



HAL
open science

Stratégie thérapeutique des neuropathies périphériques chimio-induites

Thibaut Fayolle

► **To cite this version:**

Thibaut Fayolle. Stratégie thérapeutique des neuropathies périphériques chimio-induites. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02136528

HAL Id: dumas-02136528

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02136528>

Submitted on 28 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
FACULTE DE PHARMACIE, CLERMONT-FERRAND

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 novembre 2018

par

FAYOLLE Thibaut

Stratégie thérapeutique des neuropathies
périphériques chimio-induites

Directeur de thèse :

Dr. BALAYSSAC David, MCU-PH, Faculté de pharmacie, Université Clermont Auvergne,
CHU Gabriel Montpied, Clermont-ferrand.

Composition du jury :

Président : Pr. VENNAT Brigitte, PU, Doyenne de la faculté de pharmacie, Université
Clermont Auvergne, CHU Gabriel Montpied, Clermont-ferrand.

Membres : Dr. BALAYSSAC David, MCU-PH, Faculté de pharmacie, Université Clermont
Auvergne, CHU Gabriel Montpied, Clermont-ferrand.

Dr. CHAMBONNET Catherine, Docteur en pharmacie d'officine, Saint-
Germain-Laprade.



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
FACULTE DE PHARMACIE, CLERMONT-FERRAND

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 novembre 2018

par

FAYOLLE Thibaut

Stratégie thérapeutique des neuropathies
périphériques chimio-induites

Directeur de thèse :

Dr. BALAYSSAC David, MCU-PH, Faculté de pharmacie, Université Clermont Auvergne, CHU Gabriel Montpied, Clermont-ferrand.

Composition du jury :

Président : Pr. VENNAT Brigitte, PU, Doyenne de la faculté de pharmacie, Université Clermont Auvergne, CHU Gabriel Montpied, Clermont-ferrand.

Membres : Dr. BALAYSSAC David, MCU-PH, Faculté de pharmacie, Université Clermont Auvergne, CHU Gabriel Montpied, Clermont-ferrand.

Dr. CHAMBONNET Catherine, Docteur en pharmacie d'officine, Saint-Germain-Laprade.

Remerciements :

A MONSIEUR BALAYSSAC DAVID

Qui a encadré ce travail. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre professionnalisme qui sont autant d'atouts à la réussite de cet ouvrage. Ce fut un réel plaisir de travailler ensemble.

A MADAME VENNAT BRIGITTE

Qui me fait le plaisir de présider ma thèse. Je suis très honoré de votre présence.

A MADAME CHAMBONNET CATHERINE

Merci pour avoir accepté de juger mon travail, mais surtout je vous suis extrêmement reconnaissant pour la confiance que vous m'accordez au quotidien au sein de votre superbe équipe.

A MES PARENTS

Un grand merci de m'avoir soutenu durant ces longues années d'étude, d'avoir trouvé les mots justes face à la difficulté. C'est grâce à vous, si aujourd'hui, je peux exercer un métier honorable. Je vous aime.

A MA FAMILLE

Grosse pensée pour mon frère, ma belle-sœur, ma nièce, oncles, tantes, cousins et cousines. Merci à toi Laetitia, correctrice officielle des fautes d'orthographe. Tu as pris du temps pour relire ce travail et je t'en remercie.

A TOUS MES AMIS

Et surtout à la « bande de chaspu »: Ju, Margot, Pw, Geo, Choin, Franxou, Lulu, Xav, Anto, Lydie, Helder, Marie, Sissou et les deux petites nouvelles recrues au sein de ce groupe, Lycia et Léonis que j'embrasse fort. Vous mes amis de longue date avec qui je ne compte plus le nombre de franches rigolades, de délires en tout genre, et tous ces moments inoubliables passés à vos côtés resteront gravés dans ma mémoire. Avec vous la vie est plus folle, et c'est chouette.

Une grosse pensée à toi Ludivine, pour ton aide précieuse dans la rédaction de cette thèse. Ton œil d'experte m'a grandement aidé et je t'en remercie du fond du coeur.

Résumé :

Les CIPN induites par les sels de platine, les taxanes, les alcaloïdes de la pervenche, le bortézomib, la thalidomide et l'éribuline sont un frein à leur utilisation. En effet, ces effets indésirables, les plus souvent dose-dépendants et dose-limitants contraignent les cliniciens à diminuer la dose voir à stopper prématurément le traitement, compromettant ainsi les chances de guérison du patient. Le tableau clinique des CIPN, regroupe des symptômes sensoriels accompagnés ou non de symptômes moteurs et/ou autonomes pouvant être graves et invalidants. Les modalités d'apparition des CIPN sont aussi bien aiguë (oxaliplatine et paclitaxel) que chronique, et les symptômes cliniques peuvent devenir irréversibles.

De nombreux traitements préventifs et curatifs ont été testés dans cette indication, avec plus ou moins de succès. En préventif, les premiers résultats de la venlafaxine sont encourageants et nécessitent des études complémentaires, en curatif, la duloxétine a fait preuve de son efficacité dans le traitement des CIPN en réduisant notamment les symptômes sensoriels et les douleurs neuropathiques. Enfin, de nombreuses études cliniques testent l'efficacité de nouvelles molécules en vue de compléter et d'améliorer l'arsenal thérapeutique qui s'offre actuellement aux cliniciens pour soulager les patients atteints de CIPN.

Cet ouvrage, fait le point sur l'ensemble des différents traitements existants et à l'étude, tout en s'appuyant sur les recommandations de L'ASCO.

Mots-clés :

Neuropathie, paresthésie, dysesthésie, allodynie, ASCO, traitement curatif, traitement préventif.

Sommaire

Liste des figures et tableaux	10
Abréviations	12
INTRODUCTION.....	15
Partie 1 : Chimiothérapies responsables de neuropathies périphériques.....	17
1. Sels de platine.....	17
1.1. Cisplatine.....	18
1.1.1. Indications	18
1.1.2. Effets indésirables	18
1.1.3. Pharmacologie du cisplatine.....	20
1.1.4. Physiopathologie des CIPN induites par le cisplatine.....	21
1.1.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le cisplatine.....	23
1.2. Carboplatine	24
1.2.1 Indications	24
1.2.2. Effets indésirables	25
1.2.3. Pharmacologie du carboplatine	26
1.2.4. Physiopathologie des CIPN induites par le carboplatine	26
1.2.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le carboplatine	26
1.3. Oxaliplatine	27
1.3.1. Indications	27
1.3.2. Effets indésirables	28
1.3.3. Pharmacologie de l'oxaliplatine.....	28
1.3.4. Physiopathologie des CIPN induites par l'oxaliplatine.....	29
1.3.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par l'oxaliplatine.....	29
2. Taxanes.....	31
2.1. Paclitaxel	31
2.1.1. Indications	31
2.1.2. Effets indésirables	32
2.1.3. Pharmacologie du paclitaxel	34
2.1.4. Physiopathologie des CIPN induites par le paclitaxel	35
2.1.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le paclitaxel	38
2.2 Docétaxel.....	39
2.2.1 Indications	39
2.2.2 Effets indésirables	40

2.2.3. Pharmacologie du docétaxel.....	40
2.2.4. Physiopathologie des CIPN induites par le docétaxel.....	40
2.2.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le docétaxel.....	40
3. Alcaloïdes de la pervenche : vincristine	41
3.1. Indications cliniques.....	42
3.2. Effets indésirables	43
3.3. Pharmacologie de la vincristine	43
3.4. Physiopathologie des CIPN induites par la vincristine	44
3.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par la vincristine	47
4. Bortézomib	49
4.1. Indications cliniques.....	49
4.2. Effets indésirables	50
4.3. Pharmacologie du bortézomib.....	51
4.4. Physiopathologie des CIPN induites par le bortézomib.....	52
4.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le bortézomib.....	53
5. Thalidomide.....	56
5.1. Indications cliniques.....	56
5.2. Effets indésirables (94).....	57
5.3. Pharmacologie de la thalidomide	59
5.4. Physiopathologie des CIPN induites par la thalidomide.....	60
5.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par la thalidomide.....	60
6. Eribuline	62
6.1. Indications cliniques.....	63
6.2. Effets indésirables	63
6.3. Pharmacologie de l'éribuline.....	64
6.4. Physiopathologie des CIPN induites par l'éribuline	65
6.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par l'éribuline	65
Partie 2: Traitement des CIPN.....	68
1° Traitement préventif.....	69
1.1. Vitamines, minéraux et compléments alimentaires.....	69
1.1.1. Acétyl-L-carnitine (ALC).....	69
1.1.2. Glutathion (GSH)	70
1.1.3. N-acétyl cystéine (NAC)	71
1.1.4. Vitamine E (Vit E)	72
1.1.5. Org 2766	73
1.1.6. Glutamate et glutamine.....	74
1.1.7. Acides-gras oméga 3 (ω 3)	76

1.1.8.	Acide tout trans rétinoïque (ATRA)	78
1.1.9.	Goshajinkigan (GJG).....	78
1.1.10.	Calcium et Magnésium (Ca/Mg)	80
1.2.	Chimioprotecteurs	81
1.2.1.	Amifostine	81
1.2.2.	rhuLIF.....	82
1.3.	Anticonvulsivants	83
1.3.1.	Carbamazépine et Oxcarbazépine	83
1.3.2.	Gabapentine et Prégabaline	84
1.4.	Antidépresseurs	86
1.2.1.	Amitriptyline	86
1.2.2.	Venlafaxine.....	87
2	Traitement curatif.....	90
2.1.	Antidépresseurs	90
2.1.1.	Duloxétine	90
2.1.2.	Amitriptyline et nortriptyline	94
2.2.	Anticonvulsivants	96
2.2.1.	Gabapentine et prégabaline	96
2.2.2.	Lamotrigine	97
2.3.	Gel topique de baclofène, amitriptyline et kétamine.....	98
Partie 3: Discussion/Conclusion.....		101
Références		107
SERMENT DE GALIEN		119

Liste des figures et tableaux

Figure 1: structure chimique des sels de platine.	17
Figure 2: mécanisme d'action du cisplatine.....	20
Figure 3: physiopathologie des CIPN induites par le cisplatine et l'oxaliplatine.....	23
Figure 4 : structure chimique du paclitaxel et docétaxel.....	31
Figure 5: mécanisme d'action des taxanes et des autres agents inhibiteurs des microtubules.	34
Figure 6: physiopathologie des CIPN induites par le paclitaxel.	37
Figure 7: structure chimique des alcaloïdes de la pervenche.	42
Figure 8: physiopathologie des CIPN induites par la vincristine.	46
Figure 9: structure chimique de la thalidomide et de ses analogues.	56
Figure 10: structure chimique de l'éribuline et de son précurseur.....	62
Figure 11: sites de fixation de l'éribuline et des autres agents inhibiteurs des microtubules. ..	64
Figure 12: ALC aggrave les CIPN induites par les taxanes au bout de 24 semaines de traitement préventif.	70
Figure 13: intérêt potentiel d'une supplémentation en $\omega 3$ dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine.	77
Figure 14: impact d'une supplémentation en GJG dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine.....	79
Figure 15: efficacité de la prégabaline sur les symptômes d'engourdissement dans les mains et les pieds au cours des CIPN induites par le paclitaxel.....	86
Figure 16: efficacité de la venlafaxine dans la prévention des symptômes associés aux CIPN induites par les taxanes et les sels de platine.....	89
Figure 17: bénéfice de la duloxétine dans le traitement curatif des douleurs des CIPN induites par les taxanes et les sels de platine.	91
Figure 18: bénéfice de la duloxétine dans le traitement curatif des symptômes d'engourdissement lors des CIPN induites par l'oxaliplatine, le paclitaxel, la vincristine et le bortézomib.....	93
Figure 19: intérêt du nabiximols dans le traitement des CIPN induites par le paclitaxel, la vincristine et le cisplatine.	103
Tableau 1: prise en charge des CIPN induites par le bortézomib et la thalidomide.....	55
Tableau 2: caractéristiques des CIPN en fonction des différents antinéoplasiques.....	67

Tableau 3: synthèse de la prise en charge préventive et curative des CIPN selon les recommandations de l'ASCO.....	100
--	-----

Abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile

5-HT : 5-hydroxytryptamine ou sérotonine

ACTH : *Adreno Cortico Trophic Hormone* ou hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALC : Acétyl-L-carnitine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ATRA : Acide tout trans rétinoïque

AUC : Area Under Curve ou aire sous la courbe

AVK : antivitamine K

Ca/Mg : Calcium/Magnésium

CBD : cannabidiol

CGRP : *Calcitonin Gene Related Neuropeptide*

CIPN : *chemotherapy induced peripheral neuropathy* ou neuropathie périphérique chimio-induite

COX : cyclo-oxygénase

DACH : 1,2-Diaminocyclohexane

DHA : acide docosahexaénoïque

DRG : *Dorsal Root Ganglion* ou ganglion de la racine dorsale

EPA : acide eicosapentaénoïque

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FDA : Food and Drug Administration

GABA : *Gamma Amino Butyric Acid*

G-CSF : *Granulocte-Colony Stimulating Factor*

GJG : Goshajinkigan

GM-CSF : *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

GSH : Glutathion

GTP : guanosine triphosphate

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

IL : Interleukine

IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

IV : Intraveineuse

NAC : N-acétylcystéine

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NF- κ B : *Nuclear Factor-kappa B*

NGF : *Nerve Growth Factor*

NK : *Natural Killer*

PAPS : *Paclitaxel Acute Pain Syndrome*

PGE : prostaglandine

RAR : récepteurs aux rétinoïdes

ROS : *Reactive Oxygen Species*

THC : δ -9 tetrahydrocannabinol

TLR : *Toll Like Receptor*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

TRPA : *Transient Receptor Potential Ankyrin*

TRPM : *Transient Receptor Potential Melastin*

TRPV : *Transient Receptor Potential Vanilloid*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Vit E : Vitamine E

ω 3 : Acides-gras oméga 3

INTRODUCTION

De nombreux progrès ont été réalisés dans le diagnostic et le traitement des cancers, en conséquence, la qualité de vie à long terme chez ces patients ayant survécu au cancer est un enjeu majeur en oncologie. Le développement de nombreux anticancéreux a permis d'augmenter l'espérance de vie chez les patients atteints de pathologies tumorales, notamment le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer des testicules et les hémopathies (1).

D'après les chiffres du dernier rapport de 2017 de l'institut National du Cancer, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine en 2017 est estimé à 399 626 (214 021 hommes et 185 605 femmes). Chez l'homme, les trois tumeurs solides les plus fréquentes sont celles de la prostate (48 427 nouveaux cas en 2013), du poumon (32 260) et les tumeurs colorectales (24 035). Chez la femme, le cancer du sein reste de loin le plus fréquent (58 968), suivi du cancer colorectal (20 837) et du cancer du poumon (16 849). Pour la tranche d'âge 0-14 ans, les principales localisations de cancer sont : les leucémies (29%), les tumeurs du système nerveux central (25%) et les lymphomes (10%). Le nombre de décès par cancer en 2017 en France est estimé à 150 303 décès (84 100 hommes et 66 203 femmes). Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer chez l'homme (20 815 décès) loin devant le cancer colorectal et le cancer de la prostate. Chez la femme, le cancer du sein (11 883 décès) se situe au premier rang, suivi de près par le cancer du poumon et le cancer colorectal. Le taux d'incidence « tous cancers » sur la période 2005-2012 diminue chez l'homme (-1,2%) et tend à se stabiliser chez la femme (+0,2%). Le taux de mortalité par cancer, quant à lui, baisse depuis 1980 (baisse de 1,5% par an et 1% par an chez l'homme et la femme respectivement), bien qu'il reste toujours plus élevé chez l'homme que chez la femme. En termes de prévalence totale, notons que le nombre de personnes de 15 ans et plus en vie en 2008 et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de 3 millions (soit 6,4% de la population masculine de plus de 15 ans et 5,3% de la population féminine correspondante). Enfin, soulignons qu'en France plus de 50 000 patients ont été inclus dans des essais cliniques en 2016 et que près de 163 millions d'euros ont été alloués à la recherche contre le cancer en 2016 (2).

Ainsi, de nombreux traitements antinéoplasiques ont été développés afin de permettre une prise en charge des patients atteints de cancer la plus efficace possible. En revanche, ces traitements cytotoxiques ne sont pas dénués d'effets indésirables. Bien que de nombreuses thérapies efficaces soient proposées dans le cadre de la prise en charge des effets

indésirables hématologiques, gastro-intestinaux, rénaux, etc, le traitement des neuropathies périphériques chimio-induite (CIPN) reste un problème majeur en oncologie médicale, affectant à court et long terme la qualité de vie des patients (1).

Les CIPN sont considérées comme étant le deuxième facteur limitant après les complications hématologiques. De nombreux anticancéreux tels que les sels de platine (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine), les poisons du fuseau (taxanes et alcaloïdes de la pervenche), le bortézomib, la thalidomide et l'éribuline sont responsables d'une atteinte du système nerveux périphérique. Les patients atteints de CIPN présentent, à des degrés différents suivant les molécules utilisées, des symptômes :

- Principalement sensoriels : paresthésie et dysesthésie (fourmillement, engourdissement, picotement le plus souvent au niveau des pieds et des mains), allodynie avec hyperalgie mécanique et thermique, ataxie, trouble de la motricité fine.

- Associés ou non à des troubles moteurs (troubles de la marche, fatigue musculaire, crampes musculaires, fasciculations).

- Plus rarement, des troubles du système sympathique sont retrouvés (hypotension orthostatique, hypersudation, sécheresse oculaire, troubles du transit, incontinence, troubles sexuels) (3,4).

L'efficacité discutable des traitements analgésiques/antineuropathiques actuels conduit inévitablement à une réduction de dose, à un changement par un anticancéreux moins neurotoxique voire à l'arrêt de toute thérapeutique, mettant en jeu le pronostic de guérison. Une récente méta-analyse sur 4 000 patients traités par chimiothérapie montre que 68% des patients traités par chimiothérapie développent des symptômes de CIPN au cours du 1er mois de traitement, à 3 mois 60% des patients présentent encore ces symptômes et 30% à 6 mois (5,6).

Actuellement, de nombreux traitements préventifs et curatifs ont été testés chez des patients atteints de CIPN ou prenant un traitement responsable de CIPN, avec une efficacité variable suivant les molécules en question. Mais de nouvelles perspectives thérapeutiques sont à l'essai.

L'objectif de ce travail de thèse est de faire un point sur les traitements analgésiques/antineuropathiques existants et à l'étude, en s'appuyant notamment sur la méta-analyse de l'ASCO (*American society of Clinical Oncology*) (7).

Partie 1 : Chimiothérapies responsables de neuropathies périphériques

1. Sels de platine

Ce sont des agents antinéoplasiques de la famille des alkylants. Cette classe d'agents anticancéreux comprend trois molécules : le cisplatine (CISPLATYL[®]), le carboplatine (PARAPLATINE[®]) et l'oxaliplatine (ELOXATINE[®]) (figure 1). Le composé le plus ancien est le cisplatine, également appelé cis-diaminedichloroplatine(II) qui est utilisé depuis 1970, mais l'utilisation des sels de platine, seule ou combinée est encore largement d'actualité en oncologie médicale.

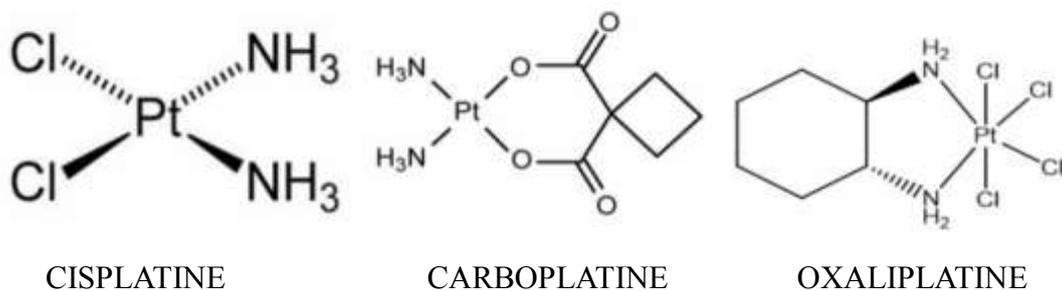


Figure 1: structure chimique des sels de platine (8).

Les CIPN induites par ces molécules représentent le principal facteur limitant leur utilisation. Selon les groupements entourant l'atome de platine dans ces composés, les symptômes et la sévérité des CIPN seront différents.

Cette neurotoxicité s'explique par le fait que les ganglions spinaux de la racine dorsale (DRG, *Dorsal Root Ganglion*), non protégés par la barrière hémato-encéphalique, sont la cible des sels de platine (6,9). Cette atteinte des neurones sensoriels des DRG est à l'origine d'une neuropathie sensorielle caractérisée par une paresthésie distale évoluant vers une perte de la proprioception, aréflexie et ataxie sensorielle. Selon les composés, des symptômes de douleurs neuropathiques peuvent apparaître (1).

Leurs indications cliniques sont variées et entrent dans le traitement de nombreux cancers solides dont le pronostic vital s'est considérablement amélioré depuis l'introduction de cette classe pharmaceutique.

1.1. Cisplatine

1.1.1. Indications

Il s'agit du chef de file des sels de platine. Les indications thérapeutiques pour le cisplatine sont nombreuses, il est utilisé (seul ou en combinaison) en première ou seconde ligne dans le traitement de plusieurs tumeurs solides : poumon, testicule, ovaire, col de l'utérus, sphère ORL, œsophage, estomac, côlon, pancréas, mélanome, sein, prostate, mésothéliome, léiomyosarcome (10). Il est également efficace dans le traitement du myélome multiple (1) et le lymphome non-Hodgkinien réfractaire (8). C'est la molécule de choix dans le traitement du cancer avancé du testicule avec un taux d'efficacité atteignant 80% (11).

1.1.2. Effets indésirables

Les effets indésirables de cette molécule sont nombreux, le cisplatine étant considéré comme le plus toxique des sels de platine. Nous retiendrons pour cette molécule :

- Néphrotoxicité : dose-dépendante et dose-limitante apparaissant à partir de 100 mg/m²/cure ou jour. Un pic plasmatique > 6µg/mL est également un facteur de risque de néphrotoxicité induite par le cisplatine. Il s'agit de l'effet indésirable le plus sévère pouvant conduire à une insuffisance rénale irréversible. Des lésions rénales dégénératives sont également possibles, elles apparaissent dans un premier temps au niveau du tube contourné proximal (11,12). Différentes mesures préventives permettent de diminuer le risque d'atteintes rénales : hyperhydratation avant, pendant et après une perfusion de cisplatine, augmentation du temps de perfusion (au moins 6h), fractionnement des doses administrées, chronomodulation (perfusion le soir), agent néphroprotecteur tel que l'amifostine à la dose de 910 mg/m² (13). Cette atteinte rénale est d'autant plus importante chez les patients ayant déjà reçu du cisplatine au cours de leur vie ou lorsque le patient présente une altération préexistante de sa fonction rénale (12).

- Troubles neurosensoriels : ototoxicité chez 31% des patients traités par injection intraveineuse (IV) de cisplatine à la dose de 50 mg/m², avec présence d'acouphènes et perte d'audition dans les hautes fréquences. Des troubles irréversibles peuvent apparaître après injection unique de 150 mg de cisplatine ou lorsque la dose cumulée en cisplatine est élevée. D'autres facteurs de risque d'ototoxicité sont retrouvés tel que l'âge précoce, les antécédents d'irradiation crânienne, une altération rénale préexistante, une altération de l'oreille interne

ainsi que l'utilisation concomitante d'autres agents cytotoxiques tels que les aminosides (12,14).

Des troubles visuels incluant une névrite optique, une névrite rétrobulbaire et le risque d'un œdème papillaire sont possibles. Enfin il existe un risque de toxicité rétinienne en cas de fortes doses (>200 mg/m² pendant plus de 5 jours), incluant l'apparition d'une vision floue et une altération de la perception des couleurs pouvant persister plusieurs mois (12,15).

- Troubles hématologiques : avec notamment pour le cisplatine un risque d'anémie sévère (baisse du taux d'hémoglobine >3 g/dl) pouvant nécessiter un traitement par érythropoïétine ou par transfusion sanguine. Comme pour les autres sels de platine, un risque de thrombocytopénie et leucopénie modéré et transitoire sont retrouvés(12).

- Troubles gastro-intestinaux : le cisplatine exerce un puissant effet émétogène chez plus de 90% des patients traités par cet anticancéreux. Ces nausées et vomissements peuvent avoir lieu dans les 24h qui suivent l'administration du cisplatine (épisode aigu) mais ils peuvent également persister sur plusieurs jours (épisode différé). La mise en place d'un traitement préventif anti-émétique (glucocorticoïde + sétron + aprepitant) réduit considérablement le risque de vomissement, améliorant ainsi la tolérance du cisplatine (11,12). L'administration le soir diminue également les troubles gastro-intestinaux chez le patient traité par le cisplatine (16).

- Hépatotoxicité : le cisplatine entraîne une augmentation des transaminases, des enzymes hépatiques et de la bilirubine. Cette hépatotoxicité est due au stress oxydatif par suite d'un déficit en glutathion réduit (8).

- Troubles cardiaques : des cas d'arythmie, de myocardite et de cardiomyopathie congestive pouvant aboutir à un arrêt cardiaque (8) sont décrits. De plus une bradycardie sinusale asymptomatique peut être observée 30 minutes à 2h après une perfusion de cisplatine (12).

- Effets indésirables immunologiques : choc anaphylactique, asthme, urticaire peuvent apparaître après injection de cisplatine. Ces réactions allergiques parfois graves peuvent s'accompagner de dyspnée, rash cutané, crampes abdominales et diarrhée (12).

- Effets indésirables à long terme : génotoxicité avec risque de leucémie secondaire chez 28% des patients traités pour un cancer de l'ovaire par une chimiothérapie contenant un sel de

platine (17).

Il a également été prouvé qu'une exposition à des doses cumulées de cisplatine augmente le risque d'infertilité masculine par atteinte des cellules de Leydig (18). Enfin, le cisplatine est tératogène chez la souris et le rat après passage placentaire, les sels de platine doivent donc être utilisés chez la femme enceinte en derniers recours (12).

- Neurotoxicité : le cisplatine est responsable de CIPN principalement sensorielle dont nous en décrivons la physiopathologie et la clinique plus loin.

1.1.3. Pharmacologie du cisplatine

L'activité anticancéreuse du cisplatine, s'explique par la formation d'adduits à l'ADN (Acide DesoxyriboNucléique). Une fois que le cisplatine a pénétré dans la cellule cancéreuse, il se forme un adduit monofonctionnel (=aqua complexe électrophile) par échange d'un atome de chlore avec une molécule d'eau. Cet adduit monofonctionnel se fixe sur le grand sillon en position N7 d'une guanine (position la plus nucléophile). Il y a ensuite formation d'un adduit bifonctionnel par échange du second atome de chlore avec une molécule d'eau, et formation de ponts intrabrinns et interbrinns entre deux guanines ou entre une guanine et une adénosine adjacente, altérant la structure tertiaire de l'ADN (12,19). S'en suit une perturbation du cycle cellulaire avec arrêt de la réplication et de la transcription de l'ADN à l'origine de la cytotoxicité et au final mort cellulaire par induction de l'apoptose (20,21) (figure 2).

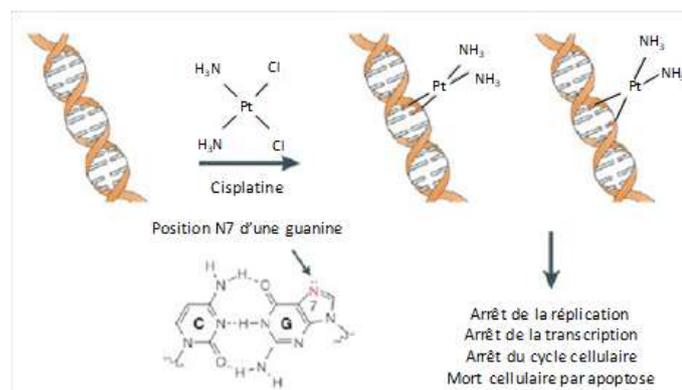


Figure 2: mécanisme d'action du cisplatine.

Le cisplatine, agent antinéoplasique de la famille des alkylants, se fixe à l'ADN après formation d'un adduit monofonctionnel (en position N7 d'une guanine) puis bifonctionnel. Des ponts intrabrinns et interbrinns sont alors créés entre deux guanines ou entre une guanine et une adénosine adjacente. Un arrêt de la réplication et de la duplication de l'ADN s'en suit, aboutissant à l'arrêt du cycle cellulaire et mort cellulaire par apoptose (22).

1.1.4. Physiopathologie des CIPN induites par le cisplatine

La physiopathologie des CIPN induites par le cisplatine est complexe et multifactorielle. Tous les sels de platine ont une grande affinité pour l'ADN des cellules des DRG dont ces dernières représentent la cible principale (1,10,23). La neurotoxicité exercée par cette classe d'anticancéreux s'explique en partie par leur capacité d'alkylation à l'ADN altérant ainsi sa structure tertiaire (6,24). De plus, le taux d'adduit à l'ADN est corrélé avec l'intensité de la neurotoxicité périphérique (1,25) et lorsque ce taux dépasse les capacités de réparation de l'ADN, les mécanismes d'apoptose entrent en jeu par activation de la protéine p53, voie d'activation principale du phénomène d'apoptose (1,10). Sur le plan morphologique, le cisplatine est responsable d'une atteinte du nucléosome des DRG chez l'Homme, puisqu'on observe une atrophie cellulaire dose-dépendante sans perte neuronale (3,10). Le cisplatine provoque également une désorganisation des ribosomes qui se traduit par une atteinte de la synthèse protéique et conduisant à une altération du métabolisme cellulaire. (1). Une atteinte mitochondriale avec inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN mitochondriale est observée, avec anomalie morphologique et destruction des mitochondries au sein des cellules des DRG (26). Cette atteinte mitochondriale provoque également une synthèse protéique anormale et un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire (5). Ainsi le cisplatine entraîne une défaillance énergétique cellulaire progressive, et cette atteinte de l'ADN mitochondriale pourrait expliquer la neurotoxicité persistante du cisplatine après l'arrêt du traitement (=effet « *coasting* ») (1). Au final, le cisplatine est responsable d'une véritable perturbation de l'homéostasie cellulaire au sein des neurones des DRG.

Le cisplatine est également générateur de stress oxydatif par production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS, *Reactive Oxygen Species*) tel que l'anion superoxyde provoquant une peroxydation lipidique, réduisant le taux de glutathion peroxydase et l'activité des catalases (1). Ce stress oxydatif induit d'importantes altérations sur les cellules du système nerveux périphérique, et notamment sur les neurones des DRG, et participe à l'altération des fonctions mitochondriales et à l'activation des voies intrinsèque et extrinsèque de l'apoptose (5). Ce stress oxydatif provoqué par la libération de ROS augmente la production de cytokine pro-inflammatoire tel que TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*) (3)

Le cisplatine agit également sur de nombreux récepteurs en augmentant leur synthèse *via* une up-régulation de leur ARN (Acide RiboNucléique) messenger. Les principaux récepteurs sont TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) et TRPA1 (*Transient Receptor Potential Ankyrin 1*). Il s'agit de thermorécepteur et mécanorécepteur impliqués dans l'hyperalgie thermique et l'allodynie mécanique retrouvés en clinique (1,5,10).

Des études immunohistochimiques montrent que le cisplatine induit une libération de neuropeptides au niveau de la moelle épinière et des DRG après activation des TRPV, ces neuropeptides telle que la substance P et la CGRP (*Calcitonin Gene Related Neuropeptide*) sont impliqués dans la transmission nociceptive (1,27).

Le cisplatine, tout comme l'oxaliplatine, la vincristine et le paclitaxel modifie l'homéostasie calcique en modifiant sa conductance cellulaire, ce qui entraîne une modification de l'excitabilité membranaire et la libération de neurotransmetteur pronociceptif pouvant expliquer en partie l'apparition de CIPN (1,5). Ainsi, le cisplatine induit des modifications importantes de l'excitabilité des neurones périphériques.

La microscopie électronique a également montré une atteinte axonale après injection de cisplatine : dégénération axonale des fibres larges myélinisées chez l'homme pouvant expliquer les troubles sensoriels et moteurs observés en clinique et chez la souris atteinte du nerf sciatique avec perturbation et modification de ses propriétés électrophysiologiques telles que la vitesse de conduction et l'excitabilité (5).

Enfin les agents anticancéreux sont connus pour leur action sur le système immunitaire avec notamment une phase transitoire d'immunosuppression provoquée par l'inhibition de la myéloprolifération (5,12). Cependant, au niveau cellulaire, de nombreux anticancéreux dont le cisplatine sont responsables d'une activation du système immunitaire inné et adaptatif : cellule gliale, cellule de Schwann, astrocyte et microglie se retrouvent stimulés après libération de ROS et libèrent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires à l'origine d'une inflammation neuronale activant ultérieurement l'apoptose cellulaire (3,5). Ainsi l'activation des cellules du système immunitaire participe elle aussi à l'apoptose des neurones des DRG et aux symptômes retrouvés chez les patients atteints de CIPN (figure 3).

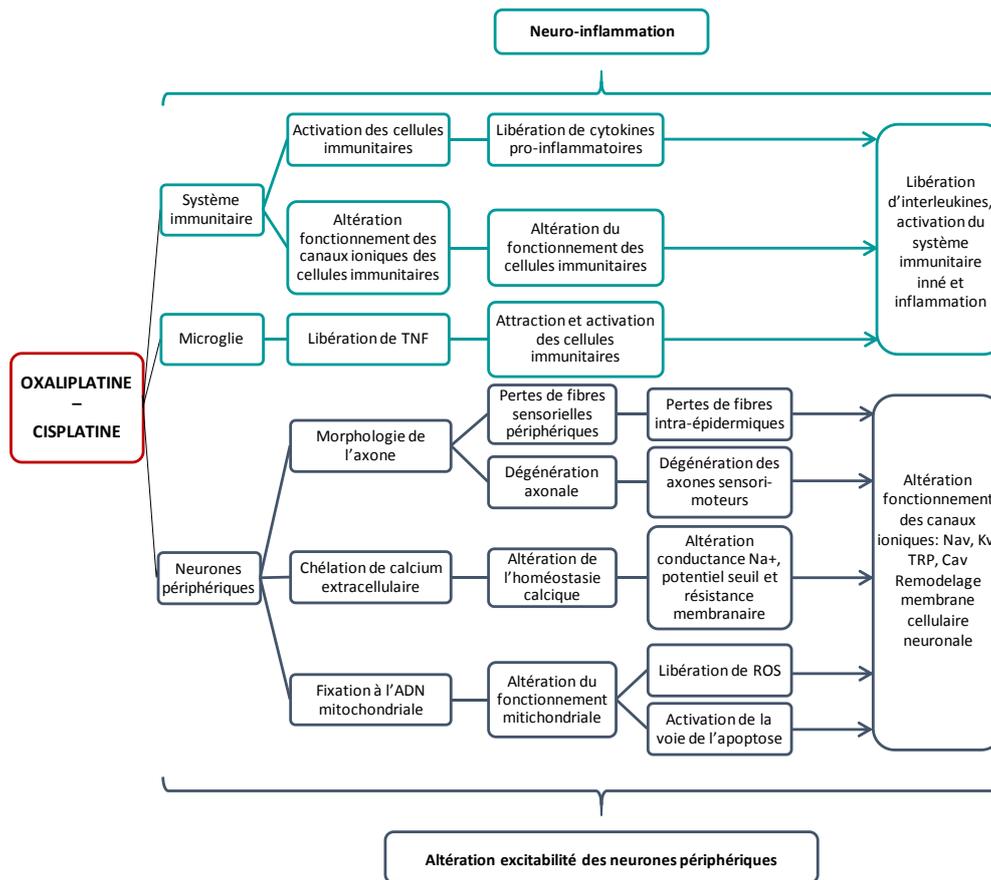


Figure 3: physiopathologie des CIPN induites par le cisplatine et l'oxaliplatine.

Vue d'ensemble du mécanisme physiopathologique des CIPN induites par le cisplatine et l'oxaliplatine. Ces sels de platine agissent à la fois sur le système immunitaire, la microglie et les neurones périphériques, menant à une neuro-inflammation et à une altération de l'excitabilité des neurones périphériques. TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha ; ADN : Acide DesoxyriboNucléique; ROS : Reactive Oxygen Species ; Nav : canaux sodiques voltage-dépendants ; Kv : canaux potassiques voltage-dépendants ; Cav : Canaux calciques voltage-dépendants ; TRP : Transient Receptor Potential channel (5).

1.1.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le cisplatine

Les CIPN induites par le cisplatine sont dépendantes de la dose cumulée (5,10) et les signes précoces apparaissent pour une dose comprise entre 250 et 350 mg/m² (23), l'incidence étant maximale à la dose de 500-600 mg/m² avec jusqu'à 92% de patients atteints de CIPN (5,28). Vingt-huit pourcent des patients traités par cet anticancéreux présentent une neuropathie symptomatique dont 6% souffrent de polyneuropathies invalidantes (10).

Les CIPN induites par le cisplatine sont cliniquement proche des CIPN chroniques induites par l'oxaliplatine (5). Le délai d'apparition moyen des premiers symptômes est de 3 à 6 mois après le début du traitement (29).

Les CIPN induites par le cisplatine sont principalement sensorielles, avec atteinte des grosses fibres nerveuses (23,29). Les symptômes cliniques fréquemment décrits comprennent engourdissement, picotement, paresthésie des pieds et des mains et/ou réduction des réflexes tendineux profonds (5,12,30). Certains patients présentent également une hyperalgie mécanique et thermique (31). Des troubles moteurs peuvent apparaître dont une faiblesse musculaire au niveau des jambes et un trouble de la marche (12). Ces symptômes peuvent progresser vers une ataxie sensorielle sévère invalidante (32). Plus rarement, une atteinte du système nerveux autonome peut se produire avec vertige, palpitation et/ou impuissance (33).

Citons également dans quelques cas graves une altération de la proprioception, le signe de Lhermitte ainsi qu'une atteinte cochléaire pouvant orienter le diagnostic (4,10,34). Cette neurotoxicité induite par le cisplatine peut se poursuivre, voire s'intensifier après l'arrêt du traitement par le cisplatine, c'est le phénomène de « *coasting* » qui résulte de l'accumulation des sels de platine au sein des neurones des DRG (23,24). Ainsi, 3 mois après l'arrêt du traitement, la proportion de patients présentant des symptômes de CIPN peut atteindre 65% (12).

Ces symptômes sont réversibles chez la majorité des patients 1 an après l'arrêt du traitement (5,12), mais des fortes doses cumulées de cisplatine sont à l'origine du développement d'une neuropathie chronique irréversible chez 5 à 20% des patients 12 mois après l'arrêt du traitement (5,24).

Les facteurs de risque de CIPN sont souvent controversés en fonction des études. Pour l'ensemble des sels de platine, le facteur de risque principal reste celui de la dose cumulée avec pour le cisplatine une dose >200-300 mg/m² (24). La radiothérapie et certaines prédispositions génétiques sont également des facteurs de risque de CIPN induite par le cisplatine (26). Enfin, son association au paclitaxel est responsable d'un taux plus élevé de CIPN (24).

1.2. Carboplatine

1.2.1 Indications

Ce sel de platine de seconde génération succède au cisplatine dont il en reprend de nombreuses caractéristiques aussi bien sur le plan pharmacologique que clinique. Il est utilisé en association dans le traitement de nombreux cancers solides : le cancer de l'ovaire, du testicule, du poumon (carcinome non à petites cellules et carcinomes à petites cellules) (12). C'est également un traitement de référence du rétinoblastome en association à la vincristine (35). Il est associé au paclitaxel en traitement de 1^{ère} et 2^{nde} intention du cancer avancé de

l'estomac et de l'œsophage (36), en 1^{ère} intention du cancer métastasé du sein, du cancer avancé du poumon non à petites cellules et du cancer de l'ovaire (37).

De par sa meilleure tolérance (notamment rénale) associée à une efficacité comparable dans le traitement de certains cancers, le carboplatine (400mg/m²) tend à remplacer le cisplatine (100 mg/m²) (38).

1.2.2. Effets indésirables

Le carboplatine présente moins d'effets indésirables que le cisplatine. Il n'est pas néphrotoxique aux doses conventionnelles, ce qui représente un véritable intérêt par rapport au cisplatine. Seule une baisse de la clairance à la créatinine et une perturbation du ionogramme peuvent être retrouvées (12).

Seul des doses très élevées en carboplatine (>1500 mg/m²/jour pendant 3 jours) sont aussi néphrotoxiques qu'une dose unique de cisplatine (39).

- Troubles neurosensoriels : des cas d'ototoxicité sont rapportés, avec dans 1,1% des cas des symptômes d'acouphènes et des modifications de l'audiogramme (12). Le risque est plus important chez le jeune enfant (âge < 6 mois) puisqu'une étude récente montre que 20% des patients présente des signes d'ototoxicité (35).

Toujours au niveau du système sensoriel, le carboplatine est responsable de troubles visuels, notamment d'une augmentation du risque de cécité corticale pour des doses en carboplatine comprises entre 800 et 1200 mg/m² (12).

- Troubles hématologiques : le carboplatine est le sel de platine le plus toxique sur le plan hématologique. Il s'agit de l'effet indésirable majeur et dose-limitant de cet anticancéreux. Il induit une myélosuppression dose-dépendante qui se traduit par une thrombocytopenie chez 20-40% des patients et une neutropénie chez 16-21% des patients. Le nadir se situe vers 14-28 jours après l'administration de carboplatine. Une anémie faible avec un taux d'hémoglobine <11 g/dL se retrouve chez 71-91% des patients traités par cet anticancéreux, une anémie plus sévère avec un taux d'hémoglobine <8 g/dL chez 8-21% des patients. Des fortes doses en carboplatine nécessitent alors un traitement prophylactique par facteurs de croissance hématopoïétique et une surveillance rapprochée des concentrations plasmatiques en carboplatine (aire sous la courbe ou AUC *Area Under Curve*) afin d'ajuster au mieux la dose en carboplatine (12,38). Aux doses usuelles (300-400 mg/m²), le carboplatine induit une leucopénie moins sévère que la thrombocytopenie et une AUC cible de 5-6 mg/mL offre le

meilleur équilibre entre bonne réponse thérapeutique et thrombocytopénie associée la plus faible (40).

- Troubles gastro-intestinaux : La toxicité digestive du carboplatine est inférieure à celle du cisplatine, les nausées, vomissements et diarrhées sont fréquents (65-94% des patients traités) mais ces effets indésirables sont le plus souvent modérés. Un prétraitement par cisplatine augmente le risque de toxicité digestive (12).

- Neurotoxicité : il s'agit du sel de platine le moins neurotoxique (12). En revanche, son association fréquente à d'autres anticancéreux neurotoxiques tels que les taxanes, dans le but d'une action synergique, ou l'utilisation de fortes doses en carboplatine dans le traitement de certains cancers réfractaires sont à l'origine de CIPN dont nous en décrirons les modalités plus loin dans ce manuscrit.

1.2.3. Pharmacologie du carboplatine

Le carboplatine est un sel de platine de seconde génération. Il diffère du cisplatine par la présence de son ligand bidentate cyclobutanedicarboxylate à la place des ligands chlorure du cisplatine. *In vitro*, le carboplatine produit les mêmes réactions que le cisplatine (8). Il s'agit d'un précurseur du cisplatine et son hydrolyse est plus lente que ce dernier (38).

Son mécanisme d'action est similaire au cisplatine, il s'agit d'un agent alkylant de l'ADN. Son ligand spécifique plus stable que les ligands chlorure du cisplatine induit une réactivité et une capacité de fixation à l'ADN moins importante que le cisplatine. Le carboplatine possède donc des propriétés anticancéreuses moins puissantes. En effet, il est estimé qu'il faut 4 cycles de carboplatine pour obtenir les mêmes effets qu'un seul cycle de cisplatine (8).

1.2.4. Physiopathologie des CIPN induites par le carboplatine

La physiopathologie des CIPN induite par le carboplatine, bien que moins étudiée, semble être identique à celle des autres sels de platine et notamment du cisplatine.

1.2.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le carboplatine

Utilisé seul et à des doses conventionnelles, le carboplatine est responsable de CIPN modérées dans seulement 6% des cas (41). Des facteurs de risque potentiels ont été identifiés tels que les patients d'âge >65 ans et l'existence d'un prétraitement avec d'autres molécules

neurotoxiques (12).

En revanche à fortes doses, ou utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux, l'incidence et la sévérité des CIPN induites par le carboplatine augmentent. Globalement la clinique est proche des CIPN induites par le cisplatine (23,29).

Une étude sur 21 patients traités par carboplatine et paclitaxel montre une incidence des CIPN à 66,6%, avec la présence de CIPN majoritairement sensorielle : paresthésie avec engourdissement au niveau des pieds et des mains pouvant progresser jusqu'aux genoux et aux coudes. Plus rarement, des troubles moteurs avec la présence d'une faiblesse musculaire peuvent être retrouvés. Cette neurotoxicité est partiellement réversible (37).

Le carboplatine à haute dose (1000-2750 mg/m²), utilisé dans le traitement des cancers avancés, est responsable de CIPN sévères : sensation de brûlures et de douleurs au niveau des pieds et de douleurs fulgurantes au niveau des 4 membres. Des troubles de la motricité fine peuvent apparaître au niveau des mains, tout comme des troubles moteurs. Le signe de Lhermitte et une hypoacousie peuvent être retrouvés dans les cas les plus graves (41).

1.3. Oxaliplatine

1.3.1. Indications

Ce sel de platine de troisième génération succède au cisplatine et au carboplatine qui représentent respectivement la 1^{ère} et 2^{ème} génération de sel de platine. L'oxaliplatine est indiqué en 1^{ère} intention dans le traitement des cancers colorectaux avancés ou métastatiques, ou en traitement adjuvant après chirurgie de résection (42). Il est souvent associé dans cette indication avec le 5-fluorouracile 5-FU (analogue pyrimidique inhibiteur de la thymidylate synthétase) et l'acide folinique (utilisé pour stabiliser le complexe formé entre le 5-FU et la thymidylate synthétase et permet donc d'augmenter l'efficacité du 5-FU). Cette association a pour acronyme FOLFOX dont il existe différentes versions de ce protocole (FOLFOX1 à FOLFOX7). Cet anticancéreux a également montré une activité prometteuse contre les tumeurs malignes rectale, pancréatique et gastrique (43). Enfin, il est indiqué contre le cancer ovarien résistant au cisplatine (44).

1.3.2. Effets indésirables

L'oxaliplatine présente un profil pharmacologique proche du cisplatine mais globalement il expose à moins d'effets indésirables que ce dernier. Retenons que l'oxaliplatine est moins néphrotoxique aux posologies usuelles que le cisplatine (12). Il n'est également pas ototoxique (44).

- Troubles hématologiques : l'oxaliplatine est responsable d'une faible myélosuppression : anémie, neutropénie grade 3 à 4 et thrombopénie sont présentes chez 2 à 3% des patients traités, à la dose de 85-135 mg/m² (45). Ces effets indésirables hématologiques augmentent légèrement lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-FU et à l'acide folinique, effets indésirables dépendant de la dose de 5-FU (12,46).

- Comme tous les sels de platine, l'oxaliplatine présente une toxicité gastro-intestinale avec nausée, vomissement et diarrhée. Ces troubles sont généralement modérés. De plus, le potentiel émétogène de l'oxaliplatine reste inférieur à celui du cisplatine (12,46).

- Sur le plan immunologique, de rares cas de patients victimes d'un choc anaphylactique sévère après avoir déjà reçu 5 à 12 cycles de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine à la dose de 100 mg/m² toute les deux semaines ont été recensés. Dans ce cas, une prémédication à base de glucocorticoïdes et d'antihistaminiques permet le plus souvent la continuité du traitement si nécessaire (47).

- Neurotoxicité : en revanche, au niveau du système nerveux, les CIPN induites par l'oxaliplatine représente l'effet indésirable le plus invalidant de par sa fréquence et son intensité. Elle comprend une phase aiguë généralement transitoire, avec une symptomatologie caractéristique, survenant au cours ou dans les jours qui suivent la perfusion, et une phase chronique qui s'installe au bout de plusieurs cures. Nous détaillerons ceci plus loin.

1.3.3. Pharmacologie de l'oxaliplatine

L'oxaliplatine est une molécule formée d'un noyau de platine complexé avec un ligand transporteur, le 1,2-diaminocyclohexane (DACH) et d'un ligand hydrolysable : l'oxalate. Ce sel de platine de troisième génération est un antinéoplasique alkylant, il possède donc un mécanisme d'action similaire au cisplatine.

Son activité cytotoxique est due à la formation d'adduit avec l'ADN par le groupement

DACH provoquant un arrêt de la réplication et de la transcription de l'ADN. S'en suit une apoptose cellulaire en phase S du cycle cellulaire (45). Cet anticancéreux inhibe également la synthèse d'ARN messager en interférant avec plusieurs facteurs de transcriptions (5). Enfin, son action anticancéreuse s'explique par l'activation du système immunitaire avec production d'interféron γ par les lymphocytes T et activation du récepteur TLR4 (*Toll Like Receptor 4*) des cellules dendritiques (45).

1.3.4. Physiopathologie des CIPN induites par l'oxaliplatine

La particularité de l'oxaliplatine réside dans le fait que l'ion oxalate libéré lors de son métabolisme serait à l'origine des CIPN aiguës retrouvées en clinique, et notamment la neuropathie induite par le froid (48). En effet, l'ion oxalate a la capacité de chélater l'ion calcium extracellulaire, et cette modification de l'homéostasie calcique affecte les canaux sodiques voltage-dépendants en augmentant la conductance des ions sodiques responsables d'une baisse du potentiel seuil et de la résistance membranaire (5,48). Ceci entraîne alors à une hyperexcitabilité membranaire neuronale au sein des DRG et des neurones périphériques. Cette théorie a été récemment remise en cause et de nouvelles études ont montré que les CIPN aiguës induites par l'oxaliplatine seraient dues à une altération des canaux potassiques des axones myélinisés avec hyperexcitabilité des nerfs périphériques expliquant la neuromyotonie retrouvée en clinique (10,42).

La physiopathologie des CIPN chroniques induites par l'oxaliplatine est identique à celle du cisplatine, et résulte principalement des modifications morphologiques et fonctionnelles au sein des cellules des DRG qui sont la cible d'une accumulation en oxaliplatine (43) (figure 3 p23).

1.3.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par l'oxaliplatine

L'oxaliplatine est probablement l'anticancéreux le plus neurotoxique. Il se caractérise par l'apparition de CIPN aiguë, touchant plus de 90% des patients et de CIPN chronique chez 30 à 50% des patients traités par oxaliplatine (26).

Ces CIPN aiguës sont dose limitantes et apparaissent dès le premier cycle de chimiothérapie, dans les heures ou les jours qui suivent la perfusion (20). Elles sont le plus souvent réversibles en quelques jours à quelques semaines et ne réapparaissent pas au cours des cycles suivants. Dans la plupart des cas aucune adaptation de posologie est nécessaire, et les

CIPN aiguës bien qu'invalidantes ne sont pas à l'origine d'un arrêt du traitement (43,44).

Cliniquement, il est fréquemment retrouvé des troubles sensitifs au niveau des extrémités des membres, des régions peri-orale, linguale et pharyngolaryngée avec la présence de paresthésie et dysesthésie déclenchées ou exacerbées par le froid (20,44,45,48). Ces paresthésies caractéristiques des CIPN aiguës induites par l'oxaliplatine sont décrites par les patients comme une sensation désagréable de picotement ou de brûlure déclenchée par un contact avec une surface froide ou l'ingestion de liquide froid (29). Cette hypersensibilité thermique, notamment l'allodynie au froid, est un marqueur clinique pertinent des CIPN aiguës induites par l'oxaliplatine et peut permettre de prédire une augmentation du risque de développer des CIPN chroniques et sévères (10,26).

Certains patients souffrent également d'essoufflements et de difficultés à avaler (24,43). Plus rarement, des troubles moteurs sont décrits tel qu'un changement de voix, ptosis, mais également des spasmes, myotonies, crampes, fasciculations au niveau des doigts, des cuisses, des mains et de la mâchoire (23,43,48). Dans 1% des cas un laryngospasme peut apparaître sans détresse respiratoire (10).

La répétition des chimiothérapies induit des CIPN chroniques invalidantes dont la sévérité et la durée des symptômes sont variables (26). Ces CIPN chroniques induites par l'oxaliplatine apparaissent en général pour une dose cumulée >600 mg/m², au bout de 4 cycles ou plus de chimiothérapie (44). Les symptômes sont partiellement réversibles chez 80% des patients traités et une réversibilité totale se retrouve chez 40% des patients 6 à 8 mois après l'arrêt du traitement (43,49). En revanche, certaines études ont montré la présence d'une neuropathie persistante 5 à 6 ans après l'arrêt du traitement par oxaliplatine chez 35% des patients traités (50,51). Sur un plan clinique, les CIPN chroniques induites par l'oxaliplatine sont proches de celle du cisplatine (48).

Les conséquences de ces CIPN chroniques sont préjudiciables aux patients puisque l'apparition des symptômes implique une réduction de dose en oxaliplatine chez 43% des patients, et un arrêt prématuré du traitement chez 37% des patients (52).

Une dose cumulée >850 mg/m² reste le facteur de risque principal de développement de CIPN chronique induite par l'oxaliplatine. La présence d'une anémie, d'une hypoalbuminémie, d'une hypomagnésémie, d'une consommation d'alcool chez les patients avant le traitement, la durée de perfusion et l'existence d'une neuropathie pré-existante sont autant de facteurs de risque de développement de CIPN chronique induite par l'oxaliplatine (26,43).

2. Taxanes

Cette classe importante d'antinéoplasique comprend le paclitaxel (TAXOL[®]), le docétaxel (TAXOTERE[®]) et le cabazitaxel (JEVTANA[®]). Ce sont des agents stabilisants du fuseau mitotique. Le paclitaxel a été la 1^{ère} molécule à être découverte. Ce composé diterpénique a été isolé de l'écorce du *taxus brevifolia* (If du Pacifique) en 1971. Face à la rareté de cette écorce et du faible rendement de production, le paclitaxel est désormais produit à partir d'un composé semi-synthétique, le 10-deacétylbaccatin III, possédant la partie diterpénique des taxanes, et qui est extrait des aiguilles du *taxus baccata* (If commun). Le docétaxel quant à lui, est un dérivé semi-synthétique du paclitaxel également issu de *taxus baccata* (26,53) (figure 4).

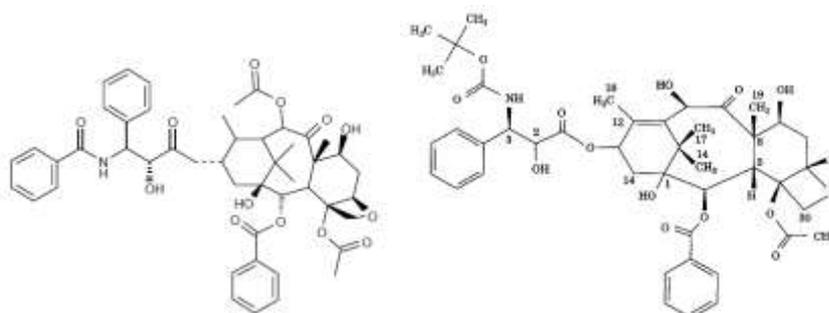


Figure 4 : structure chimique du paclitaxel et docétaxel (54,55).

Le spectre d'activité des taxanes est large et, par conséquent, cette classe d'antinéoplasique est indiquée dans le traitement de nombreux cancers solides. L'effet indésirable majeur est le développement de CIPN dose-limitante et dose-dépendante induite par les taxanes, principale complication responsable d'une réduction de dose, voire de l'arrêt du traitement(5,56). Néanmoins, cette nouvelle classe médicamenteuse a permis une forte augmentation du taux de survie chez des patients atteints de cancer à un stade avancé.

2.1. Paclitaxel

2.1.1. Indications

Le paclitaxel peut être utilisé seul mais il est également fréquemment associé à d'autres agents antinéoplasiques tels que les sels de platine, amplifiant alors l'incidence et la sévérité des CIPN induites par les taxanes.

Le paclitaxel est principalement indiqué dans le traitement du cancer du sein (stade précoce et avancé), de l'ovaire, du poumon (non à petites cellules) et les carcinomes du nez et

de la face (5,23,54,56). Il a également démontré une activité contre d'autres tumeurs réfractaires aux chimiothérapies conventionnelles telles que : lymphomes, cancer de l'estomac, œsophage, rein, prostate et des tumeurs des cellules germinales. Enfin le paclitaxel est actif contre le sarcome de Kaposi associé au sida (54).

2.1.2. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents et les plus sévères pour le paclitaxel sont :

- Des réactions d'hypersensibilité de type I dans 25-30% des cas, apparaissant dans la plupart des cas dans les 2 à 3 minutes (maximum dans les 10 minutes) après le début de la perfusion et le plus souvent lors de la 1^{ère} ou 2nd administration. Les signes cliniques majeurs incluent : dyspnée, bronchospasme, urticaire et hypotension et se résolvent complètement après arrêt de la perfusion de paclitaxel et pris en charge avec des antihistaminiques, remplissage vasculaire et vasopresseurs si besoin. Des signes mineurs d'hypersensibilité tels qu'un flush ou rash cutané sont retrouvés chez 40% des patients et ne sont pas prédictifs du risque d'apparition de signes plus sévères. Une prémédication par glucocorticoïdes ou par antihistaminiques H1, diminue fortement l'incidence de ces réactions d'hypersensibilité qui se produisent alors dans 1 à 3% des cas (54). Cet effet indésirable est dû au cremophore EL[®] qui entre dans la composition de la perfusion et servant de solvant au paclitaxel (53,54).

- Toxicité hématologique avec principalement une neutropénie dont le nadir se situe au bout de 8 à 10 jours et se résout complètement au bout de 15 à 21 jours. Cette neutropénie est non cumulative, ce qui démontre que le paclitaxel n'est pas responsable de lésions irréversibles sur les cellules hématopoïétiques immatures. Pour des doses en paclitaxel supérieures à 175-200 mg/m², le recours aux facteurs de croissance hématopoïétique peut être nécessaire (54). Enfin, la neutropénie est d'autant plus sévère que la perfusion est longue (57).

- Toxicité cardiaque : le paclitaxel est responsable de trouble du rythme cardiaque, et le plus souvent d'une bradycardie asymptomatique transitoire dans 29% des cas. Très rarement un bloc auriculo-ventriculaire de 2nd et 3^{ème} degré est observé chez 0,1% des patients. Une surveillance cardiaque durant une perfusion de paclitaxel est donc recommandée, notamment chez les patients ayant des antécédents cardiaques ou ceux qui supportent mal sur un plan hémodynamique les effets bradycardisants de cette molécule. L'association du paclitaxel à la doxorubicine (agent intercalant de la classe des anthracyclines) nécessite une surveillance

étroite de la fonction cardiaque, la doxorubicine étant elle aussi cardiotoxique (54). Le dexrazoxane pourrait diminuer la cardiotoxicité induite par la combinaison de ces deux antinéoplasiques (58).

- Toxicité musculaire : une myalgie transitoire, 2 à 5 jours après la perfusion de paclitaxel à une dose >170 mg/m² peut être retrouvée. L'administration préventive et/ou curative d'anti-inflammatoire non stéroïdien permet de soulager ce type de douleur aiguë musculaire, tout comme l'administration préventive d'antalgiques (54,59). A haute dose (≥ 250 mg/m²), le paclitaxel associé au cisplatine peut être responsable de myopathie (60).

- Troubles visuels : certains patients présentent des troubles du nerf optique, dont le symptôme clinique le plus fréquemment décrit est le scotome scintillant (54).

- Atteinte dermatologique : le paclitaxel est fréquemment responsable d'alopecie généralisée débutant 10 à 14 jours après le début de la chimiothérapie (61).

- Troubles gastro-intestinaux : nausées et vomissements sont fréquents, tout comme des troubles digestifs de type diarrhée et constipation (61).

- Troubles articulaires et musculaires : des cas d'arthralgie et de myalgies sévères sont décrites dans plus de 10% des cas (61).

- Enfin, le paclitaxel est responsable de CIPN dose-dépendante principalement sensorielle, aiguë et chronique, souvent légère à modérée aux doses conventionnelles et le plus souvent réversible. En revanche, certains patients souffrent de CIPN sévère induite par le paclitaxel, avec des troubles sensoriels associés à des troubles moteurs et/ou du système sympathique, et dont les symptômes peuvent durer plus de 6 mois après l'arrêt du traitement. Ces CIPN induites par le paclitaxel touchent 57-83% des patients tout stade confondu et peuvent se révéler sévères chez 2 à 33% d'entre eux (53).

2.1.3. Pharmacologie du paclitaxel

Les taxanes sont des agents de stabilisation du fuseau mitotique qui inhibent la dépolymérisation des microtubules et favorisent leur polymérisation en se fixant à la β -tubuline des microtubules (26,27,53,62) (figure 5).

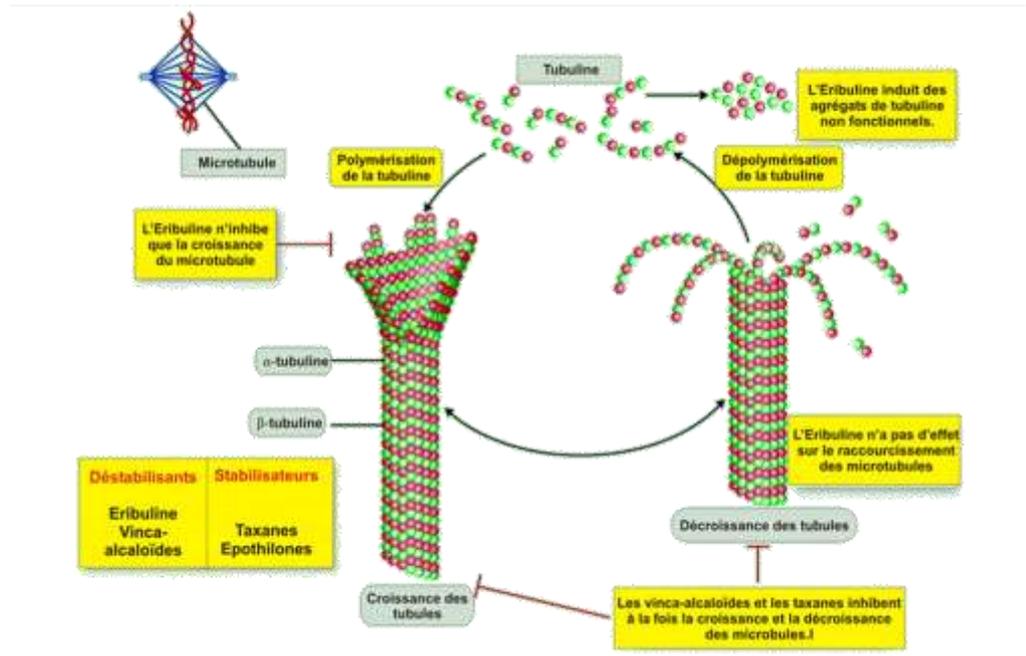


Figure 5: mécanisme d'action des taxanes et des autres agents inhibiteurs des microtubules.

Les taxanes, après fixation au niveau de la β -tubuline, stabilisent les microtubules en inhibant la dépolymérisation et en augmentant la polymérisation. Les alcaloïdes de la pervenche (ou vinca-alcaloïdes), après fixation à la β -tubuline, déstabilisent les microtubules en augmentant leur dépolymérisation et en inhibant leur polymérisation. L'éribuline, après fixation sur un site spécifique de la β -tubuline, déstabilise les microtubules en inhibant la polymérisation de la tubuline, bloquant ainsi uniquement leur croissance. L'éribuline se fixe aux extrémités des microtubules ou induit des agrégats de tubuline non fonctionnels par compétition avec la tubuline soluble (63).

Ils provoquent alors un arrêt de la mitose cellulaire en phase G2/M, le cycle cellulaire s'interrompt et les cellules entrent en apoptose (56). Ce mécanisme cytotoxique est d'autant plus important au sein des cellules à forte division tels que les cellules tumorales (26), la mort cellulaire ayant lieu en 2 à 3 jours (54). Pour rappel, les microtubules ont plusieurs fonctions vitales au sein de la cellule en plus de leur rôle de formation du fuseau mitotique lors de la division cellulaire : maintien de l'intégrité cellulaire, motilité, transduction du signal et transport intracellulaire de nombreux constituants du corps cellulaire vers l'extrémité de l'axone (54).

2.1.4. Physiopathologie des CIPN induites par le paclitaxel

Les CIPN des taxanes sont donc en grande partie provoquées par un excès de formation de microtubules stables provoquant une altération du transport axonal (27). On assiste à une interruption de l'approvisionnement en facteurs trophiques au sein des neurones sensorielles, à un déficit énergétique cellulaire, à une perturbation du fonctionnement mitochondriale, le tout menant à une perte de l'intégrité de l'axone, voire à sa dégénérescence (1,5,53). Ce phénomène débute à l'extrémité de la partie distale des nerfs longs (24), ce qui, au niveau clinique, expliquera l'apparition des premiers symptômes au niveau de l'extrémité des pieds et des mains. En plus de cette axonopathie, les taxanes peuvent provoquer une ganglionopathie, affectant le corps cellulaire des neurones des DRG principalement et une myélinopathie avec démyélinisation segmentaire primaire (10,64).

Sur le plan cellulaire, le paclitaxel induit une altération du fonctionnement mitochondriale : gonflement et vacuolisation des mitochondries des axones sensoriels par augmentation de la perméabilité membranaire, perte énergétique par atteinte du complexe I et II de la chaîne respiratoire. S'en suit une perturbation de l'homéostasie calcique par relargage d'ions calcium par les mitochondries, avec modification de l'excitabilité neuronale au sein des cellules neuronales et non neuronales, à l'origine de douleur neuropathique (1,5,10,20,27). Cette perturbation du fonctionnement mitochondriale est également génératrice de stress oxydatif par production de ROS et d'apoptose neuronale au sein des DRG par activation de la voie de signalisation caspase 10 (3,65). Le stress oxydatif, quant à lui, participe à la génération de composés pro-inflammatoires (3), ce phénomène étant renforcé par une diminution des propriétés anti-oxydantes des nerfs périphériques (10).

Au niveau des neurotransmetteurs, le paclitaxel induit une libération de glutamate, neurotransmetteur excitateur, avec activation des récepteurs NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate), provoquant des lésions neuronales et une hyperalgie mécanique et thermique. Enfin, une libération de substance P au sein des DRG est retrouvée (27).

Le paclitaxel provoque aussi une augmentation de l'expression des gènes codant pour des canaux sodiques et potassiques créant une hyperpolarisation cellulaire à l'origine d'une augmentation de la transmission du message nociceptif (3).

Le paclitaxel participe à l'inflammation par synthèse de diverses cytokines pro-inflammatoires

et stimule le système immunitaire : augmentation des cellules présentatrices de l'antigène au niveau de la peau, augmentation des cellules de Langerhans, activation des macrophages au sein des DRG et des nerfs périphériques, activation des cellules microgliales et des astrocytes de la moelle épinière, augmentation de la transcription des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires (1,4,16,19,21–23).

Enfin, le paclitaxel est responsable d'une baisse de l'afflux sanguin au niveau des DRG par toxicité directe au niveau des cellules endothéliales de la *vasa nervorum* (10).

La physiopathologie du syndrome douloureux aigu (PAPS, *Paclitaxel Acute Pain Syndrome*) rencontrée en clinique s'explique par une sensibilisation des nocicepteurs TRPV1 et TRPV4 suite à la libération de cytokines pro-inflammatoires tel que les interleukines (IL)-6, -8, -1 β et TNF- α (7,10,27,53,66).

La biopsie nerveuse, quant à elle, révèle chez l'animal une diminution de la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques, probablement par activation des cellules gliales des DRG et de la moelle épinière ainsi qu'une activation des cellules de Langerhans (10). Cette perte de fibres nerveuses intra-épidermiques pourrait expliquer l'hyperalgie mécanique et les troubles de la perception du toucher ressentis par certains patients (3,5).

L'ensemble de ces phénomènes sont impliqués dans le développement des CIPN induites par les taxanes (figure 6).

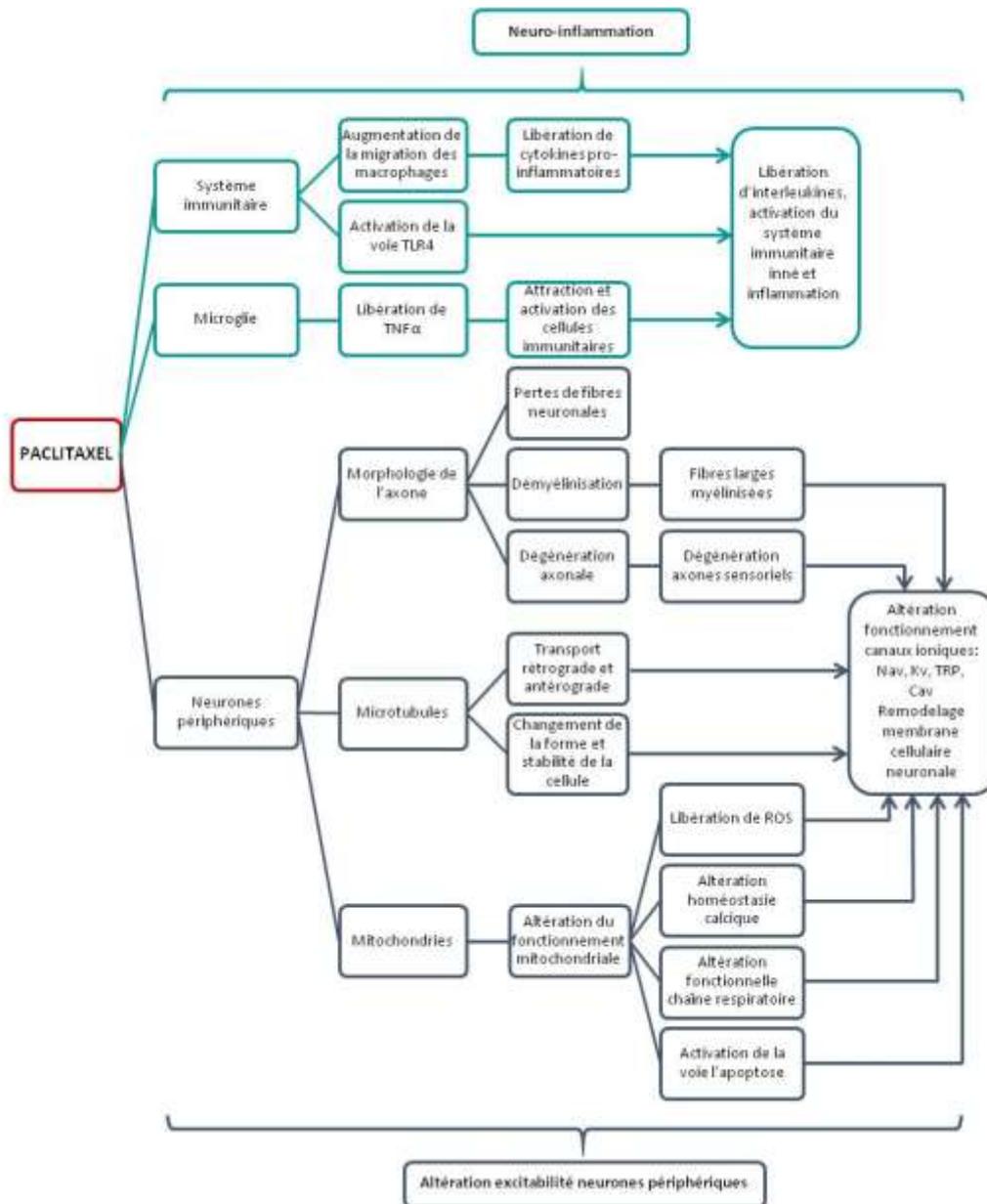


Figure 6: physiopathologie des CIPN induites par le paclitaxel.

Vue d'ensemble du mécanisme physiopathologique des CIPN induites par le paclitaxel. Cet antinéoplasique agit à la fois sur le système immunitaire, la microglie et les neurones périphériques, menant à une neuro-inflammation et à une altération de l'excitabilité des neurones périphériques. TLR4 : Toll Like Receptor 4 ; TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha ; ROS : Reactive Oxygen Species ; Nav : canaux sodiques voltage-dépendants ; Kv : canaux potassiques voltage-dépendants ; Cav : Canaux calciques voltage-dépendants ; TRP : Transient Receptor Potential channel (5).

2.1.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le paclitaxel

La clinique des CIPN induites par le paclitaxel peut être divisée en deux tableaux cliniques distincts:

- Syndrome aigu douloureux, réversible, pouvant atteindre jusqu'à 70% des patients traités par paclitaxel. Ce syndrome apparaît au bout de 1 à 3 jours après la première perfusion et se résolve spontanément en 1 semaine. Les symptômes décrits sont les suivants : douleurs musculaires diffuses dans les jambes, les hanches et le bas du dos, amplifiées par l'effort, la marche ou lors d'un contact tactile (29,53,66). Ces douleurs ont souvent été décrites comme une myalgie ou une arthralgie, mais sont désormais considérées comme de véritables CIPN. Ces CIPN aiguës sont le plus souvent observées avec de fortes doses en paclitaxel et un temps de perfusion court, ce qui démontre que, plus le pic plasmatique en paclitaxel est élevé et plus l'incidence de ce syndrome est importante (53,66). Malgré son caractère transitoire, ce syndrome est source d'angoisse chez les patients (67). Actuellement, il n'existe aucune mesure préventive si ce n'est une réduction de la dose de paclitaxel, la prise en charge thérapeutique de ces douleurs repose sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antalgiques classiques (opiacé et non-opiacé) (66). Comme nous l'avons vu précédemment, ce syndrome résulte de la sensibilisation des nocicepteurs TRPV1 et TRPV4 par des cytokines pro-inflammatoires. Ce PAPS semble être un facteur prédictif de CIPN chronique sévère induite par les taxanes (53,66) dont nous allons en décrire la symptomatologie.

- Les CIPN induites par le paclitaxel sont des neuropathies principalement sensorielles, dose dépendantes, apparaissant 24-72 heures après une première dose >250 mg/m² ou après une dose cumulée en paclitaxel de 1000 mg/m² (10,23,61). Son incidence est variable suivant les études, car les techniques de diagnostic peuvent varier, mais elle reste élevée avec une prévalence totale comprise entre 59 et 87% (68). Le début des symptômes peut apparaître précocement pour une dose cumulée en paclitaxel comprise entre 100 et 300 mg/m² (5).

Les symptômes débutent de manière symétrique au niveau des orteils puis des doigts, ou bien simultanément au niveau de ces deux parties du corps et prendre la forme d'une paresthésie quadridistale (27,53,68). Progressivement, ces troubles sensoriels s'étendent au niveau de la plante des pieds et des paumes des mains (64). Les symptômes sensoriels incluent : engourdissement (dans 100% des cas), picotement (80%), hypersensibilité au froid (60%) et douleur neuropathique (50%). Un engourdissement de la zone périorale est possible (10,54).

Une allodynie mécanique et des sensations de brûlure au niveau des pieds et des mains sont également décrites (10). Une perte d'équilibre est également retrouvée chez 50% des patients. L'examen neurologique montre une altération des réflexes et de la proprioception avec troubles de la marche (5,23,24,53). Plus rarement, des troubles moteurs peuvent apparaître tels que des crampes musculaires, une faiblesse musculaire distale notamment au niveau du muscle extenseur de l'orteil (10,53,62). A haute dose, une faiblesse musculaire proximale et des douleurs musculaires sévères sont décrites. Enfin, certains patients sont atteints de troubles du système nerveux sympathique (neuropathie végétative) : troubles cardio-vasculaires avec arythmie et hypotension orthostatique (5,53). Les CIPN induites par le paclitaxel peuvent s'intensifier durant le 1^{er} à 2^{ème} mois après la fin de la chimiothérapie (phénomène de « *coasting* ») par accumulation du paclitaxel dans les DRG (5,53).

Dans 50% des cas, les symptômes sont totalement réversibles au cours de la 1^{ère} année qui suit la fin du traitement (53), mais les anomalies sensorielles et les douleurs neuropathiques peuvent persister plusieurs années et devenir chroniques (27).

Des perfusions courtes (3h *versus* 24-96h) et rapprochées (1x/semaine *versus* 1x/ 3 semaines) augmentent l'incidence de la CIPN induite par le paclitaxel, ce qui démontre que le pic plasmatique est un facteur de risque de CIPN (24,54).

Les autres facteurs de risque identifiés sont : la dose par cycle, la dose cumulée, l'association aux sels de platine avec 95% des patients traités par paclitaxel et cisplatine qui développent des CIPN (effet synergique). L'âge, quant à lui est un facteur de risque controversé (53,64). Enfin, les patients présentant une neuropathie avant l'initiation des traitements anticancéreux semblent développer des CIPN plus précocement (24,53).

Ces CIPN affectent à la fois la qualité de vie des patients (insomnie, anxiété, dépression) et la réduction de dose en paclitaxel qui en découle, nécessaire dans 17% des cas, peut largement compromettre le pronostic de guérison (3,26,68).

2.2 Docétaxel

2.2.1 Indications

Le docétaxel, fréquemment utilisé à la dose de 100 mg/m² est, quant à lui, indiqué dans le cancer du poumon, sein (stade avancé métastasé ou non), ovaire, estomac et dans le cancer de la prostate hormono-indépendant (10). Il est également efficace contre le mélanome, les carcinomes du nez et de la face et les cancers réfractaires au cisplatine (55).

2.2.2 Effets indésirables

Le docétaxel présente un profil pharmacologique semblable au paclitaxel et en reprend donc ainsi ses principaux effets indésirables : neutropénie dose-limitante pouvant être sévère chez 75,4% des patients avec un nadir se situant entre le 6^{ème} et le 8^{ème} jour de traitement (61), réactions d'hypersensibilité dans les premières minutes qui suivent le début de la perfusion, troubles cutanés et des phanères (55).

Plus particulièrement, le docétaxel est responsable de rétention hydrique pour une dose cumulée ≥ 400 mg/m² avec présence d'œdème, d'ascite et/ou d'un épanchement pleural. L'administration de glucocorticoïdes 24 heures avant le début de la perfusion, pendant et 3 à 5 jours après la fin du traitement semble diminuer l'incidence de cet effet indésirable (55).

D'autres effets indésirables non spécifiques, le plus souvent de faible intensité, sont possibles : fatigue, alopecie, nausée et/ou vomissement, diarrhée, mucite (55,69).

Enfin, cet antinéoplasique est responsable de CIPN dose-dépendante très similaire à celle du paclitaxel.

2.2.3. Pharmacologie du docétaxel

Tout comme le paclitaxel, le docétaxel est un agent de stabilisation du fuseau mitotique. Il se lie avec une plus grande affinité que le paclitaxel à la sous-unité β de la tubuline des microtubules, favorise leur polymérisation et provoque un arrêt du cycle cellulaire en phase S (5).

2.2.4. Physiopathologie des CIPN induites par le docétaxel

La physiopathologie des CIPN induites par le docétaxel est identique à celle du paclitaxel décrite dans le chapitre 2.1.4 (page 35).

2.2.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le docétaxel

La présentation clinique des CIPN induites par le docétaxel est très proche de celle induite par le paclitaxel. Elle est principalement sensorielle et dose-dépendante. Le début des symptômes (tout grade confondu) peut apparaître pour des doses comprises entre 75 et 100 mg/m² (53). Une étude randomisée de phase 3 chez 225 patientes traitées pour un cancer du sein métastaté par du docétaxel à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines a montré

l'apparition de CIPN de grade ≥ 2 pour une dose cumulée moyenne de 371 mg/m² (70). Des CIPN sévères peuvent apparaître pour des doses cumulées de 400-600 mg/m² avec l'apparition de troubles moteurs et du signe de Lhermitte dans les cas les plus graves (10,53). L'incidence générale des CIPN induites par le docétaxel est très variable, comprise entre 11 et 64% et se révèle sévère dans 3 à 14% des cas (53).

De nombreuses études ont montré que l'incidence et la sévérité des CIPN induites par le docétaxel étaient inférieures à celle du paclitaxel (10,20,23,61). En réalité, il est difficile de savoir lequel de ces deux taxanes est le plus neurotoxique tant les méthodes de diagnostic, les combinaisons de traitement et les facteurs de risque individuels sont variés (26). Les études les plus récentes montrent qu'il n'y a pas de différence d'incidence et de sévérité entre les CIPN induites par le docétaxel et celles induites par le paclitaxel (53,71). Enfin, concernant les facteurs de risque des CIPN induites par le docétaxel, ils sont identiques à ceux de son homologue le paclitaxel.

3. Alcaloïdes de la pervenche : vincristine

Les alcaloïdes de la pervenche (ou vinca-alcaloïdes) sont une classe d'agents antinéoplasiques faisant partie de la famille des poisons du fuseau mitotique. Cette classe comporte cinq représentants : la vinblastine (VELBE[®]), vincristine (ONCOVIN[®]), vindésine (ELDISINE[®]), vinorelbine (NAVELBINE[®]) et vinflunine (JAVLOR[®]). Ces alcaloïdes sont issus des feuilles de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) (26).

Historiquement, le premier composé à avoir été découvert est la vinblastine en 1958, cette découverte a été rapidement suivie par celle de la vincristine. Trois dérivés semi-synthétiques sont venus compléter l'arsenal thérapeutique : la vindésine, vinorelbine et plus récemment la vinflunine (72) (figure 7). Nous allons nous intéresser plus particulièrement à la vincristine dont les CIPN induites par cette molécule sont les plus sévères des alcaloïdes de la pervenche (10,23) et représentent largement l'effet indésirable dose-limitant de cet antinéoplasique.

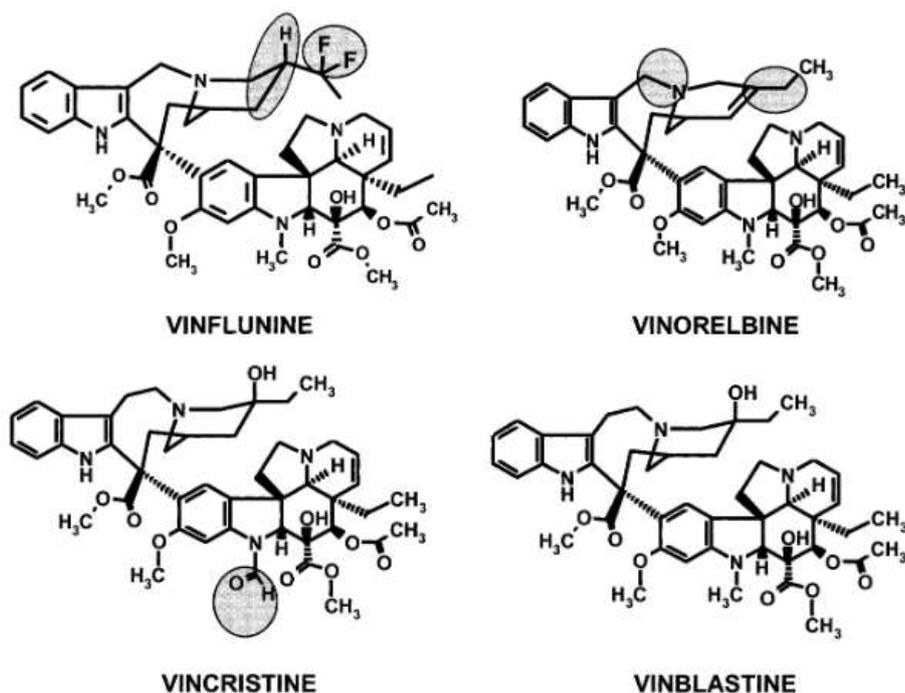


Figure 7: structure chimique des alcaloïdes de la pervenche (72).

3.1. Indications cliniques

Il s'agit d'un anticancéreux majeur en hématologie et pédiatrie (10). La vincristine est principalement utilisée en oncologie médicale dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique dont l'efficacité de cette molécule a en partie permis une nette augmentation de la survie à 5 ans de cette maladie pédiatrique, la faisant passer de 57% en 1975 à 90% en 2009 d'après les chiffres de l'*American Cancer Society*.

Les autres indications cliniques sont : maladie de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien et plusieurs cancers solides tels que le rhabdomyosarcome, ostéosarcome, médulloblastome, neuroblastome, cancer de l'utérus, sein, poumon non à petites cellules, testicule (5,20,26). Son effet immunosuppresseur lui permet d'être indiqué dans le traitement du purpura thrombopénique idiopathique et du purpura thrombotique thrombocytopénique (73). La vincristine peut être utilisée seule ou bien souvent comme c'est le cas en association au sein de divers protocoles (26). En effet, la vincristine en association à d'autres antinéoplasiques a démontré une plus grande efficacité en termes de réponse thérapeutique et de taux de survie que lorsqu'elle est utilisée seule (74).

3.2. Effets indésirables

Le plus fréquent et le plus important effet indésirable de la vincristine est sa CIPN cumulative, dose-dépendante et dose-limitante. Elle est de type sensitivomotrice et peut se révéler particulièrement handicapante chez certains patients, altérant à la fois leur qualité de vie et leur chance de guérison lorsque le traitement est réduit ou interrompu (73). Cet effet indésirable est à lui seul responsable d'une diminution de la dose administrée, voire de l'arrêt du traitement (75). Nous en décrivons l'incidence et la présentation clinique plus loin.

Les autres effets indésirables se résument à :

- Myélosuppression avec neutropénie et thrombocytopénie légère à modérée (76),
- Toxicité gastro-intestinale fréquente avec constipation dans plus de 50% des cas (74), douleur abdominale, hépatite, nausée/vomissement (77),
- Troubles respiratoires à type de bronchospasme (74),
- Alopécie (76),
- Très rarement, la vincristine induit une toxicité au niveau du système nerveux central avec l'apparition d'un Syndrome de sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti-diurétique (SIADH) responsable d'une hyponatrémie (76).

La vinblastine, vindesine et la vinorelbine présentent plus particulièrement une hématotoxicité dose-limitante et les CIPN induites par ces molécules sont moins sévères que celles induites par la vincristine (78).

3.3. Pharmacologie de la vincristine

L'effet antinéoplasique de la vincristine et des autres alcaloïdes de la pervenche est dû à une inhibition de la polymérisation des microtubules entraînant ainsi l'arrêt de la division cellulaire en phase M, puis la mort cellulaire. Plus précisément, cette classe d'antineoplasique se fixe à la sous-unité β de la tubuline qui compose les microtubules du fuseau mitotique (figure 5 p34). Les alcaloïdes de la pervenche forment un complexe stable avec le domaine GTPase de la β -tubuline, inhibant ainsi l'hydrolyse du GTP (guanosine triphosphate), phénomène indispensable à la polymérisation des microtubules (20,26). L'affinité pour la tubuline diffère selon l'alcaloïde en question (vincristine > vinblastine > vinorelbine) ce qui explique en partie la différence de sévérité de la CIPN induite par chacun de ces principes actifs (78).

3.4. Physiopathologie des CIPN induites par la vincristine

Comme les taxanes, la physiopathologie des CIPN induites par la vincristine s'explique en partie par la modification de la structure des microtubules entraînant une altération du transport axonal des nerfs périphériques et un gonflement des axones des fibres myélinisées et non myélinisées aboutissant à une sensibilisation des fibres nociceptives de type C (1,3,23,27). Cette axonopathie est donc directement corrélée aux symptômes douloureux (10). Secondairement à cette axonopathie, une diminution du diamètre de la gaine de myéline, un raccourcissement de la longueur inter-nodal et une démyélinisation segmentaire peuvent apparaître (5,20).

En parallèle à ces modifications structurales, d'autres mécanismes physiopathologiques décrits ci-dessous, expliquent les CIPN induites par la vincristine :

La vincristine est responsable d'une diminution du taux d'endomorphine-2 sans modification de l'expression des récepteurs μ aux opioïdes au sein des cellules de la moelle épinière et des DRG. Cette baisse du taux de peptide opioïde endogène est provoquée par l'activation de sérine protéase sous l'effet de l'augmentation du stress oxydatif. Ce phénomène est à l'origine de l'apparition de douleur neuropathique avec hypersensibilisation des fibres nociceptives de type C (1,5,26).

Comme les taxanes, la vincristine a la capacité d'altérer le fonctionnement mitochondriale et de provoquer une dérégulation de l'homéostasie calcique, aboutissant à une augmentation de l'excitabilité neuronale, un dysfonctionnement des cellules gliales et à l'activation de l'apoptose (1,5,26,27). D'autre part, l'atteinte mitochondriale est à l'origine d'une surproduction de ROS avec augmentation du stress oxydatif et activation des astrocytes de la moelle épinière (10). Cette activation des cellules gliales est provoquée *via* une up-régulation d'IL-1 β qui augmente la phosphorylation des récepteurs NMDA des cellules de la moelle épinière, aboutissant à la fois à une augmentation de l'excitabilité neuronale et à une augmentation de la transmission de la douleur, qui sont à l'origine des symptômes des CIPN induites par la vincristine (1,26).

Sur le plan immunitaire, la vincristine induit plusieurs changements : migration de macrophages au sein du tissu nerveux, activation des monocytes et macrophages avec

production de ROS et recrutement des lymphocytes T et des monocytes vers le site d'inflammation. Au final, ces événements conduisent à une activation du système immunitaire, un recrutement de cellules immunitaires et une neuro-inflammation (5).

Sur le plan de l'inflammation, la vincristine est responsable d'une augmentation des cellules de Langerhans au niveau de la peau et d'une augmentation des mécanismes inflammatoires provoquant, comme les taxanes, une perte de fibres intra-épidermiques (1,10,27). Parallèlement à ce phénomène, on assiste à une libération de cytokines pro-inflammatoires, TNF α et IL-1 β notamment, à l'origine :

- d'une sensibilisation des nocicepteurs conduisant à une hypersensibilité mécanique et thermique,
- d'une diminution de la transmission GABAergique inhibitrice,
- d'une augmentation de la réponse inflammatoire avec activation de la voie de l'apoptose.

L'ensemble de ces phénomènes inflammatoires participent au développement des CIPN induites par la vincristine (1,3,27) (figure 8).

Pour finir, au niveau de la neurotransmission, la vincristine provoque une surexpression des récepteurs 5-HT_{2A} (5-hydroxytryptamine) à la sérotonine au niveau de cellules de la couche superficielle de la corne dorsale de la moelle épinière et dans les cellules des DRG à l'origine de douleur neuropathique par sensibilisation des fibres nociceptives périphériques (10,27).

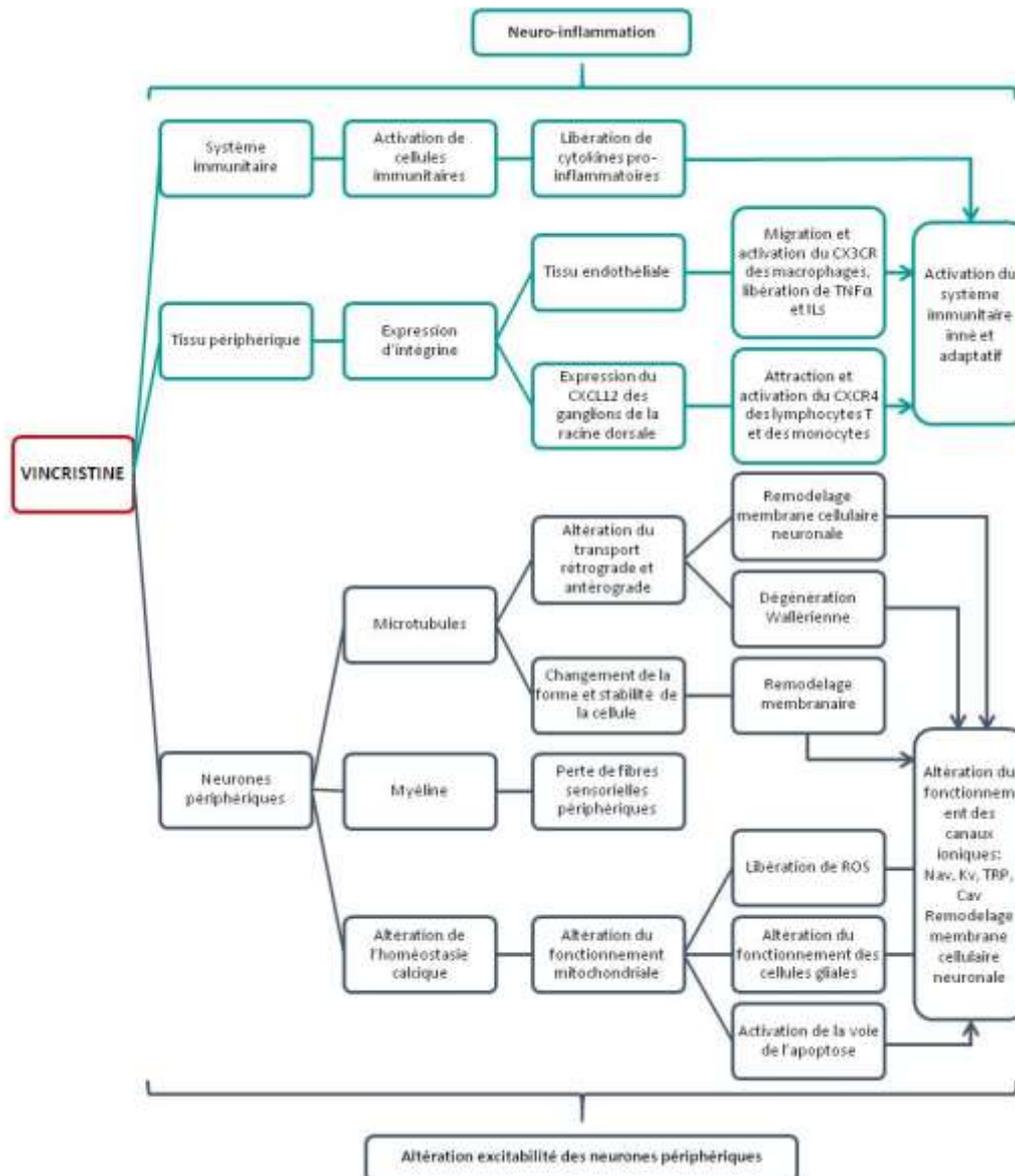


Figure 8: physiopathologie des CIPN induites par la vincristine.

Vue d'ensemble du mécanisme physiopathologique des CIPN induites par la vincristine. Cet antinéoplasique agit à la fois sur le système immunitaire, le tissu périphérique et les neurones périphériques, menant à une neuro-inflammation et à une altération de l'excitabilité des neurones périphériques. CXCL12 : C-X-C Motif Chemokine Ligand 12; CX3CR : C-X-3-C motif chemokine receptor ; TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha ; ILs : Interleukines; CXCR4 : C-X-C motif chemokine receptor 4 ; ROS : Reactive Oxygen Species ; Nav : canaux sodiques voltage-dépendants ; Kv : canaux potassiques voltage-dépendants ; Cav : Canaux calciques voltage-dépendants ; TRP : Tansient Receptor Potential channel (5).

3.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par la vincristine

Comme nous l'avons vu précédemment, la vincristine est l'alcaloïde de la pervenche responsable de CIPN les plus fréquentes et les plus sévères (20). Son incidence maximale peut atteindre 60% aux doses habituelles (CIPN grade 1 et 2), elle est dose-dépendante, cumulative et de type sensitivomotrice (10,24). La dose usuelle de vincristine est de 1,4 mg/m² par dose sans dépasser 2 mg/m² chez l'adulte (20,79), et 1,5-2 mg/m² sans dépasser 2,5 mg/m² chez l'enfant (74). Les CIPN induites par la vincristine se développent pour des doses cumulées comprises entre 2 et 6 mg/m² (26). A forte dose, les CIPN induites par la vincristine peuvent atteindre 92% des patients avec l'apparition d'effets indésirables sévères (79). Il est à noter que l'incidence des CIPN induites par la vincristine est variable suivant les études, notamment en raison de la grande hétérogénéité des traitements.

Dans un premier temps, les symptômes cliniques regroupent une atteinte sensorielle avec abolition des réflexes ostéo-tendineux, une altération de la proprioception, une hyperesthésie et paresthésie douloureuse bilatérale symétrique, touchant l'extrémité des membres supérieurs et inférieurs (5,10,24,26,29). La notion de douleur neuropathique est relativement fréquente lorsque la dose en vincristine augmente, elle est plus particulièrement présente au niveau de la peau glabre des doigts et des orteils (20). Le patient présente alors des troubles de la motricité fine et de la marche avec engourdissement et picotement dans les pieds et les mains, ainsi qu'une perte de discrimination sensorielle altérant ainsi la qualité de vie du patient (5,26). Ces symptômes se développent souvent après plusieurs semaines de traitement mais peuvent apparaître dans certains cas dès la 1^{ère} dose (5,26).

Les symptômes moteurs sont fréquents, notamment pour des doses cumulées > 6-8 mg/m² (23) avec la présence de crampes musculaires et d'une faiblesse musculaire distale au niveau du poignet et des orteils (5,10,24,26,29).

Des troubles du système nerveux autonome se rencontrent chez 1/3 des patients (10) avec : bradycardie, hypotension orthostatique, rétention urinaire, constipation fréquente avec ou sans douleurs abdominales pouvant aller jusqu'à l'iléus paralytique et trouble de l'érection (5,23,24,26).

Plus rarement, des cas d'atteintes des nerfs crâniens sont décrits avec diplopie due à une atteinte des nerfs III et IV et dysphonie par atteinte du nerf X (26). On peut également citer des cas de paralysie du nerf facial (nerf VII), une perte auditive neurosensorielle, des douleurs au niveau de la mâchoire ainsi qu'une mononeuropathie (fémorale, péronéale) (29,73). Les cas les plus sévères peuvent présenter une neuropathie aiguë à type de syndrome de Guillain-Barré (80). L'injection intrathécale de vincristine peut provoquer une grave radiculomyeloencéphalopathie ascendante, mortelle dans la plupart des cas (81).

Les CIPN induites par la vincristine sont souvent décrites comme étant réversibles, les symptômes sensoriel et moteur se résolvant le plus souvent dans les 2 à 3 mois (20,26,29). En pratique, après l'arrêt du traitement, la réversibilité des symptômes est généralement lente, prenant plusieurs mois (10). Mais il y a bien souvent une persistance des symptômes notamment sensorielle après l'arrêt du traitement (26). En effet, une étude menée chez 67 enfants traités par vincristine a montré que 6 mois après l'arrêt du traitement, 40% de ces patients souffraient de CIPN (82). A plus long terme, 32% des patients ont une persistance de leurs symptômes sensoriels 34 à 48 mois après l'arrêt du traitement et 14% des patients présentent une CIPN sensorielle invalidante 9 ans après la fin du traitement (26). Enfin, dans 30% des cas une amplification des symptômes dans le premier mois qui suit l'arrêt du traitement (phénomène de « *coasting* ») est observée, notamment en cas de fortes doses (20,79). Les conséquences de ces CIPN induites par la vincristine sont multiples : réduction de la dose et de la fréquence d'injection afin d'améliorer les symptômes, altération de la qualité de vie du patient, séquelles à long terme et complications graves et/ou invalidantes possibles (5,26,29).

Concernant les facteurs de risque des CIPN induites par la vincristine, on retrouve :

- la dose (unique et cumulée) avec un seuil de tolérance de 2 mg (26,73). Une dose unique $\geq 1,9$ mg/m² a montré être à elle seule un facteur de risque précoce de CIPN induite par la vincristine (75).

- les patients âgés semblent être à plus haut risque de développer une CIPN sensorielle et moteur (26).

- l'utilisation concomitante d'inhibiteur du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques triazolés (itraconazole, voriconazole), l'aprépitant (antiémétique antagoniste de la neurokinine) sont des facteurs de risque précoces de CIPN (75,77).

- l'association à d'autres antinéoplasiques tels que la vinblastine et/ou la procarbazine (79).

Enfin, décrivons quelques notions concernant les CIPN induites par les autres alcaloïdes de la pervenche (20). Les CIPN induites par la vinblastine sont identiques à celles induites par la vincristine mais elles sont moins sévères. La toxicité hématologique exercée par la vinblastine précède les CIPN induites par cette dernière. Concernant la vinorelbine, elle est responsable de CIPN mixte (sensitivomotrice) légère, dose-dépendante et réversible. Les principaux signes cliniques sont les suivants : altération des réflexes ostéo-tendineux profonds (94% des cas), paresthésie (50% des cas) et hypoesthésie (9% des cas). La vinflunine provoque des CIPN mixte de grade 1 à 2 dans 10% des cas.

4. Bortézomib

Le bortézomib (VELCADE®) est un dérivé polycyclique de l'acide boronique, appartenant à la classe des inhibiteurs du protéasome. Il est le premier représentant de cette nouvelle classe d'antinéoplasique. Sa découverte et mise sur le marché en 2003 a considérablement modifié la prise en charge du myélome multiple, prolongeant considérablement le taux de survie des patients atteints de cette maladie grave qui reste incurable malgré une chimiothérapie intensive et l'autogreffe de moelle osseuse (83).

4.1. Indications cliniques

Le bortézomib est indiqué dans (26) :

- le traitement initial du myélome multiple,
- le traitement de seconde intention des patients atteints de myélome multiple en progression ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

Le bortézomib est souvent utilisé en combinaison à d'autres antinéoplasiques: melphalan (agent alkylant), thalidomide (immunomodulateur), doxorubicine (agent intercalant de la famille des anthracyclines), mitoxantrone (agent intercalant de la famille des anthracènediones) (83). Il possède également un effet synergique avec les glucocorticoïdes tels que la dexaméthasone, le taux de survie à 1 an des patients atteints d'un myélome multiple étant passé de 66% pour la dexaméthasone seule contre 80% pour l'association bortezomib-dexaméthasone (83).

En plus de cette indication principale du myélome multiple, notons que les études pharmacologiques ont démontré une activité du bortézomib sur certains cancers solides tels que : cancer de la prostate métastasé, sein, rein, ovaire (84), mais également en hématologie pour les lymphomes (lymphome non-Hodgkinien et maladie de Hodgkin) et sur les leucémies aiguës (85).

Un cycle de traitement pour le bortézomib dure 21 jours et comprend 4 injections à la dose de 1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J12 pour un total de 8 cycles en moyenne (83).

4.2. Effets indésirables

A la dose de 1,3 mg/m², les effets indésirables du bortézomib rapportés lors d'une étude chez 228 patients sont, par ordre de fréquence (83) :

- Asthénie dans 65% des cas : fatigue 54%, faiblesse 20%, malaise 11% et léthargie dans 4% des cas. Cette asthénie est responsable dans 2% des cas de l'arrêt du traitement. La fatigue apparaît le plus souvent au cours des 2 premiers cycles de chimiothérapie.

- Troubles gastro-intestinaux avec nausée dans 64% des cas, diarrhée 51%, constipation 43% et vomissement 36%. Ces effets indésirables sont le plus souvent légers à modérés, ils peuvent se déclarer à tout moment mais apparaissent le plus souvent au cours des 2 premiers cycles de traitement. Il est à noter que l'apparition dans de rares cas d'un iléus paralytique est une complication neuropathique du système autonome. Ces troubles digestifs peuvent nécessiter la prescription d'un traitement symptomatique : traitement antiémétique, lopéramide en cas de diarrhée, laxatif doux si constipation, associé à des règles hygiéno-diététiques adaptées au contexte clinique.

- Myélotoxicité avec principalement une thrombocytopénie transitoire (taux de plaquette normal entre 2 cycles) et non cumulative dans 43% des cas (grade 1-2 et grade 3-4 dans 13 et 34% des cas respectivement). Son intensité est indépendante du degré d'atteinte initiale de la moelle osseuse. En revanche, une thrombocytopénie de grade 3-4 dépend du taux de plaquette initial, lui-même dépendant d'un traitement myélotoxique antérieur et du stade de la maladie. Cette atteinte plaquettaire n'est pas directement imputable au bortézomib mais plutôt à l'inhibition de l'activation du facteur nucléaire NF-κB (*Nuclear Factor-kappa B*), inhibant la différenciation des mégacaryocytes. Une surveillance lors du traitement par numération plaquettaire est indispensable, et le recours à une transfusion de concentré

plaquettaire peut être réalisé si besoin. Le traitement doit être arrêté en cas de thrombocytopénie de grade 4 et réintroduit dès la normalisation plaquettaire à une dose diminuée de 25%. Enfin, le bortézomib est responsable d'une neutropénie (grade 3 et 4 dans 11% et 3% des cas respectivement) et d'anémie (grade 3 dans 8% des cas). Les cliniciens peuvent ainsi avoir recours à des transfusions sanguines, à l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique en cas de neutropénie ou à l'utilisation d'érythropoïétine recombinante, de fer, vitamine B12 et B9 en cas d'anémie. Le traitement nécessite donc une surveillance biologique rapprochée et l'apparition de toute myélotoxicité peut conduire à diminuer la dose de 25%.

- CIPN principalement sensorielle de type dose-dépendante, dose-limitante et cumulative dans 37% des cas. Nous reviendrons sur ce point où nous détaillerons de manière plus précise les modalités de cette CIPN induite par le bortézomib.

- Hypotension orthostatique dans 12% des cas (grade 3 dans 4% des cas). Le bortézomib doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de syncope, ceux traités par antihypertenseurs (un ajustement du traitement est à prévoir si besoin) et les patients déshydratés.

- Syndrome de lyse tumorale secondaire au traitement dans 1,4% des cas. Une bonne hydratation associée à l'administration d'allopurinol permet la prise en charge de cet effet indésirable rare.

4.3. Pharmacologie du bortézomib

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome 26S, et plus particulièrement un inhibiteur réversible du cœur catalytique 20S, situé au centre de deux sous-unités régulatrices 19S (1,85). Il s'agit du principal mécanisme protéolytique au sein des cellules eucaryotes (85). Le protéasome est un complexe enzymatique multiprotéique cytoplasmique dont le rôle est la dégradation des protéines cibles qui, une fois marquées par plusieurs protéines ubiquitines, seront reconnues par le protéasome et détruites par protéolyse (85). Son inhibition bloque la dégradation protéique et perturbe ainsi plusieurs voies de signalisation cellulaire, menant à l'arrêt du cycle cellulaire et donc à l'apoptose de nombreuses cellules et notamment des cellules cancéreuses et à l'inhibition de l'angiogenèse (6,27,84,85).

Son mécanisme d'action cytotoxique repose également sur un effet de stabilisation des microtubules par polymérisation de la tubuline (1,6,24).

4.4. Physiopathologie des CIPN induites par le bortézomib

Ce mécanisme de stabilisation des microtubules est également à l'origine d'une partie de la physiopathologie des CIPN induites par le bortézomib, l'augmentation de la polymérisation de la tubuline entraînant une altération de la dynamique des microtubules et ainsi une inhibition du transport axonal à l'image des agents antimicrotubules (taxanes et alcaloïdes de la pervenche) (1,3,6,26).

Les cellules des DRG sont les principales cibles du bortézomib, l'inhibition du protéasome au sein de ces structures est à l'origine d'une chromatolyse suivie d'une accumulation d'agrégats cytoplasmiques incluant la présence de neurofilament (86).

Le bortézomib est à l'origine d'une inhibition de NF- κ B, protéine appartenant à la superfamille des facteurs de transcription, impliquée dans la réponse immunitaire, la réponse au stress oxydatif et associée aux facteurs anti-apoptiques (1). Cette inhibition provoque une downrégulation de protéines favorisant la division et la prolifération cellulaire, induit une augmentation de TNF α pro-inflammatoire et participe au développement d'une douleur neuropathique par production de radicaux libres et activation des « *heat-shock proteins* » (1,6,29). Cette inhibition de NF- κ B est également responsable d'une inhibition de synthèse de neurotrophine telle que le NGF (*Nerve Growth Factor*) indispensable à la survie et à la différenciation neuronale, provoquant alors une dégénérescence des neurones sensoriels (20,24,84).

A l'instar des alcaloïdes de la pervenche et des taxanes, le bortézomib induit des altérations mitochondriales avec gonflement et vacuolisation de ces organites intracellulaires et perturbation de l'homéostasie calcique provoquant des troubles de l'excitabilité neuronale et le développement de douleur neuropathique (26,27). Un élargissement du réticulum endoplasmique est également observé, l'ensemble de ces deux phénomènes menant à une augmentation du volume des cellules satellites gliales des DRG (1,27). Se produit alors une activation de la voie intrinsèque de l'apoptose (ou voie mitochondriale) avec activation des caspases (1,3,27). Ce composé altère également d'autres organites tels que les lysosomes (3). Ces modifications morphologiques, notamment au niveau des mitochondries et du réticulum endoplasmique provoquent une réponse adaptative pathologique tel qu'un processus de démyélinisation et un recrutement de macrophages (10).

L'inhibition du protéasome par le bortézomib provoque une accumulation de protéines conjuguées à l'ubiquitine, phénomène responsable d'importants dysfonctionnements neuronales par inhibition de la transcription, du transport et de la traduction de l'ARN messager au sein des neurones des cellules des DRG (10,20,23).

Le bortézomib est à l'origine d'un stress oxydatif par surproduction de ROS au sein des DRG. Ce phénomène provoque des altérations mitochondriales et une mort cellulaire caspase-indépendante (1,3,27).

Sur un plan morphologique, le bortézomib induit une altération fonctionnelle spécifique des fibres nerveuses périphériques nociceptives A δ et C (24) et la présence anormale de corps d'inclusion au niveau des axones non-myélinisés (20,23). Certaines études montrent que la douleur neuropathique est le résultat d'une atteinte des 3 types de fibres afférentes A β , A δ et C (20,84).

D'un point de vue de l'immunité, cet antinéoplasique est responsable d'une augmentation du ratio de lymphocyte Th2 parmi les lymphocytes T CD4+, provoquant une augmentation du taux d'interleukine 6 au niveau sanguin avec comme conséquence une inflammation, une altération neuronale et le développement de douleur neuropathique (1,27).

Enfin le bortézomib active les nocicepteurs TRPV1 au niveau des DRG, mécanisme reconnu pour son rôle dans la douleur neuropathique (3,6).

4.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par le bortézomib

Il s'agit de CIPN dose-limitante, dose-dépendante et cumulative (10) qui peuvent apparaître dès la première administration, s'intensifie au cours des premiers cycles avant d'atteindre un plateau au 5^{ème} cycle de chimiothérapie, pour une dose cumulée d'environ 26 mg/m² (24,26,27,86).

L'incidence générale des CIPN induites par le bortézomib est variable, en raison de plusieurs critères : stade du myélome multiple chez le patient, notion d'un traitement antérieur pouvant être responsable de CIPN, méthodes de diagnostic, etc... Une étude sur 256 patients a montré l'apparition de CIPN dans 35% des cas (dont 13% de grade 3), nécessitant une réduction de dose dans 12% et un arrêt du traitement dans 5% des cas (87). Ces résultats sont en accord

avec une méta-analyse de 34 essais cliniques portant sur un total de 6 492 patients, et dont l'incidence globale des CIPN induites par le bortézomib est de 34% (88). L'incidence augmente dans le cas d'un myélome récidivant pouvant atteindre 75% des patients (CIPN grade 1-2) (86).

Sur le plan clinique, les principaux symptômes sont d'ordre sensoriel: paresthésie au niveau distale des membres (notamment des membres inférieurs) avec sensation de picotement, engourdissement, et des sensations douloureuses de type brûlure, dysesthésie (1,24,83,85,87). Une hypoesthésie distale peut également être retrouvée (24). La notion de douleur neuropathique, par atteinte des fibres sensorielles, est fréquente : elle est retrouvée chez 50 à 80% des patients, notamment chez les patients ayant reçu un traitement ultérieur (10,26). Elle se localise au niveau du bout des doigts et des orteils (84), son intensité est modérée à sévère, avec un score d'EVA (Echelle Visuelle Analogique) moyen à 8 (20,84). Lorsqu'elle devient persistante, cette douleur neuropathique a un impact physique, social et psychologique chez ces patients, mais également un impact thérapeutique car peut nécessiter une réduction de dose, voire l'arrêt du traitement, compromettant alors la prise en charge optimale du patient (26). Les patients peuvent souffrir d'une altération de la proprioception et une abolition des réflexes ostéo-tendineux (1,20,24).

Les symptômes moteurs sont le plus souvent absents (10), notons une faiblesse musculaire légère à sévère (grade 1 à 3) au niveau des membres inférieurs dans 10% des cas (23,84). Ces troubles moteurs pourraient être sous-évalués en raison de la douleur qui limite l'utilisation du bortézomib (87).

Des symptômes autonomes sont retrouvés chez 12 à 50% des patients, les deux plus fréquents étant une constipation et une hypotension orthostatique (26).

Les CIPN induites par le bortézomib sont réversibles dans 80% des cas, dans un délai de 3 à 4 mois après l'arrêt du traitement (20,24,26,29,62). Elle peut en revanche persister jusqu'à 2 ans et dans certains cas, les symptômes sont irréversibles (24,26).

Concernant les facteurs de risque des CIPN induites par le bortézomib, les résultats des études sont souvent controversés. Par exemple, certaines études ont montré que l'association du bortézomib au thalidomide, dont ce dernier est également un traitement du myélome multiple connu pour provoquer des CIPN, serait responsable du développement de CIPN plus sévère avec l'apparition de troubles moteurs (26,29). D'autres études, au contraire, ont montré que la thalidomide, de par ses propriétés anti-inflammatoires, ne serait pas responsable de CIPN plus sévère et/ou fréquente lorsqu'il est associé au bortézomib (84). L'âge également est un facteur

de risque controversé, tout comme l'insuffisance rénale (84). Le diabète sucré semble être un facteur de sévérité (84). En revanche, plusieurs études ont montré que la dose cumulée (notamment des 5 premiers cycles) et la présence d'une neuropathie pré-existante sont deux facteurs de risque associés aux CIPN induites par le bortézomib (23,24,26,84). Enfin, il est important de savoir que le myélome multiple est à lui seul un facteur de risque de neuropathie périphérique (20). En effet, les études estiment que 15 à 20% des patients atteints d'un myélome multiple initial ont des signes neuropathiques avant l'instauration de tout traitement (86).

Comme nous venons de le voir, le bortézomib n'est pas dénué d'effet indésirable, et les CIPN induites par cette molécule restent un frein à son utilisation obligeant bien souvent les cliniciens à ajuster la dose, voire à stopper le traitement (tableau 1). Mais son efficacité dans le traitement du myélome multiple et par conséquent le bénéfice thérapeutique pour le patient, nous montre combien il est important de pouvoir prévenir et/ou traiter cet effet-indésirable dose-limitant.

	Bortézomib	Thalidomide
CIPN grade 1 (paresthésie, faiblesse musculaire et/ou pertes des réflexes, absence de douleur ou de troubles fonctionnelles)	Aucune action	Aucune action
CIPN grade 1 avec douleur ou CIPN grade 2 (sans impact sur activités de la vie quotidienne)	Diminution de la dose à 1,0/mg ²	Réduction de la dose de 50% ou arrêt jusqu'à disparition des symptômes puis reprise à 50% de la dose initiale
CIPN grade 2 avec douleur ou CIPN grade 3 (avec impact sur activités de la vie quotidienne)	Arrêt jusqu'à disparition des symptômes puis reprise à la dose de 0,7 mg/m ² , 1x/semaine	Arrêt jusqu'à disparition des symptômes puis reprise à faible dose si CIPN ≤ 1
CIPN grade 4 (déficit sensoriel permanent)	Arrêt	Arrêt

Tableau 1: prise en charge des CIPN induites par le bortézomib et la thalidomide.

Choix décisionnel dans la prise en charge des CIPN grade 1 à 4 (évaluées par par le National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events) induites par le bortézomib et la thalidomide (89).

5. Thalidomide

La thalidomide (THALIDOMIDE®) est un agent immunomodulateur aux multiples propriétés. Il s'agit d'une molécule ancienne, dérivée de l'acide glutamique et chimiquement proche des barbituriques (90). La thalidomide a été initialement prescrit dans les années 1950 comme sédatif et antiémétique chez la femme enceinte avant d'être retirée du marché en 1961 en raison de ses effets tératogènes importants (phocomélie et amélie), provoquant de graves malformations congénitales chez plus de 10 000 enfants (29).

De nos jours, elle est couramment utilisée en oncologie médicale depuis que ses propriétés antinéoplasiques ont été découvertes, mais également en dermatologie et dans certaines pathologies inflammatoires (6,90). En revanche, les CIPN induites par la thalidomide sont très fréquentes et parfois irréversibles, et restent l'effet indésirable dose-limitant de ce médicament. Le lénalidomide (REVLIMID®) et pomalidomide (IMNOVID®) sont deux analogues récents de la thalidomide, à la fois plus puissants que ce dernier et dont les études démontrent moins de CIPN (88) (figure 9).

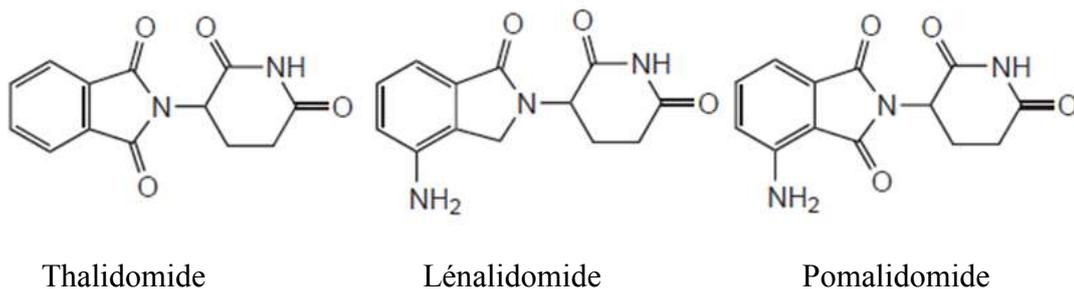


Figure 9: structure chimique de la thalidomide et de ses analogues (90).

5.1. Indications cliniques

- En oncologie, où elle est utilisée à la dose de 200-400 mg/jour, la thalidomide est indiquée principalement dans le traitement du myélome multiple, et fréquemment associée, en vue d'un effet synergique, aux glucocorticoïdes et autres antinéoplasiques tels que le bortézomib, agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide) et anthracyclines (doxorubicine) (90,91). En termes d'efficacité, la thalidomide a permis une augmentation du taux de réponse totale dans le traitement du myélome multiple récidivant/réfractaire de 32 à 49% (90,92). Son association aux glucocorticoïdes est intéressante, avec un taux de survie à 3 ans de 60% contre

26% pour les autres protocoles de chimiothérapie (90). Plusieurs études ont également démontré son activité dans les syndromes myélodysplasiques, lymphome à cellules du manteau, gliome, cancer du rein, pancréas, prostate hormono-indépendant et mélanome métastatique (6,10,23,29,62,90,93)

- En dermatologie et maladie inflammatoire où elle est utilisée à des doses plus faibles : maladie de Behcet, prurigo nodulaire, aphtose sévère, lupus érythémateux cutané, érythème noueux lépreux et maladie de Crohn (90).

5.2. Effets indésirables (94)

La thalidomide possède de nombreux effets indésirables, notamment en cas de fortes doses et d'exposition prolongée. Une surveillance rapprochée lors de l'instauration et du suivi du traitement est nécessaire afin de prévenir et traiter au mieux ces effets indésirables :

- Effets tératogènes : graves malformations congénitales, notamment au cours du 1er trimestre de grossesse (94). Cet effet tératogène est possible en cas d'une prise unique de 50 mg de thalidomide. Cette molécule est donc contre-indiquée chez la femme enceinte et nécessite une contraception efficace chez toute femme en âge de procréer 4 semaines avant et après traitement et contrôle régulier des tests de grossesse. Chez l'homme, l'utilisation du préservatif est indispensable.

- Complications neurologiques : les CIPN induites par la thalidomide sont fréquentes après une exposition prolongée à cet antinéoplasique. Elles sont principalement d'ordre sensoriel, et sont bien souvent à l'origine d'une diminution de dose voire de l'arrêt du traitement. Nous étudierons plus en détail cet effet indésirable dose-limitant de cette molécule.

La somnolence et la fatigue représentent deux effets indésirables fréquents. En effet, l'effet sédatif de la thalidomide peut toucher jusqu'à 75% des patients traités (grade 3-4 dans 5 à 10% des cas). Une difficulté à se concentrer et une altération de l'humeur sont également à signaler. La prise du traitement le soir est alors conseillé, et l'association à d'autres médicaments sédatifs ou la prise d'alcool est à éviter.

D'autres effets neurologiques plus sévères peuvent exister tel qu'un trémor léger dans 35% des cas pouvant se compliquer d'ataxie chez 15% des patients. Le traitement doit alors être arrêté et sa reprise est possible en diminuant la dose de moitié. Enfin, une perte auditive peut se produire dans de rares cas (3%).

- Complications gastro-intestinales : elles sont fréquentes (80% des cas) et se résument principalement à une constipation légère à sévère. Elles semblent être secondaires à une atteinte du système nerveux autonome. La prise en charge est principalement symptomatique. Dans de rares cas des complications de type obstruction intestinale et mégacôlon toxique peuvent survenir.

D'autres complications gastro-intestinales sont imputables à la thalidomide: xérostomie (10% des cas), anorexie, vomissement, augmentation de l'appétit, prise de poids, dyspepsie, éructation, flatulence.

- Complications dermatologiques : rash cutané fréquent (40% des cas), couvrant moins de 50% de la surface corporelle avec éruption de macule ou de papule, érythème avec prurit, éruption vésiculaire ou desquamation. Cette complication nécessite un traitement symptomatique et une réduction de dose. Plus rarement, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell nécessite une hospitalisation en urgence et l'arrêt définitif du traitement.

- Complications thrombo-emboliques : risque accru (10 à 12% des cas) dans les premiers mois de traitement de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, notamment chez les patients atteints de myélome multiple et traités par l'association thalidomide/dexaméthasone/doxorubicine ou autre antinéoplasique. Nécessite une prophylaxie par aspirine, AVK (antivitamine K) ou HBPM (Héparine de Bas Poids Moléculaire).

- Complications hématologiques: neutropénie légère possible (15-25% des cas) nécessitant une surveillance biologique. En cas de neutropénie plus sévère, la prescription de facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) est justifiée, associée ou non à l'arrêt provisoire du traitement jusqu'à normalisation du taux de neutrophile. Plus rarement, une anémie hypochrome, une macrocytose, une leucocytose, une thrombocytopénie, une hyperéosinophilie, une splénomégalie peuvent apparaître.

- Complications cardiovasculaires : bradycardie sinusale légère dans 25% des cas et sévère dans 1 à 3% des cas nécessitant l'arrêt du traitement et une prise en charge spécifique. Présence d'œdème périphérique léger dans 15% des cas et sévère dans 3% des cas, plus fréquent chez les patients présentant un ou des facteurs de risque de rétention hydrique tel que l'amylose systémique, insuffisance rénale et/ou cardiaque. Enfin, une hypotension orthostatique et des vertiges sont possibles, et semblent être le résultat d'une atteinte du système nerveux autonome.

- Réaction d'hypersensibilité avec éruption maculo-papuleuse pouvant être associée à une fièvre, tachycardie et hypotension. Dans ce cas, l'arrêt de la thalidomide est nécessaire et sa réintroduction à une dose réduite de 50% est possible sous surveillance médicale.

- Autres effets indésirables rapportés : hypothyroïdisme, diabète, SIADH, infections opportunistes, photosensibilité.

5.3. Pharmacologie de la thalidomide

La thalidomide est une molécule au mécanisme d'action complexe de par ses multiples propriétés :

- Propriétés immunomodulatrices : inhibition du $TNF\alpha$ par augmentation de la dégradation de son ARN messager provoquant une accélération de la mort cellulaire, inhibition des interleukines-1 β et 6, inhibition du GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* ou facteur de stimulation des colonies granulocytaire et macrophagique) et stimulation de l'interleukine-10 (90). Il provoque une co-stimulation des cellules T : prolifération, production de cytokines et activité cytotoxique (90). Il est également à l'origine d'une modification des molécules d'adhésion à la surface cellulaire, stimule la réponse Th1 de l'immunité et provoque une induction de cellules NK (*Natural Killer*) connues pour leur rôle dans la lyse cellulaire tumorale. Enfin, comme le bortézomib, il inhibe le facteur de transcription NF- κ B, processus participant à l'effet antinéoplasique de la thalidomide (26,90).

- Propriété anti-angiogénèse : diminution du VEGF (*Vascular endothelial growth factor* ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) avec pour conséquence une baisse de la croissance tumorale et des propriétés de métastase (90).

- Propriétés antiproliférative et pro-apoptique : diminution de la synthèse d'ADN par inhibition de l'interleukine-6 au sein des cellules (90).

- Propriétés anti-inflammatoires : inhibition de la COX-2 (cyclo-oxygénase de type 2, mais pas de la type 1) par diminution de la demi-vie de son ARN messager et inhibition de la synthèse de PGE2 (prostaglandines de type 2) (90).

5.4. Physiopathologie des CIPN induites par la thalidomide

Le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer les CIPN induites par la thalidomide reste encore largement non élucidé. Il semble en grande partie découler de ses propriétés anti-angiogéniques provoquant des dommages microvasculaires et ainsi une diminution de la circulation sanguine au sein des fibres nerveuses et des DRG (10,24). L'anoxie secondaire qui en découle provoque des dommages irréversibles au niveau de la partie distale des axones (6,24,26) et des modifications fonctionnelles et métaboliques au sein des DRG (24).

L'inhibition de NF- κ B est également à l'origine d'une dysrégulation de l'activité des neurotrophines telles que le NGF (*Nerve growth factor* ou facteur de croissance des nerfs), indispensable à la survie neuronale, provoquant ainsi une dégénérescence des neurones sensoriels (6,10,24,95).

Enfin, la thalidomide semble altérer le processus normal de dégénérescence wallérienne par inhibition de TNF α (89).

5.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par la thalidomide

Les CIPN induites par la thalidomide sont de type mixte, avec une prédominance de neuropathie axonale sensorielle, symétrique et bilatérale (6,89,93). Dans certains cas, la présence d'une neuronopathie par atteinte des DRG, provoquant une symptomatologie rapide au niveau des membres supérieurs et inférieurs est retrouvée (20). Une étude sur 303 patients traités pour un myélome multiple a montré l'apparition d'une CIPN dans 40% des cas, responsable d'une diminution de dose dans 24% des cas et un arrêt du traitement chez 12% des patients (96). En revanche, il est important de noter que l'incidence des CIPN induites par la thalidomide augmente avec la durée du traitement, pouvant atteindre 80 à 100% des patients au bout de 7 mois de traitement (10). Enfin, une méta-analyse de 42 essais cliniques comptant au total 1674 patients a montré l'apparition d'une CIPN sévère grade 3-4 dans 6% des cas (24,89).

La clinique est assez proche de celle du bortézomib (24), le début des symptômes étant généralement plus lent que ce dernier (20,26), le plus souvent dans les quelques mois qui suivent l'instauration du traitement pour parfois persister après la fin du traitement (6). Le tableau clinique regroupe : paresthésie et dysesthésie avec picotement, engourdissement au niveau des pieds et des mains avec une extension proximale des symptômes possible, accompagnés ou non d'une perte sensorielle distale au niveau des membres (10,20,26,89). Le

patient peut souffrir d'une CIPN avec douleur sensorielle distale dans 50% des cas lors d'une exposition prolongée à la thalidomide (26). Une diminution ou une abolition des réflexes ostéo-tendineux complète ce tableau clinique (20,95). Le début des CIPN induites par la thalidomide est également marqué par la présence d'un tremblement fréquent chez les patients, n'affectant pas leurs activités quotidiennes. Mais, en progressant, on note une altération de la proprioception menant à une ataxie progressive, une difficulté à la marche et un tremblement au repos (89).

Les symptômes moteurs sont plus ou moins fréquents mais le plus souvent légers : faiblesse musculaire, crampes dans les doigts (20,29) et/ou crampes musculaires douloureuses (95).

Les symptômes autonomes les plus fréquemment décrits sont des troubles gastro-intestinaux avec constipation dans 80 à 90% des cas (grade ≥ 3 dans 16% des cas) (86) et des troubles cardiovasculaires avec hypotension orthostatique et bradycardie (26).

En termes d'évolution, les CIPN induites par la thalidomide sont le plus souvent réversibles après diminution de la dose ou arrêt du traitement (26,86). Dans 60 à 75% des cas, les symptômes disparaissent dans un délai moyen de 6 mois après l'arrêt du thalidomide (62). En revanche, pour certains patients, les symptômes peuvent s'aggraver pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement et leurs réversibilités pouvant être très lentes (86). Enfin, dans certains cas, les symptômes subsistent et deviennent irréversibles (23,26).

La prise en charge de ces CIPN repose sur plusieurs critères : surveillance clinique nécessaire, diminution de la posologie de moitié en cas de CIPN grade 1-2 et arrêt du traitement en cas de douleur ou de CIPN grade 3 afin d'éviter que les CIPN s'aggravent et que les symptômes deviennent irréversibles (tableau 1 p55) (89,94,95).

Les facteurs de risque des CIPN induites par la thalidomide sont mal identifiés. Les CIPN semblent être temps-dépendant, avec un risque en cas d'exposition au thalidomide ≥ 6 mois (86,94). Plusieurs études ont montré qu'il s'agissait d'une CIPN dose-dépendante et cumulative, dont le risque augmentait lorsque la dose journalière et/ou la dose cumulée augmentaient avec un seuil pour la dose journalière compris entre 150 et 200 mg/jour (62,86,92). Cette hypothèse est remise en cause, et les CIPN induites par la thalidomide semblent être moins dose-dépendante que pour les autres antinéoplasiques vus précédemment (88). En effet, une méta-analyse sur 42 essais cliniques semble nuancer cette affirmation et préconise, par mesure de précaution, un traitement qui n'excède pas 6 mois, à la dose la plus réduite possible afin d'obtenir le meilleur compromis efficacité/tolérance (89).

Enfin, quelques notions concernant deux analogues récents de la thalidomide: lénalidomide et pomalidomide. Le lénalidomide est à la fois plus puissant que la thalidomide et présente globalement un meilleur profil pharmacologique que ce dernier : aux doses thérapeutiques il n'est pas sédatif, ne provoque pas de constipation ni de bradycardie et l'incidence et la gravité des CIPN induites par le lénalidomide sont plus faibles que pour la thalidomide (24,29,91). Les études montrent une incidence globale des CIPN induites par le lénalidomide de 10% dont une très faible incidence de CIPN sévère (0-3% des cas) (89). En revanche, son effet indésirable dose-limitant est sa myélotoxicité nécessitant une surveillance biologique rapprochée (86,91). Le pomalidomide, analogue 10 fois plus puissant que la thalidomide est très efficace dans le traitement du myélome multiple réfractaire (88). Il est également très bien toléré sur le plan clinique, et est responsable de CIPN grade 1-2 dans seulement 9% des cas (pas de CIPN grade 3-4) (24).

6. Eribuline

Il s'agit d'un antinéoplasique inhibiteur de la dynamique des microtubules. D'un point de vue chimique, c'est une cétone macrocyclique synthétique analogue du macrolide Halichondrine B, composé isolé de l'éponge marine japonaise *Halichondria okadai* (97–100) (figure 10).

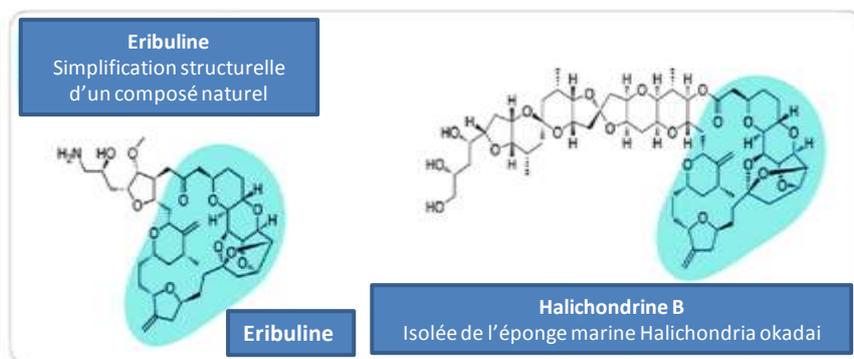


Figure 10: structure chimique de l'éribuline et de son précurseur.

La structure chimique de l'éribuline, inhibiteur de la dynamique des microtubules, est une simplification structurelle d'un composé naturel : l'halichondrine B isolée de l'éponge marine Halichondria okadai (101).

Il possède un mécanisme d'action qui diffère des autres anti-néoplasiques appartenant à la famille des anti-microtubules tels que les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche (97). Comme nous allons le voir, l'éribuline (HALAVEN®) vient compléter efficacement l'arsenal

thérapeutique de la prise en charge du cancer du sein, qui reste en France en 2017 le plus fréquent (58 968 nouveaux cas) et la 1^{ère} cause de mortalité des cancers chez la femme (11 883 décès).

Si l'incidence et la gravité des CIPN induites par l'éribuline est moins importante que pour les autres composés vus précédemment, il s'agit d'un effet indésirable dose-limitant qui dans la pratique se traduit par une surveillance clinique rapprochée et peut impacter négativement la qualité de vie des patients.

6.1. Indications cliniques

L'éribuline mésylate est principalement indiqué en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane (98).

Notons que cet antinéoplasique est également un traitement du liposarcome et qu'il est actif sur le cancer ovarien résistant au paclitaxel (100).

Il est injecté par voie IV à la dose de 1,23 mg/m² à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours (100). L'éribuline est principalement éliminé par voie biliaire et nécessite une adaptation de posologie en cas d'insuffisance hépatique (100).

6.2. Effets indésirables

Globalement, cet antinéoplasique est bien toléré et la plupart des effets indésirables de l'éribuline sont gérables par les cliniciens (100). Pour illustrer les principaux effets indésirables de l'éribuline, nous allons reprendre les résultats d'une étude rétrospective sur 7 ans qui englobe 90 patientes traitées par éribuline pour un cancer du sein (98) :

- Toxicités hématologiques sont les plus fréquentes : neutropénie dans 71% des cas dont 38% grade 3-4 et 9% de neutropénie fébrile. Anémie dans 29% des cas, le plus souvent légère à modérée. Plus rarement leucopénie (4%).

- Asthénie dans 48% des cas dont 10% grade 3-4.

- CIPN dans 38% des cas dont 7% grade 3-4. Nous reviendrons plus en détail sur ce point.

- Alopécie dans 23% des cas.

- Mucite et stomatite dans 16% des cas dont 3% grade 3-4.

- Troubles digestifs avec principalement l'apparition de nausée chez 16% des patientes (grade 3-4 dans 2% des cas), vomissement dans 7% des cas mais aucun grade 3-4, diarrhée dans 10% des cas et enfin quelques cas de douleurs gastriques, abdominales, constipation, dysphagie.

- Trouble nutritionnel avec anorexie dans 14% des cas.

Enfin, précisons que l'administration de l'éribuline ne nécessite aucune prémédication, car sa formulation ne nécessite pas de solvant véhicule responsable d'hypersensibilité comme c'est le cas pour le paclitaxel (100).

6.3. Pharmacologie de l'éribuline

L'éribuline est un inhibiteur dynamique des microtubules, qui inhibe plus spécifiquement la phase de croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement et piège la tubuline dans des agrégats non productifs (98,99) (figure 5 p34). Il se fixe avec une forte affinité aux extrémités (+) dites de polymérisation des microtubules, sur des sites de fixation différents des taxanes et des alcaloïdes de la pervenche(99,100) (figure 11).

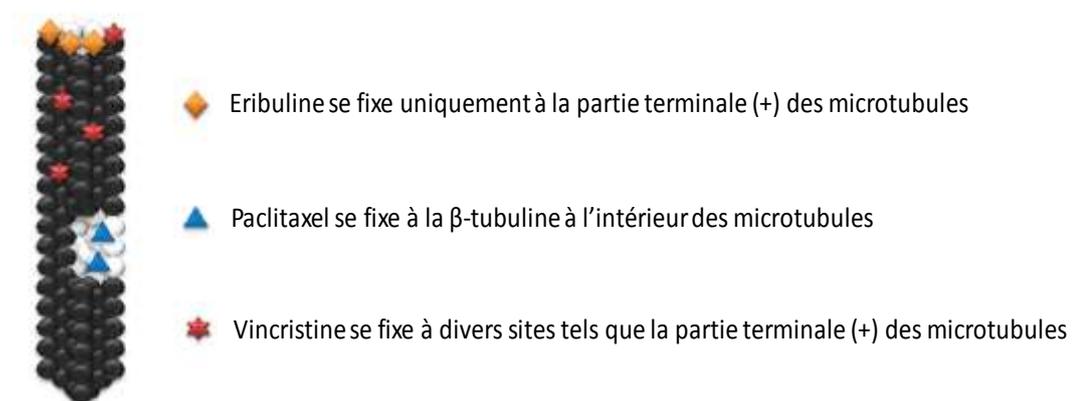


Figure 11: sites de fixation de l'éribuline et des autres agents inhibiteurs des microtubules (100).

Plus précisément, ce composé se fixe sur un site spécifique et unique de la sous-unité β de la tubuline (63). L'éribuline exerce ses effets par un mécanisme antimitotique au niveau de

la tubuline, ce qui entraîne un blocage de la phase G2/M du cycle cellulaire, une perturbation des fuseaux mitotiques et finalement la mort cellulaire par apoptose après un blocage mitotique prolongé et irréversible (98–100).

6.4. Physiopathologie des CIPN induites par l'éribuline

Le mécanisme physiopathologique à l'origine des CIPN induites par l'éribuline reste largement inconnu, mais les premières études montrent des similitudes avec des agents antinéoplasiques vus précédemment tels que le paclitaxel et la vincristine.

Des études réalisées chez la souris montrent que l'injection de cette molécule provoque des modifications pathologiques modérées, telles qu'une dégénération axonale touchant les fibres nerveuses de petit et grand diamètre ainsi qu'une vacuolisation cytoplasmique des cellules des DRG (102). Les lésions au sein de ces structures sont en revanche moins sévères que pour le paclitaxel, ce qui expliquerait que les CIPN induites par l'éribuline soient moins intenses que celles provoquées par le paclitaxel. De plus, à l'instar des taxanes et des alcaloïdes de la pervenche, l'éribuline provoque une inhibition du transport axonale rapide de type antérograde, altérant le transport de vésicules du soma vers les terminaisons axonales et ainsi l'approvisionnement essentiel de divers composés assurant la maintenance et la fonction synaptique (103).

6.5. Incidence et présentation clinique des CIPN induites par l'éribuline

Les CIPN induites par cet antinéoplasique représente l'effet indésirable majeur et dose limitant, pouvant avoir un impact négatif sur la qualité de vie du patient. Mais comme nous venons de le voir, cette molécule est globalement bien tolérée chez les patients, et l'éribuline a permis un bénéfice en termes de survie globale à un stade avancé de la maladie avec une diminution du risque de décès de 19% (98). Ainsi l'éribuline trouve sa place aux côtés des autres traitements actifs sur le cancer du sein, notamment les taxanes et anthracyclines qui présentent parfois plusieurs inconvénients tels que l'apparition de tumeur résistante au traitement et d'un risque de toxicité cumulative (cardiaque, CIPN) (63,100).

Une méta-analyse de 19 essais cliniques regroupant 4 849 patients traités par éribuline à la dose de 1,4 mg/m² montre une incidence total des CIPN de 27,5% (tout grade confondu) dont 4,7% de CIPN sévère (97). Une étude randomisée chez 51 patients recevant un traitement

par éribuline démontre que les CIPN induites par cet anticancéreux sont responsables de l'arrêt du traitement dans seulement 3,9% des cas contre 11,8% en raison d'autres effets indésirables de l'éribuline. De plus, le début des symptômes apparaît dans un délai moyen de 35,9 semaines après le début du traitement et la résolution des CIPN en 48 semaines (99).

D'un point de vue clinique, les symptômes regroupent : engourdissement, paresthésie douloureuse symétrique, ataxie périphérique et faiblesse musculaire (97). Notons que les CIPN induites par l'éribuline ne semblent pas exacerber une CIPN pré-existante de grade 1-2 (63). L'apparition rare mais possible d'une CIPN sévère de grade 3-4 nécessite l'arrêt immédiat du traitement jusqu'à résolution d'une CIPN grade ≤ 2 (97).

Antinéoplasique	Seuil d'apparition CIPN	% de patients développant des CIPN	Evolution CIPN	Impact sur le traitement		
				% de patients où la dose est diminuée	% de patients où le traitement est arrêté	
Sels de platine	Cisplatine	Dose cumulée: 250-350 mg/m ² (23)	Maximum: 92% (5,28)	Irréversible chez 5 à 20% des patients (5,24)	–	–
	Carboplatine	–	Utilisé seul: 6% (41) + paclitaxel: 66.6% (37)	–	–	–
	Oxaliplatine	CIPN aiguë: dès 1 ^{ère} dose (20) CIPN chronique: dose cumulée >600 mg/m ² (44)	CIPN aiguë: 90% (26) CIPN chronique: 30 à 50 % (26)	CIPN aiguë réversible (43,44) CIPN chronique irréversible chez 35% des patients (50,51)	43% (52)	37 % (52)
Taxanes	Paclitaxel	CIPN aiguë: dès 1 ^{ère} dose CIPN chronique: dose unique > 250 mg/m ² ou dose cumulée = 1000mg/m ² (10,23,61)	CIPN aiguë: jusqu'à 70% (29, 53, 66) CIPN chronique: 59 à 87 % (68)	CIPN aiguë réversible (29, 53, 66) CIPN chronique irréversible chez 50 % des patients (53)	17% (3,26,68)	–
	Docétaxel	Dès 1 ^{ère} dose : 75-100mg/m ² (53)	Entre 11 et 64 % (53) Sévère dans 3 à 14% (53)	–	–	–
Alcaloïdes de la pervenche	Vincristine	Dose cumulée: 2-6 mg/m ² (26)	Aux doses habituelles: 60 % (10,24) A forte dose: jusqu'à 92% (79)	Irréversible chez 32% des patients (26)	–	–
Bortézomib		Parfois dès 1 ^{ère} dose soit 1,3 mg/m ² , maximale dès dose cumulée = 26mg/m ² (24,26,27,86)	Jusqu'à 75% (86)	Irréversible chez 20% des patients (20,24,26,29,62)	12% (87)	5% (87)
Thalidomide		Temps-dépendant (≥6mois) (86,94)	40 % (96) Jusqu'à 100% (si 7 mois ou plus de traitement) (10)	Irréversible chez 25 à 40 % des patients (62)	24 % (96)	12 % (96)
Eribuline		–	27.5% (94) Sévère dans 4,7% (97)	Réversible en 48 semaines (99)	–	3.9% (99)

Tableau 2: caractéristiques des CIPN en fonction des différents antinéoplasiques.

Partie 2: Traitement des CIPN

Comme nous venons de le voir, l'apparition des symptômes de CIPN chez les patients atteints d'un cancer est un véritable enjeu pour les cliniciens dans la mesure où cet effet indésirable majeur est un frein à l'utilisation optimale de nombreux antinéoplasiques. En effet, les CIPN induites par les anticancéreux étant souvent dose-dépendante et cumulative, la diminution des doses administrées voire l'interruption du traitement reste souvent la meilleure option afin de réduire les symptômes (tableau 2). Pour les patients, l'apparition d'une CIPN peut être vécue comme une période de stress, d'inconfort, voire de douleur, aiguë et/ou chronique pouvant empirer même après l'arrêt du traitement. Si la physiopathologie et la présentation clinique des CIPN induites par les anticancéreux diffèrent fortement en fonction des molécules, certains symptômes, le plus souvent sensoriels, tels que des paresthésies et dysesthésies distales à type de picotement et d'engourdissement restent les symptômes majeurs et le plus souvent précoces des CIPN. Les troubles moteurs, source d'handicap peuvent également apparaître, tout comme des signes autonomes plus généraux pouvant être graves.

Ainsi, de nombreuses thérapies aussi bien préventives que curatives ont été testées dans le cadre des CIPN induites par les molécules précédemment décrites, et les études cliniques portent notamment sur les sels de platine et les taxanes, deux classes de médicaments largement prescrites et responsables de CIPN fréquente, parfois accompagnée de douleurs, et dont les symptômes peuvent être aussi bien aigus (oxaliplatine, paclitaxel) que chroniques (cisplatine, oxaliplatine, alcaloïdes de la pervenche,...).

Le choix des traitements, pharmacologiques ou non, qui ont été testés en vue de prévenir ou de diminuer les symptômes des CIPN s'est fait selon plusieurs critères : une efficacité démontrée en phase préclinique, l'utilisation concluante dans le cadre du traitement de neuropathies d'origine diverse, et principalement lors de neuropathie diabétique, névralgie post-zostérienne, et enfin grâce aux découvertes des mécanismes physiopathologiques expliquant l'apparition des CIPN induites par les antinéoplasiques.

Ainsi, nous allons passer en revue les nombreuses stratégies thérapeutiques à visée préventive ou curative du traitement des CIPN. Pour ce faire, nous étayerons nos arguments suivant une publication de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) datant de 2014 (7), et qui reste à ce jour la référence pour tous les cliniciens dans la prise en charge des CIPN. De plus, une recherche bibliographique récente viendra compléter ces informations.

1° Traitement préventif

1.1. Vitamines, minéraux et compléments alimentaires

1.1.1. Acétyl-L-carnitine (ALC)

Il s'agit de la forme acétylée de la L-carnitine, un ammonium quaternaire issu de la lysine et de la méthionine qui sont deux acides aminés protéinogènes. Dans les mitochondries, l'ALC assure la disponibilité en acétyl-CoA intervenant dans de nombreuses fonctions métaboliques cellulaires et l'élimination de métabolites toxiques. De plus, l'ALC est impliqué dans l'acétylation de la tubuline, ce qui joue un rôle important dans la protection neuronale (104). Enfin, l'ALC semble avoir des propriétés anti-oxydantes et donc un effet protecteur contre le stress oxydatif (105).

Lors d'étude préclinique, la supplémentation en ALC chez le rat montre une diminution de l'incidence de mitochondries vacuolisés au sein des fibres nociceptives de type C et prévient ainsi les CIPN induites par les taxanes et par l'oxaliplatine. Chez l'homme, l'ALC a un effet bénéfique en cas de neuropathie diabétique et de neuropathie liée au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).

Deux études cliniques ont évalué l'impact d'une supplémentation en ALC chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par des taxanes durant 24 semaines (104,105). Les résultats sont surprenants puisque ces deux études ne démontrent aucun bénéfice de l'ALC dans la prévention des CIPN induites par les taxanes, avec même une aggravation des symptômes dans le groupe ALC comparé au groupe placebo (groupe recevant un placebo selon la même posologie que le groupe ALC). La première étude randomisée contre placebo, en double aveugle date de 2013 (104) dans laquelle 409 patientes sont recrutées pour prendre soit 3g/j d'ALC ou le placebo pendant 24 semaines et ceux dès le premier jour de chimiothérapie. Les résultats montrent une aggravation des symptômes des CIPN au bout de 24 semaines de traitement dans le groupe ALC versus placebo (7,104) (figure 12).

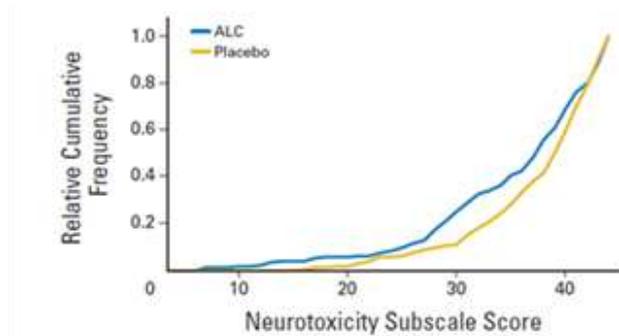


Figure 12: ALC aggrave les CIPN induites par les taxanes au bout de 24 semaines de traitement préventif.

Les résultats de cette étude, menée chez 409 patientes traitées par taxanes, montrent une plus grande fréquence cumulée relative dans le groupe ALC de CIPN grave (correspondant à un score de neurotoxicité faible) au bout de 24 semaines de traitement, comparativement au groupe placebo. ALC: Acétyl-L-carnitine (104).

Une étude récente de 2018, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contre placebo menée chez 437 patientes vient confirmer ces résultats, puisque la supplémentation en ALC 3 g/j pendant 24 semaines montre une aggravation du score des CIPN induites par les taxanes à la 24^{ème} semaine. Un suivi du score des CIPN a été réalisé pendant 2 ans, confirmant une CIPN plus sévère dans le groupe ALC comparé au placebo (105).

1.1.2. Glutathion (GSH)

Il s'agit d'un pseudo tripeptide formé par la condensation de 3 acides aminés : acide glutamique, cystéine et glycine. Ses propriétés anti-oxydantes participent à de nombreuses réactions de détoxification, notamment en éliminant les espèces réactives de l'oxygène dont les radicaux libres qui se forment en cas de stress oxydatif. Ce composé a également démontré sa capacité à diminuer l'accumulation des sels de platine au sein des cellules des DRG, ce qui a poussé les scientifiques à évaluer son efficacité dans la prévention des CIPN induites par les sels de platine (106).

Ainsi, plusieurs études de petite taille ont été menées dans ce cadre, et se sont avérées concluantes en diminuant significativement les CIPN induites par les sels de platine (cisplatine et oxaliplatine). Le GSH en plus d'être efficace en termes de réduction de l'incidence et de la sévérité des CIPN induites par le cisplatine et l'oxaliplatine, a permis une amélioration à la fois des tests électrophysiologiques et de la qualité de vie des patients comparativement au placebo. De plus, sa tolérance est bonne et n'interfère pas avec l'activité cytotoxique des

antinéoplasiques en question. Ces résultats encourageants restent à démontrer au cours d'une étude de grande taille (7).

Une étude publiée en 2014 nuance ces propos. Dans cette étude, le GSH est testé chez 185 patients traités par l'association paclitaxel/carboplatine. Les patients sont randomisés pour recevoir soit 1,5 mg/m² de GSH soit un placebo 15 minutes avant la chimiothérapie. Le paclitaxel étant plus neurotoxique que le carboplatine, la fréquence et la sévérité des CIPN sont fortement liées au paclitaxel. Les résultats montrent que le GSH n'est pas efficace dans la prévention des CIPN induites par les taxanes, aussi bien sur le syndrome douloureux aigu provoqué par le paclitaxel (PAPS) que sur la CIPN chronique (7,106). Il existe donc une véritable dichotomie entre efficacité probable du GSH dans la prévention des CIPN induites par les sels de platine et l'inefficacité de ce même composé lors de l'utilisation des taxanes.

Au vu des connaissances actuelles, aucune recommandation ne peut être faite concernant l'intérêt du GSH dans la prise en charge de la prévention des CIPN induites par le cisplatine et l'oxaliplatine. Le GSH n'est pas recommandé chez les patients traités par l'association paclitaxel/carboplatine (7).

1.1.3. N-acétyl cystéine (NAC)

Il s'agit d'un acide aminé non essentiel permettant d'augmenter la concentration sanguine en GSH. Il présente l'avantage d'être administré par voie orale, c'est un composé sûr, bon marché et n'interférant pas avec l'activité des antinéoplasiques. Chez l'animal, le NAC bloque l'apoptose neuronale par activation de la voie de signalisation p53 et diminue la neuropathie sensorielle induite par le cisplatine (107).

Ce composé a été testé chez 14 patients traités par oxaliplatine pour un cancer colorectal avancé. Les patients sont randomisés pour recevoir 1200 mg *per os* de NAC ou un placebo 1h30 avant le début de la chimiothérapie. Les résultats cliniques montrent que la fréquence des CIPN grade 2-4 est plus faible dans le groupe NAC (20%) comparé au groupe placebo (73%) au bout de 12 cycles de chimiothérapie. En revanche, les tests électrophysiologiques ne démontrent aucun bénéfice de la supplémentation en NAC dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine. Ces résultats sont à confirmer au cours d'une étude de plus grande taille afin de déterminer avec exactitude les bénéfices apportés par ce composé (7,107).

1.1.4. Vitamine E (Vit E)

La Vitamine E (ou alpha-tocophérol) est une vitamine liposoluble ayant des propriétés anti-oxydantes. Elle joue un rôle primordial dans la protection de l'intégrité membranaire en inhibant la peroxydation lipidique et possède un rôle central dans la maintenance de la structure et des fonctions neurologiques. Elle a également une fonction de protection des corps cellulaires neuronales contre l'altération de l'ADN et l'accumulation de toxiques. Ses propriétés anti-oxydantes luttent contre le stress oxydatif provoqué par les ROS. De plus, il a été observé que les patients traités par cisplatine avaient une carence en Vit E. Enfin, un déficit en Vit E entraîne sur le plan clinique des symptômes de neuropathie périphérique proches de ceux observés en cas de CIPN, telle qu'une paresthésie au niveau des extrémités des 4 membres et une perte des réflexes ostéo-tendineux (108–110).

Si les premières études tendent à montrer un bénéfice de la supplémentation en Vit E (300 à 600 mg/j suivant les études), aussi bien en termes de diminution du risque relatif, de l'incidence et de la sévérité des CIPN induites par le cisplatine, la qualité des études est clairement remise en cause : des échantillons de petite taille et l'absence de groupe placebo ne permettent pas de conclure sur le bénéfice réel de la Vit E (7).

A contrario, en 2011, une large étude réalisée chez 207 patients traités par taxanes, sels de platine ou une association de ces deux classes d'antinéoplasiques vient remettre en question les résultats précédents. Dans cette étude de phase 3, en double aveugle, les patients sont randomisés pour recevoir une supplémentation en Vit E à la dose 300 mg 2x/j ou le placebo durant toute la durée de la chimiothérapie et jusqu'à un mois après la fin du traitement. Les résultats ne montrent aucune différence entre les deux groupes en termes d'incidence, d'amélioration de la neuropathie sensorielle et du délai d'apparition des CIPN (7,108).

En 2015, une étude randomisée de petite taille évalue l'efficacité de la Vit E dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine. Lors de cette étude, 32 patients prennent quotidiennement 400 mg de Vit E et sont comparés aux 33 patients du groupe contrôle (groupe ne recevant aucune médication). Aucune différence entre les deux groupes n'a été démontrée. D'après les résultats de cette étude, la Vit E ne joue aucun rôle dans la prévention des CIPN induites par cet antinéoplasique. Là encore, l'absence de groupe placebo et la petite taille de l'échantillon justifieraient des études complémentaires (110).

Enfin, pour terminer, une méta-analyse publiée en 2016 regroupant 6 études soit 353 patients, conclut que la Vit E ne diminue pas l'incidence des CIPN et recommande vivement elle aussi des études complémentaires de qualité sur des échantillons de taille suffisante (109). L'ASCO quant à elle, ne recommande pas l'utilisation de la Vit E dans la prévention des CIPN (7).

1.1.5. Org 2766

Il s'agit d'un analogue modifié, de type peptidique, des acides aminés 4 à 9 de l'hormone corticotrope ACTH (*Adreno Cortico Tropic Hormone* ou hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine), dépourvu d'effet adrénocorticotrope et mélanotrope. Les propriétés biologiques de l'Org 2766 sont diverses : il favorise la croissance des neurites en l'absence de NGF, permettant ainsi une régénération nerveuse chez le rat après altération des nerfs périphériques. Ce mécanisme de guérison s'effectue aussi bien sur le plan histologique, que fonctionnel et électrophysiologique. De plus, par un mécanisme d'action encore inconnu, il module l'activité des opioïdes endogènes et des récepteurs NMDA, deux mécanismes largement impliqués dans la nociception (111,112).

Quelques études montrent un bénéfice de ce composé en prévention des CIPN induites par le cisplatine et les alcaloïdes de la pervenche, mais, à chaque fois, la taille modeste des échantillons de patients ne permet pas de rendre des résultats pertinents (7). Pour exemple, l'Org 2766 est étudié chez 55 patientes atteintes d'un cancer des ovaires et traitées par cisplatine. Les patientes sont randomisées en trois groupes : traitement faible dose (0,25 mg/mL, n=17), traitement haute dose (1 mg/mL, n=16) et groupe placebo (n=22). Les résultats de cette étude menée en double aveugle montrent que le groupe traitement haute dose améliore les tests électrophysiologiques en limitant une augmentation des seuils de perception vibratoire (dont l'augmentation est un signe précoce de CIPN induite par le cisplatine). De plus, dans le groupe traitement faible et haute dose, les patientes reportent une diminution des symptômes de CIPN induite par le cisplatine : paresthésie, engourdissement et perte des réflexes ostéotendineux. Mais sur les 55 patientes, seules 39 ont reçu 4 cycles de chimiothérapie et sont ainsi considérées comme éligibles et seules 28 patientes sur les 39 ont reçu 6 cycles de chimiothérapie. La faible taille de l'échantillon de cette étude permet seulement de conclure que l'Org 2766 pourrait exercer un effet bénéfique sur la prévention des CIPN induites par le cisplatine (112).

Une étude de plus grande ampleur évalue l'efficacité de ce composé en prévention des CIPN induites par la vincristine chez 150 patients atteints d'un lymphome (hodgkinien et non hodgkinien). Cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, analyse l'efficacité de l'Org 2766 ou du placebo à la dose de 2 mg avant et après chaque cycle de chimiothérapie et 3 à 4 semaines après la fin du traitement. Les résultats ne montrent aucune différence entre les deux groupes, ne permettant pas de démontrer un quelconque bénéfice de l'Org 2766 dans la prévention des CIPN induites par la vincristine (111).

Plus surprenant, lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, chez 196 patientes traitées par cisplatine pour un cancer ovarien, les résultats montrent une aggravation des signes de neuropathies (augmentation du seuil de perception vibratoire) dans le groupe traitement (2 mg et 4 mg) comparativement au groupe placebo (113).

Face à ces résultats, l'Org 2766 n'est pas recommandé en prévention des CIPN.

1.1.6. Glutamate et glutamine

Il s'agit de deux acides aminés très proches sur le plan structurel, la glutamine possédant deux groupements amine contre un seul pour le glutamate. Le glutamate est un acide aminé intracellulaire alors que la glutamine est l'acide aminé extracellulaire le plus abondant. Dans la plupart des tissus, il y a soit production de glutamate à partir de la glutamine (*via* la glutaminase) soit production de glutamine à partir de glutamate (*via* la glutamine synthétase) (114).

Leur mécanisme d'action en tant que neuroprotecteur en cas de CIPN reste inconnu, mais il pourrait être provoqué par leur capacité à favoriser la polymérisation des microtubules du fuseau mitotique et à induire une libération locale de NGF *via* une up-régulation de son ARN messenger (114,115).

Concernant la glutamine, la supplémentation de cet acide aminé pourrait diminuer la conversion de la glutamine en glutamate, dont ce dernier est un acide aminé excitateur activant entre autre les récepteurs NMDA impliqués dans la nociception. Enfin, notons que les patients en « état de stress », comme c'est le cas lors de maladie notamment chronique tel que le cancer, présentent des taux anormalement bas de glutamine (115).

Une seule étude sérieuse s'intéresse au rôle potentiel du glutamate dans la prévention des CIPN (114). Cette étude randomisée, en double aveugle, est menée chez 43 patientes traitées par le paclitaxel pour un cancer des ovaires. Vingt-trois patientes reçoivent du glutamate à 500 mg 3x/j durant toute la durée de la chimiothérapie et 3 mois après la fin de leur traitement, et 20 patientes suivent le même protocole avec le placebo. Les résultats ne sont pas concluants puisqu'aucune différence entre le groupe glutamate et le groupe placebo n'est mise en évidence en termes de fréquence et d'amélioration des symptômes des CIPN induites par le paclitaxel. En revanche, la douleur est significativement plus faible dans le groupe glutamate. Mais la faible taille de l'échantillon induit un manque de puissance de cette étude. Il semble alors nécessaire que des études supplémentaires soient effectuées afin de confirmer que la supplémentation en glutamate apporte une amélioration dans la douleur des CIPN induites par le paclitaxel (7).

Concernant la glutamine, le même problème que pour le glutamate se pose, à savoir un nombre très restreint d'études et la méthodologie peu rigoureuse de ces dernières concernant l'efficacité de ce composé en termes de prévention des CIPN. En 2008, une méta-analyse regroupant les résultats de 3 études a été publiée (116). L'une d'entre elles évalue l'efficacité d'une supplémentation en glutamine chez 86 patients traités par oxaliplatine pour un cancer colorectal (115). Quarante-deux patients reçoivent 15 g 2x/j pendant 7 jours toutes les deux semaines, les 44 autres patients appartiennent au groupe contrôle. Les résultats sont positifs, avec dans le groupe glutamine : une diminution de la fréquence des CIPN grade 1-2 après 2 cycles de chimiothérapie et une diminution de la fréquence des CIPN grade 3-4 après 4 et 6 cycles de chimiothérapie, une amélioration des résultats des questionnaires concernant la qualité de vie des patients, un nombre plus faible de patients nécessitant une réduction de dose en oxaliplatine et enfin une incidence moins grande de CIPN aiguë induite par l'oxaliplatine dans le groupe glutamine comparé au groupe contrôle. De plus, la glutamine est bien tolérée et n'interfère pas avec l'efficacité de la chimiothérapie. En revanche, aucune différence dans les résultats des tests électrophysiologiques n'est notée entre les deux groupes. Ces résultats encourageants sont malheureusement le fruit d'une étude comportant deux biais principaux : étude non réalisée en double aveugle et en l'absence d'un groupe placebo.

Enfin, deux études réalisées sans placebo évaluent l'efficacité de la glutamine dans la prévention des CIPN induites par le paclitaxel. La première est réalisée chez 45 patients dont seulement 12 patients appartiennent au groupe glutamine (10 g 3x/j pendant 4 jours, 24h après la fin de la chimiothérapie). Les résultats de cette étude montrent une moins grande sévérité des

symptômes de CIPN dans le groupe glutamine avec notamment une réduction significative des dysesthésies (engourdissement principalement), une réduction non significative des paresthésies modérées et sévères dans les orteils et les doigts et moins de troubles de la marche et de faiblesse musculaire (116). La seconde étude est réalisée chez 46 patients traités par de fortes doses en paclitaxel dont 17 entrent dans le groupe glutamine. Les résultats cliniques et électrophysiologiques montrent que la glutamine peut aider à prévenir les symptômes des CIPN (différences non significatives entre les deux groupes) mais n'améliore pas la conduction nerveuse (116). Mais les résultats de ces deux études de petite taille, en l'absence de placebo, nécessitent d'être confirmés à plus grande échelle et dans des conditions plus strictes.

1.1.7. Acides-gras oméga 3 (ω 3)

Ce sont des acides gras polyinsaturés, présents dans les phospholipides membranaires cellulaires dont les cellules du système nerveux central et périphériques. Les 2 formes principales d' ω 3 sont l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), d'origine marine ou végétale. Ces acides gras déterminent les propriétés biophysiques des membranes neuronales et régulent la transduction du signal par effet sur les canaux ioniques et les récepteurs membranaires. L'acide eicosapentaénoïque et surtout le DHA ont prouvé leur efficacité dans la diminution de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF α) dont ces dernières interviennent dans la physiopathologie des CIPN et des douleurs associées. De plus, le DHA favorise la myélinogenèse et prévient la dégénération axonale. Enfin, les ω 3 ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la neuropathie diabétique, en diminuant la sévérité des symptômes liés à cette pathologie (117).

Une étude randomisée, en double aveugle, évalue l'efficacité de la supplémentation en ω 3 dans la prévention des CIPN induites par le paclitaxel. Cinquante-sept patients dont 30 reçoivent par voie orale 640 mg 3x/j d' ω 3 (54% DHA, 10% EPA) durant toute la durée de la chimiothérapie et un mois après la fin du traitement, les 27 autres patients suivent le même protocole et reçoivent le placebo. Sur le plan clinique, l'incidence des CIPN est significativement plus faible et semble moins sévère dans le groupe ω 3 comparé au groupe placebo. Sur le plan électrophysiologique, la supplémentation en ω 3 prévient la diminution de l'amplitude du potentiel d'action sensorielle du nerf sural (signe de CIPN). Mais ces résultats encourageants sont à confirmer dans une étude de plus grande taille, avec un suivi au long cours. Il est à noter que l'absence de goût des capsules placebo pourrait avoir un impact psychologique

chez les patients (117).

Une étude récente datant de 2016, évaluée dans les mêmes conditions que l'étude précédente (étude randomisée, en double aveugle avec placebo, dosage $\omega 3$ identique) l'impact d'un apport en $\omega 3$ chez 71 patients traités par oxaliplatine pour un cancer colorectal. Les résultats montrent à la fois une amélioration des tests électrophysiologiques (étude de conduction nerveuse), ainsi qu'une incidence et une sévérité significativement plus faible des CIPN induites par l'oxaliplatine dans le groupe $\omega 3$ (n=36) comparé au groupe placebo (n=35) (figure 13).

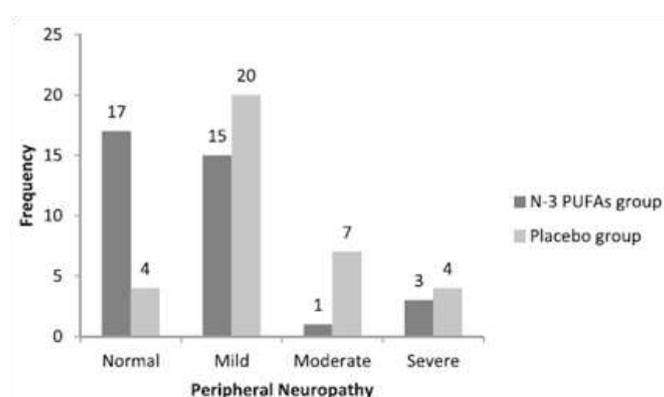


Figure 13: intérêt potentiel d'une supplémentation en $\omega 3$ dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine.

La supplémentation en $\omega 3$ (640 mg, 3x/j) durant toute la durée de la chimiothérapie et un mois après la fin du traitement chez 71 patients traités par oxaliplatine, montre à la fois une baisse significative de l'incidence et une plus faible sévérité des CIPN induites par l'oxaliplatine dans le groupe N-3 PUFAs comparativement au groupe placebo. Dans le groupe $\omega 3$, absence de CIPN chez 47% des patients et présence de symptômes de CIPN sévère dans 3% des cas. Dans le groupe placebo, présence de symptômes de CIPN chez 88% des patients dont 4% de CIPN sévère. N-3 PUFAs group = groupe $\omega 3$ (118).

Notons également une diminution non significative des taux d'IL-6 et TNF α dans le groupe $\omega 3$ versus placebo. La tolérance d'une telle supplémentation est bonne avec pour seuls effets indésirables des troubles gastro-intestinaux et une halitose (odeur de poisson) (118).

Ces deux études prouvent que l'apport en $\omega 3$ pourrait être efficace dans la prévention des CIPN induites par le paclitaxel et l'oxaplatine. Ces résultats restent à prouver au cours d'études complémentaires, comportant un échantillon plus grand et une durée de supplémentation allongée.

1.1.8. Acide tout trans rétinoïque (ATRA)

L'ATRA ou trétinoïne est la forme acide de la vitamine A. Les rétinoïdes jouent un rôle important au sein de plusieurs fonctions biologiques, notamment la différenciation épithéliale et neuronale. L'acide tout trans rétinoïque se fixe et active différents sous-types de récepteurs aux rétinoïdes (RARs). Par exemple, en se fixant au récepteur RAR- β 2, l'ATRA stimule la croissance des neurites et la régénération des nerfs chez les rats atteints d'une lésion nerveuse périphérique (119).

Une seule étude évalue l'efficacité clinique de l'ATRA dans la prévention des CIPN induites par le cisplatine et le paclitaxel. Elle est réalisée chez 95 patients atteints d'un cancer pulmonaire, randomisés pour recevoir soit l'ATRA (20 mg/m²/jour) ou le placebo 1 semaine avant le traitement et jusqu'à la fin du 2^{ème} cycle de chimiothérapie. Les résultats montrent une diminution non significative du taux de CIPN grade ≥ 2 et de la dégénération axonale (*via* des tests de vitesse de conduction nerveuse) dans le groupe ATRA. En termes de tolérance, notons que l'ATRA est responsable d'hypertriglycémie grade 3 et 4 chez 11% des patients, dont le traitement repose sur un régime alimentaire adapté et la prescription de gemfibrozil. Les limites de cette étude sont la courte durée de la supplémentation en ATRA (uniquement jusqu'au deuxième cycle de chimiothérapie) et l'absence de suivi au long cours des patients (119). En absence de résultats complémentaires, l'ASCO précise que ce composé ne doit pas être prescrit en tant que traitement préventif des CIPN (7).

1.1.9. Goshajinkigan (GJG)

Ce traitement traditionnel japonais est un mélange de 10 herbes aux principes actifs divers, utilisé pour soulager plusieurs symptômes tels que l'engourdissement, froideur des extrémités, douleurs dans les membres associés à une neuropathie diabétique, paresthésie et dysesthésie (120,121). Plusieurs mécanismes pourraient expliquer son efficacité : une libération de dynorphine soulageant les symptômes précédemment cités *via* l'intervention du système opioïde, une production d'acide nitrique favorisant la circulation et l'approvisionnement en sang des nerfs (120).

La première étude, datant de 2011, réalisée sans placebo, évalue l'efficacité du GJG à la dose de 7,5 g/j pendant toute la durée de la chimiothérapie chez 45 patients atteints d'un cancer

colorectal et traités par oxaliplatine. Les résultats montrent une baisse significative de l'incidence des CIPN grade 2 et 3 dans le groupe GJG comparé au groupe contrôle, de plus aucun effet indésirable n'est à déplorer et le GJG n'a aucun impact sur l'efficacité du traitement antinéoplasique (figure 14).

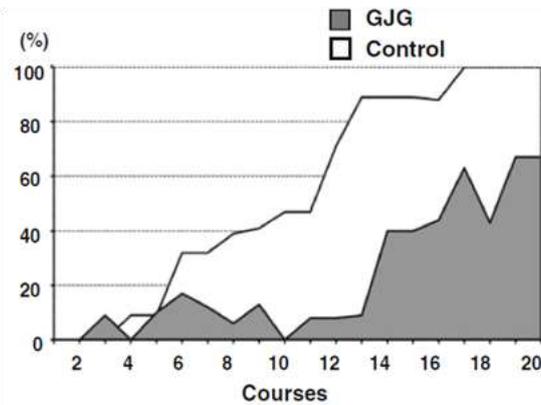


Figure 14: impact d'une supplémentation en GJG dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine.

La supplémentation en GJG durant toute la durée de la chimiothérapie, chez 45 patients traités par oxaliplatine, montre ici un plus faible pourcentage des CIPN grade 2 et 3 induites par l'oxaliplatine dans le groupe GJG versus contrôle. GJG : goshajinkigan (120).

Le GJG semble donc être un traitement efficace dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine, mais l'absence de placebo, l'absence de double aveugle et un échantillon de petite taille limitent la pertinence de cette étude (120).

Plus récemment, en 2013, une étude similaire, multicentrique, en double aveugle, est réalisée chez 89 patients atteints d'un cancer colorectal et traités par oxaliplatine. Les patients sont randomisés pour recevoir le GJG (7,5 g/j) ou le placebo dès le début de la chimiothérapie et 26 semaines après la fin du traitement. Les résultats montrent une incidence plus faible des CIPN grade ≥ 2 jusqu'au 8^{ème} cycle de chimiothérapie dans le groupe GJG (39%) comparé au groupe placebo (51%). Sur toute la durée de l'étude, une incidence plus faible des CIPN grade 3 dans le groupe GJG (7% contre 13% groupe placebo) est mise en évidence. Le GJG semble donc être un traitement prometteur pour retarder l'apparition des CIPN grade ≥ 2 (122).

Enfin, en 2015, une nouvelle étude réalisée chez 182 patients traités par oxaliplatine pour un cancer colorectal, ne parvient pas à démontrer un quelconque intérêt du GJG (7,5 mg 3x/j durant toute la durée de la chimiothérapie) dans la prévention des CIPN induites par cet

antinéoplasique. Cette étude de phase 3, randomisée et en double aveugle, avec placebo, montre une incidence des CIPN grade ≥ 2 plus importante dans le groupe GJG comparé au groupe placebo (50,6% contre 31,2% respectivement) (121).

Ainsi, selon l'ASCO, aucune recommandation ne peut être faite concernant l'utilisation du GJG dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine (7).

1.1.10. Calcium et Magnésium (Ca/Mg)

Ce traitement a été développé dans le but de prévenir les CIPN induites par l'oxaliplatine. En effet, comme nous l'avons vu lors de la description de la physiopathologie des CIPN induites par ce composé, l'ion oxalate libéré au cours du métabolisme de l'oxaliplatine a la capacité de chélater l'ion calcium, perturbant l'homéostasie calcique et modifiant par la suite l'activité des canaux sodiques voltages-dépendants conduisant à une hyperexcitabilité membranaire neuronale responsable en partie des CIPN aiguë et chronique induites par l'oxaliplatine. Ainsi, les perfusions de Ca/Mg permettraient une augmentation de la concentration calcique extracellulaire, avec hyperpolarisation des membranes cellulaires causant une fermeture des canaux sodiques, bloquant ainsi l'hyperstimulation induite par l'oxaliplatine sur ces canaux (123,124).

De nombreuses études ont été réalisées concernant l'intérêt de cette supplémentation, avec dans un premier temps des résultats concluants amenant à une utilisation de plus en plus fréquente du Ca/Mg, puis, de nouvelles études sont venues contredire ces résultats, stoppant son intérêt dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine.

Une étude de type rétrospective menée chez 161 patients a permis la démocratisation des perfusions de Ca/Mg (1 g/1 g avant et après chaque chimiothérapie). En effet, les résultats montrent une diminution très franche des CIPN grade 3 dans le groupe Ca/Mg (7%) comparé au groupe contrôle (26%). Au sein du groupe Ca/Mg, aucun pseudolaryngospasme n'est recensé et d'autres symptômes cliniques de CIPN aiguë induite par l'oxaliplatine, tels que des paresthésies distales et linguales sont moins fréquentes et moins intenses. A la fin du traitement, une CIPN est décrite dans 20% des cas dans le groupe Ca/Mg contre 45% dans le groupe contrôle. Ainsi, dans cette étude, les perfusions de Ca/Mg diminuent l'incidence et l'intensité des CIPN aiguës induites par l'oxaliplatine et retarde les CIPN chroniques (7). Mais cette étude

présente deux limitations majeures, à savoir l'absence de groupe placebo et le fait qu'il s'agisse d'une étude de type rétrospective. Ainsi d'autres études ont évalué l'efficacité potentielle des perfusions de Ca/Mg.

Deux études randomisées, avec groupe placebo, vont se stopper précocement lorsque les résultats montreront que les perfusions de Ca/Mg diminuent l'efficacité antitumorale de l'oxaliplatine (124,125).

De plus, d'autres études ne vont montrer aucun bénéfice, que ce soit sur un plan clinique ou électrophysiologique, des perfusions de Ca/Mg sur la prévention des CIPN aiguë et chronique induites par l'oxaliplatine (7).

Seule les résultats d'une étude datant de 2011, randomisée (102 patients au total), en double aveugle, avec groupe placebo va montrer une diminution de l'incidence des CIPN chroniques grade ≥ 2 (*via* deux tests de mesure) et une diminution des spasmes musculaires aigus (126).

En 2013, une large étude de phase 3 chez 353 patients, randomisés en trois groupes, en double aveugle, contre placebo, ne démontre aucun bénéfice des perfusions de Ca/Mg dans la prévention des CIPN aiguë et chronique induites par l'oxaliplatine. Cette étude remet alors fortement en cause l'intérêt d'une telle supplémentation (127).

Enfin, notons qu'une méta-analyse, réalisée en 2016, et portant sur 5 essais cliniques regroupant 694 patients, confirme l'absence de bénéfice du Ca/Mg dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine (128).

1.2. Chimioprotecteurs

1.2.1. Amifostine

Il s'agit d'un thiophosphate organique, utilisé en tant qu'adjuvant cytoprotecteur qui bloque potentiellement la toxicité hématologique, néphrologique et neurologique des agents alkylants. Il s'agit d'une prodrogue phosphorylée, rapidement déphosphorylée par les phosphatases alcalines membranaires afin de se retrouver sous forme active. Il a la capacité de fixer les radicaux libres, facilite la réparation de l'ADN et protège ainsi contre certains effets cytotoxiques au sein des tissus normaux, tout en préservant l'activité antinéoplasique de la chimiothérapie (129). Plusieurs études ont été réalisées en vue de démontrer un potentiel bénéfice de l'amifostine dans la prévention des CIPN, et notamment les CIPN induites par les sels de platine et les taxanes.

La publication la plus récente à ce sujet date de 2005, il s'agit d'une étude prospective, en double aveugle, réalisée chez 71 patientes traitées par carboplatine et paclitaxel pour un cancer ovarien à un stade avancé. Les patientes sont randomisées pour recevoir 740mg/m² d'amifostine (n=37) ou le placebo (n=34) 30 min avant le début de la chimiothérapie. Les résultats montrent une amélioration significative à la fois du score de neuropathie sensorielle et des tests électrophysiologiques. En revanche, l'amifostine n'a aucun impact, ni sur la douleur associée aux CIPN, ni sur une amélioration de la qualité de vie globale du patient. De plus, l'amifostine est associée à une augmentation du risque de nausée et vomissement (129).

Les autres études, de qualité inégale, montrent globalement une efficacité modérée de l'amifostine dans la prévention des CIPN, aussi bien en termes d'incidence que de sévérité. De plus les effets indésirables de l'amifostine, à savoir hypotension, nausée et vomissement sont un frein à son utilisation.

Au vu de ces résultats, l'ASCO ne préconise pas l'usage de l'amifostine en prévention des CIPN induites par les taxanes (7).

1.2.2. rhuLIF

Il s'agit du facteur inhibiteur de la leucémie d'origine recombinante humaine obtenue par génie génétique. C'est un facteur neurotrophique se liant à des récepteurs spécifiques et modifiant l'expression génétique, la différenciation des cellules souches, la prolifération et la régénération de nombreux types cellulaires, incluant les myocytes et les neurones. Il a démontré plusieurs effets thérapeutiques potentiels en préclinique, chez des animaux présentant des dysfonctions ou des pertes neuronales, suggérant un effet neuroprotecteur du rhuLIF (130).

Une seule étude prospective, de phase 2, randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité de ce composé chez 117 patients traités par carboplatine et paclitaxel. Les patients sont répartis en 3 groupes : 36 patients testent l'efficacité du rhuLIF à la dose de 2µg/kg/jour, 39 patients à la dose de 4µg/kg/jour et 42 patients prennent le placebo. Les résultats sont négatifs avec aucune différence entre les trois groupes concernant une amélioration des résultats aux tests électrophysiologiques des nerfs périphériques et des symptômes neurologiques des CIPN induites par ces deux antinéoplasiques (130).

Ainsi, au vu des résultats de cette étude, le rhuLIF n'est pas préconisé dans la prévention des CIPN (7,130).

1.3. Anticonvulsivants

1.3.1. Carbamazépine et Oxcarbazépine

La carbamazépine (TEGRETOL®) est un thymorégulateur et anticonvulsivant antagoniste des canaux sodiques voltage-dépendants. Son efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques (notamment d'origine diabétique) lui a permis d'obtenir l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans cette indication. En phase préclinique, la carbamazépine est efficace dans la prévention des CIPN (131).

Une seule étude évalue l'efficacité de cet anticonvulsivant chez l'homme dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine chez des patients atteints d'un cancer colorectal avancé. Il s'agit d'une étude de phase 2, multicentrique, chez 36 patients, randomisés en deux groupes. Dix-neuf patients prennent 200mg de carbamazépine 6 jours avant le début de la chimiothérapie, puis une augmentation progressive de 200mg est réalisée afin d'obtenir une concentration sanguine en carbamazépine de 4-6mg/L. Les 17 autres patients appartiennent au groupe contrôle et se voient administrer uniquement l'oxaliplatine. Les résultats ne démontrent aucune différence entre les deux groupes en termes d'apparition de neurotoxicité, la carbamazépine étant inefficace dans la prévention des CIPN aiguë et chronique induites par l'oxaliplatine. A noter que deux patients du groupe carbamazépine (11%) ont stoppé prématurément ce traitement à cause des effets indésirables de cet anticonvulsivant : vertiges, maux de tête, troubles de la mémoire, hallucinations visuels et nausées (131).

Si comme nous l'avons vu précédemment, la physiopathologie de l'oxaliplatine est caractérisée en partie par une altération des canaux sodiques voltages-dépendant, l'utilisation préventive de la carbamazépine dans la prise en charge de la CIPN induite par l'oxaliplatine semble inefficace. Mais cette seule étude présente deux biais principaux : la faible taille de l'échantillon et l'absence de groupe placebo.

Ainsi, au vu de ces résultats insuffisants, l'ASCO n'émet aucune recommandation concernant la carbamazépine (7). Des études complémentaires semblent nécessaires afin de conclure définitivement sur cet anticonvulsivant.

L'oxcarbazépine (TRILEPTAL®) est un anticonvulsivant très proche sur le plan structurel de la carbamazépine. Cette molécule a été testée une seule fois dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine chez 32 patients atteints d'un cancer colorectal. Les résultats sont encourageants puisque cette étude démontre une réduction de 58% du risque d'apparition de CIPN dans le groupe oxcarbazépine (600mg, 2x/j) comparé au groupe contrôle. Mais la faible taille de l'échantillon ainsi que l'absence de groupe placebo limitent l'intérêt de cette étude.

Comme précédemment, des études complémentaires permettraient de conclure sur l'intérêt d'un tel traitement préventif dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine (7).

1.3.2. Gabapentine et Prégabaline

Il s'agit de deux analogues du GABA (Acide γ -AminoButyrique). L'excitabilité neuronale que l'on retrouve après une altération nerveuse semble médiée, en partie, à une up-régulation de la sous-unité $\alpha_2\delta$ -1 des canaux calciques voltage-dépendants dans les cellules des DRG. Ainsi, la gabapentine (NEURONTIN®) et la prégabaline (LYRICA®) sont deux antagonistes des sous unités $\alpha_2\delta$ -1, diminuant alors les neurotransmetteurs calcium dépendant au sein des membranes neuronales et inhibant l'excitabilité neuronale. Ce mécanisme d'action explique ainsi l'effet antalgique de ces deux molécules lors de douleurs neuropathiques.

Ces deux anticonvulsivants (et anxiolytique pour la prégabaline) ont également l'AMM dans le traitement de douleurs neuropathiques de diverses origines. Ces deux molécules ont démontré leur efficacité dans la diminution de l'incidence de douleurs chroniques post-chirurgicales.

La gabapentine quant à elle, a montré des résultats encourageants chez le rat dans les CIPN induites par le paclitaxel.

Enfin, notons que d'un point de vue pharmacologique, la prégabaline présente à la fois une meilleure biodisponibilité, des propriétés analgésiques plus intéressantes et est plus facile à doser que la gabapentine (132).

Cette classe thérapeutique n'est pas évoquée par la publication de l'ASCO dans la partie traitement préventif, mais quelques études ont eu lieu.

Une seule étude évalue l'efficacité préventive de la gabapentine, et ce dans un contexte

de CIPN induite par l'oxaliplatine. Quarante et un patients testent l'efficacité préventive de la gabapentine à la dose cible de 600mg 3x/j (après augmentation progressive de 300mg/j) et sont comparés à un groupe contrôle (n=40) ne prenant aucune médication préventive. Bien que la tolérance de la gabapentine soit bonne, et que ce traitement n'interfère pas avec l'efficacité de la chimiothérapie, les résultats ne montrent aucune différence entre les deux groupes, que ce soit en termes de sévérité des CIPN que du délai de réversibilité des symptômes des CIPN grade 2 et 3. Ainsi, les conclusions de cette étude ne démontrent aucune efficacité de la gabapentine dans la prévention de la réduction de la sévérité et de l'incidence des CIPN induites par l'oxaliplatine (133).

Concernant la prégabaline, deux études s'intéressent au rôle potentiel de cette molécule dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine et le paclitaxel.

Une étude de phase 3, en double aveugle, est réalisée chez 199 patients traités par oxaliplatine pour un cancer colorectal. Les patients sont randomisés pour recevoir soit de la prégabaline à la dose de 150-600 mg/j, après titration de 75mg les premiers jours (n=101 dont 78 analysés) soit le placebo (n=98 dont 65 analysés) 3 jours avant et 3 jours après chaque séance de chimiothérapie. Plusieurs tests sont réalisés afin de démontrer une éventuelle efficacité de la prégabaline dans la prévention du développement de douleur neuropathique, qui est un des principaux symptômes des CIPN chroniques induites par l'oxaliplatine. Les résultats sont tous négatifs, et la prégabaline est inefficace dans cette situation. De plus, la prégabaline ne démontre aucune efficacité dans les CIPN aiguës induites par l'oxaliplatine (134).

La seconde étude de type multicentrique, en double aveugle, est réalisée chez 46 patientes traitées par paclitaxel pour un cancer du sein (traitement adjuvant ou néo-adjuvant). Les patientes sont randomisées pour recevoir 75mg 2x/j de prégabaline (n=23) du 1^{er} jour à la fin de la chimiothérapie (12 semaines de traitement) ou le placebo (n=23) dans les mêmes conditions. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la prégabaline dans la prévention des CIPN aiguë et chronique induites par le paclitaxel. Pour ce faire, les patientes sont soumises à un questionnaire comprenant 20 items évaluant les symptômes sensoriel, moteur et autonome. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative dans les résultats de ce questionnaire entre les deux groupes, l'étude suggère que la prégabaline semble diminuer le symptôme d'engourdissement dans les membres inférieurs et supérieurs (figure 15), mais n'apporte aucune efficacité sur les picotements et les douleurs.

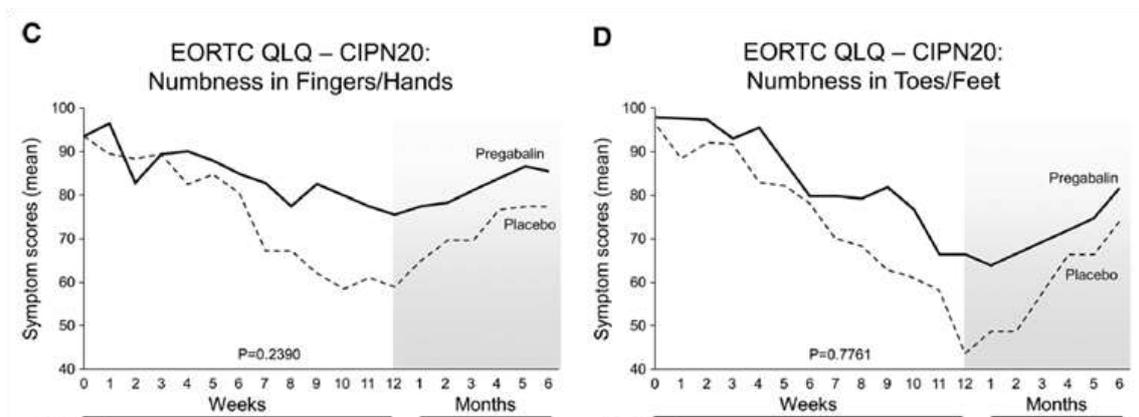


Figure 15: efficacité de la prégabaline sur les symptômes d'engourdissement dans les mains et les pieds au cours des CIPN induites par le paclitaxel.

La prégabaline (75 mg, 2x/j), administrée en préventif chez 23 patientes traitées par paclitaxel, durant 12 semaines, démontre une efficacité uniquement dans le soulagement des engourdissements dans les doigts/mains et les orteils/pieds comparativement au groupe placebo. Les symptômes d'engourdissement au niveau des extrémités sont une des caractéristiques cliniques des CIPN chroniques induites par le paclitaxel. Ces symptômes sont évalués par le questionnaire à 20 items EORTC QLQ-CIPN 20 et dont l'élévation du score est inversement proportionnelle à la sévérité des CIPN. EORTC QLQ-CIPN 20 : European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life-CIPN 20 (132).

La tolérance est bonne puisqu'aucune différence entre les deux groupes n'est à déclarer en termes de toxicité. Il est important de souligner que diverses études ont montré de meilleurs résultats pour la prégabaline à la dose de 300-600mg/j dans la prise en charge de diverses neuropathies, notamment diabétique. Ici, une dose réduite de 150mg/j a été privilégiée afin de diminuer les effets indésirables de la prégabaline, notamment une somnolence et des vertiges pouvant être responsables de 18-28% de l'arrêt du traitement (132).

Des études complémentaires, sur de plus grands échantillons, permettraient de conclure sur l'efficacité ou non de la prégabaline dans la prévention des CIPN.

1.4. Antidépresseurs

1.2.1. Amitriptyline

L'amitriptyline (LAROXYL®) antidépresseur tricyclique de type imipraminique, inhibant la recapture présynaptique de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline. Cette classe thérapeutique est également à l'origine d'un blocage des récepteurs histaminiques et possède des effets anticholinergiques et adrénolytiques à l'origine d'effets indésirables. Ses propriétés analgésiques, connues depuis longtemps, font des antidépresseurs imipraminiques

un « *gold standart* » dans le traitement des douleurs rebelles tels que les douleurs neuropathiques et les névralgies (135).

Les effets analgésiques, dont le mécanisme d'action est indépendant des effets antidépresseurs, semblent découler de l'augmentation de la disponibilité des monoamines synaptiques, sérotonine et noradrénaline, au sein des systèmes de modulation de la douleur du système nerveux central (136).

Une seule étude, en double aveugle avec placebo, évalue l'efficacité de cet antidépresseur dans la prévention des CIPN. Quarante-vingt-dix-neuf patients traités par alcaloïdes de la pervenche, sels de platine ou taxanes sont randomisés pour recevoir soit de l'amitriptyline (n=54, dose cible de 100mg/j après augmentation progressive par palier de 25mg) ou le placebo (n=45) durant toute la durée de la chimiothérapie. La qualité de vie du patient et les symptômes des CIPN sont évalués par des questionnaires spécifiques, la douleur, elle, est évaluée par le score EVA. L'amitriptyline ne démontre aucun effet bénéfique dans la prévention des CIPN, aussi bien en termes d'incidence que de sévérité. Notons que les effets indésirables les plus souvent rapportés dans le groupe amitriptyline sont : bouche sèche, fatigue, troubles visuels et constipation (135).

Ainsi, l'ASCO ne recommande pas l'utilisation de cet antidépresseur en prévention des CIPN (7).

1.2.2. Venlafaxine

La venlafaxine (EFFEXOR®) est un antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Il augmente les taux de sérotonine et noradrénaline au sein de la fente synaptique des voies inhibitrices descendantes au niveau spinal et supraspinal (137).

Son mécanisme d'action antalgique, semble lié à la fois à un blocage des récepteurs NMDA et des canaux calciques, et à une activation du système antinociceptif *via* une action sur l'adénosine et les récepteurs opioïdes μ et δ (137). Cet IRSNa a démontré chez l'animal des propriétés antagonistes des canaux calciques et une modulation du stress oxydatif au sein du système nerveux (138). Son efficacité a été démontrée dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origines diverses (138,139). Trois études se sont intéressées au rôle préventif de la venlafaxine dans la prévention des CIPN induites par les taxanes et l'oxaliplatine.

Une étude de phase 3, en double aveugle avec placebo évalue l'efficacité de la venlafaxine dans la prévention des CIPN aiguës induites par l'oxaliplatine. Quarante-huit patients (n=24 groupe venlafaxine ; n=24 groupe placebo) sont randomisés pour recevoir soit 50 mg par voie orale de venlafaxine 1h avant l'administration de l'oxaliplatine puis 37,5 mg/j de venlafaxine à libération prolongée de J2 à J11, soit le placebo. Le but de cette étude est de définir le pourcentage de patients ayant un soulagement total de leurs symptômes à la fin de la chimiothérapie, le pourcentage de patients ayant un soulagement de leurs symptômes $\geq 50\%$ et enfin le pourcentage de CIPN grade 0 et 3 à 3 mois dans les deux groupes. Les résultats montrent une plus grande proportion de l'amélioration des symptômes des CIPN aiguës (soulagement de 100% et $\geq 50\%$) dans le groupe venlafaxine comparé au groupe placebo (31% *versus* 5% de soulagement total des symptômes dans le groupe venlafaxine comparé au groupe placebo respectivement). De même, le pourcentage des CIPN grade 3 est plus faible et le pourcentage des CIPN grade 0 est plus élevé dans le groupe venlafaxine comparé au groupe placebo. La venlafaxine diminue significativement les symptômes de fourmillement et améliore de façon non significative la douleur déclenchée par le froid. Enfin, la venlafaxine améliore la qualité de vie du patient, ce qui est démontrée par un questionnaire évaluant le statut du patient. En termes de tolérance, la venlafaxine est responsable d'une plus grande incidence de nausée/vomissement grade 1-2 et de somnolence et asthénie (138). Malgré une taille de l'échantillon relativement faible, les résultats de la venlafaxine dans la prévention des CIPN induites par l'oxaliplatine sont encourageants.

Une seconde étude, sur un large échantillon de 206 patients, évalue de manière rétrospective cette fois-ci, l'efficacité de la venlafaxine (n=91) dans la prévention des CIPN induites par les taxanes et les sels de platine comparé à un groupe contrôle (n=115). Notons que les patients appartenant au groupe venlafaxine prennent initialement ce traitement dans le cadre d'un épisode dépressif majeur à la dose de 75 mg/j. Les patients sont pour la plupart atteints d'un cancer colorectal, un cancer du sein ou un cancer gynécologique et traités par taxane seul, oxaliplatine seule ou par l'association taxane/carboplatine. Les résultats montrent une amélioration significative des symptômes ($\geq 75\%$) des CIPN aiguës induites par ces antinéoplasiques. Plus précisément, la venlafaxine diminue les fourmillements et les sensations de brûlure, picotement et élancement qui sont des symptômes communs aux taxanes et à l'oxaliplatine, et diminue la douleur déclenchée par le froid, symptôme plus spécifique des CIPN aiguës induites par l'oxaliplatine (figure 16).

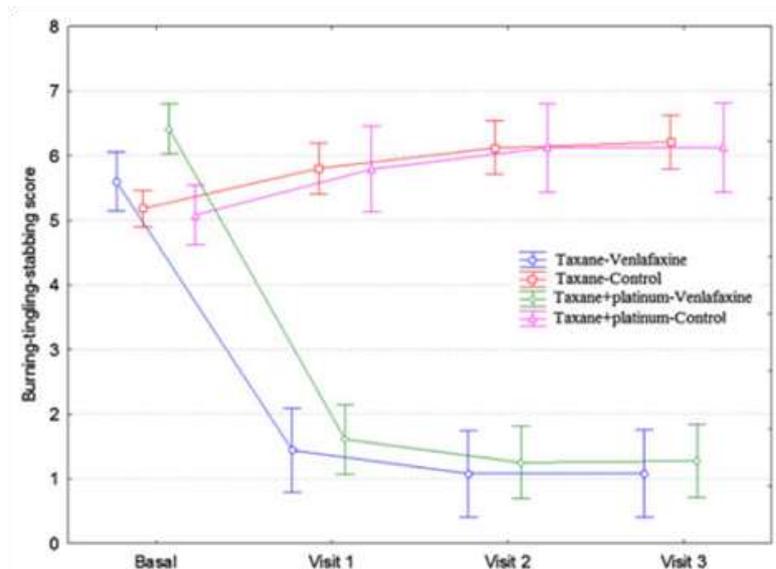


Figure 16: efficacité de la venlafaxine dans la prévention des symptômes associés aux CIPN induites par les taxanes et les sels de platine.

Les résultats de l'intérêt de la venlafaxine en prévention des CIPN induites par les taxanes et les sels de platine sont comparés à un groupe contrôle ne prenant aucune autre médication que la chimiothérapie. La venlafaxine, administrée chez 91 patients à la dose de 75 mg/j montre une baisse de plus de 75% des symptômes de brûlure, picotement et élancement comparativement au groupe placebo, aussi bien pour les taxanes seuls que pour l'association taxane/carboplatine. L'intensité moyenne de chacun de ces symptômes est évaluée par une échelle numérique de notation (NRS : numeric rating scale) allant de 0 « pas de douleur » à 10 « douleur insupportable » (137).

Comme dans l'étude précédente, la venlafaxine est responsable de nausée/ vomissement et d'asthénie/ somnolence grade 1-2 dans 3,2% des cas (137). Si les résultats de cette large étude viennent conforter l'idée que la venlafaxine est efficace dans la prévention des CIPN, rappelons qu'il s'agit ici d'une étude rétrospective réalisée en l'absence de groupe placebo, limitant la pertinence des résultats.

Enfin, une étude en double aveugle, évaluée chez 50 patients atteints d'un cancer colorectal l'efficacité de la venlafaxine dans la prévention des CIPN aiguës induites par l'oxaliplatine. Les patients sont randomisés en deux groupes pour recevoir soit de la venlafaxine (37,5mg à libération prolongée 2x/j, n=25) ou le placebo (n=25) durant toute la durée de la chimiothérapie. Les CIPN sont évaluées par le patient grâce à un questionnaire mesurant les symptômes moteurs, sensoriels et autonomes mais également par le biais de questionnaires portant sur des symptômes plus spécifiques des CIPN aiguës induites par cet antinéoplasique et sur des symptômes plus généraux. Les résultats montrent un léger bénéfice de la venlafaxine dans la prévention des symptômes associés aux CIPN aiguës induites par

l'oxaliplatine, notamment sur les symptômes d'inconfort au niveau de la gorge ou lors de l'absorption de liquide froid, comparativement au groupe placebo. En revanche, la venlafaxine est inefficace dans la prévention des CIPN chroniques induites par l'oxaliplatine, avec un délai d'apparition de CIPN grade 2 identique dans les deux groupes. En termes de tolérance, aucune différence entre les deux groupes n'est retrouvée concernant l'apparition d'effets indésirables. L'auteur justifie ces résultats plutôt décevants par le fait que cette étude a été menée dans des conditions différentes des autres. Ainsi, on note des différences en termes : de dosage de la venlafaxine, de critères d'inclusion des patients, de l'évaluation plus spécifique des symptômes (139).

L'ASCO ne recommande pas, au vu des connaissances actuelles, l'usage de la venlafaxine dans la prévention des CIPN. En revanche, les premiers résultats encourageants de cette molécule nécessitent des études complémentaires afin de conclure sur son potentiel intérêt dans la pratique clinique (7).

2 Traitement curatif

2.1. Antidépresseurs

2.1.1. Duloxétine

La duloxétine (CYMBALTA[®]), tout comme la venlafaxine étudiée précédemment, est un antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa). Or, la sérotonine et la noradrénaline sont deux neurotransmetteurs inhibant la transmission des *stimuli* périphériques à l'origine de la douleur au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (140,141). Le choix de la duloxétine repose avant tout sur plusieurs études de phase 3 ayant démontré l'efficacité de cette molécule dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques (141). Chez l'animal, la duloxétine diminue la douleur neuropathique, diminue l'allodynie mécanique chez le rat traité par le bortézomib et l'oxaliplatine, et chez la souris traitée par le paclitaxel (142).

En 2013, une large étude prospective, randomisée en *cross-over*, réalisée chez 231 patients évalue l'efficacité de cette molécule dans le traitement des CIPN induites par les taxanes et les sels de platine (paclitaxel et oxaliplatine principalement). Plus précisément, cette étude cherche à démontrer une éventuelle efficacité de la duloxétine en termes de soulagement

de la douleur et d'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de CIPN. Pour ce faire, les 231 patients, présentant tous une CIPN grade ≥ 1 et une douleur neuropathique cotée minimum 4/10, sont réparties en deux groupes, A (n=115) et B (n=116). Les patients du groupe A prennent la duloxétine à la dose de 30mg/j pendant une semaine puis 2x30 mg/j pendant 4 semaines, s'en suit une pause de 2 semaines pour terminer par 5 semaines de placebo. Les patients du groupe B sont soumis au même protocole que le groupe A, en attaquant le traitement par le placebo puis le traitement par la duloxétine.

Les résultats sont concluants, puisqu'on observe une diminution significative de la douleur dans le groupe duloxétine (58%) comparée au groupe placebo (38%), une efficacité de la duloxétine dans le traitement des symptômes non douloureux fréquemment associés aux CIPN (engourdissement et picotement), ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie du patient dans le groupe duloxétine (figure 17).

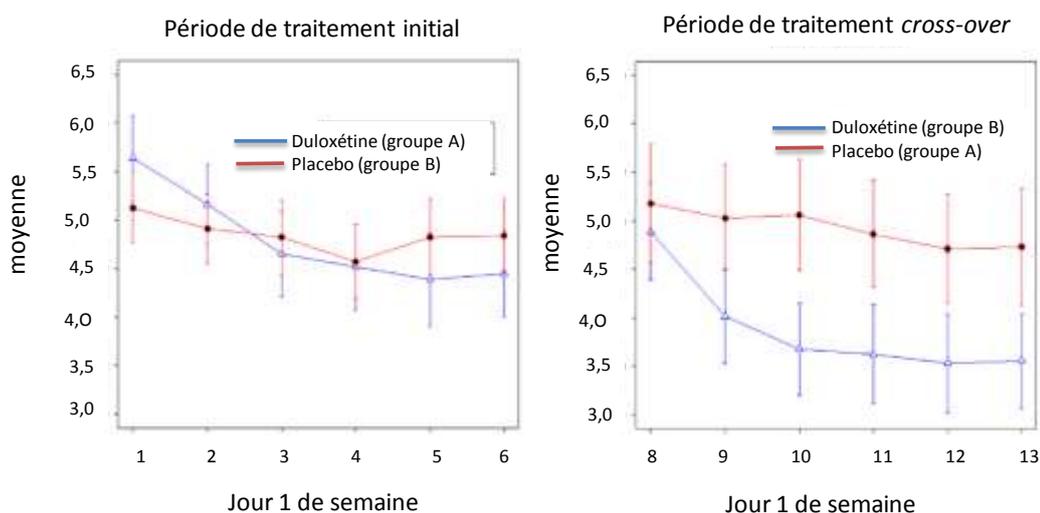


Figure 17: bénéfique de la duloxétine dans le traitement curatif des douleurs des CIPN induites par les taxanes et les sels de platine.

L'intérêt de la duloxétine dans le traitement curatif des CIPN induites par les taxanes et les sels de platine est étudié chez 231 patients répartis en deux groupes, A (n=115) et B (n=116). Le groupe A est invité à prendre la duloxétine à une posologie de 30 mg/j pendant une semaine puis 60mg/j pendant 4 semaines (traitement initial) puis 5 semaines de placebo (traitement cross-over), ces deux périodes étant entrecoupées de 2 semaines de pause. Le groupe B, quand à lui, réalise le même protocole en commençant par 5 semaines de placebo (traitement initial) puis 5 semaines de traitement par duloxétine (traitement cross-over). Les résultats de cette étude en cross-over montrent une plus grande diminution de la moyenne du score de douleur dans le groupe duloxétine (-1,06) comparativement au groupe placebo (-0,34) au cours de la période initiale. Cette plus grande diminution du score de douleur dans le groupe duloxétine se retrouve également durant la période cross-over. La sévérité des douleurs provoquées par les CIPN est mesurée par le score BPI (Brain Pain Inventory) allant de 0 « pas de douleur » à 10 « douleur insupportable » (141).

Une analyse des sous-groupes montre une plus grande efficacité de cet antidépresseur dans le traitement des CIPN induites par l'oxaliplatine comparativement aux CIPN induites par le paclitaxel. De plus, la tolérance de la duloxétine est bonne, les effets indésirables de cette molécule, tels que fatigue (7%), insomnie (5%) et nausée (5%) ne sont pas plus fréquents que dans le groupe placebo. En revanche, bien que les effets indésirables entre la duloxétine et le placebo soient similaires, le taux d'arrêt précoce dans le groupe duloxétine est plus important que dans le groupe placebo (11% contre 1% respectivement). Cette différence pouvant s'expliquer par une grande proportion d'effets indésirables grade 3 dans le groupe duloxétine. Rappelons que l'effet inhibiteur du CYP2D6 par la duloxétine présente un risque d'interaction médicamenteuse, notamment avec le tamoxifène (antiestrogène). De plus, son utilisation concomitante avec les AINS et la warfarine augmente le risque de saignement. Enfin, le risque de syndrome sérotoninergique, rare mais grave, contre-indique son utilisation chez des patients traités par antidépresseur sérotoninergique.

Notons que cette publication présente deux limites : une durée totale de l'étude relativement courte (14 semaines) et une durée de traitement par duloxétine de 5 semaines seulement (141). Cependant cette étude reste sérieuse et l'ASCO préconise d'utiliser la duloxétine dans le traitement curatif des CIPN (7).

Après ces résultats encourageants, deux publications récentes viennent confirmer l'efficacité de la duloxétine dans le traitement curatif des CIPN.

En 2015, une étude japonaise (randomisée, en *cross-over*) est réalisée chez 34 patients répartis en deux groupes. Le groupe A (n=17) teste l'efficacité de la duloxétine à la dose de 20mg/j pendant une semaine puis 40mg/j pendant 3 semaines, s'en suit une pause de 3 semaines puis un traitement par vitamine B12 seule à la dose de 1,5mg/j pendant 4 semaines. Le groupe B (n=17) suit le même protocole thérapeutique en commençant par le traitement par vitamine B12 puis le traitement par la duloxétine. Notons ici que la vitamine B12, fréquemment administrée par les médecins japonais, n'a aucun impact sur les CIPN (choix avant tout éthique). De plus, soulignons qu'au Japon, le dosage conventionnel de la duloxétine est de 40mg/j, un dosage plus faible que dans les pays occidentaux où la duloxétine est fréquemment prescrite à la dose de 60mg/j. Les auteurs évaluent l'efficacité de cet antidépresseur sur la douleur neuropathique et les symptômes d'engourdissements associés aux CIPN induites par l'oxaliplatine, le paclitaxel, la vincristine et le bortézomib. Les résultats démontrent une diminution significative des douleurs neuropathiques et des symptômes d'engourdissements dans le groupe duloxétine comparé au groupe vitamine B12 après 4

semaines de traitement (figure 18).

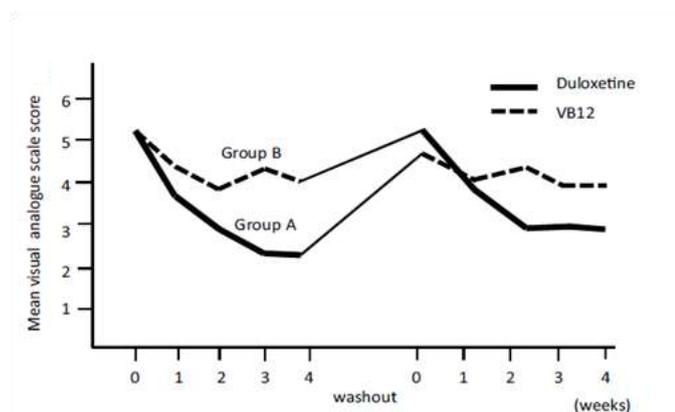


Figure 18: bénéfice de la duloxétine dans le traitement curatif des symptômes d'engourdissement lors des CIPN induites par l'oxaliplatine, le paclitaxel, la vincristine et le bortézomib.

Lors de cette étude en cross-over, 34 patients répartis en deux groupes (groupe A, n=17 et groupe B, n=17) sont randomisés pour recevoir soit la duloxétine puis le placebo (groupe A), soit le placebo puis la duloxétine (groupe B). L'objectif étant de tester l'efficacité de la duloxétine à la dose de 20mg/j pendant 1 semaine puis 40 mg/j pendant 3 semaines dans la prise en charge des CIPN induites par l'oxaliplatine, le paclitaxel, la vincristine et le bortézomib. Les résultats sont comparés au groupe vitamine B12 dénuée d'efficacité dans cette indication. Les résultats démontrent que 4 semaines de traitement par duloxétine diminuent significativement les symptômes d'engourdissement associés aux CIPN comparativement au groupe vitamine B12. Durant les 4 premières semaines de traitement, au sein du groupe duloxétine, une réduction de plus de 30% et de plus de 50% du score VAS est observée chez respectivement 80% et 60% des patients. La sévérité des symptômes d'engourdissement est évaluée par le score VAS (Visual Analog Scale) allant de 0 « pas d'engourdissement » à 10 « engourdissement insupportable ». Washout=période de pause (3 semaines) entre traitement par duloxétine et traitement par vitamine B12 ou inversement (140).

En revanche, la faible taille de l'échantillon de cette étude n'a pas permis de réaliser une analyse de sous-groupe afin de déterminer pour quels types de patients la duloxétine a été le traitement le plus efficace en fonction du traitement antinéoplasique. Concernant la tolérance du traitement, la fatigue est l'effet indésirable le plus fréquent au sein des deux groupes (17,6%). Les autres effets indésirables à déclarer sont nausée, somnolence et insomnie (aucun grade >2). Au total, 5 patients, dont 3 en raison de fatigue ont arrêté prématurément le traitement par la duloxétine (140).

Enfin, en 2017, une étude chinoise a évalué l'efficacité de la duloxétine dans le traitement des CIPN induites par le paclitaxel chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cette étude de phase 3, en double aveugle, est réalisée chez 102 patientes randomisées en deux

groupes : un groupe duloxétine (n=53, 30mg/j pendant 4 semaines puis 60mg/j pendant 8 semaines), un groupe contrôle (n=49). Le groupe contrôle, se voit administrer durant la même période que le groupe duloxétine, une autre thérapie curative des CIPN tels que des vitamines du groupe B, de l'huile de poisson et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'évaluation des CIPN est faite selon un questionnaire spécifique portant sur plusieurs symptômes sensoriels et moteurs des CIPN. Les résultats montrent une diminution significative de la sévérité des CIPN et une amélioration globale des symptômes dans le groupe duloxétine comparé au groupe contrôle. Plus précisément, la duloxétine réduit les symptômes d'engourdissement, picotement, faiblesse musculaire, crampes musculaires et douleur articulaire. Au sein du groupe duloxétine, 86,8% des patients ont une amélioration du score de CIPN (contre 59,2% dans le groupe contrôle) et 13,2% n'ont pas développé de CIPN. La duloxétine n'interfère pas avec la chimiothérapie, sa tolérance est bonne puisqu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant l'incidence d'effets indésirables, dont les majeurs sont : nausée, constipation, somnolence et vertige (143).

Les résultats de ces trois publications démontrent bien le bénéfice apporté par la duloxétine dans la prise en charge curative des CIPN.

2.1.2. Amitriptyline et nortriptyline

Ces deux antidépresseurs tricycliques de type imipraminique ont prouvé leur efficacité dans le traitement des douleurs d'origine diverses : douleurs neuropathiques, névralgies, céphalées. La nortriptyline est le métabolite N-déméthylé actif de l'amitriptyline, possédant moins d'effets anticholinergiques, antihistaminiques et adrénolytiques que ce dernier, d'où une meilleure tolérance de la nortriptyline comparée à l'amitriptyline.

La nortriptyline est testée lors d'une étude de phase 3, en double aveugle, chez 51 patients traités par cisplatine et présentant des paresthésies douloureuses induites par cet antinéoplasique depuis au moins 1 mois. Les patients sont randomisés en deux groupes : le groupe 1 (n=26) commence par 4 semaines de traitement par nortriptyline (à la dose progressive de 25 mg/j avec augmentation de 25 mg toutes les semaines pour atteindre une dose cible de 100mg/j), puis 1 semaine de pause est effectuée avant de terminer par 4 semaines de traitement par placebo. Le groupe 2 (n=25) réalise le même protocole en attaquant par 4 semaines de placebo, 1 semaine de pause et 4 semaines de traitement par nortriptyline. Les

symptômes des patients sont évalués *via* des questionnaires et des échelles spécifiques portant sur plusieurs critères : paresthésies, heure de sommeil, qualité de vie, tolérance du traitement, douleur et impact des symptômes sur leurs activités quotidiennes. Les résultats ne sont pas concluants puisque aucune différence significative n'est démontrée en termes de soulagement de la douleur entre la nortriptyline et le placebo. Au cours de la seconde période de traitement, un effet modeste de la nortriptyline est observé sur les paresthésies (diminution de 5% en moyenne) comparativement au placebo. Concernant les effets indésirables : bouche sèche, vertiges et constipation sont plus fréquents lors du traitement par la nortriptyline (136).

Une étude de type prospective, en double aveugle, évalue l'efficacité potentielle de l'amitriptyline chez 33 patients atteints de CIPN se manifestant par des engourdissements, picotements ou douleurs. Les patients sont atteints de pathologies tumorales diverses et ont été traités par alcaloïdes de la pervenche, sels de platines, taxanes ou une combinaison de ces traitements. Les patients sont randomisés pour recevoir soit : l'amitriptyline (n=17) pendant 8 semaines, à dose progressive les 4 premières semaines pour atteindre une dose cible de 50mg/j les 4 semaines restantes, ou le placebo (n=16) dans des conditions identiques au groupe amitriptyline. Plusieurs critères sont évalués tels que les symptômes des CIPN et leurs améliorations globales, la qualité de vie, l'activité physique et le sommeil. Les résultats démontrent une tendance non significative à une amélioration globale des symptômes des CIPN (*via* une échelle d'évaluation verbale) et de la qualité de vie en fin de traitement dans le groupe amitriptyline comparativement au groupe placebo. En revanche, en termes de sévérité des symptômes moteurs et sensoriels des CIPN, cette étude ne démontre aucune différence significative entre les deux groupes. La faible dose en amitriptyline utilisée lors de cette étude a permis une excellente tolérance et compliance du traitement. Des études sur de plus grands échantillons semblent donc indispensables afin de conclure sur l'efficacité de cet antidépresseur dans le traitement curatif des CIPN (144).

Malgré des résultats à ce jour peu concluants concernant les antidépresseurs tricycliques, l'ASCO précise que cette classe pharmacologique reste une option envisageable dans le traitement des CIPN, au vu de l'arsenal thérapeutique restreint dans cette indication (7).

2.2. Anticonvulsivants

2.2.1. Gabapentine et prégabaline

Le rôle de la gabapentine dans le traitement des CIPN a été étudié lors d'une étude multicentrique de phase 3 en *cross-over* et en double aveugle, menée chez 115 patients ayant été traités par sels de platines, taxanes, alcaloïdes de la pervenche ou une combinaison d'au moins deux de ces antinéoplasiques. Les patients sont randomisés en deux groupes : groupe 1 qui débute le traitement par 6 semaines de gabapentine (n=57, dose initiale de 300mg/j avec augmentation progressive jusqu'à une dose cible de 2700mg/j), 2 semaines de pause puis 6 semaines de traitement placebo (n=41). Le groupe 2 est soumis au même protocole en attaquant par le traitement placebo (n=58) puis la gabapentine (n=43). Les symptômes et la douleur liés aux CIPN sont évalués selon plusieurs échelles et questionnaires spécifiques.

Les résultats ne démontrent aucun bénéfice de la gabapentine dans le traitement curatif des CIPN. D'un point de vue des effets indésirables, la gabapentine est très bien tolérée ici. Vertiges et fatigue sont les deux effets indésirables les plus fréquents avec la gabapentine, mais aucune différence significative n'est à noter entre les deux groupes. L'auteur précise par ailleurs que le risque de somnolence avec la gabapentine doit être pris en compte au vu des résultats d'autres études concernant cet anticonvulsivant. Si la gabapentine est efficace dans le traitement des neuropathies d'étiologies diverses (notamment diabétique), la physiopathologie différente des CIPN, et notamment l'absence de surexpression des sous-unités $\alpha_2\delta-1$ au sein des cellules des DRG dans ce cas précis, pourrait expliquer le manque d'efficacité de cet anticonvulsivant (145).

Une étude de petite taille réalisée chez 23 patients traités par oxaliplatine pour un cancer colorectal, gastrique ou pancréatique, et présentant une CIPN grade 2-3, évalue l'efficacité de la prégabaline dans le traitement curatif des CIPN. Cet anticonvulsivant est testé à la dose cible de 150mg 3x/j, après augmentation progressive selon la tolérance individuelle, le tout sur une période pouvant aller jusqu'à deux ans. La CIPN sensorielle est évaluée avant l'instauration du traitement puis toutes les deux semaines selon une échelle spécifique prenant en compte à la fois la durée et l'intensité des symptômes. Parallèlement, l'impact des CIPN sur les activités de la vie quotidienne du patient, telles que sa capacité à boutonner une veste, à ouvrir un récipient et autres mesures de coordination de la motricité fine sont évalués. Les résultats démontrent un début de bénéfice de la prégabaline dans le traitement curatif des CIPN en 2 à 6 semaines et 48% des patients ont une CIPN diminuée de 1 à 2 grades. Notons qu'au cours

de cette étude, 13% des patients ont stoppé leur traitement en raison des effets indésirables, dont les principaux sont les suivants : vertiges (57%), céphalées (26%), somnolence (22%), bouche sèche (17%), ataxie (17%), tremblements (13%), œdème périphérique (13%), prise de poids (13%), troubles de la vision (13%), constipation (9%), et plus rarement diplopie, confusion et malaise (146). Ces résultats encourageants devront être confirmés au cours d'une étude comprenant un échantillon plus grand et dans lequel l'efficacité de la prégabaline sera comparée à celle d'un placebo afin d'obtenir des résultats plus pertinents.

A l'instar des antidépresseurs tricycliques, l'ASCO indique que la gabapentine et autres anticonvulsivants au mécanisme pharmacologique similaire, tel que la prégabaline, reste une option thérapeutique envisageable dans la prise en charge curative des CIPN. En effet, leur efficacité démontrée dans le traitement des autres formes de neuropathies, associé à un arsenal thérapeutique restreint dans le traitement des CIPN, est un choix raisonnable pouvant être proposé aux patients (7).

2.2.2. Lamotrigine

Il s'agit d'un anticonvulsivant inhibiteur des canaux sodiques de type concentration et voltage-dépendants, dont le mécanisme pharmacologique est potentiellement utile dans le traitement de l'hyperalgie. De plus, la lamotrigine (LAMICTAL[®]) diminue la libération de deux neurotransmetteurs excitateurs, à savoir le glutamate et l'aspartate. Il est parfois utilisé hors AMM dans le traitement des neuropathies diabétiques, douleurs post accident vasculaire cérébral, neuropathie associée au VIH ou dans le cas de névralgie trigéminal (147).

Une seule étude, de phase 3, en double aveugle, réalisée chez 125 patients, évalue l'efficacité de la lamotrigine dans le traitement curatif des CIPN induites par les taxanes, sels de platines ou alcaloïdes de la pervenche. Les patients sont randomisés pour recevoir soit la lamotrigine (n=63 dont seulement 34 analysés), soit le placebo (n=62 dont 46 analysés) pendant 10 semaines. La lamotrigine est instaurée progressivement jusqu'à une dose cible de 300mg/j (arrêt également progressif sur 4 semaines). Les CIPN et la qualité de vie des patients sont évaluées selon plusieurs échelles et questionnaires spécifiques. A la fin des 10 semaines de traitement, les résultats montrent une diminution des symptômes des CIPN et une amélioration de la qualité de vie sans différence significative entre le groupe lamotrigine et le groupe placebo. Ainsi, la lamotrigine échoue à prouver une efficacité supérieure au placebo dans cette indication.

Les effets indésirables sont similaires dans les deux groupes, mais la proportion de patients ayant arrêté prématurément l'étude en raison des effets indésirables est plus grande dans le groupe lamotrigine comparativement au groupe placebo (33% et 18% respectivement). Les principaux effets indésirables grade ≥ 2 au sein du groupe lamotrigine et placebo sont : ataxie (24% ; 16%), rash cutané (6% ; 5%), constipation (0% ; 2%), arthralgie (2% chacun), dyspepsie (2% ; 0%), nausée/vomissement (0% ; 2%), prurit (2% ; 0%), fatigue (2% chacun) et céphalée (0% ; 4%) respectivement (147).

Ainsi, au vu de ces résultats, l'ASCO ne recommande pas cet anticonvulsivant en tant que traitement curatif des CIPN. Par ailleurs, la lamotrigine est inefficace dans le traitement des autres formes de neuropathie et expose à un risque de toxicité cutanée pouvant être grave, tel qu'un syndrome de Stevens-Johnson (7).

2.3. Gel topique de baclofène, amitriptyline et kétamine

Récemment, un gel combinant plusieurs principes actifs a été développé dans le but de soulager des douleurs rebelles d'étiologies différentes. Ce gel, dont la triple association pharmacologique se compose de : baclofène (10mg), amitriptyline (40mg) et kétamine (20mg) a déjà été testé dans le traitement des neuropathies diabétiques, douleurs neuropathiques post-chirurgicales et post-traumatiques avec allodynie/hyperalgie, et névralgie post-herpétique. L'avantage de ce gel réside donc dans le fait qu'il combine plusieurs principes actifs d'action différente, permettant de soulager un large panel de symptômes, douloureux ou non. De plus, ces trois principes actifs, sont administrés localement, ce qui diminue fortement le risque d'effets indésirables comparativement à une prise par voie systémique.

D'un point de vue pharmacologique, le baclofène est un antispasmodique agoniste GABAergique. L'amitriptyline, comme vu précédemment, est un antidépresseur tricyclique de type imipraminique. La kétamine est un anesthésique, également utilisé comme antalgique et sédatif, antagoniste glutamatergique (148).

Ce gel est testé lors d'une étude en double aveugle chez 203 patients atteints de CIPN, dans le but de démontrer un soulagement des douleurs neuropathiques et des symptômes caractéristiques des CIPN tels que les sensations d'engourdissement et/ou de picotement dans les pieds et les mains. Pour ce faire, les patients sont soumis à un questionnaire spécifique dont

les différents items évaluent les symptômes sensoriels, moteurs et autonomes des CIPN. Les patients sont randomisés en deux groupes, un groupe gel (n=101) et un groupe placebo (n=102). Les patients sont autorisés à appliquer 1 cuillère-mesure, soit 1,31g de gel (ou de placebo) sur chaque aire du corps (maximum 4 zones par traitement) où les symptômes des CIPN sont les plus intenses, et ce 2x/j pendant 4 semaines. Les résultats, au sein du groupe gel, montrent une tendance à un soulagement des symptômes sensoriels des CIPN, notamment une diminution des picotements dans les doigts et les mains ainsi qu'une diminution des sensations de brûlures comparativement au groupe placebo. Cette amélioration est plus importante au niveau des membres supérieurs que inférieurs, ce qui peut facilement s'expliquer par le fait que le gel est appliqué avec les mains. Par ailleurs, les CIPN motrices sont significativement plus faibles dans le groupe gel comparativement au groupe placebo après 4 semaines de traitement. D'un point de vue de la tolérance, aucun effet indésirable n'est à déclarer au cours de cette étude, et l'absence de passage systémique (ou très faiblement concernant l'amitriptyline) écarte tout risque de toxicité générale.

Si l'effet bénéfique de ce gel est démontré ici, il reste néanmoins insuffisant. Ce manque d'efficacité clinique pourrait s'expliquer par un sous-dosage du gel en principes actifs, mais le manque de données scientifiques concernant le passage systémique des 3 composés entrant dans la composition du gel, a poussé la FDA (*Food and Drug Administration*) à diminuer le dosage. Enfin, l'expérience a montré que des efforts sur la galénique restaient à faire afin de faciliter l'application du gel et le passage transcutané (148).

Comme nous venons de le voir, si des efforts de développement restent à faire sur ce gel (galénique et dosage en principes actifs), son efficacité en tant que traitement curatif des CIPN est prometteuse. Ainsi, l'ASCO préconise l'utilisation de ce gel au vu de ces premiers résultats encourageants dans cette indication, en précisant à juste titre que ce traitement reste une option thérapeutique sûre (7).

	Classe	Agents	Dose	Chimiothérapie cible	Recommandation (ASCO) (7)
Préventif	Vitamines minéraux et compléments alimentaires	ALC	3 g/j	Taxanes	Non recommandée (aggravation CIPN)
		GSH	1,5 mg/m ²	Paclitaxel+Carboplatine Cisplatine+Oxaliplatine	Aucune recommandation
		NAC	1200 mg	Oxaliplatine	Aucune recommandation
		Vit E	300-600 mg/j	Taxanes, sels de platine	Non recommandée
		Org 2766	0,25 et 1 mg/mL	Cisplatine	Non recommandé (aggravation CIPN pour cisplatine)
			2 et 4 mg	Vincristine	
			2 mg	Vincristine	
		Glutamate	1500 mg/j	Paclitaxel	Aucune recommandation
		Glutamine	30g/j	Oxaliplatine, paclitaxel	
		ω3	640 mg, 3x/j	Paclitaxel, oxaliplatine	Aucune recommandation
	ATRA	20 mg/m ² /j	Cisplatine+paclitaxel	Aucune recommandation	
	GJG	7,5 g/j	Oxaliplatine	Aucune recommandation	
		7,5 mg, 3x/j			
	Ca/Mg	1g/1g	Oxaliplatine	Non recommandé	
	Chimioprotecteurs	Amifostine	740 mg/m ²	Carboplatine+paclitaxel Cisplatine	Non recommandée
		rhuLIF	2 et 4 µg/m ²	Carboplatine+paclitaxel	Non recommandé
	Anticonvulsivants	Carbamazépine	4-6 mg/mL	Oxaliplatine	Aucune recommandation
		Oxcarbazépine	600 mg, 2x/j		
Gabapentine		600 mg, 3x/j	Oxaliplatine	Non citée. Aucune efficacité	
Prégabaline		150-600 mg/j	Oxaliplatine		
Antidépresseurs	Amitriptyline	100 mg/j	Alcaloïdes de la pervenche, taxanes, sels de platine	Non recommandée	
	Venlafaxine	37,5-75 mg/j	Oxaliplatine, carboplatine, taxanes	Aucune recommandation. Nécessite des études complémentaires	
Curatif	Antidépresseurs	Duloxétine	30-60 mg/j	Taxanes, sels de platine, vincristine, bortézomib	Recommandée en 1 ^{ère} intention (notamment CIPN induite par l'oxaliplatine)
		Amitriptyline	50 mg/j	Alcaloïdes de la pervenche, taxanes, sels de platine (seuls ou en association)	Aucune recommandation. Possible en 2 nd intention
		Nortriptyline	100 mg/j	Cisplatine	
	Anticonvulsivants	Gabapentine	2700 mg/j	Alcaloïdes de la pervenche, taxanes, sels de platine (seuls ou en association)	Aucune recommandation Possible en 2 nd intention
		Prégabaline	150 mg, 3x/j	Oxaliplatine	
		Lamotrigine	300 mg/j	Alcaloïdes de la pervenche, taxanes, sels de platine	Non recommandée
	Gel topique	Baclofène (10mg)+ amitriptyline (40mg)+kétamine (20mg)	1,31 g, 2x/j	Diverses chimiothérapies	Option envisageable au vu des 1 ^{ers} résultats

Tableau 3: synthèse de la prise en charge préventive et curative des CIPN selon les recommandations de l'ASCO.

Partie 3: Discussion/Conclusion

Au fil de ce travail, nous comprenons bien la complexité de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CIPN. En effet, si de nombreuses études ont évalué l'efficacité de plusieurs agents, pharmacologiques ou non, dans le traitement préventif ou curatif des CIPN, la duloxétine représente la meilleure alternative qui s'offre actuellement aux cliniciens (tableau 3). En effet, les études rigoureuses à son sujet ont montré que cet antidépresseur était efficace dans le traitement curatif des symptômes associés aux CIPN, et l'ASCO préconise ainsi son utilisation. Il semble également raisonnable de proposer comme alternative à la duloxétine, notamment en cas d'intolérance ou d'incompatibilité médicamenteuse, un antidépresseur tricyclique ou un anticonvulsivant tel que la gabapentine ou la prégabaline. Bien évidemment, cette approche pharmacologique doit se faire avec le consentement éclairé du patient, en veillant à analyser le bénéfice/risque de la prescription et surveiller les effets indésirables potentiels de ces traitements médicamenteux. Toujours concernant la duloxétine, la mise en place d'études concernant son efficacité en prévention des CIPN paraît indispensable.

En termes de prévention des CIPN, aucune molécule testée n'a réellement démontré son efficacité dans cette indication. Seuls les premiers résultats encourageants de la venlafaxine, nous poussent à penser que des études complémentaires de qualité, sur de grands échantillons, semblent indispensables afin de conclure sur son efficacité potentielle. Il en va de même pour l'oxcarbazépine, car cet anticonvulsivant n'a été testé qu'au cours d'une seule étude de petite taille.

Enfin, concernant les compléments alimentaires, vitamines, minéraux et chimioprotecteurs, aucun de ces agents n'a démontré son efficacité dans le traitement préventif des CIPN. Pour nuancer ce constat, notons encore une fois que pour des molécules telles que la N-acétyl cystéine, le glutathion, les acides-gras oméga 3 et le goshajinkigan, il est actuellement impossible de conclure sur leurs effets bénéfiques dans la prévention des CIPN, nécessitant ainsi des études complémentaires.

Face à ces résultats, dont seules quelques alternatives intéressantes peuvent permettre un soulagement des patients atteints de CIPN, la recherche médicale se poursuit et de nouveaux traitements ou de nouvelles alternatives thérapeutiques voient le jour :

- Le menthol, en usage topique, a été testé chez 51 patients (dont 38 évalués) atteints de CIPN induites par diverses chimiothérapies ou présentant des douleurs d'origines diverses. Le menthol, dont ses propriétés antalgiques sont connues depuis 1870, est un agoniste des TRPM8 (*Transient Receptor Potential Melastin 8*). Cette crème, contenant 1% de menthol, est appliquée 2x/j pendant 6 semaines et la douleur neuropathique est évaluée par des questionnaires spécifiques. Les résultats montrent une amélioration du score de la douleur dans 82% des cas. De plus, l'effet thérapeutique est rapide et dénué d'effet indésirable (149).

Ces résultats encourageants ont été confirmés lors de deux autres études cliniques évoquées par l'ASCO. La première démontre 83% d'amélioration de la douleur après 4 à 6 semaines de traitement (n=29). Les résultats de la seconde étude (n=27) démontrent que 75% et 50% des patients ont une diminution respective de 10% et 30% de leurs symptômes (7).

- Toujours en traitement locale, l'efficacité des patches à la capsaïcine a été testée sur la douleur des CIPN induites par l'oxaliplatine. La capsaïcine, alcaloïde issu du piment, est un agoniste TRPV1 inhibant la transmission neuronale des axones sensoriels. Ces patches, contenant 8% de capsaïcine (QUTENZA[®]), ont déjà démontré leur efficacité dans le traitement des névralgies post-zostériennes et des neuropathies associées au VIH. Lors de cette étude menée chez 18 patients présentant une CIPN induite par l'oxaliplatine, 2 groupes sont réalisés : un groupe à faible sensibilité à l'oxaliplatine (forte dose cumulée) et un groupe à haute sensibilité à l'oxaliplatine (faible dose cumulée). Les patches de capsaïcine ont démontré une efficacité dans la réduction de la douleur neuropathique, surtout après 8 jours et 12 semaines de traitement. Les résultats démontrent une réduction totale de la douleur dans 84 à 97% des cas au bout de 12 semaines. Cette efficacité est d'autant plus importante dans le groupe de patients présentant une faible sensibilité à l'oxaliplatine. Mais la faible taille de l'échantillon, la méthode d'évaluation de la douleur qui n'est pas faite selon un questionnaire standardisé, l'absence de groupe placebo et une étude réalisée sur seulement 12 semaines, sont autant de critères qui justifient que des études complémentaires soient réalisées (150).

- Un traitement récent, le nabiximols en pulvérisation buccale (SATIVEX[®]) a été testé dans le traitement curatif des douleurs des CIPN induites par la vincristine, le paclitaxel ou le cisplatine. Ce spray buccal contient plusieurs principes actifs dont le δ -9 tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), des cannabinoïdes mineurs et des terpénoïdes. Les cannabinoïdes ont démontré leurs propriétés antalgiques *via* une suppression de la sensibilisation centrale et périphérique. Son efficacité dans les douleurs des CIPN induites

par divers antinéoplasiques a été prouvée lors d'études précliniques, et plus particulièrement ce traitement s'avère efficace dans l'allodynie mécanique et thermique induite par le cisplatine, avec une efficacité supérieure à l'amitriptyline et à la gabapentine, et une durée d'action supérieure à la morphine. Lors de cette étude, 18 patients divisés en 2 groupes (nabiximols puis placebo, n=9 ; placebo puis nabiximols, n=9) testent l'efficacité de ce spray comparativement au placebo. La posologie se fait de manière progressive, à la dose initiale d'une pulvérisation sous la langue au coucher, puis 2 pulvérisations/j jusqu'à la recherche d'une dose cible permettant un soulagement de la douleur (max : 12 pulvérisations/j). Une fois cette dose cible atteinte, 4 semaines de traitement sont prévues, puis 2 semaines de pause et reprise du traitement (nabiximols ou placebo). Une phase d'extension, d'une durée pouvant être supérieure à 6 mois, est mise en place pour certains patients pour qui le traitement par nabiximols est à la fois efficace et bien toléré. La douleur est régulièrement évaluée par une échelle numérique. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en raison d'un échantillon trop petit. Parmi tous les patients, 5 patients dits « répondeurs » ont une baisse significative de 2,6 points du score de douleur durant le traitement par nabiximols (baisse de 0,6 point avec le placebo dans ce même groupe) (figure 19).

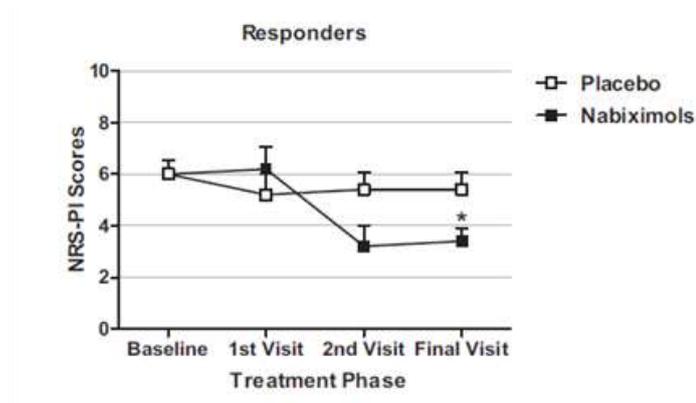


Figure 19: intérêt du nabiximols dans le traitement des CIPN induites par le paclitaxel, la vincristine et le cisplatine.

L'efficacité du nabiximols en spray (à la dose maximale de 12 pulvérisations/j) est testée comparativement au placebo chez 19 patients atteints de CIPN induites par le paclitaxel, la vincristine et le cisplatine. Les patients sont divisés en deux groupes : nabiximols puis placebo, n=9 ; placebo puis nabiximols, n=9. La durée du traitement par nabiximols (ou le placebo) est de 4 semaines. Parmi les 18 patients, le score de douleur des CIPN durant le traitement par nabiximols est comparé au score de douleur durant le traitement par placebo chez 5 patients dits « répondeurs » au nabiximols. Les résultats démontrent une baisse significative de 2,6 points du score de douleur durant le traitement par nabiximols contre une baisse de 0,6 point de ce même score avec le placebo au sein de ce groupe « répondeurs ». Le score d'intensité de la douleur des CIPN est évalué par NRS-PI : Numeric Rating Scale for Pain Intensity allant de 0 « pas de douleur » à 10 « douleur insupportable » (151).

Une diminution du score de douleur chez 10 patients durant la phase d'extension est observée. Il existe ici, comme indiqué dans la littérature, de fortes variations individuelles dans la réponse à ce type d'analgésique. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : fatigue, bouche sèche, vertiges et nausées. Plus rarement, des troubles de la nutrition, diarrhée, anxiété, attaque de panique, maux de tête, troubles de la pensée et confusion peuvent également être retrouvés. Ces effets indésirables sont transitoires et s'estompent *via* une adaptation de la posologie (151). Le nabiximols est donc un médicament sûr, dont ces premiers résultats encourageants nécessitent des études complémentaires afin de définir son efficacité dans la prise en charge des douleurs liés aux CIPN.

- La minocycline, antibiotique appartenant à la famille des tétracyclines, a démontré des résultats encourageants lors d'études précliniques. En effet, chez l'animal, la minocycline est efficace dans les CIPN induites par l'oxaliplatine et le paclitaxel. Cet antibiotique, d'un point de vue pharmacologique, prévient la perte des fibres nerveuses intra-épidermiques (phénomène retrouvé en cas de traitement par les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche) en diminuant la neuro-inflammation. Son action sur le fonctionnement des cellules gliales (inhibition de l'activation de la microglie au niveau de la moelle épinière) permet de diminuer l'hyperalgie chez le rat (152). Enfin, son action sur la douleur neuropathique semble également s'expliquer par une diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (153). Une récente étude chez 47 femmes traitées par paclitaxel pour un cancer du sein a démontré l'efficacité de la minocycline (100 mg, 2x/j) dans la prévention du syndrome douloureux aigu provoqué par le paclitaxel comparativement au groupe placebo (153). Ces récents résultats doivent être confirmés par des études complémentaires.

Evoquons maintenant deux techniques complémentaires pouvant soulager les symptômes associés aux CIPN :

- La première est la cryothérapie, dont une récente étude a évalué son efficacité dans la prévention des CIPN induites par le paclitaxel chez 36 patientes atteintes d'un cancer du sein. La cryothérapie, ou hypothermie régionale thérapeutique, est à l'origine d'une hypoperfusion locale, diminuant ainsi la distribution tissulaire du paclitaxel et donc les altérations neuronales qui en découlent. Lors de cette étude, le froid est appliqué au niveau des extrémités des membres supérieurs et inférieurs pendant 90 minutes (15 minutes avant et après chaque perfusion). Les symptômes des CIPN sont comparés aux zones non traitées, et les résultats démontrent que l'incidence des CIPN est cliniquement et statistiquement plus faible

dans les zones traitées par cryothérapie. Ainsi, cette technique par application de froid est utile pour prévenir les CIPN induites par le paclitaxel, et plus particulièrement les symptômes sensoriels (troubles du toucher, dextérité et déficit thermosensoriel). Les effets indésirables les plus fréquents sont : douleur (8,2%), sensation généralisée de froid (4,2%) et troubles sensoriels (0,4%) (154). La cryothérapie apparaît donc comme une technique sûre et efficace dans la prévention des symptômes des CIPN induites par le paclitaxel. Ces résultats restent à confirmer au long cours.

- La seconde approche thérapeutique est l'acupuncture, plusieurs fois citée dans la littérature dans le traitement des CIPN et plus largement dans le traitement des neuropathies d'origines diverses. Cette médecine chinoise ancestrale, utilisée depuis plus de 2000 ans, consiste en une stimulation de zones précises de l'épiderme : les points d'acupuncture. Cette stimulation se fait le plus souvent à l'aide de fines aiguilles, mais aussi par d'autres moyens physiques, tels que des méthodes électriques. L'acupuncture semble efficace dans la prise en charge de nombreux effets indésirables liés à la chimiothérapie : nausées, vomissements, xérostomie induite par les rayons, fatigue, anxiété, dépression et insomnie. Elle est également utilisée dans le traitement des neuropathies diabétiques et des neuropathies liées au VIH. Son effet antalgique, qui expliquerait son rôle dans le traitement des CIPN, serait lié à plusieurs mécanismes. Ainsi, l'acupuncture permettrait de normaliser l'expression des récepteurs aux opiacés et d'augmenter la libération de peptides opioïdes endogènes. L'électro-acupuncture diminuerait l'expression de la COX de type 2 impliquée dans l'inflammation. Chez le rat, l'allodynie au froid est diminuée par action sur les récepteurs α_2 adrénergiques de la moelle épinière, tandis que l'allodynie mécanique est diminuée par action sur les récepteurs opioïdiques μ et δ . Ainsi, plus globalement, cette technique agit sur de nombreux médiateurs biochimiques : glutamate, sérotonine, adénosine et β -endorphine (155,156). Une méta-analyse concernant 7 études cliniques évaluant l'efficacité de l'acupuncture dans le traitement des CIPN, démontre des résultats plutôt encourageants avec une amélioration à la fois des symptômes sensoriel et moteur des CIPN et du score de la douleur. Ainsi, l'acupuncture apparaît comme une thérapie complémentaire dans la prise en charge globale des CIPN. Soulignons que la grande hétérogénéité des études (techniques d'acupuncture différentes) associée à une qualité des études bien souvent insuffisante (échantillon de petite taille, parfois en l'absence de contrôle, de double aveugle, non randomisé) rend ces résultats peu pertinents tant le risque de biais est grand (156). Ainsi, il semble important que l'acupuncture, technique médicale sûre et peu onéreuse, soit évaluée de manière rigoureuse afin de juger de son intérêt dans la stratégie

thérapeutique des CIPN.

Aux côtés des traitements actuels, la recherche médicale offre donc de nouvelles perspectives de traitements dans la prise en charge des CIPN. Ainsi, l'espoir de soulager efficacement les nombreux patients atteints de cet effet indésirable majeur des antinéoplasiques semble bien réel.

Le rôle du pharmacien d'officine, acteur de santé majeur, est avant tout celui d'un professionnel de santé à l'écoute de ses patients, dont le rôle de prévention et d'information est primordial. En effet, si les patients sont souvent informés des effets indésirables majeurs et connus des antinéoplasiques tels que les troubles digestifs, les atteintes cutanées et des phanères, des toxicités plus spécifiques tels que les CIPN peuvent être méconnues ou mal comprises. Il semble important que le pharmacien, de par ses connaissances globales, puisse expliquer aux patients que des solutions existent et que l'apparition et/ou la persistance de symptômes de CIPN doivent pousser le patient à consulter son médecin généraliste ou son oncologue.

Ainsi, une prise en charge précoce de cet effet indésirable pourrait être un facteur supplémentaire de bonne tolérance du traitement antinéoplasique en question. Le pharmacien doit donc redoubler de vigilance lors de la délivrance des médicaments à des patients atteints de cancer, souvent polymédicamentés et fragiles. La recherche de tout effet indésirable majeur chez un patient doit être systématique, l'analyse pharmaceutique et la bonne tolérance du traitement étant du rôle du pharmacien d'officine.

La Doyenne de l'UFR de Pharmacie
Brigitte VENNAT

La Présidente du jury
Brigitte VENNAT

Références

1. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett*. 2 juin 2015;596:90-107.
2. Institut National du Cancer, 10e édition « les cancers en France » en 2017.
3. Boyette-Davis JA, Walters ET, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag*. 2015;5(4):285-96.
4. Iżycki D, Niezgoda AA, Kaźmierczak M, Piorunek T, Iżycka N, Karaszewska B, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy - diagnosis, evolution and treatment. *Ginekol Pol*. 2016;87(7):516-21.
5. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:174.
6. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Research*. 2016;5.
7. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 20 juin 2014;32(18):1941-67.
8. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 5 oct 2014;740:364-78.
9. McDonald ES, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling. *Neurobiol Dis*. mars 2002;9(2):220-33.
10. Ferrier J, Pereira V, Busserolles J, Authier N, Balayssac D. Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. oct 2013;17(10):364.
11. Santabarbara G, Maione P, Rossi A, Gridelli C. Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of Cisplatin chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):561-70.
12. Hartmann JT, Lipp H-P. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother*. juin 2003;4(6):889-901.
13. Koukourakis MI. Amifostine in clinical oncology: current use and future applications. *Anticancer Drugs*. mars 2002;13(3):181-209.
14. Aguilar-Markulis NV, Beckley S, Priore R, Mettlin C. Auditory toxicity effects of long-term cis-dichlorodiammineplatinum II therapy in genitourinary cancer patients. *J Surg Oncol*. 1981;16(2):111-23.
15. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf*. oct 1995;13(4):228-44.

16. Kobayashi M, To H, Tokue A, Fujimura A, Kobayashi E. Cisplatin-induced vomiting depends on circadian timing. *Chronobiol Int.* sept 2001;18(5):851-63.
17. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 4 févr 1999;340(5):351-7.
18. Gerl A, Mühlbayer D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer.* 1 avr 2001;91(7):1297-303.
19. Reed E, Yuspa SH, Zwelling LA, Ozols RF, Poirier MC. Quantitation of cis-diamminedichloroplatinum II (cisplatin)-DNA-intrastrand adducts in testicular and ovarian cancer patients receiving cisplatin chemotherapy. *J Clin Invest.* févr 1986;77(2):545-50.
20. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2012;82(1):51-77.
21. Gill JS, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J Clin Invest.* 15 juin 1998;101(12):2842-50.
22. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov.* avr 2005;4(4):307-20.
23. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncol.* sept 2012;14 Suppl 4:iv45-54.
24. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res.* 2014;6:135-47.
25. Dzagnidze A, Katsarava Z, Makhalova J, Liedert B, Yoon M-S, Kaube H, et al. Repair capacity for platinum-DNA adducts determines the severity of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 29 août 2007;27(35):9451-7.
26. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chateleix C, Pezet D, Balayssac D. Long-Term Effects, Pathophysiological Mechanisms, and Risk Factors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathies: A Comprehensive Literature Review. *Front Pharmacol.* 2017;8:86.
27. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology.* 27 janv 2012;291(1-3):1-9.
28. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain J Neurol.* avr 2007;130(Pt 4):1076-88.
29. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst*

Mex. févr 2010;12(2):81-91.

30. Higa GM, Wise TC, Crowell EB. Severe, disabling neurologic toxicity following cisplatin retreatment. *Ann Pharmacother.* févr 1995;29(2):134-7.
31. Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M, Hilgers RD, Standefer JC. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies. *Cancer.* 1 oct 1984;54(7):1269-75.
32. Chaudhry V, Chaudhry M, Crawford TO, Simmons-O'Brien E, Griffin JW. Toxic neuropathy in patients with pre-existing neuropathy. *Neurology.* 28 janv 2003;60(2):337-40.
33. Hansen MB. The enteric nervous system III: a target for pharmacological treatment. *Pharmacol Toxicol.* juill 2003;93(1):1-13.
34. Eeles R, Tait DM, Peckham MJ. Lhermitte's sign as a complication of cisplatin-containing chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treat Rep.* juill 1986;70(7):905-7.
35. Qaddoumi I, Bass JK, Wu J, Billups CA, Wozniak AW, Merchant TE, et al. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2012;30(10):1034-41.
36. Prithviraj GK, Baksh K, Fulp W, Meredith K, Hoffe S, Shridhar R, et al. Carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of unresectable or metastatic esophageal or gastric cancer. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* déc 2015;28(8):782-7.
37. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Kalofonos HP, Chroni E. Paclitaxel plus carboplatin-induced peripheral neuropathy. A prospective clinical and electrophysiological study in patients suffering from solid malignancies. *J Neurol.* déc 2005;252(12):1459-64.
38. Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2002;42(3):317-25.
39. Hartmann JT, Fels LM, Franzke A, Knop S, Renn M, Maess B, et al. Comparative study of the acute nephrotoxicity from standard dose cisplatin +/- ifosfamide and high-dose chemotherapy with carboplatin and ifosfamide. *Anticancer Res.* oct 2000;20(5C):3767-73.
40. de Lemos ML. Application of the area under the curve of carboplatin in predicting toxicity and efficacy. *Cancer Treat Rev.* déc 1998;24(6):407-14.
41. Heinzlef O, Lotz JP, Rouillet E. Severe neuropathy after high dose carboplatin in three patients receiving multidrug chemotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 1998;64(5):667-9.
42. Schulze C, McGowan M, Jordt S-E, Ehrlich BE. Prolonged oxaliplatin exposure alters intracellular calcium signaling: a new mechanism to explain oxaliplatin-associated peripheral neuropathy. *Clin Colorectal Cancer.* juin 2011;10(2):126-33.
43. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. A review on

- oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev.* juin 2008;34(4):368-77.
44. Cavaletti G, Tredici G, Petruccioli MG, Dondè E, Tredici P, Marmiroli P, et al. Effects of different schedules of oxaliplatin treatment on the peripheral nervous system of the rat. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. déc 2001;37(18):2457-63.
 45. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol Tor Ont.* janv 2011;18(1):18-25.
 46. Simpson D, Dunn C, Curran M, Goa KL. Oxaliplatin: a review of its use in combination therapy for advanced metastatic colorectal cancer. *Drugs.* 2003;63(19):2127-56.
 47. Tournigand C, Maindrault-Goebel F, Louvet C, de Gramont A, Krulik M. Severe anaphylactic reactions to oxaliplatin. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 1998;34(8):1297-8.
 48. Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lapied B, Pelhate M, Gamelin E. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol.* mai 2001;85(5):2293-7.
 49. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer Abstracted from: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51. *Cancer Treat Rev.* déc 2004;30(8):711-3.
 50. Brouwers EEM, Huitema ADR, Boogerd W, Beijnen JH, Schellens JHM. Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2009;48(6):832-41.
 51. Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, Jandolo B, Garufi C. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol.* 2006;56(1):13-6.
 52. Dimitrov AG, Dimitrova NA. A possible link of oxaliplatin-induced neuropathy with potassium channel deficit. *Muscle Nerve.* mars 2012;45(3):403-11.
 53. Velasco R, Bruna J. Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Toxics.* 28 avr 2015;3(2):152-69.
 54. Mekhail TM, Markman M. Paclitaxel in cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother.* juin 2002;3(6):755-66.
 55. Pronk LC, Stoter G, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): single agent activity, development of combination treatment and reducing side-effects. *Cancer Treat Rev.* sept 1995;21(5):463-78.
 56. Cella D, Peterman A, Hudgens S, Webster K, Socinski MA. Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: the functional assesment of cancer therapy-taxane (FACT-taxane). *Cancer.* 15 août 2003;98(4):822-31.

57. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. déc 1994;12(12):2654-66.
58. Della Torre P, Imondi AR, Bernardi C, Podestà A, Moneta D, Riflettuto M, et al. Cardioprotection by dexrazoxane in rats treated with doxorubicin and paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;44(2):138-42.
59. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol*. août 1993;20(4 Suppl 3):1-15.
60. Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, Donehower RC. Neurotoxicity of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;(15):107-15.
61. Guastalla JP, Diéras V. The taxanes: toxicity and quality of life considerations in advanced ovarian cancer. *Br J Cancer*. déc 2003;89 Suppl 3:S16-22.
62. Zedan AH, Vilholm OJ. Chemotherapy-induced polyneuropathy: major agents and assessment by questionnaires. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. août 2014;115(2):193-200.
63. Jain S, Vahdat LT. Eribulin mesylate. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 nov 2011;17(21):6615-22.
64. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2008;66(3):218-28.
65. Park S-J, Wu C-H, Gordon JD, Zhong X, Emami A, Safa AR. Taxol induces caspase-10-dependent apoptosis. *J Biol Chem*. 3 déc 2004;279(49):51057-67.
66. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2011;29(11):1472-8.
67. Tofthagen C, McAllister RD, Visovsky C. Peripheral neuropathy caused by Paclitaxel and docetaxel: an evaluation and comparison of symptoms. *J Adv Pract Oncol*. juill 2013;4(4):204-15.
68. Osmani K, Vignes S, Aissi M, Wade F, Milani P, Lévy BI, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: a 1- to 13-year evaluation. *J Neurol*. sept 2012;259(9):1936-43.
69. Markman M. Managing taxane toxicities. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mars 2003;11(3):144-7.
70. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2005;23(24):5542-51.
71. De Iuliis F, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane induced neuropathy in

- patients affected by breast cancer: Literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* oct 2015;96(1):34-45.
72. Kruczynski A, Hill BT. Vinflunine, the latest Vinca alkaloid in clinical development. A review of its preclinical anticancer properties. *Crit Rev Oncol Hematol.* nov 2001;40(2):159-73.
 73. Mora E, Smith EML, Donohoe C, Hertz DL. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Am J Cancer Res.* 2016;6(11):2416-30.
 74. Said R, Tsimberidou AM. Pharmacokinetic evaluation of vincristine for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* mars 2014;10(3):483-94.
 75. Okada N, Hanafusa T, Sakurada T, Teraoka K, Kujime T, Abe M, et al. Risk Factors for Early-Onset Peripheral Neuropathy Caused by Vincristine in Patients With a First Administration of R-CHOP or R-CHOP-Like Chemotherapy. *J Clin Med Res.* août 2014;6(4):252-60.
 76. Moore A, Pinkerton R. Vincristine: Can its therapeutic index be enhanced? *Pediatr Blood Cancer.* 15 déc 2009;53(7):1180-7.
 77. Yang L, Yu L, Chen X, Hu Y, Wang B. Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions between Vincristine and Triazoles in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 7 juin 2015;21:1656-61.
 78. Lobert S, Vulevic B, Correia JJ. Interaction of vinca alkaloids with tubulin: a comparison of vinblastine, vincristine, and vinorelbine. *Biochemistry.* 28 mai 1996;35(21):6806-14.
 79. Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer.* 15 mai 1994;73(10):2515-9.
 80. González Pérez P, Serrano-Pozo A, Franco-Macías E, Montes-Latorre E, Gómez-Aranda F, Campos T. Vincristine-induced acute neurotoxicity versus Guillain-Barré syndrome: a diagnostic dilemma. *Eur J Neurol.* juill 2007;14(7):826-8.
 81. Qweider M, Gilsbach JM, Rohde V. Inadvertent intrathecal vincristine administration: a neurosurgical emergency. Case report. *J Neurosurg Spine.* mars 2007;6(3):280-3.
 82. Gilchrist LS, Tanner LR, Ness KK. Short-term recovery of chemotherapy-induced peripheral neuropathy after treatment for pediatric non-CNS cancer. *Pediatr Blood Cancer.* janv 2017;64(1):180-7.
 83. San Miguel J, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *The Oncologist.* janv 2006;11(1):51-61.
 84. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood.* 1 sept 2008;112(5):1593-9.
 85. Jackson G, Einsele H, Moreau P, Miguel JS. Bortezomib, a novel proteasome inhibitor, in

- the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Treat Rev.* déc 2005;31(8):591-602.
86. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* août 2014;40(7):872-82.
 87. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer.* 1 sept 2007;110(5):1042-9.
 88. Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* juin 2017;17(6):47.
 89. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica.* févr 2010;95(2):311-9.
 90. Teo SK, Stirling DI, Zeldis JB. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. *Drug Discov Today.* 15 janv 2005;10(2):107-14.
 91. Mazumder A, Jagannath S. Thalidomide and lenalidomide in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(4):769-80.
 92. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Plasmati R, Cangini D, Tacchetti P, et al. Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* mars 2005;74(3):212-6.
 93. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* avr 2009;63(5):761-7.
 94. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol.* oct 2003;1(3):194-205.
 95. Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced neuropathies-a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav.* 2017;7(1):e00558.
 96. Corso A, Zappasodi P, Barbarano L, Petrucci MT, Palumbo A, Caravita T, et al. Long-term outcome in relapsed and refractory multiple myeloma treated with thalidomide. Balancing efficacy and side-effects. *Leuk Res.* sept 2009;33(9):e145-149.
 97. Peng L, Hong Y, Ye X, Shi P, Zhang J, Wang Y, et al. Incidence and relative risk of peripheral neuropathy in cancer patients treated with eribulin: a meta-analysis. *Oncotarget.* 19 déc 2017;8(67):112076-84.
 98. Paillard M-J, Curtit E, Dobi E, Mansi L, Bazan F, Villanueva C, et al. [Efficacy, safety and cost of eribulin in patients with metastatic breast cancer]. *Bull Cancer (Paris).* sept 2015;102(9):737-48.
 99. Vahdat LT, Garcia AA, Vogel C, Pellegrino C, Lindquist DL, Iannotti N, et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2013;140(2):341-51.

100. Doherty MK, Morris PG. Eribulin for the treatment of metastatic breast cancer: an update on its safety and efficacy. *Int J Womens Health*. 2015;7:47-58.
101. Jimenez PC, Wilke DV, Costa-Lotufo LV. Marine drugs for cancer: surfacing biotechnological innovations from the oceans. *Clin Sao Paulo Braz*. 2018;73(suppl 1):e482s.
102. Wozniak KM, Nomoto K, Lapidus RG, Wu Y, Carozzi V, Cavaletti G, et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice. *Cancer Res*. 1 juin 2011;71(11):3952-62.
103. LaPointe NE, Morfini G, Brady ST, Feinstein SC, Wilson L, Jordan MA. Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology*. juill 2013;37:231-9.
104. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2013;31(20):2627-33.
105. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Till C, Greenlee H, Minasian LM, et al. Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L-Carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst*. 18 janv 2018;
106. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer*. 15 juin 2014;120(12):1890-7.
107. Lin P-C, Lee M-Y, Wang W-S, Yen C-C, Chao T-C, Hsiao L-T, et al. N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mai 2006;14(5):484-7.
108. Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, Johnson DB, Murphy BP, Rowland KM, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. nov 2011;19(11):1769-77.
109. Huang H, He M, Liu L, Huang L. Vitamin E does not decrease the incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Contemp Oncol Poznan Pol*. 2016;20(3):237-41.
110. Salehi Z, Roayaei M. Effect of Vitamin E on Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Int J Prev Med*. 2015;6:104.
111. Koeppen S, Verstappen CCP, Körte R, Scheulen ME, Strumberg D, Postma TJ, et al. Lack of neuroprotection by an ACTH (4-9) analogue. A randomized trial in patients treated with vincristine for Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. mars 2004;130(3):153-60.

112. van der Hoop RG, Vecht CJ, van der Burg ME, Elderson A, Boogerd W, Heimans JJ, et al. Prevention of cisplatin neurotoxicity with an ACTH(4-9) analogue in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med.* 11 janv 1990;322(2):89-94.
113. Roberts JA, Jenison EL, Kim K, Clarke-Pearson D, Langleben A. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of ORG 2766 in the prevention or delay of cisplatin-induced neuropathies in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* nov 1997;67(2):172-7.
114. Loven D, Levavi H, Sabach G, Zart R, Andras M, Fishman A, et al. Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel. *Eur J Cancer Care (Engl).* janv 2009;18(1):78-83.
115. Wang W-S, Lin J-K, Lin T-C, Chen W-S, Jiang J-K, Wang H-S, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *The Oncologist.* mars 2007;12(3):312-9.
116. Amara S. Oral glutamine for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother.* oct 2008;42(10):1481-5.
117. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer.* 15 août 2012;12:355.
118. Esfahani A, Somi MH, Ayromlou H, Nikanfar A, Jafarabadi MA, Sadat BE, et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on incidence and severity of oxaliplatin induced peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Biomark Res.* 2016;4:13.
119. Arrieta Ó, Hernández-Pedro N, Fernández-González-Aragón MC, Saavedra-Pérez D, Campos-Parra AD, Ríos-Trejo MÁ, et al. Retinoic acid reduces chemotherapy-induced neuropathy in an animal model and patients with lung cancer. *Neurology.* 6 sept 2011;77(10):987-95.
120. Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K, et al. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen. *Int J Clin Oncol.* août 2011;16(4):322-7.
121. Oki E, Emi Y, Kojima H, Higashijima J, Kato T, Miyake Y, et al. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol.* août 2015;20(4):767-75.
122. Kono T, Hata T, Morita S, Munemoto Y, Matsui T, Kojima H, et al. Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol.* déc 2013;72(6):1283-90.
123. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juin 2004;10(12 Pt 1):4055-61.

124. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2007;25(25):4028-9.
125. Chay W-Y, Tan S-H, Lo Y-L, Ong SY-K, Ng H-C, Gao F, et al. Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy. *Asia Pac J Clin Oncol*. déc 2010;6(4):270-7.
126. Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2011;29(4):421-7.
127. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Flynn KA, Atherton P, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2014;32(10):997-1005.
128. Jordan B, Jahn F, Beckmann J, Unverzagt S, Müller-Tidow C, Jordan K. Calcium and Magnesium Infusions for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Systematic Review. *Oncology*. 2016;90(6):299-306.
129. Hilpert F, Stähle A, Tomé O, Burges A, Rossner D, Späthe K, et al. Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy--a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. oct 2005;13(10):797-805.
130. Davis ID, Kiers L, MacGregor L, Quinn M, Arezzo J, Green M, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhLIF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mars 2005;11(5):1890-8.
131. von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs*. avr 2007;25(2):173-80.
132. Shinde SS, Seisler D, Soori G, Atherton PJ, Pachman DR, Lafky J, et al. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy?--An ACCRU pilot trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. févr 2016;24(2):547-53.
133. Mitchell PL, Goldstein D, Michael M, Beale P, Friedlander M, Zalberg J, et al. Addition of gabapentin to a modified FOLFOX regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*. juill 2006;6(2):146-51.
134. de Andrade DC, Jacobsen Teixeira M, Galhardoni R, Ferreira KSL, Braz Mileno P, Scisci N, et al. Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial. *The Oncologist*. oct 2017;22(10):1154-e105.

135. Kautio A-L, Haanpää M, Leminen A, Kalso E, Kautiainen H, Saarto T. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res.* juill 2009;29(7):2601-6.
136. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain.* juill 2002;98(1-2):195-203.
137. Kus T, Aktas G, Alpak G, Kalender ME, Sevinc A, Kul S, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* mai 2016;24(5):2085-91.
138. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2012;23(1):200-5.
139. Zimmerman C, Atherton PJ, Pachman D, Seisler D, Wagner-Johnston N, Dakhil S, et al. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* mars 2016;24(3):1071-8.
140. Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, Iyama S, Takada K, Murase K, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol.* oct 2015;20(5):866-71.
141. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 3 avr 2013;309(13):1359-67.
142. Battaglini E, Park SB, Barnes EH, Goldstein D. A double blind, placebo controlled, phase II randomised cross-over trial investigating the use of duloxetine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Contemp Clin Trials.* juill 2018;70:135-8.
143. Wang J, Li Q, Xu B, Zhang T, Chen S, Luo Y. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese breast cancer patients with paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu.* oct 2017;29(5):411-8.
144. Kautio A-L, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* janv 2008;35(1):31-9.
145. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer.* 1 nov 2007;110(9):2110-8.
146. Saif MW, Syrigos K, Kaley K, Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res.* juill 2010;30(7):2927-33.

147. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer*. 15 juin 2008;112(12):2802-8.
148. Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juin 2011;19(6):833-41.
149. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol--a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. sept 2015;23(9):2769-77.
150. Filipczak-Bryniarska I, Krzyzewski RM, Kucharz J, Michalowska-Kaczmarczyk A, Kleja J, Woron J, et al. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 17 août 2017;34(9):162.
151. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. janv 2014;47(1):166-73.
152. Schloss J, Colosimo M, Vitetta L. New Insights into Potential Prevention and Management Options for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Asia-Pac J Oncol Nurs*. mars 2016;3(1):73-85.
153. Pachman DR, Dockter T, Zekan PJ, Fruth B, Ruddy KJ, Ta LE, et al. A pilot study of minocycline for the prevention of paclitaxel-associated neuropathy: ACCRU study RU221408I. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2017;25(11):3407-16.
154. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1 févr 2018;110(2):141-8.
155. Brami C, Bao T, Deng G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. févr 2016;98:325-34.
156. Franconi G, Manni L, Schröder S, Marchetti P, Robinson N. A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013:516916.

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.