



16-18 NOVEMBRE 2017
NICE ACROPOLIS

P-001

Effet antinociceptif d'un traitement chronique au fingolimod dans un modèle optimisé de sclérose en plaques récurrent-rémittent d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale associant des douleurs neuropathiques

Démosthènes A¹; Daulhac-Terrail L¹; Eschalier A¹; Bégou M¹.

¹ Inserm, U 1107, Neuro-Dol, Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la Douleur, Université Clermont Auvergne, Université d'Auvergne, BP10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France

INTRODUCTION

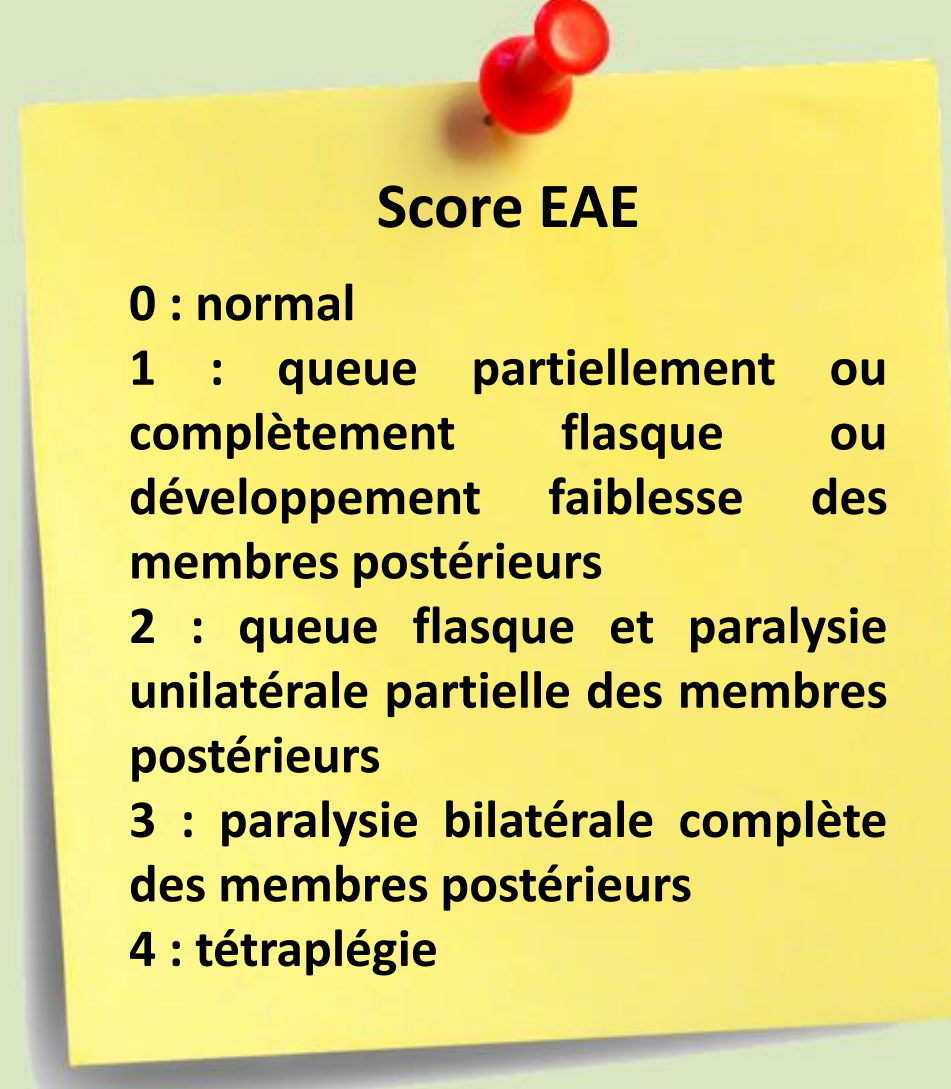
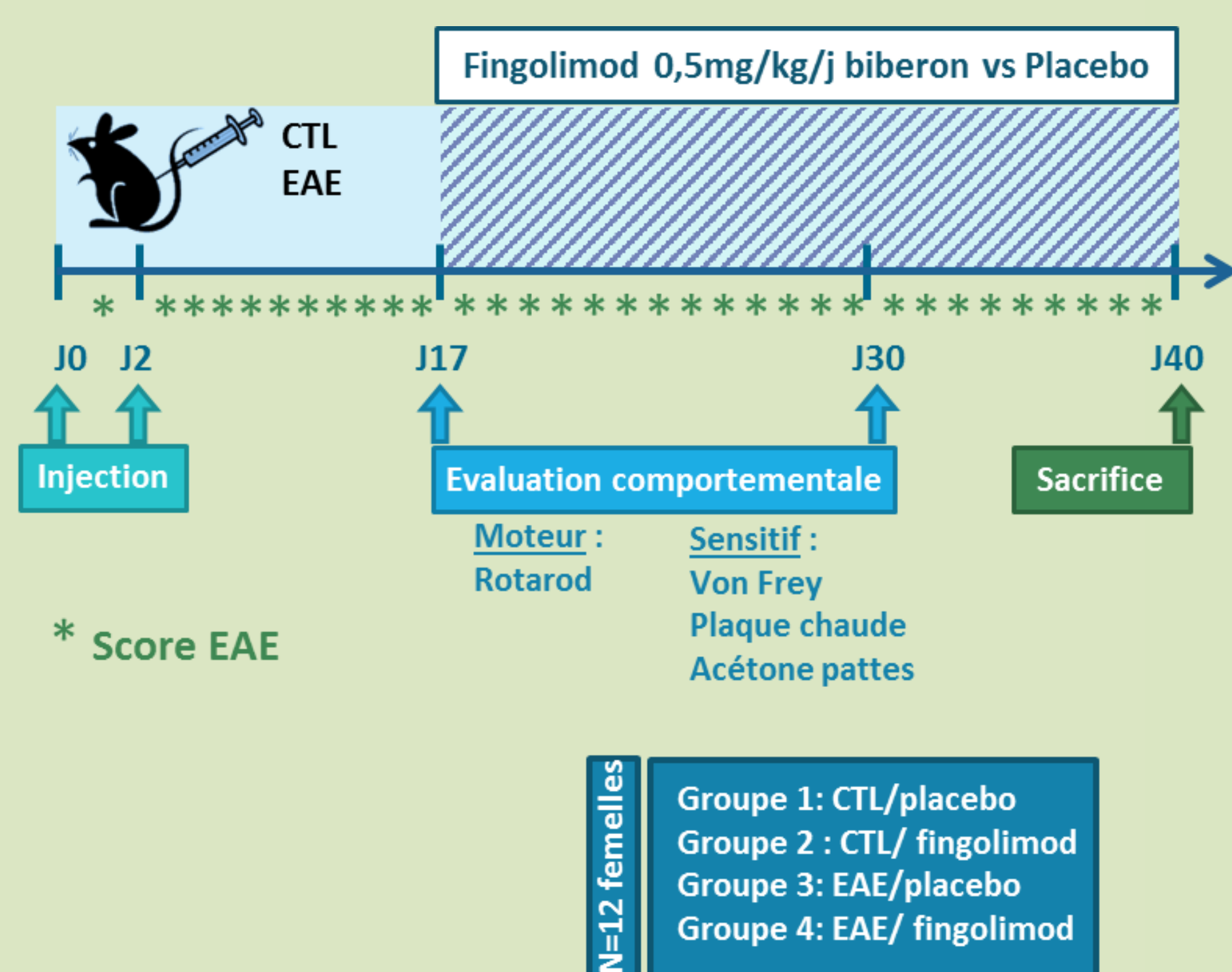
La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central qui provoque différents symptômes invalidants, dont les douleurs neuropathiques retrouvées chez 47% des patients [1]. Parmi les traitements actuels, le fingolimod, un modulateur non sélectif des récepteurs de la sphingosine 1 phosphate (S1P), améliore significativement les scores cliniques des patients atteints de SEP dite récurrente-rémittente (RR). La voie de la S1P a également été identifiée comme une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement des douleurs neuropathiques [2] et bien que les effets anti nociceptifs du fingolimod, aient déjà été démontrés dans des modèles de douleurs neuropathiques [3] aucune étude n'a été réalisée dans un modèle de SEP.

Notre objectif a donc été de caractériser l'effet du fingolimod dans un modèle récurrent-rémittent d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) présentant des symptômes de douleur neuropathique [4].

MATÉRIELS & MÉTHODES

❖ Le modèle EAE est induit chez des souris femelles C57BL/6J âgées de 4 à 6 semaines (Janvier). Les souris EAE sont immunisées avec 200µg de MOG₃₅₋₅₅, 45µg de Quil A (Sigma-Aldrich) dans 100µL de NaCl injectable. Quatre injections sous-cutanées de 25µL sont réalisées au niveau des épaules et des flancs. La solution de toxine pertussique (Sigma Aldrich) à 250ng dans 250µL de NaCl est injectée en intrapéritonéal à J0 et J2. Les souris CTL sont immunisées avec le Quil A et la toxine pertussique (J0 et J2) [4].

❖ Le fingolimod (FTY720, Cayman Chemical) a été administré dans l'eau de boisson à 0,5mg/kg/jour de l'apparition des symptômes (J17) à la fin de l'étude (J40). L'effet du traitement a été évalué sur le score clinique, la performance motrice (rotarod) ainsi que sur la sensibilité à des stimuli mécaniques (Von Frey) et thermiques (froid: test de l'acétone pattes, et chaud : test de la plaque chaude à 52°C et 56°C).



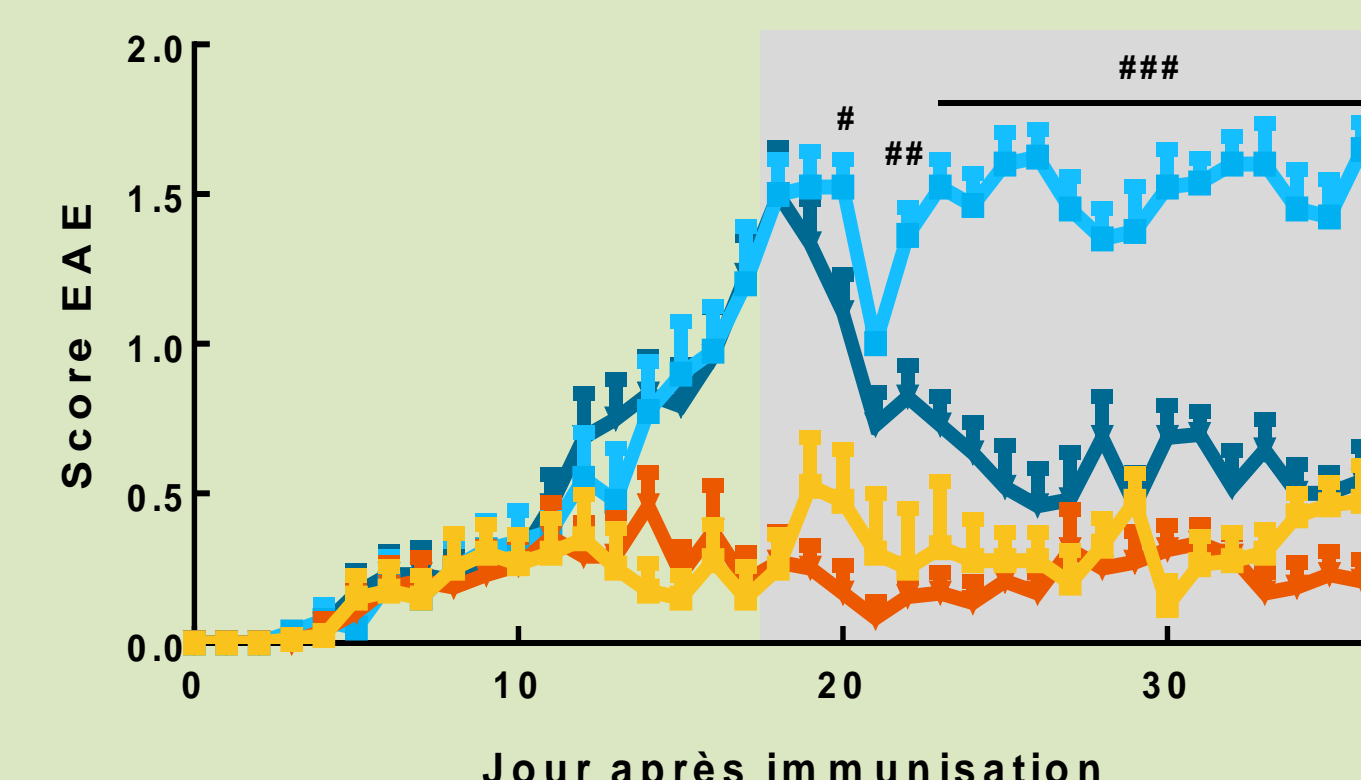
❖ Les résultats sont exprimés en moyenne ± SEM. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism™ v6. Des analyses de variance (ANOVA) 2 voies ont été effectuées, post hoc Sidak. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 vs CTL-véhicule; #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001 EAE-véhicule vs EAE-fingo

RÉSULTATS

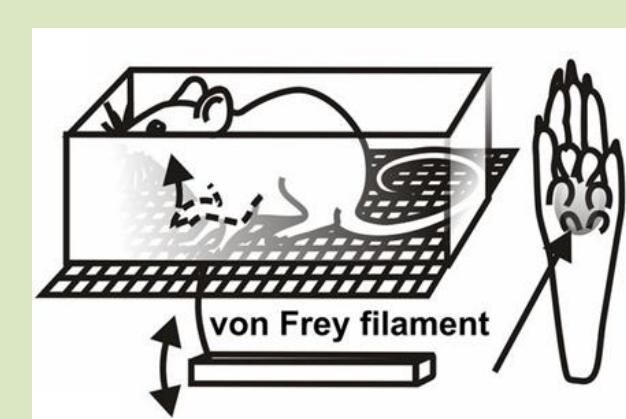
Score EAE

Le score EAE a été évalué quotidiennement en utilisant une échelle à quatre points. L'encadré gris représente la durée du traitement.

CTL + véhicule (n=10) CTL + fingo (n=12)
EAE + véhicule (n=10) EAE + fingo (n=12)

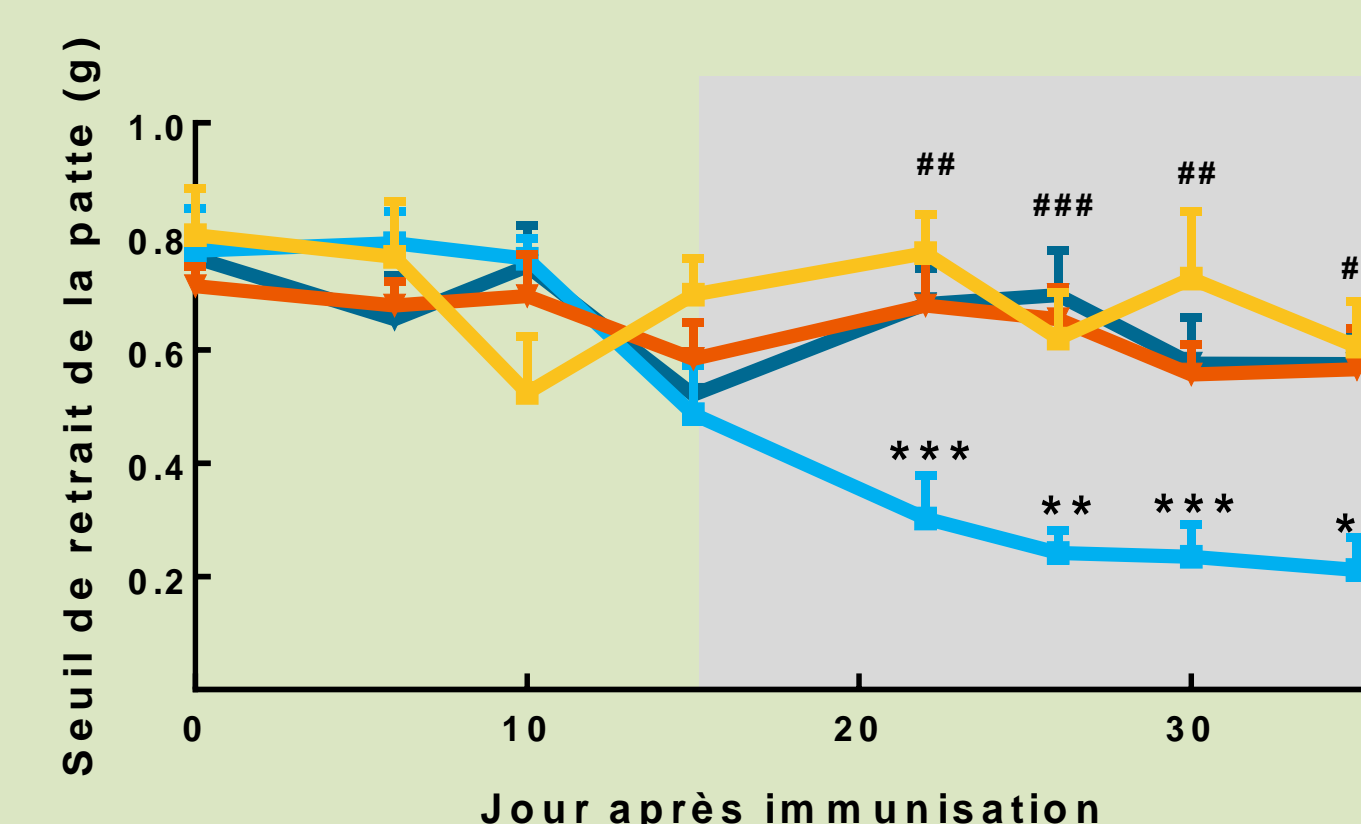


Améliore significativement les symptômes cliniques



La sensibilité mécanique a été évaluée en utilisant le test du Von Frey (set Aesthésio®, Bioseb, France) selon la méthode du up and down de Chaplan [5]. L'encadré gris représente la durée du traitement.

Sensibilité mécanique

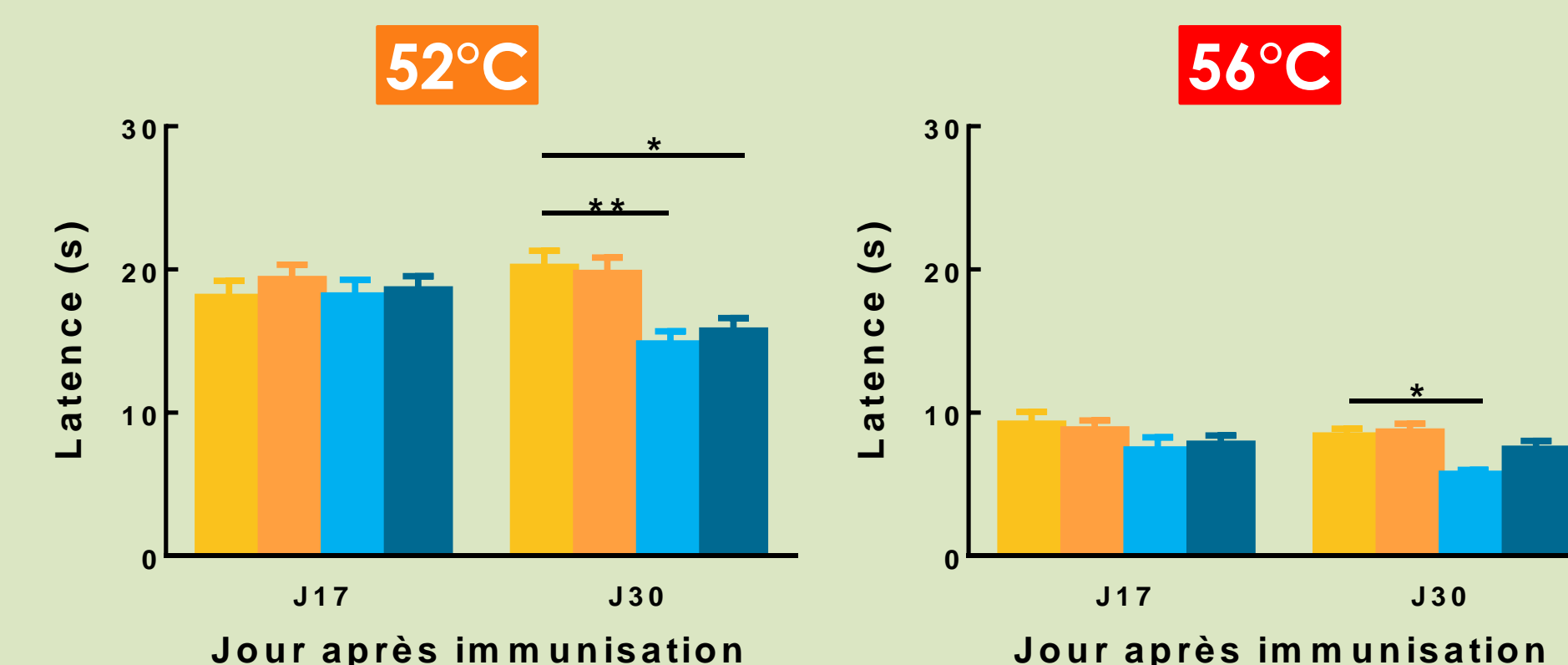


Prévient l'apparition de l'allodynie mécanique

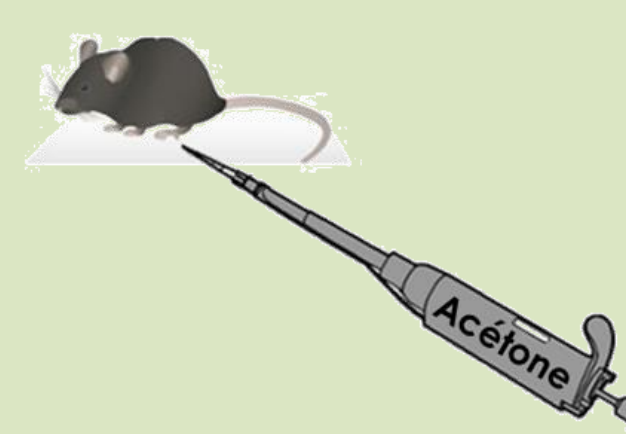


La sensibilité au chaud a été évaluée à 52°C and 56°C. La latence d'apparition du premier signe douloureux a été observée (léchage ou secousse de la patte).

Sensibilité au chaud

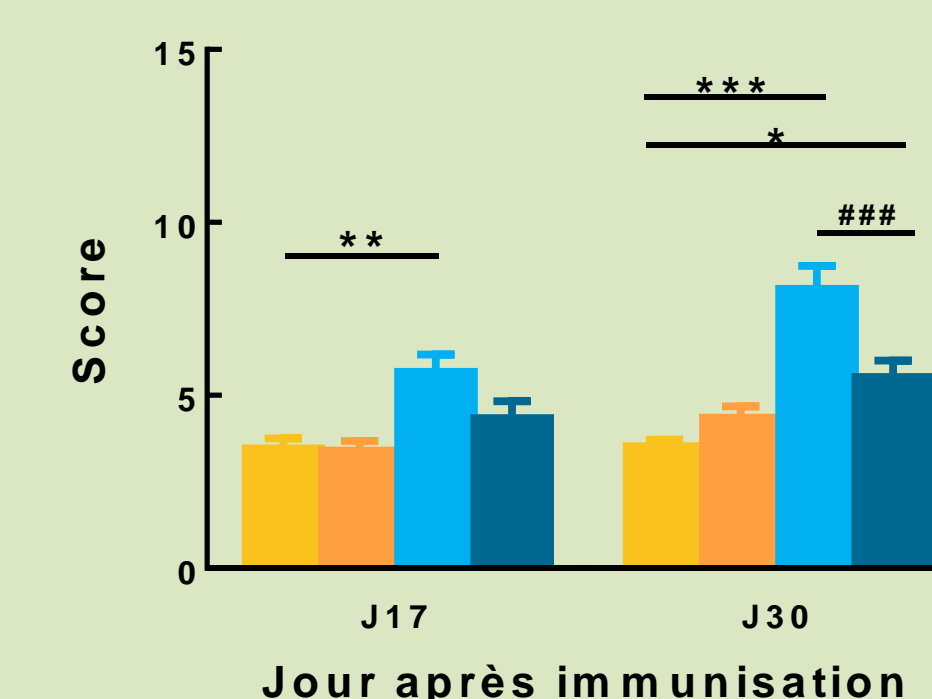


Améliore partiellement l'hypersensibilité au chaud



La sensibilité au froid a été évaluée pour chaque patte arrière en appliquant 3 fois 20µL d'acétone 90% sur la surface plantaire. Un score est attribuée pour chaque application. Ce score varie de 0 : aucune réaction à 4 : réaction exacerbée.

Sensibilité au froid



Améliore partiellement l'allodynie au froid

Motricité

La performance motrice a été évaluée en utilisant un protocole de rotarod (TSE system) avec accélération (de 4 à 40 rpm en 5 min).

	Véhicule		Fingolimod	
	CTL	EAE	CTL	EAE
Latence de chute (s)	113,7±11	120,30±11	136,35±9,3	122,63±9,4

Pas d'effet sur la motricité

CONCLUSION & PERSPECTIVES

Nous avons montré pour la première fois que le fingolimod pouvait non seulement améliorer le score clinique EAE mais également les symptômes nociceptifs. Les douleurs neuropathiques étant jusqu'à présent dénuées de traitement efficace, le fingolimod pourrait représenter le traitement de première intention, au moins pour la sous-population de patients présentant une SEP RR provoquant des douleurs neuropathiques.

Nous devons dorénavant déterminer si les effets du fingolimod sur les symptômes nociceptifs sont dépendants ou indépendants de l'effet observé sur le score EAE. Pour cela, nous comparerons les effets de ce premier traitement à ceux de traitements : curatif tardif, subchronique et aigu après administration localisée (i.e. intrathécale). Nous caractériserons également les changements cellulaires associés aux améliorations cliniques observées.

[1] Foley et al., Pain 2014

[2] Welch et al., Biochem. Pharmacol 2012

[3] Janes et al., Journal of Biological Chemistry 2014

[4] Khan et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior 2014

[5] Chaplan et al., J Neurosci Methods 1994