

26^e édition

JOURNÉES
DE LA SOCIÉTÉ
FRANCOPHONE
DU NERF
PÉRIPHÉRIQUE



21 & 22
janvier
2022

LES NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES CHIMIO-INDUITES (NPCI)

Innovation Thérapeutique
et
Système Rénine Angiotensine

Claire DEMIOT, PharmD, PhD, MCF-HDR Pharmacologie

EA 6309

Maintenance Myélinique et Neuroopathies Périphériques



Université
de Limoges

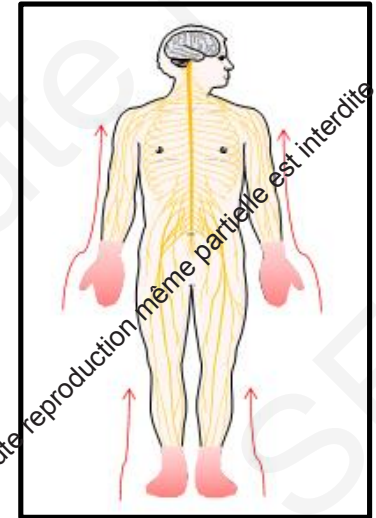
UR 20218

Contexte et besoins médicaux des NPCI

- Effet indésirable très fréquent : concerne 30 % à 90 % des patients traités (Kim and Johnson, 2017)
- Troubles sensitifs au niveau des extrémités
- Chaque agent anti-cancéreux neurotoxique induira une **neuropathie périphérique** spécifique

Problème des NPIC :

Les douleurs neuropathiques aiguës ou/et chroniques
Diminution des doses/arrêt du traitement anticancéreux



Pas de traitement préventif efficace et spécifique

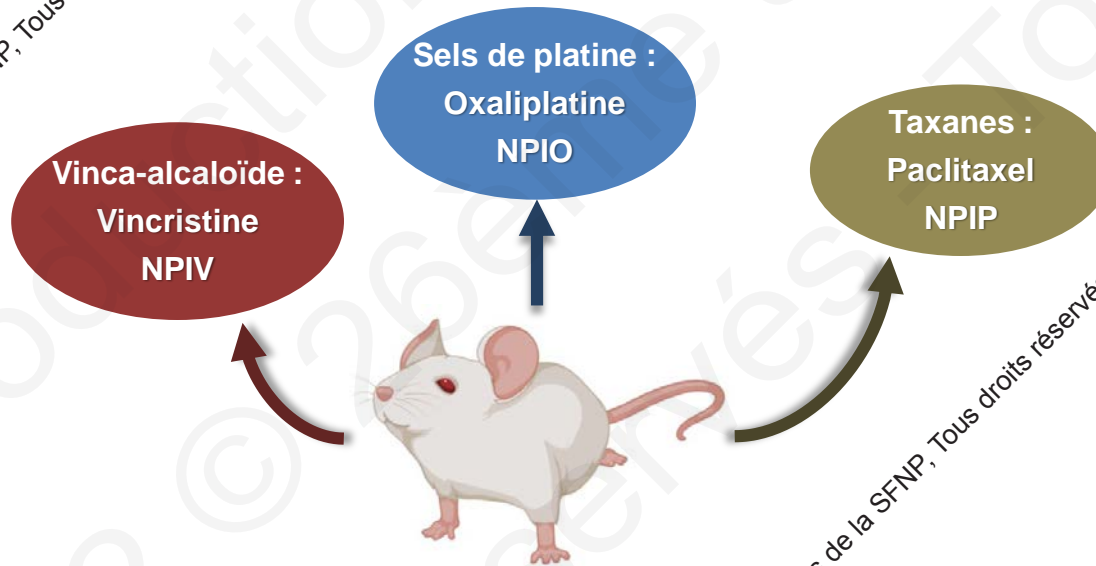
Besoin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques

Modèles de NPCi



Dr Aurore Danigo

Preuve de concept de nouvelles stratégies thérapeutiques en vue d'essais cliniques



CIBLE Système Rénine angiotensine (SRA)



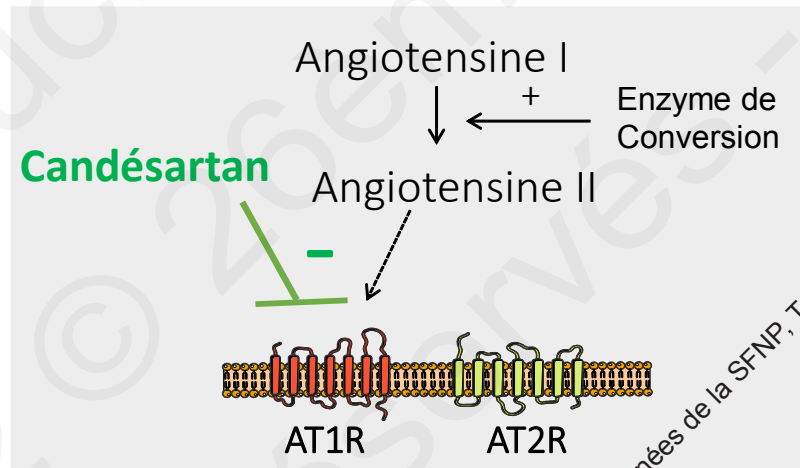
Dr Flavien
Bessaguet,
(Thésé 2018)

SRA :

- Bien connu dans le contrôle de la pression artérielle

SRA intra-neuronal :

- Les éléments du SRA sont exprimés dans le système nerveux sensitif périphérique et ont un rôle dans le contrôle de la douleur (Bessaguet F *et al.* 2016)
- Candésartan (antihypertenseur antagoniste AT1R): neuroprotecteur dans le SNC
- Candésartan : effet neuroprotecteur dans le SNP ? dans le modèle NP1V ?



Modèle murin NRV

Vincristine (100 µg/kg/j ; i.p)

Candésartan (0,5 mg/kg/j i.p.)



Autorisation éthique animale : APAFIS
n°2017091510483336

Groupes:

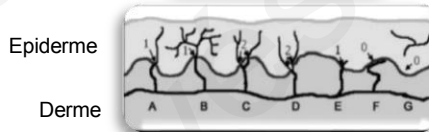
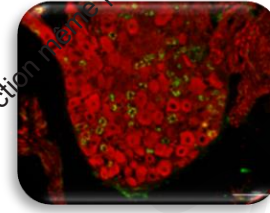
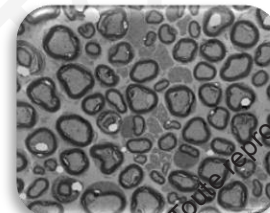
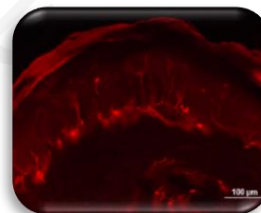
- Control / VEH
- VCR + VEH
- **VCR + Candé**



Tests fonctionnels : J1 et J7

- Coordination motrice (proprioception) : Rotarod
- Nociception thermique : Test de plaque chaude
- Nociception mécanique : Randall-Selitto
- Sensibilité tactile : von Frey : **Allodynie tactile**

Immunohistologie : J7



Epiderme
Derme

Densité des fibres nerveuses intra-épidermiques (IENFs)

↓ Densité des IENFs

Analyse morphologique du nerf sciatique

↓ Densité des fibres myélinisées

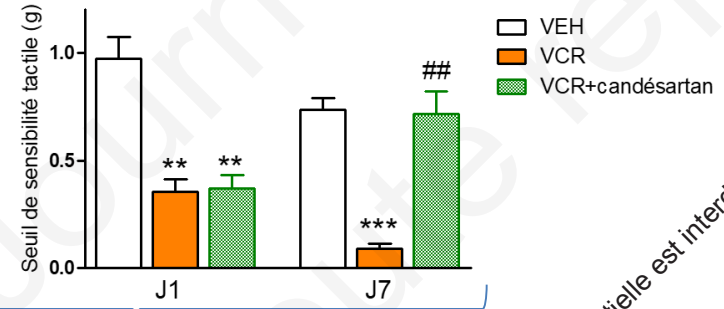
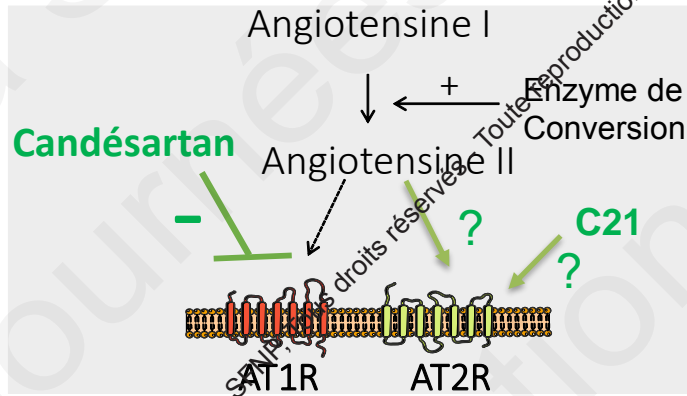
Densité des neurones sensitifs dans les ganglions spinaux

↓ Densité des neurones sensitifs

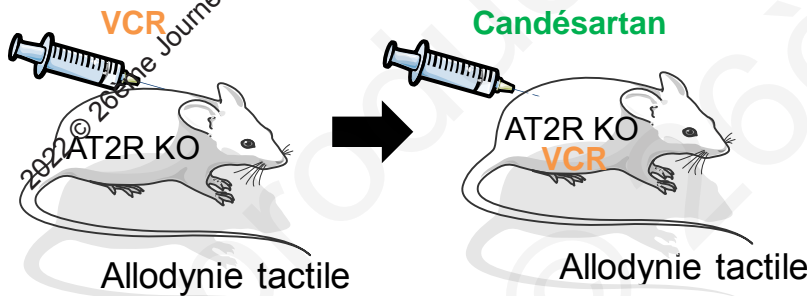
➔ Allodynie tactile et dégénération nerveuse (Bessaguet F et al., Pain, 2018)

Effet du candésartan et du C21 sur le modèle NPIV

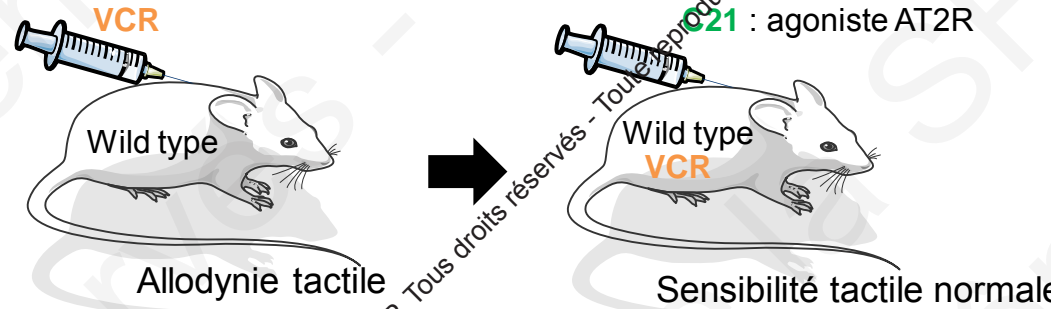
➤ Test fonctionnel :



Le candésartan restaure la sensibilité tactile à J7



Le candésartan restaure la sensibilité tactile via les AT2R



La stimulation des AT2R par le C21 restaure la sensibilité tactile

Les Inhibiteurs du SRA



Dr Aurore Danigo



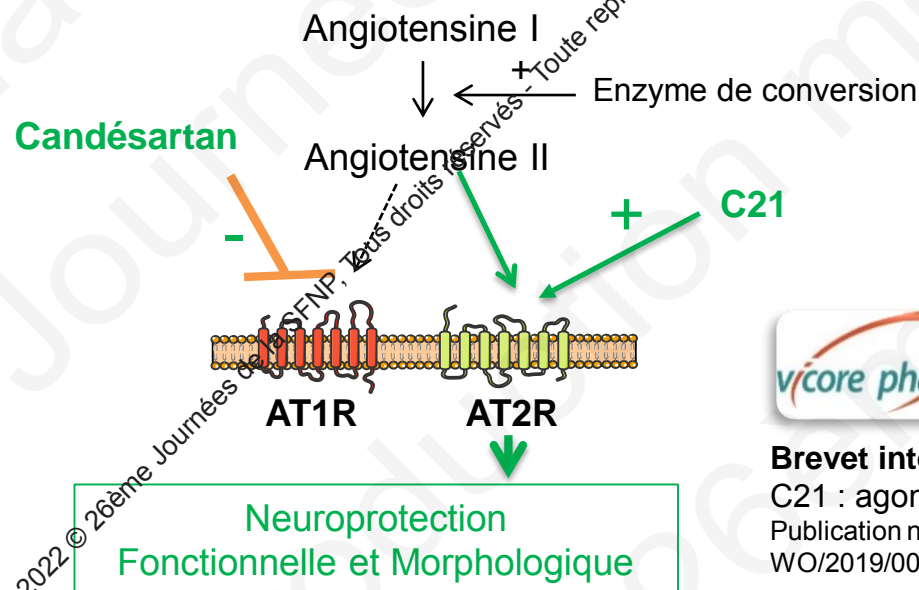
Dr Flavien Bessaguet,
(Thésé 2018)



Dr Hichem Bouchenaki,
(Thésé 2020)

Neuroprotection par la stimulation d'AT2R :

- dans les NPV



Brevet international :
C21 : agoniste direct AT2
Publication number :
WO/2019/008393, 10 Janvier 2019.

PAIN

Neuroprotective effect of angiotensin II type 2 receptor stimulation in vincristine-induced mechanical allodynia

Flavien Bessaguet^a, Aurore Danigo^a, Hichem Bouchenaki^a, Mathilde Duchesne^{a,b}, Laurent Magy^{a,b}, Laurence Richard^{a,b}, Franck Sturtz^a, Alexis Desmoulière^a, Claire Demiot^{a,c}



Review

The Angiotensin II Type 2 Receptor, a Target for Protection and Regeneration of the Peripheral Nervous System?

Aurore Danigo^{1,2*}, Amandine Rovini^{1,2}, Flavien Bessaguet¹, Hichem Bouchenaki¹, Amandine Bernard¹, Franck Sturtz¹, Sylvie Bourthoumieu¹, Alexis Desmoulière¹, Laurent Magy^{1,3} and Claire Demiot¹

Neuroprotection par inhibition de l'enzyme de conversion :

Le ramipril est neuroprotecteur :

- dans les NPIO (Bouchenaki H et al, Frontiers in pharmacology, 2021)
- dans les NPIP (Bouchenaki H et al., en cours d'écriture pour Neurotherapeutics)



Etude observationnelle: OncoToxSRA



Dr Simon Frachet



Pr Laurent Magy

Cohorte monocentrique (CHU de Limoges) : 120 inclus

Critères :

- Inclusion : Patient majeur débutant une chimiothérapie neurotoxique (**platine, taxane**)
- Exclusion : Chimiothérapie neurotoxique préalable, neuropathie connue préexistante
- Facteur d'étude : prise concomitante d'un inhibiteur du SRA (IEC, ARA II) :
 - 73% patients sans ISRA
 - 27% avec ISRA

- Suivi : trimestriel jusqu'à visite post-chimiothérapie (>1 mois)

Critères de jugement :

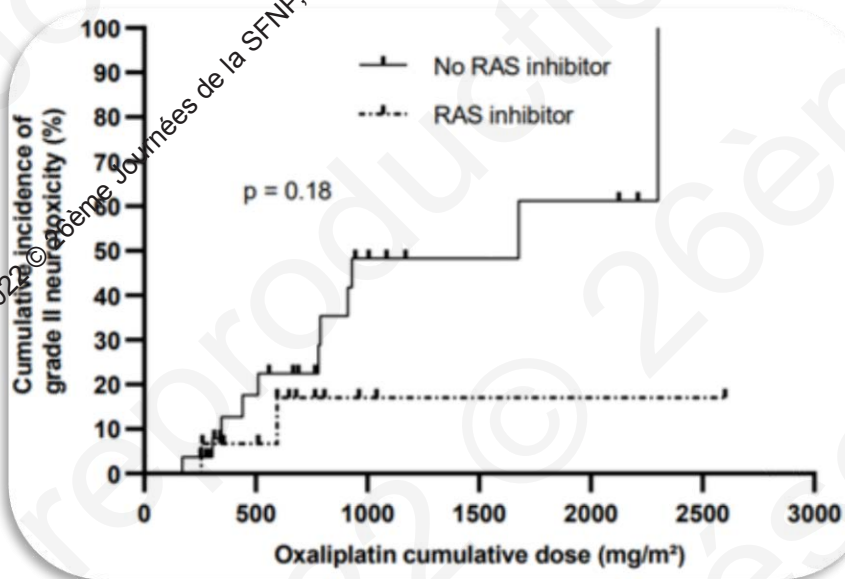
- **Critère de jugement principal : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria 4 (NCI-CTC 4)**
- **Critère secondaire : Critère composite de neurotoxicité** : arrêt/réduction chimiothérapie pour cause de neurotoxicité

Etude observationnelle: OncoToxSRA

1- National Cancer Institute Common Toxicity Criteria 4 (NCI-CTC 4) :

- Effet neuroprotecteur non significatif des inhibiteurs du SRA chez l'ensemble des patients sous taxane
- Effet Neuroprotecteur des ISRA dans le groupe platine : $p = 0,044$

2- Critère secondaire : arrêt/réduction chimiothérapie pour cause de neurotoxicité :



Risque relatif (HR) de développer une neuropathies de grade 2 en fonction de la dose cumulée d' Oxaliplatine :

	No. Event	Censored	Crude univariate HR (95% CI)
RAS inhibitor			
Yes	15 2	13	0.37 (0.12-1.19)
No	2	11	

Etude observationnelle: OncoToxSRA

Conclusion/Perspectives :

Tendance générale significative seulement dans le groupe platine pour le critère de jugement principal

Etude observationnelle biaisée :

- groupe avec Inhibiteurs du SRA plus à risque de développer une NPIC :
 - Patient plus âgés
 - Plus de diabétiques
 - IMC plus élevé

Nécessité d'aller vers des **essais contrôlés** afin de normaliser les facteurs de risque et homogénéiser l'exposition à un inhibiteur du SRA



Vers le développement de nouveaux modèles murins NPIC (anticorps monoclonaux)

Master 2R : Dr Simon Frachet, MD.

Bourse SFNP 2021

