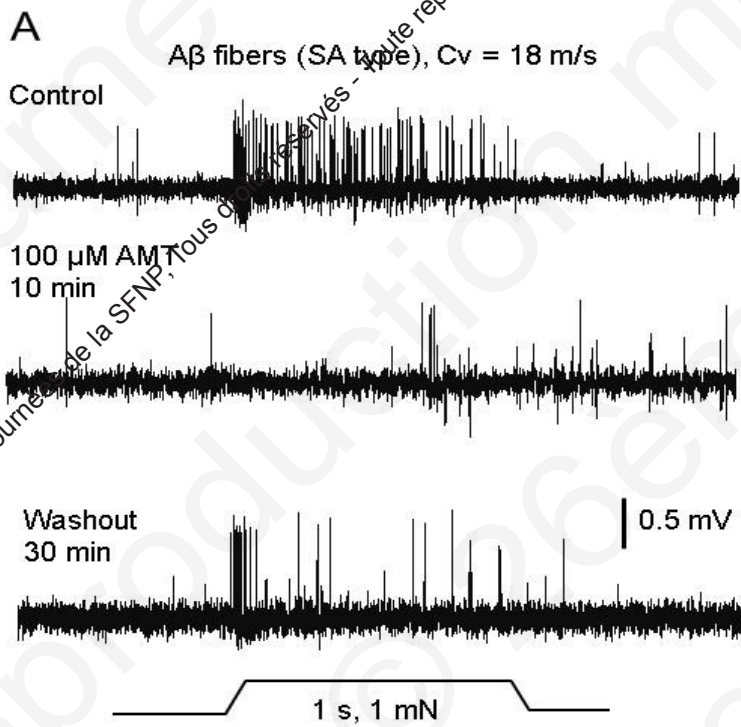
Nociceptive withdrawal thresholds were measured using a Randall-Selitto electronic algosimeter

Analgésimètre RANDALL-SELITTO



VOCALISATION, RETRAIT DE LA PATE

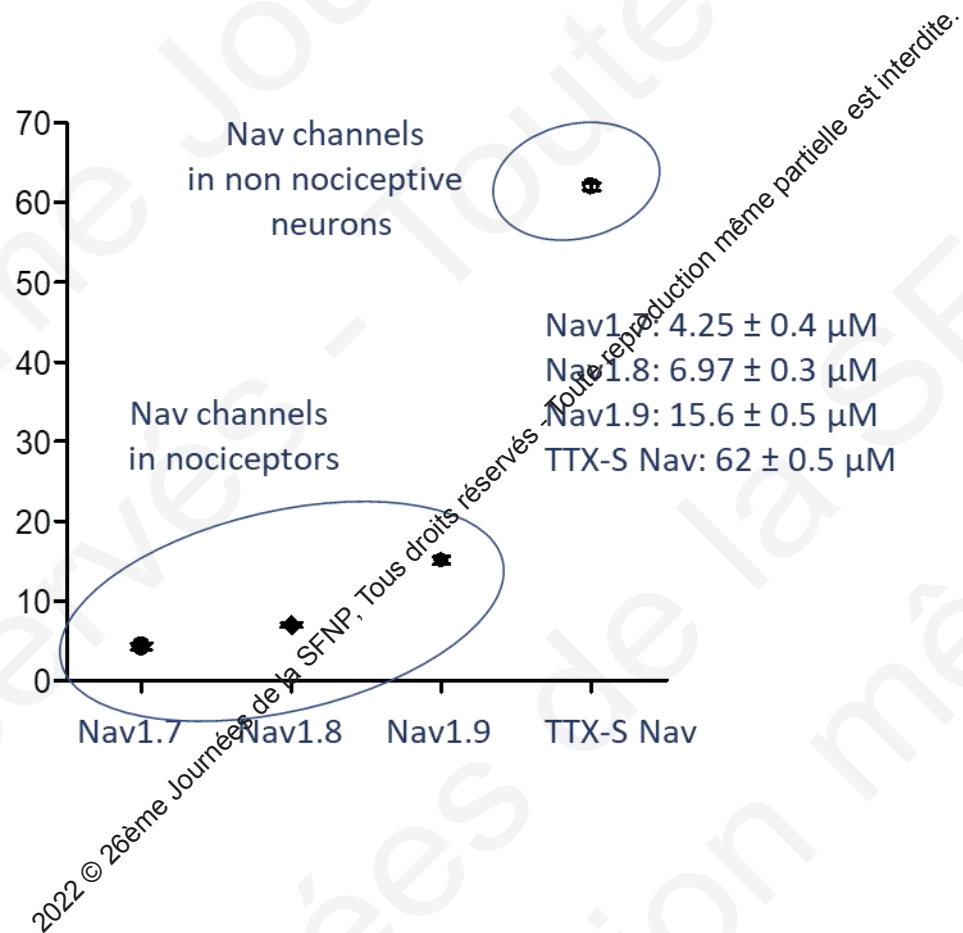
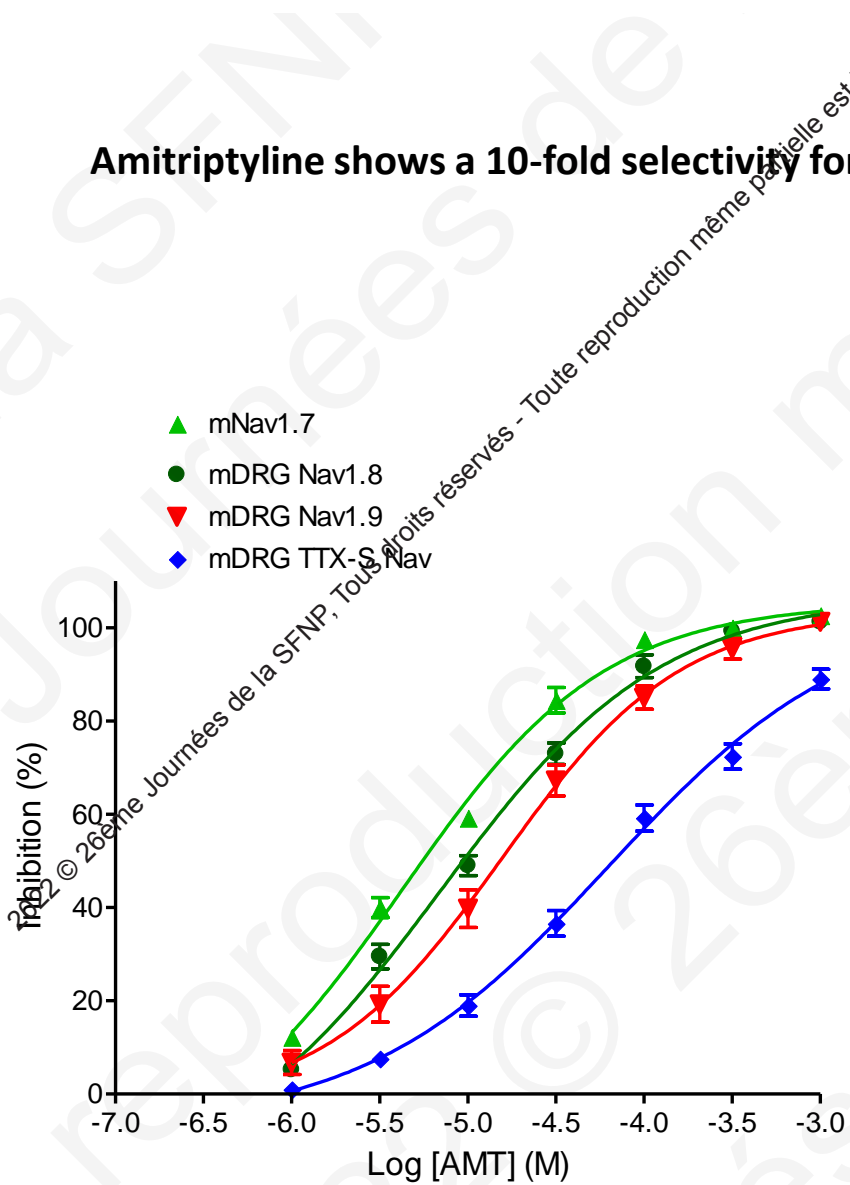
Amitriptyline applied to the skin reduces the mechanically induced activities of low-threshold mechanoreceptors and C-fiber nociceptors from the saphenous nerve



2022 © 26ème Journée de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © 26ème Journée de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Amitriptyline shows a 10-fold selectivity for Nav1.8 and Nav1.7 over Nav1.1 and Nav1.6



Conclusion

- ✦ Vu l'efficacité limitée des traitements systémiques conventionnels pour les CIPN et leur profil d'innocuité
- ✦ L'application d'une préparation magistrale de 10% d'amitriptyline semble être une thérapeutique de première ligne efficace pour les CIPN en ciblant localement et de manière spécifique les canaux sodiques « nocicepteurs » et en inhibant les fibres C
- ✦ Pour éviter les effets secondaires systémiques rapportés avec les thérapeutiques usuelles, poursuivre les chimiothérapies aux doses initiales ou éviter les interruptions de traitement
- ✦ Utilisation actuelle dans le cadre du soin dans d'autres neuropathies localisées

High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies. Rossignol J, Cozzi B, Liebaert F, Hatton S, Viillard ML, Hermine O, Greco C. Support Care Cancer. 2019 Jan 4

Genevois AL et al. Analgesic Effects of Topical Amitriptyline in Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanistic Insights From Studies in Mice. J Pain. 2020 Nov 20;51526-5900(20)30103-6.



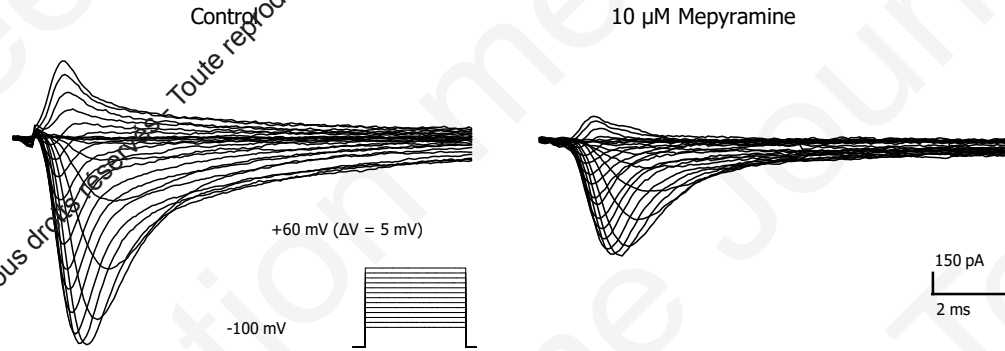
Prise en charge des douleurs neuropathiques avec la mepyramine topique

MEPYRAMINE



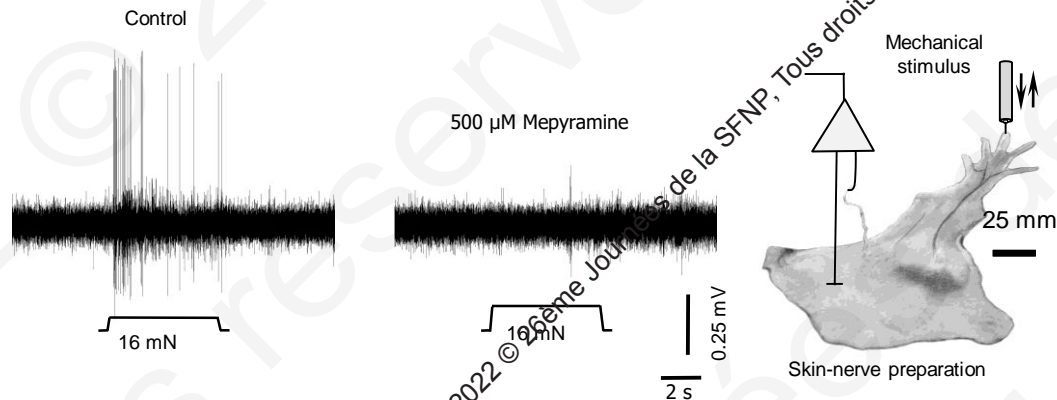
Connue comme anti-histaminique (anti-H1)

Mais aussi: **puissant inhibiteur des canaux sodiques Nav1.7, 1.8, 1.9**



Inhibition of hNav1.7 by Mepyramine (Patch clamp)

Capable d'inhiber les fibres nociceptives C dans des modèles de souris



MEPYRAMINE

- ✦ Préparation magistrale mise au point pour 14 patients souffrant d'érythermalgie primaire (moyenne d'âge 25 ans, range 4-72)
- ✦ Application au moment des poussées permettant de passer d'une douleur moyenne cotée à 7/10 à une douleur cotée à 1/10, 15 min après application



Exemple d'Eliott, 4 ans,
Disparition des érythèmes et
des poussées douloureuses
depuis la mise en route du
traitement topique

- ✦ Extension de l'utilisation aux patients souffrant d'autres neuropathies périphériques (10 patients, moy âge 57 ans, range 30-72): HNPP, amylose, diabète, plexite radique notamment
- ✦ Disparition des **sensations de brûlures et décharges électriques** en 7 jours, réduction de **4 points** à 1 mois (Echelle Visuelle Analogique de la douleur entre 0 et 10).

COMPLEMENT AUX PREPARATIONS STANDARD:

- ✦ Selon les ressentis du patient, il est possible de rajouter dans les crèmes:
 - Du **camphre** (action sur TRPV1 et TRPV3, si effet de chaleur recherché et si camphre bien supporté): 3 à 5 grammes dans 100 grammes
 - Du **menthol** (action sur TRPM8, si effet fraîcheur recherché): 3 à 5 grammes dans 100 grammes
 - De la **lidocaïne** (action sur Nav1.8, si le massage est pénible en raison d'une allodynie): 4 à 6 grammes dans 100 grammes
- Si les patchs de VERSATIS seuls soulagent les patients mais si allergie ou retrait pénible, il est possible de faire des crèmes de lidocaïne seule

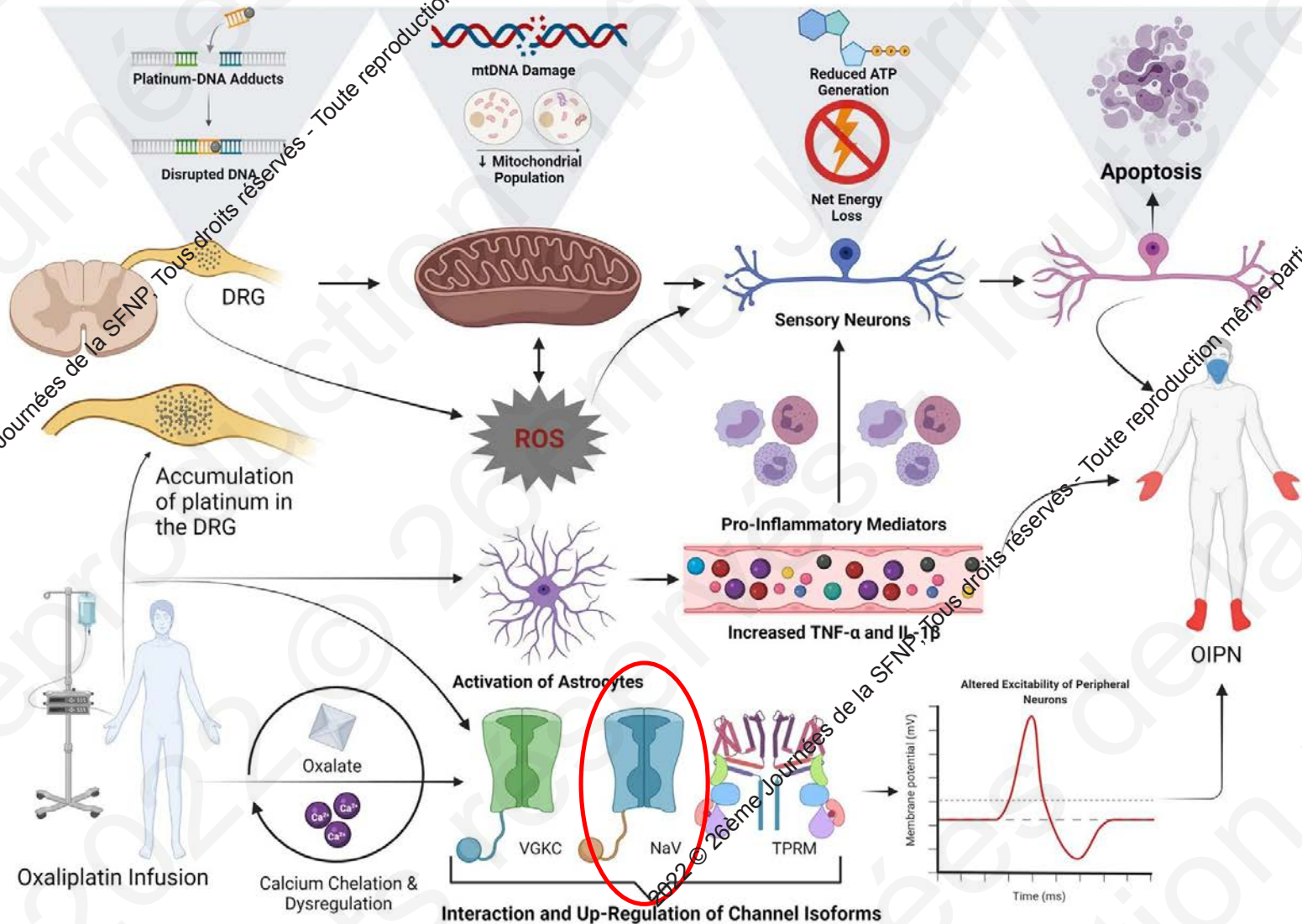
Merci de votre attention!



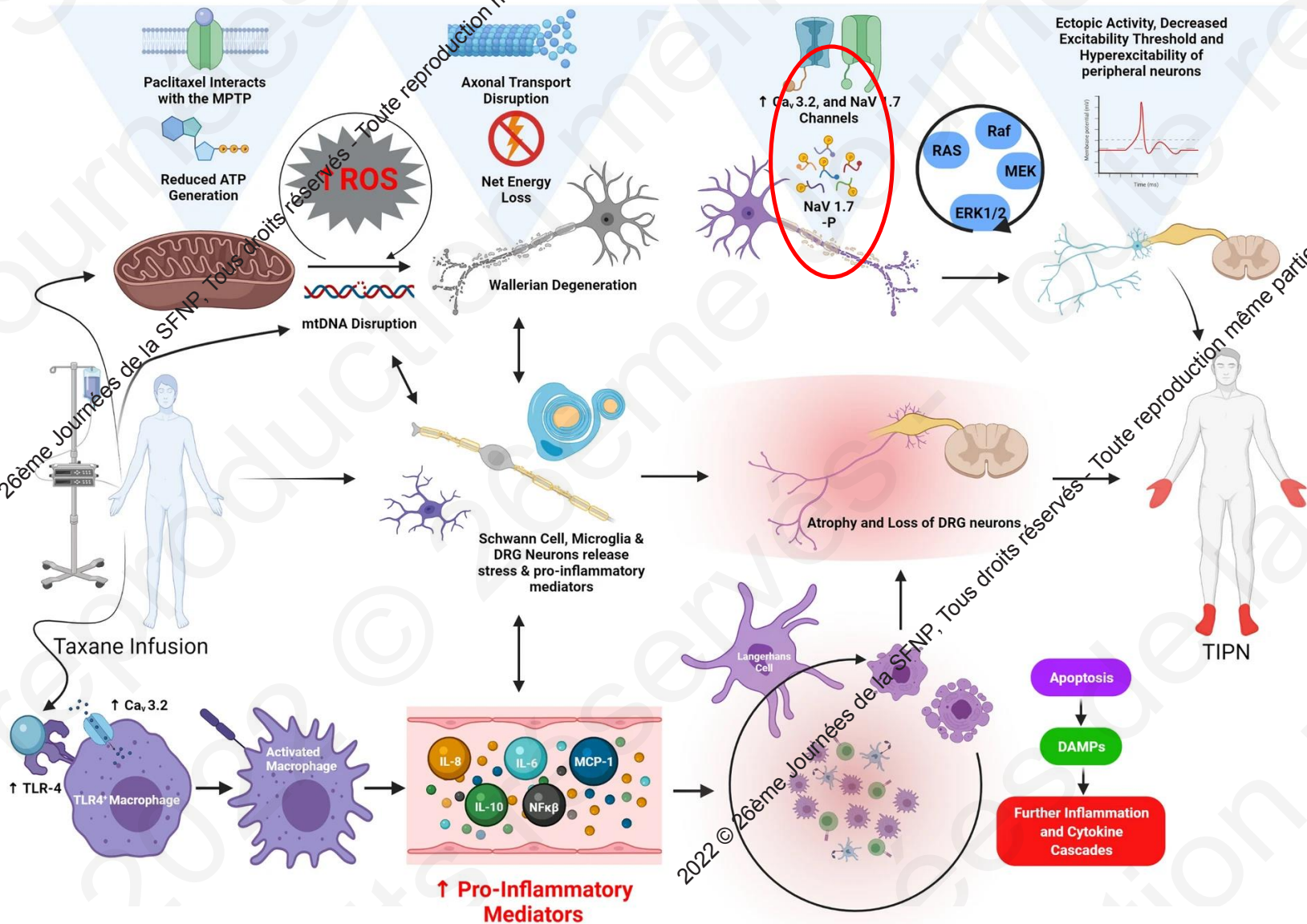
2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

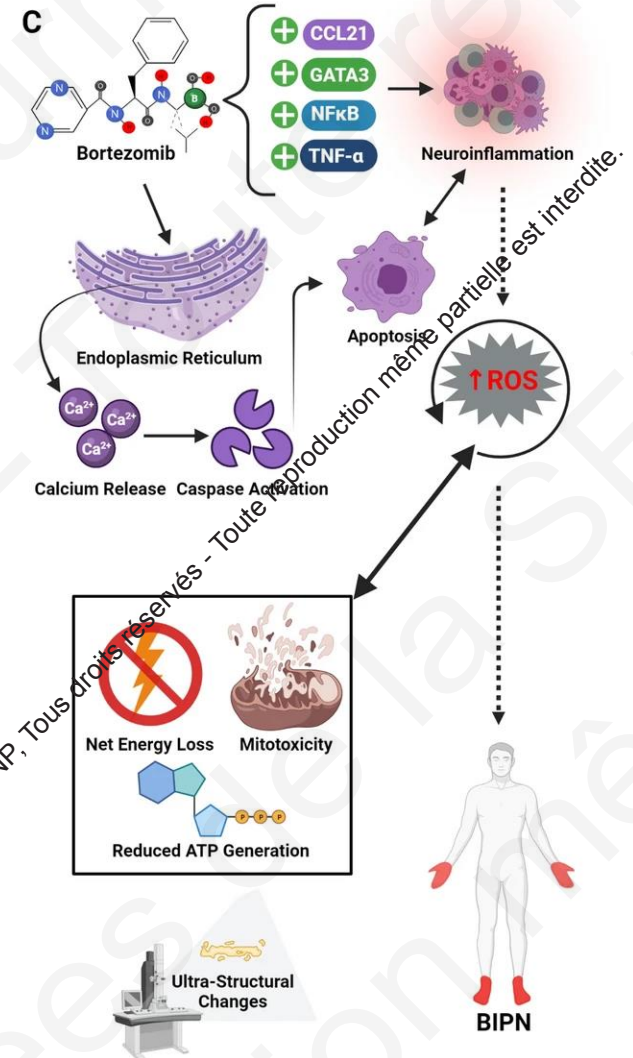
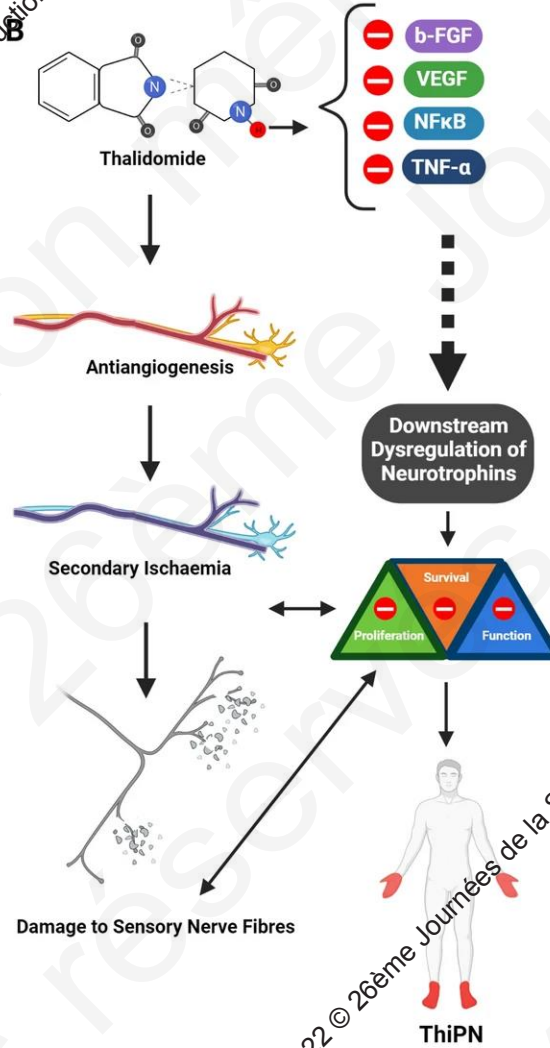
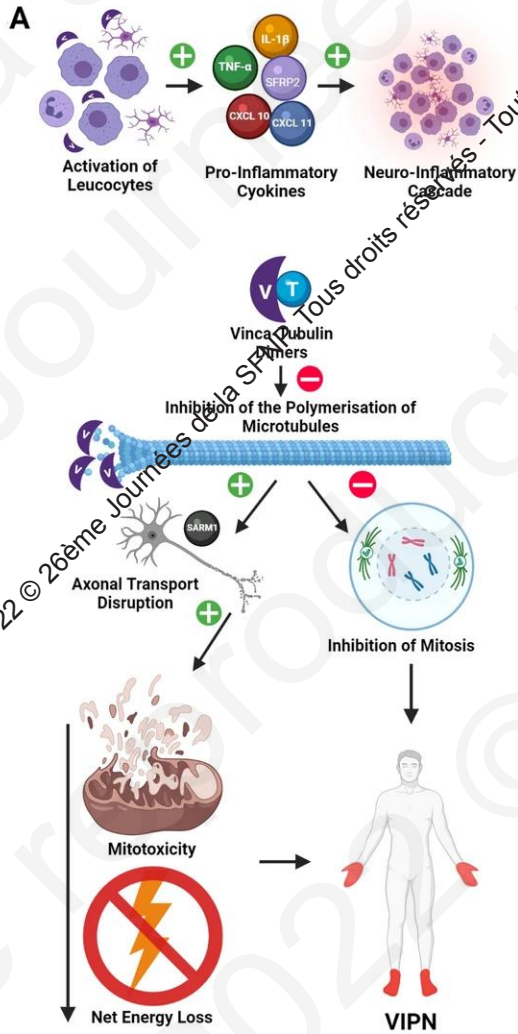
Exemple de mécanismes conduisant aux CIPN: Oxaliplatine



Neuropathies induites par les taxanes



Neuropathies induites par les vinca-alcaloïdes, thalidomide, bortezomib



Upregulation TRPA1 (amont Nav)

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.