



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+052101+ | +015115+ A +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°303/21

# LES NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES CHIMIO-INDUITES

( A propos de 19 cas )

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/11/2021

PAR

Mme. Mariam EL BNAOUI

Née le 20 Janvier 1994 à El HAJEB

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Neuropathies périphériques – Cancer – Chimiothérapie

JURY

M. FETOHI MOHAMED.....	PRÉSIDENT
Professeur agrégé d'Oncologie	
M. BAZINE AZIZ .....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de l'Oncologie	
M. HASBI SAMIR.....	JUGES
Professeur de Chirurgie générale	
M. BOULAHROUD OMAR.....	
Professeur de Neurochirurgie	
M. SINAA MOHAMED .....	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur d'Anatomopathologie	
Mme. AIT BERRI MAHA .....	
Professeur assistant de Neurologie	

# PLAN

---

Liste des figures .....	6
Liste des tableaux .....	8
Liste d'abréviations .....	9
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>13</b>
I. L'Objectifs de notre étude .....	14
II. Patients et méthodes .....	14
1. Critère d'inclusion et d'exclusion .....	14
a. Critères d'inclusion .....	14
b. Critères d'exclusion .....	14
2. Collecte des données .....	15
3. Méthode d'analyse et d'exploitation des résultats .....	15
4. Le suivi au cours de la chimiothérapie .....	15
<b>RESULTATS</b> .....	<b>17</b>
I. Données épidémiologiques .....	18
1. L'âge .....	18
2. Le sexe .....	19
3. Comorbidités .....	20
a. Diabète .....	20
b. Prise de médicaments potentiellement neurotoxiques .....	20
II. Données cliniques .....	21
1. Méthodes de détection des NPCI .....	21
2. Tumeur à l'origine de la chimiothérapie neurotoxique .....	22
3. Type de chimiothérapie neurotoxique reçue au cours de l'étude .....	23
4. Délais d'apparition des premiers signes de la neuropathie périphérique .....	24
5. Caractéristiques cliniques de la neuropathie périphérique .....	24
6. Stadification de la neurotoxicité selon le NCI CTCAE V4.03 .....	25
7. Les doses de chimiothérapie utilisée .....	26

a.	La Dose de l'oxaliplatine .....	26
b.	La Dose de carboplatine .....	27
c.	La dose de paclitaxel/docétaxel .....	28
III.	Les données paracliniques .....	29
1.	L'EMG .....	29
IV.	A prise en charge de la NPCI.....	30
1.	La réduction des doses de la molécule neurotoxique .....	30
a.	L'oxaliplatine .....	30
b.	Le paclitaxel / docétaxel .....	30
2.	Traitement symptomatique .....	31
V.	L'évolution de la NPCI au cours de l'étude .....	31
	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>32</b>
I.	L'importance et La prévalence des neuropathies chimio-induites .....	33
II.	Physio-anatomie du système nerveux périphérique.....	33
1.	Anatomie.....	33
2.	Classifications des fibres nerveuses .....	36
3.	Physiologie.....	37
a.	De l'axone .....	37
b.	De la conduction nerveuse .....	39
III.	Physiopathologie des neuropathies chimio-induites .....	41
IV.	Les chimiothérapies neurotoxiques .....	43
1.	Epidémiologie des indications des chimiothérapies neurotoxiques .....	43
a.	Epidémiologie des cancers .....	43
b.	La chimiothérapie .....	44
c.	Indication des chimiothérapies neurotoxiques .....	44
d.	Différents types de neuropathies selon la chimiothérapie reçue .....	45
2.	Sels de platines (Oxaliplatine, Cisplatine, Carboplatine) .....	46
a.	Pathogénèse des neuropathies induites par les sels de platine .....	46

b.	Tableau clinique des neuropathies induites par les sels de platine .....	47
c.	Cisplatine.....	48
d.	Oxaliplatine .....	49
e.	Carboplatine .....	51
3.	Etude électro physiologique des poly neuropathies induites par les sels de platine.....	51
4.	Vinca alcaloïdes (Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine).....	52
a.	Pathogénèse des neuropathies induites par les Vinca alcaloïdes .....	52
b.	Etude électro physiologique des poly neuropathies induites par les Vinca-alcaloïdes .....	55
5.	Taxanes (Paclitaxel, Docétaxel) .....	55
a.	Pathogénèse des neuropathies induites par les Taxanes.....	55
b.	Etude électro physiologique des poly neuropathies induites par les Taxanes .....	57
6.	Epothilones .....	57
a.	Pathogénèse des neuropathies induites par les Epothilones : .....	58
b.	Tableau clinique des neuropathies induites par les Epothilones.....	58
c.	Etude électro physiologique des polyneuropathies induites par les Epothilones .....	58
7.	Bortézomib.....	58
a.	Pathogénèse des neuropathies induites par le Bortezomib .....	59
d.	Etude électro physiologique des poly neuropathies induites par le bortezomib .....	61
V.	Aspects épidémiologiques. ....	61
1.	La répartition selon le sexe et l'âge.....	61
2.	Comorbidités .....	63
VI.	L'étude clinique .....	64
1.	Méthodes de détection et d'évaluation de NPCI .....	64
2.	Symptomatologie clinique .....	65
3.	Le type de chimiothérapie neurotoxique .....	66
4.	Les particularités de NPCI due au paclitaxel/ docétaxel .....	69
a.	Délai d'apparition des symptômes .....	69
b.	Caractéristiques cliniques .....	70

---

c.	La sévérité de la NPCI due aux taxanes .....	71
d.	Les doses utilisées de paclitaxel .....	72
e.	Modification de la dose suite à la neurotoxicité .....	74
5.	Les particularités des NPCI due à l'oxaliplatine .....	76
a.	Le délai d'apparition des symptômes .....	76
b.	La répartition de NPCI selon les grades .....	78
c.	Modification des doses suite à la neurotoxicité .....	79
d.	L'évolution .....	81
e.	Facteurs de risque de la chronicité .....	81
6.	Les particularités de NPCI due au carboplatine .....	82
7.	Les caractéristiques cliniques communes des différentes molécules neurotoxiques .....	84
8.	Caractéristiques électro physiologiques des NPCI .....	85
VII.	La prévention et le traitement des NPCI.....	87
1.	Traitement/Prévention des poly neuropathies chimio induites .....	87
a.	Traitements symptomatiques.....	87
b.	Prévention.....	89
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>92</b>
	<b>RESUMES .....</b>	<b>94</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>101</b>

## Liste des figures

Figure 1: Répartition selon l'âge dans la population étudiée .....	18
Figure 2: Répartition selon le sexe dans la population étudiée. ....	19
Figure 3 : Répartition selon la présence du diabète chez la population étudiée. ....	20
Figure 4 : Les différents types du cancer à l'origine de la chimiothérapie neurotoxique .....	22
Figure 5 : les doses utilisées de l'oxaliplatine dans notre étude .....	26
Figure 6 : les doses utilisées du carboplatine dans notre étude.....	27
Figure 7: les doses utilisées Du paclitaxel dans notre étude.....	28
Figure 8: la modification de la dose suite à la neurotoxicité.....	30
Figure 9 : modification de la dose suite à la neurotoxicité.....	30
Figure 10 : l'évolution de la NPCI au cours de notre étude .....	31
Figure 11 : Schéma du nerf périphérique .....	34
Figure 12:Stades successifs des relations entre cellules de Schwann et axome pendant le développement.....	35
Figure 13:Courbe du potentiel d'action .....	40
Figure 14: Pathogénèse de la neuropathie chimio-induite et changements morphologiques associés.....	41
Figure 15: Effet neurotoxique des différentes chimiothérapies.....	42
Figure 16 : la répartition de PNCI selon le sexe .....	62
Figure 17 : la répartition de PNCI selon l'âge moyen .....	62
Figure 18 :Le taux des diabétiques selon deux études .....	63
Figure 19 : taux de NPCI en fonction des cycles selon deux .....	69
Figure 20: comparaison de la sévérité de la NPCI selon deux études .....	71
Figure 21 : les doses utilisées du paclitaxel selon deux études .....	72
Figure 22:Réduction/ arrêt des doses .....	74
Figure 23 : la prévalence de NPCI grade 3 selon deux études.....	75
Figure 24 : le délai d'apparition de NPCI selon deux études .....	76

Figure 25 : la répartition des grades de la NPCI selon deux études ..... 78

Figure 26 : La modification de la dose d'oxaliplatine selon deux études ..... 79

Figure 27 : la gravité de NPCI due au carboplatine associé à d'autres molécules ..... 82

## Liste des tableaux

Tableau 1: principaux Types de chimiothérapie reçue.....	24
Tableau 2 : la répartition de NPCI selon les grades.....	25
Tableau 3: Types classifications, caractéristiques et fonctions des fibres nerveuses .....	36
Tableau 4 : le NCI - CTCAE for neurotoxicity ,v4,03 .....	64
Tableau 5: caractéristiques cliniques, physiopathologiques et pronostic de différentes chimiothérapies neurotoxiques .....	66
Tableau 6: les différentes molécules de chimiothérapie neurotoxique utilisées dans deux études.....	68
Tableau 7 : l'ajustement posologique adapté par l'équipe de l'DHQ .....	80
Tableau 8: Clinical findings in commonly used antineoplastic drugs.....	84
Tableau 9 : Incidence-Reversibility-and-Electrophysiological-Findings-of-Common-Antineoplastic.....	86
Tableau 10 :Récents essais évaluant l'efficacité dans le prévention et le traitement de PNCI..	88

## Liste d'abréviations

<b>NPCI</b>	: neuropathies périphériques chimio-induites
<b>CMT</b>	: chimiothérapie
<b>TNSc</b>	: Total Neuropathy Score clinical version
<b>EORTC</b>	: european organisation for research and treatment
<b>QLQ-C30</b>	: questionnaire général de qualité de vie spécifique de la maladie cancéreuse
<b>Fact-gog-ntx</b>	: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity
<b>PNQ</b>	: questionnaire de neurotoxicité du patient

# INTRODUCTION

De nombreux progrès ont été réalisés dans le diagnostic et le traitement des cancers, en conséquence il y a maintenant environ 28 millions de patients ayant survécus au cancer.

La qualité de vie à long terme des patients est une préoccupation croissante, avec, en France en 2008, 3 millions de personnes ayant eu un cancer au cours de leur vie. La chimiothérapie constitue une des modalités thérapeutiques dans le traitement de nombreuses pathologies tumorales ; notamment le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer des testicules et les hémopathies. L'intensification des traitements et l'amélioration de la durée de la survie des patients atteints de tumeurs ces dernières années ont fait apparaître certaines complications de ces traitements cytotoxiques, notamment sur le nerf périphérique. Il s'agit d'une complication fréquente et potentiellement sévère ; en effet, c'est le deuxième facteur limitant après les complications hématologiques.

Les NPCI peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients, avec une symptomatologie persistante à distance de la chimiothérapie. Il est donc primordial d'être attentif aux complications des chimiothérapies sur le système nerveux périphérique et de mieux connaître les neuropathies chimio induites, leur physiopathologie, d'optimiser leur évaluation clinique et de développer des traitements neuroprotecteurs. Il s'agit d'un problème majeur pour l'oncologie à ce stade des avancées thérapeutiques.

Les symptômes cliniques classiques des neuropathies périphériques chimio-induites impliquent le système nerveux périphérique et conduisent à une neuropathie périphérique avec une distribution typique en « gants et chaussettes » caractérisée essentiellement par des altérations sensitives telles que des paresthésies (fourmillements/picotements), des dysesthésies (allodynie tactile ou thermique), un engourdissement et des douleurs neuropathiques. Dans les cas les plus graves, ces neuropathies évoluent vers des déficits fonctionnels et moteurs.

# PATIENTS ET METHODES

## **I. L'Objectifs de notre étude :**

Le but de notre étude est d'identifier les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de ces neuropathies périphériques chimio-induites.

## **II. Patients et méthodes :**

Il s'agit une étude rétrospective, descriptive et analytique, ayant colligée 19 patients suivi pour une pathologie tumorale et bénéficiant d'une chimiothérapie au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 5 ans allant du 1er Janvier 2015 au 31 décembre 2019.

### **1. Critère d'inclusion et d'exclusion :**

#### **a. Critères d'inclusion :**

Les patients présentant les caractéristiques suivantes pouvaient être inclus :

- Adultes des deux sexes, âgés de plus de 18 ans.
- Présentant un cancer nécessitant la mise sous une des chimiothérapies neurotoxiques des familles suivantes : sels de platine, Taxanes.

#### **b. Critères d'exclusion :**

- Traitement antérieur par alcaloïdes de pervenche, sels de platine ou Taxanes
- Neuropathie (symptomatique) préexistante
- Atteinte cutanée des paumes et des plantes de pieds.
- Dispositif électrique implanté (stimulateur cardiaque, défibrillateur implantable)

## **2. Collecte des données :**

Le recueil des données a été établi rétrospectivement à partir :

- Des dossiers des patients sous forme de papier.
- Des fiches de prescriptions médicales,
- Des fiches de bilans,
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation,
- Des cahiers de suivi des patients.

Nous avons revu rétrospectivement les caractéristiques cliniques, biologiques, les traitements reçus, la tolérance et l'évolution des patients . Le type de cancer traité et de chimiothérapie prévue étaient également notés.

## **3. Méthode d'analyse et d'exploitation des résultats :**

Les données ont été saisies et codées sur Excel, puis analysées à l'aide du logiciel SPSSv20.

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne, ainsi que par leurs valeurs minimale et maximale..

La réalisation des graphiques a été effectuée avec le logiciel Microsoft Excel 2016.

## **4. Le suivi au cours de la chimiothérapie :**

Chaque patient bénéficie d'une nouvelle évaluation à chaque cure de chimiothérapie réalisée, et les données de l'interrogatoire et d'examen clinique étaient similaires à celui réalisé au premier entretien.

Le stade pré-symptomatique, a été défini comme la période au cours du suivi (supérieure ou égale à 2 visites) durant laquelle le patient ne présentait pas de symptômes sensitifs à type de paresthésies (fourmillements, engourdissements, douleurs) ni de plainte motrice ni de déficit neurovégétatif.

A l'inverse, les patients symptomatiques ont été définis ayant des symptômes sensitifs (Fourmillements, engourdissement, douleurs) et/ou une gêne fonctionnelle pouvant atteindre les pieds (marche instable, pointe des pieds, talons, pédales de voiture), les jambes (monter les escaliers, se lever de la position Assise), les mains (boutonner, écrire, lacer, ouvrir un couvercle, clé/serrure) ou les bras (se peigner, atteindre un rayonnage élevé).

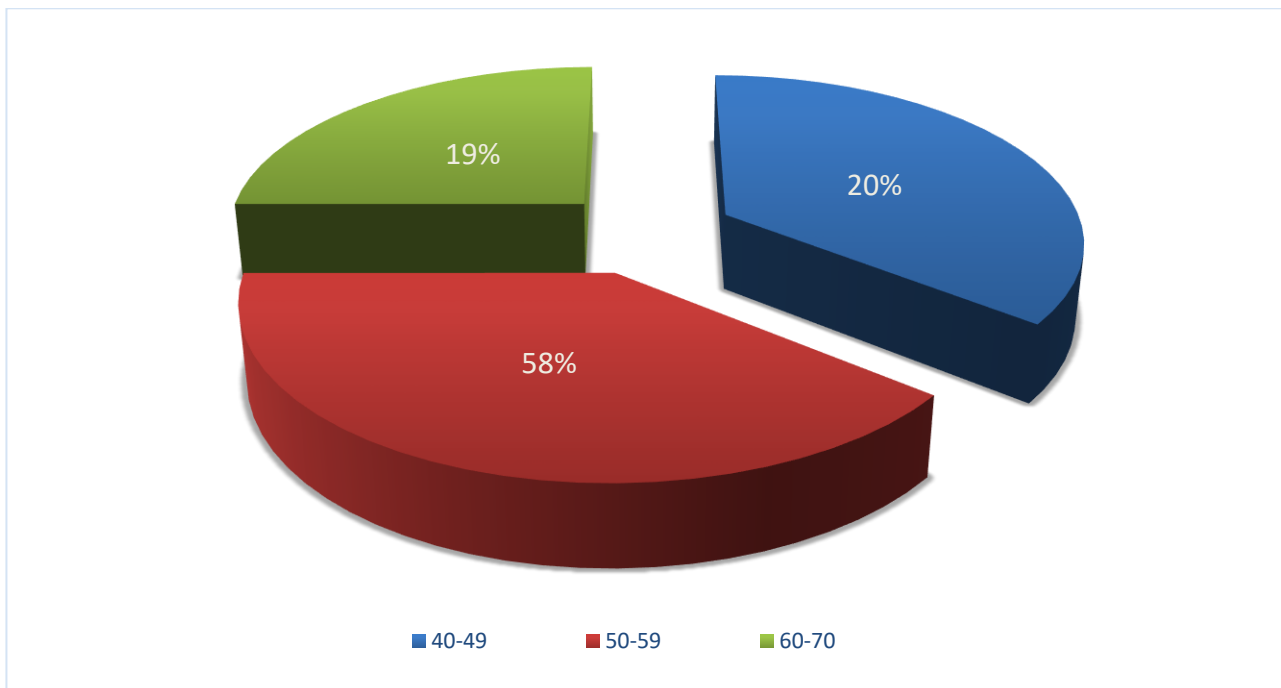
# RESULTATS

## I. Données épidémiologiques :

### 1. L'âge:

Notre étude a colligé 19 patients, dont l'âge moyen était de 57,52 ans, avec des extrêmes d'âge de 40 à 70 ans :

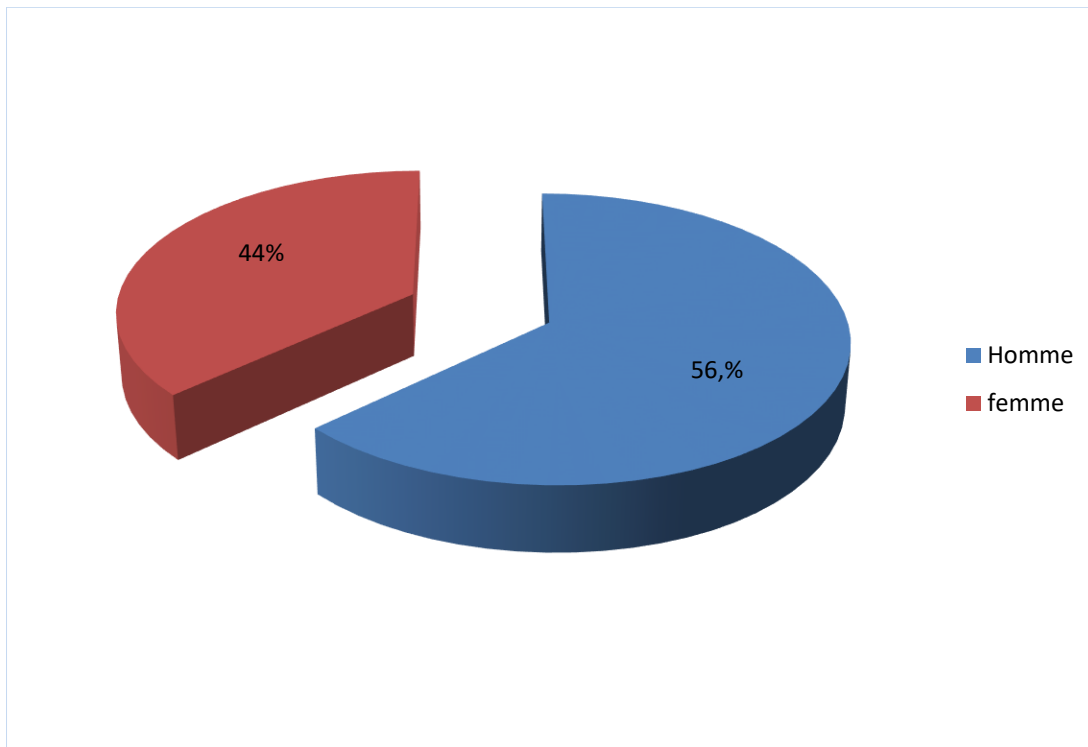
- 58% des patients avaient un âge entre 50 ans et 59 ans.
- 20% des patients avaient un âge entre 40 ans et 49 ans.
- 19% des patients avaient un âge entre 60 ans et 70 ans.



**Figure 1:** Répartition selon l'âge dans la population étudiée

## 2. Le sexe :

Sur un effectif total de 19 patients inclus dans cette série d'étude, il y a 8 femmes et 11 hommes soit respectivement 44% et 56% soit un sexe ratio de (11/8= 1,37) (M/F).



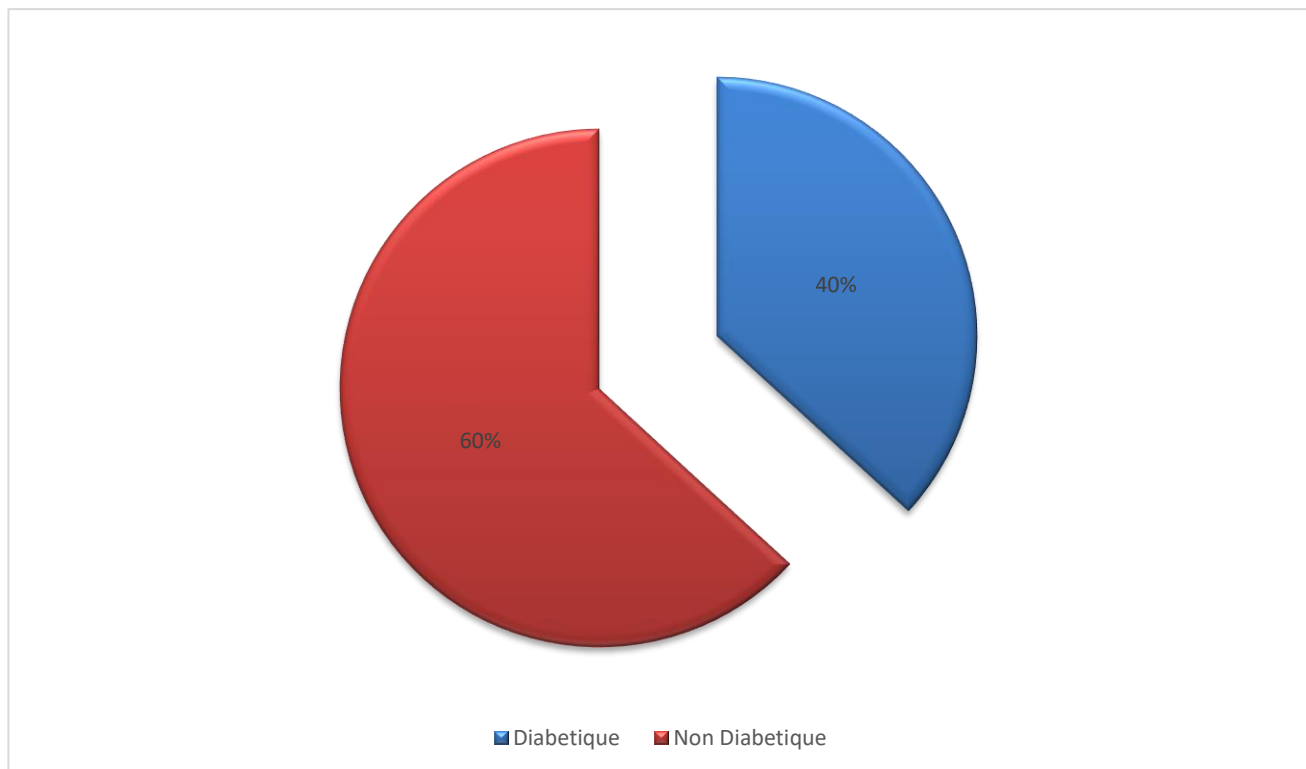
**Figure 2:** Répartition selon le sexe dans la population étudiée.

On note une prédominance masculine qui présente 56% de la population étudiée.

### 3. Comorbidités :

#### a. Diabète :

Parmi les patients inclus, 40% étaient diabétiques. La plupart de ces patients souffraient d'un diabète de type 2, bien équilibré, non-insulino requérant et non compliqué.



**Figure 3 :** Répartition selon la présence du diabète chez la population étudiée.

Les symptômes cliniques étaient significativement plus élevés chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques, même si les patients étaient asymptomatiques, ne présentant pas de neuropathie clinique, conformément à nos critères de non inclusion.

#### b. Prise de médicaments potentiellement neurotoxiques :

La plupart des patients (93%) ne consommaient pas de médicaments neurotoxiques. Le seul traitement potentiellement neurotoxique pris par 6% de la population d'étude était une statine.

## **II. Données cliniques :**

### **1. Méthodes de détection des NPCI :**

La détection des NPCI reste très disparate d'une étude à l'autre et repose principalement sur des questionnaires, l'examen clinique, des scores composites, des tests neurophysiologiques ainsi que d'autres types d'examens.

Dans notre service d'oncologie à l'HMMI on utilise le **NCI-CTCAE v4** :

Le NCI-CTCAE est composé de Le NCI-CTC AE est composé de 4 items, un pour la neuropathie sensitive et un autre pour la neuropathie motrice. L'atteinte des nerfs crâniens et les paresthésies

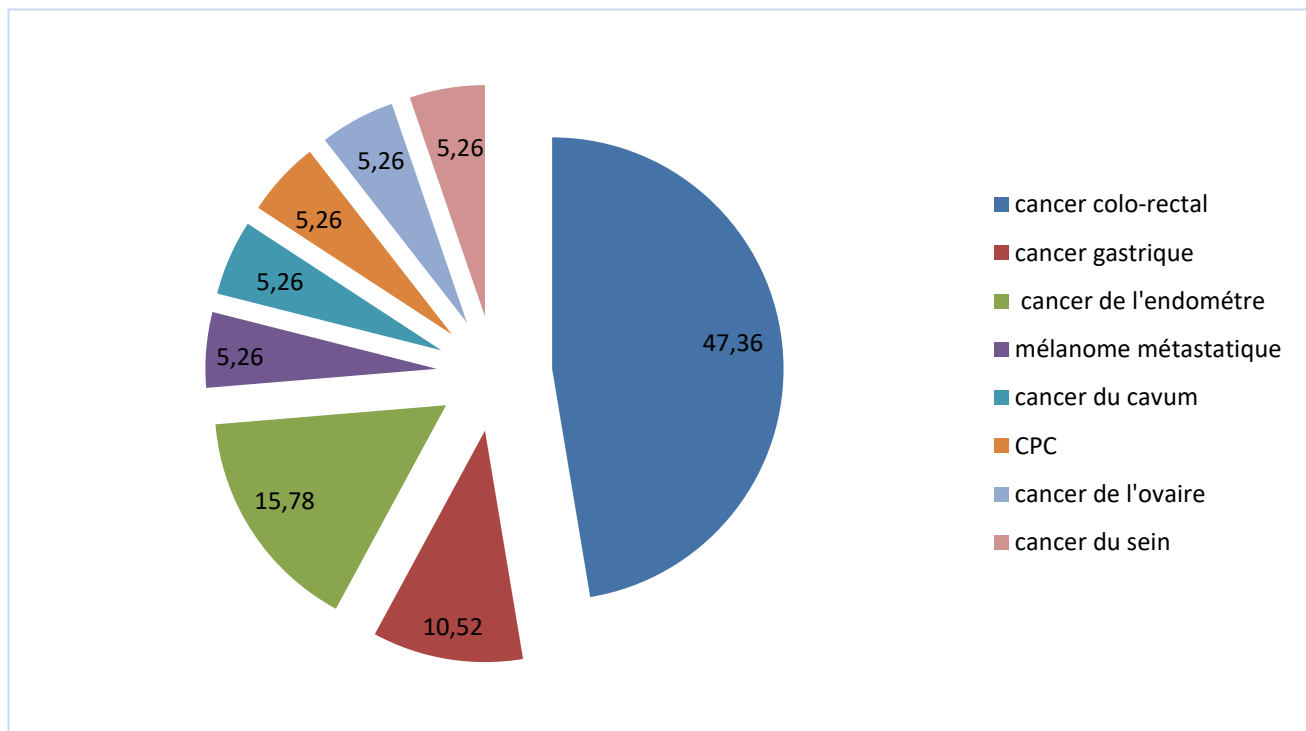
Il permet d'évaluer les NPCI en se basant sur la plainte du patient et en la graduant sur une échelle de 1 à 5. La neuropathie est donc évaluée d'un grade 1 (symptômes limités) à un grade 4 (handicap). Le grade 5 du NCI-CTCAE représente un décès causé par la neuropathie.

La neuropathie chimio-induite s'exprime cliniquement par des paresthésies distales symétriques longueur dépendantes accompagnées ou non de douleurs. Toutes les modalités sensibles peuvent être atteintes. L'examen clinique met en évidence une hypopallesthésie, une hypoesthésie au tact et à la pique, ainsi qu'une abolition précoce des réflexes ostéotendineux. Des anomalies cliniques motrices sont souvent associées, mais discrètes.

## 2. Tumeur à l'origine de la chimiothérapie neurotoxique :

La localisation du cancer à l'origine de la chimiothérapie neurotoxique était :

- Un cancer colorectal chez 47,36% des patients
- Un cancer gastrique chez 10,52 %
- Un cancer de l'endomètre chez 15,78 %
- Un cancer des ovaires chez 5,26%
- Un cancer de cavum chez 5,26%
- Un cancer à petites cellules chez 5,26%
- Un cancer de sein chez 5,26%
- Un mélanome métastatique chez 5,26%



**Figure 4 :** Les différents types du cancer à l'origine de la chimiothérapie neurotoxique

### **3.Type de chimiothérapie neurotoxique reçue au cours de l'étude**

Au cours de cette étude, les patients ont reçu une ou plusieurs chimiothérapies neurotoxiques.

- 90 % des patients ont reçu des sels de platines. Il s'agissait d'oxaliplatine pour 57 %d'entre eux, de carboplatine pour 31% d'entre eux en association avec une autre chimiothérapie pour tous les patients sous carboplatine.
- 42 % des patients ont reçu des taxanes. Il s'agissait de paclitaxel (en association avec le carboplatine) 31 % d'entre eux, de docétaxel pour 10 %d'entre eux.
- Le reste des patients ont reçu bevacizumab , capecitabine , dacarbazine, doxorubicine , et poside tous en association.

**Tableau 1: principaux Types de chimiothérapie reçue**

Type de chimiothérapie	N(%)
Oxaliplatine	57%
Carboplatine	31%
Paclitaxel	31%
Docétaxel	10%

#### **4. Délais d'apparition des premiers signes de la neuropathie périphérique :**

Dans notre série :

- 42% des patients avaient développé une NPCI après 4 cures.
- 21 % des patients avaient développé une NPCI après 6 cures.
- 15% des patients avaient développé une NPCI après 5 cures.
- 10% des patients avaient développé une NPCI après 3 cures.
- 5% des patients avaient développé une NPCI après la première ainsi que la deuxième cure.

#### **5. Caractéristiques cliniques de la neuropathie périphérique**

Les symptômes sensoriels se sont d'abord manifestés dans les membres inférieurs, puis ont touché les membres supérieurs. Les principales plaintes cliniques étaient des engourdissements/paresthésies dans les extrémités distales et plus particulièrement limitées aux doigts/orteils (n = 4) ou dans une distribution de bas et de gants (n = 6).

Les nerfs crâniens ont été épargnés. Des perturbations sensorielles proprioceptives graduelles ont été observées, principalement dans une distribution de bas et de gants avec une sensation de vibration plus importante. Une hypoflexie de la cheville a également été observée (n= 7), tandis que chez les patients gravement atteints (n= 3), l'engourdissement et la paresthésie s'étendaient jusqu'aux genoux et aux coudes, tandis que tous présentaient une diminution de la sensation d'épingle et de vibration jusqu'aux genoux et aux coudes, une aréflexie de la cheville et une hyper-réflexie ailleurs. Une légère faiblesse (n= 2), principalement au niveau des muscles d'extension des orteils et d'abduction des doigts, était également évidente (4/5 sur l'échelle MRC).

## **6. Stadification de la neurotoxicité selon le NCI CTCAE V4.03 :**

Dans notre série :

- 47 % des patients avaient une NPCI grade 2.
- 31 % des patients avaient une NPCI grade 3.
- 21 % des patients avaient une NPCI grade 1.

**Tableau 2 : la répartition de NPCI selon les grades**

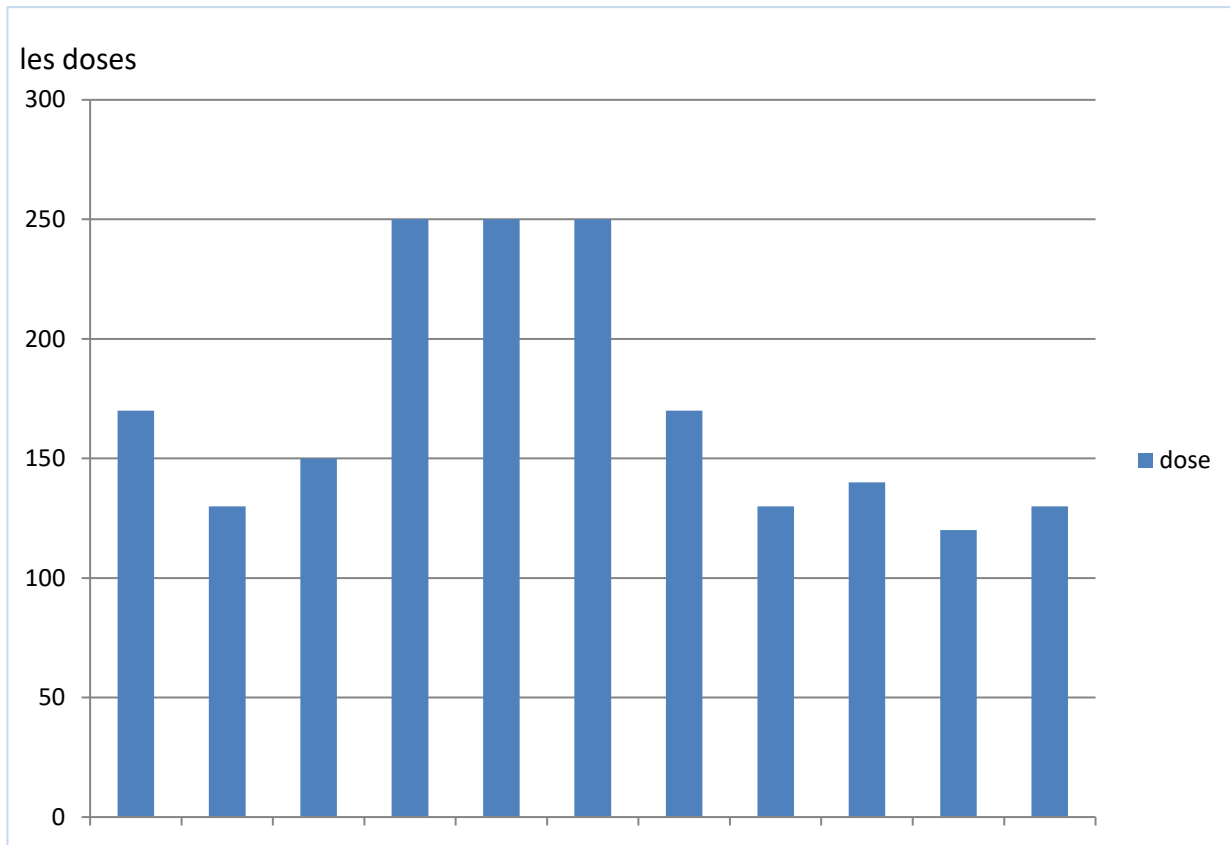
GRADING	NOMBRE DE CAS	N %
G1	4	21%
G2	9	47%
G3	6	31%

## 7. Les doses de chimiothérapie utilisée :

### a. La Dose de l'oxaliplatine :

Dans notre service on utilise des doses de 175 mg/ m<sup>2</sup> / 3 semaines.

On a utilisé des doses entre 130 mg et 250 mg par patient et la dose moyenne utilisée était de 170 mg .

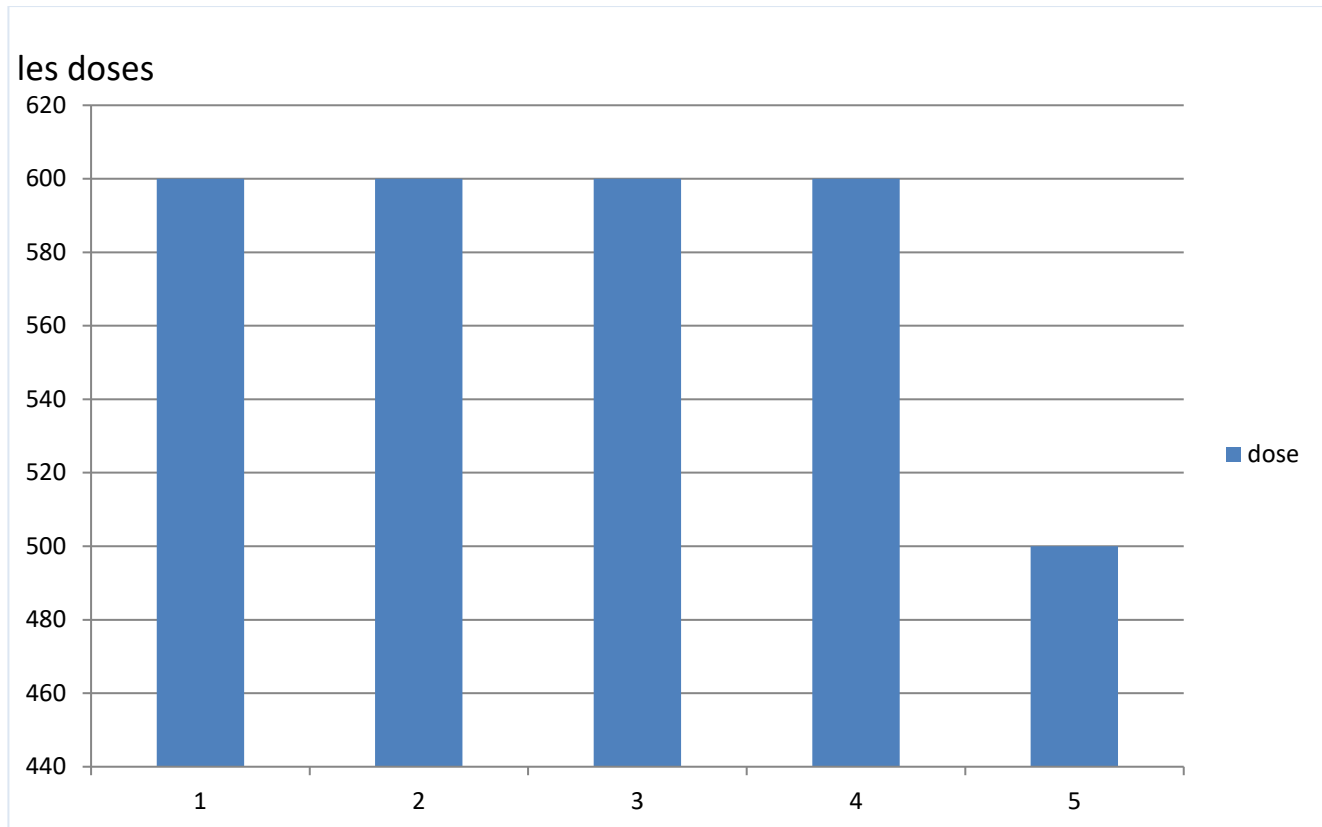


**Figure 5 :** les doses utilisées de l'oxaliplatine dans notre étude

**b. La Dose de carboplatine :**

Dans notre service on utilise AUC5/ 3semaines.

La dose moyenne utilisée est 580 mg, le carboplatine est souvent associe avec une autre molécule

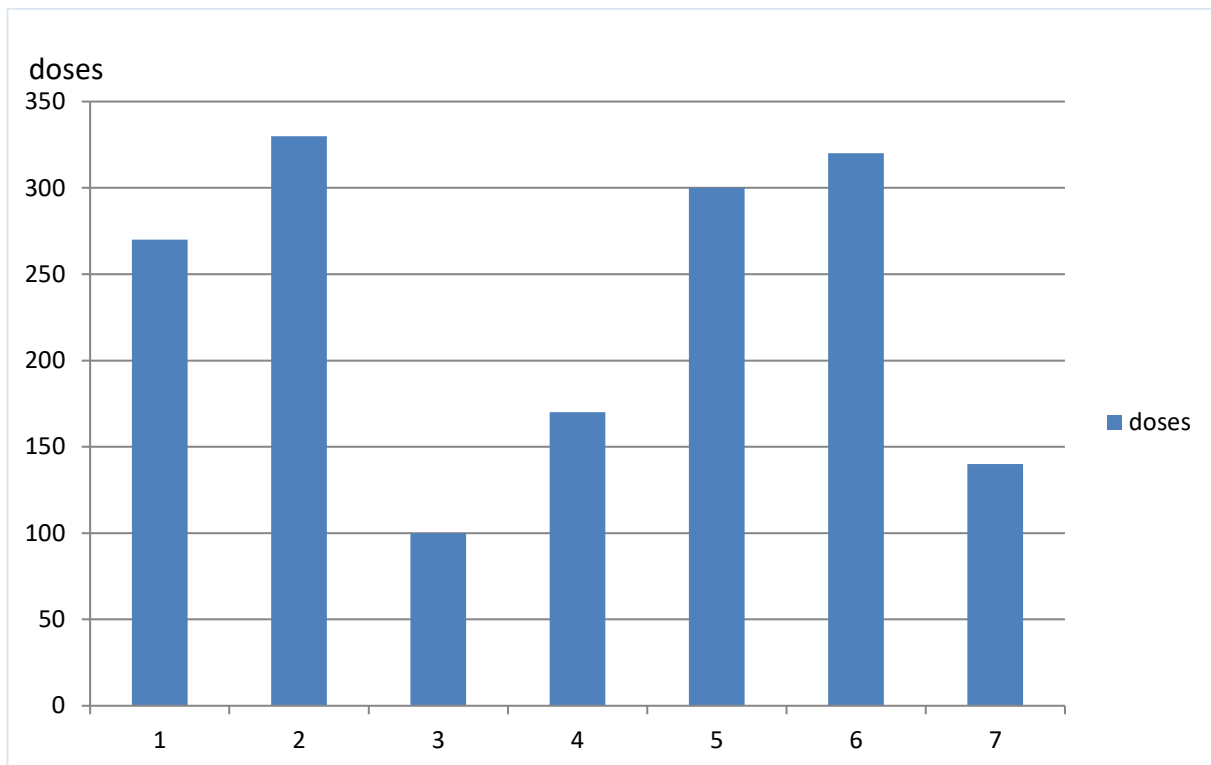


**Figure 6 :** les doses utilisées du carboplatine dans notre étude

**c. La dose de paclitaxel/docétaxel :**

Dans notre service on utilise les doses suivantes : docétaxel 75 mg ou 100 mg/m<sup>2</sup>/3semaines. Paclitaxel 175mg/ m<sup>2</sup>/3semaines ou 80mg /m<sup>2</sup>/semaine

Dans notre série On a utilisé des doses entre 100 mg et 330 mg par patient et comme dose moyenne 232 mg.



**Figure 7:** les doses utilisées Du paclitaxel dans notre étude

### III. Les données paracliniques :

#### 1. L'EMG :

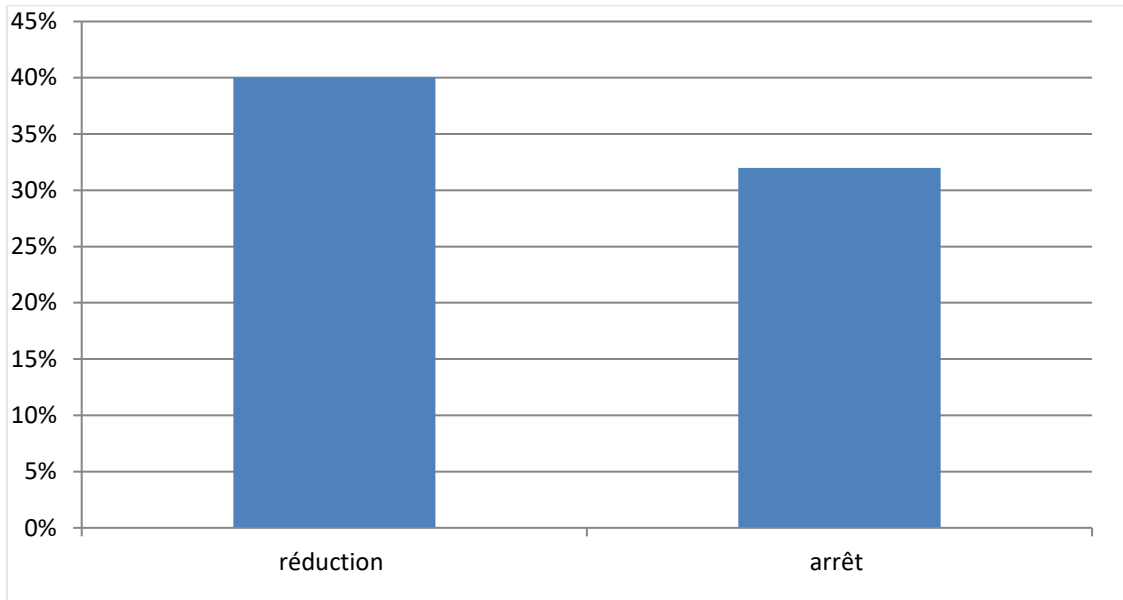
Les résultats de l'EMG ont objectivé :

- Une atteinte démyélinisante: ralentissement des VC, augmentation des latences distales.
- Atteinte axonale : diminution amplitude des potentiels.
- Atteinte des petites fibres ou atteinte ganglion spinal dorsal.

## IV. A prise en charge de la NPCI

### 1. La réduction des doses de la molécule neurotoxique :

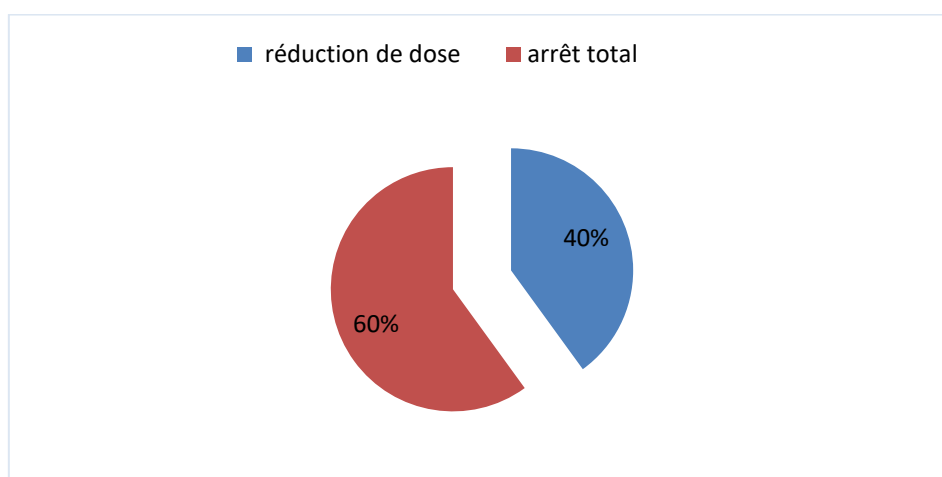
#### a. L'oxaliplatine :



**Figure 8:** la modification de la dose suite à la neurotoxicité

Dans notre série on a procédé à réduire les doses de l'oxaliplatine dans 40% des cas, et l'arrêt total dans 32% des cas.

#### b. Le paclitaxel / docétaxel :



**Figure 9 :** modification de la dose suite à la neurotoxicité

Pour limiter la neurotoxicité on a effectué :

Une réduction des doses de paclitaxel et docétaxel dans 40% des cas

Et un arrêt total dans 60 % des cas .

## 2. Traitement symptomatique :

– Les Traitements symptomatiques utilisés:

Paracétamol

Tramadol

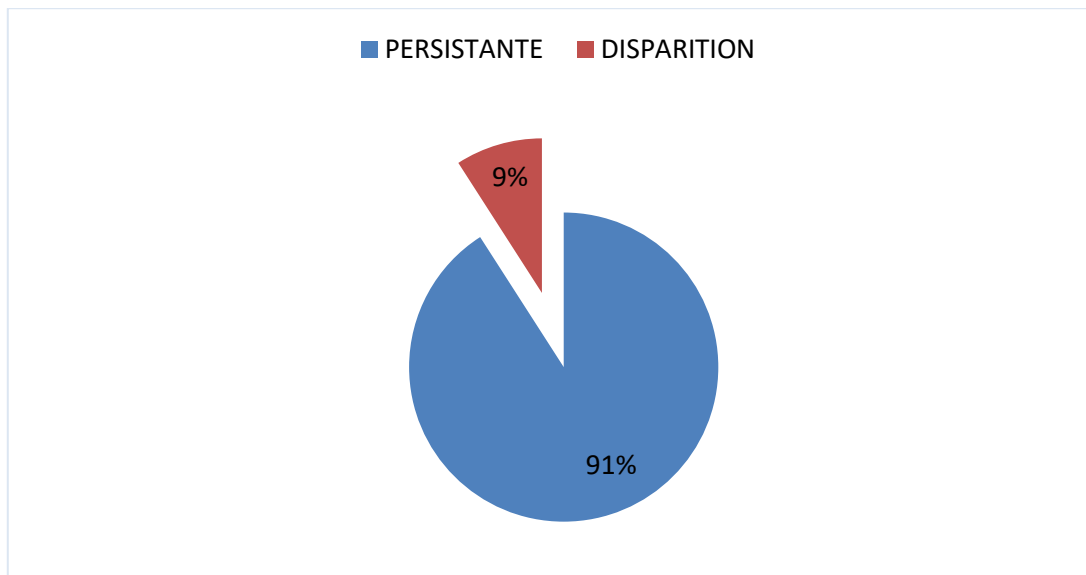
Corticoïdes

Prégabaline

Laroxyl et autres antidépresseurs

Les analgésiques locaux

## V. L'évolution de la NPCI au cours de l'étude :



**Figure 10 :** l'évolution de la NPCI au cours de notre étude

Dans notre étude on a objectivé une persistance de la neuropathie chimio-induite dans 91% des cas, et une disparition dans seulement 9% des cas .

# DISCUSSION

## **I. L'importance et La prévalence des neuropathies chimio-induites :**

La prévalence des PNCI n'est pas connue. Une revue systématique incluant 31 études observationnelles prospectives montre que sur un total de 4179 patients, 1960 patients ont développé une PNCI. La prévalence des PNCI était de 68,1% un mois après la fin de la chimiothérapie, 60,0% à 3 mois et 30% au-delà de 6 mois. Il existait une grande hétérogénéité des données entre les différentes études, également dans la méthode d'évaluation des PNCI (5 méthodes différentes ; NCI-CTC, TNSc, EORTC, QLQ-C30, neurophysiologie). Et cette prévalence était variable en fonction du type de chimiothérapie reçue, des dose cumulées considérées et du degré de sévérité de la neuropathie (Sels de platine, Taxanes, Vinca alcaloïdes, Epothilones, Bortezomib)[1].

D'autres études se sont intéressé à la fréquence de survenue des PNCI pendant les traitements par chimiothérapie neurotoxique .

Compte tenu du nombre de patients recevant une chimiothérapie neurotoxique, La PNCI constitue un réel problème de santé publique.

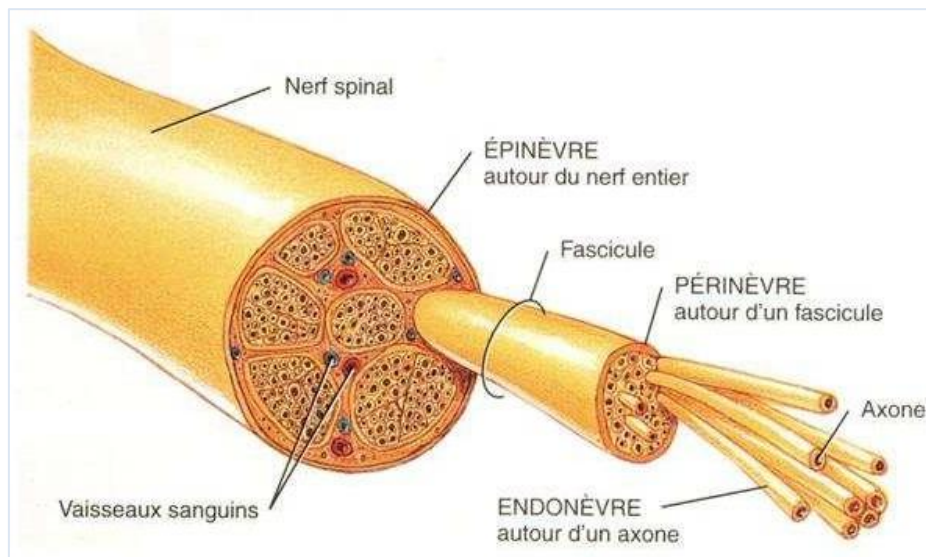
## **II. Physio-anatomie du système nerveux périphérique**

Afin de reprendre les mécanismes physiopathologiques connus de l'atteinte du système nerveux périphérique par les différents agents neurotoxiques, un rappel de la physio-anatomie est nécessaire.

### **1. Anatomie**

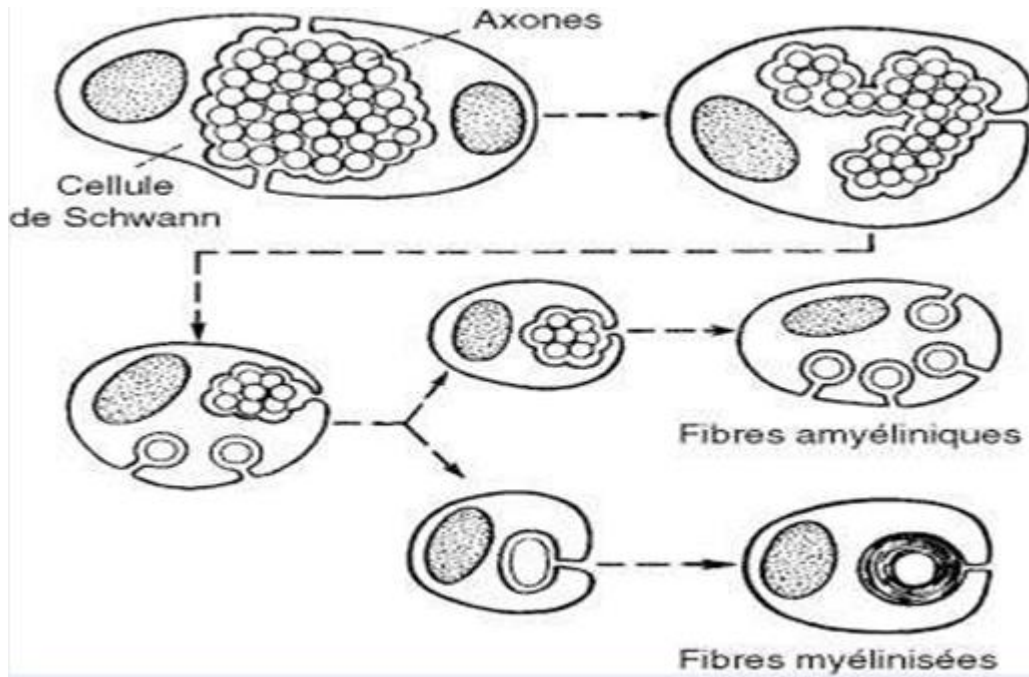
Les nerfs sont constitués de fibres nerveuses groupées au sein d'enveloppes conjonctives, regroupées en fascicules et entourées d'un tissu conjonctif nommé épinèvre (prolongement des méninges). Dans l'épinèvre cheminent les vaisseaux nourriciers *ou vasa nervorum*. Les fascicules nerveux sont eux-mêmes composés de

plusieurs fibres nerveuses (axones des neurones constituant le nerf) et de tissu conjonctif nommé endonèvre ; ils sont séparés de l'épinèvre par le périnèvre délimitant les différents fascicules (Figure 8).



**Figure 11** : Schéma du nerf périphérique [2]

Chaque fibre nerveuse est constituée du prolongement d'un neurone (l'axone) dont le corps cellulaire est situé soit dans la corne antérieure de la moelle (fibres motrices), soit dans le ganglion rachidien (fibres sensibles) (zone particulièrement vulnérable du système nerveux périphérique où la barrière hémato-nerveuse est la plus perméable , soit dans un ganglion de la chaîne sympathique (fibres végétatives). Les fibres nerveuses sont soutenues par les cellules de Schwann qui sont au contact de l'axone sur toute sa longueur. Dans les fibres amyéliniques, plusieurs axones sont entourés par une seule cellule de Schwann. Dans les fibres myélinisées, une cellule de Schwann est annexée à un seul axone autour duquel elle s'enroule et se différencie pour constituer un segment de myéline entre deux nœuds de Ranvier (Figure 12).



**Figure 12:** Stades successifs des relations entre cellules de Schwann et axome pendant le développement

## 2. Classifications des fibres nerveuses

De multiples classifications des fibres nerveuses existent. Elles sont basées sur le diamètre des fibres nerveuses, ainsi que sur la présence ou l'absence de myélinisation qui conditionne leur vitesse de conduction (Tableau 3).

**Tableau 3: Types classifications, caractéristiques et fonctions des fibres nerveuses [4]**

Type de fibre	Classification d'Erlanger-Gasser	Classification de Lloyd-Hunt	Myélinisation	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
Sensitives	Aαβ	Ia	+++	12.25	50-120	Proprioception
		Ib				Organe de Golgi(tendons )
		II	+++	5-12	30-70	Sensibilité cutanée (tact)
	Aδ	III	+	2-5	10-30	Pression cutanée
	C	IV	0	0,4-1,2	0,5-2	,température Douleur
Motrices	Aα		+++	15-20	50-120	Muscles squelettiques
	Aγ		+++	5-12	30-70	Fuseaux neuromusculaires
Végétatives	B		+	<3	3-15	SNA: fibres pré-ganglionnaires
	C		0	0,3-2	0,2-2,5	SNA:fibres post ganglionnaire

### 3. Physiologie

#### a. De l'axone [5.6]

Dans le système nerveux périphérique, comme dans le système nerveux central, le maintien de l'intégrité fonctionnelle et structurelle des prolongements neuronaux (axones et dendrites), repose sur un trafic intra-neuronal intense de protéines, de macromolécules et d'organites. Toute synthèse protéique provient du corps cellulaire puisque l'axone est dénué de ribosome. L'ensemble des constituants de l'axone provient donc du corps cellulaire et est véhiculé par le flux axonal. Ce trafic est bidirectionnel : antérograde lorsqu'il se dirige vers les terminaisons présynaptiques, et rétrograde vers le corps cellulaire. Lorsque cette machinerie est défaillante, les prolongements les plus longs sont les premiers menacés, donnant lieu au processus de la dégénérescence distale rétrograde. Les transports intra-neuronaux sont assurés par les microtubules (chaînes d'hétérodimères d' $\alpha$ - et  $\beta$ -tubuline) auxquels sont attachées des protéines motrices.

#### – **Transport axonal antérograde**

Les protéines motrices impliquées dans le transport axonal antérograde sont des kinésines attachées d'un côté au microtubule et de l'autre côté au matériel transporté. On distingue le transport rapide et le transport lent.

Le transport rapide ( $300 \pm 100$  mm par jour) joue un rôle essentiel dans le renouvellement des canaux ioniques, présents sur toute la longueur de la membrane de l'axone, et dans la transmission synaptique, en acheminant les enzymes contrôlant la biosynthèse des neuromédiateurs dans les terminaisons axonales.

Le transport lent (1-10 mm par jour), marqué par de multiples arrêts au cours du transport, véhicule des constituants plus volumineux tels que microfilaments et neurofilaments.

### Transport axonal rétrograde

Les molécules motrices du transport axonal rétrograde sont la dynéine et la dynactine. Il s'agit d'un transport rapide, essentiel pour le transport de facteurs neurotrophiques signalant l'état distal du prolongement neuronal.

Un trafic bidirectionnel permet donc au neurone et à ses prolongements de s'adapter avec une souplesse fonctionnelle remarquable aux besoins qualitatifs ou quantitatifs et de répondre aux impératifs de la plasticité neuronale.

#### – Rôle du transport axonal dans la maintenance des gaines de myéline

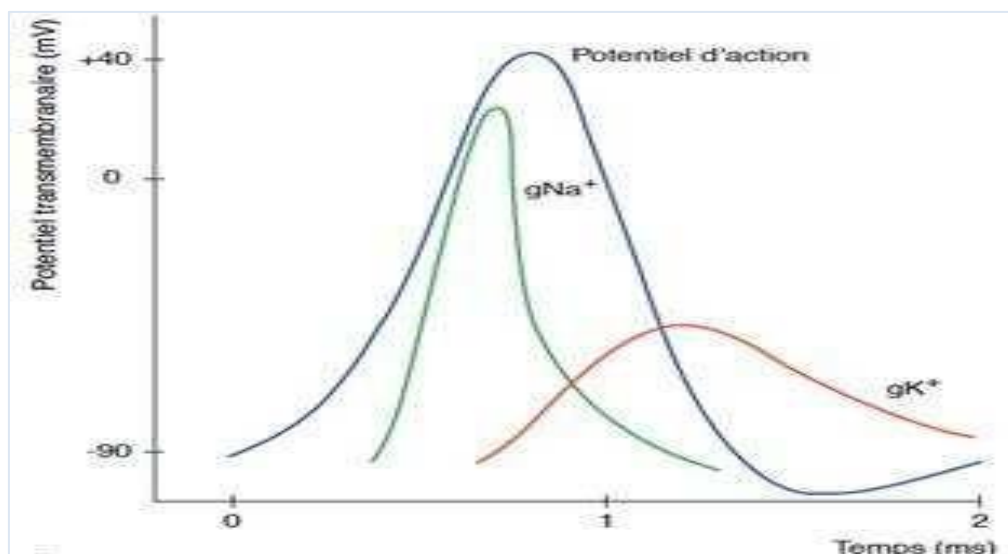
Les cellules de Schwann assurent la synthèse de protéines spécifiques et de divers phospholipides entrant dans la constitution de la gaine de myéline. L'axone joue un rôle trophique sur les cellules de Schwann myélinisantes et assure le maintien de l'intégrité des gaines de myéline. Toute perturbation du transport axonal a donc un effet sur les gaines myélinisées.

Du fait de leur éloignement du corps cellulaire, les axones sont particulièrement sensibles au microenvironnement de l'endonèvre. Celui-ci est maintenu stable grâce à un système vasculaire complexe et à une barrière le séparant de l'extérieur. Cette barrière, assurée par des jonctions serrées entre les cellules endothéliales et les cellules du périnèvre, n'est cependant pas totalement imperméable, et permet de maintenir la composition des fluides endoneuronaux grâce à un transfert au travers des capillaires et des cellules périneurales dotés de vésicules de pinocytose. En définitive, l'altération des trafics moléculaires réciproques entre corps cellulaires et terminaisons axonales (qu'elle soit d'origine mécanique, toxique ou métabolique) bouleverse un équilibre dynamique essentiel et explique certains aspects des neuropathies périphériques.

**b. De la conduction nerveuse [7,8]**

La conduction de l'influx nerveux est la principale fonction du nerf périphérique.

La conduction nerveuse résulte d'un transfert de charges électriques de part et d'autre de la membrane cellulaire, phospholipidique et isolante. L'influx nerveux est une onde électrique se propageant le long des fibres nerveuses sous la forme d'un potentiel d'action. Ce sont les canaux sodiques ( $\text{Na}^+$ ) rapides qui sont mis en jeu lors de la dépolarisation et les canaux potassiques ( $\text{K}^+$ ) pendant la deuxième partie du potentiel et la repolarisation. Au repos, la membrane est polarisée ( $-90\text{mV}$ ), les canaux sodiques et potassiques sont alors fermés. Après une stimulation, la membrane se dépolarise passivement. A  $-35\text{mV}$ , le canal sodique s'ouvre brusquement (phase d'activation). Le canal potassique voltage dépendant s'ouvre alors à son tour, mais sa conductance plus faible rend la dépolarisation plus lente. Le potentiel membranaire atteint alors  $+40\text{mV}$  en moyenne (Figure 12). La phase suivante est une période d'inactivation. Afin d'éviter toute propagation du potentiel d'action dans toutes les directions, une période réfractaire absolue (inactivation des canaux sodiques) suit chaque stimulation, suivie d'une période réfractaire relative (inactivation en deçà d'un certain seuil des canaux potassiques). Une dysfonction des canaux ioniques provoque un ralentissement des vitesses de conduction, voire un blocage de la conduction, des décharges ectopiques ou une hyperpolarisation membranaire .



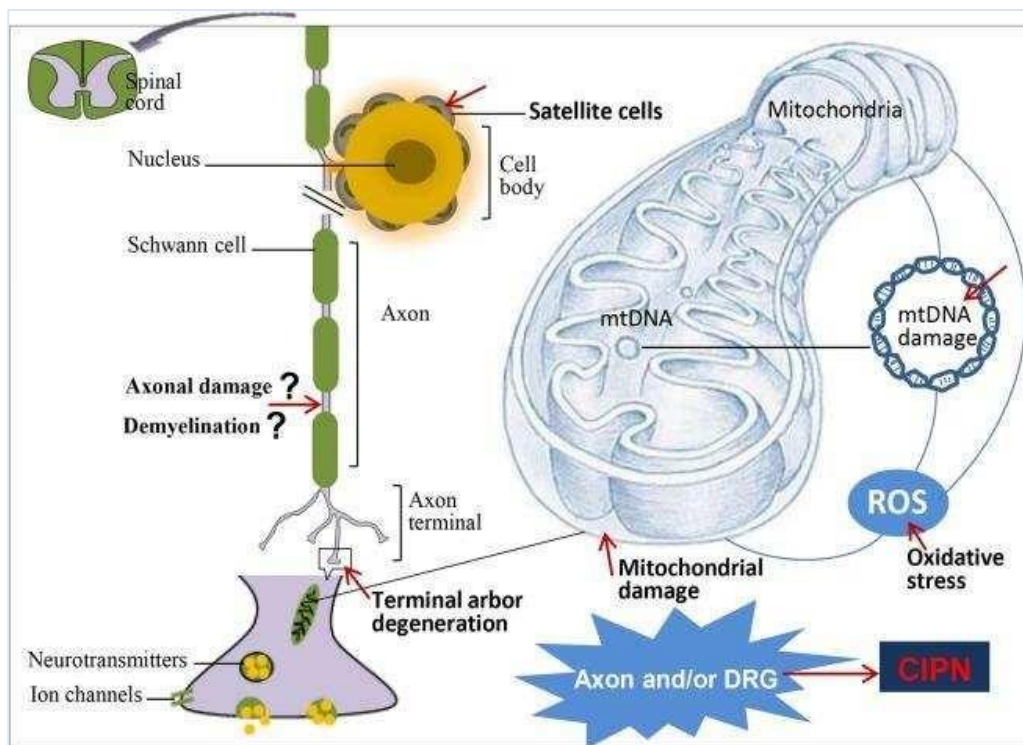
**Figure 13:** Courbe du potentiel d'action

La conduction est très différente selon la présence d'une myélinisation autour de la fibre. Les fibres myélinisées présentent des canaux sodiques rapides regroupés au niveau des nœuds de Ranvier, ce qui crée un champ électrique important lors de la dépolarisation. Les canaux potassiques sont, quant à eux, rassemblés près de ces nœuds. L'influx se propage de façon saltatoire entre les nœuds de Ranvier, en s'amplifiant progressivement, puisque le champ électrique créé est suffisant pour dépolariser deux ou trois nœuds de Ranvier successifs. Le temps de conduction est alors limité par le seul temps de dépolarisation du nœud lui-même. En revanche, les canaux ioniques des fibres non myélinisées sont répartis uniformément le long de la fibre. La conduction de l'onde électrique est alors beaucoup plus lente car le potentiel d'action se propage par contiguïté. Les fibres amyéliniques ont donc une conduction lente (0,5–2,5m/s), alors que les fibres myélinisées une conduction d'autant plus rapide que leur diamètre est plus important (12–70m/s).

### III. Physiopathologie des neuropathies chimio-induites

Les différents types d'agents de chimiothérapie peuvent affecter différentes structures du système nerveux périphérique (Figure 13)

La PNCI est principalement due à une axonopathie. La nature de la neuropathie chimio-induite dépend des caractéristiques de la fibre nerveuse atteinte, et par suite, de l'agent de chimiothérapie utilisé (Figure 14)

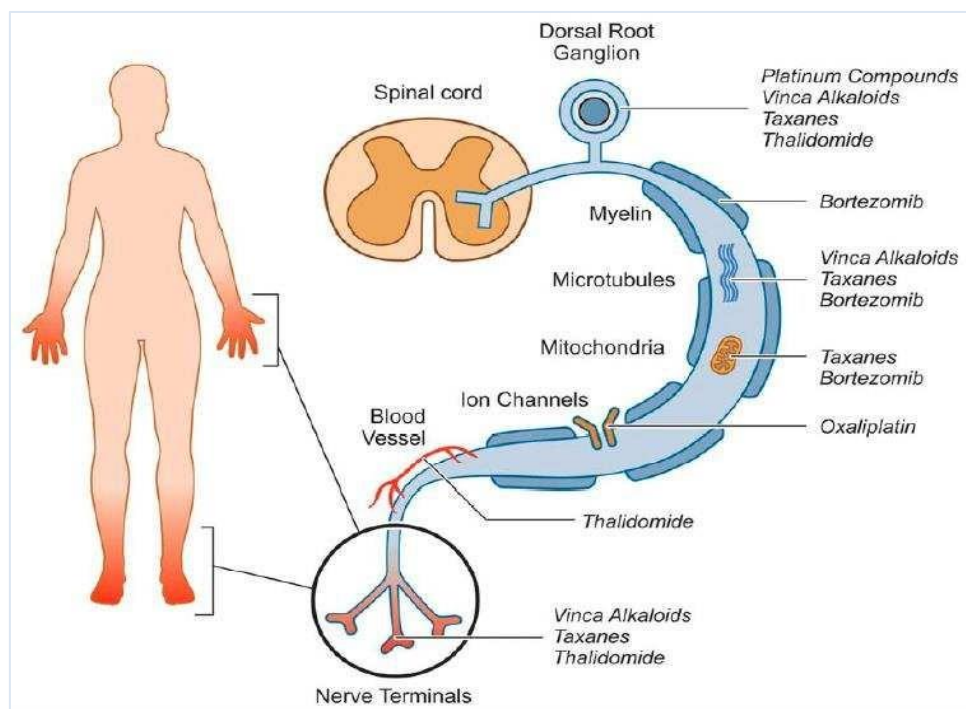


**Figure 14:** Pathogénèse de la neuropathie chimio-induite et changements morphologiques associés

Les chimiothérapies neurotoxiques peuvent atteindre les différentes parties du SNP comme les axones, le corps cellulaires des neurones du ganglion rachidien avec une atteinte mitochondriale et un stress oxydant associé à l'inflammation (Figure 13). Les neurones du ganglion rachidien et les cellules satellites les entourant subissent une altération du niveau d'expression de canaux ioniques et de leurs récepteurs, voir même une altération de l'expression de certains gènes . L'atteinte mitochondriale et celle des petites fibres nerveuses (fibre C : fibres sensibles à la fois à la douleur et à

la température, qui innervent les glandes sudoripares) semblent être une caractéristique pathobiologique importante des NPCI. En effet, l'atteinte de l'ADN mitochondrial se produit dans les PNCI induite par le Cisplatine avec une atteinte préférentielle des fibres myélinisées mais le processus pathobiologique de la démyélinisation reste peu clair. Par ailleurs, ces atteintes sont directement corrélées à la douleur dans le modèle animal.

Les chimiothérapies neurotoxiques affectent donc différentes parties du système nerveux périphérique (Figure 14). Le ganglion rachidien reste le plus vulnérable face aux chimiothérapies neurotoxiques du fait de l'absence de barrière le protégeant, ce qui explique la prédominance d'une atteinte sensitive chez les patients souffrant de PNCI. Les sels de platine s'accumulent au niveau du ganglion et la liaison sel de platine-ADN provoque la mort cellulaire des neurones sensitifs (Figure 15). Les Taxanes, les Vinca Alcaloïdes, le Bortezomib et le Thalidomide induisent les mêmes atteintes au niveau du ganglion rachidien (Figure 15).



**Figure 15:** Effet neurotoxique des différentes chimiothérapies

## **IV. Les chimiothérapies neurotoxiques :**

### **1. Epidémiologie des indications des chimiothérapies neurotoxiques :**

#### **a. Epidémiologie des cancers :**

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), en 2012, le fardeau mondial du cancer s'élève à 14,1 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès par cancer, les plus fréquents étant le cancer de la prostate, du poumon ainsi que le cancer du côlon chez l'homme, et le cancer du sein, colorectal et du poumon chez la femme. En France chaque année le nombre de nouveaux diagnostics de cancer est estimé à 355 000 (200 000 hommes et 155 000 femmes) et le nombre de décès par cancer, à 148 000 (85 000 hommes et 63 000 femmes). Ces chiffres ont, par ailleurs, considérablement augmenté entre 1980 et 2012 (+110% en France). [ 9 ; 10]

Le cancer représente la première cause de mortalité en France. Le nombre de décès par cancer est en augmentation alors que le risque de décéder par cancer a notablement diminué. Cette augmentation est attribuable à l'évolution démographique (augmentation de la population et son vieillissement). La réduction de la morbidité est la résultante de plusieurs facteurs, le meilleur accès global aux diagnostics précoces *via* les dépistages étant le principal. Mais les progrès réalisés dans les soins apportés aux personnes, dont la chimiothérapie, et la prolongation des traitements par élargissement des possibilités thérapeutiques constituent également un facteur majeur de réduction de la morbidité. En conséquence le nombre de patients survivants au cancer est en augmentation. En France, 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. En 2008, toutes localisations confondues, la prévalence partielle à 5 ans, c'est à dire le nombre de personnes de 15 ans et plus, ayant eu un diagnostic au cours des 5 années précédentes et étant toujours en vie,

est estimée à près de 1,1 million.

**b. La chimiothérapie :**

A l'heure actuelle, la chimiothérapie fait partie du traitement de référence de nombreux cancers, et ce de façon croissante. En France, 292 407 patients ont été traités par chimiothérapie dans les établissements de santé en 2013 (+ 2 % chaque année depuis 2010). L'âge moyen de ces patients était de 63,7 ans chez l'homme et de 61 ans chez la femme. De plus, près de 80 % d'entre eux ont été traités pour l'une des cinq localisations suivantes : appareil digestif, sein, sang, respiratoire et thorax .

**c. Indication des chimiothérapies neurotoxiques :**

On appelle chimiothérapie neurotoxique une chimiothérapie qui a une toxicité sur le nerf périphérique quelle qu'en soit la fibre. Cette atteinte se traduit cliniquement par des troubles sensitifs, moteurs ou neurovégétatifs.

Les chimiothérapies neurotoxiques (Sels de platines, Vinca alcaloïdes, Taxanes, Epothilones, Bortezomib) sont largement prescrites avec des indications dans un grand nombre de cancer.

Le Vidal des sels de platines recommande l'utilisation du Cisplatine pour les cancers épidermoïdes, du testicule, de l'ovaire, du col de l'utérus, de la sphère O.R.L, de l'œsophage, de la vessie, bronchiques et de l'estomac. Il recommande l'Oxaliplatine pour le traitement du cancer colorectal de stade III en traitement adjuvant ou au stade métastatique, et le Carboplatine pour le cancer de l'ovaire, le cancer bronchique à petites cellules et le cancer des voies aéro-digestives supérieures.

Les Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel) sont prescrites en association aux sels de platines dans les cancers du poumon, du sein, des ovaires, également dans les cancers gastriques, ainsi que dans les cancers des voies aérodigestives supérieures pour le Docetaxel.

Les alcaloïdes de pervenche (Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine), sont largement utilisés dans les hémopathies (leucémies aiguës, myélomes, lymphomes) et les tumeurs solides y compris le cancer du sein et le cancer du poumon.

Le Bortezomib est un des traitements de choix du myélome.

Quant aux Etoposides A et B, ils n'ont pas actuellement d'AMM (autorisation de mise sur le marché) en France mais sont commercialisés aux Etats-Unis, notamment dans le traitement du cancer du sein.

#### **d. Différents types de neuropathies selon la chimiothérapie reçue :**

Le système nerveux périphérique est sensible à l'effet de certains traitements notamment les chimiothérapies cytotoxiques utilisées en cancérologie. La neurotoxicité de ces chimiothérapies représente en effet l'un des premiers facteurs limitant leur utilisation. Les manifestations cliniques d'une telle neurotoxicité dépendent de la chimiothérapie utilisée, avec différentes présentations cliniques possibles. Elle se manifeste notamment par des signes d'atteinte motrice, sensitivomotrice ou principalement sensitive, associée ou non à une dysautonomie. Ces atteintes peuvent altérer la qualité de vie des patients pendant le traitement et peuvent s'installer de manière définitive avec des séquelles et, parfois, une aggravation possible bien après l'arrêt de la chimiothérapie. Nous proposons ici une revue des tableaux cliniques liés à l'atteinte du système nerveux périphérique par type de chimiothérapies neurotoxique.

## 2. Sels de platines (Oxaliplatine, Cisplatine, Carboplatine) :

Les sels de platines sont des agents antinéoplasiques utilisés depuis les années 1970.

Les PNCI qui leur sont associées sont aujourd'hui bien connues en oncologie [11].

### a. Pathogénèse des neuropathies induites par les sels de platine

Le ganglion rachidien reste la première cible des sels de platines. En effet, les taux de sels de platine mesurés au niveau des ganglions rachidiens sont corrélés à la sévérité de la neuropathie [19]. Même si la plupart de ces résultats ont été obtenus dans des modèles animaux exposé au Cisplatine, la pathophysiologie des neuropathies périphériques induites par le Carboplatine et l'Oxaliplatine reste semblable [12].

Deux mécanismes sont proposés pour expliquer la physiopathologie des neuropathies induites par les sels de platine. Le premier suggère que les dérivés de platine modifient la structure tertiaire de l'ADN . Cet effet sur l'ADN altère le cycle cellulaire, conduisant à une surexpression de la cycline D1 et à l'hyperphosphorylation de la protéine du rétinoblastome (protéine qui exerce un contrôle négatif du cycle cellulaire). Ceci entraîne le passage des neurones différenciés du ganglion rachidien dans un cycle cellulaire, induisant ainsi une apoptose. Le second mécanisme d'atteinte proposé implique un stress oxydant et une atteinte mitochondriale provoquant ainsi une apoptose neuronale. La neuropathie pourrait être due à une baisse de l'activité des enzymes intervenant dans l'excision des bases de l'ADN et dans la régulation du stress oxydant. Les neuropathies induites par les sels de platine pourraient aussi être liées à l'augmentation de l'activité de la protéine p53 et le relargage du cytochrome C par les mitochondries, indépendamment de

l'activation du récepteur fas . Par ailleurs, l'activation des protéines p38 et E'K1/2 peut aussi avoir un rôle dans l'apoptose induite par les sels de platine .

La neuropathie aiguë induite par l'Oxaliplatine pourrait être due à un dysfonctionnement des canaux ioniques axonaux Na<sup>+</sup> voltage-dépendant . Ceci étant probablement lié à l'effet chélateur de l'oxalate sur le Na<sup>+</sup> et le Ca<sup>2+</sup> ce qui induirait un dysfonctionnement des canaux ioniques et une réduction des échanges de Na<sup>+</sup>.

[13 ; 14]

#### **b. Tableau clinique des neuropathies induites par les sels de platine**

Le tableau clinique assez stéréotypé est celui d'une neuropathie sensitive non longueur dépendante (atteintes des fibres les moins longues -celles des membres supérieurs- en premier lieu) dont l'atteinte prédomine sur les grosses fibres nerveuses. Une neuropathie sensitive est caractérisée par des paresthésies, douleurs ou troubles de l'équilibre. La sensibilité thermo-algique et la force musculaire sont relativement bien préservées en général. Les résultats sont contradictoires concernant l'atteinte dysautonomique associée. Dans l'étude de Boogerd, réalisée en 1990 [15], 2 patients sur 11 traités par du Cisplatine avaient des signes dysautonomique (ensembles de signes cliniques malaises à l'orthostatisme, diarrhée nocturne, gastroparésie, constipation, dysfonction vésicale, dysfonction érectile, sécheresse yeux / bouche- reflétant une atteinte du système nerveux autonome), alors qu'aucun des 29 patient traités par cette même molécule n'avait de dysautonomie dans l'étude de Earl en 1998 [16]. En tout état de cause, il ne s'agit pas de la toxicité neurologique périphérique principale des sels de platines.

Les premiers signes de neuropathie périphérique induite par les sels de platines sont une diminution de la pallesthésie (sensibilité vibratoire perçue par les grosses fibres nerveuses) au niveau des orteils et des chevilles, des paresthésies à type de picotements et d'engourdissement au niveau des orteils et des doigts pouvant être rapidement douloureuses. Une exposition prolongée à l'agent de chimiothérapie peut induire une aggravation des symptômes avec une perte des réflexes ostéotendineux, une hypopallesthésie plus proximale et des troubles de l'équilibre avec ataxie à la marche parfois très invalidante . L'existence d'un signe de Lhermitte dans les formes sévères ou d'une atteinte cochléaire peut orienter le diagnostic . Ce phénomène constitue une caractéristique de la PNCI au Cisplatine. A terme il existe une amélioration clinique à l'arrêt du traitement dans deux tiers des cas mais le plus souvent partielle . Les PNCI aux sels de platines sont liées à la dose cumulée de l'agent de chimiothérapie ainsi qu'à leur dose intensité d'administration . Les neuropathies périphériques induites par des sels de platine se développent généralement pendant le traitement et les symptômes peuvent persister dans les 2 à 6 mois après arrêt de la chimiothérapie avec une récupération qui reste partielle . Plusieurs facteurs de risque, tels que l'âge, la consommation d'alcool, le diabète, le tabagisme peuvent induire une exacerbation des neuropathies induites par les sels de platine [17,18].

### **c. Cisplatine**

L'apparition de symptômes survient dans 30-40% des cas chez les patients recevant du Cisplatine. Lorsqu'une dose cumulée de 500-600 mg/m<sup>2</sup> est atteinte , il s'agit d'une neuropathie sévère chez 10% des patients . Par ailleurs, l'utilisation de Cisplatine liposomale semble permettre la réduction des neuropathies périphériques . Une neuropathie au Cisplatine reste détectable chez 20% des patients évalués entre

23 et 33 ans après la fin du traitement, 10% d'entre eux restent symptomatiques . La dose cumulée de Cisplatine reste le premier facteur de risque de la persistance de ces neuropathies (entre 250 et 350 mg/m<sup>2</sup>). Cette neuropathie peut apparaître après l'arrêt du traitement ou continuer à progresser pendant plusieurs mois après l'arrêt des sels de platine. Ce phénomène est appelé « coasting » ou roue libre [19].

#### **d. Oxaliplatine :**

C'est le plus récent des dérivés de platine. Il induit deux tableaux neuropathiques différents :

Une neuropathie aiguë, caractéristique chez 80% des patients recevant cette chimiothérapie dès les premières cures et dans les heures suivant l'injection. Elle se manifeste par l'apparition de paresthésies des extrémités, de la région péri-orale et de contractions musculaires, plus particulièrement lors de l'exposition au froid. D'autres manifestations, telles que des troubles visuels, des troubles laryngés, ainsi que des crampes aux mollets persistantes induites par la marche, peuvent apparaître chez certains patients recevant de l'Oxaliplatine . Ce tableau, reflet d'une hyperexcitabilité des fibres nerveuses périphériques par blocage des canaux sodiques, persiste pendant quelques jours suite à la perfusion, mais reste réversible . Le degré de la toxicité aiguë pourrait prédire la sévérité de la toxicité chronique, notamment si la sensibilité pourrait prédire la sévérité de la toxicité chronique, notamment si la sensibilité au froid perdure pendant toute l'intercure . La prévention est donc essentielle ; celle-ci repose sur des mesures d'isolement vis à vis du froid pendant et durant les heures qui suivent la séance de cure.

- Une polyneuropathie sensitive chronique, qui apparaît le plus souvent à partir de six cycles (pour une dose cumulée dépassant 510 mg/m<sup>2</sup>), mais avec une moindre fréquence et une moindre sévérité que celle secondaire au Cisplatine.

La neuropathie chronique induite à l'Oxaliplatine persiste pendant l'intercure et s'amplifie avec l'augmentation de la dose cumulée . Une neuropathie périphérique sévère induite à l'Oxaliplatine (telle que décrite ci-dessus) a été observé chez 10% des patients ayant reçu des doses cumulées de 510 à 765 mg/m<sup>2</sup>. Cette neuropathie sévère peut aussi être retrouvée chez 50% des patients ayant reçu une dose cumulée de 1000mg/m<sup>2</sup> ou plus . La neuropathie à l'Oxaliplatine reste partiellement réversible chez 80% des patients et totalement réversible chez 40% des patients 6 à 8 mois après la fin du traitement . Cependant les neuropathies induites par l'Oxaliplatine persistent jusqu'à 6 ans après la fin du traitement chez plus de 35% des patients et elles peuvent être exacerbées par une chirurgie du fait de l'hémolyse chirurgicale libérant l'Oxaliplatine accumulé dans les érythrocytes . Il a été montré que les techniques d'excitabilité sensorielle (seuil d'électro-tonus, une mesure de conductances inter-nodale et de potentiel membranaire; cycle de récupération de l'excitabilité, une évaluation de la récupération de l'excitabilité suite un potentiel d'action marquant la fonction des canaux Na<sup>+</sup>, relation courant-seuil et une mesure des propriétés de redressement de l'axone) pouvaient prédire une atteinte chronique induite par l'Oxaliplatine .

De nombreuses études ont montré que certains polymorphismes de gènes permettraient d'identifier les patients à haut risque de PNCI chroniques : Le polymorphisme de la glutathion S-transférase P1 (Ile105Val), celui de la sous unité alpha 1 du canal sodium SCN1A (T1067A T/T) peuvent avoir un rôle dans l'augmentation du risque d'apparition d'une neuropathie induite à l'Oxaliplatine [49,57,68]. Le polymorphisme du résidu 33 de l'intégrine Beta-3 (IGTB3) pourrait être un bio marqueur de prédiction de l'incidence et de la sévérité d'une neuropathie chronique induite à l'Oxaliplatine [20]

#### e. Carboplatine

Les neuropathies périphériques induites par le Carboplatine (utilisé aux doses conventionnelles) sont quant à elles beaucoup moins fréquentes, et moins invalidantes que les neuropathies au Cisplatine ou à l'Oxaliplatine [21, 22]. Elles n'affectent que 6% des patients traités à des doses de 300mg/m<sup>2</sup>. Il n'existe cependant pas de dose toxique connue dans la littérature.

### 3. Etude électro physiologique des poly neuropathies induites par les sels de platine

Les études de conceptions nerveuses montrent une atteinte principalement sensitive chez les patients présentant une neuropathie périphérique induite par des sels de platines, avec une réduction des amplitudes des potentiels sensitifs [23.24.25]. En revanche, les vitesses de conceptions des nerfs moteurs restent normales pendant le traitement.

#### 4. Vinca alcaloïdes (Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine)

Ce groupe d'agents de chimiothérapie comporte des alcaloïdes d'origine naturelle (Vincristine et Vinblastine) et d'autres alcaloïdes semi-synthétiques (Vinorelbine, Vindesine, Vinflunine). Les 3 agents les plus communément utilisés en oncologie sont la Vincristine, la Vinblastine et la Vinorelbine.

##### a. Pathogénèse des neuropathies induites par les Vinca alcaloïdes

L'effet antinéoplasique des Vinca alcaloïdes est dû à une inhibition de la polymérisation des microtubules entraînant ainsi l'arrêt de la division cellulaire et la mort cellulaire. Les Vinca alcaloïdes forment un complexe stable avec la  $\beta$ -tubuline inhibant ainsi l'hydrolyse de la GTP (Guanosine Triphosphate). La modification de la  $\beta$ -tubuline induit une destruction des microtubules tout au long des axones que ce soit au niveau des fibres myélinisées ou non myélinisées. Ces altérations induisent un défaut dans le transport axonal ainsi que l'accumulation intracellulaire d'organelles et de vésicules résultant de la formation de neurofilaments au niveau du corps cellulaire.

L'affinité pour la tubuline diffère selon le type d'alcaloïde (Vincristine > Vinblastine > Vinorelbine) ce qui pourrait expliquer les différences de neurotoxicité entre les différentes chimiothérapies .

##### i. Vincristine

La toxicité à la Vincristine, molécule la plus ancienne et la plus neurotoxique de cette classe médicamenteuse, est une polyneuropathie axonale sensitivomotrice dose dépendante. L'incidence exacte des neuropathies induites par la Vincristine reste peu claire du fait de l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie prescrits pour les différents types de tumeurs. L'incidence en est estimée jusqu'à 57% selon les séries, pour des doses allant de 2 à 6 mg/m<sup>2</sup> voire même 8 mg/m<sup>2</sup> . La Vincristine entraîne dans un premier temps une diminution voire une abolition des réflexes

ostéotendineux ainsi que des paresthésies , et des dysesthésies distales (au niveau des doigts et orteils) , pouvant entraîner une gêne fonctionnelle dans la vie quotidienne (lâchage d'objet, écriture difficile). Cette atteinte est lente à récupérer et précède généralement de peu la survenue d'une atteinte motrice avec faiblesse musculaire, le plus souvent irréversible. Une hypopallesthésie est rarement retrouvée mais peut être diagnostiquée chez 20% des patients, alors que la perception de la position des articulations reste inchangée .

D'autres symptômes à type de dysautonomie peuvent apparaître tels que des constipations, jusqu'à l'iléus paralytique , une hypotension orthostatique ou des troubles sphinctériens . La neuropathie induite par la Vincristine (ou les alcaloïdes de pervenche en général) est dose-dépendante, et son administration à hautes doses peut induire des douleurs neuropathiques. Les patients ayant reçu une dose d'au moins 4mg/m<sup>2</sup> ont une réduction ou une abolition des réflexes achilléens. Ceux ayant reçu une dose totale entre 2 et 6 mg/m<sup>2</sup> présentent des paresthésies distales d'intensité modérée . Les patients ayant reçu une dose de 8 mg/m<sup>2</sup> développent une faiblesse musculaire et des troubles de la marche . La neuropathie à la Vincristine est généralement réversible à l'arrêt du traitement dans 66% des cas, avec une durée moyenne de persistance des symptômes de 3 mois et un rétablissement des réflexes ostéotendineux en dehors des réflexes achilléens . Cependant, une majoration des symptômes (coasting) peut survenir après l'arrêt du traitement à hautes doses de Vincristine chez 30% des patients [26].

Dans certains cas rapportés dans la littérature, l'administration de Vincristine peut occasionner des tableaux sévères déficitaires sensitivomoteurs à type de syndrome de Guillain Barré [81]. Par ailleurs, l'administration intrathécale de Vincristine peut provoquer une grave radiculo-myéloencephalopathie ascendante, mortelle dans la plupart des cas .

Une autre forme de la Vincristine, la Vincristine liposomale, a été développée dans le but d'améliorer l'efficacité sans pour autant augmenter la neurotoxicité. Cependant, les résultats reportés sont contradictoires, avec une survenue de neuropathies sensitivomotrices chez 12 à 55% des patients traités et des neuropathies jugées sévère chez 7 à 34% des patients .

Une insuffisance hépatique ou une neuropathie périphérique héréditaire type Charcot Marie Tooth peuvent représenter des facteurs de risque de survenue de neuropathie à la Vincristine. L'âge et les carences nutritives quant à eux n'ont pas été démontrés comme des facteurs de risque .

### **ii.Vinblastine**

La Vinblastine peut induire une neuropathie qui reste cependant moins sévère que celle induite par la Vincristine, se limitant à des paresthésies et une aréflexie sans déficit moteur [27].

### **iii.Vinorelbine**

La Vinorelbine quant à elle peut induire une légère neuropathie axonale sensitivomotrice, impliquant une atteinte des grosses fibres nerveuses sans atteintes des fibres C (Petites fibres nerveuses amyéliniques).

Les symptômes les plus communs, sont une abolition des réflexes ostéotendineux, des paresthésies et une hypopallesthésie. La neuropathie à la Vinorelbine est aussi dose-dépendante (même si la dose toxique reste mal décrite dans la littérature du fait de la rareté des neuropathies induites par la Vinorelbine) et reste réversible après arrêt du traitement [28].

**b. Etude électro physiologique des poly neuropathies induites par les Vinca-alcaloïdes**

A l'examen électro physiologique, une baisse d'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs et moteurs est rapportée. Bien que les symptômes et les signes d'atteintes sensitives s'améliorent après l'arrêt du traitement, cette baisse persiste chez la majorité des patients . Seule une légère réduction de la vitesse de conduction nerveuse est démontrée dans les fibres, soit sensorielles soit motrices, même dans le cadre d'une PNCI sévère [29].

**5. Taxanes (Paclitaxel, Docétaxel)**

Le Paclitaxel et le Docétaxel (les 2 Taxanes les plus couramment utilisés) sont des agents de stabilisation des microtubules et sont reconnus pour leur efficacité dans le traitement d'un grand nombre de tumeurs solides. La neuropathie associée aux Taxanes constitue le premier effet secondaire non-hématologique induisant une modification de doses voir le changement de ligne thérapeutique [30].

**a. Pathogénèse des neuropathies induites par les Taxanes**

Les Taxanes, de par leur fonction de stabilisation des microtubules et d'interruption du cycle mitotique, peuvent affecter le transport axonal mais peuvent aussi induire une atteinte des axones et du corps cellulaire des neurones sensoriels. La neuropathie induite aux Taxanes commence par une atteinte distale des terminaisons nerveuses suivie d'une perturbation des flux cytoplasmiques . L'atteinte

des cellules neuronales et non neuronales, l'activation des macrophages au niveau du ganglion rachidien et du nerf, ainsi que l'activation de la microglie au niveau de la moelle épinière, font partie du processus neuropathologique induisant la neuropathie périphérique induite aux Taxanes . Des études *in vitro* et *in vivo*, ont montré que le Paclitaxel induit une dépoliarisation des microtubules axonaux ainsi qu'une atteinte mitochondriale au niveau des fibres A et C [31 . 32 ].

La neuropathie induite par les Taxanes s'exprime cliniquement par des paresthésies distales symétriques longueur dépendantes accompagnées ou non de douleurs. Toutes les modalités sensibles peuvent être atteintes. L'examen clinique met en évidence une hypopallesthésie, une hypoesthésie au tact et à la pique, ainsi qu'une abolition précoce des réflexes ostéotendineux [33 ]. Des anomalies cliniques motrices sont souvent associées, mais discrètes. On peut se demander si cette atteinte motrice ne correspond pas à l'atteinte proprioceptive. Des études chez les patients traitées par Docétaxel ou Paclitaxel pour un cancer du sein ont mis en évidence une atteinte des petites fibres nerveuses mise en évidence par la baisse de la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques .

Cette toxicité est plus prononcée et plus fréquente sous Paclitaxel que sous Docétaxel . Cependant l'incidence des neuropathies induites par les deux agents de chimiothérapie est liée à la dose cumulée reçue. Une neuropathie cliniquement prouvée est observable chez les patients ayant reçu une dose cumulée de 1000mg/m<sup>2</sup> de Paclitaxel et de 400 mg/m<sup>2</sup> de Docétaxel . L'utilisation en association de Carboplatine ou de Cisplatine avec des Taxanes induit une augmentation de l'incidence de neuropathie, même à des doses inférieures, bien que plusieurs études restent contradictoires à ce sujet . Par ailleurs le risque d'exacerbation des neuropathies induites par le Paclitaxel semble être lié au protocole d'administration (3

semaines vs perfusion hebdomadaire), l'incidence de neuropathies étant plus faible chez les patients recevant du Paclitaxel hebdomadaire [34 .35 ].

Les patients âgés ne présentent pas de risque plus important de développer une neuropathie induite par les Taxanes comparés à une population de patients plus jeunes.

L'utilisation de Paclitaxel lié à de l'albumine d'origine humaine (nab-Paclitaxel) permettrait une plus grande efficacité tout en diminuant la neurotoxicité. Un suivi à plus long terme des patients sous nab-Paclitaxel est nécessaire pour confirmer ces résultats .

De manière générale, les neuropathies induites par les Taxanes restent le plus souvent réversibles dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Des symptômes sensitifs peu gênants peuvent persister et s'installer de manière plus au moins chronique dans un minorité de cas .

#### **b. Etude électro physiologique des poly neuropathies induites par les Taxanes**

Des anomalies électro physiologiques sont retrouvées chez les patients souffrant de neuropathies induites par les Taxanes, telles que la diminution de l'amplitude des potentiels sensitifs voire leur abolition indiquant une atteinte axonale. A hautes doses, une atteinte des potentiels moteurs peut s'installer [36].

### **6. Epothilones**

Les épothilones font partie de la seconde génération d'agents de stabilisation des microtubules. Ils furent décrits comme étant des macrolides fongicides, mais leur capacité à induire une polymérisation des microtubules a été mise en évidence lors d'études in vitro. Ces études ont montré que les épothilones ont un effet comparable à celui des Taxanes sur la tubuline, induisant un empaquetage des microtubules qui entraîne l'arrêt de la mitose .

**a. Pathogénèse des neuropathies induites par les Epothilones :**

Les épothilones induisent, lors d'expériences menées in vitro, la polymérisation de dimères de tubuline en microtubules et stabilisent les microtubules déjà formés, évitant ainsi leur dépolymérisation dans les conditions favorables à cette dernière. Des études ont montré que les épothilones ont le même site de fixation sur la tubuline que le Paclitaxel, ce qui explique la similitude des mécanismes d'atteintes des deux classes de chimiothérapie.

**b. Tableau clinique des neuropathies induites par les Epothilones**

Même si une neuropathie périphérique est un des effets secondaires potentiels liés aux épothilones, les caractéristiques cliniques ainsi que l'impact réel de ces neuropathies et leur détection et quantification restent encore mal définies [37]. Les neuropathies induites par les épothilones sont généralement sensibles, peu sévères et réversibles. Un suivi à plus long terme des patients traités par des épothilones est donc nécessaire pour évaluer leur impact à distance du traitement [37].

**c. Etude électro physiologique des polyneuropathies induites par les Epothilones**

A ce jour aucune étude électro physiologique n'a été réalisée chez les patients traités par Epothilones.

**7. Bortézomib**

Le Bortézomib est un acide boronique dipeptide. Il inhibe la dégradation des protéines en se fixant spécifiquement et de manière réversible à la sous-unité 26S du protéasome, contenant le protéasome 20S, ce qui entraîne l'inhibition du cycle cellulaire et une augmentation de l'apoptose.

**a. Pathogénèse des neuropathies induites par le Bortezomib**

Plusieurs mécanismes neurotoxiques imputables au bortezomib ont été mis en évidence :

- Une polymérisation de la tubuline et une stabilisation du microtubule entraînant une altération de la dynamique de la tubuline et donc du transport axonal, en interrompant l'apport de facteurs trophiques, en perturbant les mécanismes énergétiques et en provoquant une dégénérescence axonale du nerf
- Une altération mitochondriale induisant l'activation de la voie apoptotique à travers celle des caspases et la dérégulation de l'homéostasie du calcium .
- Une inflammation : le bortezomib en inhibant le nuclear factor kappa b (nf-kb) – protéine de la super famille des facteurs de transcription, localisée dans le cytoplasme et impliquée dans la réponse immunitaire et le stress cellulaire, associée aux facteurs anti- apoptotiques, induit une production de tumor necrosis factor (tnfa). Cette synthèse de tnfa contribue au développement d'une douleur neuropathique par l'activation des « heat-shock proteins » et la production de radicaux libres
- Un stress oxydant : le bortezomib induit une production excessive de radicaux libres, ce qui altère les mitochondries et provoque une mort cellulaire indépendante des caspases.
- Les trpv1 (transient receptor potential vanilloïde 1), récepteurs canaux  $ca^{2+}$ , sont modifiés par le bortezomib dans les ganglions rachidiens postérieurs, les neurones et la moelle épinière ce qui contribue au développement d'une neuropathie douloureuse.

Certaines études expérimentales ont permis de montrer que le bortezomib pourrait induire un bouleversement cellulaire au niveau du ganglion rachidien. Cette hypothèse a été confirmée dans une étude sur l'animal, montrant que le bortezomib induit un dysfonctionnement neuronal en interférant avec la transcription, le transport nucléaire, et la translation des ARNm au niveau des neurones du ganglion rachidien . D'autres études ont montré que la neuropathie induite au bortezomib touche les grosses fibres nerveuses ainsi que les fibres C [38, 39].

Le bortezomib induit une neuropathie dose dépendante, sensitive plus que motrice, avec des sensations douloureuses, des brûlures, des dysesthésies, des engourdissements distaux associés à une hypoesthésie en gant/chaussette, des troubles de la proprioception et une diminution voire abolition des réflexes ostéotendineux [108]. Le QST (Quantitative Sensory Test) a permis de révéler que la neuropathie douloureuse est due à une atteinte des 3 types de fibres nerveuses : les fibres A $\beta$ , A $\delta$  et C .

Une faiblesse musculaire aux membres inférieurs, d'intensité légère à sévère, peut survenir chez 10% des patients à une dose cumulée de 35.6 mg/m<sup>2</sup> [18]. Elle peut être invalidante, avec plus de la moitié des patients traités atteints, nécessitant par conséquent une modification de la dose, pouvant diminuer l'efficacité du traitement chez ces patients traités pour un myélome multiple . Des tableaux compatibles avec une neuropathie démyélinisante subaiguë ou chronique sous bortezomib ont été décrits pouvant être en rapport avec un mécanisme immun lié au bortezomib lui-même qui modulerait l'inflammation et la réponse immune [40 ;41 ].

#### **d. Etude électro physiologique des poly neuropathies induites par le bortezomib**

L'étude de la conduction nerveuse sensitive met en évidence une diminution des amplitudes des potentiels sensitifs aux membres inférieurs notamment sur le nerf sural. L'étude de la conduction nerveuse motrice peut mettre en évidence une diminution des amplitudes des potentiels d'action moteurs. Des ralentissements discrets des vitesses de conduction sensitive et motrices en distal ainsi qu'une augmentation des latences distales motrices ont été rapportés. Des neuropathies démyélinisantes ont été décrites.

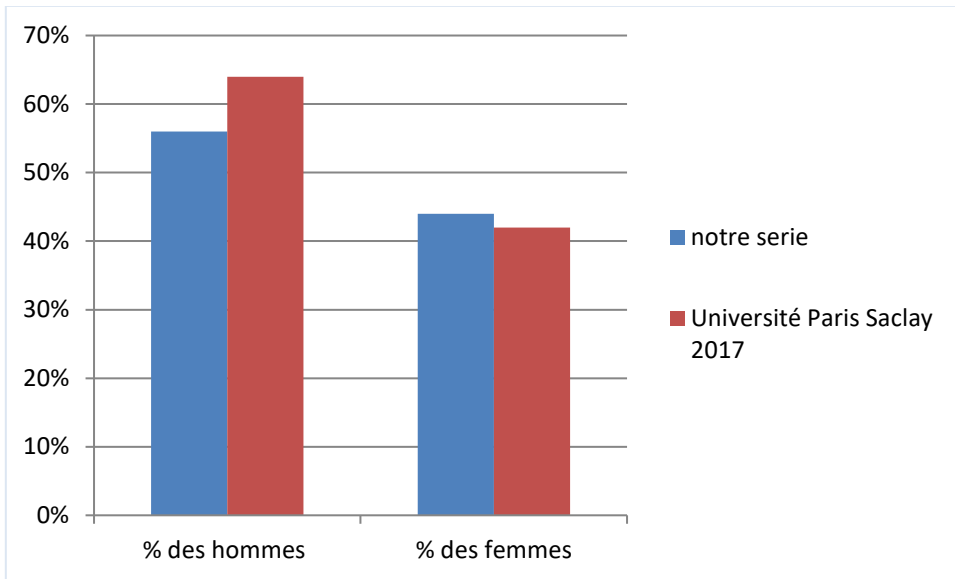
### **V. Aspects épidémiologiques.**

#### **1. La répartition selon le sexe et l'âge :**

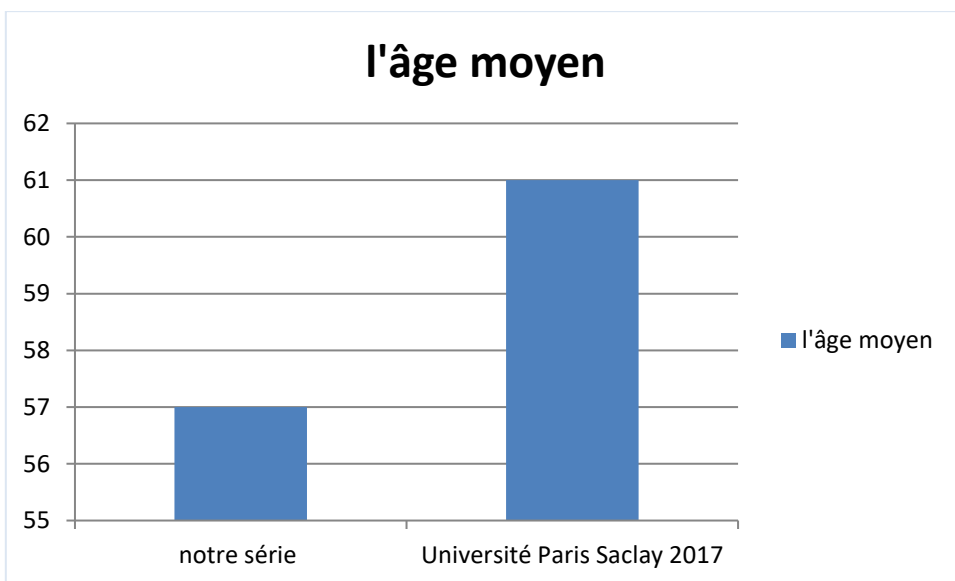
La distribution en âge et sexe de la population selon une étude faite a l'université paris Saclay 2017 [42] ,L'âge moyen au moment de l'évaluation initiale était de 61.5 , compris entre 29 et 79 ans, et correspondant à 42 femmes et 64 hommes .

Dans notre étude l'âge moyen 57 ans, et correspond a 56% des hommes et 44% des femmes.

Les résultats sont assez proches . on note une prédominance des hommes dans les deux études.



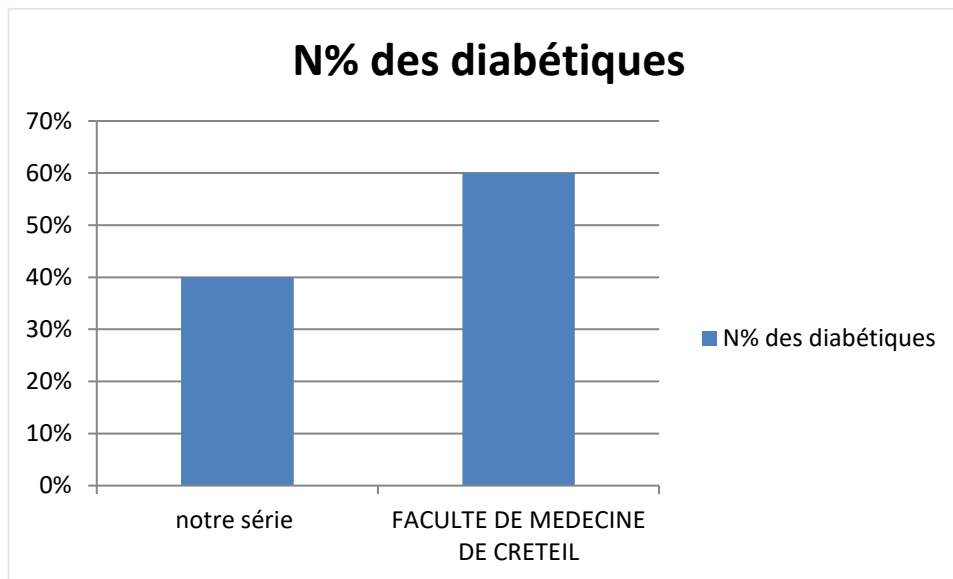
**Figure 16 :** la répartition de PNCI selon le sexe



**Figure 17 :** la répartition de PNCI selon l'âge moyen

## 2. Comorbidités :

- Rôle du diabète dans la survenue de PNCI :



**Figure 18** : Le taux des diabétiques selon deux études

Dans notre étude le taux des patients diabétiques est 40% plus faible par rapport à l'étude faite à la faculté de médecine de CRETEIL 2016 [43] qui a objectivé un taux de PNCI plus élevé chez les patients diabétiques (60%) que chez les non diabétiques (45%) alors qu'ils étaient asymptomatiques avant la chimiothérapie, Il faut noter que l'échantillon de patients diabétiques était restreint (N=10).

Dans la littérature, deux études rétrospectives montrent des résultats contradictoires sur l'impact du diabète sur la survenue des PNCI. L'incidence de la neuropathie induite à l'Oxaliplatine était similaire chez les diabétiques et les non diabétiques dans l'étude de Ramanathan *et al*[45]. Incluant 1587 patients, alors que le diabète était identifié comme facteur prédictif de neuropathie induite au paclitaxel dans l'étude de Kanbayashi *et al* [44]. Incluant 227 patients. Une étude prospective ciblée sur la population diabétique pourrait permettre de répondre à ces questions.

Le temps depuis l'installation du diabète, son équilibre (HbA1c), la nécessité d'une insulinothérapie, la présence d'une micro angiopathie associée (rétinopathie,

néphropathie) sont probablement des critères à prendre également en considération.

En général la neuropathie même infra-clinique chez le diabétique pourrait rendre le nerf plus vulnérable et favoriser la survenue de PNCI.

## VI. L'étude clinique :

### 1. Méthodes de détection et d'évaluation de NPCI :

Dans notre étude on a utilisé le NCI - CTCAE qui permet à quantifier la gravité du CIPN dans les composants sensoriels et moteurs, en utilisant une échelle de 5 points [du grade 1 (asymptomatique) au grade 5 (décès)].

**Tableau 4 : le NCI - CTCAE for neurotoxicity ,v4,03**

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Cranial neuropathy (any)	Asymptomatic, detected on exam/testing only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Motor neuropathy	Asymptomatic, clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL; assistive device indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Sensory neuropathy	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Paresthesias	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self-care ADL		

Dans une étude récente utilisant une technique Delphi [46] sur un petit nombre de cliniciens et de consommateurs a montré qu'il n'y a pas de consensus quant à la meilleure méthode d'évaluation du CIPN .L'évaluation des critères communs de toxicité (CTC) du NCI pour la neuropathie peut surestimer la présence d'une neuropathie motrice et mal diagnostiquer la NPCI, bien qu'une réunion de consensus ait suggéré que les CTC du NCI ont de bons scores intra/interprétation et une bonne validité. Haryani et ses collègues [47] ont passé en revue les échelles

disponibles et ont suggéré que l'échelle FACT-COG-Ntx et l'échelle de neuropathie totale (TNS), en tant qu'échelles psychométriquement optimales sur 20 outils examinés. Dans une autre étude, le questionnaire de neurotoxicité du patient (PNQ) et le TNS ont été recommandés. Le PNQ en particulier semble avoir fait l'objet d'une évaluation approfondie en réponse aux problèmes d'évaluation identifiés, avec une variance élevée et un manque de fiabilité et de concordance des échelles précédentes, et a été recommandé par une autre étude comme outil privilégié pour les résultats rapportés par les patients. Il est également clair qu'il existe un écart important entre le CIPN évalué par les cliniciens à l'aide des outils disponibles et les échelles de résultats rapportées par les patients, les cliniciens sous-estimant la gravité du CIPN.

## **2. Symptomatologie clinique :**

La plainte sensitive (fourmillements, engourdissements, douleurs) ressentie par le patient était recueillie à l'interrogatoire ainsi que la présence de symptômes dysautonomiques éventuels (malaise à l'orthostatisme, diarrhée nocturne, gastroparésie, constipation, dysfonction vésicale, dysfonction érectile, sécheresse de la bouche et/ou des yeux). L'impact fonctionnel d'une symptomatologie motrice et/ou sensitive était évalué notamment des difficultés touchant les pieds (marche instable, difficultés à marcher sur les talons ou les pointes, utilisation des pédales de la voiture), les jambes (monter les escaliers, se lever de la position assise), les mains (boutonner, écrire, lacer, ouvrir un couvercle, mettre une clé dans une serrure). Le patient est examiné dans sa globalité. Les éléments suivants sont particulièrement recherchés :

- La sensibilité à la pique – la pallesthésie (réalisée à l'aide d'un diapason de Ryde Seiffer) – la force motrice (extension des orteils et des doigts, flexion des orteils, abduction du pouce, flexion de la hanche, extension du poignet,

flexion dorsale de la cheville, abduction du bras) – les réflexes ostéo-tendineux (bicipital, tricipital, cubitopronateur, stylo radial, rotulien, achilléen).

**Tableau 5: caractéristiques cliniques, physiopathologiques et pronostic de différentes chimiothérapies neurotoxiques**

	Type	Symptômes cliniques	Physiopathologie	Pronostic
<b>Dérivés du platine</b>				
Cisplatine	Fibres larges, sensoriel	Engourdissement, perte de sensibilité et proprioception	Ganglions de la racine dorsale	Aggravation postdiscontinuation, potentiellement réversible
Oxaliplatine	Fibres larges, sensoriel	Allodynies oropharyngées, hypersensibilité au froid, paresthésies post-perfusion, paresthésies chroniques	Ganglions de la racine dorsale, canaux à ions sodium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aigu : disparaît en quelques heures</li> <li>• Chronique : réversible après plusieurs mois</li> </ul>
<b>Taxanes</b>				
Paclitaxel	Fibres larges et fines, sensori-moteur	Paresthésies douloureuses, myalgies	Ganglions de la racine dorsale, microtubules, canaux ioniques	Réversible
Docétaxel	Fibres larges et fines, sensori-moteur	Paresthésies douloureuses, myalgies	Ganglions de la racine dorsale, microtubules, terminaisons nerveuses	Réversible
Alcaloïdes vinca (vincristine, vindésine, vinblastine)	Fibres fines, autonomiques, nerfs crâniens	Engourdissement, douleur, faiblesse des extenseurs, constipation, vertiges, parésie oculaire, parésie faciale, paralysie des cordes vocales	Ganglions de la racine dorsale, microtubules, terminaisons nerveuses	Réversible à l'arrêt du traitement
Bortézomib	Douloureux, sensoriel	Paresthésies distales douloureuses	Mitochondries, réticulum endoplasmique	Réversible avec diminution de dose ou à l'arrêt
Thalidomide	Sensori-moteur	Paresthésies douloureuses, myalgies	Ganglions de la racine dorsale, dysrégulations de la vascularisation nerveuse et des neurotrophines	Potentiellement réversible
Suramine	Sensorimoteur, démyélinisation subaiguë	Paresthésies distales douloureuses	Ganglions de la racine dorsale	Réversible à l'arrêt du traitement

### **3. Le type de chimiothérapie neurotoxique :**

Dans notre étude 90 pour cent des patients ont reçu des sels de platines. Il s'agissait d'oxaliplatine pour 57 %d'entre eux, de carboplatine pour 31% d'entre eux en association avec une autre chimiothérapie pour tous les patients sous carboplatine .

42 % des patients ont reçu des taxanes. Il s'agissait de paclitaxel (en

association avec le carboplatine) 31 % d'entre eux, de docétaxel pour 10 % d'entre eux. Le reste des patients ont reçu bevacizumab, capecitabine, dacarbazine, doxorubicine, etoposide tous en association soit avec les taxanes ou les sels de platine

Au cours de l'étude faite par Camille Tafani faculté de médecine de CRETEIL 2016 [48], les patients ont reçu une ou plusieurs chimiothérapies

Neurotoxiques. Vingt pour cent (N=17) des patients ont reçu 2 chimiothérapies neurotoxiques concomitantes. Quatre vingt-dix pour cent (N=75) des patients ont reçu des sels de platines. Il s'agissait d'oxaliplatine pour 72% (N=54) d'entre eux, de cisplatine pour 4% (N=3) d'entre eux, de carboplatine pour 24% (N=18) d'entre eux en association avec une autre chimiothérapie pour tous les patients sous carboplatine sauf un. Vingt-quatre pour cent (N=20) des patients ont reçu des taxanes. Il s'agissait de paclitaxel (en association avec la carboplatine) pour 60% (N=12) d'entre eux, de docétaxel pour 35% (N=7) d'entre eux et de cabazitaxel pour 5% (N=1) d'entre eux. Six pour cent des patients (N=5) ont reçu un alcaloïde de pervenche, la vinorelbine. Ce traitement était administré en association avec la carboplatine.[ 48]

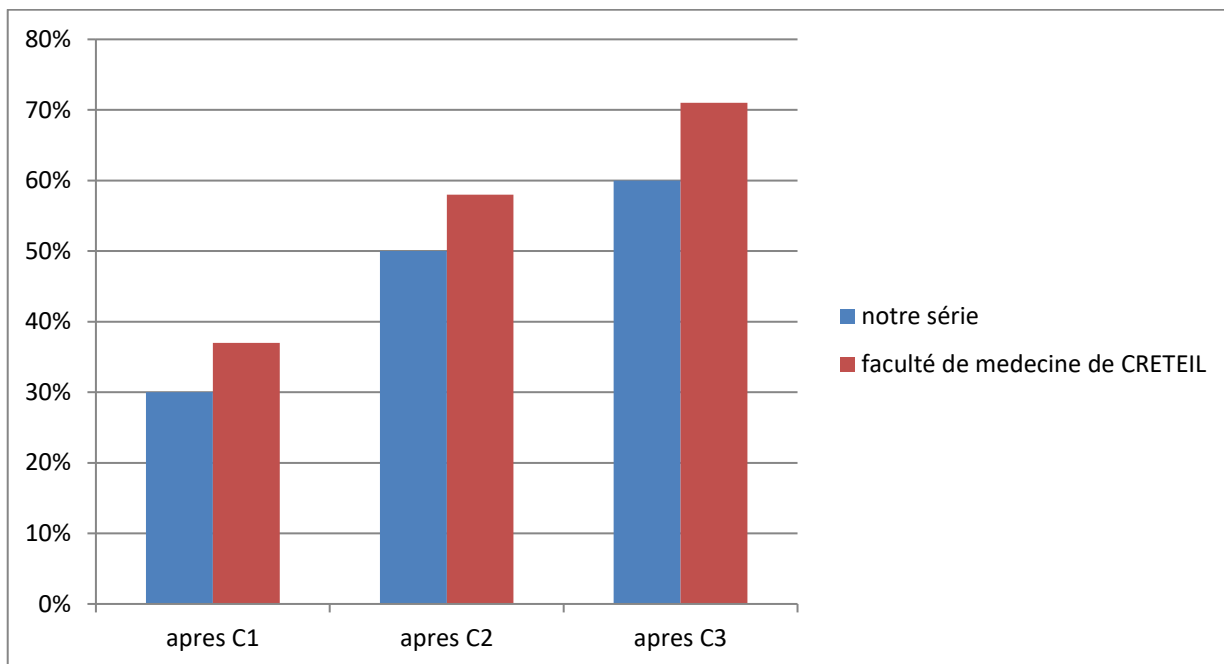
**Tableau 6: les différentes molécules de chimiothérapie neurotoxique utilisées dans deux études**

	L'oxaliplatine	Carboplatine ( en association)	Paclitaxel	Docétaxel
Notre série	57%	31%	31%	10%
L'étude de Camille Tafani faculté de médecine Créteil 2016	72%	24%	60%	35%

#### 4. Les particularités de NPCI due au paclitaxel/ docétaxel :

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%

##### a. Délai d'apparition des symptômes :



**Figure 19 :** taux de NPCI en fonction des cycles selon deux

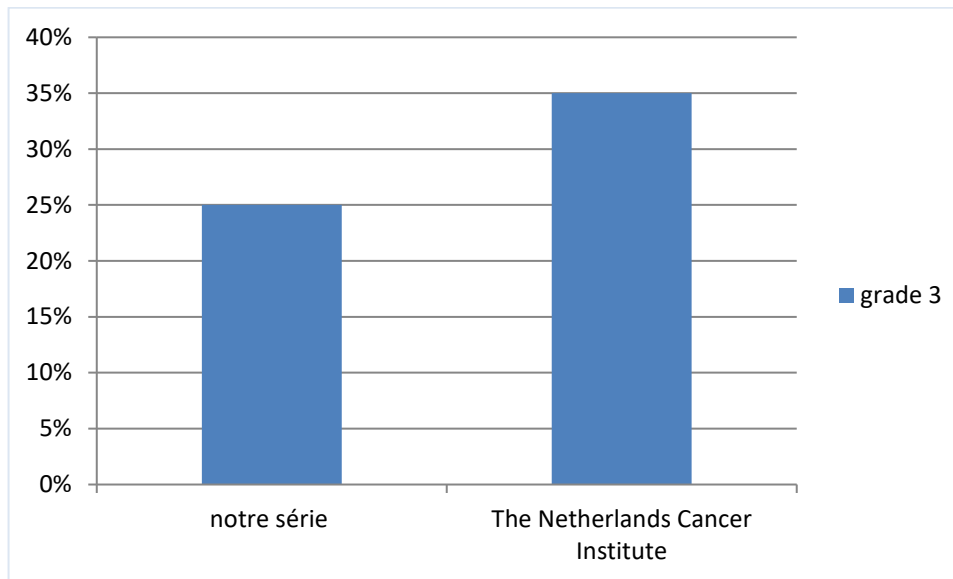
Dans notre étude sous taxanes (paclitaxel et docétaxel) on a 30 % des patients ont développé une NPCI après C1, et 50% après C2 et 60% après la 3<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie. Ces résultats sont assez proches avec une étude faite par Camille Tafani à la FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL 2016 [49] : Sous taxanes, 37% des patients étaient symptomatiques après la première cure de chimiothérapie, 58% après la deuxième cure de chimiothérapie, et 71% après la troisième cure de chimiothérapie.

La symptomatologie présentée était des paresthésies distales à type d'engourdissement ou de fourmillement des pieds. Et au niveau des mains. Les symptômes étaient à l'origine d'une gêne discrète pour 66% des patients.

Dans une étude transversale chez des patientes souffrantes du cancer du sein 81 % des femmes ont signalé des symptômes d'engourdissement et/ou de malaise aux mains et/ou aux pieds au cours de la semaine écoulée. Des symptômes sévères ont été signalés chez 27 % des patients pour les mains et 25 % pour les pieds. L'engourdissement et la gêne au niveau des mains et des pieds sont présents jusqu'à 2 ans après le traitement aux taxanes, et sont associés au seuil de vibration

**b. Caractéristiques cliniques :**

Les taxanes provoquent des paresthésies, une perte de sensibilité et des douleurs dysesthésiques dans les pieds et les mains. Les tâches de motricité fine telles que le boutonnage et l'écriture peuvent être altérées. On peut remarquer une démarche instable avec les yeux fermés ou dans l'obscurité. Un engourdissement de la langue et de la partie péri orale peut parfois se produire. Le seuil vibratoire augmente et la perception du toucher léger et de l'épingle diminue davantage dans les pieds que dans les mains. Les réflexes tendineux profonds au niveau de la cheville peuvent être perdus mais la perte de réflexes plus proximaux est peu fréquente. La faiblesse est absente ou légère. Le phénomène de Lhermitte et des symptômes et signes autonomes légers peuvent apparaître. Le docétaxel peut provoquer une neuropathie plus grave que le paclitaxel [50].

**c. La sévérité de la NPCI due aux taxanes :**

**Figure 20:** comparaison de la sévérité de la NPCI selon deux études

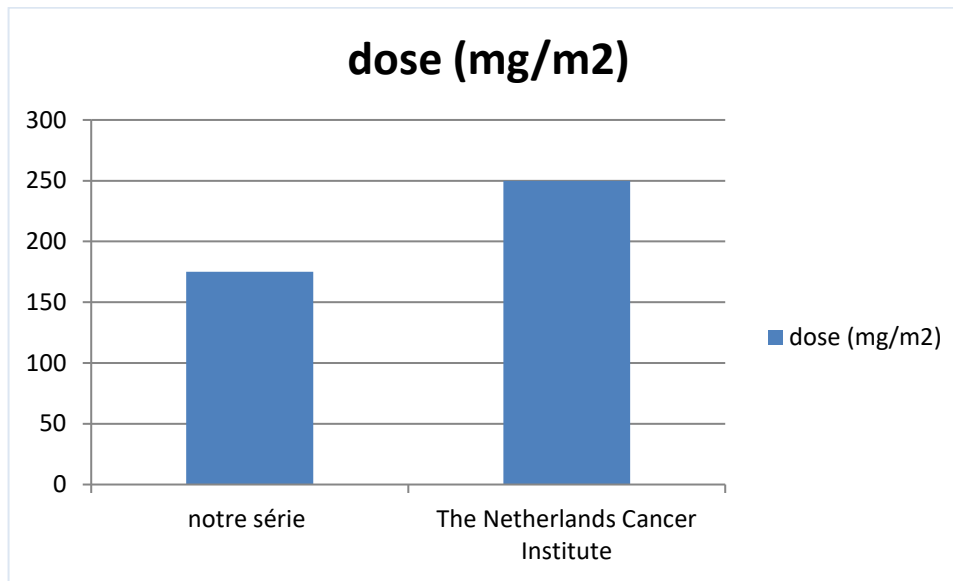
Dans notre série la neurotoxicité sensorielle de grade 3 se produit chez 25% des patients recevant 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines.

Et dans une étude faite par l'institut du cancer en Netherlands 2014, Une neurotoxicité sensorielle de grade 3 se produit chez 35 % des patients recevant 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines, contre 5 à 12 % dans les grandes séries utilisant des doses de 200 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines. [51]

La NPCI est plus grave lorsqu' on utilise des doses de paclitaxel supérieur à 200mg.

Le schéma hebdomadaire est associé à une augmentation de la neurotoxicité.

La neurotoxicité de grade CTC 2/3 se produit à partir d'une dose cumulée d'environ 1400–1500 mg/m<sup>2</sup>

**d. Les doses utilisées de paclitaxel :**

**Figure 21 :** Les doses utilisées du paclitaxel selon deux études

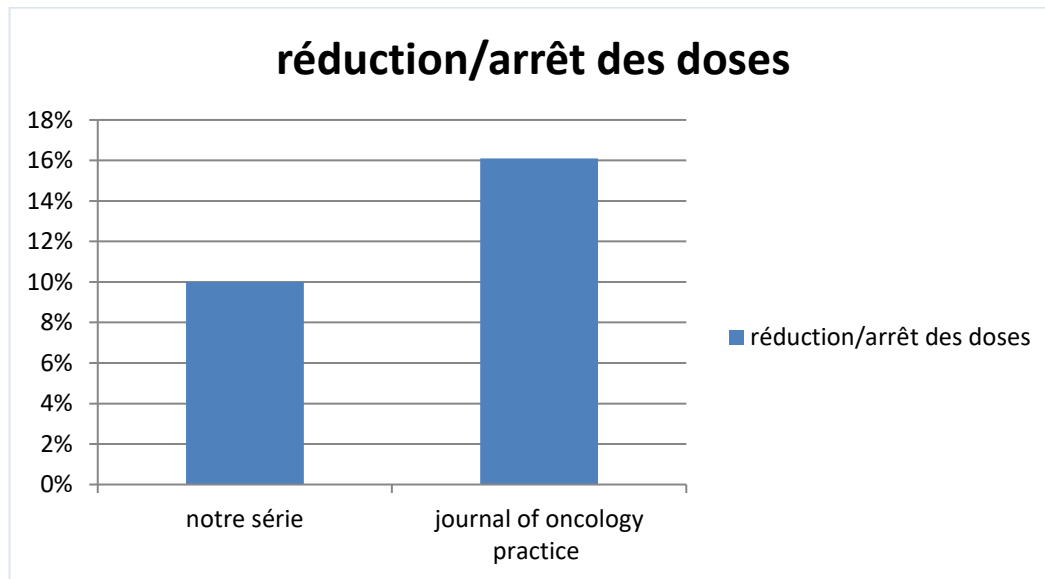
Dans notre étude on a utilisé des doses inférieures à 200mg/m<sup>2</sup> par rapport à l'étude faite par the netherlands cancer institute [52] qui est de 250 mg/m<sup>2</sup> ce qui explique le taux plus élevé de NPCI G3 dans cette étude.

Les doses cumulatives sont fortement associées à l'apparition d'une neurotoxicité grave. L'incidence et la gravité de la neuropathie sont plus élevées avec le paclitaxel qu'avec le docétaxel. Une neuropathie sensorielle de grade 3 ou 4 peut survenir chez 7 % des patients recevant une dose de 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel et chez 5 % des patients recevant une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel [53]. Les patients sont traités avec des schémas thérapeutiques combinés comprenant soit le paclitaxel plus cisplatine, soit le paclitaxel plus carboplatine ; l'incidence observée de la neuropathie périphérique était de 69,2 et 66,6 %, respectivement [54]

Un taux plus élevé de CIPN se produit lorsque le paclitaxel est perfusé sur 3 heures au lieu de 24 heures, ce qui suggère que la neurotoxicité est liée à la concentration plasmatique maximale. L'administration hebdomadaire (80 mg/m<sup>2</sup>) a été associée à une incidence plus élevée de neuropathie sensorielle de grade 3/4 par rapport à l'administration hebdomadaire sur trois semaines (175 mg/m<sup>2</sup>). Au contraire, une méta-analyse plus récente a montré que dans les schémas hebdomadaires de paclitaxel, l'incidence de neuropathie périphérique de grade 3/4 était plus faible que dans les schémas de trois semaines.

Les CIPN induites par le paclitaxel sont des neuropathies principalement sensorielles, dose dépendantes, apparaissant 24-72 heures après une première dose >250 mg/m<sup>2</sup> ou après une dose cumulée en paclitaxel de 1000 mg/m<sup>2</sup> [55]

Habituellement, le développement d'une CIN est lié au moment de l'administration et à la dose. Pour de nombreux composés, la toxicité se développe progressivement une fois que la dose cumulée a été dépassée. Les symptômes commencent généralement plusieurs semaines ou mois après l'initiation de la thérapie et progressent pendant que le traitement se poursuit. Des études prospectives minutieuses montrent que les symptômes et le déficit maximum peuvent se manifester jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement pour certains patients.

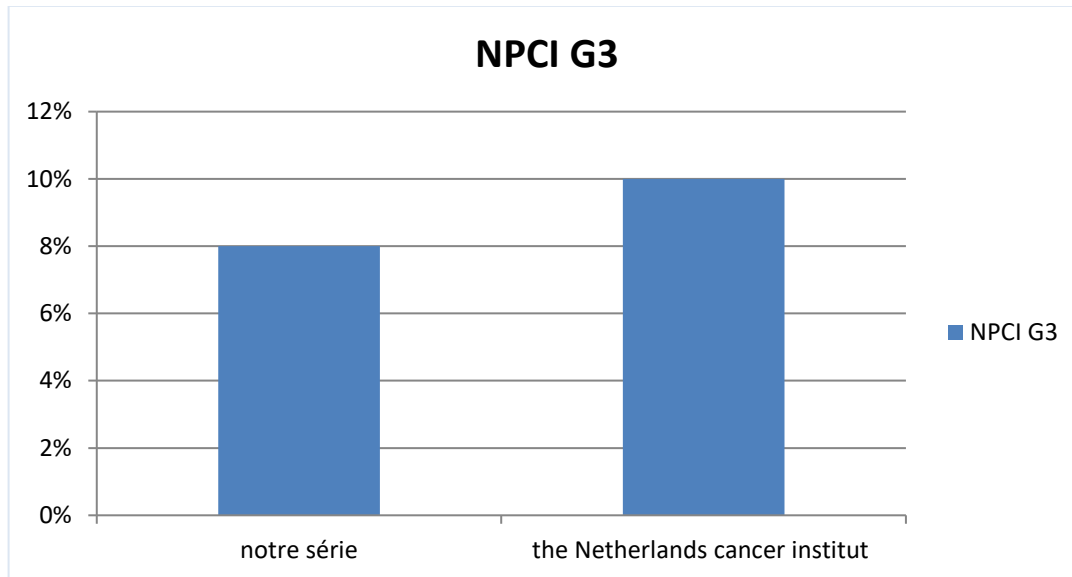
**e. Modification de la dose suite à la neurotoxicité :****Figure 22: Réduction/ arrêt des doses**

Dans notre étude on a fait une modification de la dose du paclitaxel suite à l'apparition des symptômes de neurotoxicité chez 10 % des patients

Et selon l'étude publiée par journal of oncology practice 2013 la réduction/l'arrêt du paclitaxel est faite pour 16% des cas contre 2,4 pour le docétaxel [56]

**La NPCI due au docétaxel :**

Les symptômes de la neuropathie induite par le docétaxel sont similaires mais généralement plus légers et disparaissent spontanément après l'arrêt du traitement, probablement en raison d'une dose plus faible de docétaxel due à une toxicité hématologique plus profonde.



**Figure 23 :** La prévalence de NPCI grade 3 selon deux études

Dans notre étude Chez les patients traités par le docétaxel, la neuropathie de grade 3 se produit à 8%.

Et dans l'étude faite par l'institut de cancer de Netherlands 2014 [57]. Chez les patients traités par le docétaxel, la neuropathie de grade 3 se produit à 10 % ou moins, proportionnellement à la dose cumulative

Hilkens .al a rapporté une neuropathie sévère due au docétaxel suite à des doses cumulées supérieures à 600 mg/m<sup>2</sup> chez 4 patients sur 15. Le traitement au docétaxel a été associé au signe de Lhermitte, une sensation non douloureuse de choc électrique qui descend le long de la colonne vertébrale, indiquant une implication des dendrites centrales des ganglions de la racine dorsale.

Les taxanes sont fréquemment utilisés en combinaison avec d'autres agents provoquant des CIN. Par exemple, le carboplatine et le taxol sont utilisés pour le traitement du cancer du sein. Il n'y a pas de preuve irréfutable que les combinaisons produisent une neurotoxicité synergique plutôt qu'additive.

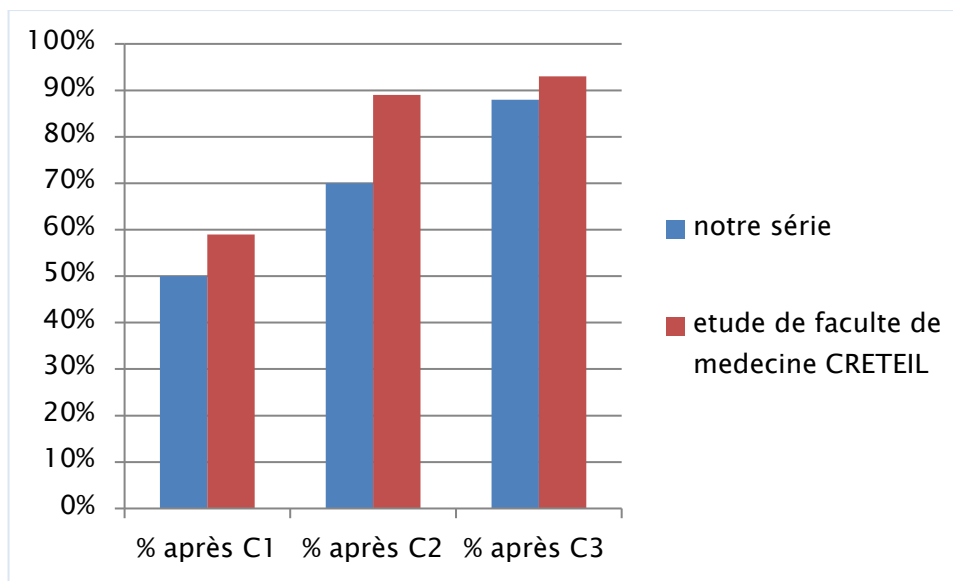
L'électrophysiologie : les tests logiques démontrent généralement que les potentiels nerveux suraux sont réduits ou absents chez les patients symptomatiques.

## 5. Les particularités des NPCI due à l'oxaliplatine :

### a. Le délai d'apparition des symptômes :

On a utilisé des doses entre 130 mg et 250 mg par patient et la plupart des patients ont développé des symptômes après 2/3 cycles de CMT.

Selon une thèse faite par Camille Tafani à la FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL2016 [58], Sous oxaliplatine, 59% des patients étaient symptomatiques après la première cure de chimiothérapie, 89% après la deuxième cure de chimiothérapie, et 93% après la troisième cure de chimiothérapie soit la quasi-totalité des patients.

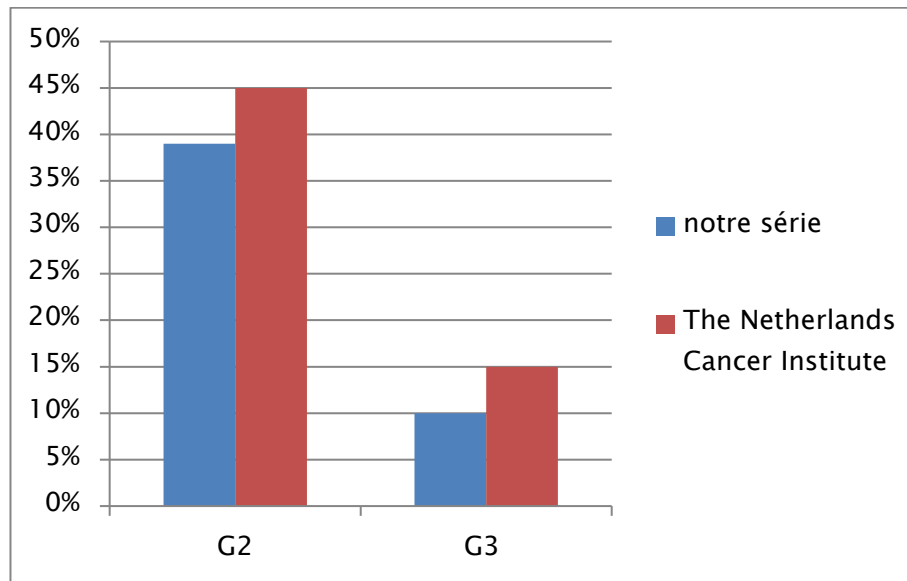


**Figure 24 :** le délai d'apparition de NPCI selon deux études

Dans les deux études la majorité des patients ont développé des symptômes de NPCI après 2/3 cures de CMT.

L'oxaliplatine produit souvent des symptômes aigus et réversibles au cours des premiers traitements, et tous les composés du platine produisent un "ralentissement", c'est-à-dire une évolution de la maladie neurologique pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois après la fin du traitement. Il n'y a pas d'exemples de composés où la CIN commence des mois après l'arrêt du traitement.

La neurotoxicité est la toxicité limitant la dose la plus fréquente de l'oxaliplatine (Gamelin et al., 2002) [59]. Environ 60 à 80 % des patients développent une toxicité aiguë stéréotypée induite par le froid qui implique des paresthésies réversibles de la gorge, de la bouche, du visage et des mains survenant dans un délai de 30 à 60 minutes. Environ 90% des patients les remarquent généralement au cours de la deuxième/ troisième cure, qui commence le deuxième ou le troisième jour. Les paresthésies sont décrites comme des picotements ou des brûlures désagréables provoquées par le contact avec des surfaces froides ou des liquides. Elles sont aiguës et intermittentes. Elles disparaissent généralement 2 à 3 jours après la fin de la perfusion. Environ 20 à 30 % des patients développent une perte sensorielle fixe similaire à celle induite par le cisplatine (Gamelin et al., 2002 ; Grothey, 2003 ; Lehky et al., 2004) et subissent une toxicité cumulative (Leonard et al., 2004 ; Kiernan et Krishnan, 2006). [60]

**b. La répartition de NPCI selon les grades :**

**Figure 25 :** La répartition des grades de la NPCI selon deux études

Dans notre série la neuropathie grade 2 survient chez 39% contre 10 % pour le grade 3. Ce qui est proche aux résultats de the netherlands cancer institut 2014 [61] La neuropathie de grade 2 survient chez 45% des patients recevant un traitement standard à l'oxaliplatine, et la neuropathie de grade 3 chez 15 % des patients.

Après une dose cumulative de 750–850 mg/m<sup>2</sup>, 82–93% des patients présentent des symptômes de neuropathie, dont 12–34% de neuropathie de grade 2/3.

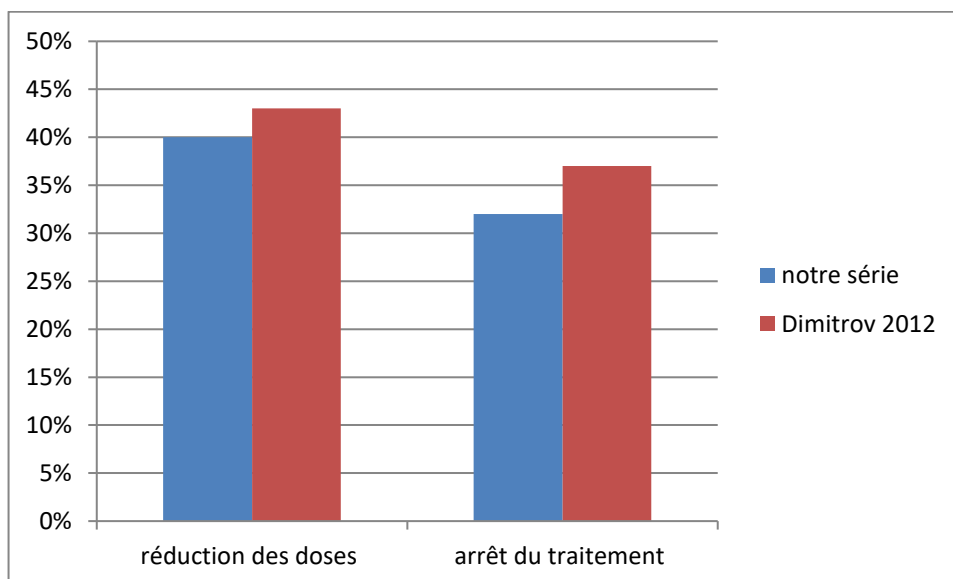
Et Dans une étude récente [62] sur la neurotoxicité de l'oxaliplatine, on a signalé une incidence de 13 % à 16 % de neurotoxicité persistante grave (grade 3) chez les patients recevant les schémas FOLFOX 4 et FOLFOX 6 (FOL = fluorouracile, F= acide folinique (leucovorine), OX = oxaliplatine

### c. Modification des doses suite à la neurotoxicité :

Il est cliniquement important de noter que le début de la réponse tumorale avec une thérapie à base d'oxaliplatine intervient généralement avant qu'une dose cumulée d'oxaliplatine de 700 mg/m<sup>2</sup> n'ait été atteinte. La neurotoxicité limitant la dose, en revanche, se développe un peu plus tard. On estime qu'environ 10 à 15 % des patients présentent une neuropathie modérée après une dose cumulée de 780 à 850 mg/m<sup>2</sup>. Ce fait permet de prendre une décision clinique de poursuivre ou d'arrêter l'oxaliplatine au vu de l'efficacité observée du traitement, mais chez les patients qui répondent au traitement, le développement d'une CIPN limitant la dose peut poser un défi majeur au médecin et au patient pour poursuivre le traitement [63. 64]

Selon Dimitrov 2012 [65] 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.

Et dans notre série on a réduit les doses de l'oxaliplatine de 25% chez 40 % des patients et un arrêt du traitement chez 32% des cas.



**Figure 26 :** La modification de la dose d'oxaliplatine selon deux études

Des pauses thérapeutiques, basée sur la réversibilité des symptômes de la neurotoxicité aiguë, ont également été envisagées. La stratégie proposée consiste à interrompre les perfusions d'oxaliplatine après 6 cycles tout en continuant les perfusions de 5-FU/Leucovorine, puis de réintroduire l'oxaliplatine dans le protocole de chimiothérapie. L'étude OPTIMOX visait à comparer l'efficacité et la tolérance du schéma FOLFOX4 classique (oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>) et du schéma FOLFOX7 intermittent (oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> et perfusion de 5-FU/Leucovorine pendant 6 cycle suivi d'un arrêt complet de l'oxaliplatine associé à un maintien du 5-FU puis d'une réitération de FOLFOX7 pendant 6 cycles) (Tournigand et al., 2006). L'incidence de la neuropathie était plus faible dans le bras « oxaliplatine en intermittence » que dans le bras « oxaliplatine en continu » [21]

**Tableau 7 : l'ajustement posologique adapté par l'équipe de l'DHQ**

Tableau d'ajustement posologique de l'oxaliplatine selon la toxicité neurologique				
Toxicités neurologiques	Grade	Durée de la toxicité		
		1 à 7 jours	Plus de 7 jours	Persiste entre les cycles <sup>a</sup>
Paresthésies/dysesthésies <sup>b</sup> qui n'interfèrent pas avec la motricité fine	1	Pas de réduction de dose		
Paresthésies/dysesthésies <sup>b</sup> qui interfèrent avec la motricité fine mais n'affectent pas les activités de la vie quotidienne (AVQ)	2	Pas de réduction de dose		75 % de la dose
Paresthésies/dysesthésies <sup>b</sup> avec douleurs ou diminution de la motricité fine qui affectent les activités de la vie quotidienne (AVQ)	3	1 <sup>ère</sup> fois : 75 % de la dose 2 <sup>ème</sup> fois : 50 % de la dose		Cesser le traitement
Paresthésies/dysesthésies persistantes ou incapacitantes ou qui peuvent être mortelles	4	Cesser le traitement		
TOXICITÉ AIGÜE : Dysesthésie laryngopharyngée <sup>c</sup> (durant ou dans les 2 heures suivant la perfusion)	Non applicable	Prolonger la perfusion de l'oxaliplatine à 6 heures au prochain traitement	Non applicable	

a. Toxicité toujours présente au début du prochain cycle.  
 b. Peut être provoquée par le froid.  
 c. Les benzodiazépines peuvent aussi être utilisées en prémédication.

**d. L'évolution :**

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 (.Cancer Treat Rev. juin 2008) [66] et même résultats trouvées par Cancer Treat Rev. déc. 2004.

**e. Facteurs de risque de la chronicité :**

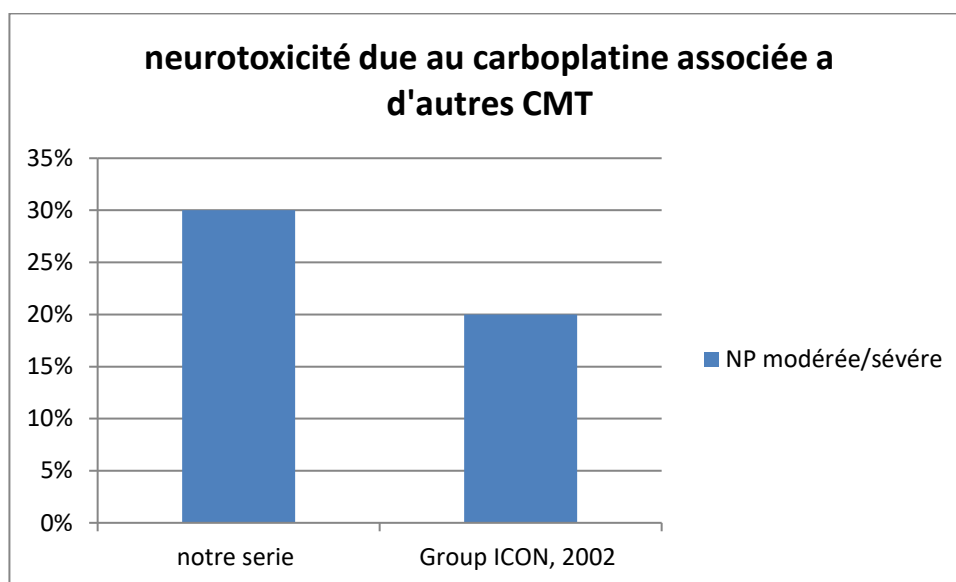
Selon. Cancer Treat Revue. juin 2008 une dose cumulée >850 mg/m<sup>2</sup> reste le facteur de risque principal de développement de CIPN chronique induite par l'oxaliplatine La présence d'une anémie, d'une hypoalbuminémie, d'une hypomagnésémie, d'une consommation d'alcool chez les patients avant le traitement, la durée de perfusion et l'existence d'une neuropathie préexistante sont autant de facteurs de risque de développement de CIPN chronique induite par l'oxaliplatine .

## 6. Les particularités de NPCI due au carboplatine :

Utilisé seul et à des doses conventionnelles, le carboplatine est responsable de CIPN modérées dans seulement 6% des cas. 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. 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 [67]

Plus important encore, lorsqu'il est utilisé en combinaison avec le paclitaxel, 20% des patients développent une neuropathie sensorielle modérée ou sévère [68].

Dans notre étude le carboplatine était utilisé en association avec le paclitaxel dans 80 % des cas, et il a provoqué une NPCI modérée à sévère dans 30 % des cas ce qui est proche des résultats de l'étude du groupe ICON 2002.



**Figure 27 :** la gravité de NPCI due au carboplatine associé à d'autres molécules

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. Le carboplatine à haute dose (1000–2750 mg/m<sup>2</sup>), 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 [69].

## 7. Les caractéristiques cliniques communes des différentes molécules neurotoxiques :

Les caractéristiques cliniques des formes les plus courantes de CIN sont résumées dans le tableau2.

**Tableau 8: Clinical findings in commonly used antineoplastic drugs**

Drug	Sensory	Motor	Reflexes	Autonomic
Platinum compounds Cisplatin	30^40% of patients. Distal predominant,	Normal	Reduced in proportion to	Rare
	symmetric, upper and lower limb loss of all modalities (large fiber greater than small fiber). May progress for several months after drug discontinued. Pain is common		sensory loss	
Carboplatin	10^20% of patients. Similar but less prominent than cisplatin. Pain is less common than with cisplatin	Normal	Similar to cisplatin	Rare
Oxaliplatin (acute)	80% of patients. Cold-induced dysesthesia in mouth, throat, and upper limbs	Cramps and/or muscle spasms in throat muscles	No changes	None
Oxaliplatin (chronic)	Similar to cisplatin	Normal	Similar to cisplatin	Rare

## **8. Caractéristiques électro physiologiques des NPCI :**

Dans notre étude les résultats objectivés par l'EMG : en général

- Une atteinte démyélinisante: ralentissement des VC, augmentation des latences distales.
- Atteinte axonale: diminution amplitude des potentiels.
- Atteinte des petites fibres ou atteinte ganglion spinal dorsal.

Par ailleurs, chez les patients traités avec de l'Oxaliplatine les mesures de la NCS montrent une baisse progressive de l'amplitude des potentiels sensitifs

Les caractéristiques électrophysiologiques des principales formes de CIN sont résumées dans le tableau 10. Bien qu'il existe des modèles communs d'anomalies électrophysiologiques, les changements électrophysiologiques peuvent être retardés par rapport à l'apparition des symptômes ou être absents chez les patients présentant une atteinte légère ou très distale. Les études de conduction nerveuse standard peuvent ne pas refléter une petite implication des fibres. La biopsie de la peau peut être utile pour détecter l'implication distale ou de petites fibres et commence à être utilisée dans les essais cliniques pour les CIN.

**Tableau 9 : Incidence-Reversibility-and-Electrophysiological-Findings-of-Common-****Antineoplastic**

Drug	Incidence	Reversibility	Nerve Conduction Abnormalities
Platinum compounds			
Cisplatin	28-100% (overall); + paclitaxel: 7-8% (severe)	Minimal	Prolonged sensory distal latencies and decreased sensory nerve conduction velocity
Carboplatin	6-42% (overall); + paclitaxel: 4-9% (severe)	Usually	
Oxaliplatin (acute)	85-95% (overall)	Slow	Acute neuropathy: hyperexcitability in motor nerves
Oxaliplatin (persistent/chronic)	FOLFOX: 10-18% (severe)		Cumulative neuropathy: decreased sensory nerve conduction velocity
Vinca alkaloids			
Vincristine, vinblastine	30-47% (overall)	Usually	Decreased motor and sensory nerve conduction velocities

Adapted from Chamberlain et al.<sup>18</sup> and Stubblefield et al.<sup>14</sup>

## **VII. La prévention et le traitement des NPCI:**

### **1. Traitement/Prévention des poly neuropathies chimio induites**

#### **a. Traitements symptomatiques**

La duloxétine est le traitement antalgique recommandé dans les douleurs des PNCI. Ce dernier a fait la preuve de son efficacité dans un large essai randomisé contre placebo [70]. Beaucoup d'autres traitements sont régulièrement évalués (Tableau 3) qu'il s'agisse de techniques de neurostimulation, d'analgésiques locaux [71], de techniques d'acupuncture, de régimes diététiques dont les résultats ne sont pas probants. Les différents essais réalisés sur des composés neuroprotecteurs ont eu des résultats mitigés, avec souvent des succès qui ont peu (ou pas) été validé lors d'essais randomisés du fait de la taille des populations de patients dans ces études. En pratique, les traitements antalgiques classiques des douleurs neuropathiques, les antidépresseurs et les antiépileptiques sont classiquement utilisés [72].

**Tableau 10 : Récents essais évaluant l'efficacité dans la prévention et le traitement de PNCI [73]**

	Intervention	Solidité des recommandations	Niveau de preuve	Référence
<b>Prévention</b>	Calcium/magnésium	Modérément contre	<b>A</b>	[130-132]
	Glutathion	Modérément contre	<b>A</b>	[133]
	Acetyl-L-carnitine pour les taxanes	Fortement contre	<b>A</b>	[134]
	Acetyl-L-carnitine pour sagopilone	Modérément contre	<b>A</b>	[135]
	Omega 3	Non concluant	<b>A</b>	[136]
	Acide alpha-ipoïque orale	Modérément contre	<b>A</b>	[137]
	Venlafaxine	Insuffisant	<b>A</b>	[138]
	Lafutidine	Insuffisant	<b>C</b>	[139]
<b>Traitement</b>	Duloxétine	Modérément pour	<b>A</b>	[126]
	Crèmes analgésiques	Non concluant	<b>A</b>	[127]

Niveau de preuve-A : preuve scientifique établie par des essais randomisés en double aveugle. B : présomption scientifique (essais comparatifs non randomisés, études de cohortes, etc...). C : études cas témoins/séries de cas.

**b. Prévention**

Différents agents ont été étudiés dans la prévention des PNCI. Il existe des résultats encourageants dans des études précliniques chez l'animal. L'administration conjointe de glutamate et d'un antioxydant (le resveratrol, l'acide alpha lipoic ou le coenzyme Q10), afin de limiter les dommages secondaires au stress oxydant induit par l'administration de sels de platines (Cisplatine), aurait un effet neuro-protecteur permettant la préservation de fonction chez le rat avec une évaluation comportementale, biochimique, électro physiologique [74]. D'autres antioxydants comme le sélénium ou le curcuma ont été évalués chez le rat avec un effet neuro-protecteur [75]. Il en est de même pour différents agents comme certains agonistes canabinoïdes (AM17-10 et delta9-THC) dans les neuropathies induites au Paclitaxel [76], et le tropizetron (un antagoniste des récepteurs 5HT-3) dans les neuropathies induites à la vincristine [77].

De nombreux essais cliniques évaluant l'efficacité de différents agents neuroprotecteurs ont été publiés, mais aucun n'a été confirmé par des essais contrôlés randomisés de grande taille, notamment avec le glutathion (GSH) ou l'acide lipoïque alpha (ALA). D'autres, de manière inattendue, auraient même un effet néfaste augmentant le taux de PNCI. C'est le cas d'un complément nutritionnel, l'acetyl-L-carnitine (ALC), à la dose de 3000mg/j contre placebo, dans le cancer du sein traité par chimiothérapie à base de Taxanes. Pour l'heure, aucun traitement n'est recommandé en prévention de la survenue de PNCI.

L'administration en perfusion de calcium et magnésium en prévention des neuropathies aiguës chimio induites à l'Oxaliplatine reste controversée. Une étude rapporte un effet paradoxal avec une moindre efficacité anti-tumorale de la chimiothérapie lors de l'administration conjointe de calcium et magnésium. Ces essais, arrêtés prématurément, restent d'interprétation difficile. En effet leurs résultats divergents, trois d'entre eux ne montrent pas de bénéfice sur la prévention de la PNCl [78], et l'un d'entre eux rapporte une diminution significative du nombre de neuropathie sensitive chronique chimio-induite grade 2 mesuré par le NCI-CTC ( $p=0,038$ ) et l'échelle spécifique de la neurotoxicité liée à l'Oxaliplatine évaluant la réversibilité de la neuropathie aiguë entre deux cures ( $p=0,018$ ). Ces résultats sont concordants avec les résultats d'une méta-analyse rétrospective suggérant le bénéfice de l'administration de perfusions de calcium et magnésium sans réduire l'efficacité de la chimiothérapie. Récemment un large essai randomisé en double aveugle incluant 353 patients traités pour un cancer du côlon ne permettait pas de diminuer significativement la survenue de neuropathie chimio-induite aiguë ou chronique à l'Oxaliplatine évaluée par différentes échelles classiquement utilisées; l'EO<sup>4</sup>TC QLQ, le CIPN20 et le NCI-CTC. De nouveaux essais évaluant l'efficacité de l'administration du Ca et du Mg en utilisant des échelles plus précises ou quantitatives à l'aide de l'électrophysiologie seraient souhaitables. Pour le moment la prescription de calcium et magnésium n'est pas couramment réalisée.

Dans un essai sur un effectif de petite taille, l'utilisation de la venlafaxine traitement antidépresseur utilisé couramment dans le traitement des douleurs neuropathiques *versus* placebo a montré une diminution significative de la neurotoxicité aiguë à l'Oxaliplatine (31 *versus* 5%,  $p=0,03$ ) et chronique avec moins de patients avec une toxicité grade 3 (0 *versus* 33%,  $p=0,03$  dans le bras venlafaxine).

Ces données méritent d'être confirmées dans de plus larges études. Actuellement la réduction des doses ou l'interruption de la chimiothérapie sont les moyens thérapeutiques les plus efficaces dans la prévention des polyneuropathies chimio-induites rendant compte du caractère dose dépendant des PNCl. Ces adaptations de protocoles de traitement ne sont pas bien codifiées, de bons moyens de quantification en suivi longitudinal de la neuropathie sont nécessaires pour adapter au mieux le traitement afin de déterminer « la dose minimale efficace » et limiter les effets indésirables notamment neurotoxiques.

# CONCLUSION

Les CIPN induites par les sels de platine, les taxanes, les alcaloïdes de la pervenche, le bortézomib, la thalidomide ..., sont un frein à leur utilisation. En effet, ces effets indésirables, les plus souvent dose-dépendants et dose-limitantes 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

# RESUMES

## Résumé

**TITRE** : Neuropathies périphériques chimio-induites.

**AUTEUR** : EL BNAOUI Mariam

**Rapporteur** : Pr. BAZINE Aziz

**Mots clés** : neuropathies périphériques, cancer, chimiothérapie.

Les neuropathies périphériques induites par les chimiothérapies sont fréquentes avec des caractéristiques spécifiques selon les produits de chimiothérapie. Outre leur impact sur la poursuite des traitements avec une perte de chance dans la réalisation optimale des protocoles de chimiothérapie, elles ont un effet délétère sur la qualité de vie chez les patients après cancer. Notre objectif à travers cette série est d'identifier les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de ces neuropathies périphériques chimio-induites.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur 19 cas de neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI), colligés au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 5 ans allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2015 au 31 décembre 2019. On a utilisé le NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) pour détecter et évaluer la NPCI.

Notre série comprenait 19 malades, 11 hommes et 8 femmes. La moyenne d'âge au moment de l'intervention était de 57,52 ans avec des extrêmes d'âge de 40 et 70 ans. La localisation du cancer la plus fréquente retrouvée dans notre série était le cancer colorectal chez 47, 36% des patients.

47% des patients avaient une NPCI grade 2, 31 % des patients avaient une NPCI grade 3 et 21 % des patients avaient une NPCI grade 1. 57 % des patients ont reçu de

l'oxaliplatine alors que 42 % des patients ont reçu des taxanes dont 31% étaient sous paclitaxel. 42% des patients avaient développé une NPCI après 4 cures.

Pour la prise en charge des NPCI, la réduction des doses a été préconisée chez 40% des patients sous oxaliplatine et 40% aussi sous taxanes. 32% des patients sous oxaliplatine et 60% sous taxanes ont nécessité un arrêt définitif de la drogue de chimiothérapie responsable de la NPCI. Plusieurs traitements symptomatiques ont été utilisés à bases d'analgiques, d'antidépresseurs et d'antiépileptiques.

Dans notre étude, on a noté une persistance de la NPCI dans 91% des cas , et une disparition dans seulement 9% des cas .

## **Abstract**

**TITLE:** Chemotherapy-induced peripheral neuropathies.

**AUTHOR:** EL BNAOUI Mariam

**Rapporteur :** Pr. BAZINE Aziz

**Key words:** peripheral neuropathies, cancer, chemotherapy.

Peripheral neuropathies induced by chemotherapy are frequent with specific characteristics depending on the chemotherapy products. In addition to their impact on the continuation of treatment with a loss of chance in the optimal realization of the chemotherapy protocols, they have a deleterious effect on the quality of life in patients after cancer. Our objective through this series is to identify the main epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary characteristics of these chemo-induced peripheral neuropathies.

This work is a retrospective study of 19 cases of chemo-induced peripheral neuropathy (CIPN), collected in the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes over a 5-year period from January 1, 2015 to December 31, 2019. The NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) was used to detect and evaluate NPCI.

Our series included 19 patients, 11 men and 8 women. The average age at the time of surgery was 57.52 years with extremes of 40 and 70 years. The most frequent cancer location found in our series was colorectal cancer in 47, 36% of patients.

47% of the patients had grade 2 NPCI, 31% of the patients had grade 3 NPCI and 21% of the patients had grade 1 NPCI. 57% of the patients received oxaliplatin while 42% of the patients received taxanes of which 31% were on paclitaxel. 42% of patients had developed NPCI after 4 courses.

For the management of NPCI, dose reduction was recommended in 40% of patients on oxaliplatin and 40% on taxanes. 32% of patients on oxaliplatin and 60% on taxanes required permanent discontinuation of the chemotherapy drug responsible for CINP. Several symptomatic treatments were used based on analgesics, antidepressants and antiepileptics.

In our study, NPCI persisted in 91% of cases and disappeared in only 9% of cases.

## ملخص

**العنوان:** اعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن العلاج الكيميائي.

**المؤلف:** البناوي مريم

**المقرر:** الأستاذة بازين عزيز

**الكلمات المفتاحية:** اعتلال الأعصاب المحيطية ، السرطان ، العلاج الكيميائي.

اعتلالات الأعصاب الطرفية التي يسببها العلاج الكيميائي متكررة ولها خصائص محددة اعتمادًا على منتجات العلاج الكيميائي. بالإضافة إلى تأثيرها على استمرار العلاج مع فقدان الفرصة في التطبيق الأمثل لبروتوكولات العلاج الكيميائي ، فإنها لها تأثير ضار على نوعية الحياة لدى المرضى بعد السرطان. هدفنا من خلال هذه السلسلة هو تحديد الخصائص الوبائية والسريرية والعلاجية والتطورية الرئيسية لهذه الاعتلالات العصبية المحيطية التي يسببها العلاج الكيميائي.

هذا العمل عبارة عن دراسة بأثر رجعي لـ 19 حالة من حالات الاعتلال العصبي المحيطي الناجم عن العلاج الكيميائي (CIPN) ، والتي تم جمعها في قسم الأورام الطبية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس على مدى 5 سنوات من 1 يناير 2015 إلى 31 ديسمبر 2019. تم استخدام NCI-CTCAE (المعهد الوطني للسرطان - معايير المصطلحات العامة للأحداث السلبية) لاكتشاف وتقييم NPCI.

تضمنت سلسلتنا 19 مريضًا و 11 رجلاً و 8 نساء. كان متوسط العمر وقت الجراحة 57.52 سنة بعد أقصى 40 و 70 سنة. كان أكثر مواقع السرطان شيوعًا في سلسلتنا هو سرطان القولون والمستقيم لدى 47 ، 36٪ من المرضى.

47 ٪ من المرضى لديهم الدرجة 2 من NPCI ، و 31 ٪ من المرضى لديهم الدرجة 3 من NPCI و 21 ٪ من المرضى لديهم الدرجة الأولى من NPCI. تلقى 57٪ من المرضى أوكسالبيلاتين بينما تلقى 42٪ من المرضى تاكسانات منها 31٪ كانوا يتناولون باكليتاكسيل. 42٪ من المرضى طوروا NPCI بعد 4 دورات.

لإدارة NPCI ، تمت التوصية بتخفيض الجرعة في 40% من المرضى الذين تناولوا oxaliplatin و 40% على التاكسانات. 32% من المرضى الذين تناولوا أوكسالبيلاتين و 60% على التاكسانات احتاجوا إلى وقف دائم لعقار العلاج الكيميائي المسؤول عن CINP. تم استخدام عدة علاجات للأعراض تعتمد على المسكنات ومضادات الاكتئاب ومضادات الصرع.

في دراستنا ، استمرت NPCI في 91% من الحالات واختفت في 9% فقط من الحالات.

# BIBLIOGRAPHIE

- 
- [1]. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, et al. 2014. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 155(12):2461-7
- [2]. 164. Tortora GJ., Grabowski SR. 2002. Principes d'anatomie et de physiologie. 102 pp.
- [3]. Cambier J. 2012. Neurologie --- Livres --- 2012
- [4]. Wavreille. 2010. Anatomie, histologie et physiologie du nerf périphérique. <http://www.em-consulte.com/article/261411/anatomie-histologie-et-physiologie-dun-nerf-periph>
- [5]. Cesaro P. 1993. Neuroanatomie fonctionnelle: de la cellule aux comportements. Le neurone, Volume 1. 272 pp
- [6]. Dick PJ, Thomas PK, Griffit JW, Low PA PJ. 1993. Peripheral Neuropathy. Philadelphia. <https://fr.scribd.com/doc/243563627/Peripheral-Neuropathy-2005-Dyck-pdf>
- [7]. Dick PJ, Thomas PK, Griffit JW, Low PA PJ. 1993. Peripheral Neuropathy. Philadelphia. <https://fr.scribd.com/doc/243563627/Peripheral-Neuropathy-2005-Dyck-pdf>
- [8]. Waxman SG, Kocsis JD. 1995. The Axon: Structure, Function, and Pathophysiology. 692 pp.
- [9]. Han Y, Smith MT. 2013. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (cipn). *Front. Pharmacol.* 4(December):156 Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: globocan 2008. *Int. J. Cancer.* 127(12):2893-2917
- [10]. INCa. 2010. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. *Oncologie.* 12(11- 12):687-708
-

- [11]. Argyriou A a, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag. Res.* 6:135-47
- [12]. Cavaletti G, Fabbrica D, Minoia C, Frattola L, Tredici G. 1998. Carboplatin toxic effects on the peripheral nervous system of the rat. *Ann. Oncol.* 9(4):443-47
- [13]. Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F, Lersch C. 2000. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated na(+) channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 406(1):25-32
- [14]. Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lapied B, Pelhate M, Gamelin E. 2001. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J. Neurophysiol.* 85(5):2293-97
- [15]. Boogerd W, ten Bokkel Huinink WW, Dalesio O, Hoppenbrouwers WJ, van der Sande JJ. 1990. Cisplatin induced neuropathy: central, peripheral and autonomic nerve involvement. *J. Neurooncol.* 9(3):255-63
- [16]. Earl HM, Connolly S, Latoufis C, Eagle K, Ash CM, et al. 1998. Long-term neurotoxicity of chemotherapy in adolescents and young adults treated for bone and soft tissue sarcomas. *Sarcoma.* 2(2):97-105
- [17]. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, Furman RE. 1988. Cisplatin neuropathy. risk factors, prognosis, and protection by wr-2721. *Cancer.* 61(11):2192-95
- [18]. van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, van Houwelingen C, Neijt JP. 1990. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer.* 66(8):1697-1702

- [19]. Argyriou A a, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag. Res.* 6:135-47
- [20]. Antonacopoulou AG, Argyriou AA, Scopa CD, Kottorou A, Kominea A, et al. 2010. Integrin beta-3 I33p: a new insight into the pathogenesis of chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy? *Eur. J. Neurol.* 17(7):963-68
- [21]. Gurney H, Crowther D, Anderson H, Murphy D, Prendiville J, et al. 1990. Five year follow-up and dose delivery analysis of cisplatin, iproplatin or carboplatin in combination with cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. *Ann. Oncol.* 1(6):427-33
- [22]. van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, van Houwelingen C, Neijt JP. 1990. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer.* 66(8):1697-1702
- [23]. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Chroni E. 2007. The usefulness of nerve conduction studies in objectively assessing oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Oncologist.* 12(11):1371-72; author reply 1372-73
- [24]. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, et al. 2007. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncol.* 46(8):1131-37
- [25]. Cavaletti G, Marzorati L, Bogliun G, Colombo N, Marzola M, et al. 1992. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity is dependent on total-dose intensity and single-dose intensity. *Cancer.* 69(1):203-7

- [26]. Verstappen CCP, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, et al. 2005. Doserelated vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology*. 64(6):1076-77
- [27]. Argyriou A a, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag. Res.* 6:135-47
- [28]. Pace A, Bove L, Nisticò C, Ranuzzi M, Innocenti P, et al. 1996. Vinorelbine neurotoxicity: clinical and neurophysiological findings in 23 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 61(4):409-11
- [29]. DeAngelis LM, Gnecco C, Taylor L, Warrell RP. 1991. Evolution of neuropathy and myopathy during intensive vincristine/corticosteroid chemotherapy for non-hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 67(9):2241-46
- [30]. Windebank AJ, Grisold W. 2008. Chemotherapy-induced neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 13(1):27-46
- [31]. Jin HW, Flatters SJL, Xiao WH, Mulhern HL, Bennett GJ. 2008. Prevention of paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy by acetyl-L-carnitine: effects on axonal mitochondria, sensory nerve fiber terminal arbors, and cutaneous langerhans cells. *Exp. Neurol.* 210(1):229-37
- [32]. Shemesh OA, Spira ME. 2010. Paclitaxel induces axonal microtubules polar reconfiguration and impaired organelle transport: implications for the pathogenesis of paclitaxel-induced polyneuropathy. *Acta Neuropathol.* 119(2):235-48
- [33]. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. 2008. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 66(3):218-28

- [34]. Argyriou A a, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag. Res.* 6:135-47
- [35]. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, et al. 2010. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Treat. Rev.* 36(1):69-74
- [36]. Windebank AJ, Grisold W. 2008. Chemotherapy-induced neuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 13(1):27-46
- [37]. Argyriou A a, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag. Res.* 6:135-47
- [38]. Bruna J, Udina E, Alé A, Vilches JJ, Vynckier A, et al. 2010. Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. *Exp. Neurol.* 223(2):599-608
- [39]. Meregalli C, Canta A, Carozzi VA, Chiorazzi A, Oggioni N, et al. 2010. Bortezomib-induced painful neuropathy in rats: a behavioral, neurophysiological and pathological study in rats. *Eur. J. Pain.* 14(4):343-50
- [40]. Bruna J, Udina E, Alé A, Vilches JJ, Vynckier A, et al. 2010. Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. *Exp. Neurol.* 223(2):599-608
- [41]. Meregalli C, Canta A, Carozzi VA, Chiorazzi A, Oggioni N, et al. 2010. Bortezomib-induced painful neuropathy in rats: a behavioral, neurophysiological and pathological study in rats. *Eur. J. Pain.* 14(4):343-50
- [42]. l'université paris saclay 2017 <http://www.theses.fr/2017SACLS060>

- [43]. Camille TAFANI ,SUIVI LONGITUDINAL ET DETECTION PRECOCE DES POLYNEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES (PNCI) EVALUEES PAR LE SCORE CLINIQUE TNSc
- [44]. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, et al. 2010. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer. Drugs.* 21(9):877-81
- [45]. Ramanathan RK, Rothenberg ML, de Gramont A, Tournigand C, Goldberg RM, et al. 2010. Incidence and evolution of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy in diabetic patients with colorectal cancer: a pooled analysis of three phase iii studies. *Ann. Oncol.* 21(4):754-58
- [46]. Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review and Delphi survey J . Matt McCrary <sup>1</sup> & David Goldstein <sup>1</sup> & Frances Boyle <sup>2</sup> & Keith Cox <sup>3</sup> & Peter Grimison<sup>2,4</sup> & Matthew C. Kiernan<sup>5</sup> & Arun V. Krishnan <sup>1</sup> & Craig R. Lewis <sup>1</sup> & Kate Webber<sup>1</sup> & Sally Baron-Hay<sup>6</sup> & Lisa Horvath <sup>2,4,7</sup> & Susanna B. Park<sup>1,5</sup> & On behalf of the IN FOCUS Delphi working party
- [47]. haryani .al Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tools: A Systematic Review
- [48]. camille tafani faculté de medecine de CRETEIL 2016 (SUIVI LONGITUDINAL ET DETECTION PRECOCE DES POLYNEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES (PNCI) EVALUEES PAR LE SCORE CLINIQUE TNSc)
- [49]. camille tafani faculté de medecine de CRETEIL 2016 (SUIVI LONGITUDINAL ET DETECTION PRECOCE DES POLYNEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES (PNCI) EVALUEES PAR LE SCORE CLINIQUE TNSc)

- 
- [50]. Hilkens et al., 1997 Characteristics of Chemotherapy-induced Neuropathy).
- [51]. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey par l'institut du cancer en Netherlands 2014
- [52]. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey par l'institut du cancer en Netherlands 2014
- [53]. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey par l'institut du cancer en Netherlands 2014
- [54]. Taxane-induced peripheral sensorial neuropathy in cancer patients is associated with duration of diabetes mellitus: a single-center retrospective study
- [55]. Emerging Trends in Understanding Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Jérémy Ferrier & Vanessa Pereira & Jérôme Busserolles & Nicolas Authier & David Balayssac
- [56]. Impact of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy on Treatment Delivery in Nonmetastatic Breast Cancer journal of oncology practice 2013
- [57]. Hilkens et al., 1997 Characteristics of Chemotherapy-induced Neuropathy).
- [58]. camille tafani faculté de medecine de CRETEIL 2016 (SUIVI LONGITUDINAL ET DETECTION PRECOCE DES POLYNEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES (PNCI) EVALUEES PAR LE SCORE CLINIQUE TNSc)
- [59]. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures
- [60]. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis
- [61]. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey par l'institut du cancer en Netherlands 2014

- [62]. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Frederick H. Hausheera , Richard L. Schilskyb , Stacey Baina , Elmer J. Berghorna , and Frank Liebermanc
- [63]. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Frederick H. Hausheera , Richard L. Schilskyb , Stacey Baina , Elmer J. Berghorna , and Frank Liebermanc
- [64]. Cassidy J, Misset JL: Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management. *Semin Oncol* 29:11-20, 2002 (suppl 15)
- [65]. A. G. Dimitrov and N. A. Dimitrova, A possible link of oxaliplatin-induced neuropathy with potassium channel deficit, *Muscle Nerve*. mars, vol.45, issue.3, pp.403-414, 2012.
- [66]. (.Cancer Treat Rev. juin 2008 ) A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage  
Andreas A Argyriou<sup>1</sup>, Panagiotis Polychronopoulos, Gregoris Iconomou, Elisabeth Chroni, Haralabos P Kalofonos
- [67]. Clinical Translational Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst 109 Mex. févr 2010)
- [68]. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy Stefan Quasthoff & Hans Peter Hartung
- [69]. neuropathy peripheral chemo-induced . *Journal of Neurology* . déc 2005
- [70]. 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* 2013;309:1359-67.

- [71]. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, Ryan JL, Kirshner JJ, Flynn PJ, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study 126 of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer* 2014
- [72]. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'Étude et de Traitement de la douleur. *Douleurs Eval - Diagnostic - Trait* 2010;11:3-21.
- [73]. Saad M, Tafani C, Psimaras D, Ricard D. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult. *Curr Opin Oncol* 2014;26:634-41
- [74]. Bhadri N, Sanji T, Madakasira Guggilla H, Razdan R. Amelioration of behavioural, biochemical, and neurophysiological deficits by combination of monosodium glutamate with resveratrol/alpha-lipoic acid/coenzyme Q10 in rat model of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:565813
- [75]. Selenium partially prevents cisplatin-induced neurotoxicity: a preliminary study
- [76]. Deng L, Guindon J, Cornett BL, Makriyannis A, Mackie K, Hohmann AG. Chronic cannabinoid CB2 activation reverses paclitaxel neuropathy without tolerance or CB1-dependent withdrawal. Elsevier; 2014.
- [77]. Barzegar-Fallah A, Alimoradi H, Mehrzadi S, Barzegar-Fallah N, Zendedel A, Abbasi A, et al. The neuroprotective effect of tropisetron on vincristine-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2014;41:1-8

[78]. Jw A, Chaudhry V, Cavaletti G, Rc D. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds ( Review ) 2014

