

La Rubrique Scientifique # 4

La douleur chez les patients NF1, des mécanismes différents appellent à un traitement nouveau

Lors de vos contacts avec d'autres patients NF1 vous pouvez vous rendre compte de la diversité des manifestations de la maladie. Il en est une qui revient pourtant souvent dans les conversations mais qui est restée négligée par la communauté: la douleur. Cela semble beaucoup moins urgent que la composante tumorale de la maladie, mais des questionnaires sur la qualité de vie des patients NF1, effectués sur divers continents, ont identifié l'intensité et la qualité de la douleur comme ayant un impact majeur sur la vie des patients.

Les patients atteints de NF1 présentent des troubles neurologiques tels que la perte sensorielle, des difficultés du sommeil, une faiblesse ou des picotements potentiellement dus à une neuropathie. En plus de ces symptômes communément décrits, les patients signalent également leur expérience de la douleur chronique, un phénomène trop peu étudié, dont la prévalence chez les patients atteints de la NF1 est précisément inconnue.



Illustration extraite du film de biohaven: <https://www.biohavenpharma.com/science-pipeline/resources/cgrps-role-migraine>

NF1: Plus que des tumeurs, une neuropathie sensorielle périphérique douloureuse.

Les quelques études faisant état de la douleur liée à NF1 montrent des données variables allant de 29% à 70% des patients souffrants de douleurs de manière chronique pouvant persister pendant des mois ou des années. Les traitements utilisés ne sont pas adaptés aux patients NF1 et se montrent même être à leur détriment, en effet une étude a montré que les opioïdes augmentent leur douleur et les autres types de médicaments anti-douleur augmentent la perception de celle-ci. Il faut donc comprendre les mécanismes spécifique à NF1 et trouver des médicaments répondant aux caractéristiques des douleurs liées à NF1. Les patients souffrent des conséquences psychologiques de la maladie entraînant de plus grands risques de dépression et d'exculsion sociale. Il existe une corrélation entre les souffrances psychologiques et le niveau des douleurs ressenties, soulignant l'importance d'une approche bio-psycho-sociale dans la compréhension de la douleur dans la population NF1.

Qu'est ce que la douleur?

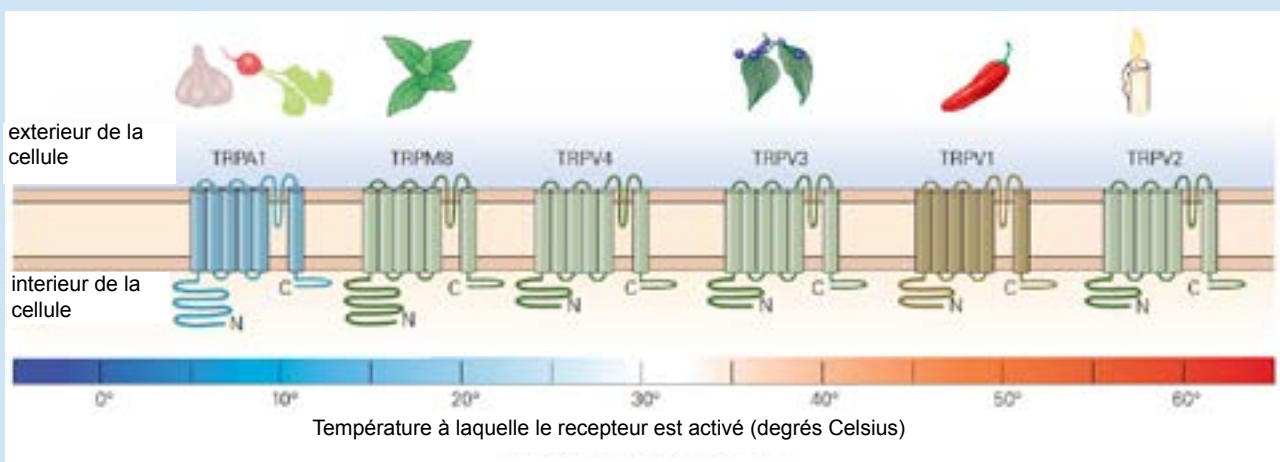
La douleur possède une importante fonction de protection, nous alertant des blessures qui nécessitent une action immédiate, elle a une qualité urgente et primitive, possédant à la fois des composantes affectives et émotionnelles. La douleur se transmet par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, appelés nocicepteurs. Des récepteurs sont des protéines situées à la surface des cellules. Ces protéines-récepteurs ont pour fonction de recevoir une information qui vient d'une autre cellule ou de l'environnement et de transmettre cette information à l'intérieur de la cellule afin que celle-ci agisse en réponse à l'information. Par exemple, lorsque vous mettez votre doigt sur une flamme, un récepteur à la chaleur va informer sa cellule que la chaleur est trop haute, la cellule va libérer une molécule pour stimuler un nerf environnant qui enverra un signal au cerveau pour retirer votre doigt de la flamme. Les récepteurs de la douleur constituent un groupe de neurones sensoriels dotés de terminaisons nerveuses spécialisées largement réparties dans la peau, les tissus profonds (y compris les muscles et les articulations) et la plupart des organes viscéraux. Ils réagissent aux lésions tissulaires ou à des stimuli potentiellement dommageables en envoyant des signaux nerveux à la moelle épinière et au cerveau pour amorcer le processus de la sensation de douleur.

Pour répondre à des types de douleurs différentes les nocicepteurs sont équipés de capteurs moléculaires spécifiques, certains détectent la chaleur ou le froid extrême et des produits chimiques nocifs, d'autres le pincement de la peau ou l'étirement excessif des muscles.

La perception de la douleur est subjective et est influencée par de nombreux facteurs. Un stimulus sensoriel identique peut susciter des réponses bien distinctes chez un même individu dans des conditions différentes.

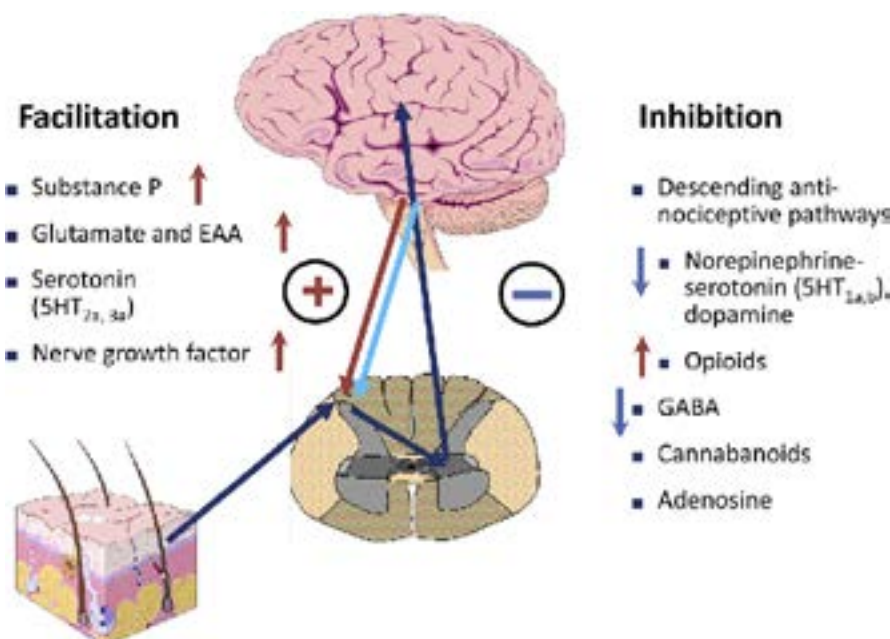
La douleur n'est pas l'expression d'un événement sensoriel mais plutôt le produit du traitement élaboré par le cerveau d'une variété de signaux.

Lorsque la douleur est ressentie, elle peut être aiguë, persistante, ou dans des cas extrêmes, chroniques. Lorsqu'un marteau frappe votre pouce, vous ressentez d'abord une douleur aiguë ("1re douleur") suivie d'une douleur accrue et parfois brûlante ("seconde douleur". Les "deux douleurs" sont transmises par des types de nerfs différents, les fibres A et les fibres C.



Exemple de nocicepteurs: les récepteurs évaluant la température. Notez que ces récepteurs peuvent également être activés par des molécules chimiques comme la menthe pour les récepteurs TRPM8, correspondant à 15°C, plus froid que les 36.5°C de votre bouche provoquera une sensation de fraîcheur; les récepteurs TRPV1 correspondant à 50°C sont aussi activés par le piment rouge et provoquent une sensation de brûlure et démangeaison lors d'une activation excessive.

Illustration adaptée de *Principle of Neuroscience 5th edition*.



Facilitation

- Substance P ↑
- Glutamate and EAA ↑
- Serotonin (5HT_{2A, 2B}) ↑
- Nerve growth factor ↑

Inhibition

- Descending anti-nociceptive pathways ↓
- Norepinephrine-serotonin (5HT_{2A, 2B}), dopamine ↓
- Opioids ↑
- GABA ↓
- Cannabinoids ↓
- Adenosine ↓

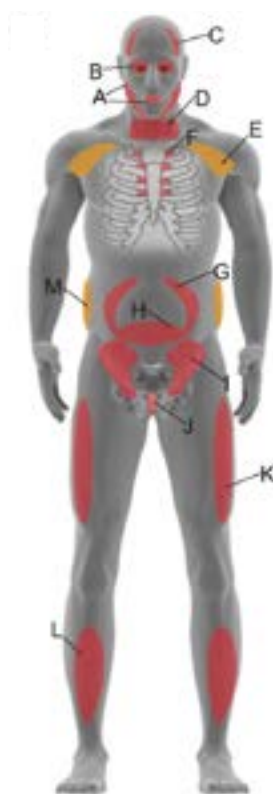
Il ya donc des "capteurs" de douleurs: les nocicepteurs présent dans la peau et les organes qui vont envoyer un signal au cerveau en passant par la moelle épinière, en empruntant cependant des chemins différents: des fibres nerveuses différentes (A et C). A cela s'ajoutent des molécules qui vont être capables de diminuer (comme la sérotonine ou le cannabis) ou augmenter l'intensité de la douleur (par exemple les molécules de l'inflammation).

La Rubrique Scientifique # 4

La douleur chez les patients NF1, des mécanismes différents appellent à un traitement nouveau

L'augmentation du message "douleur" qui arrive au cerveau peut se faire à plusieurs niveaux, en tout premier lieu, en augmentant le nombre de récepteurs à la douleur, comme si l'on augmente le nombre de personnes qui crient au feu, le message sera plus fort. Dans un deuxième temps, nous avons vu précédemment que la douleur est transmise au cerveau par les nerfs; cette transmission nerveuse est faite d'un courant électrique qui coure le long de la cellule nerveuse. Toute intervention qui augmente ce courant électrique, augmente l'intensité du signal et donc la sensation associée dans le cerveau. Donc toute molécule capable d'augmenter l'excitation des neurones conduisant la douleur va augmenter la sensation de douleur. Et enfin, le passage du signal d'un neurone à l'autre se fait au niveau de la connexion des 2 neurones (la synapse) par l'intermédiaire de messagers qui sortent de la fin d'un neurone et vont exciter le neurone suivant, ce sont des neurotransmetteurs. L'augmentation de ces neurotransmetteurs peut également provoquer l'augmentation de la douleur.

Localisation des Douleurs spécifiques de NF1



Localisation

- (A) Articulations temporo-mandibulaires et dents maxillaires
- (B) Région périorbitaire
- (C) Maux de tête et Migraine
- (D) Cou
- (E) Région mie-scapulaire
- (F) Sternum
- (G) Région abdominale
- (H) Région épigastrique
- (I) Région pelvienne
- (J) Région urétrale et périnéale
- (K) Cuisse (extérieure)
- (L) Jambe
- (M) Région lombaire

Cause

- (A) Neurofibromes plexiformes
- (B) Neurofibromes plexiformes
- (C) Hydrocéphalie
- (D) Neurofibromes plexiformes, crise d'épilepsie
- (E) Hemothorax
- (F) Déplacement des côtes et scoliose
- (G) Complications gastrointestinales
- (H) Tumeur stromale gastrointestinale
- (I) Neurofibromes plexiformes
- (J) Neurofibromes plexiformes
- (K) Neurofibromes plexiformes
- (L) Neurofibromes plexiformes
- (M) Scoliose, Neurofibromes plexiformes, tumeur maligne de la gaine nerveuse périphérique

Illustration adaptée de la publication Shreya et al., 2019 Pain Volume 160 number 5

La douleur NF1 peut se manifester dans tout le corps comme il est montré dans la figure ci-jointe. Ces douleurs sont le plus souvent associées aux tumeurs (de la gaine nerveuse, stromales gastro-intestinales ou gliomes des voies optiques) ainsi qu'aux symptômes orthopédiques tels que scoliose et pseudarthrose. Cependant d'autres sources de douleur existent, des cas de polyneuropathies (atteinte multiple des nerfs périphériques) ont été décrits, des sciatiques et très communément, des maux de tête. Il s'agit notamment de maux de tête de type tension, des maux de tête dus à l'abus d'analgésiques, mais aussi des maux de tête chroniques dont les causes sont inconnues. Mais le type le plus fréquemment décrit par les patients NF1 sont les migraines, parfois quotidiennes et extrêmement invasives pour la vie de tous les jours.

La plupart des études portent sur la localisation physique de la douleur chez les patients NF1, peu de choses ont été rapportées sur la manière dont la douleur NF1 se produit dans ces localisations, mais récemment, un certain nombre de molécules connues pour intervenir dans les mécanismes de la douleur et de l'inflammation ont été observées en plus grande quantité chez les patients NF1 que chez les autres personnes.

Il semble que les mécanismes de la douleur dépendent et diffèrent selon la cause; l'absence de neurofibromine dérègle la quantité et le type de récepteur de façon diverse d'un type de cellule à l'autre. Par exemple on observe une augmentation du nombre de récepteurs TRPA1 et TRPV1 dont nous avons parlé précédemment, dans les neurofibromes cutanés et non dans les neurofibromes plexiformes larges, provoquant douleurs et démangeaisons.

Que sait-on des mécanismes de la douleur liée à NF1?

Quelles sont ces molécules chez les patients NF1?

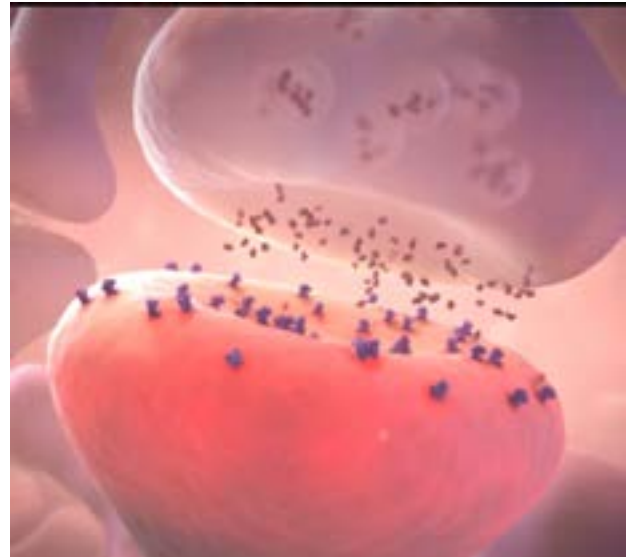
Les patients atteints de NF1 souffrent souvent de démangeaisons et de douleurs chroniques de la peau qui sont dépendantes de l'apparition manifeste de neurofibromes cutanés, voire qui les précèdent. Une étude très récente a montré que ces neurofibromes cutanés sont innervés de façon anormale, au niveau des terminaisons sensorielles des fibres C (un des types de fibre nerveuse de la douleur) et ont une prolifération des cellules de Schwann terminales associées. En tant que telles, ces terminaisons nerveuses aberrantes peuvent contribuer à la douleur chronique et aux démangeaisons chez les patients atteints de NF1.

A cette raison structurelle de la douleur (augmentation du nombre de terminaisons nerveuses), s'ajoutent la présence de récepteurs TrpA1 et TrpV1 (voir encadré sur les récepteurs du piment et de l'ail) produits en trop grande quantité et qui vont ainsi contribuer aux symptômes de démangeaison et de douleur chez les patients atteints de NF1.

Les premières études menées par le docteur Hingtgen et ses collègues ont attiré l'attention sur le rôle possible du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) dans la douleur associée à la NF1. Ils ont noté que des densités élevées de fibres contenant le CGRP sont présents dans les neurofibromes des patients. Le CGRP est un facteur clé dans l'inflammation périphérique, dans la dilatation des artères, et dans la transmission de la douleur, et est une des principales cibles pour les traitements de la migraine.

Vous pouvez regarder la vidéo en anglais <https://www.biohavenpharma.com/science-pipeline/resources/cgrps-role-migraine> pour mieux comprendre ces mécanismes.

Dans des modèles de souris reproduisant la maladie NF1, Dr. Hingtgen et ses collègues ont déterminé que NF1 est associée à une augmentation de la libération de CGRP par les neurones ainsi qu'à une excitabilité accrue des neurones qui transmettent la douleur. Ces résultats semblent logiques puisque le nombre de migraineux chez les patients NF1 est supérieur à la population générale. Une augmentation de la production de CGRP serait donc responsable mais elle n'est pas la seule.



Neurotransmetteurs relâchés pour stimuler le neurone suivant

En effet, des études plus récentes ont déterminé que d'autres facteurs sont en surproduction dans le cas d'une NF1. Nous avons vu que le signal neuronal se fait par un courant électrique. Il existe, à la surface des neurones, des canaux laissant passer des atomes électriquement chargés (des ions) qui peuvent moduler le courant électrique passant dans les neurones. Certains de ces canaux comme Nav1.7 et Nav1.8 laissent passer le sodium ce qui augmente le courant, on dit qu'ils sont hyper excitants. Il a été montré que le dérèglement des canaux Nav1.7 et Nav1.8 peut influencer de manière significative les propriétés électrogènes des neurones, entraînant une hyperexcitabilité neuronale et conduisant au développement d'états douloureux chroniques tels que les douleurs neuropathiques et inflammatoires. Dans les neurofibromes plexiformes les Nav1.7 et Nav1.8 sont en trop grande production et sont donc susceptibles de sous-tendre l'excitabilité accrue des neurones; de même que des courants de calcium de type N accrus dans les plexiformes pourraient contribuer à une libération accrue de neurotransmetteurs (les messagers entre deux neurones). Enfin, le Dr. Moutal et ses collaborateurs ont trouvé un lien unique entre la neurofibromine et la protéine CRMP2, chargée de réguler le trafic et l'activité des canaux ioniques comme CaV2.2 et NaV1.7. Normalement, la neurofibromine inhibe cette fonction de CRMP2 et diminue l'activité des canaux. La neurofibromine mutée ne le fait pas et entraîne donc une nociception, une douleur.

Quels traitements sont envisagés?

Les thérapies actuelles comprennent soit les médicaments en vente libre tels que l'ibuprofène et le paracétamol, soit en combinaison avec de médicaments prescrits sur ordonnance incluant les opioïdes, tels que la morphine, la codéine, l'hydrocodone et la Vicodine et des traitements topiques, tels que les patchs de lidocaïne. Malgré la prise d'analgésiques, les patients jugent que la douleur interfère avec leur capacité de fonctionner au quotidien.

Les recherches les plus récentes et novatrices de médicaments contre la douleur en NF1 sont en partie axées sur le développement d'agents bloqueurs des mécanismes que nous avons précédemment évoquer. Un gros effort est effectué sur les canaux ioniques augmentant le signal électrique des neurones. Une étude clinique (étude sur l'homme) est en cours utilisant la prégabaline, un dérivé de la molécule de GABA, normalement synthétisée dans le cerveau.

La prégabaline a des activités anti-convulsives, anti-épileptiques, anxiolytiques et analgésiques. Bien que le mécanisme d'action exact soit inconnu, la prégabaline se lie aux canaux calciques présynaptiques voltage-dépendants situés dans le système nerveux central. La liaison de la prégabaline empêche l'influx de calcium et la libération subséquente de divers neurotransmetteurs, dont le glutamate, la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine et la substance P; la transmission synaptique

est inhibée et l'excitabilité neuronale est diminuée. Une étude clinique est également en cours afin d'évaluer l'action d'un inhibiteur du récepteur TRPV1, le capsaïcine. Même si la découverte de certains mécanismes provoquant les douleurs liées à NF1 ouvre des portes pour de futures études cliniques, ces études sont actuellement majoritairement basées sur des médicaments visant à éliminer ou diminuer les neurofibromes plexiformes ou empêcher leur évolution en tumeur maligne.

L'absence de neurofibromine provoque une suractivation de messagers des voies AKT/mTOR et MEK responsables de nombreux symptômes observés en NF1. Les médicaments sirolimus et évérolimus, tous deux actuellement en phase II de leur étude clinique pour évaluer le ciblage des voies AKT/mTOR pour soulager la douleur NF1. Les premiers résultats sur un nombre restreint de patient sont très encourageant puisque le sirolimus a diminué à la fois l'intensité et la fréquence de la douleur. En effet, les douleurs abdominales de certains patients ou des douleurs dans les membres dues à des neurofibrome plexiformes ont cessé et n'ont pas réapparu pour une durée de 1 à 3 ans après le traitement. Ainsi, il semble que le sirolimus augmente à la fois le temps que prend la progression des neurofibromes plexiformes en tumeur maligne et améliore la douleur chez les patients atteints de NF1.

Composé	Phase clinique pour la douleur NF1	cible-mécanisme
GLA5PR GLARS-NF1, Pregabalin	Phase 3	Canaux ioniques
Everolimus	Phase 2	mTOR
Sirolimus	Phase 2	mTOR
Selumetinib	Phase 2	MEK
Trametinib	Phase 2	MEK
Mirdametinib	Phase 2	MEK
Pembrolizumab	Phase 2	PD-1
Capsaïcine	Phase 2	TRPV1
(S)-Lacosamide	Pré-clinique	CRMP2
tat-CNRP1	Pré-clinique	CRMP2-complexe NF
tat-Ct-dis	Pré-clinique	CRMP2-complexe canaux ioniques

La Rubrique Scientifique # 4

La douleur chez les patients NF1, des mécanismes différents appellent à un traitement nouveau

D'autres traitements médicamenteux potentiels pour la douleur NF1 sont les inhibiteurs de MEK, comme le selumetinib (premier médicament contre NF1 commercialisé sous le nom de Koselugo aux USA et prochainement en Europe), le trametinib et le mirdametinib, actuellement en phase 2 des essais cliniques en lien à la douleur. Les patients prenant du Koselugo ont signalé une grande diminution de la douleur et parfois une disparition de celle-ci. Le mécanisme d'action est ici essentiellement la réduction de la tumeur qui est, dans ce cas, la cause essentielle des douleurs. Cependant, ces thérapies pourraient ne pas être efficace pour un certain pourcentage de patients souffrant de douleurs non liées à des tumeurs. Actuellement, les espoirs se portent sur un nouveau modèle de mécanisme de la douleur spécifique de NF1, étudié dans les cellules et modèles animaux: le complexe neurofibromine/CRMP2, modulateur de l'activité des canaux ioniques. Le traitement des neurones de rats avec un peptide agissant sur ce complexe, le tat-CNRP1, a montré une inhibition de l'activité nociceptive et, par conséquent, présente également un potentiel traitement de la douleur liée à NF1.

L'aspect psychosociale

Comme les symptômes psychosociaux de la douleur existent inévitablement, Il est en outre important de trouver des méthodes de traitement de la douleur qui s'attaquent également à ces effets de la douleur.

Il est bien connu que la psychothérapie est importante dans la gestion de la douleur chronique. Le Dr. Martin et ses collaborateurs ont étudié les effets de la thérapie d'acceptation et d'engagement (TCA), au cours de laquelle les enfants et leurs parents se recentrent sur des relations et des activités comme la pratique des techniques de pleine conscience, telles que la respiration consciente, ou la physicalisation de la douleur et sa représentation sous une forme définie. Les ateliers pour les parents ont porté sur la façon de soutenir les enfants souffrant de douleurs liées à la NF1 et leur apprendre à faire face à leurs propres sentiments concernant les symptômes de leur enfant. Grâce à ces TCA les parents ont signalé une moindre interférence de la douleur dans la vie des enfants, et les patients ont signalé une diminution de l'intensité de la douleur dès 3 mois après la formation de l'atelier TCA.

Quelques ouvrages de techniques de pleine conscience



“Calme et attentif comme une grenouille” de Elin Snel

“Mes premières activités pour être calme et concentré” aux éditions Haut comme 3 pommes, de Madeleine Deny

“Heureux & détendu” de Marine Locatelli



“Mindfulness : la pleine conscience pour les adolescents : S'exercer à la maison... et dans la vie quotidienne” de David Dewulf

“Méditer” de Jon Kabat-Zinn
108 leçons de pleine conscience

Dr. Armelle Pindon



ger-nf@neurobromatosis.ch
www.gerneurobromatosis.ch
+41216347776

GER-NF
Chemin du Rossignol, 5
1110 Morges
Suisse