



Détection précoce et quantification objective par mesures chronoampérometriques de l'atteinte neurologique périphérique chez des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique

Mehdi Saad

► To cite this version:

Mehdi Saad. Détection précoce et quantification objective par mesures chronoampérometriques de l'atteinte neurologique périphérique chez des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS060 . tel-01503648

HAL Id: tel-01503648

<https://theses.hal.science/tel-01503648>

Submitted on 7 Apr 2017

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

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

NNT : 2017SACLS060

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 570
EDSP Santé publique

Spécialité de doctorat : Santé publique - Recherche clinique

Par

Mehdi Saad

Détection précoce et quantification objective par mesures chronoampérométriques de l'atteinte neurologique périphérique chez des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 27 Mars 2017.

Composition du Jury :

Monsieur Jean-Yves Delattre	Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Président
Madame Claudine Berr	Directeur de recherche, Inserm U1061	Rapporteur
Monsieur Jean-Philippe Camdessanché	Professeur, Service Neurologie C.H.U. Saint-Étienne	Rapporteur
Monsieur Emmanuel Fournier	Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Examineur
Monsieur Yann Mikaeloff	Professeur, Université Paris-Sud	Examineur
Monsieur Damien Ricard	Professeur, UMR 8257 COGNAC-G, CNRS/SSA	Directeur de thèse
Monsieur Jean-Henri Calvet	Docteur, Directeur Médical, Impeto Medical	Codirecteur de thèse

NNT : 2017SACLS060

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 570
EDSP Santé publique

Spécialité de doctorat : Santé publique - Recherche clinique

Par

Mehdi Saad

Détection précoce et quantification objective par mesures chronoampérométriques de
l'atteinte neurologique périphérique chez des patients recevant une chimiothérapie
neurotoxique

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 27 Mars 2017.

Composition du Jury :

Monsieur Jean-Yves Delattre	Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Président
Madame Claudine Berr	Directeur de recherche, Inserm U1061	Rapporteur
Monsieur Jean-Philippe Camdessanché	Professeur, Service Neurologie C.H.U. Saint-Étienne	Rapporteur
Monsieur Emmanuel Fournier	Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Examineur
Monsieur Yann Mikaeloff	Professeur, Université Paris-Sud	Examineur
Monsieur Damien Ricard	Professeur, UMR 8257 COGNAC-G, CNRS/SSA	Directeur de Thèse
Monsieur Jean-Henri Calvet	Docteur, Directeur Médical, Impeto Medical	Codirecteur de Thèse

Titre : Détection précoce et quantification objective par mesures chronoampérométriques de l'atteinte neurologique périphérique chez des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique

Mots clés : Neuropathie périphérique, fonction sudorale, neuropathie autonome, évaluation de l'atteinte des fibres nerveuses

Introduction : La chimiothérapie cytotoxique constitue une modalité thérapeutique de nombreux cancers. L'amélioration de la durée de survie des patients a fait apparaître des complications de ces traitements notamment sur le nerf périphérique. Il s'agit d'une complication fréquente et potentiellement sévère qui peut avoir un impact durable. Pourtant, bien que les chimiothérapies neurotoxiques soient connues, il n'existe pas de données précises permettant de prédire la tolérance individuelle. La détection précoce des polyneuropathies chimio-induites (PNCI) est donc capitale pour l'évaluation des facteurs favorisants. L'utilisation du TNSc (Total Neuropathy Score clinical version) et le Sudoscan® peut notamment permettre la détection de ces PNCI. Le TNSc est un score composite évaluant les petites et grosses fibres nerveuses et a été validé pour déterminer la sévérité des PNCI. Selon le traitement, l'atteinte concerne les grosses fibres myélinisées ou les fibres fines amyéliniques (FFA). L'examen des grosses fibres est bien standardisé au moyen de l'EMG. Cependant, il n'en est pas de même pour le diagnostic d'atteinte des FFA. Le Sudoscan® mesure la conductance cutanée (mesure chronoampérométrique) après une exposition à un courant continu inférieur à 100µA/6V et permet d'apprécier la fonction sudomotrice. Des études dans le diabète ont montré que la fonction sudomotrice est directement liée à l'état des FFA, car ces fibres contrôlent les glandes sudoripares. Le Sudoscan® pourrait donc être utilisé pour la détection de PNCI.

Objectifs : i) Evaluer l'incidence des PNCI par le TNSc selon la dose et évaluer l'atteinte des FFA chez des patients au cours de traitement par Sels de platines ou Taxanes ou Alcaloïdes de pervenche; ii) étudier l'évolution dans le temps des PNCI par le TNSc et par Sudoscan® au cours de la chimiothérapie et à distance de son arrêt; iii) caractériser des facteurs de risque de PNCI; iv) comparer les TNSc et mesures chronoampérométriques selon les traitements reçus v) évaluer l'intérêt des conductances par rapport au TNSc.

Résultats : Une attention particulière a été portée aux patients sous Oxaliplatine (n=65) et Taxanes (n=28). Nous avons retrouvé une augmentation du TNSc chez tous les patients sous chimiothérapie neurotoxique. Pendant le suivi, 57% des patients sous Oxaliplatine et 58% des patients sous Taxanes atteignaient un TNSc correspondant à une neuropathie clinique. Aucune différence du TNSc (pendant le suivi) entre les patients symptomatiques et asymptomatiques n'a été observée à distance de traitement par Oxaliplatine (≥ 4 mois). De même, on ne retrouvait pas de différences du TNSc (pendant le suivi) entre les patients symptomatiques et asymptomatiques à distance de traitement par Taxanes. D'autre part, l'étude des conductances n'a pas révélé d'évolution en fonction de la dose reçue pour les patients sous Oxaliplatine. En revanche, chez les patients sous Taxanes on retrouvait des différences significatives des conductances en fonction des doses reçues. La mesure la plus basse des pieds pendant le suivi est observée en moyenne 23 jours avant que le TNSc le plus élevé ne soit atteint ($p=0,03$). On ne retrouve pas de différences des conductances pendant le suivi entre les patients symptomatiques et asymptomatiques à distance de traitement par Oxaliplatine. Toutefois, les patients symptomatiques à distance de traitement par Taxanes avaient des conductances des pieds plus basses que les patients asymptomatiques à distance ($p=0,004$). Le TNSc est plus élevé selon la dose reçue au cours du suivi chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques. Les conductances des mains et des pieds des patients diabétiques étaient significativement plus basses ($p=0,003$) chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que les mesures chronoampérométriques permettent de détecter et quantifier l'atteinte des FFA chez les patients recevant des Taxanes.

Title: Early detection and objective quantification by chronoamperometric measurement of peripheral neurologic impairment in patients receiving neurotoxic chemotherapy

Keywords: chemotherapy-induced peripheral neuropathy, sudomotor function, autonomic neuropathy, nerve fiber impairment assessment

Introduction: Cytotoxic chemotherapy is a treatment modality for many cancers. The improved survival time of patients showed some complications of these cytotoxic treatments including chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). This is a common and potentially severe complication that can have a lasting impact on the quality of life. Although neurotoxic chemotherapies are known, there is no accurate data to predict individual tolerance. Early detection of CIPN is therefore essential to assess the contributing factors. To this end, the use of the TNSc (Total Neuropathy Score clinical view) and the Sudoscan® can improve the detection CIPN.

Indeed, the TNSc (Total Neuropathy Score clinical view), a composite score assessing small and large nerve fibers, has been validated to evaluate the severity of CIPN. The nerve impairment concerns the large myelinated fibers or small fibers, depending on the treatment. The objective assessment of large fibers is standardized by means of the EMG (Electromyography), but it is not the same for the diagnosis of the small fibers impairment.

On the other hand, the Sudoscan® measures skin conductance (chronoamperometric measurement) after exposure to a direct current of less than 100µA and 6V, and can assess the sudomotor function. Interestingly, studies in diabetes have shown that sudomotor function is directly related to the status of the small fibers that control the sweat glands. The Sudoscan® could thus be used for the detection of CIPN.

Objectives: i) to evaluate the impact, depending on the dose received of chemotherapy, of CIPN by TNSc and assess the impairment of small fibers in patients during treatment with Platinum compounds or Taxanes or vinca alkaloids; ii) to study the evolution of the peripheral neurologic impairment by TNSc and skin conductance measurements during chemotherapy and after the end of the treatment; iii) to characterize risk factors for CIPN; iv) to assess the usefulness of conductance measurements compared to TNSc.

Results: A particular attention has been given to patients treated with Oxaliplatin (n= 65) and Taxanes (n= 28), known to damage small fibers. We found an increased TNSc in all patients receiving neurotoxic chemotherapy. During follow-up, 57% of patients receiving Oxaliplatin and 58% of patients receiving Taxanes reach a TNSc corresponding to a clinical neuropathy. However, there was no difference of TNSc during the follow-up between symptomatic and asymptomatic patients, 4 months after the end of the treatment by Oxaliplatin. Similarly, we did not find differences of TNSc during the follow-up between symptomatic and asymptomatic patients, 4 months after the end of the treatment by Taxanes. Regarding conductance values, we didn't observe changes depending on the dose received for patients treated by Oxaliplatin. However, in patients receiving Taxanes we found significant differences, based on the cumulative dose, for the hands and feet. Indeed, the lowest measure of the feet during the tracking is observed within an average of 23 days before the TNSc reached its highest value ($p = 0.03$). We didn't find differences in conductance values during follow-up among symptomatic and asymptomatic patients 4 months after the end of their treatment. However, 4 months after the end of the chemotherapy, symptomatic patients treated with Taxanes had feet conductance values lower than asymptomatic patients ($p = 0.004$). The TNSc was higher in diabetic patients than in non-diabetic patients depending on the dose received during the follow-up. During the follow-up, the conductance values of the hands and feet were significantly lower ($p = 0.003$) for these patients than in nondiabetic ones.

Conclusion: These results suggest that the chronoamperometric measurements can be useful in the detection and quantification of small fibers impairment in patients receiving Taxanes.

LISTE DES PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Articles publiés

SAAD, Mehdi, TAFANI, Camille, PSIMARAS, Dimitri, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult. *Current opinion in oncology*, 2014, vol. 26, no 6, p. 634-641.

(Revue concernant les neuropathies périphériques chimio-induites)

SAAD, Mehdi, PSIMARAS, Dimitri, TAFANI, Camille, et al. Quick, non-invasive and quantitative assessment of small fiber neuropathy in patients receiving chemotherapy. *Journal of neuro-oncology*, 2016, p. 1-8.

(Article présentant les résultats de données recueillis chez des patients traités par chimiothérapies neurotoxiques (Patients naïfs de chimiothérapies ou non))

Articles soumis

M. SAAD, C. Tafani, JM tigaoud, M. Sallansonnet-Froment, Goldwasser, D. Psimaras, D. Ricard. Dose dependent alteration of hands and Feet Electrochemical Skin Conductance measurements in patients receiving Taxanes. (*Annals of Oncology*)

(Article ne présentant que les résultats de patients naïfs de chimiothérapies recevant un traitement par Oxaliplatine ou Taxanes).

Communications

Communications orales

- Congrès “European Association of Neuro-Oncology”, 9-12 Octobre 2014, Turin.
(Présentée par le doctorant)
- Congrès “Société Française de Neurologie”, 16-17 Janvier 2015, Paris. (Présentée par le Pr. Damien Ricard)
- Congrès “Association des Neuro-Oncologues d’expressions française”, 19-20 Juin 2015, Amiens. (Présentée par le doctorant)

Communications affichées

- Poster Congrès “Society of Neuro-Oncology”, 13-16 Novembre 2014, Miami, Floride.
(Présenté par le Directeur Medical d’Impeto Medical)
- Poster Congrès “Peripheral Nerve Society”, Quebec City, Quebec, Canada
28 Juin - 2 Juillet 2015. (Présenté par le Directeur Medical d’Impeto Medical)
- Poster Congrès “Société Française du Cancer”, 22-24 juin 2015, Paris. (Présentée par le doctorant)
- Poster Congrès “Neuroscience meeting”, Université Paris Descartes, Paris, France 18
Décembre 2014. (Présentée par le doctorant)

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements les plus sincères à tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail de recherche et aux membres du jury ici présents.

Mes vifs remerciements vont à **Damien Ricard** qui fut pour moi un directeur de thèse attentif et disponible et dont la compétence, la rigueur scientifique et les qualités humaines m'ont beaucoup appris. Je lui dois aussi une reconnaissance particulière pour sa présence dans mes moments de doute et d'incertitude.

Je tiens aussi à remercier **Jean-Henri Calvet** pour son investissement dans la codirection de mes travaux.

Mes sincères remerciements vont aussi à **Philippe Brunswick** pour m'avoir permis d'entreprendre ce travail.

Je remercie également **Pierre-Paul Vidal** qui m'a accueilli dans son laboratoire où j'ai pu mener à bien mes recherches.

Je dois une reconnaissance particulière à **Jean Bouyer** que je remercie pour avoir accepté mon inscription à l'Ecole doctorale de Santé Publique.

Je dis merci du fond du cœur à **Camille Tafani** pour sa gentillesse intrinsèque, ses précieux conseils et la solidarité et l'entraide qui se sont installées entre nous. Un grand merci!

Mes remerciements les plus sincères aux membres du Jury qui me font l'honneur de juger mon travail.

Que **Jean- Yves Delattre** trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de présider le jury et essentiellement pour m'avoir favorisé l'accès à ces recherches dont je vois l'aboutissement aujourd'hui.

Que **Claudine Berr** et **Jean-Philippe Camdessanché** qui ont accepté d'être les rapporteurs de thèse avec tout ce que cela implique d'investissement de temps et d'attention, croient en ma gratitude et mon profond respect.

Mes remerciements s'adressent également à **Yann Mikaeloff** et **Emmanuel Fournier** pour leur participation à l'évaluation de mon travail.

L'expression de ma sincère et profonde reconnaissance va aussi aux membres du service de neurologie de l'hôpital Val-de-Grâce, aux membres du service de cancérologie de l'hôpital Cochin et aux membres de COGNAC-G. Merci à tous.

Je remercie mes ami(e)s pour leur soutien et leur présence pendant toutes ces années.

Je dédie ce travail à mes parents pour leur amour incommensurable, à mes sœurs, à Sami Blidi et à Jérémy Gilbert.

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX	13
1. INTRODUCTION	14
1.1 PHYSIO-ANATOMIE DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE	15
1.1.1. Anatomie	15
1.1.2. Physiologie	17
1.2 LES CHIMIOETHERAPIES NEUROTOXIQUES	21
1.2.1. Epidémiologie des indications des chimiothérapies neurotoxiques.....	21
1.2.2 Indication des chimiothérapies neurotoxiques	22
1.2.3 Physiopathologie des neuropathies chimio-induites	23
1.3 DIFFERENTS TYPES DE NEUROPATHIES SELON LA CHIMIOETHERAPIE REÇUE	25
1.3.1. Sels de platines (Oxaliplatine, Cisplatine, Carboplatine)	25
1.3.2. Vinca alcaloïdes (Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine).....	30
1.3.3. Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)	32
1.3.4. Epothilones	34
1.3.5. Bortezomib.....	35
1.4. IMPORTANCE DES POLYNEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES.....	38
1.5 TRAITEMENT/PREVENTION DES POLY NEUROPATHIES CHIMIO INDUITES	39
1.5.1. Traitements symptomatiques.....	39
1.5.2. Prévention.....	40
1.6. DETECTION DES POLYNEUROPATHIES ET DE L'ETAT PRE-MORBIDE DES NERFS PERIPHERIQUES SOUS CHIMIOETHERAPIE.	42
1.6.1. Questionnaires	42
1.6.2. Examen clinique	44
1.6.3. Score composite	44
1.6.4. Test neurophysiologique et autres méthodes de détection.....	45
1.7 SUDOSCAN®	48
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE:	50
2.1 PRIMAIRE	50
2.2 SECONDAIRES.....	50
3. MATERIEL ET METHODE :	51
3.1. PATIENTS.....	51
3.1.1 Critères d'inclusion.....	52
3.1.2 Critères de non-inclusion.....	52
3.2 A L'INCLUSION.....	53
3.2.1. Recueil des données cliniques.....	53
3.2.2. Evaluation par TNSc.....	53
3.2.3. Evaluation par mesures chronoampérométriques	54
3.3. LE SUIVI AU COURS DE LA CHIMIOETHERAPIE.....	54
3.4. LE SUIVI A DISTANCE DE LA CHIMIOETHERAPIE (AU-DELA DE 4 MOIS)	55
3.5. ESTIMATION DES INTERVALLES DE DOSES CUMULEES DE CHIMIOETHERAPIE	55
3.6. SCHEMA RECAPITULATIF DU PROTOCOLE DE L'ETUDE.....	56
3.7 CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES.....	57
3.8 DIFFICULTES RENCONTREES.....	57
3.9 ANALYSE STATISTIQUE	58
4. RESULTATS	59

4.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION	59
4.1.1 Répartition en âge et sexe	61
4.1.2 Facteurs confondant: Consommation d'alcool et diabète.....	62
4.2 ANALYSE DES RESULTATS CHEZ LES PATIENTS SOUS OXALIPLATINE	65
4.2.1 Caractéristiques des patients sous Oxaliplatine	65
4.2.2 Evolution du TNSc et des conductances des mains et des pieds en fonction de la dose cumulée.....	66
4.2.3 Etude de la phase préclinique de l'atteinte neurologique par TNSc et conductances chronoampérométriques sous Oxaliplatine.....	69
4.2.4 Description épidémiologique du taux de PNCI (TNSc ≥ 6) et taux de patients symptomatiques sous Oxaliplatine.....	73
4.2.5 Recherche de valeurs prédictive de TNSc et de mesures de conductances chez les patients évalués à distance de traitement par Oxaliplatine.....	75
4.2.6 Intérêt des mesures de conductances par rapport au TNSc chez les patients traités par Oxaliplatine.....	77
4.2.7 Mise en évidence de l'effet de facteurs confondant : consommation d'alcool et diabète ...	79
4.3 ANALYSE DES RESULTATS CHEZ LES PATIENTS SOUS TAXANES	83
4.3.1 Caractéristiques des patients sous Taxanes	83
4.3.2 Evolution des conductances des mains et des pieds en fonction de la dose cumulée	84
4.3.3 Etude de la phase préclinique de l'atteinte neurologique par TNSc et conductances chronoampérométriques sous Taxanes	87
4.3.4 Description épidémiologique du taux de PNCI (TNSc ≥ 6) et taux de patients symptomatiques sous Taxanes	91
4.3.5 Recherche de valeurs prédictive de TNSc et de mesures de conductances chez les patients évalués à distance de traitement par Taxanes	93
4.3.6 Intérêt des mesures de conductances par rapport au TNSc chez les patients traités par Taxanes	95
4.3.7 Mise en évidence de l'effet de facteurs confondant : consommation d'alcool et diabète ...	98
4.4 COMPARAISON OXALIPLATINE – TAXANES.....	102
4.4.1 Comparaison de l'évolution du TNSc et des conductances entre patients sous Oxaliplatine et sous Taxanes.....	102
4.4.2 Intérêt des mesures de conductances chez les patients sous Taxanes par rapport aux patients sous Oxaliplatine.....	104
5. DISCUSSION.....	106
5.1. PERTINENCE DES INTERVALLES DE DOSES DE CHIMIOTHERAPIE CHOISIS	107
5.2 TAUX DE PATIENTS TRAITES PAR OXALIPLATINE OU TAXANES DEVELOPPANT UNE PNCI EN FONCTION DE LA DOSE CUMULEE AU COURS DU SUIVI PROSPECTIF	108
5.3 EVOLUTION DU TNSC ET DES MESURES DE CONDUCTANCES CUTANÉES CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR OXALIPLATINE ET TAXANES SELON LES DOSES CUMULEES REÇUES	110
5.3.1 Evolution du TNSc chez les patients traités par Oxaliplatine et Taxanes	110
5.3.2 Evolution des mesures de conductances cutanées chez les patients traités par Oxaliplatine et Taxanes.....	111
5.4 INTERET DES MESURES DE CONDUCTANCES PAR RAPPORT AU TNSC CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR TAXANES.....	113
5.5 PERSISTANCE DE LA NEUROPATHIE A 4 MOIS CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR OXALIPLATINE ET TAXANES	114
5.6 FACTEURS FAVORISANT DE PNCI : CONSOMMATION D'ALCOOL ET DIABETE	115
5.6.1 Consommation d'alcool	115
5.6.2 Diabète.....	115
5.7 LIMITES	116
5.8 PERSPECTIVES	117
6. CONCLUSION	118

7. BIBLIOGRAPHIE.....	119
8. ANNEXES.....	130
ANNEXE 1 : NCI-CTC v 3.0	130
ANNEXE 2: NEUROPATHIC PAIN SCALE (NPS)	131
ANNEXE 5: NUMERIC RATING SCALE FOR PAIN	137
ANNEXE 6: EORTC QOL-CIPN20 (EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE CHEMOTHERAPY INDUCED PERIPHERA NEUROPATHY 20).....	138
ANNEXE 7: CIPN-R-ODS	140
ANNEXE 8: MISS	143
ANNEXE 9: TOTAL NEUROPATHY SCORE CLINICAL VERSION (TNSc).....	144
ANNEXE 10: TOTAL NEUROPATHY SCORE (TNS).....	148
ANNEXE 11 : PUBLICATIONS.....	149

Liste des figures

Figure 1 : Schéma du nerf périphérique	15
Figure 2 : Stades successifs des relations entre cellules de Schwann et axone pendant le développement	16
Figure 3 : Courbe du potentiel d'action	20
Figure 4 : Pathogénèse de la neuropathie chimio-induite et changements morphologiques associés.....	23
Figure 5 : Effet neurotoxique des différentes chimiothérapies.....	24
Figure 6 : Schéma récapitulatif de l'étude	56
Figure 7 : Schéma d'inclusion des patients	59
Figure 8 : Pyramide des âges de la population d'étude à l'inclusion.....	61
Figure 9 : Evolution du TNSc au cours du traitement par Oxaliplatine (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne ; *p <0.05 en comparant avec TNSc à l'inclusion)	68
Figure 10 : Evolution des conductances au cours du traitement par Oxaliplatine (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne).....	68
Figure 11 : Pourcentage de patient asymptomatiques (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3 = 0 du TNSc) et symptomatiques (Q1 ou Q2 ou Q3 $\neq$ 0) recevant de l'Oxaliplatine aux 4 premières visites	70
Figure 12 : Conductances des mains lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques sous Oxaliplatine (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3 = 0 du TNSc)	72
Figure 13 : Conductances des pieds lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques sous Oxaliplatine (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3 = 0 du TNSc) ; *p $\leq$ 0.05 par rapport à la mesure à l'inclusion	72
Figure 14 : TNSc (total) lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques sous Oxaliplatine (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3 = 0 du TNSc)	73
Figure 15 : Comparaison des moyennes de conductances des mains et des pieds chez les patients recevant de l'Oxaliplatine selon le score TNSc	77
Figure 16 : Courbes ROC des conductances des mains (droite) et des pieds (gauche) des patients sous Oxaliplatine.	78
Figure 17 : Comparaison des scores TNSc selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool.....	79
Figure 18 : Comparaison des conductances des mains selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool	80
Figure 19 : Comparaison des conductances des pieds selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool	80
Figure 20 : Comparaison des scores TNSc selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients diabétiques ou non diabétiques.....	81
Figure 21 : Comparaison des conductances des mains selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques	82
Figure 22 : Comparaison des conductances des pieds selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques	82
Figure 23 : Evolution du TNSc au cours du traitement par taxanes (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne ; *p <0.05 en comparant avec TNSc à l'inclusion)	86
Figure 24 : Evolution des conductances des mains et des pieds au cours du traitement par taxanes (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne ; *p <0.05 en comparant avec les conductances à l'inclusion).....	86

Figure 25 : Pourcentage de patients asymptomatique (Q1=0, Q2=0 et Q3=0) et symptomatiques (Q1 ou Q2 ou Q3≠0) recevant des Taxanes aux 4 premières visites. ...	88
Figure 26 : Conductances des mains lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3=0) sous Taxanes (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne) ; *p≤0.05 par rapport à la mesure à l'inclusion.....	90
Figure 27 : Conductances des pieds lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3=0) sous Taxanes (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne)	90
Figure 28 : TNSc lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques sous Taxanes (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3=0) (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne, *p <0.05 en comparant avec le TNSc à l'inclusion).....	91
Figure 29 : Comparaison des moyennes de conductances des mains et des pieds chez les patients recevant des taxanes selon le score TNSc	95
Figure 30 : Courbes ROC des conductances des mains (droite) et des pieds (gauche) des patients sous Taxanes.	97
Figure 31 : Comparaison des scores TNSc selon la dose de Taxanes reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool.....	98
Figure 32 : Comparaison des conductances des mains selon la dose de Taxanes reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool	99
Figure 33 : Comparaison des conductances des pieds selon la dose de Taxanes reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool.....	99
Figure 34 : Comparaison des scores TNSc selon la dose de Taxanes reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques	100
Figure 35 : Comparaison des conductances des mains selon la dose de Taxanes reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques.....	101
Figure 36 : Comparaison des conductances des pieds selon la dose de Taxanes reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques	101
Figure 37 : Comparaison du score TNSc selon le type de chimiothérapie reçue (Oxaliplatine ou Taxanes) et selon la dose (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne) ...	103
Figure 38 : Conductances des mains et des pieds chez les patients recevant de l'Oxaliplatine ou des Taxanes selon la dose reçue (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne).	103
Figure 39 : Conductances des mains et des pieds chez les patients recevant de l'Oxaliplatine ou des Taxanes selon le score TNSc de neuropathie clinique (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne)	105
Figure 40 : Comparaison des conductances chez les patients a cours de la chimiothérapie selon la présence ou non de symptômes : Q1 =0, Q2 =0 et Q3 =0 du TNSc pour les asymptomatiques et Q1 ≠0 ou Q2 ≠ 0 ou Q3 ≠0pour les symptomatiques (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne).....	105

Liste des tableaux

Tableau 1 : Types classifications, caractéristiques et fonctions des fibres nerveuses	17
Tableau 2 : Incidence des PNCI selon le type de chimiothérapie	39
Tableau 3 : Récents essais évaluant l'efficacité dans la prévention et le traitement de PNCI	40
Tableau 4 : Méthodes de détection des neuropathies chimio induites	47
Tableau 5 : Caractéristiques de la population générale d'étude à l'inclusion.....	60
Tableau 6 : TNSc et conductances des mains et des pieds selon la présence ou non de diabète et selon la consommation d'alcool	64
Tableau 7 : Caractéristiques à l'inclusion des patients sous Oxaliplatine.	65
Tableau 8 : Evolution des différents items au stade pré-symptomatique sous Oxaliplatine..	69
Tableau 9 : Caractéristiques pendant le suivi des patients sous Oxaliplatine.....	74
Tableau 10 : Comparaison des moyennes des conductances et du TNSc pendant le suivi chez les patients traités par Oxaliplatine selon la présence ou non de symptômes à distance de traitement (n=30).....	76
Tableau 11 : Caractéristiques à l'inclusion des patients sous taxanes.	84
Tableau 12 : Evolution des différents items du TNSc au stade pré-symptomatique sous taxanes	87
Tableau 13 : Caractéristiques pendant le suivi des patients sous Taxanes.	92
Tableau 14 : Comparaison des moyennes des conductances et du TNSc pendant le suivi chez les patients traités par Taxanes selon la présence ou non de symptômes à distance de traitement (n=12).....	94
Tableau 15 : Délai des conductances les plus basses et du TNSc le plus élevé chez les patients traités par Taxanes	96

1. INTRODUCTION

De nombreux progrès ont été réalisés dans le diagnostic et le traitement des cancers. En conséquence, on dénombre maintenant environ 28 millions de patients ayant survécus au cancer à travers le monde [1]. En France, 3 millions de personnes ont eu un cancer au cours de leur vie en 2008. La qualité de vie à long terme est donc à présent une préoccupation croissante chez ces patients ayant survécus à un cancer, et chez ceux en cours de traitement.

La chimiothérapie constitue une des modalités thérapeutiques dans le traitement de nombreuses pathologies tumorales notamment pour le cancer du poumon, du sein, colorectal, des testicules et les hémopathies. L'intensification des traitements et l'amélioration de la durée de la survie des patients atteints de tumeur ces dernières années ont cependant fait apparaître certaines complications de ces traitements cytotoxiques, notamment sur le nerf périphérique, parmi lesquelles figurent Les polyneuropathies chimio-induites (PNCI). Ces PNCI sont fréquentes et potentiellement sévères ; en effet il s'agit du deuxième facteur limitant l'administration de chimiothérapie après les complications hématologiques. Les PNCI peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients avec une symptomatologie persistante à distance de la chimiothérapie, y compris chez les patients guéris de leur cancer.

La caractérisation, dont la quantification clinique et paraclinique des PNCI constitue un enjeu majeur car il s'agit d'un préliminaire à la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette complication de la chimiothérapie. Elles conditionnent l'évaluation des stratégies curatives et/ou préventives de cet effet secondaire.

1.1 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.

1.1.1. 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 1).

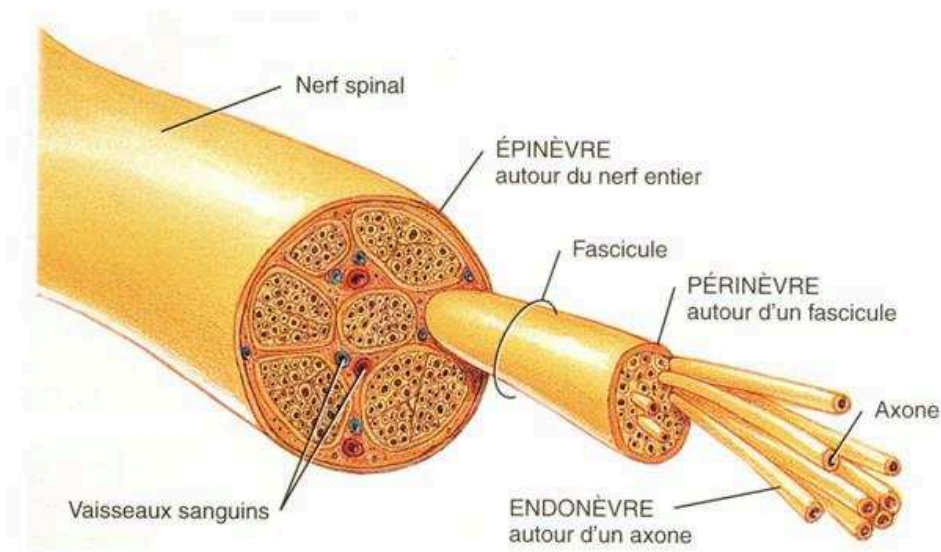


Figure 1 : Schéma du nerf périphérique[2]

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 sensitives) (zone particulièrement vulnérable du système nerveux périphérique où la barrière hémato-nerveuse est la plus perméable [3]), 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 2).

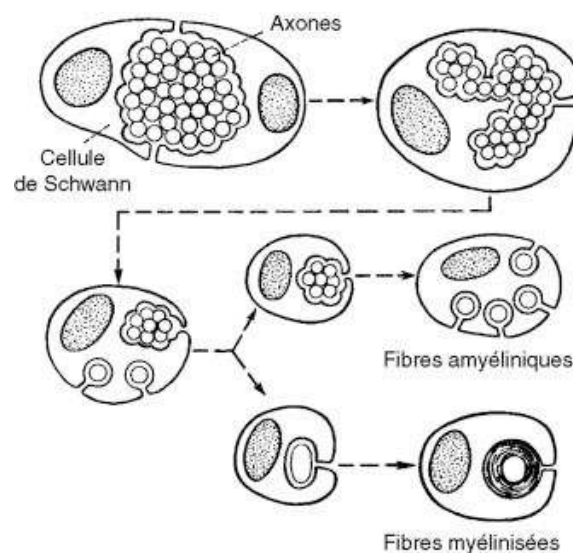


Figure 2 : Stades successifs des relations entre cellules de Schwann et axone pendant le développement [4]

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 1).

Tableau 1: Types classifications, caractéristiques et fonctions des fibres nerveuses [5]

Type de fibre	Classification d'Erlanger-Gasser	Classification de Lloyd-Hunt	Appellation courante	Myélinisation	Diamètre (μm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
Sensitives							
	Aαβ	Ia	Grosses fibres myélinisées	+++	12-25	50-120	Proprioception
		Ib	Grosses fibres myélinisées				Organe de Golgi (tendons)
		II	Grosses fibres myélinisées	+++	5-12	30-70	Sensibilité cutanée (tact)
	Aδ	III	Petites fibres myélinisées	+	2-5	10-30	Pression cutanée, température
	C	IV	Petites fibres amyéliniques	0	0,4-1,2	0,5-2	Douleur
Motrices							
	Aα		Grosses fibres	+++	15-20	50-120	Muscles squelettiques
	Aγ		Grosses fibres	+++	5-12	30-70	Fuseaux neuromusculaires
Végétatives							
	B		Grosses fibres	+	<3	3-15	SNA : fibres pré-ganglionnaires
	C		Petites fibres amyéliniques	0	0,3-2	0,2-2,5	SNA : fibres post ganglionnaire

1.1.2. Physiologie

1.1.2.1. De l'axone[6,7]

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'α- et β-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 ± 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.

1.1.2.2. 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 (Na^+) rapides qui sont mis en jeu lors de la dépolarisation et les canaux potassiques (K^+) pendant la deuxième partie du potentiel et la repolarisation. Au repos, la membrane est polarisée (-90mV), les canaux sodiques et potassiques sont alors fermés. Après une stimulation, la membrane se dépolarise passivement. A -35mV, 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 +40mV en moyenne (Figure 3). 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 [9].

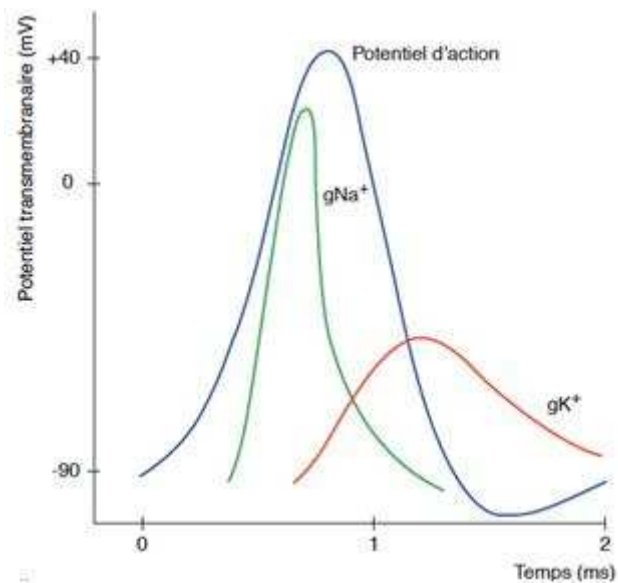


Figure 3 : Courbe du potentiel d'action

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 ont une conduction d'autant plus rapide que leur diamètre est plus important (12-70m/s).

1.2 Les chimiothérapies neurotoxiques

1.2.1. Epidémiologie des indications des chimiothérapies neurotoxiques

1.2.1.1 *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 [10], 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) [11]. Ces chiffres ont, par ailleurs, considérablement augmenté entre 1980 et 2012 (+110% en France).

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 [12].

1.2.1.2. 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 [13].

1.2.2 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 Epothilones 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.

1.2.3 Physiopathologie des neuropathies chimio-induites

Les différents types d'agents de chimiothérapie peuvent affecter différentes structures du système nerveux périphérique (Figure 1) [14,15].

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 4, 5).

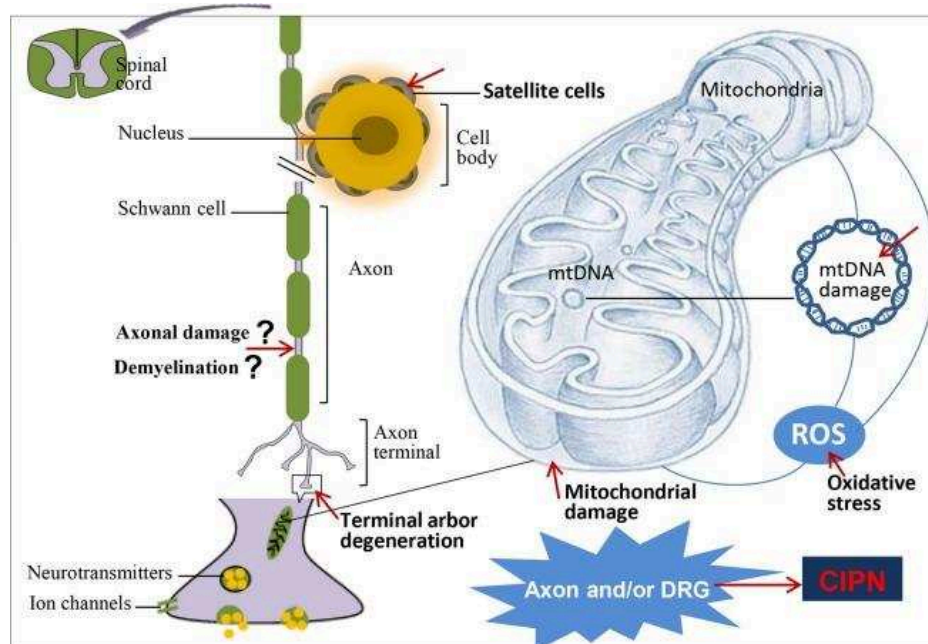


Figure 4 :Pathogénèse de la neuropathie chimio-induite et changements morphologiques associés [16]

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 4). 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 [16]. 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

PNCI. 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 [16]. Par ailleurs, ces atteintes sont directement corrélées à la douleur dans le modèle animal [16].

Les chimiothérapies neurotoxiques affectent donc différentes parties du système nerveux périphérique (Figure 5). 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 [17]. 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 5). Les Taxanes, les Vinca Alcaloïdes, le Bortezomib et le Thalidomide induisent les mêmes atteintes au niveau du ganglion rachidien (Figure 5).

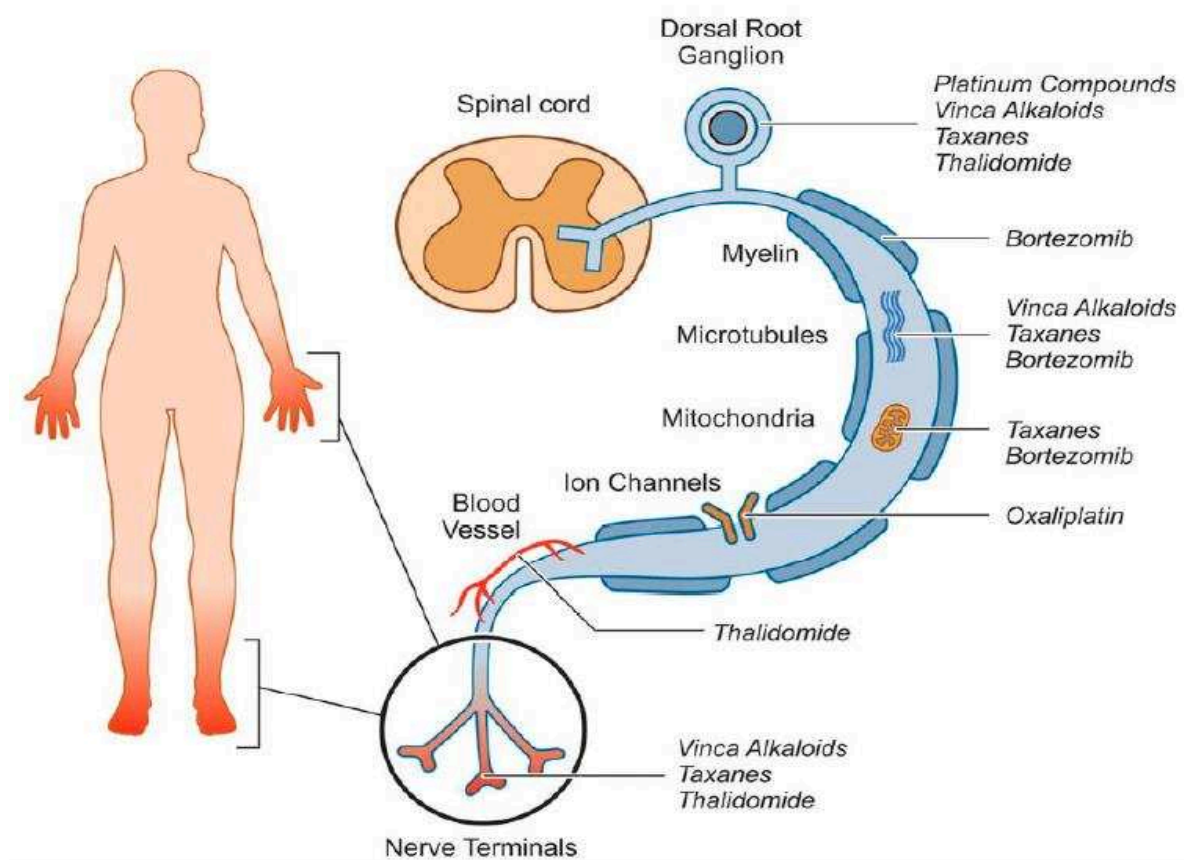


Figure 5 : Effet neurotoxique des différentes chimiothérapies [17]

1.3 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 neurotoxiques.

1.3.1. 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 [18].

1.3.1.1 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 [20].

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 [21,22]. Cet effet sur l'ADN altère le cycle cellulaire, conduisant à une surexpression de la cycline D1 et à l'hyper-phosphorylation 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 [23]. Le second mécanisme d'atteinte proposé implique un stress

oxydant et une atteinte mitochondriale provoquant ainsi une apoptose neuronale [24]. 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 [25]. 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 [26]. Par ailleurs, l'activation des protéines p38 et ERK1/2 peut aussi avoir un rôle dans l'apoptose induite par les sels de platine [27].

La neuropathie aiguë induite par l'Oxaliplatine pourrait être due à un dysfonctionnement des canaux ioniques axonaux Na^+ voltage-dépendant [28]. Ceci étant probablement lié à l'effet chélateur de l'oxalate sur le Na^+ et le Ca^{2+} ce qui induirait un dysfonctionnement des canaux ioniques et une réduction des échanges de Na^+ [29,30].

1.3.1.2 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 [31], 2 patients sur 11 traités par du Cisplatine avaient des signes dysautonomiques (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 [32]. 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 [18]. L'existence d'un signe de Lhermitte dans les formes sévères ou d'une atteinte cochléaire peut orienter le diagnostic [33,34]. 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 [18]. Les PNCI aux sels de platines sont liées à la dose cumulée de l'agent de chimiothérapie [19,35–37] ainsi qu'à leur dose intensité d'administration [38,39]. 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 [40]. 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 [37,39].

1.3.1.2.1 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/m² est atteinte [41], il s'agit d'une neuropathie sévère chez 10% des patients [37]. Par ailleurs, l'utilisation de Cisplatine liposomale semble permettre la réduction des neuropathies périphériques [42,43]. 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 [36]. La dose cumulée de Cisplatine reste le premier facteur de risque de la persistance de ces neuropathies (entre 250 et 350 mg/m²). 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 [18].

1.3.1.2.2 Oxaliplatine

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

- Une neuropathie aigüe, 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 [44,45]. 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 [18]. Le degré de la toxicité aigüe pourrait prédire la sévérité de la toxicité chronique, notamment si la sensibilité au froid perdure pendant toute l'intercure [46,47]. 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/m²), mais avec une moindre fréquence et une moindre sévérité que celle secondaire au Cisplatine [18]. La neuropathie chronique induite à l'Oxaliplatine persiste pendant l'intercure et s'amplifie avec l'augmentation de la dose cumulée [48–50]. Une neuropathie périphérique sévère induite à l'Oxaliplatine (telle que décrite ci-dessus) a été observée chez 10% des patients ayant reçu des doses cumulées de 510 à 765 mg/m². Cette neuropathie sévère peut aussi être retrouvée chez 50% des patients ayant reçu une dose cumulée de 1000mg/m² ou plus [51,52]. 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 [53]. Cependant les neuropathies induites par l'Oxaliplatine persistent jusqu'à 6 ans après la fin du traitement chez plus de 35% des patients [54,55] et elles peuvent être exacerbées par une chirurgie du fait de l'hémolyse chirurgicale libérant l'Oxaliplatine accumulé dans les érythrocytes [56].

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⁺, relation courant-seuil et une mesure des propriétés de redressement de l'axone) pouvaient prédire une atteinte chronique induite par l'Oxaliplatine [50].

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 [69]

1.3.1.2.3 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 [37,70]. Elles n'affectent que 6% des patients traités à des doses de 300mg/m². Il n'existe cependant pas de dose toxique connue dans la littérature.

1.3.1.3 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 [35,38,48,50,71,72]. En revanche, les vitesses de conceptions des nerfs moteurs restent normales pendant le traitement.

1.3.2. 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) [18]. Les 3 agents les plus communément utilisés en oncologie sont la Vincristine, la Vinblastine et la Vinorelbine.

1.3.2.1 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 β -tubuline inhibant ainsi l'hydrolyse de la GTP (Guanosine Triphosphate). La modification de la β -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 [29]. 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 [73].

1.3.2.2 Tableau clinique des neuropathies induites par les Vinca alcaloïdes

1.3.2.2.1 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/m² voire même 8 mg/m² [74,75][18]. La Vincristine entraîne dans un premier temps une diminution voire une abolition des réflexes ostéotendineux ainsi que des paresthésies [74,75], et des dysesthésies distales (au niveau des doigts et orteils) [76,77], 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 [74–76] mais peut être diagnostiquée chez 20% des patients, alors que la perception de la position des articulations reste inchangée [78].

D'autres symptômes à type de dysautonomie peuvent apparaître tels que des constipations, jusqu'à l'iléus paralytique [74], une hypotension orthostatique ou des troubles sphinctériens [79]. 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/m² ont une réduction ou une abolition des réflexes achilléens. Ceux ayant reçu une dose totale entre 2 et 6 mg/m² présentent des paresthésies distales d'intensité modérée [74]. Les patients ayant reçu une dose de 8 mg/m² développent une faiblesse musculaire et des troubles de la marche [74]. 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 [18] et un rétablissement des réflexes ostéotendineux en dehors des réflexes achilléens [80]. Cependant, une majoration des symptômes (coasting) peut survenir après l'arrêt du traitement à hautes doses de Vincristine chez 30% des patients [78].

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 radiculomyeloencéphalopathie ascendante, mortelle dans la plupart des cas [82].

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 [83] et des neuropathies jugées sévère chez 7 à 34% des patients [83].

Une insuffisance hépatique [74] ou une neuropathie périphérique héréditaire type Charcot Marie Tooth [84] 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 [85].

1.3.2.2.2. 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 [18].

1.3.2.2.3. 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) [18]. 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 [86].

1.3.2.3. 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 [74,75]. 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 [76,77].

1.3.3. Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)

Le Paclitaxel et le Docetaxel (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 [87].

1.3.3.1 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 [88–90]. 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 [91]. Des études *in vitro* et *in vivo*, ont montré que le Paclitaxel induit une dépolarisation des microtubules axonaux ainsi qu'une atteinte mitochondriale au niveau des fibres A et C [92,93].

1.3.3.2 Tableau clinique des neuropathies induites par les Taxanes

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 [94]. 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 Docetaxel 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 [95][96].

Cette toxicité est plus prononcée et plus fréquente sous Paclitaxel que sous Docetaxel [97]. 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/m² de Paclitaxel et de 400 mg/m² de Docetaxel [98]. 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 [18]. 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 [99].

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 [100].

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 [101–103].

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 ou moins chronique dans une minorité de cas [18].

1.3.3.3 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 [87].

1.3.4. Etoposides

Les étoposides 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 étoposides ont un effet comparable à celui des Taxanes sur la tubuline, induisant un empilement des microtubules qui entraîne l'arrêt de la mitose [104].

1.3.4.1 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 [105–107]. Des études ont montré que les épothilones ont le même site de fixation sur la tubuline que le Paclitaxel [105,106], ce qui explique la similitude des mécanismes d'atteintes des deux classes de chimiothérapie.

1.3.4.2 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 [18]. 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 [18].

1.3.4.3 Etude électrophysiologique des polyneuropathies induites par les Epothilones

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

1.3.5. Bortezomib

Le bortezomib 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 [108].

1.3.5.1 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 [109,110].

- une inflammation : le bortezomib en inhibant le Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) - 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 (TNF α). Cette synthèse de TNF α 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 Ca²⁺, 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 [111]. D'autres études ont montré que la neuropathie induite au bortezomib touche les grosses fibres nerveuses ainsi que les fibres C [112,113].

1.3.5.2 Tableau clinique des neuropathies induites par le Bortezomib

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 β , A δ et C [114]. 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/m² [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 [113].

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 [112].

1.3.5.3 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 [115]. 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 [112].

1.4. Importance des polyneuropathies 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)[116].

D'autres études se sont intéressé à la fréquence de survenue des PNCI pendant les traitements par chimiothérapie neurotoxique (Tableau 2).

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

Tableau 2 : Incidence des PNCI selon le type de chimiothérapie

	Référence	Nombre de sujet	Doses reçues	Méthode de Détection	Fréquences des PNCI
Cisplatine	[37]	195	100mg/m ² /36 jours	OMS	Grade 1 : 20.5% Grade 2 : 23.5% Grade 3 : 3.6%
	[117]	129	50 mg/m ² /21 jours	NCI-CTC FACT/GOG-Ntx	Grade 1–2 : 3.1% Grade 3–4 : 0.8%
Oxaliplatine	[118]	309	85mg/m ² /14 jours	NCI-CTC	Grade 1 : 34% Grade 2 : 37% Grade 3 : 18% Grade 4 : 0%
		303	130mg/m ² /21 jours		
	[119]	157	100mg/m ² /14 jours	NCI-CTC	Grade 1–2 : 76% Grade 3 : 19.1%
Vincristine	[120]	105	1.4 mg/m ² /21 jours	OMS	Grade 1 : 24% Grade 2 : 14% Grade 3–4 : 5%
Vinblastine	[121]	24	6 mg/m ² à J1 et J8 tous les 28 jours	Evaluation clinique	8% (Neuropathie légère)
Vinorelbine	[86]	23	25mg tous les 7 jours	OMS conduction nerveuse	66.6% (modérée) 33% (sévère)
Paclitaxel	[122]	21	175mg/m ² /21 jours	Total neuropathy score	66.6%
Docetaxel	[123]	275	75mg/m ² /21 jours	NCI-CTC	Grade 1–4: 15%
Épothilones	[124]	25	40–50 mg/m ² /21 jours	NCI-CTC	Grade 1: 28% Grade 2: 4% Grade 3: 20%
Bortezomib	[125]	24	1.3 mg/m ² J1, 4, 8, 11 tous les 21 jours	TNSc	Grade 1–2: 41.7% Grade 3–4: 16.6%

1.5 Traitement/Prévention des poly neuropathies chimio induites

1.5.1. 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 [126]. Beaucoup d'autres traitements sont régulièrement évalués (Tableau 3) qu'il s'agisse de techniques de neurostimulation, d'analgésiques locaux [127], 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 (tableau 3) 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[128].

Tableau 3 : Récents essais évaluant l'efficacité dans le prévention et le traitement de PNCI [129]

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

1.5.2. 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 [140]. D'autres antioxydants comme le sélénium ou le curcuma ont été évalués chez le rat avec un effet neuro-protecteur [141][142]. Il en est de même pour différents agents comme certains agonistes canabinoïdes (AM17-10 et delta9-THC) dans les neuropathies induites au Paclitaxel [143][144], et le tropizetron (un antagoniste des récepteurs 5HT-3) dans les neuropathies induites à la vincristine (Tableau 2) [145].

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) [135] ou l'acide lipoïque

alpha (ALA) [146]. 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 [136]. 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 PNCI [131], 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 ($p=0,018$)[132]. 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'EORTC QLQ, le CIPN20 et le NCI-CTC [134]. 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 PNCI. 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.

1.6. Détection des polyneuropathies et de l'état pré-morbide des nerfs périphériques sous chimiothérapie.

La détection des PNCI 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 (Tableau 4) [129].

1.6.1. Questionnaires

Les différents questionnaires utilisés à ce jour sont :

- **NCI-CTC** : Pour des raisons historiques, dans la plupart des études cliniques la survenue et la sévérité des polyneuropathies chimio-induites sont évaluées en utilisant le questionnaire NCI-CTC (United States National Cancer Institute common toxicity criteria). Le NCI-CTC (Annexe 1) est composé de deux items, un pour la neuropathie sensitive et un autre pour la neuropathie motrice. Il permet d'évaluer la neuropathie sensitive et/ou motrice en se basant sur la plainte du patient et en la gradant 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-CTC représente un décès causé par la neuropathie. Le NCI-CTC a plusieurs limites comme la subjectivité de l'évaluation qui repose principalement sur le ressenti du patient, et des différences inter-opérateur qui peuvent être rapportées [126,147–151]. Malgré ces limites le NCI-CTC reste la référence dans l'évaluation des neuropathies périphériques chimio-induites [126,147–151]
- **NPS (Neuropathic pain scale)**: le NPS (Annexe 2) est une échelle composée de 10 items qui permet de quantifier l'intensité de la douleur [152] et identifier le type de

douleur liée à la neuropathie en se basant principalement sur le ressenti du patient. Cette échelle reste subjective et ne permet pas de quantifier la neuropathie chimio-induite.

- **DN4** (Douleur Neuropathique 4) : le DN4 (Annexe 3) est une échelle qui permet d'estimer la probabilité de la nature neuropathique d'une douleur chez un patient, par le biais de 4 questions. Le praticien interroge ou examine le patient et remplit le questionnaire lui-même. Il note une réponse ("oui", "non") à chaque item, il attribue ensuite la note 1 pour chaque "oui", et la note 0 pour chaque "non". La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10 [153]. Le DN4 permet d'évaluer les douleurs liées à la neuropathie, le diagnostic de douleur neuropathique est pour un score supérieur ou égal à 4/10 [153], mais ne permet pas d'évaluer de manière objective ou de quantifier une neuropathie.
- **Fact/GOG-Ntx** (the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity): le Fact/GOG-Ntx (Annexe 4) est une échelle de mesure permettant d'évaluer l'impact des neuropathies chimio-induites sur la qualité de vie [154]. Cette échelle se compose d'une série de questions adressées au patient portant sur son bien-être physique et mental. Sa principale limite est de ne pas permettre une évaluation objective de la neuropathie étant donné que ce questionnaire se base sur la plainte rapportée par le patient et sa répercussion dans la vie quotidienne.
- **The numeric rating scale (NRS) for pain** (Annexe 5): le NRS permet d'évaluer la douleur sur une échelle de 0 à 10 [155]. Cette échelle reste subjective et ne renseigne pas sur l'atteinte neurologique mais plus sur la douleur que ressent le patient. Ce dernier doit noter la douleur sur une échelle allant de 0 (pas de douleur) à 10 (la plus grande douleur imaginable).

EORTC QOL-CIPN20 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire Chemotherapy induced peripheral neuropathy 20) : il permet de renseigner sur la qualité de vie des patients et l'impact des neuropathies chimio-induites sur celle-ci [156]. Ce questionnaire (Annexe 6) ne permet pas de détecter objectivement et de quantifier la neuropathie.

- **CIPN-R-ODS** : (Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy-Rasch-built-overall disability scale): il s'agit d'un questionnaire fiable et valide, composé de 28 items portant sur la vie quotidienne des patients souffrant de polyneuropathies chimio-induites qui permet de mesurer l'activité chez ces patients (Annexe 7). Ce questionnaire a été validé dans une étude regroupant 281 patients à travers l'Europe avec des résultats fiables et de scores de test-retest acceptables [157].

D'autres questionnaires descriptifs ou des questionnaires détaillés sur l'ampleur et l'intensité de neuropathie chimio-induites (engourdissements, gonflements, fourmillements, douleurs et dégradation de la qualité de vie) sont utilisés mais pas dans des études permettant de juger de la spécificité et la sensibilité de ces questionnaires [148].

1.6.2. Examen clinique

Le mISS (modified Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group Sensory Sum score) est une méthode permettant d'évaluer la sensibilité au toucher ainsi que la sensibilité à la piqure (en utilisant un monofilament de 10g contenue dans le Neuropen® (Owen Mumford Ltd, Royaume-Uni)). Ce test permet aussi d'évaluer la sensibilité vibratoire en utilisant le diapason gradué Rydel-Seiffer ainsi que la perception des 4 membres [154,156]. Le mISS (Annexe 8) est une méthode précise et validée en neurologie pour détecter les neuropathies chimio-induites mais qui est difficile à mettre en œuvre en consultation oncologique et ne présente pas une bonne corrélation avec la perception du patient [156].

1.6.3. Score composite

- **Le TNSc** (Total Neuropathy Score clinical version) est un score composite validé et fiable permettant d'évaluer la sévérité des neuropathies chimio-induites avec une plus grande sensibilité que d'autres échelles, telles que le NCI-CTC par exemple [158]. Le TNSc (Annexe 9) permet de grader la sévérité de la neuropathie chimio-induite selon l'étendue topographique de la plainte. Il est composé de 7 items, avec un score de 0 à 4 pour chaque item (de 0 à 28 pour le score total) [159] et permet donc une évaluation précise de la neuropathie. Il a été montré que le TNSc mettait en évidence

principalement l'atteinte sensitive [155,160]. Certains items du TNSc, comme la sensibilité vibratoire ou la sensibilité à la piqûre/touché, ont été corrélés aux mesures de conceptions nerveuses par EMG, montrant ainsi l'utilité de ce score dans la détection des neuropathies chimio-induites, pour les grosses fibres nerveuses [161]

- **TNS** (Total Neuropathy Score) : le TNS (Annexe 10) regroupe les mêmes items que le TNSc, avec en plus une part de test électrophysiologique, comprenant la mesure de l'amplitude du potentiel sensitif du nerf sural et péronier ainsi que la perception de la vibration du QST (Quantitative Sensory Test) [162]. Une autre forme du TNS, le TNSr (TNS-reduced) comporte les mêmes items que le TNS mis à part la perception de la vibration du QST (voir ci-dessous).

A ce jour, le TNSc reste le meilleur compromis entre fiabilité et simplicité.

1.6.4. Test neurophysiologique et autres méthodes de détection

- **L'EMG** reste l'outil électrophysiologique standard permettant la détection et la quantification objective des neuropathies dont celles chimio-induites touchant les grosses fibres nerveuses par l'étude de la conduction nerveuse (NCS nerve conduction study) [95]. 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 [163]. Cette mesure est utile pour évaluer l'état des grosses fibres nerveuses mais ne permet pas l'évaluation des petites fibres nerveuses même chez les patients déjà symptomatiques [95].
- **QST** (Quantitative Sensory Testing) : le QST est un test psychophysique des petites fibres nerveuses qui évalue le seuil de détection du chaud/froid, le seuil de détection mécanique ainsi que de la douleur. Il permet ainsi l'évaluation de l'état des petites et grosses fibres nerveuses [95]. Malgré la sensibilité du test, sa bonne reproductibilité, sa fiabilité, et sa détection infra-clinique des déficits sensitifs, le QST ne permet pas une évaluation objective car l'examen repose sur le ressenti du patient [164].
- **CPT** (Current Perception Threshold) : le CPT est une mesure objective qui utilise un stimulus électrique indolore (Neurometer®, Neurotron, Baltimore, Maryland, USA) pour évaluer l'intégrité fonctionnelle des nerfs sensitifs en déterminant la quantité de courant nécessaire pour stimuler une sensation perçue par le patient. Des

mesures basses indiquent une hypoesthésie et par conséquent une neuropathie. Dans une étude antérieure, il a été montré que le CPT est corrélé avec le seuil de détection du froid montrant ainsi que cet examen permettait l'évaluation des petites fibres nerveuses dans les PNCI [154]. Ces données devraient être confirmées par d'autres études, impliquant un plus grand nombre de patients.

- **SWM** (Semmes–Weinstein Monofilament) : le SWM est un outil fiable permettant d'évaluer une neuropathie chimio-induite. Il permet d'évaluer le seuil de sensibilité à la pression au niveau des mains et des pieds. Même si son utilisation permet de détecter une neuropathie périphérique cliniquement avérée ainsi qu'une neuropathie périphérique infra-clinique, il ne permet pas la quantification de cette atteinte [165].
- **LDI flare** : le LDI flare est une technique récente, non invasive permettant l'évaluation de la fonction des petites fibres nerveuses. Cette technique permet, après préparation du patient (contrôle de la température de la pièce ainsi que la température cutanée) d'évaluer l'état des petites fibres nerveuses *via* une imagerie Doppler. Il été utilisé dans la détection des neuropathies diabétiques [166]. Il permet donc de quantifier l'atteinte des petites fibres, mais la difficulté de la mise en place (un contrôle de la température ambiante est obligatoire pendant l'examen) rend son utilisation en pratique courante difficile [167]
- **QSART** (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing): le QSART est une technique qui permet d'évaluer l'état des petites fibres nerveuses *via* la fonction sudorale [168,169]. Il permet de détecter et quantifier l'atteinte mais est techniquement difficile à réaliser et exige un contrôle minutieux des conditions de test ainsi que la préparation du patient ce qui limite son utilisation à des fins de recherche [170].
- **Biopsie de peau** : la biopsie de peau est une méthode fiable permettant d'évaluer de manière objective l'atteinte des petites fibres nerveuses *via* la quantification de la densité intra-épidermique de ces fibres. Les biopsies sont généralement réalisées au niveau proximal et distal de la jambe, et la densité intra-épidermique des petites fibres est déterminée par immunohistochimie [95]. Toutefois, le caractère invasif de cette technique et le recours au protocole d'immunohistochimie rendent les biopsies de peau difficilement réalisables.

Tableau 4: Méthodes de détection des neuropathies chimio induites [129]

		Nombre de patients	Méthodes comparées	Force	Faiblesse	Références	
Questionnaires	NCI-CTC	281	TNSc, EORTC, CIPN20, CIPN-R-ODS	mISS, QOL-CIPN-R-ODS	Méthode de référence d'évaluation	Subjectivité	[156,157,160]
	NPS	29	CPT, FACT/GOG-Ntx	QST,	Evaluation de la douleur	Subjectivité	[154]
	FACT/GOG-Ntx	29	CPT, QST, NPS		Impact sur qualité de vie	Subjectivité	[171]
	NRS for pain	30	TNSc, ECOG		Evaluation de la douleur	Subjectivité	[155]
	EORTC QOL-CIPN20	281	NCI-CTC, mISS	TNSc,	Etendue et intensité de la PNCI	Subjectivité	[156]
	CIPN-R-ODS	281	NCI-CTC		Fiabilité	Subjectivité	[157]
Examen clinique	mISS	281	NCI-CTC, EORTC, CIPN20	TNSc, QOL-CIPN20	Précision	Longueur de réalisation	[156]
Score composite	TNSc	281	NCI-CTC, EORTC, CIPN20	mISS, QOL-CIPN20	Evaluation simple des petites et grosses fibres	Pas de corrélation parfaite avec le ressenti des patients	[160]
Neurophysiologie	NCS	170	NCI-CTC, questionnaire descriptif		Objectivité	Equipement spécifique et techniciens formés	[163]
	QST	29	NPS, FACT/GOG-Ntx, NCI-CTC, CPT		Quantification des petites et grosses fibres	Equipement spécifique	[154]
	CPT	29	NPS, FACT/GOG-Ntx, NCI-CTC, QST		Objectivité, non invasivité	Cohorte de petite taille	[154]
	SWM	87 vs 30 contrôles	Questionnaire		Identification stade préclinique	Pas de valeurs de référence établies	[165]
Biopsie cutanée	Densité intra épidermique petites fibres	40	NCS, QST		Objectivité	Invasivité	[95]

Il n'existe pas à l'heure actuelle un moyen satisfaisant pour surveiller l'évolution des nerfs des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique. Le TNSc représente pour l'instant le meilleur test permettant la détection des PNCI, mais garde une part de dépendance à l'opérateur. Il est nécessaire donc de rechercher une méthode électrophysiologique non invasive (permettant un suivi longitudinal), simple, objective et reproductible. Selon nous, le Sudoscan® pourrait représenter un dispositif intéressant.

1.7 Sudoscan®

Une autre méthode électrophysiologique, le **Sudoscan®**, qui est utilisée dans la détection de l'atteinte des petites fibres chez les sujets diabétiques, pourrait être utilisée dans la détection des PNCI. La méthode repose sur la mesure d'un signal électrique produit par une réaction électrochimique entre les ions chlorures présents dans la sueur et des électrodes en acier inoxydable, au niveau desquelles est appliquée une faible tension continue inférieure à 4 volts. Le phénomène de l'iontophorèse inverse entraîne l'attraction des ions chlorures au niveau de l'électrode utilisée comme anode et permet la mesure de la conductance électrochimique de la sueur (CES). Les glandes sudoripares sont innervées par les fibres C (Tableau2). Une altération de l'innervation de ces glandes entraîne une diminution des ions chlorures qui sont sécrétés par ces glandes lorsqu'elles sont stimulées par la faible tension appliquée et qui, attirés, sont susceptibles de réagir avec les électrodes. De ce fait, une atteinte des fibres C entraîne la baisse des mesures de conductances électrochimiques.

Quatre larges électrodes sont placées au contact des paumes et des plantes, qui sont des zones présentant une forte densité en glandes sudorales. Les résultats sont affichés sous forme d'une représentation graphique simple correspondant à la CES. Cette méthode non invasive ne dépend pas de l'opérateur, ne nécessite qu'une faible participation du sujet et n'est pas fonction du degré de sudation du malade. Les résultats bruts obtenus avec la technique Sudoscan® sont exprimés en micro-Siemens (μS). Cette méthode a déjà été utilisée chez des sujets diabétiques avec des résultats, comparable à ceux obtenus par QST chez ces mêmes sujet [172]. La valeur normale est supérieure à $60\mu S$, une valeur de conductance située entre 40 et $60\mu S$ témoigne d'une atteinte végétative modérée, et d'une forme sévère

lorsque ce résultat est inférieur à 40 μ S [173]. Des études de reproductibilité ont montré que les mesures de conductances sont reproductibles avec des coefficients de variation de 7% [174]. Le Sudoscan® permet donc de quantifier l'atteinte des fibres C chez les sujets diabétiques et il nous paraît très intéressant d'étudier l'évolution de l'atteinte des fibres C au moyen de mesures de conductances par Sudoscan® des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique. C'est pourquoi nous avons entrepris le travail présenté ici. Certaines chimiothérapies sont réputées induire une atteinte des fibres C qui sont les Taxanes [175], le Cisplatine [19], les alcaloïdes de pervenche, principalement la Vincristine [74],[79], le bortezomib[114] alors que d'autres chimiothérapies (Oxaliplatine) ne sont pas connues pour induire une atteinte des fibres C. Mais en l'absence de moyens simples et objectifs de détection, il existe peut-être une atteinte infra-clinique de ces fibres C chez les patients sous ce type de chimiothérapie.

L'incidence des PNCI est appelée à augmenter dans les prochaines années du fait de l'intensification des traitements et de la survie prolongée des patients traités pour un cancer, dont les plus fréquents sont traités par chimiothérapie neurotoxiques. Or à ce jour de nombreuses questions restent sans réponse : l'histoire naturelle des PNCI avant même d'être symptomatiques, leur délai de survenue et leur physiopathologie restent mal connus. Dans la littérature, l'évaluation des PNCI est réalisée à distance du traitement neurotoxique, en rétrospectif. Il est donc nécessaire de disposer d'une méthode électrophysiologique rapide et non invasive afin de détecter de manière précoce et de quantifier l'état des petites fibres nerveuses, chez les patients recevant une chimiothérapie neurotoxique au cours de leur traitement en suivi prospectif. Le Sudoscan® pourrait être l'outil idéal pour le suivi, la détection et la quantification des PNCI au moins pour les chimiothérapies connues pour atteindre les petites fibres (fibres C).

Nous proposons donc une étude pilote de suivi longitudinal clinique et par Sudoscan®, de patients recevant une chimiothérapie neurotoxique, pour étudier le risque de PNCI en fonction de la dose et évaluer l'intérêt du Sudoscan® pour la détection précoce de l'atteinte neurologique.

2. Objectifs de l'étude :

2.1 Primaire

Notre étude a pour objectif primaire :

- Etudier l'évolution de l'atteinte des fibres C (par mesures de conductances au moyen du Sudoscan®) en fonction de la dose de chimiothérapie reçue chez des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique suivis en prospectif.

2.2 Secondaires

- Comparer les évolutions des mesures de conductances en fonction de la dose de chimiothérapie et au score TNSc pour chaque chimiothérapie neurotoxique reçue.
- Etudier l'évolution de la phase préclinique de l'atteinte neurologique mesurée par TNSc et par mesures de conductances chez des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique suivis en prospectifs avec comme référence leurs mesures de conductances et score TNSc avant de recevoir la chimiothérapie
- Décrire les taux de polyneuropathies chimio-induites selon le type et la dose de chimiothérapie neurotoxique reçue au cours d'un suivi longitudinal.
- Rechercher la valeur prédictive du TNSc et des mesures de conductances initiaux et à chaque intervalle de dose pour la neuropathie persistance à distance de l'arrêt de la chimiothérapie
- Evaluer l'intérêt de la mesure de conductance par rapport au TNSc en termes de sensibilité et spécificité de détection d'une atteinte neurologique périphérique par courbe ROC.
- Caractériser l'effet de facteurs confondant (Alcool et diabète) sur le TNSc et les mesures de conductances.
- Comparer les évolutions des mesures de conductances pour des intervalles de doses donnés chez des patients recevant une chimiothérapie reconnue comme neurotoxique pour le système neurovégétatif (Taxanes, Vincristine, Bortezomib, Cisplatine), à celles des patients recevant une chimiothérapie

neurotoxique mais réputée sans atteinte du système nerveux Végétatif (Oxaliplatine).

3. Matériel et méthode :

3.1. Patients

Il s'agit d'une étude prospective bi-centrique sur les sites suivants : Service d'oncologie de l'Hôpital d'Instruction des Armées du Val-De-Grâce et service de cancérologie, Groupe Hospitalier Cochin-Port-Royal, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Le protocole de cette étude, dont le promoteur est Impeto Medical et l'investigateur coordonnateur est le Pr. Damien Ricard, a été examiné et approuvé par le comité d'éthique local (Comité de Protection des Personnes, n°70-10 ID RCD : 2010-A00833-36) et tous les patients ayant accepté de participer ont donné leur consentement éclairé. L'inclusion des patients s'est poursuivie jusqu'au mois de mars 2015.

Cette étude a été menée en conformité avec les exigences réglementaires et les bonnes pratiques cliniques. Impeto Medical a participé financièrement à cette étude par l'établissement d'une convention CIFRE. Le reste des frais a été assuré par le Service de Santé des Armées, Hôpital du Val-De-Grâce.

Nous avons participé à la conception de l'étude en collaboration avec l'investigateur coordonnateur et le partenaire industriel et sa réalisation sur le terrain impliquant les tâches suivantes :

- Rôle de chef de projet
- Mise en place de l'étude dans les 2 sites
- Préparation des démarches réglementaires
- Coordination et participation aux analyses statistiques
- Réalisation de l'étude sur le terrain
- Recueil des données cliniques
- Réalisation des mesures de conductances
- Gestion de la base de données

3.1.1 Critères d'inclusion

Le recrutement des patients a été réalisé par le même opérateur sur les deux sites d'inclusion, ainsi que le recueil des données cliniques et électrophysiologiques (mesures chronoampérométriques).

Les patients présentant l'ensemble des critères suivants 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 : alcaloïdes de pervenche, sels de platine, Taxanes
- Chez qui une évaluation clinique et une mesure Sudoscan® pouvaient être réalisées avant la première cure de chimiothérapie neurotoxique
- Ayant donné leur consentement éclairé

3.1.2 Critères de non-inclusion

- 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)
- Antécédents d'amputation de membre
- Personnes sous mesure de protection juridique
- Patient(e) présentant des troubles cognitifs aiguës ou chroniques ne permettant pas au patient de donner son consentement éclairé
- Patient(e) ne parlant pas le français
- Refus du (de la) patient(e) à participer à l'étude

Lors de cette étude, la principale cause de non inclusion des patients sélectionnés étaient ou bien le refus du patient de participer à l'étude ou la non prescription du traitement prévu pour cause de dégradation de l'état général du patient en question.

3.2 A l'inclusion

Les patients recrutés après recueil du consentement éclairé dans le service d'oncologie de l'HIA du Val-de-Grâce ou le service de cancérologie, Groupe Hospitalier Cochin-Port-Royal, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, étaient évalués avant le début de leur première cure de chimiothérapie :

3.2.1. Recueil des données cliniques

Il s'agissait de renseigner l'âge, le poids, la taille du patient, les antécédents personnels et familiaux, notamment la notion d'un diabète, compliqué ou non, insulino-requérant ou non, d'une pathologie virale (VIH, hépatite B, hépatite C), d'une pathologie auto-immune type dysthyroïdie.

La consommation d'alcool quotidienne (>1 verre par jour) et les traitements en cours du patient étaient consignés, notamment les traitements potentiellement neurotoxiques tels que les statines, l'amiodarone, les antiviraux, les antibiotiques.

Le type de cancer traité et de chimiothérapie prévue étaient également notés.

A chaque évaluation, la dose cumulée, le score TNSc ainsi que les mesures chronoampérométriques ont été recueillis.

3.2.2. Evaluation par TNSc

Le TNSc a été utilisé comme moyen de référence d'évaluation de la neuropathie, du fait de sa facilité de mise en place de sa fiabilité et de sa reproductibilité. Le TNSc est une échelle clinique composite associant des signes d'interrogatoire et d'examen clinique composé de 7 items cotés de 0 à 4 selon l'extension des anomalies sur le corps, soit un total sur 28 (Annexe 9). Il était réalisé par le même opérateur dans les deux centres d'investigation.

Le score TNSc initial était réalisé à l'issue du 1^{er} entretien avec le patient. La sévérité d'une neuropathie chimio-induite peut être classifiée comme suit : grade 1 (TNSc compris entre 1 et 6), grade 2 (TNSc compris entre 7 et 14), grade 3 (TNSc compris entre 15 et 21) et grade 4 (TNSc > 21)[176]. Nous avons choisi arbitrairement le seuil de TNSc ≥ 6 pour retenir la présence de neuropathie pendant le suivi, car ce score est celui le plus représentatif dans notre expérience de la présence ou non d'une neuropathie cliniquement avérée. A partir du

score ≥ 6 , il apparaît que les patients sont symptomatiques ou présentaient des troubles sensitifs à l'examen clinique.

3.2.3. Evaluation par mesures chronoampérométriques

La mesure de la conductance électrochimique de la sueur (mesures chronoampérométriques) des mains et des pieds a été réalisée par Sudoscan®. A chaque évaluation, deux mesures successives ont été réalisées, et la mesure la plus élevée a été retenue du fait que ces mesures dépendent de la qualité du contact des paumes des mains et des plantes de pieds avec les électrodes de l'appareil. Une première évaluation a été réalisée à l'inclusion avant le début de la chimiothérapie neurotoxique. Une évaluation avec le Sudoscan® a été réalisée à chaque cure. Le patient pouvait refuser l'évaluation s'il s'estimait trop fatigué ou pour toute autre raison.

3.3. Le suivi au cours de la chimiothérapie

Chaque patient bénéficiait d'une nouvelle évaluation à chaque cure de chimiothérapie réalisée et les données d'interrogatoire et d'examen clinique similaires à celui réalisé lors de l'entretien initial sont recueillies. Un score TNSc était établi à chaque visite ainsi qu'une mesure réalisée par le Sudoscan®. Le suivi au cours de la chimiothérapie s'interrompait avec l'arrêt de la chimiothérapie neurotoxique ou lorsque le patient retirait son consentement.

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 soit un score égal à 0 en réponse aux 3 premiers items du TNSc.

A l'inverse, les patients symptomatiques ont été définis ayant des symptômes sensitifs évalués par la Q1 du TNSc (fourmillements, engourdissement, douleurs) et/ou une gêne fonctionnelle évaluée par la Q2 du TNSc 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) et/ou des symptômes faisant évoquer une atteinte

neurovégétative tels que : malaises à l'orthostatisme, diarrhée nocturne, gastroparésie, constipation, dysfonction vésicale, dysfonction érectile, sécheresse yeux / bouche.

3.4. Le suivi à distance de la chimiothérapie (au-delà de 4 mois)

Une évaluation à distance de la fin de la chimiothérapie a été réalisée. Les patients concernés étaient ceux dont la dernière cure de chimiothérapie neurotoxique avait été réalisée 4 à 6 mois auparavant au cours de la période d'étude. Cette évaluation clinique, réalisée à distance de la chimiothérapie était faite soit en hôpital de jour, soit par contact téléphonique.

Elle était similaire à celle réalisée au cours de la chimiothérapie. Un score TNSc à distance de la chimiothérapie était établi dans la mesure du possible. En cas d'impossibilité un interrogatoire réalisé par téléphone posait les questions suivantes :

- Avez-vous des fourmillements, picotements, engourdissements, insensibilités, douleurs ?
- Avez-vous des difficultés au quotidien pour utiliser les mains et/ou les pieds (marche, monter les escaliers, se lever de la position assise, boutonner, écrire, lacer, ouvrir un couvercle, se peigner)
- Avez-vous des symptômes à type de dysautonomie tels que malaise à l'orthostatisme, diarrhée nocturne, gastroparésie, constipation, dysfonction vésicale, dysfonction érectile, sécheresse de la bouche et/ou des yeux ?

Un patient était défini comme asymptomatique s'il ne présentait pas de symptôme sensitif ou moteur ni de dysautonomie (soit un score de 0 aux 3 premiers items du TNSc), sinon il était défini comme symptomatique à distance de la dernière cure de chimiothérapie.

3.5. Estimation des intervalles de doses cumulées de chimiothérapie

Les intervalles de dose étaient définis à partir de la dose toxique de chaque chimiothérapie rapportée dans la littérature lorsque celle-ci était connue.

Pour l'Oxaliplatine, la dose toxique connue se situe entre 510 et 765mg/m² [51], nous avons choisi la valeurs seuil de 510mg/m². Les intervalles de doses étaient définis comme suivant :

- Dose reçue $\leq$ Dose toxique/2 : quand la dose reçue était inférieure ou égale à 255mg/m²
- Dose reçue $>$ Dose toxique/2 : quand la dose reçue était strictement supérieure à 255 mg/m²

Pour les Taxanes, la dose toxique admise est de 1000mg/m² pour le Paclitaxel et 400mg/m² pour le Docetaxel [98]. Les intervalles de doses étaient donc définis comme suivant :

- Dose reçue $\leq$ Dose toxique/2 : quand la dose reçue était inférieure ou égale à 500 mg/m² pour le Paclitaxel et 200 mg/m² pour le Docetaxel.
- Dose reçue $>$ Dose toxique/2 : quand la dose reçue était strictement supérieure à 500 mg/m² pour le Paclitaxel et 200 mg/m² pour le Docetaxel.

Lorsque les doses toxiques n'étaient pas connues dans la littérature, comme c'est le cas pour la Vinorelbine, nous avons choisi d'utiliser la dose cumulée médiane reçue au cours du suivi afin de définir les intervalles de doses (Dose reçue $\leq$ dose médiane ; Dose reçue $>$ dose médiane).

3.6. Schéma récapitulatif du protocole de l'étude

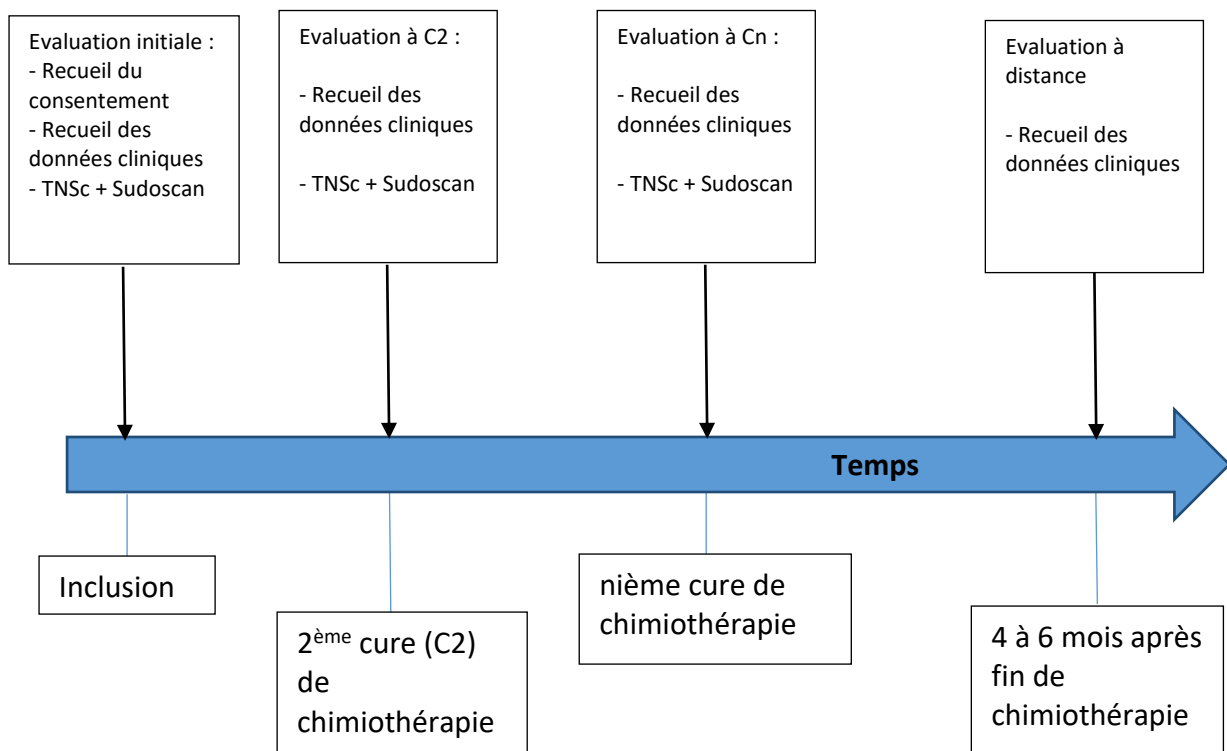


Figure 6 : Schéma récapitulatif de l'étude

3.7 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le coefficient de variation des conductances des mains est de 4.2% et celui des conductances des pieds est de 6.9% [177]. Le nombre théorique de sujets nécessaires (approximation normale) pour mettre en évidence une atteinte des fibres C ne correspondant pas à des variations de la mesure au niveau des mains est $N \geq 18$ et au niveau des pieds $N \geq 49$.

3.8 Difficultés rencontrées

Les difficultés rencontrées dans le déroulement de cette étude étaient :

- L'intégration à l'équipe de soins
- La fatigue des patients qui n'acceptaient pas toutes les mesures
- Les suivis interrompus pour cause d'évolution du cancer, des perdus de vue, le nombre important de décès, etc...
- La difficulté du transport du Sudoscan® (conception d'un nouveau modèle plus mobile par l'industriel)
- Difficulté d'interroger les patients dans un contexte d'Hôpital de jour en oncologie du fait de la multiplicité des intervenants
- Absence d'interface permettant le suivi longitudinal sur la version du Sudoscan® utilisé (élaboration d'une nouvelle version du logiciel par l'industriel permettant ce suivi)
- Nécessité d'un opérateur unique pour le TNSc
- Aucun médecin oncologue rencontré ne s'est approprié ni le Sudoscan® ni le TNSc

3.9 Analyse Statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels “R” (version 3.2.3) et “Excel” (MS Office 2013).

Pour l'analyse descriptive à l'inclusion et pendant le suivi selon le palier de dose de chimiothérapie reçue, les variables continues ont été exprimées en tant que moyenne $\pm$ écart-type, et représentées dans les figures en tant que moyenne $\pm$ erreur type de la moyenne (Standard Error of the Mean, SEM). Les variables catégorielles sont représentées sous forme de pourcentages. Les taux de patients chez qui s'installe une PNCI au cours du suivi ont aussi été représentés sous forme de pourcentages.

Les analyses spécifiques des données selon le type de chimiothérapie reçue ont été réalisées sur les données des patients ayant reçu de l'Oxaliplatine ou des Taxanes (Paclitaxel ou Docetaxel) pour obtenir des sous-groupes représentatifs.

La variation des mesures de conductances selon les doses reçues de chimiothérapie a été mise en évidence par un test non paramétrique (test de Wilcoxon) à chaque condition : entre les moyennes des conductances à l'inclusion et aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique, entre les moyennes de conductances à l'inclusion et aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique reçue et entre les moyennes des conductances aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique et les moyennes des conductances aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique. Le même test est utilisé pour comparer les moyennes du score TNSc aux différentes conditions.

Les différences de conductances selon le groupe de TNSc ont été testées par une ANOVA à un facteur. La comparaison des moyennes des évolutions des mesures de conductances chez les patients selon le type de chimiothérapie reçue a été réalisée par test de Wilcoxon. Des courbes ROC ont été réalisées pour évaluer la spécificité et la sensibilité des mesures réalisées par le Sudoscan® selon le type de chimiothérapie neurotoxique reçue.

Une p-value ≤ 0.05 obtenue par test bilatéral a été considérée comme significative.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au cours de la période d'inclusion (du 21/10/2013 au 01/03/2016), 117 patients ont rempli les critères d'inclusion. Au moment de l'analyse des données, 11 patients ont été exclus car n'ayant pas eu 2 évaluations (Figure 7). Au total 106 patients (naïfs de tout traitement antérieur par chimiothérapie) ont été inclus dans cette analyse. Les caractéristiques de ces 106 patients sont résumées dans le tableau 4. A la fin de la période d'étude parmi les 106 patients, 51 patients étaient parvenus à plus de 4 mois de la fin de la chimiothérapie neurotoxique et ont pu bénéficier d'une nouvelle évaluation. Cette dernière évaluation a donc été réalisée à distance de la fin de la chimiothérapie.

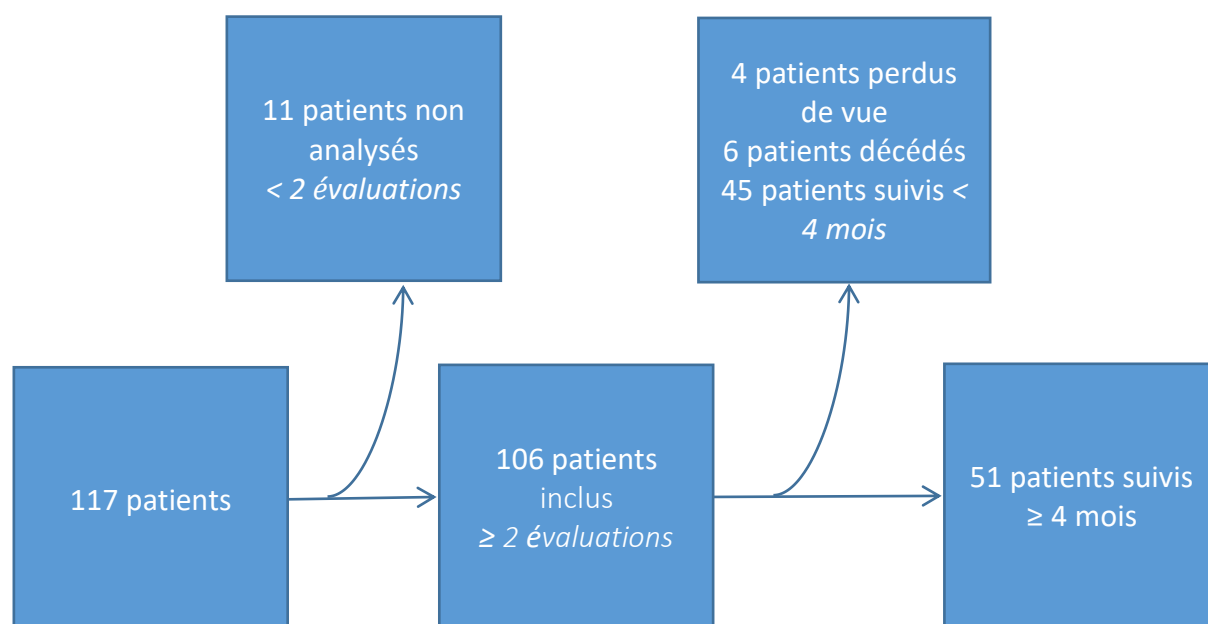


Figure 7 : Schéma d'inclusion des patients

Tableau 5 : Caractéristiques de la population générale d'étude à l'inclusion

Caractéristiques des patients	Population (N =106)
Age (ans)	61.5 ± 10.9
Sexe	
Femmes	42 (39.6)
Hommes	64 (60.4)
Taille (cm)	169.3 ± 9.4
Poids (kg)	69.3 ± 13.6
Localisation tumorale	
Colon/Rectum	26 (24.53)
Poumons/Plèvre	33 (31.13)
Autres organes digestifs	12 (11.32)
Ovaire/Endomètre	12 (11.32)
Prostate	11 (10.38)
Testicule	3 (2.83)
Autres (vessie/thyroïde/surrénale/thymus)	9 (8.49)
Type de chimiothérapie	
Oxaliplatine	65 (61.32)
Taxanes	
Paclitaxel (+Carboplatine)	17 (16.04)
Docetaxel	9 (8.49)
Cabazitaxel	2 (1.89)
Carboplatine/Vinorelbine	7 (6.60)
Cisplatine	3 (2.83)
Carboplatine seul	3 (2.83)
Diabète	15 (14.2)
Consommation d'alcool (≥1 verre par jour)	57 (53.8)
Tabagisme actif	18 (17.0)
Médicaments neurotoxiques	6 (5.7)
TNSc à l'inclusion	2.0 ± 2.3
Conductances à l'inclusion (μS)	
Mains	69.2 ± 13.5
Pieds	68.2 ± 15.7
N (%) pour les variables catégorielles, moyenne (±écart-type) pour les variables continues	

On a étudié l'atteinte des fibres C ainsi que l'évolution des mesures de conductances en fonction de la dose reçue de chimiothérapie. Ces données ont ensuite été comparées aux résultats obtenus par TNSc. Nous avons ensuite étudié l'évolution de la phase préclinique de l'atteinte neurologique (mesurées par TNSc et par les mesures de conductances) Enfin, nous avons analysé les taux de neuropathies définis par un TNSc ≥6 et la recherche de facteurs prédictifs de persistance de neuropathie à distance de l'arrêt de traitement, seulement chez

les patients recevant de l'Oxaliplatine et des Taxanes (qui présentent deux types d'atteinte neurologique différents).

De plus, l'intérêt des mesures de conductances par rapport au TNSc (en termes de sensibilité et spécificité) a été étudié chez les patients recevant de l'Oxaliplatine et ceux recevant des Taxanes, et les mesures de conductances ont été comparées entre les 2 groupes.

4.1.1 Répartition en âge et sexe

La distribution en âge et sexe de la population étudiée est rapportée dans la pyramide des âges (Figure 8). L'âge moyen au moment de l'évaluation initiale était de 61.5 ± 10.9 ans, compris entre 29 et 79 ans, et correspondant à 42 femmes et 64 hommes ont été inclus dans l'analyse.

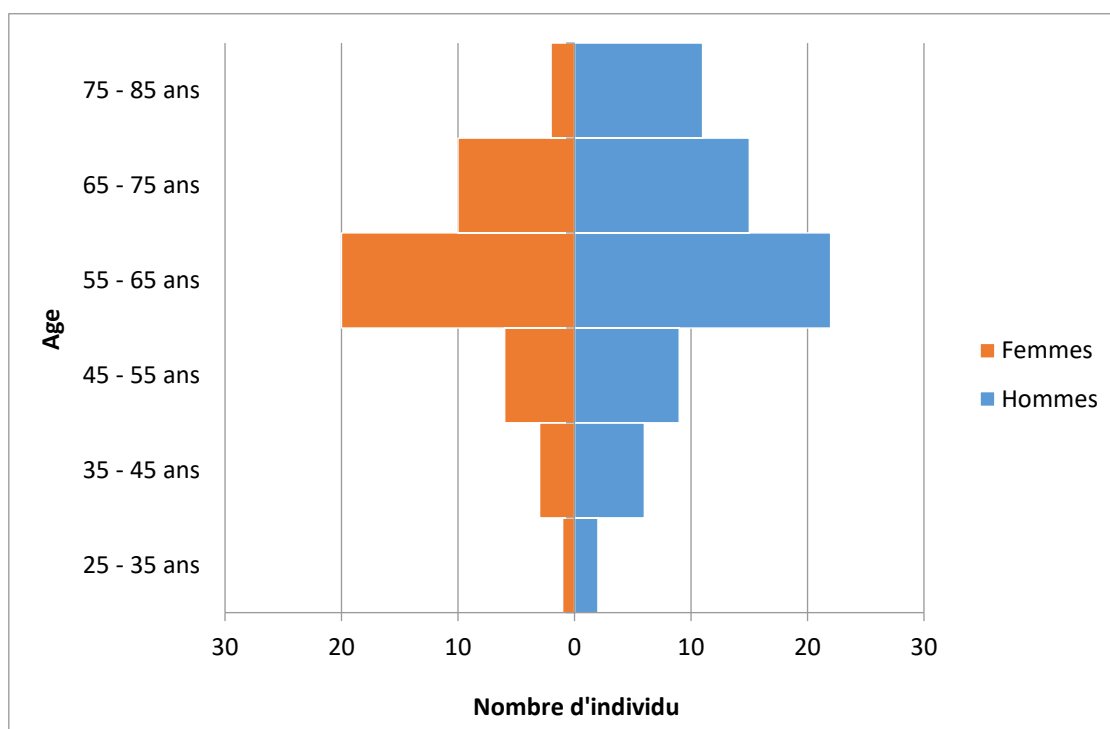


Figure 8 : Pyramide des âges de la population d'étude à l'inclusion

Par la suite, nous présenterons les analyses de données des patients ayant reçu un traitement par Oxaliplatine ou Taxanes. Les autres groupes de patients n'ont pas été analysés du fait du nombre de patients inclus dans chaque sous-groupe de chimiothérapie. Par la suite nous présenterons une comparaison entre les données des patients traités par Oxaliplatine et Taxanes.

4.1.2 Facteurs confondant : Consommation d'alcool et diabète

Le diabète ainsi que l'alcoolisme chronique peuvent induire une neuropathie périphérique. Il est important donc d'évaluer l'effet de ces facteurs sur le TNSc et sur les mesures de conductances pendant le traitement par chimiothérapie.

4.1.2.1 Consommation d'alcool

L'analyse des données a révélé que plus de la moitié des patients (53.8 %, N=57) consommaient quotidiennement de l'alcool (au moins 1 verre par jour). Cependant, le TNSc moyen initial n'était pas significativement différent ($p=0.84$) entre les patients consommant (1.9 ± 2.2) ou non (2.0 ± 2.5) quotidiennement de l'alcool (Tableau 6).

De même, les conductances moyennes des mains chez les patients ne consommant pas d'alcool et celles des patients consommant de l'alcool étaient comparable quelle que soit la dose de chimiothérapie reçue. Cependant, on pouvait remarquer une différence statistiquement significative ($p=0.03$) entre les conductances des pieds des patients consommant de l'alcool et celles des patients ne consommant d'alcool à des doses de chimiothérapie reçue supérieures à la moitié de la dose toxique connue.

4.1.2.2 Diabète

Parmi les patients inclus, 14 % (N=15) étaient diabétiques. L'ensemble de ces patients souffraient d'un diabète de type 2, bien équilibré, non-insulino requérant et non compliqué. Contrairement à la consommation d'alcool, le TNSc moyen des patients diabétiques réalisé lors de l'évaluation initiale était significativement plus élevé ($3,1 \pm 2,5$) que celui retrouvé chez les patients non diabétiques ($1,8 \pm 2,3$; $p=0,02$) (Tableau 6), ceci même si les patients étaient asymptomatiques et ne présentaient pas de neuropathie clinique, conformément à nos critères de non inclusion.

En revanche, il n'y avait pas de différence significative ($p=0,26$) entre les conductances des mains et des pieds des patients diabétiques et non diabétiques (Tableau 6). En effet, en moyenne, les conductances des mains des patients diabétiques étaient de $68.3 \pm 12.3 \mu S$ alors que celle des patients non diabétiques étaient de $69.4 \pm 13.7 \mu S$. Les conductances des pieds, quant à elles, (Tableau 6) étaient de $74.7 \pm 9.0 \mu S$ chez les patients diabétiques et de $67.1 \pm 16.3 \mu S$ chez les patients non diabétiques ($p=0,07$).

En comparant l'évolution du TNSc au cours de la chimiothérapie neurotoxique (Tableau 6), on remarque que les patients diabétiques avaient un score plus élevé que les patients non diabétiques ($p < 0,001$), quelle que soit la dose de chimiothérapie reçue. En effet, à dose reçue inférieure à la moitié de la dose toxique, les patients diabétiques avaient un TNSc de 6.1 ± 2.7 alors que les patients non diabétiques avaient un TNSc de 3.5 ± 2.6 . A dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique, les patients diabétiques avaient un TNSc de 7.5 ± 3.6 alors que les patients non diabétiques avaient un TNSc de 5.8 ± 2.6 ($p = 0,003$).

En ce qui concerne les mesures de conductance des mains, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose toxique de la chimiothérapie reçue (Tableau 6), les patients diabétiques avaient en moyenne des conductances des mains de $64.2 \pm 17.9 \mu S$ alors que les patients non diabétiques avaient des conductances des mains de $64.9 \pm 17.1 \mu S$ ($p = 0,43$), ne suggérant donc aucune différence significative. Aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique, il existait cependant, une différence significative entre les mesures des mains des patients diabétiques et non diabétiques ($p = 0,003$). En effet, les patients diabétiques avaient en moyenne des conductances des mains de $58.8 \pm 18.9 \mu S$ alors que les patients non diabétiques avaient des conductances des mains de $69.2 \pm 13.2 \mu S$ (Tableau 6).

Les mesures de conductance des pieds aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique (Tableau 6), n'ont pas révélé de différence significative entre les patients diabétiques et non diabétiques. Les patients diabétiques avaient en moyenne des conductances des pieds de $69.9 \pm 16.1 \mu S$ alors que les patients non diabétiques avaient en moyenne des conductances des pieds de $67.3 \pm 17.1 \mu S$ ($p = 0,18$). Par contre, à dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique de la chimiothérapie, les patients diabétiques avaient des conductances des pieds significativement plus basse que les patients non diabétiques ($p = 0,003$). En effet les patients diabétiques avaient des mesures des pieds de $59.0 \pm 22.0 \mu S$ contre $70.5 \pm 16.5 \mu S$ pour les non diabétiques (Tableau 6).

Tableau 6 : TNSc et conductances des mains et des pieds selon la présence ou non de diabète et selon la consommation d'alcool

	Alcool (57)	Pas d'alcool (49)	p-value	Diabétiques (n=15)	Non diabétiques (81)	p-value
TNSc à l'inclusion	1.9 ± 2.2	2.0 ± 2,5	0.84	3.2 ± 2.5	1.7 ± 2.2	0.01
TNSc à dose ≤dose toxique/2	3.8 ± 2.6	3.9 ± 2.8	0.73	6.1 ± 2.7	3.5 ± 2.6	<0.001
TNSc à dose >dose toxique/2	5.9 ± 2.6	5.9 ± 2.9	0.91	7.5 ± 3.6	5.8 ± 2.6	0.003
Conductances des mains à l'inclusion	68.0 ± 16.6 μS	71.1 ± 8.9 μS	0.81	68.3 ± 12.3 μS	69.4 ± 13.7 μS	0,26
Conductances des mains à dose ≤dose toxique/2	65.9 ± 18.1 μS	63.9 ± 15.8 μS	0.20	64.2 ± 17.9 μS	64.9 ± 17.1 μS	0,43
Conductances des mains à dose >dose toxique/2	67.3 ± 14.9 μS	69.3 ± 14.3 μS	0.71	58.8 ± 18.9 μS	69.2 ± 13.2 μS	0,003
Conductances des pieds à l'inclusion	66.9 ± 17.6 μS	70.6 ± 13.4 μS	0.39	74.7 ± 9.0 μS	67.1 ± 16.3 μS	0,07
Conductances des pieds à dose ≤dose toxique/2	65.9 ± 17.2 μS	69.1 ± 16.8 μS	0.15	69.9 ± 16.1 μS	67.3 ± 17.1 μS	0,18
Conductances des pieds à dose >dose toxique/2	66.9 ± 18.7 μS	71.1 ± 16.4 μS	0.03	59.0 ± 22.0 μS	70.5 ± 16.5 μS	0,003

Au vu de ces données, le diabète ainsi que l'alcool peuvent être des facteurs confondant lors des mesures de conductances ainsi que lors du recueil du TNSc. Il serait donc judicieux de comparer les évolutions selon la dose du TNSc ainsi que des mesures de conductances par type de chimiothérapie reçue afin de mettre en évidence d'éventuelles différences.

4.2 Analyse des résultats chez les patients sous Oxaliplatine

4.2.1 Caractéristiques des patients sous Oxaliplatine

Soixante-cinq patients ont reçu un traitement par Oxaliplatine. Les caractéristiques de ces patients lors de l'évaluation initiale sont résumées dans le tableau 7. Soixante pour cent (N=39) des patients étaient pris en charge suite à un cancer touchant le système digestif, et un peu moins de 30 % (N=20) suite à un cancer broncho-pulmonaire ou mésothéliome. Par ailleurs les caractéristiques des patients du groupe Oxaliplatine n'étaient pas différentes de celle de l'ensemble de la population d'étude.

Tableau 7 : Caractéristiques à l'inclusion des patients sous Oxaliplatine.

Caractéristiques des patients	Population (N =65)
Age (ans)	61,3 ± 10.5
Sexe	
Femmes	26 (40)
Hommes	39 (60)
Taille (cm)	169.2 ± 9.5
Poids (kg)	67.9 ± 13.7
Localisation tumorale	
Colon/Rectum	26 (40.0)
Poumons/Plèvre	20 (30.8)
Autres organes digestifs	13 (20)
Ovaire/Endomètre	1 (1.5)
Prostate	0 (0)
Testicule	0 (0)
Autres (vessie/thyroïde/surrénale/thymus)	5 (7.7)
Diabète	9 (13.8)
Consommation d'alcool (≥1 verre par jour)	34 (52.3)
Tabagisme actif	13 (20)
Médicaments neurotoxiques associés	4 (6.1)
TNSc à l'inclusion	2.0 ± 2.3
Conductances à l'inclusion (μS)	
Mains	67.5 ± 18.4
Pieds	69.0 ± 19.4
N (%) pour les variables catégorielles, moyenne (±écart-type) pour les variables continues	

4.2.2 Evolution du TNSc et des conductances des mains et des pieds en fonction de la dose cumulée

Soixante-cinq patients recevant de l'Oxaliplatine ont été évalués à l'inclusion (TNSc + mesures de conductances). A dose reçue de chimiothérapie inférieure ou égale à la moitié de la dose toxique connue d'Oxaliplatine, 62 patients ont été évalués. En revanche, à dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique, seulement 45 patients ont été évalués. Ce nombre décroissant de patients à chaque pallier de dose est principalement dû à la perte de vue et au refus des patients d'avoir l'examen.

Le score TNSc des patients recevant de l'Oxaliplatine passait de 2.0 ± 2.3 à l'inclusion à un score de 4.0 ± 2.7 aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique (Figure 9) ($p < 0,001$). De la même manière, le score TNSc augmentait de manière significative ($p < 0,001$) par rapport à celui de l'inclusion et aux doses reçues supérieures ou égales à la moitié de la dose toxique (5.8 ± 2.7). Il en était de même pour les différences de TNSc aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique et aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique ($p < 0,001$).

A l'inverse, il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p = 0.97$) entre les conductances des mains à l'inclusion ($67.5 \pm 18.4 \mu S$) et aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique ($66.6 \pm 16.3 \mu S$) (Figure 10). Il n'y avait également pas de différence statistiquement significative ($p = 0.97$) entre les conductances des mains à l'inclusion et à dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique ($66.6 \pm 16.3 \mu S$). De plus, les conductances des mains aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique et aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique ne présentaient pas de différences significatives ($p = 0.97$). En effet, les mesures de conductance des mains augmentaient de 3.4 % à dose supérieure à la moitié de la dose toxique. Cette augmentation restait cependant inférieure à la variabilité de la mesure de conductance des mains de l'appareil (4.2%) et ne permettaient pas de mettre en évidence une atteinte des fibres C.

Concernant les conductances des pieds des patients traités par Oxaliplatine (Figure 10), en moyenne, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative ($p= 0.97$) entre les conductances des pieds à l'inclusion ($69.0 \pm 19.4 \mu S$) et aux doses reçues inférieures la moitié de la dose toxique ($68.7 \pm 17.1 \mu S$). On ne retrouvait également pas de différence significative ($p= 0.16$) entre les conductances des pieds à l'inclusion et celles aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique ($71.8 \pm 16.7 \mu S$). Il en est de même entre les conductances des pieds aux dose reçues inférieures à la moitié de la dose toxique et aux doses reçues supérieures à la dose toxique ($p= 0.97$). Les mesures de conductance des pieds augmentaient de 4.06 % à dose supérieure à la moitié de la dose toxique. Cette augmentation restait inférieure à la variabilité de la mesure de conductance des pieds de l'appareil (6.9%) et n'a pas permis de mettre en évidence une atteinte des fibres C au niveau des membres inférieurs.

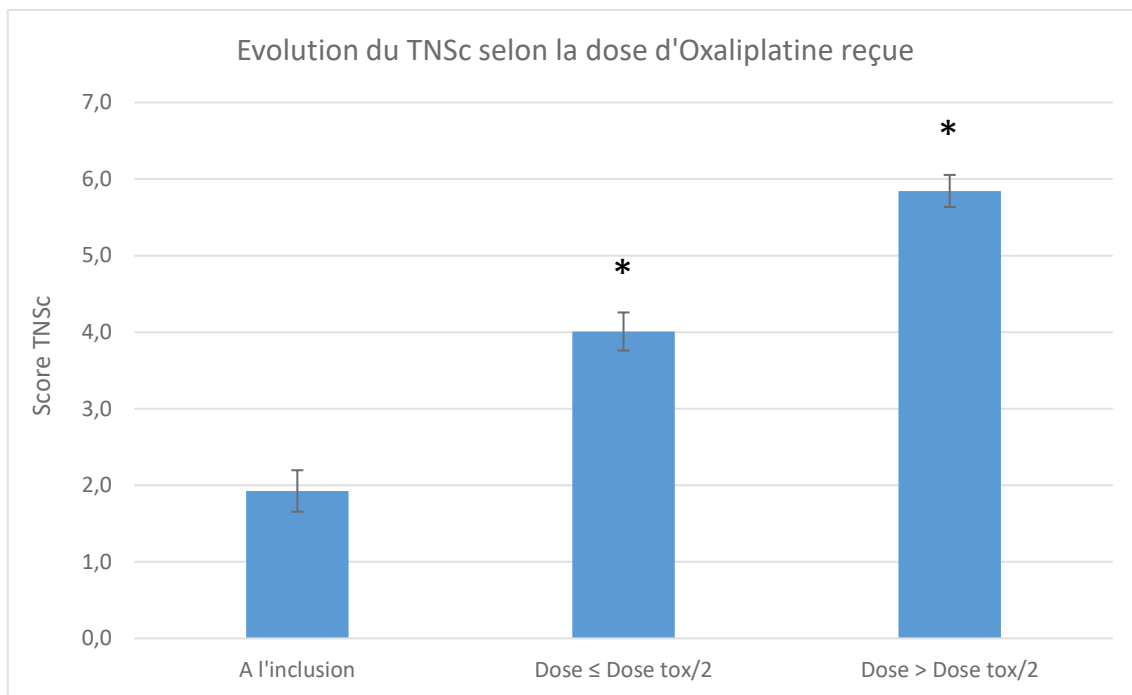


Figure 9 : Evolution du TNSc au cours du traitement par Oxaliplatine (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne ; *p <0.05 en comparant avec TNSc à l'inclusion)

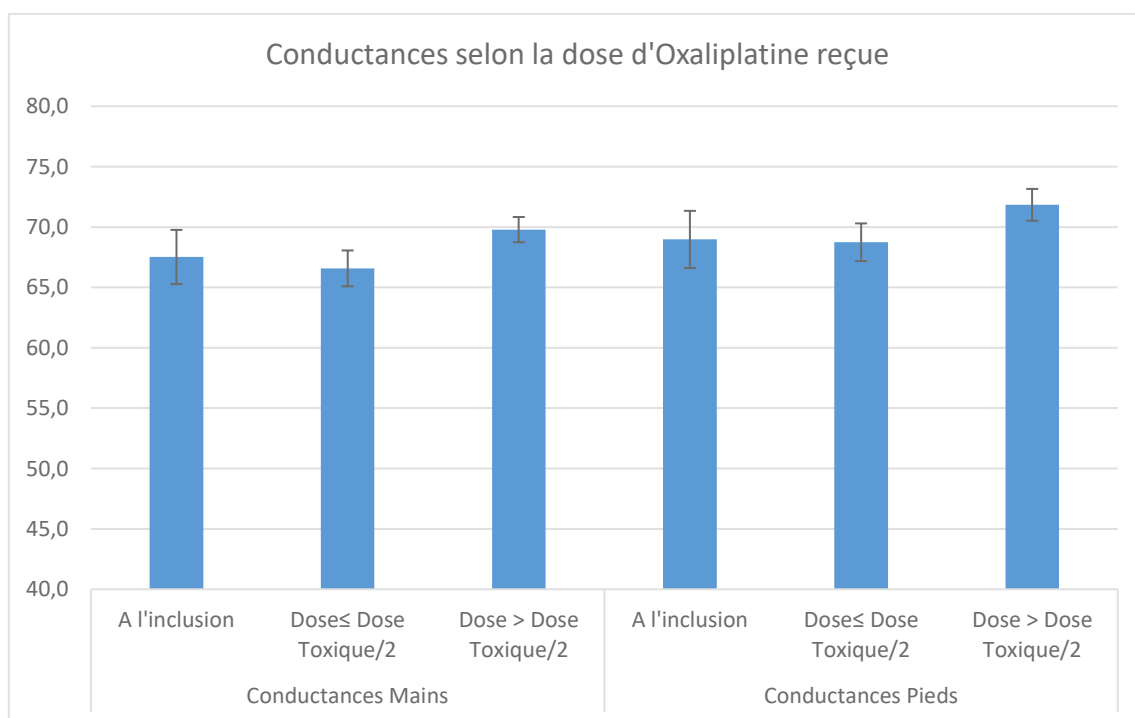


Figure 10 : Evolution des conductances au cours du traitement par Oxaliplatine (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne)

4.2.3 Etude de la phase préclinique de l'atteinte neurologique par TNSc et conductances chronoampérométriques sous Oxaliplatine

Sous Oxaliplatine, seule la sensibilité à la pique présentait des variations au cours du suivi des patients asymptomatique. Au stade pré symptomatique, en revanche, 47.8 % des patients (18.3%- 77.3%, IC à 95%) présentaient une hypoesthésie à la pique avant de devenir symptomatique (Tableau 8).

Tableau 8 : Evolution des différents items au stade pré-symptomatique sous Oxaliplatine

Modification score	Stade pré-symptomatique sous Oxaliplatine (n=23)
Nombre de Patients	
Hypoesthésie la pique (Q4 TNSc)	11 (47.8)
Hypopallesthésie (Q5 TNSc)	1 (4.4)
Diminution force motrice (Q6 TNSc)	0 (0.0)
Diminution des ROT (Q7 TNSc)	2 (8.7)
N (%) pour les variables catégorielles	

Au cours du traitement par Oxaliplatine, 63.1 % des patients (48.2%-77.8%, IC à 95%) évalués sont symptomatiques après la première cure de chimiothérapie, 89 % (80.3%-97.7%, IC à 95%) après la deuxième cure de chimiothérapie, et 95 % (88.6%- 100%, IC à 95%) après la troisième cure de chimiothérapie soit la quasi-totalité des patients (Figure 11). Le TNSc moyen, quant à lui, augmente également à chaque visite. En effet, il est de 3.8 ± 2.8 à la deuxième visite, 4.7 ± 2.7 à la troisième visite et de 5.2 ± 3.1 à la quatrième visite.

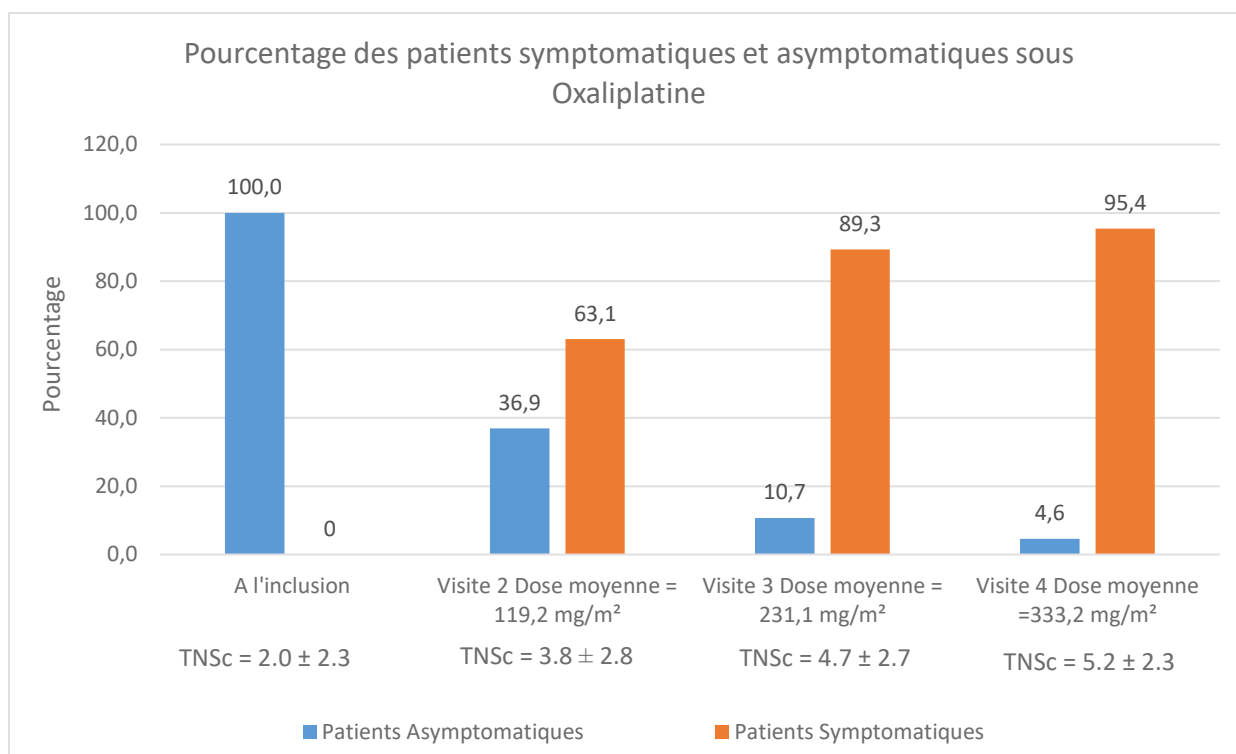


Figure 11 : Pourcentage de patient asymptomatiques (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3 = 0 du TNSc) et symptomatiques (Q1 ou Q2 ou Q3 ≠ 0) recevant de l'Oxaliplatine aux 4 premières visites

Par ailleurs il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les conductances des mains des patients asymptomatiques lors de ces 4 premières visites (Figure 12). En effet, à la 2^{ème} visite, les mesures des mains des patients asymptomatiques étaient de $66.9 \pm 18.4 \mu S$ ($p= 0.78$) alors qu'elles étaient de 73.0 ± 9.5 ($p= 0.3$) μS à la 3^{ème} visite. A la 4^{ème} visite, les conductances des mains des patients asymptomatiques étaient de $73.0 \pm 8.9 \mu S$ ($p= 0.3$).

Il en est de même pour les conductances des pieds où on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les conductances des patients asymptomatiques lors de ces 4 premières visites (Figure 13). En effet, à la 2^{ème} visite, les mesures des pieds des patients asymptomatiques étaient de $69.8 \pm 16.2 \mu S$ ($p= 0.3$). A la 3^{ème} visite, les conductances des pieds des patients asymptomatiques étaient de $74.9 \pm 10.4 \mu S$ ($p = 0.3$) alors qu'à la 4^{ème} visite, elles étaient de $82.5 \pm 5.2 \mu S$ ($p= 0.03$).

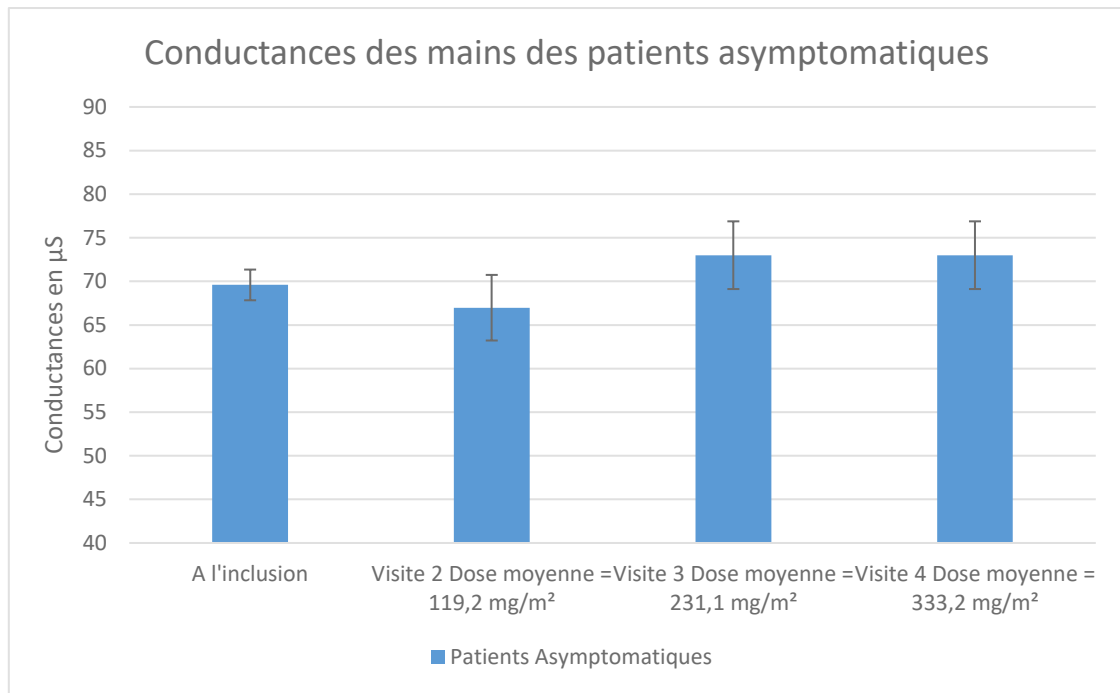


Figure 12 : Conductances des mains lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques sous Oxaliplatine (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3 = 0 du TNSc)

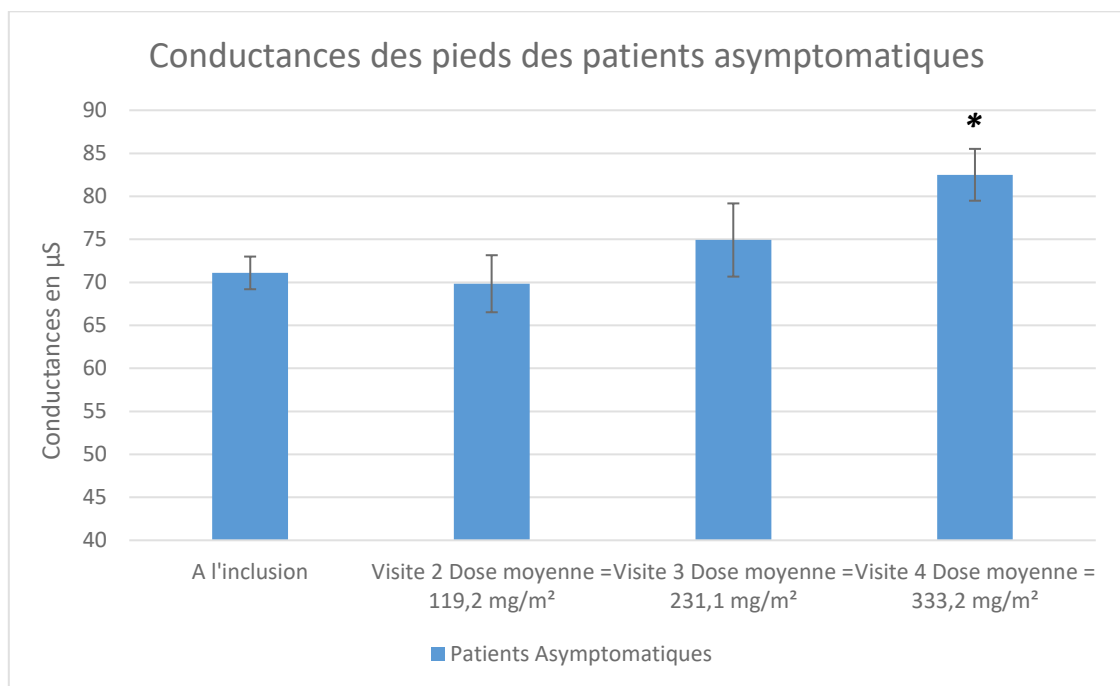


Figure 13 : Conductances des pieds lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques sous Oxaliplatine (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3 = 0 du TNSc) ; * $p \leq 0.05$ par rapport à la mesure à l'inclusion

Concernant le score TNSc, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les TNSc des patients asymptomatiques lors des 4 premières visites même si le score TNSc augment à la 4^{ème} visite par rapport à la première. Ceci étant dû au nombre décroissant de patients asymptomatiques au cours du suivi (Figure 14).

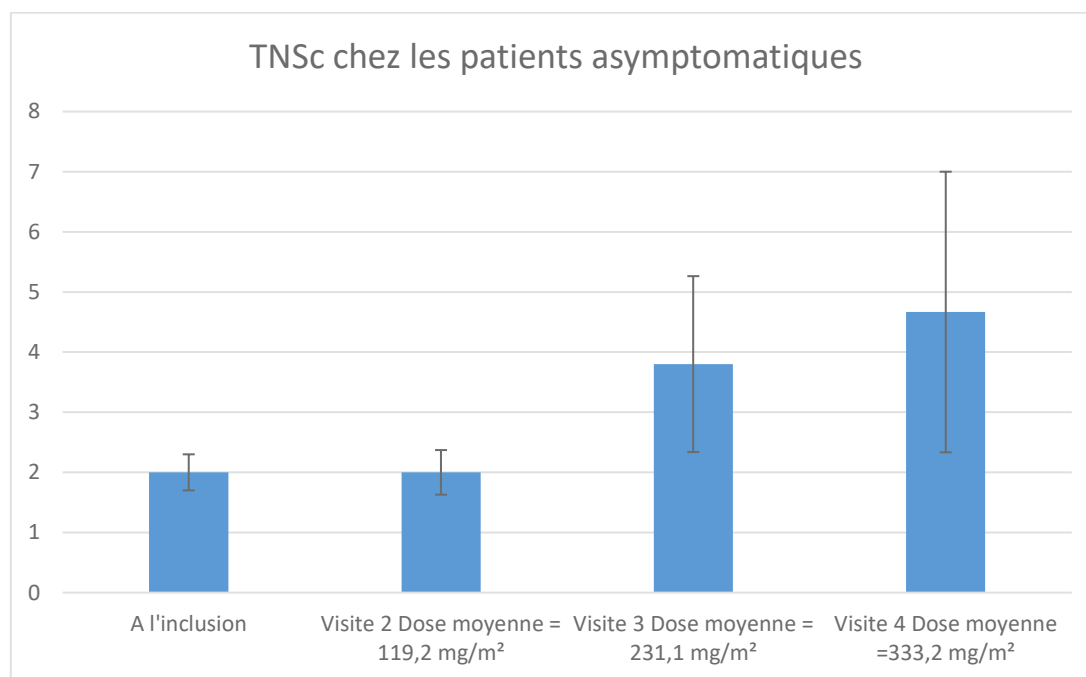


Figure 14 : TNSc (total) lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques sous Oxaliplatine (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3 = 0 du TNSc)

4.2.4 Description épidémiologique du taux de PNCI (TNSc ≥6) et taux de patients symptomatiques sous Oxaliplatine

Nous avons réalisé en moyenne 5.3 ± 2.8 visites par patients. Ces derniers, traités par Oxaliplatine, ont reçu une dose moyenne cumulée de 385.7 ± 264.6 mg/m² au moment de l'analyse (Tableau 9). Le TNSc moyen en fin de suivi était de $6,1 \pm 2,9$ soit un delta moyen de TNSc de $4,1 \pm 0.3$ au cours de la chimiothérapie. Soixante-quatre pourcent (n=42) des patients sous Oxaliplatine ont développé une neuropathie au cours du suivi (définie par un TNSc ≥6) dans un délai moyen de 55.2 ± 38.6 jours (Tableau 9).

Tableau 9 : Caractéristiques pendant le suivi des patients sous Oxaliplatine.

Traitement	Oxaliplatine
Nombre de visite	5.3± 2.8
Dose reçue pendant le suivi (mg/m2)	385.7 ± 264.6
TNSc à la dernière visite	6.1 ± 2.9
Δ TNSc	4.1 ± 0.3
Conductances à la dernière visite (μS)	
Mains	63.7 ± 17.4
Pieds	65.3 ± 20.4
Nombre de patients TNSc ≥ 6 pendant suivi	42 (64.6)
Temps (en jours) entre première visite et TNSc ≥6 (si TNSc à l'inclusion <6)	55.2 ± 38.6

A l'inclusion, 7.5 % des patients (1.1%-13.9%, IC à 95%) avaient un TNSc ≥6. Pourtant ces patients étaient asymptomatiques, conformément aux critères d'inclusion. A doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique, 34 % des patients évalués (25.5%-42.5%, IC à 95%) avaient un TNSc ≥6 alors que 57 % des patients évalués (49.3%-64.7%, IC à 95%) avaient un TNSc ≥6 aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique d'Oxaliplatine.

Concernant le taux de patients symptomatiques (au moins une réponse aux Q1 ou Q2 ou Q3 du TNSc ≠ 0) en fonction de la dose d'Oxaliplatine cumulée : à l'inclusion aucun patient ne présentait de symptômes à types de paresthésies, fourmillements, picotements ni de gênes fonctionnelles. A dose reçue inférieure ou égale à la moitié de la dose toxique, 74 % des patients étaient symptomatiques (66.2%-81.8%, IC à 95%) et à dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique, près de 94 % des patients présentaient des symptômes (90.3%-97.7%, IC à 95%).

4.2.5 Recherche de valeurs prédictive de TNSc et de mesures de conductances chez les patients évalués à distance de traitement par Oxaliplatine

A l'inclusion, il n'y avait pas de différence significative du score TNSc entre les patients asymptomatiques (2.0 ± 2.1) et les patients symptomatiques (2.1 ± 2.2 , $p= 0.93$) à distance de traitement par Oxaliplatine. Aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique, les scores TNSc restaient comparables pour les 2 populations (4.6 ± 2.4 pour les asymptomatiques et 4.3 ± 2.7 pour les symptomatiques ($p=0.94$)). De la même manière, aux doses supérieures à la moitié de la dose toxique, le TNSc des patients asymptomatiques à distance était de 5.8 ± 2.5 et celui des patients symptomatiques à distance était de 5.6 ± 2.3 ($p= 0.56$).

A l'inclusion on ne retrouvait pas de différence significative entre les moyennes des conductances des mains des patients asymptomatiques et symptomatiques à distance ($64.5 \pm 19.6 \mu S$ vs $73.2 \pm 10.3 \mu S$, $p=0.2$). Il en est de même aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique ($61.0 \pm 22.7 \mu S$ vs $69.9 \pm 10.9 \mu S$, $p= 0.32$) et aux doses supérieures à la moitié de la dose toxique ($70.1 \pm 15.9 \mu S$ vs $69.01 \pm 11.9 \mu S$, $p= 0.44$).

Concernant les conductances moyennes des pieds, à l'inclusion, on ne retrouvait pas de différences significatives entre les conductances des patients asymptomatiques à distance et celles des patients symptomatiques à distance ($68.0 \pm 22.4 \mu S$ vs $68.1 \pm 15.1 \mu S$, $p= 0.7$) ni aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique ($66.3 \pm 20.4 \mu S$ vs $66.9 \pm 16.1 \mu S$, $p= 0.82$). Aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique, on ne retrouvait pas de différences entre les moyennes des conductances des pieds des patients asymptomatiques et celles des patients symptomatiques à distance de la fin de la chimiothérapie ($76.6 \pm 12.1 \mu S$ vs $69.0 \pm 18.5 \mu S$, $p= 0.1$).

Afin de voir si les différences de conductances avaient un effet prédictif sur la persistance ou non de symptômes à distance de traitement par Oxaliplatine, nous avons comparé les conductances à l'inclusion et les conductances les plus basses enregistrées pendant le suivi chez les patients traités par Oxaliplatine sans trouver de différences significatives (Tableau 10). Il en est de même pour les différences entre le TNSc à l'inclusion et le TNSc le plus élevé enregistré pendant le suivi (Tableau 10).

Par la suite, nous avons calculé les différences des conductances des mains et des pieds par rapport à l'inclusion pour chaque dose reçue pendant le traitement sans trouver que ce paramètre ne discrimine les patients asymptomatiques à distance des patients symptomatiques à distance de la fin la chimiothérapie (Tableau 10).

Tableau 10 : Comparaison des moyennes des conductances et du TNSc pendant le suivi chez les patients traités par Oxaliplatine selon la présence ou non de symptômes à distance de traitement (n=30).

Patients sous Oxaliplatine	Asymptomatiques	Symptomatiques	p-value
	(N=12)	(N=18)	
	Moyenne $\pm$ SEM	Moyenne $\pm$ SEM	
Conductance des mains à l'inclusion	64.5 $\pm$ 5.7	73.2 $\pm$ 2.4	0.20
Conductance des mains la plus basse enregistrée pendant le suivi	51.8 $\pm$ 6.8	56.0 $\pm$ 2.5	0.78
Conductance des pieds à l'inclusion	68.0 $\pm$ 6.5	68.1 $\pm$ 3.5	0.70
Conductance des pieds la plus basse enregistrée pendant le suivi	58.4 $\pm$ 7.5	55.4 $\pm$ 4.7	0.40
TNSc à l'inclusion	2.0 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.5	0.93
TNSc le plus élevé pendant le suivi	6.3 $\pm$ 0.6	6.8 $\pm$ 0.5	0.42
Δ Conductances mains 1	4.7 $\pm$ 3.7	5.1 $\pm$ 3.0	0.75
Δ Conductances mains 2	3.7 $\pm$ 3.1	7.6 $\pm$ 3.5	0.35
Δ Conductances pieds 1	2.5 $\pm$ 3.4	3.3 $\pm$ 4.3	0.35
Δ Conductances pieds 2	4.3 $\pm$ 4.2	2.5 $\pm$ 5.6	0.80

Moyenne représentée $\pm$ erreur type (SEM) ; p-value obtenue par test de Wilcoxon

Différences représentées $\pm$ erreur type

Δ Conductances mains 1= Conductances des mains à l'inclusion – conductances des mains à doses inférieur ou égale à la moitié de la dose toxique.

Δ Conductances mains 2= Conductances des mains à l'inclusion – conductances des mains à doses supérieure à la moitié de la dose toxique.

Δ Conductances pieds 1= Conductances des pieds à l'inclusion – conductances des pieds à doses inférieur ou égale à la moitié de la dose toxique.

Δ Conductances pieds 2= Conductances des pieds à l'inclusion – conductances des pieds à doses supérieure à la moitié de la dose toxique.

4.2.6 Intérêt des mesures de conductances par rapport au TNSc chez les patients traités par Oxaliplatine

4.2.6.1 Comparaison des conductances selon le Seuil TNSc ≥ 6 chez les patients sous Oxaliplatine

Nous avons comparé les conductances des mains et des pieds des patients avec un TNSc <6 avec ceux dont le TNSc ≥ 6 (neuropathie avérée) sans retrouver de différences significatives (Figure 15). En effet, les conductances moyennes des mains des patients ayant un TNSc <6 traités par Oxaliplatine étaient de $68.7 \pm 16.2 \mu S$ alors que celles des patients ayant un TNSc ≥ 6 étaient de $67.4 \pm 14.1 \mu S$ ($p=0.45$). Quant aux conductances des pieds, elles étaient de $71.6.3 \pm 16.4 \mu S$ pour les patients ayant un TNSc <6 et de $68.1 \pm 18.7 \mu S$ chez les patients ayant un TNSc ≥ 6 ($p < 0.06$).

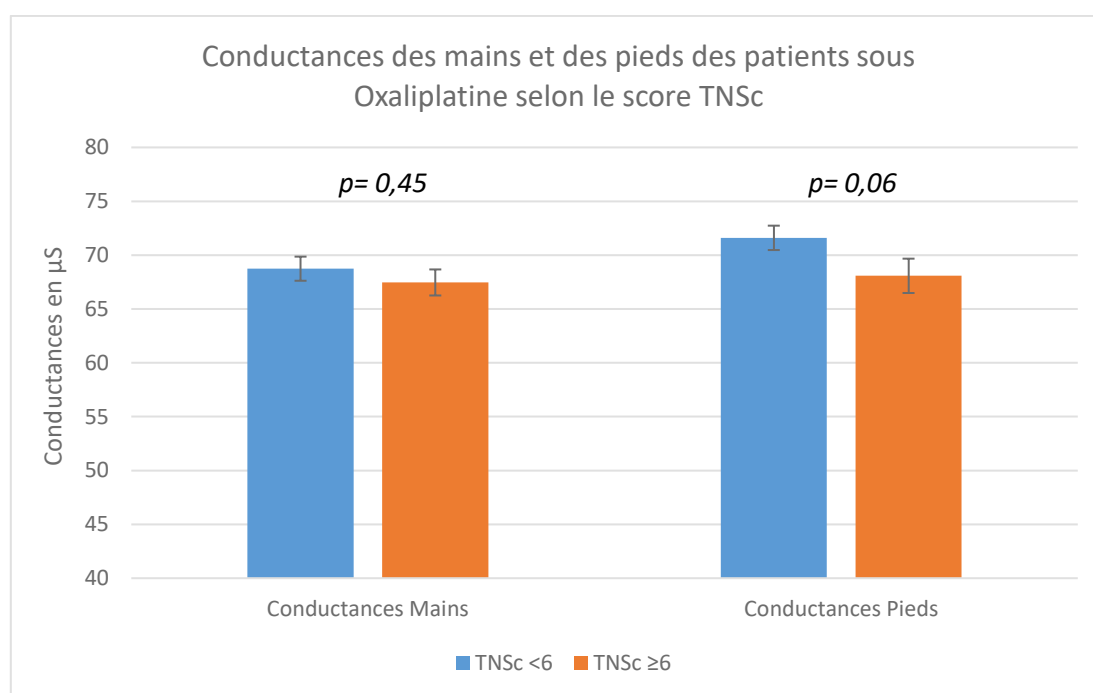


Figure 15 : Comparaison des moyennes de conductances des mains et des pieds chez les patients recevant de l'Oxaliplatine selon le score TNSc

4.2.6.2 Sensibilité et spécificité des conductances des mains et des pieds chez les patients traités par Oxaliplatine

Pour évaluer la sensibilité et la spécificité des conductances des mains et des pieds pour détecter une neuropathie définie par un score TNSc ≥ 6 au cours du suivi, nous avons réalisé les courbes ROC des conductances des mains et des pieds (Figure 16).

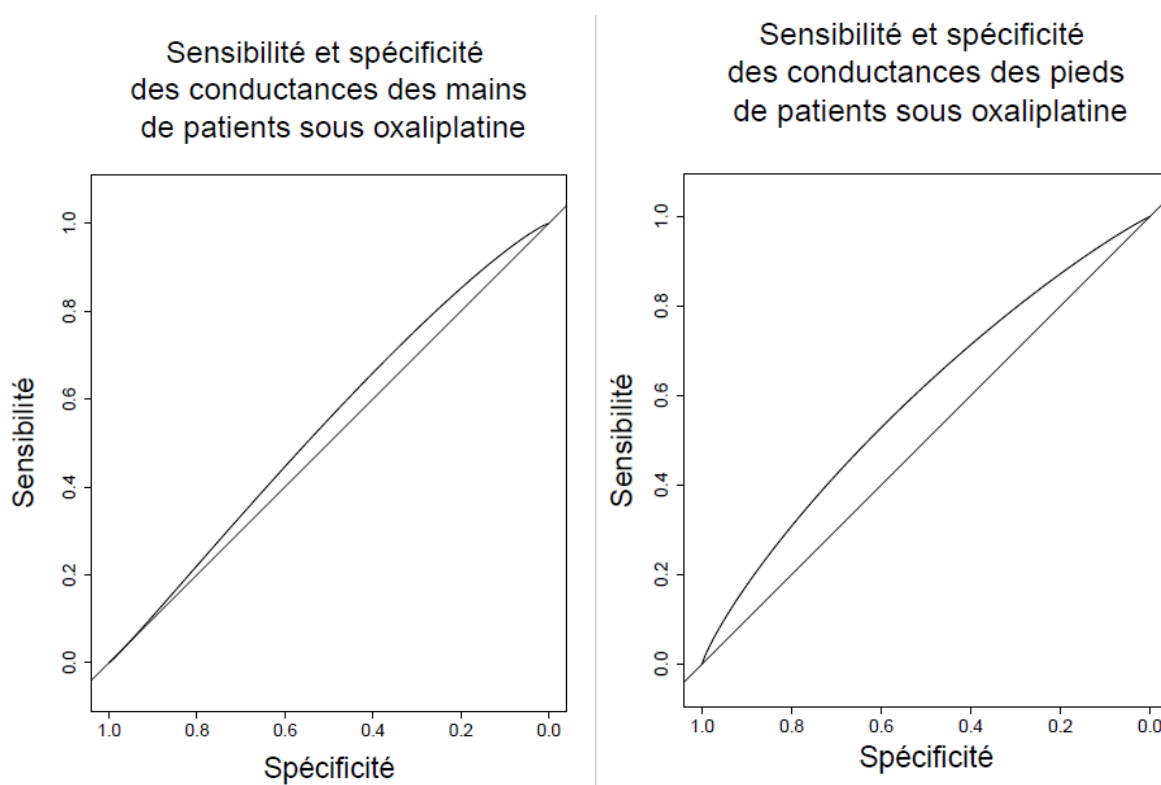


Figure 16 : Courbes ROC des conductances des mains (gauche) et des pieds (droite) des patients sous Oxaliplatine.

L'aire sous la courbe de la courbe ROC des conductances des mains (AUC=0.53) ainsi que celle des conductances des pieds (AUC= 0.59) indique que notre étude n'est pas parvenue à montrer un pouvoir discriminant de la mesure des conductances (selon la présence ou non de neuropathie évaluée par un TNSc ≥ 6) pour les patients recevant de l'Oxaliplatine.

4.2.7 Mise en évidence de l'effet de facteurs confondant : consommation d'alcool et diabète

4.2.7.1 Consommation d'alcool

Nous avons comparé le score TNSc des patients consommant de l'alcool (N=34) et ceux ne consommant pas d'alcool (N= 31) selon la dose d'Oxaliplatine reçue. Nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence entre les deux groupes (Figure 17).

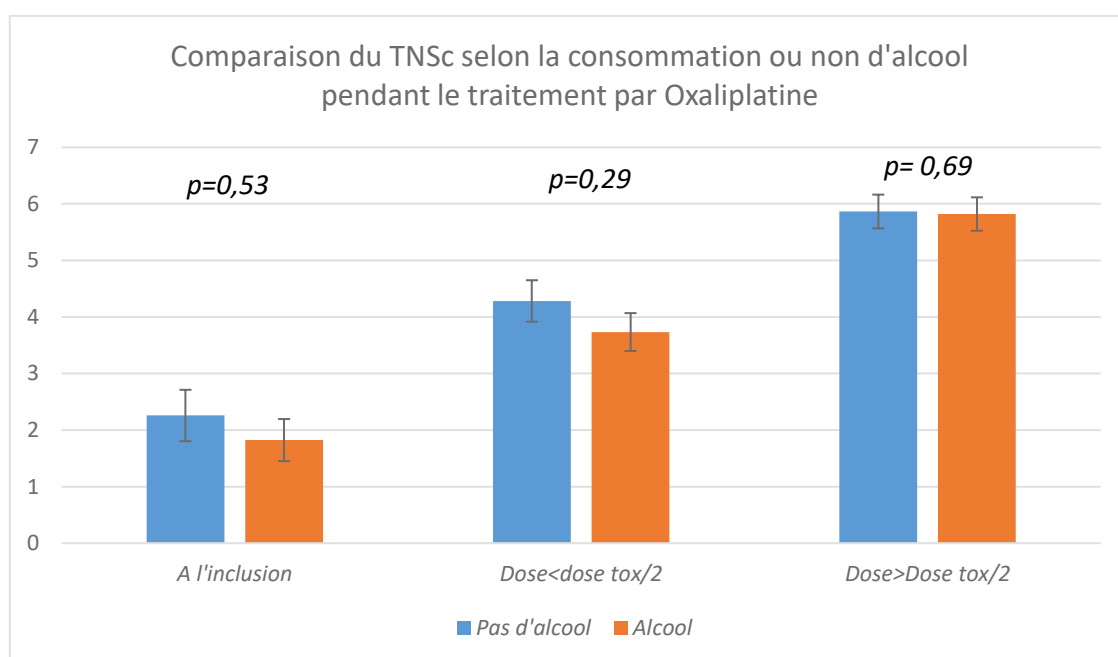


Figure 17 : Comparaison des scores TNSc selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool

Il en est de même pour les conductances des mains où nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence entre les deux groupes de patients (Figure 18). Cependant, à dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique, les conductances des pieds des patients consommant de l'alcool étaient significativement plus basses que celle des patients ne consommant pas d'alcool ($74.8 \pm 14.8 \mu S$ vs $68.7 \pm 18.0 \mu S$, $p= 0.003$) (Figure 19).

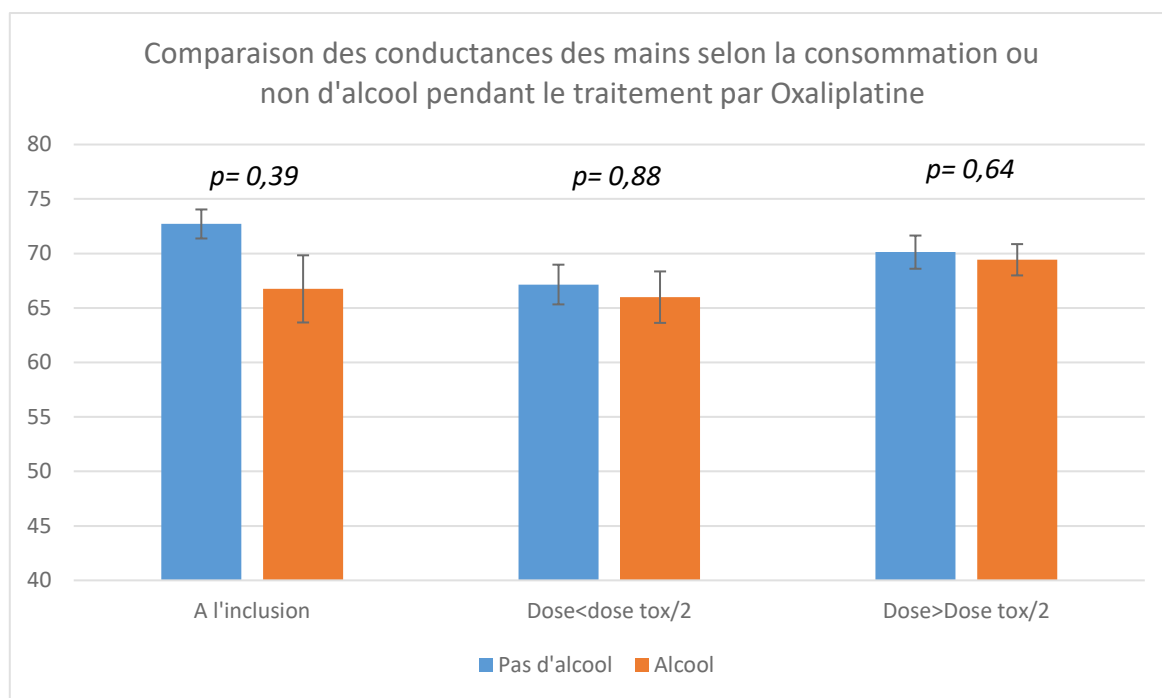


Figure 18 : Comparaison des conductances des mains selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool

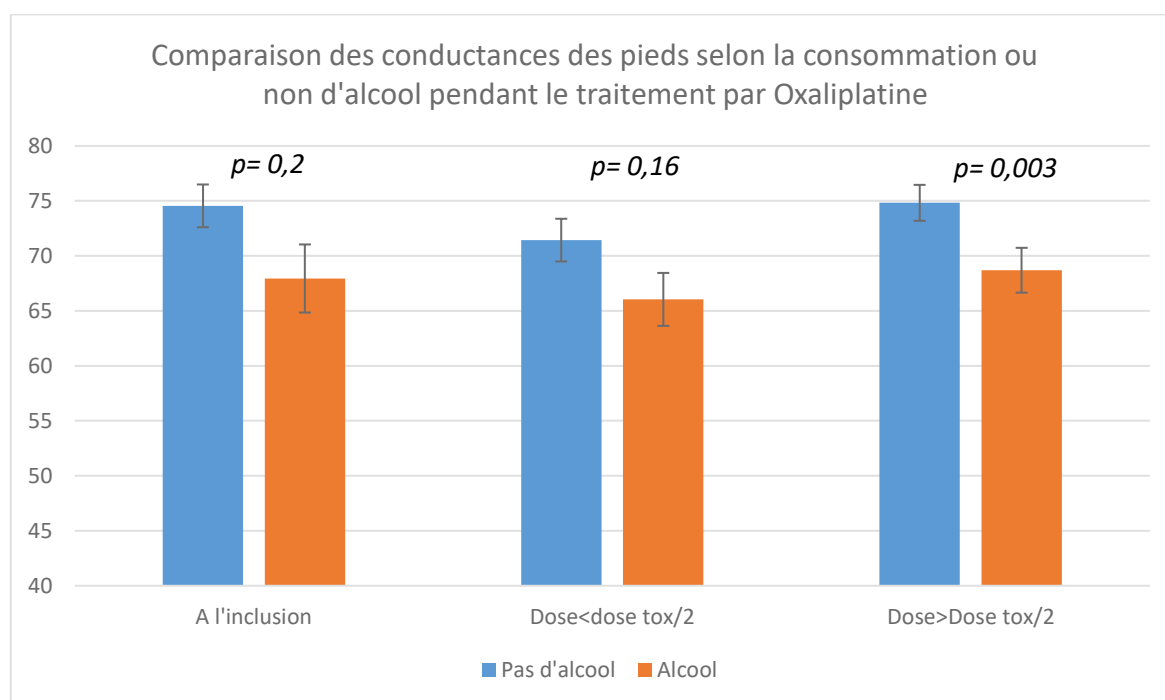


Figure 19 : Comparaison des conductances des pieds selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool

4.2.7.2 Diabète

Par la suite, nous avons comparé le score TNSc des patients diabétiques (N=9) et ceux non diabétiques (N= 56) selon la dose d'Oxaliplatine reçue. Nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence entre les deux groupes sauf à dose reçue inférieure ou égale à la moitié de la dose toxique connue (Figure 20).

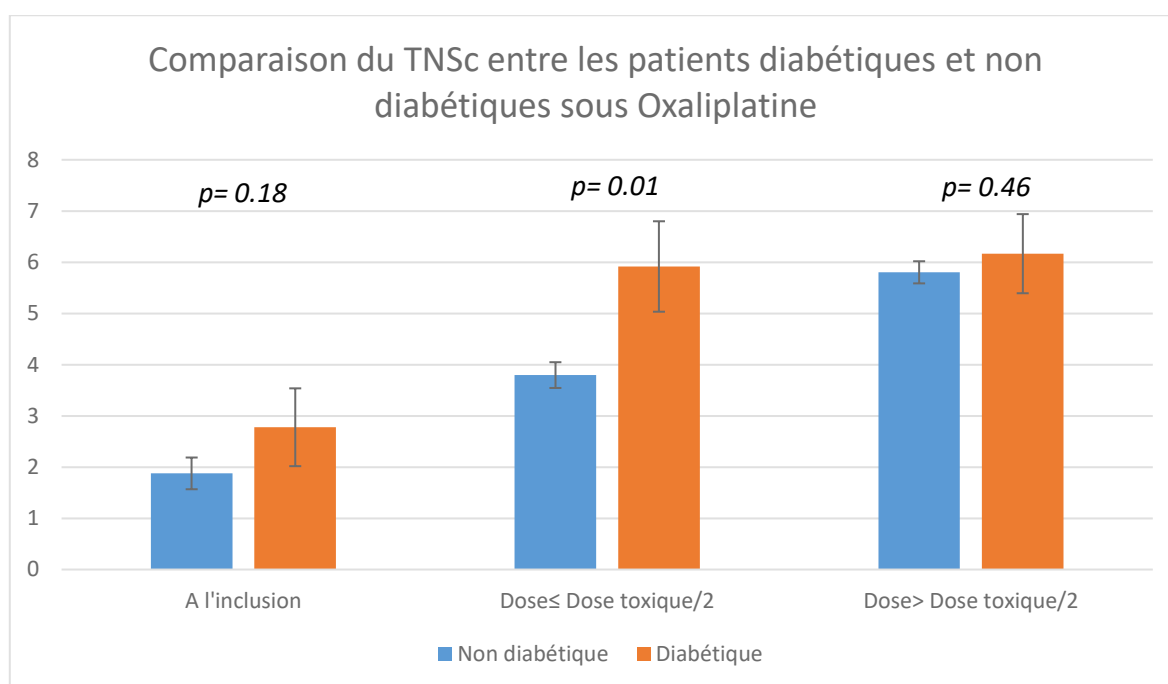


Figure 20 : Comparaison des scores TNSc selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients diabétiques ou non diabétiques

Il en est de même pour les conductances des mains où nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence entre les deux groupes de patients (Figure 21). Cependant, à dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique, les conductances des pieds des patients diabétiques étaient significativement plus basses que celle des patients non diabétiques ($p= 0.03$) (Figure 22).

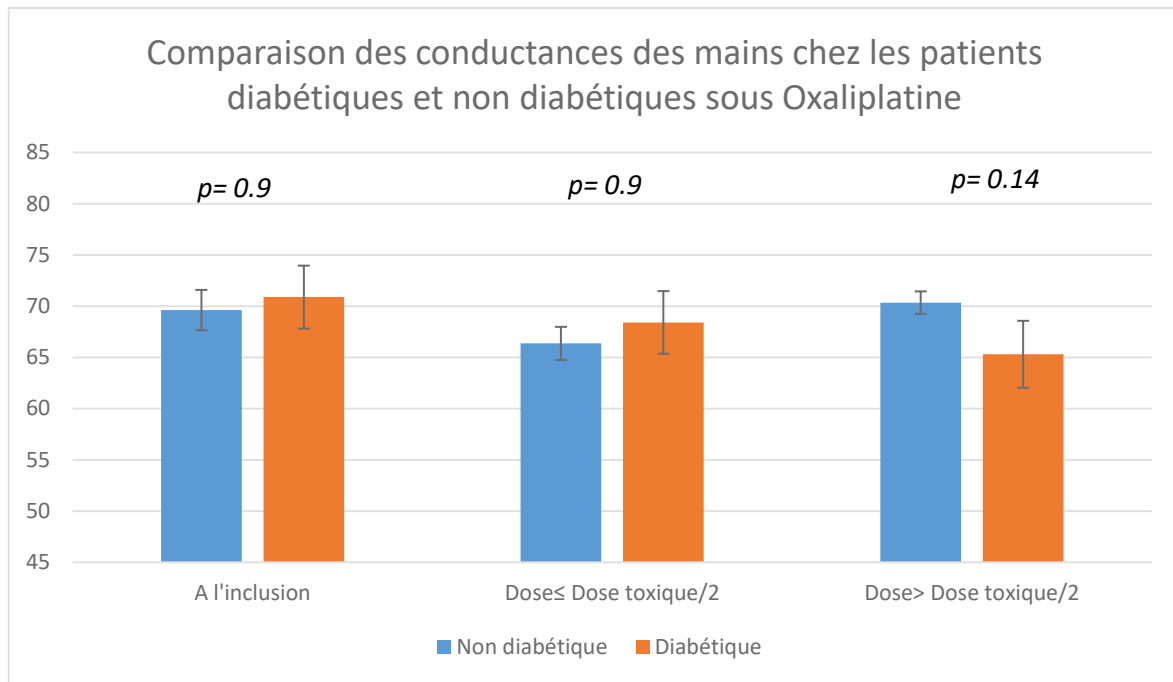


Figure 21 : Comparaison des conductances des mains selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques

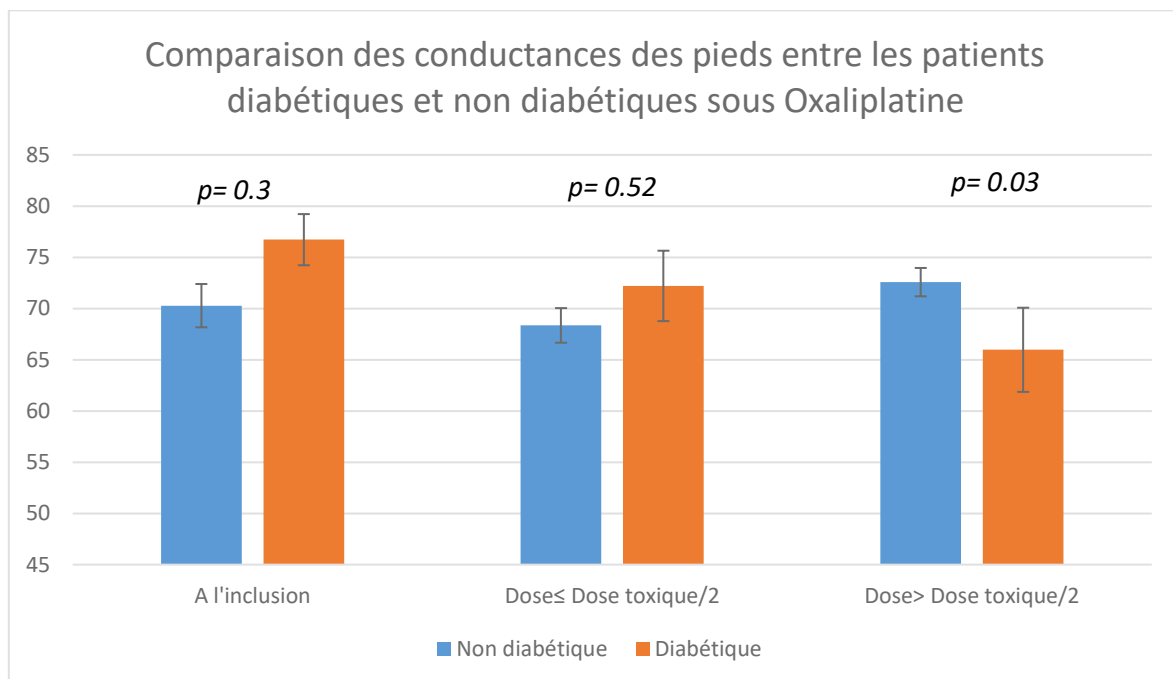


Figure 22 : Comparaison des conductances des pieds selon la dose d'Oxaliplatine reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques

4.3 Analyse des résultats chez les patients sous Taxanes

4.3.1 Caractéristiques des patients sous Taxanes

Vingt-huit patients ont reçu une chimiothérapie de la classe des Taxanes, il s'agissait soit de Docetaxel (N=9) soit de Paclitaxel (N=17) soit Cabazitaxel (N=2). Les patients ayant reçu un traitement par Paclitaxel ont tous reçu un traitement par Carboplatine en association, le Carboplatine étant réputé peu neurotoxique (pas de neuropathie clinique rapportée dans la littérature). Les analyses des patients ont été faites en fonction de la dose toxique de Paclitaxel connue. Les 2 patients ayant reçu un traitement par Cabazitaxel n'ont pas été inclus dans les analyses, les doses neurotoxiques de cette molécule n'étant pas connues dans la littérature. Les caractéristiques de ces patients lors de l'évaluation initiale sont résumées dans le tableau 11. Trente-neuf pour cent (N=11) des patients étaient pris en charge pour cancer de la prostate, ces derniers étaient alors traités par Docetaxel (ou Cabazitaxel). Trente-neuf pour cent (N=11) étaient traitées par une poly-chimiothérapie associant la Carboplatine et le Paclitaxel pour un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre, 10.7 % (N=3) pour un cancer du poumon. Les caractéristiques des patients du groupe Taxanes n'étaient pas différentes de l'ensemble de la population d'étude en dehors de la prédominance du sexe féminin expliquée par le type de cancer traité (Tableau 11).

Tableau 11 : Caractéristiques à l'inclusion des patients sous Taxanes.

Caractéristiques des patients	Population (N = 28)
Age (ans)	62.4 ± 11.2
Sexe	
Femmes	13 (46.4)
Hommes	15 (53.6)
Taille (cm)	167.7 ± 9.6
Poids (kg)	71.3 ± 14.4
Localisation tumorale	
Poumons/Plèvre	3 (10.7)
Ovaire/Endomètre	11 (39.3)
Prostate	11 (39.3)
Autres (thyroïde/thymus)	3 (10.7)
Diabète	3 (10.7)
Consommation d'alcool (≥1 verre par jour)	15 (53.6)
Tabagisme actif	3 (10.7)
Médicaments neurotoxiques associés	1 (3.6)
TNSc à l'inclusion	2.2 ± 2.4
Conductances à l'inclusion (µS)	
Mains	67.6 ± 13.1
Pieds	62.4 ± 16.2
N (%) pour les variables catégorielles moyenne (±écart-type) pour les variables continues	

4.3.2 Evolution des conductances des mains et des pieds en fonction de la dose cumulée

Vingt-six patients recevant des Taxanes ont été évalués à l'inclusion (TNSc + mesures de conductances). A dose reçue de chimiothérapie inférieure ou égale à la moitié de la dose toxique connue de Taxanes 25 patients ont été évalués alors qu'à dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique 14 patients ont été évalués. Le nombre décroissant de patients à chaque pallier de dose est principalement dû à la perte de vue et au refus des patients d'avoir l'examen.

Le score TNSc des patients recevant des Taxanes passait de 1.9 ± 2.3 à l'inclusion à un score de 4.1 ± 2.5 aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique (Figure 23) ($p < 0,001$). De plus, le score TNSc augmentait de manière significative ($p < 0,001$) à l'inclusion et aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique (6.8 ± 3.2). Il en est de même pour les TNSc aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique et aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique ($p < 0,001$).

On retrouvait une différence statistiquement significative ($p= 0.002$) entre les conductances des mains à l'inclusion et aux doses reçues inférieures la moitié de la dose toxique ($68.5 \pm 12.3 \mu S$ vs $59.0 \pm 19.4 \mu S$) (Figure 24). Il en est de même entre les conductances des mains à l'inclusion et aux doses reçues supérieures à la dose toxique ($68.5 \pm 12.3 \mu S$ vs $59.6 \pm 16.7 \mu S$, $p= 0.02$).

Cependant il n'existait pas de différence significative entre les conductances des mains aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique et aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique ($p= 0.46$). On retrouvait une baisse des mesures de conductance des mains de 14% à dose supérieure à la moitié de la dose toxique. Cette baisse était supérieure à la variabilité de la mesure de conductance des mains de l'appareil (4.2%) et a permis de mettre en évidence une atteinte des fibres C au niveau des membres supérieurs chez les patients recevant des Taxanes.

Concernant les conductances des pieds des patients traités par Taxanes (Figure 24), il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les conductances des pieds à l'inclusion et aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique ($62.7 \pm 16.7 \mu S$ vs $61.7 \pm 17.8 \mu S$, $p= 0.73$). En revanche, on remarquait une différence significative ($p= 0.03$) entre les conductances des pieds à l'inclusion et aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique ($62.7 \pm 16.7 \mu S$ vs $56.5 \pm 16.6 \mu S$). On retrouvait une baisse des mesures de conductance des pieds de 10% à dose supérieure à la moitié de la dose toxique. Cette baisse était supérieure à la variabilité de la mesure de conductance des mains de l'appareil (6.9%).

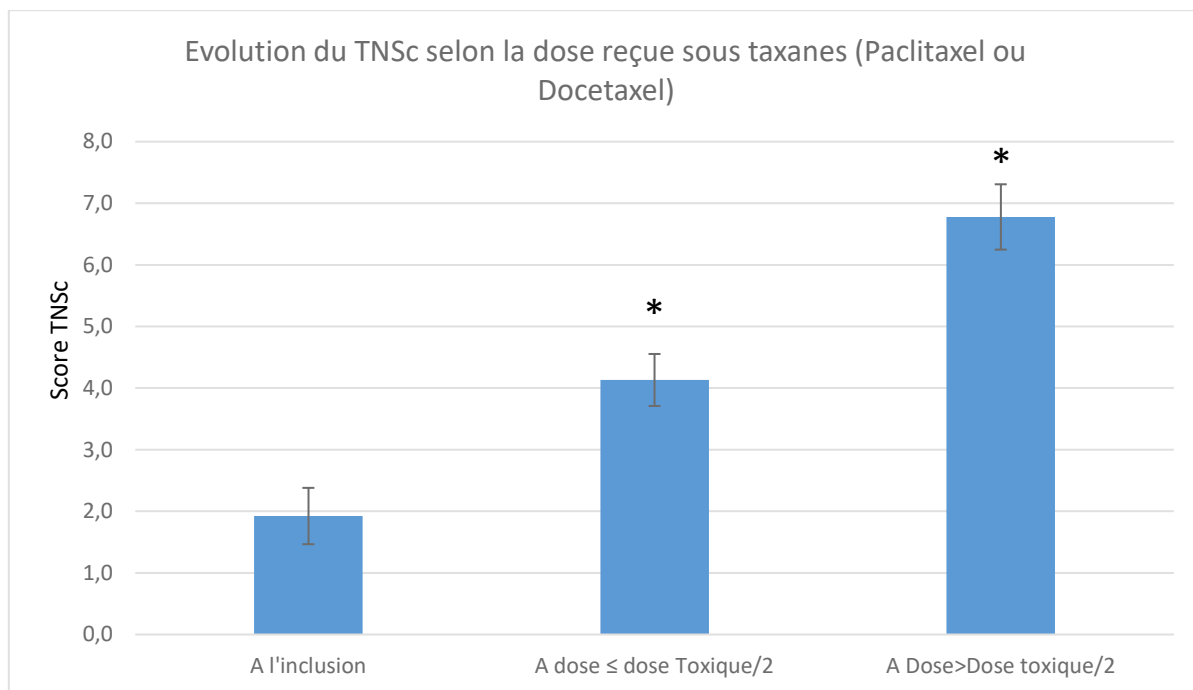


Figure 23 : Evolution du TNSc au cours du traitement par Taxanes (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne ; *p <0.05 en comparant avec TNSc à l'inclusion)

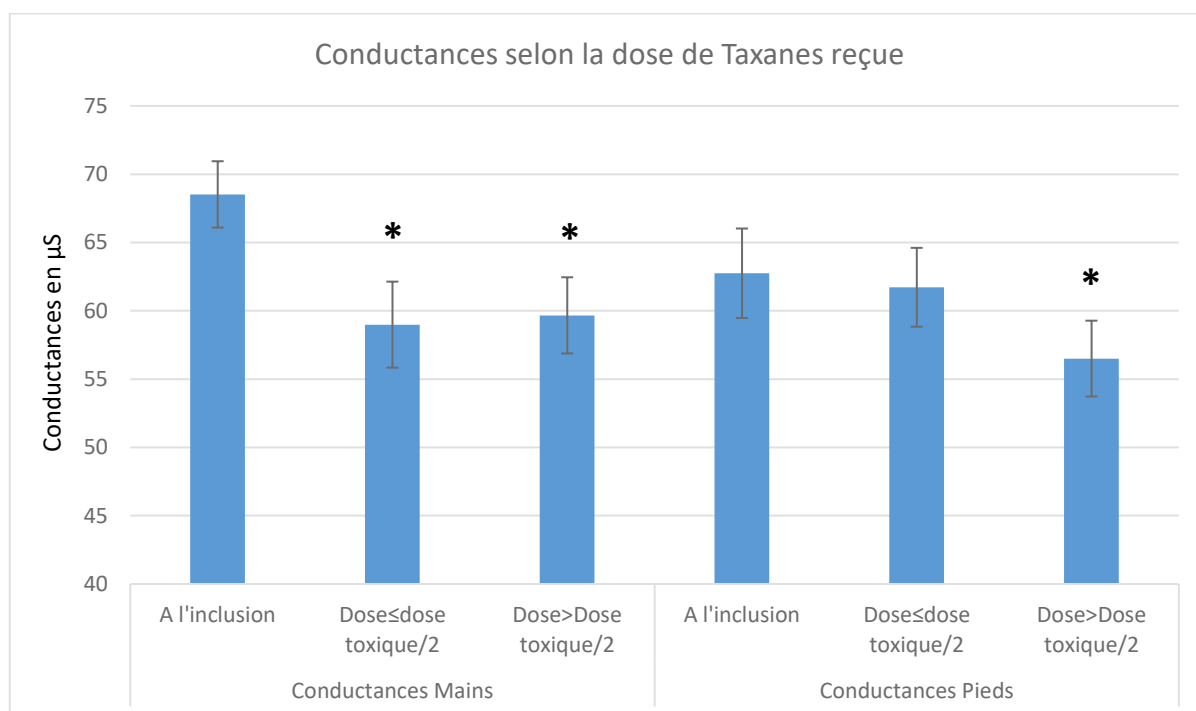


Figure 24 : Evolution des conductances des mains et des pieds au cours du traitement par Taxanes (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne ; *p <0.05 en comparant avec les conductances à l'inclusion)

4.3.3 Etude de la phase préclinique de l'atteinte neurologique par TNSc et conductances chronoampérométriques sous Taxanes

Sous Taxanes, la dysautonomie, la sensibilité à la pique, la pallesthésie et les réflexes ostéotendineux évalués par le TNSc présentaient des modifications au cours du suivi. Au stade pré symptomatique, 28.6 % (4.9% - 52.3%, IC à 95%) des patients présentaient des symptômes dysautonomiques, 42.9 % (N=6) une hypoesthésie à la pique, 35.7% (8.1% - 57.3%, IC à 95%) une hypopallesthésie, et 42.9 % (17% - 68.8%, IC à 95%) une diminution des réflexes ostéotendineux avant même de devenir symptomatique (Tableau 12).

Tableau 12 : Evolution des différents items du TNSc au stade pré-symptomatique sous Taxanes

Modification score	Stade pré-symptomatique sous Taxanes (n=14)
Hypoesthésie la pique (Q4 TNSc)	6 (42.9)
Hypopallesthésie (Q5 TNSc)	5 (35.7)
Diminution force motrice (Q6 TNSc)	0 (0)
Diminution des ROT (Q7 TNSc)	6 (42.9)
N (%) pour les variables catégorielles	

Sous Taxanes, 31 % des patients (13.2%-48.8%, IC à 95%) sont symptomatiques à la deuxième visite, 60 % (41.5%-78.5%, IC à 95%) à la troisième visite, et 73 % (52.5%-93.5%, IC à 95%) à la quatrième visite (Figure 25). Le TNSc moyen augmente également à chaque visite. En effet, il est de 2.7 ± 2.2 à la deuxième visite 3.8 ± 1.6 à la troisième visite et de 3.8 ± 2.7 à la quatrième visite. Les visites suivantes n'ont pas été analysées, car peu pertinentes ; en effet le nombre de patient par visite diminuait de façon importante.

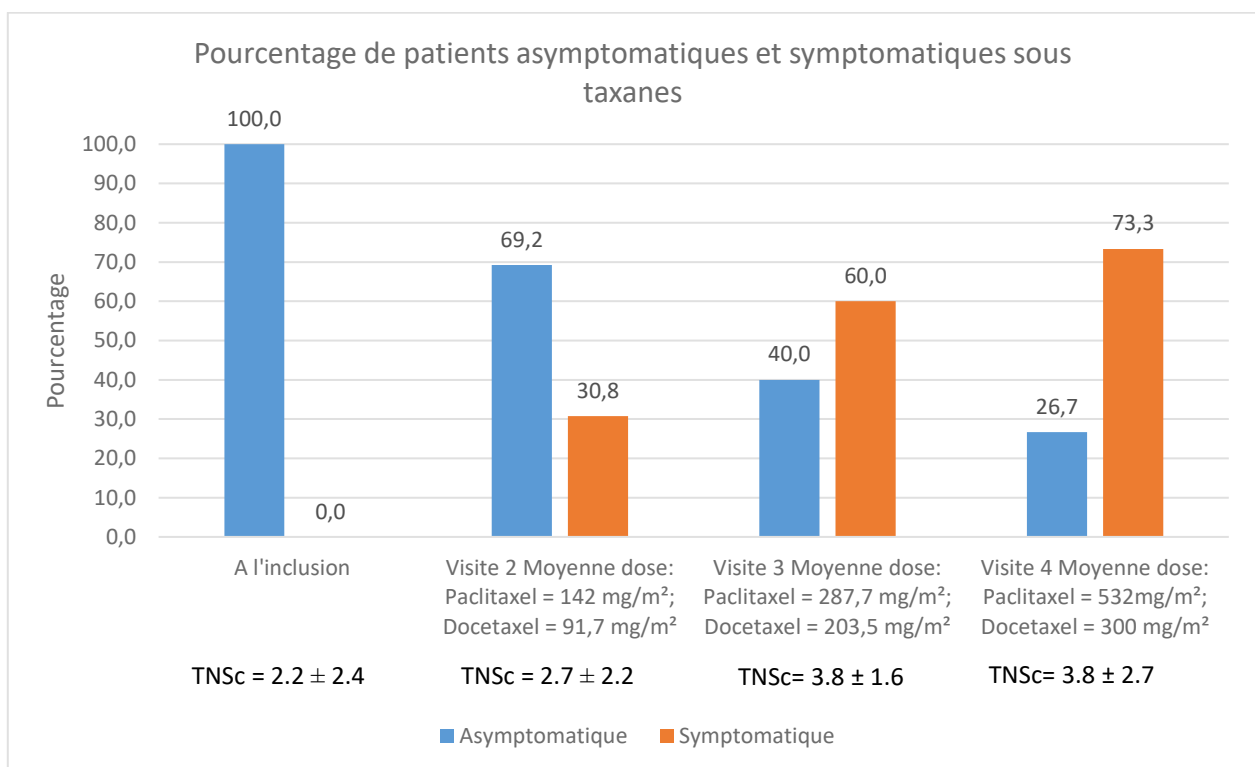


Figure 25 : Pourcentage de patients asymptomatique (Q1=0, Q2=0 et Q3=0) et symptomatiques (Q1 ou Q2 ou Q3 ≠ 0) recevant des Taxanes aux 4 premières visites.

Concernant les mesures de conductance il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p= 0.09$) entre les patients asymptomatiques ($60.7 \pm 16.2 \mu S$) à la 1^{ère} visite et à la 2^{ème} visite (Figure 26). A la 3^{ème} visite, les mesures des mains des patients asymptomatiques était de $69.1 \pm 11.9 \mu S$ ($p= 0.85$) alors qu'à la 4^{ème} visite elles étaient de $54.1 \pm 12.1 \mu S$ ($p= 0.06$).

Quant aux conductances des pieds (Figure 27), on ne retrouvait pas de différence significative ($p= 0,77$) entre les conductances des pieds chez les patients asymptomatiques à l'inclusion à la 2^{ème} visite ($65.0 \pm 14.3 \mu S$). A la 3^{ème} visite les conductances des pieds chez les patients asymptomatiques étaient de $70.6 \pm 10.7 \mu S$ ($p= 0.33$) alors qu'à la 4^{ème} visite les conductances des pieds des patients asymptomatiques étaient de $70.6 \pm 10.7 \mu S$ ($p= 0.37$) (Figure 27).

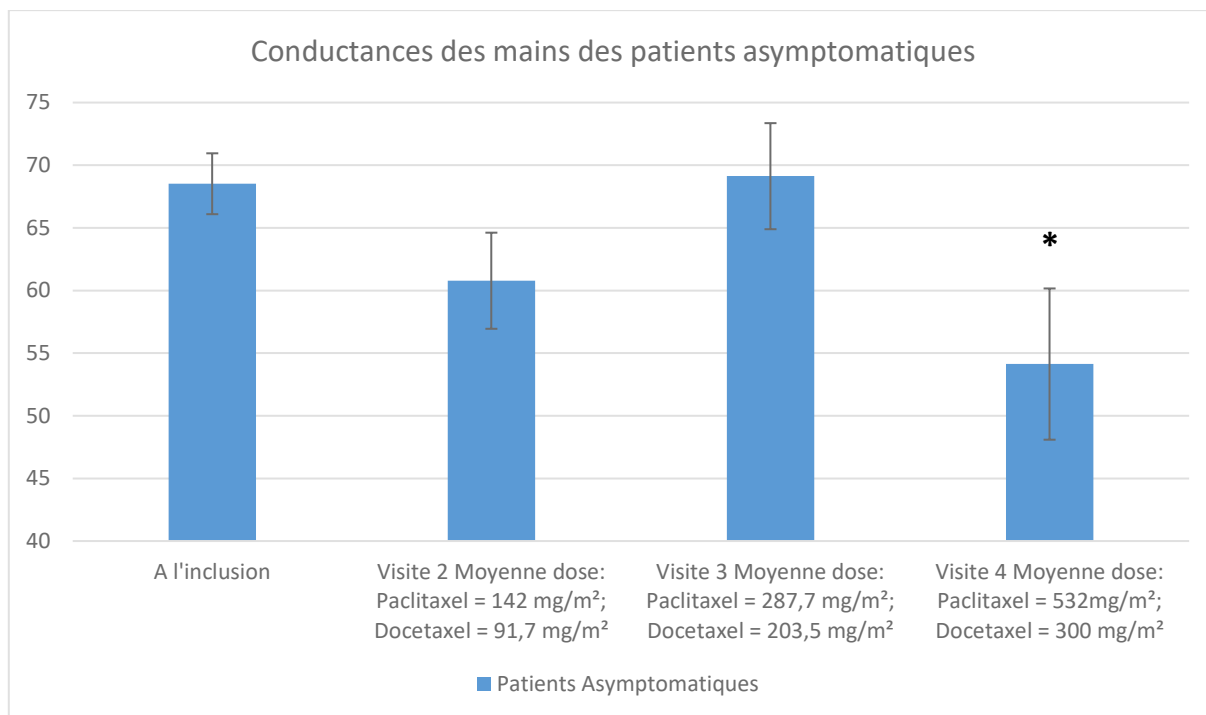


Figure 26 : Conductances des mains lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3=0) sous Taxanes (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne) ; * $p \leq 0.05$ par rapport à la mesure à l'inclusion.

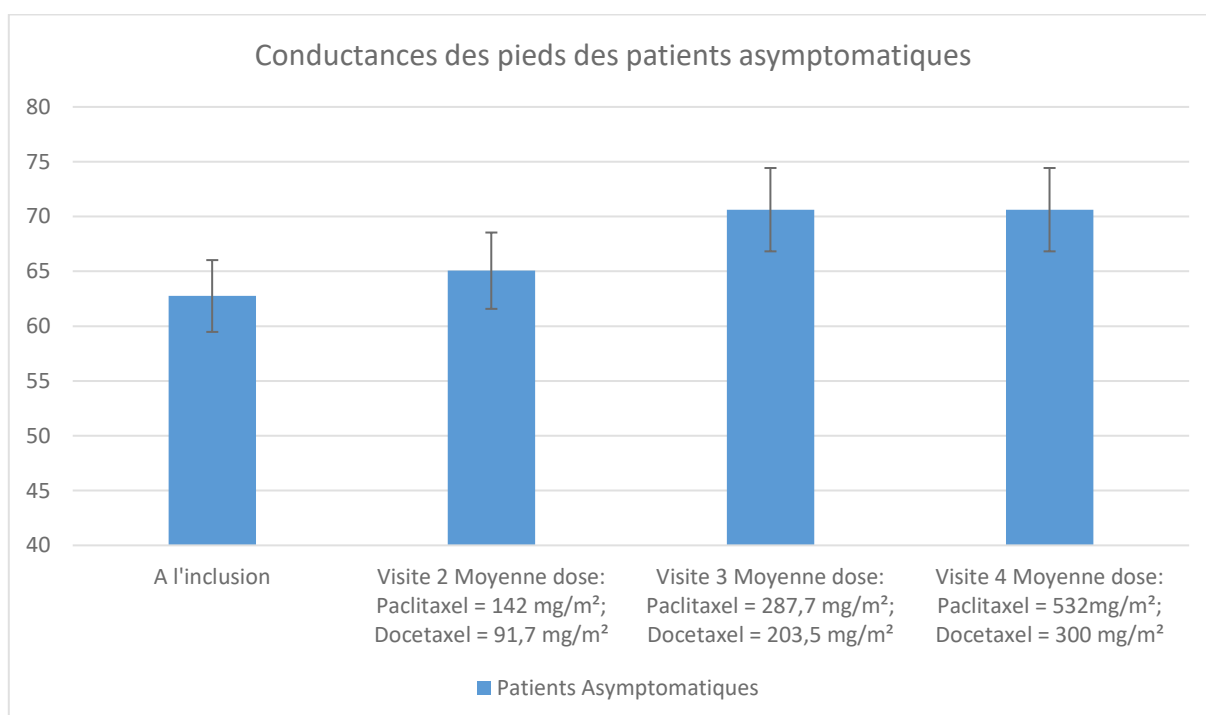


Figure 27 : Conductances des pieds lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3=0) sous Taxanes (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne)

Concernant le score TNSc, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les TNSc des patients asymptomatiques lors des 2 premières visites. Le TNSc à la 3^{ème} visite est significativement plus élevé qu'à l'inclusion ($p=0.02$, Figure 28).

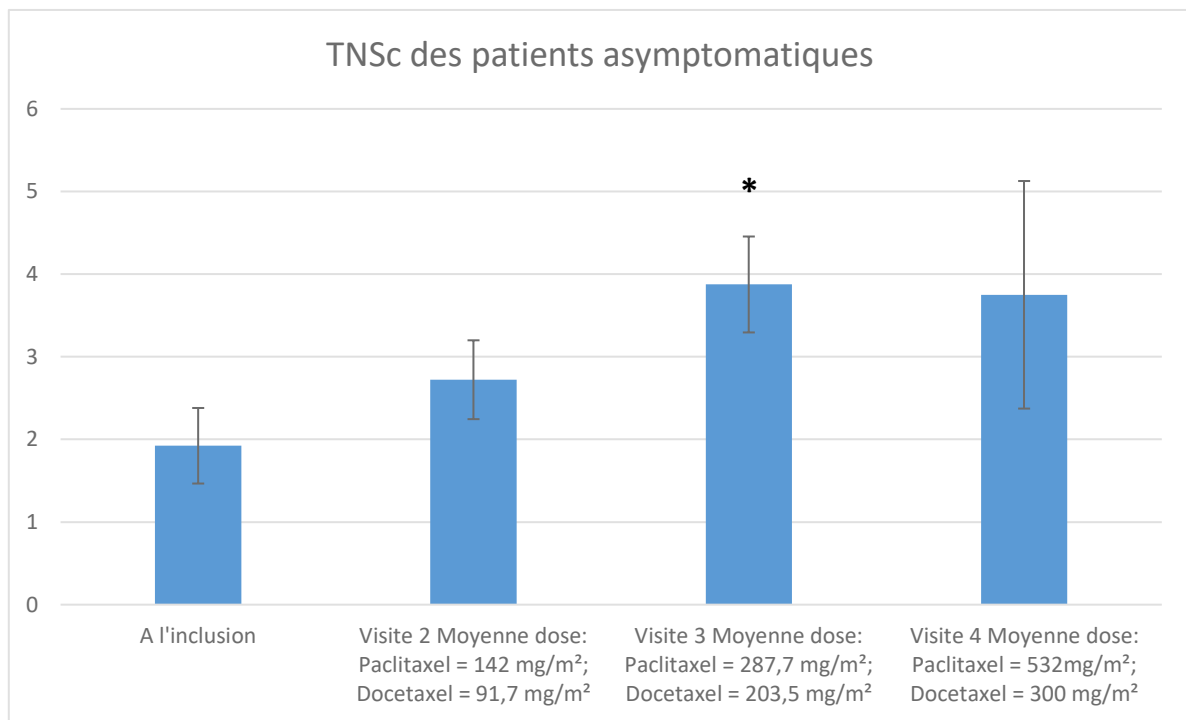


Figure 28 : TNSc lors des 4 premières visites des patients asymptomatiques sous Taxanes (Q1 =0, Q2 = 0 et Q3=0) (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne, * $p < 0.05$ en comparant avec le TNSc à l'inclusion)

4.3.4 Description épidémiologique du taux de PNCI (TNSc ≥ 6) et taux de patients symptomatiques sous Taxanes

Le nombre moyen de visite des patients sous Taxanes était de 3.7 ± 1.7 (Tableau 13). Les patients traités par Taxanes recevaient une dose moyenne de Paclitaxel de 500.9 ± 311.5 mg/m² et de Docetaxel de 208.7 ± 136.8 mg/m² au cours de la période d'analyse. Le TNSc moyen en fin de suivi était de 6.5 ± 3.5 soit un delta moyen de TNSc de 4.1 ± 2.9 au cours de la chimiothérapie. Pour 57 % des patients (N=16) le score de TNSc a été supérieur à 6 au cours du suivi dans un délai moyen de 47.1 ± 25.9 jours.

Tableau 13 : Caractéristiques pendant le suivi des patients sous Taxanes.

Traitement	Taxanes
Nombre de visite	3.7 ± 1.7
Dose Paclitaxel reçue pendant le suivi (mg/m ²)	500.9 ± 311.5
Dose Docetaxel reçue pendant le suivi (mg/m ²)	208.7 ± 136.8
Dose Cabazitaxel reçue pendant le suivi (mg/m ²)	63.2 ± 30.0
TNSc fin suivi	6.0 ± 3.5
Δ TNSc	4.1 ± 2.9
Patients TNSc > 6 pendant suivi	16 (57.1)
Temps (en jours) entre première visite et TNSc>6 (si TNSc baseline≤6)	47.1 ± 25.9
N (%) pour les variables catégorielles, moyenne (±écart-type) pour les variables continues	

Le taux de patients ayant un TNSc≥6 à l'inclusion était de 11.5 % (0%-23.8%, IC à 95%), mais ces patients étaient asymptomatiques conformément aux critères d'inclusion. Aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique, 29 % des patients (14.6%-43.4%, IC à 95) avaient un TNSc ≥6 alors que 58 % (41.9%-74.1%, IC à 95%) d'entre eux avaient un TNSc ≥6 aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique.

A l'inclusion aucun patient ne présentait de symptômes à types de paresthésies/fourmillements/picotements ni de gênes fonctionnelles ou atteinte neurovégétative (manifestations cliniques d'une PNCI). Aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique, 18 % des patients évalués (5.8%-30.2%, IC à 95%) étaient symptomatiques et aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique 64 % (48.3%-79.7%, IC à 95%) des patients présentaient des symptômes.

4.3.5 Recherche de valeurs prédictive de TNSc et de mesures de conductances chez les patients évalués à distance de traitement par Taxanes

A l'inclusion, il n'y avait pas de différence significative du score TNSc entre les patients asymptomatiques et les patients symptomatiques à distances de la fin du traitement par Taxanes (1.3 ± 1.5 vs 1.0 ± 1.7 , $p = 1$). Aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique les scores TNSc restaient comparables pour les 2 populations (3.8 ± 2.0 pour les asymptomatiques et 4.6 ± 3.4 pour les symptomatiques ($p=0.6$)). Aux doses supérieures à la moitié de la dose toxique, le TNSc des patients asymptomatiques à distance était de 5.3 ± 2.5 et celui des patients symptomatiques à distance était de 7.5 ± 2.6 ($p = 0.08$) (Figure 28).

A l'inclusion on ne retrouvait pas de différence significative entre les moyennes des conductances des mains des patients asymptomatiques et symptomatiques à distance (71.0 ± 12.2 μS vs 71.0 ± 16.2 μS , $p = 0.46$). Il en est de même aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique (59.9 ± 12.8 μS vs 68.3 ± 17.8 μS , $p = 0.36$) et aux doses supérieures à la moitié de la dose toxique (66.0 ± 8.1 μS vs 64.9 ± 10.0 μS , $p = 0.7$).

Concernant les conductances moyennes des pieds, à l'inclusion on retrouvait une différence significative entre les conductances des patients asymptomatiques à distance et celles des patients symptomatiques à distance de la fin du traitement (76.2 ± 2.8 μS vs 53.0 ± 18.0 μS , $p = 0.004$). En revanche, ne retrouve pas de différence les moyennes des conductances des pieds des patients asymptomatiques et celles des patients symptomatiques à distance de la fin de la chimiothérapie ni aux doses reçues inférieures ou égales à la moitié de la dose toxique (69.3 ± 12.1 μS vs 64.8 ± 12.4 μS , $p = 0.11$) ni aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique, on ne retrouvait pas de différences entre (59.5 ± 13.1 μS vs 60.8 ± 6.3 μS , $p = 0.12$).

Afin de voir si les conductances avaient un effet prédictif sur la persistance ou non de symptômes à distance de traitement par Taxanes, nous avons comparé les conductances à l'inclusion et les conductances les plus basses enregistrées pendant le suivi chez les patients traités par Taxanes (Tableau 14). Le seul facteur prédictif d'une persistance de symptômes à distance de traitement par Taxanes serait les conductances des pieds à l'inclusion (Tableau 14).

Par la suite, nous avons calculé les différences des conductances des mains et des pieds selon les doses reçues pendant le traitement sans trouver que ce paramètre ne discrimine les patients asymptomatiques à distances des patients symptomatiques à distance (Tableau 14).

Tableau 14 : Comparaison des moyennes des conductances et du TNSc pendant le suivi chez les patients traités par Taxanes selon la présence ou non de symptômes à distance de traitement (n=12).

Patients sous Taxanes	Asymptomatiques	Symptomatiques	<i>p-value</i>
	(N=8)	(N=4)	
	Moyenne $\pm$ SEM	Moyenne $\pm$ SEM	
Conductance des mains à l'inclusion	71.0 $\pm$ 4.3	71.0 $\pm$ 8.0	0.46
Conductance des mains la plus basse enregistrée pendant le suivi	57.0 $\pm$ 4.2	62.4 $\pm$ 9.6	0.55
Conductance des pieds à l'inclusion	76.2 $\pm$ 1.0	53.0 $\pm$ 7.4	0.004
Conductance des pieds la plus basse enregistrée pendant le suivi	60.6 $\pm$ 5.3	45.9 $\pm$ 4.8	0.07
TNSc à l'inclusion	1.2 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.7	1
TNSc le plus élevé pendant le suivi	6.6 $\pm$ 0.6	6.7 $\pm$ 2.5	0.8
Δ Conductances mains 1	3 $\pm$ 10	8 $\pm$ 5	0.68
Δ Conductances mains 2	-2 $\pm$ 6	10 $\pm$ 4	0.14
Δ Conductances pieds 1	-1 $\pm$ 11	7 $\pm$ 6	0.9
Δ Conductances pieds 2	-9 $\pm$ 8	9 $\pm$ 3	0.07

Moyenne représentée $\pm$ erreur type (SEM) ; p-value obtenue par test de Wilcoxon

Différences représentées $\pm$ erreur type

Δ Conductances mains 1= Conductances des mains à l'inclusion – conductances des mains à doses inférieur ou égale à la moitié de la dose toxique.

Δ Conductances mains 2= Conductances des mains à l'inclusion – conductances des mains à doses supérieure à la moitié de la dose toxique.

Δ Conductances pieds 1= Conductances des pieds à l'inclusion – conductances des pieds à doses inférieur ou égale à la moitié de la dose toxique.

Δ Conductances pieds 2= Conductances des pieds à l'inclusion – conductances des pieds à doses supérieure à la moitié de la dose toxique.

4.3.6 Intérêt des mesures de conductances par rapport au TNSc chez les patients traités par Taxanes

4.3.6.1 Comparaison des conductances selon le seuil $TNSc \geq 6$ chez les patients sous Taxanes.

Les conductances des mains des patients symptomatiques et asymptomatiques sous Taxanes étaient significativement plus basses ($p=0.03$) que celles des patients asymptomatiques ($57.06 \pm 20.5 \mu S - 64.7 \pm 14.01 \mu S$). Il en est de même pour les conductances des pieds ($52.9 \pm 18.3 \mu S$ vs $64.7 \pm 14.8 \mu S$ ($p < 0.001$)).

Les conductances des mains et des pieds des patients avec un $TNSc < 6$ traités par Taxanes étaient statistiquement différentes de celles des patients avec un $TNSc \geq 6$ ($64.6 \pm 14.4 \mu S$ vs $56.2 \pm 20.5 \mu S$ ($p=0.02$) pour les mains et $63.3 \pm 15.0 \mu S$ vs $54.2 \pm 19.5 \mu S$ ($p < 0.001$) pour les pieds) (Figure 29).

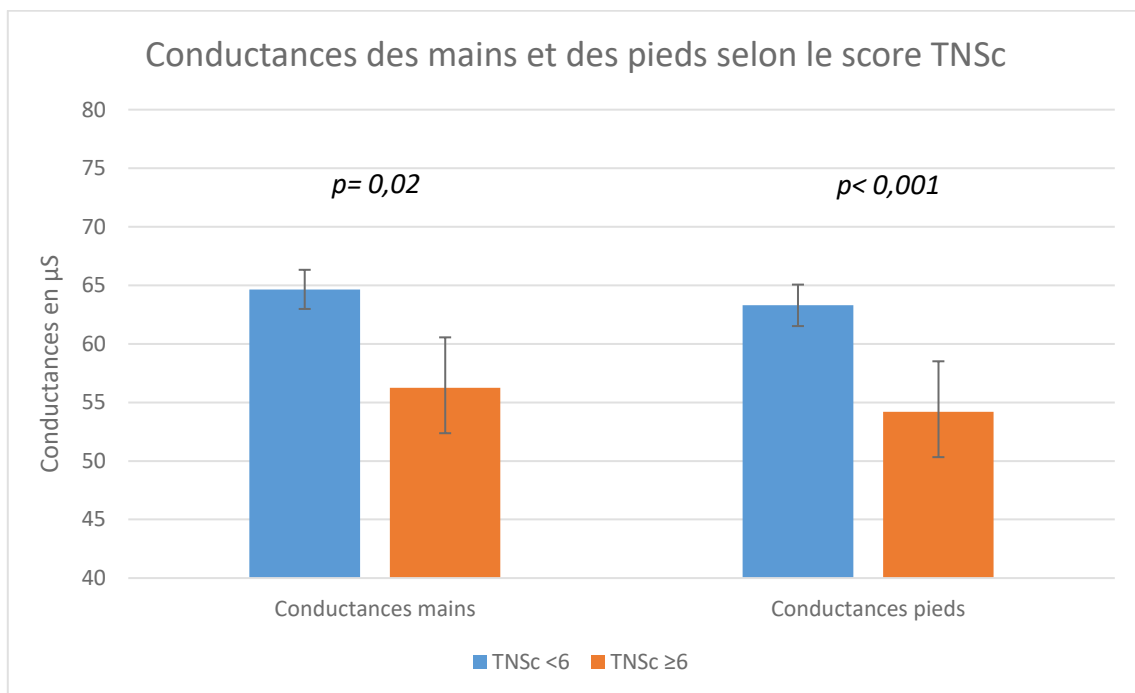


Figure 29 : Comparaison des moyennes de conductances des mains et des pieds chez les patients recevant des Taxanes selon le score TNSc

4.3.6.2 Délais entre conductances les plus basses et TNSc le plus élevé chez les patients sous Taxanes

Dans notre étude les patients présentaient des conductances des pieds les plus basses significativement avant le TNSc le plus élevé (Tableau 15)

Tableau 15 : Délai des conductances les plus basses et du TNSc le plus élevé chez les patients traités par Taxanes

	Conductances des mains les plus basses (a)	Conductances des pieds les plus basses (b)	TNSc le plus élevé (c)
Délais (jours)	59 ± 12	52 ± 10	75 ± 10
p-value (a-b)	0,72		
p-value (a-c)	0,12		
p-value (b-c)	0,03		

Moyenne représentée ± erreur type (SEM) ; p-value obtenue par test de Wilcoxon

4.3.6.3 Sensibilité et spécificité des conductances des mains et des pieds chez les patients traités par Taxanes

Pour évaluer la sensibilité et la spécificité des conductances des mains et des pieds dans la détection d'une neuropathie définie par un score TNSc ≥ 6 au cours du suivi, nous avons réalisé les courbes ROC des conductances des mains et des pieds (Figure 30).

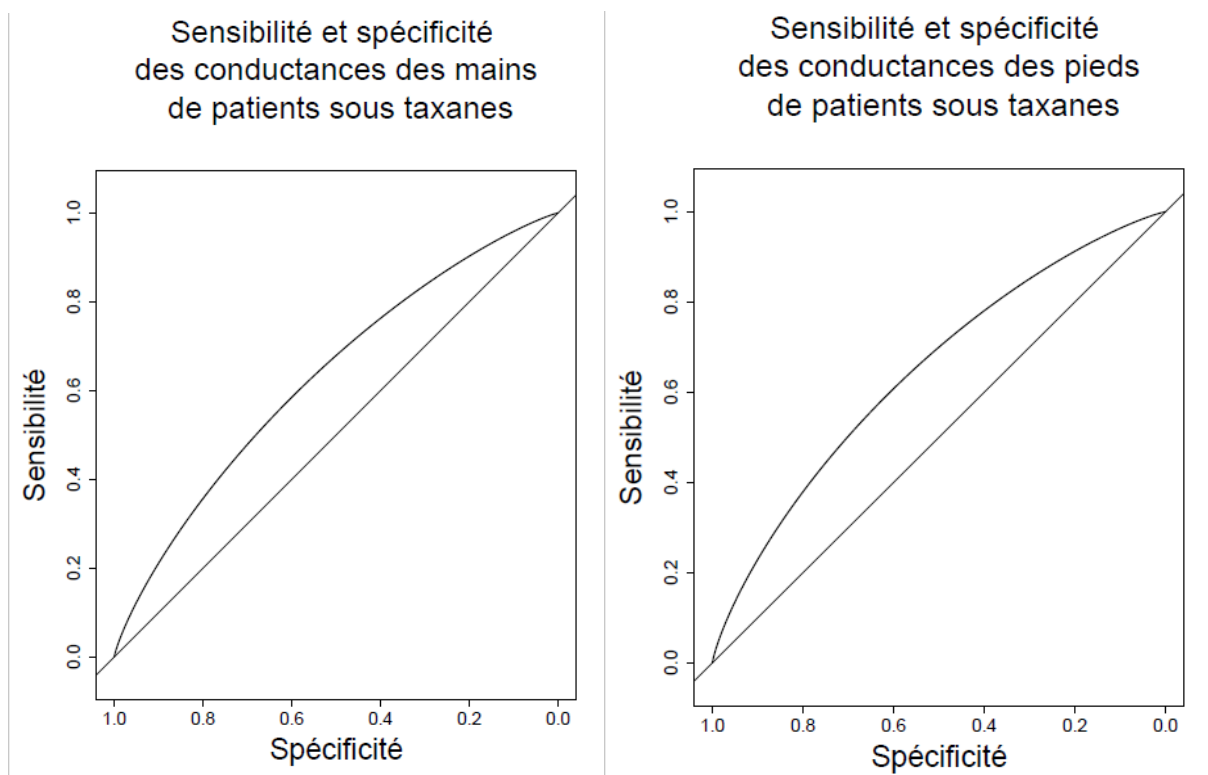


Figure 30 : Courbes ROC des conductances des mains (gauche) et des pieds (droite) des patients sous Taxanes.

L'aire sous la courbe des conductances des mains (AUC=0.63) ainsi que celle des conductances des pieds (AUC= 0.65) dans notre étude suggère que les conductances pourraient avoir un intérêt pour détecter une neuropathie chez les patients recevant des Taxanes. Ces résultats sont à confirmer dans une population plus grande de patients recevant des Taxanes.

4.3.7 Mise en évidence de l'effet de facteurs confondant : consommation d'alcool et diabète

4.3.7.1 Consommation d'alcool

Nous avons comparé le score TNSc des patients consommant de l'alcool (N=14) et ceux ne consommant pas d'alcool (N= 12) selon la dose de Taxanes reçue. Nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence entre les deux groupes (Figure 31).

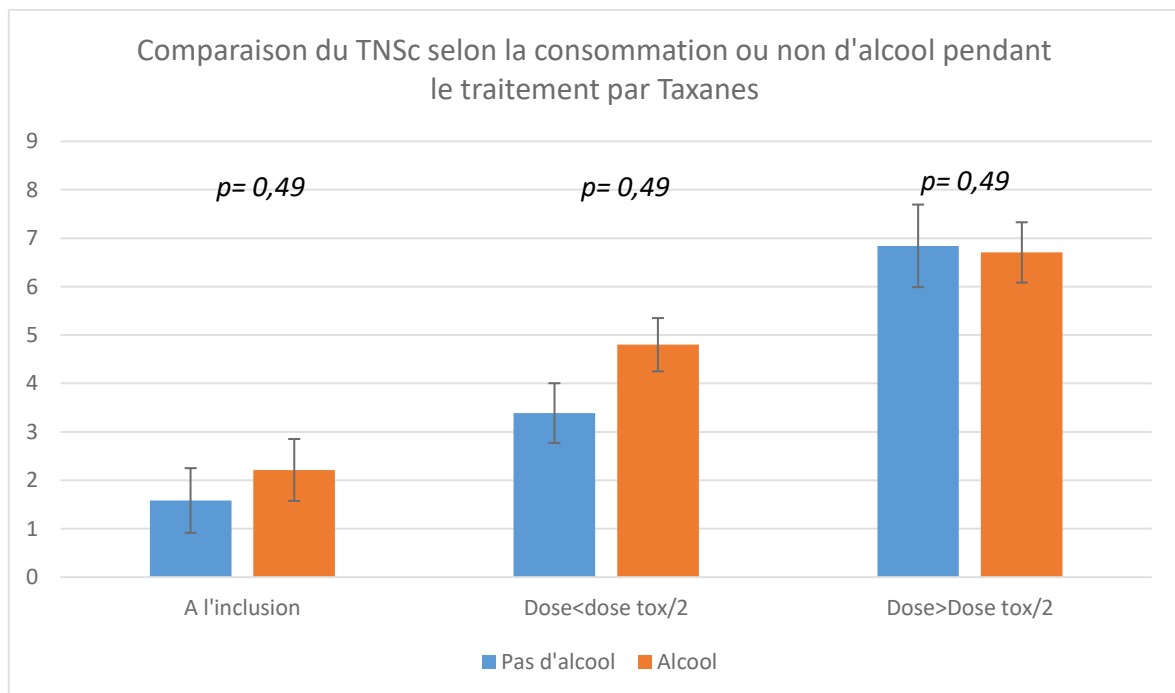


Figure 31 : Comparaison des scores TNSc selon la dose de Taxanes reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool

Il en est de même pour les conductances des mains (Figure 32) et des pieds (Figure 33) où nous n'avons pas pu mettre en évidence une différence entre les deux groupes de patients.

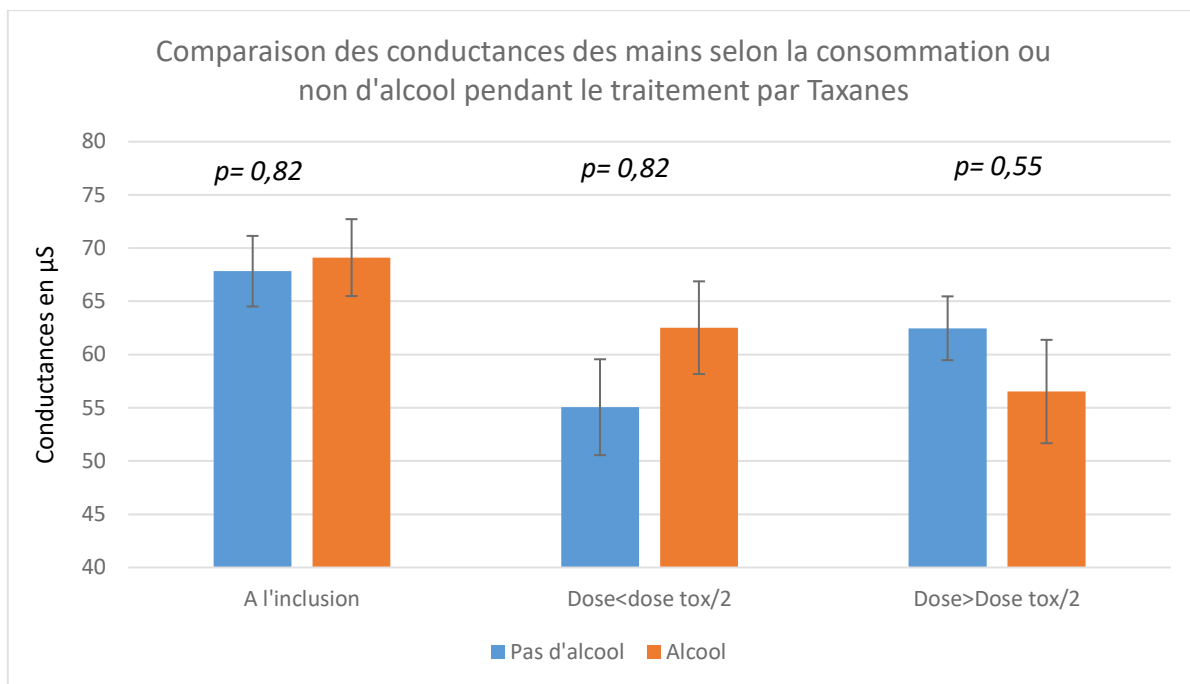


Figure 32 : Comparaison des conductances des mains selon la dose de Taxanes reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool

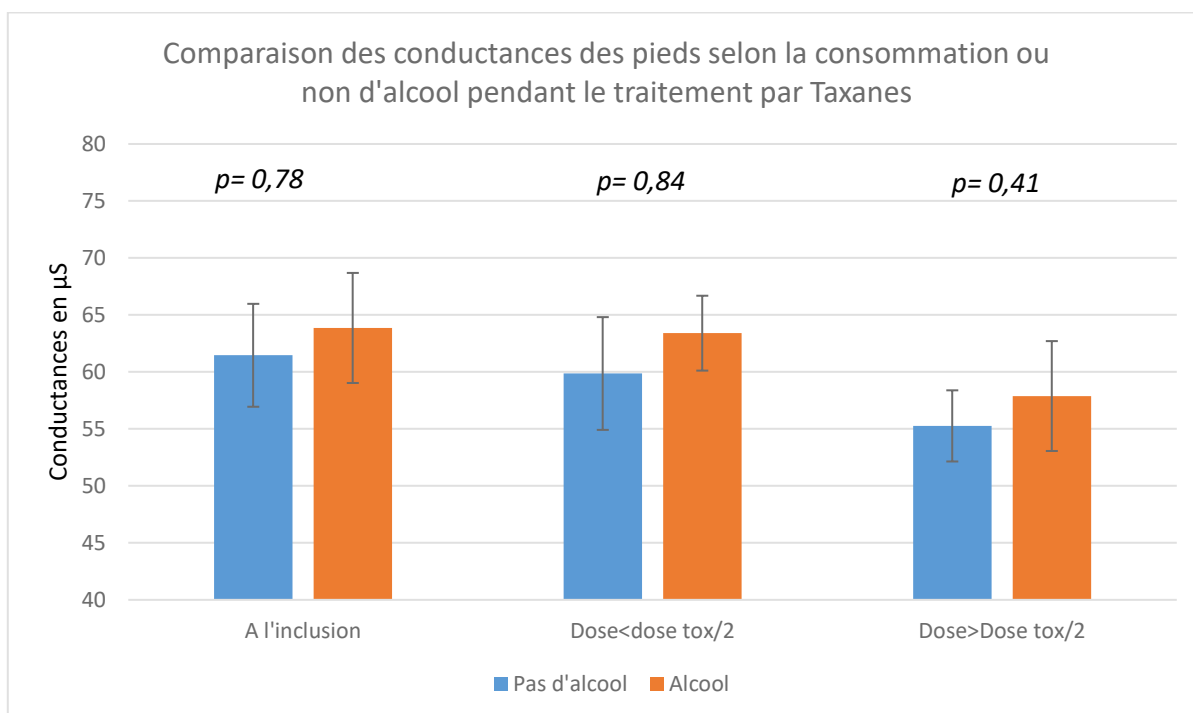


Figure 33 : Comparaison des conductances des pieds selon la dose de Taxanes reçue chez les patients consommant ou non de l'alcool.

4.3.7.2 Diabète

Par la suite, nous avons comparé le score TNSc des patients diabétique (N=4) et ceux n'ayant pas de diabète (N= 22) selon la dose de Taxanes reçue. Aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique connue de Taxanes, les patients diabétiques avaient un TNSc plus élevé que les patients non diabétiques (Figure 34). Il en est de même aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique connue de Taxanes. Ces résultats indiqueraient qu'une PNCI est plus importante chez les sujets diabétiques.

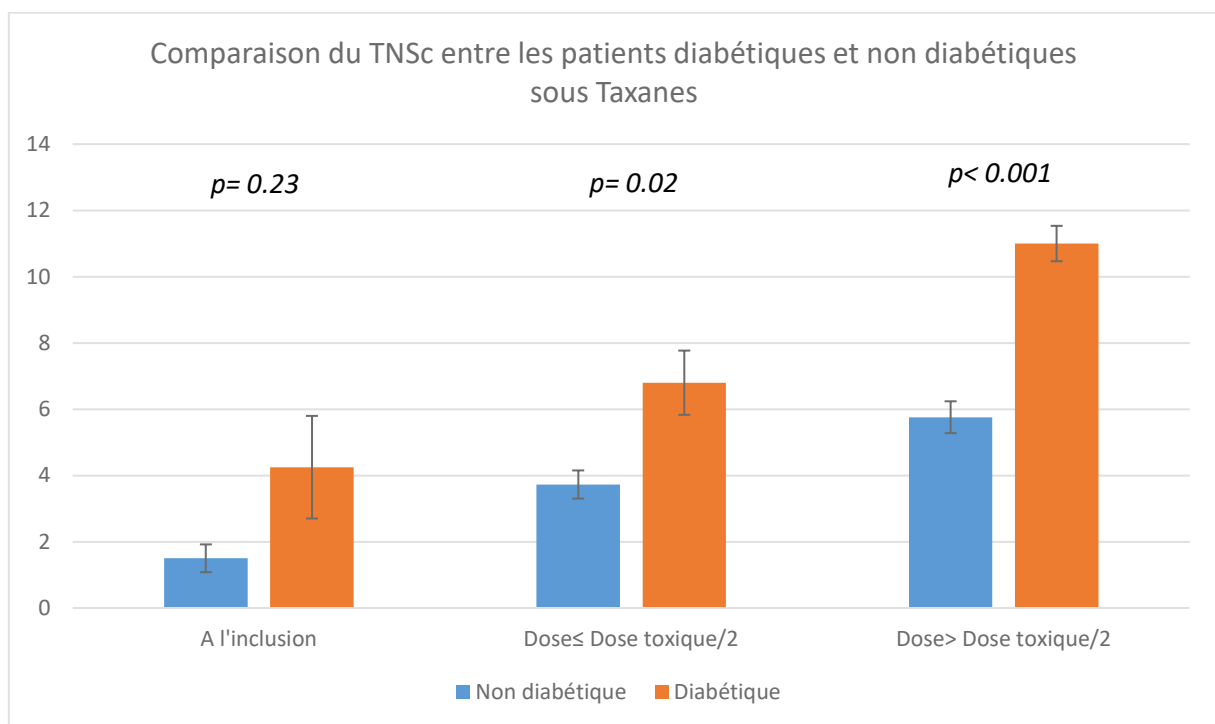


Figure 34 : Comparaison des scores TNSc selon la dose de Taxanes reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques

De même, nous avons comparé les mesures des conductances des mains (Figure 35) et celles des pieds (Figure 36) chez les patients diabétiques et non diabétiques. Aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique connue de Taxanes, les conductances des mains et des pieds étaient significativement plus basses chez les patients diabétiques (Figure 35,36), par rapport aux patients non diabétiques.

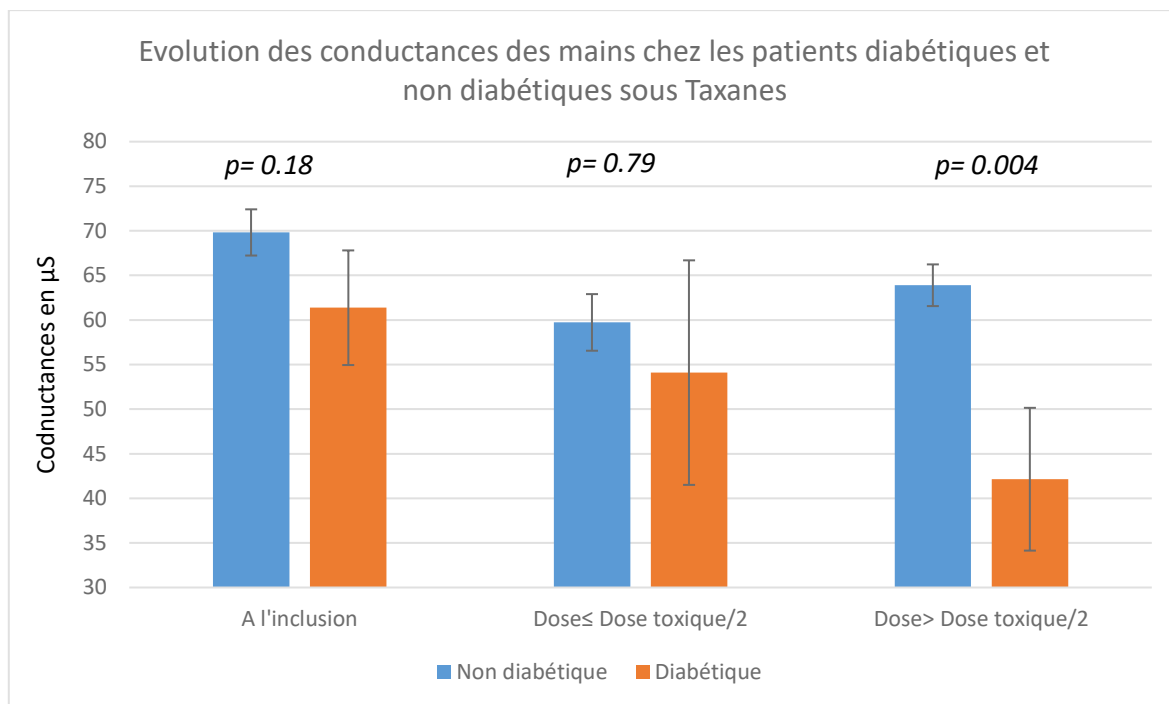


Figure 35 : Comparaison des conductances des mains selon la dose de Taxanes reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques

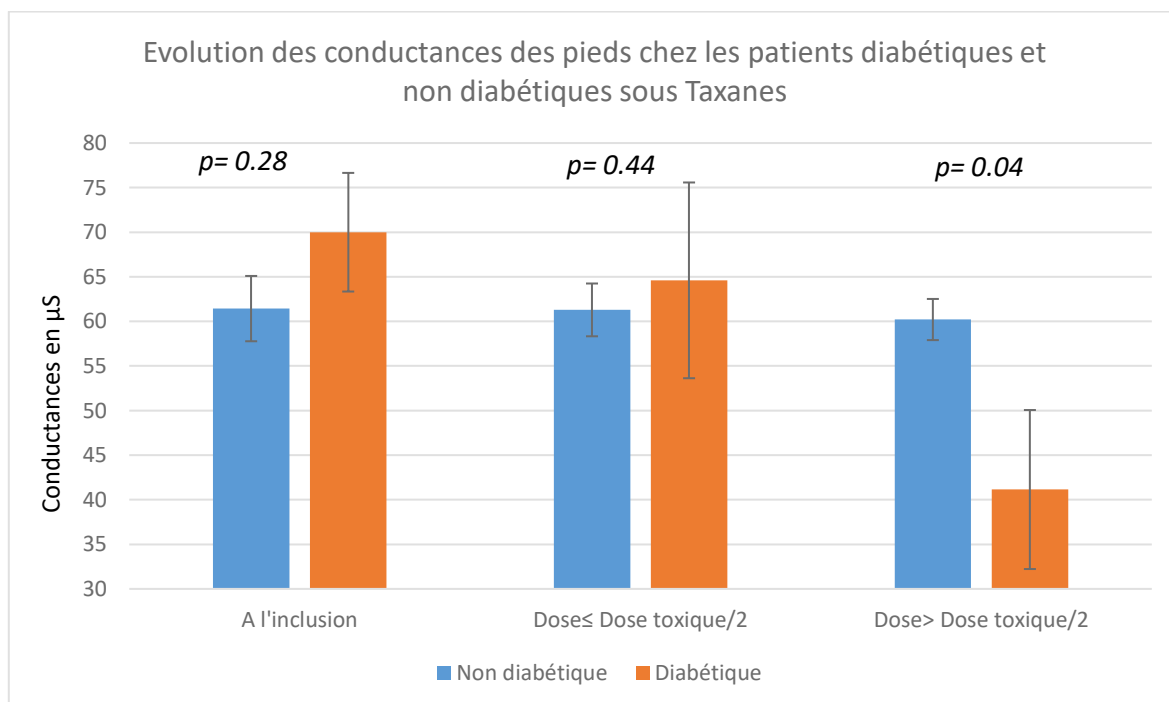


Figure 36 : Comparaison des conductances des pieds selon la dose de Taxanes reçue chez les patients diabétiques et non diabétiques

4.4 Comparaison Oxaliplatine – Taxanes

Les patients sous Oxaliplatine (N=65) et les patients sous Taxanes (Paclitaxel ou Docetaxel ; n=26) représentaient les 2 groupes de patients les plus importants. Par ailleurs, les mesures de conductances chez les patients sous Oxaliplatine ne sont pas modifiées ni par la présence d'une neuropathie ni par la dose cumulée. Il nous a donc paru pertinent de comparer l'évolution du TNSc et des conductances dans ces 2 groupes de patients. Ainsi, le groupe de patients recevant de l'Oxaliplatine constitue un contrôle négatif de celui des patients recevant des Taxanes pour les mesures de conductances.

4.4.1 Comparaison de l'évolution du TNSc et des conductances entre patients sous Oxaliplatine et sous Taxanes

Il n'y avait de différence significative ($p= 0.88$) à l'inclusion entre les scores TNSc des patients sous Oxaliplatine (2.0 ± 2.3) et les patients sous Taxanes (1.9 ± 2.3) (Figure 38). Les scores TNSc restaient comparables aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique des patients recevant de l'Oxaliplatine (4.0 ± 2.7) et ceux recevant des Taxanes (4.1 ± 2.5 ; $p= 0.76$). Aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique les patients sous Oxaliplatine avaient un TNSc de 5.8 ± 2.7 alors que les patients sous Taxanes avaient un TNSc de 6.8 ± 3.2 ($p= 0.13$ (Figure 37)). De même, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative ($p= 0.77$) à l'inclusion (Figure 38) entre les conductances des mains des patients sous Oxaliplatine (67.5 ± 18.4 μ S) et les conductances des mains des patients sous Taxanes (68.5 ± 12.3 μ S). Aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique les conductances des mains des patients sous Oxaliplatine étaient de 66.6 ± 16.3 μ S et celles des patients sous Taxanes étaient de 59.0 ± 19.4 μ S ($p= 0,02$). Cette différence entre les mesures était plus marquée aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique (Figure 38). En effet, les conductances des mains des patients sous Oxaliplatine étaient de 69.8 ± 13.2 μ S et celles des patients sous Taxanes étaient de 59.6 ± 16.7 μ S ($p< 0.001$). Les conductances des pieds des patients sous Taxanes (62 ± 16.7 μ S) étaient inférieures aux conductances des pieds des patients sous Oxaliplatine (69.0 ± 19.4 μ S, $p= 0.03$) à l'inclusion (Figure 38). Aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique, les conductances des pieds des patients sous Taxanes étaient plus basses (61.7 ± 17.8 μ S) que celle des patients sous Oxaliplatine (68.7 ± 17.1 μ S ; $p= 0.01$). Cette différence est encore plus marquée aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique où les conductances des pieds des patients sous

Taxanes étaient de $56.5 \pm 16.6 \mu S$ contre $71.8 \pm 16.7 \mu S$ pour les patients sous Oxaliplatine ($p < 0.001$) (Figure 38).

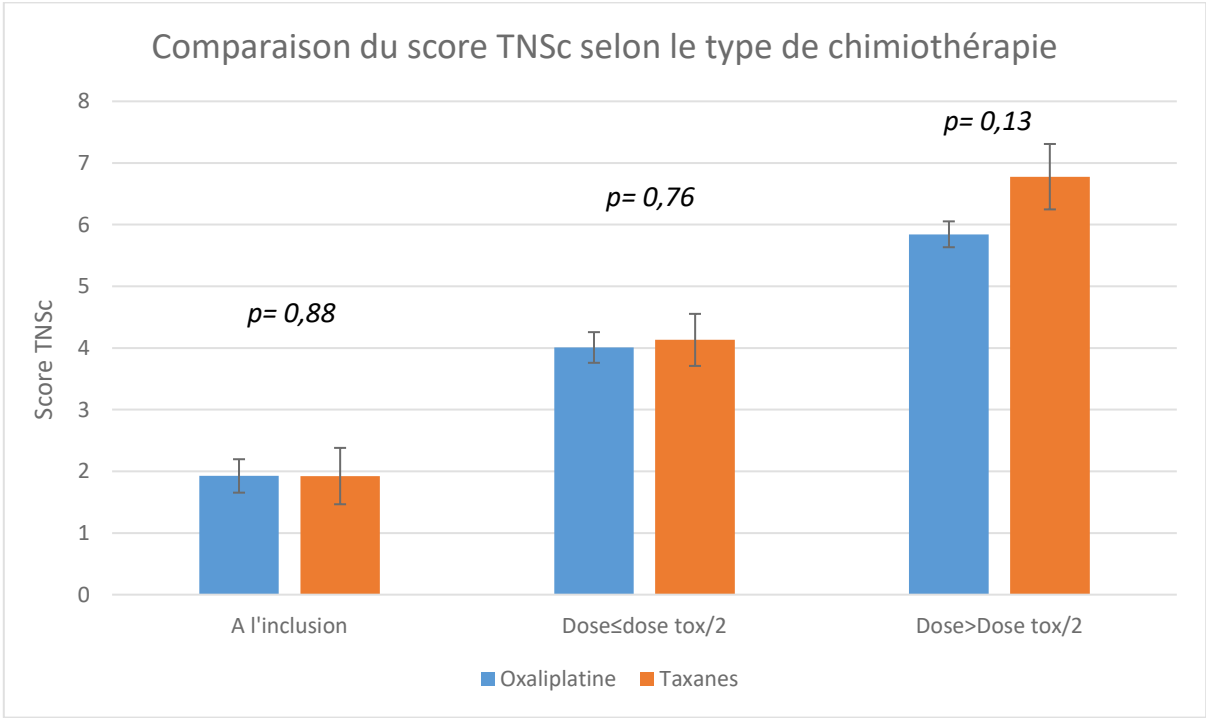


Figure 37 : Comparaison du score TNSc selon le type de chimiothérapie reçue (Oxaliplatine ou Taxanes) et selon la dose (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne)

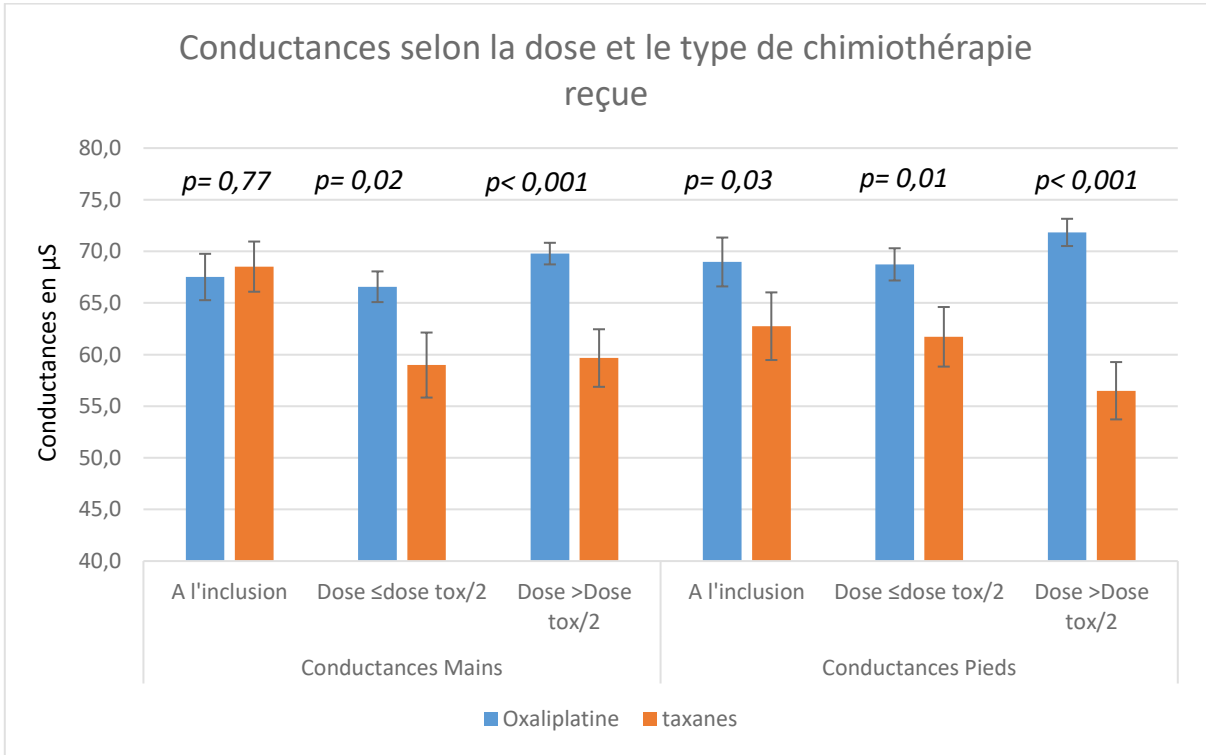


Figure 38 : Conductances des mains et des pieds chez les patients recevant de l’Oxaliplatine ou des Taxanes selon la dose reçue (Moyenne représentée ± erreur type de la moyenne).

4.4.2 Intérêt des mesures de conductances chez les patients sous Taxanes par rapport aux patients sous Oxaliplatine

Nous avons cherché à comparer les conductances des mains et des pieds selon le score TNSc correspondant à une neuropathie clinique (Figure 39). Pour un score de TNSc inférieur à 6, les conductances des mains chez les patients sous Taxanes étaient inférieures à celle des patients sous Oxaliplatine ($68.7 \pm 16.2 \mu\text{S}$ contre $64.6 \pm 14.4 \mu\text{S}$, $p= 0.01$). Pour les patients avec une neuropathie clinique avérée (TNSc ≥ 6), les conductances des mains des patients sous Taxanes étaient de $56.2 \pm 20.5 \mu\text{S}$ alors que celle des patients sous Oxaliplatine étaient de $67.4 \pm 14.1 \mu\text{S}$ ($p= 0.002$).

Ces différences étaient encore plus marquées pour les conductances des pieds (Figure 39). Les conductances des pieds des patients sous Taxanes ($63.3 \pm 14.9 \mu\text{S}$) étaient significativement plus basses ($p< 0.001$) que celles des patients sous Oxaliplatine ($71.6 \pm 16.4 \mu\text{S}$). A un TNSc supérieur ou égal à 6, les conductances des pieds des patients sous Taxanes étaient de $54.2 \pm 19.5 \mu\text{S}$ alors que celle des patients sous Oxaliplatine étaient de $68.1 \pm 18.6 \mu\text{S}$ ($p < 0.001$).

D'autre part, en comparant les conductances des mains et des pieds des patients symptomatiques et asymptomatiques pendant le suivi sous Oxaliplatine et sous Taxanes, on observait des différences statistiquement significatives entre les deux groupes de traitement (Figure 40). Chez les patients asymptomatiques pendant le suivi, les conductances des mains des patients sous Oxaliplatine étaient de $67.7 \pm 17.5 \mu\text{S}$ alors que celle des patients sous Taxanes étaient de $64.7 \pm 14.0 \mu\text{S}$ ($p=0.05$). Les conductances des pieds chez les patients asymptomatiques traités par Oxaliplatine étaient de $70.6 \pm 17.6 \mu\text{S}$ alors que celles des patients asymptomatiques sous Taxanes étaient de $64.7 \pm 14.7 \mu\text{S}$ ($p< 0.001$).

Concernant les patients symptomatiques (Figure 40), les conductances des mains des patients sous Oxaliplatine étaient de 68.4 ± 14.4 et de $57.1 \pm 20.5 \mu\text{S}$ pour les patients sous Taxanes ($p< 0.001$). Quant aux conductances des pieds chez les patients symptomatiques, elles étaient de $70.0 \pm 17.3 \mu\text{S}$ chez les patients sous Oxaliplatine, et de $52.9 \pm 18.3 \mu\text{S}$ chez les patients sous Taxanes ($p< 0.001$).

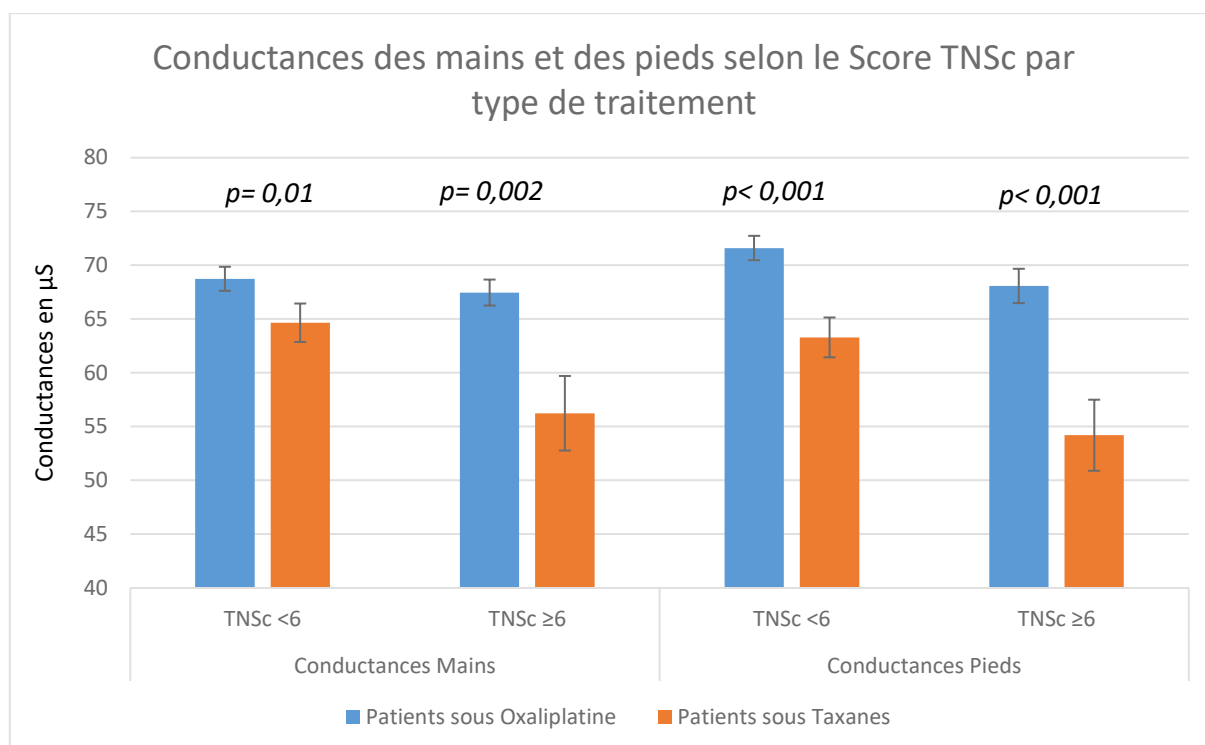


Figure 39 : Conductances des mains et des pieds chez les patients recevant de l'Oxaliplatine ou des Taxanes selon le score TNSc de neuropathie clinique (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne)

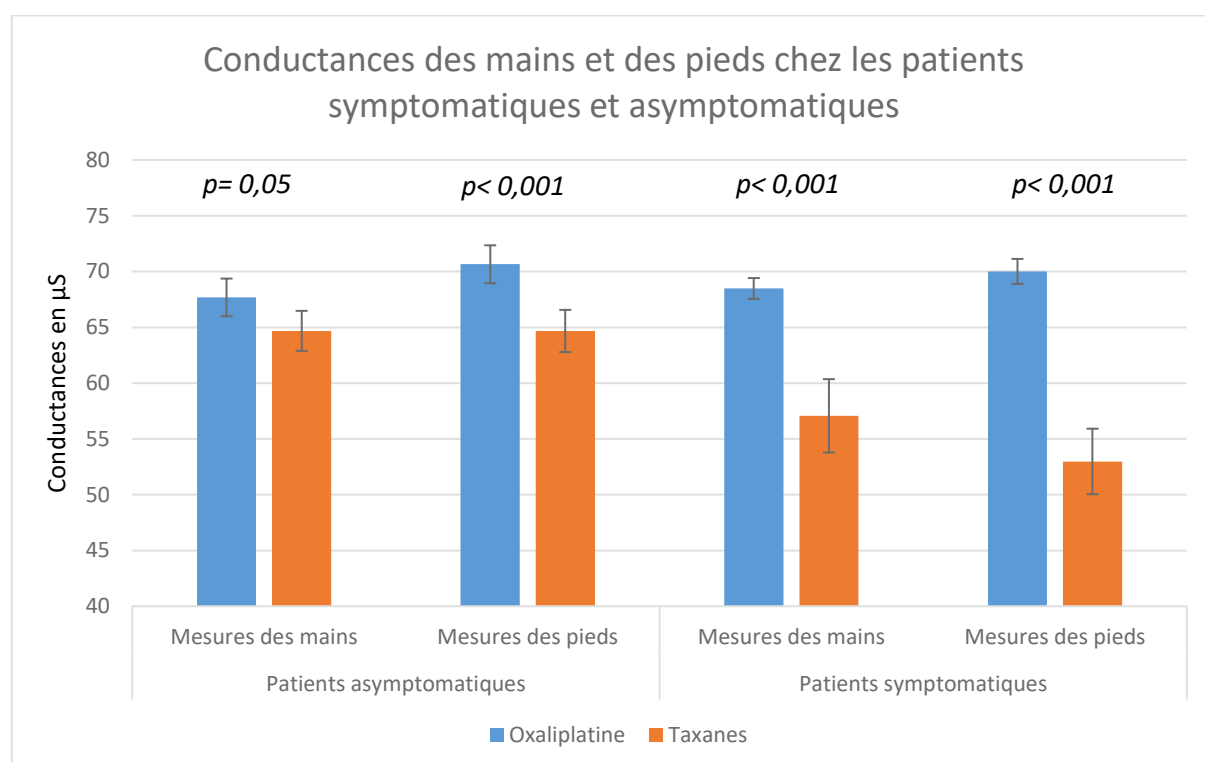


Figure 40 : Comparaison des conductances chez les patients a cours de la chimiothérapie selon la présence ou non de symptômes : Q1 =0, Q2 =0 et Q3 =0 du TNSc pour les asymptomatiques et Q1 $\neq$ 0 ou Q2 $\neq$ 0 ou Q3 $\neq$ 0 pour les symptomatiques (Moyenne représentée $\pm$ erreur type de la moyenne)

5. Discussion

Au cours de cette étude, nous avons pu étudier l'évolution de l'atteinte des fibres C chez des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique, par mesures de conductances cutanées pendant le suivi, selon les doses de chimiothérapies reçues. En parallèle, nous avons étudié l'évolution de la phase préclinique de l'atteinte neurologique de patients sous chimiothérapie neurotoxique, grâce à la mesure du TNSc et par mesures de conductances cutanée, avec comme référence leurs TNSc et mesures de conductance antérieures au début du traitement.

De cette manière, nous avons pu établir le taux de PNCI en fonction de la dose cumulée reçue d'Oxaliplatine (57% aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique connue) ou de Taxanes (58% aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique connue), deux composés largement utilisés en chimiothérapie et connus pour induire des PNCI.

L'évaluation des patients par TNSc montre que pour toutes les chimiothérapies étudiées, la proportion de patients avec une PNCI cliniquement avérée (TNSc ≥ 6) est croissante en fonction de la dose de chimiothérapie reçue. Cette augmentation moyenne du TNSc au cours du traitement est la même quelle que soit la chimiothérapie reçue.

Nous n'avons cependant retrouvé aucune caractéristique clinique de TNSc initial ou d'augmentation de TNSc, de mesures de conductances cutanées initiales, de variation de la conductance cutanée, qui soit un facteur prédictif de persistance de la PNCI à plus de 4 mois après la fin de la chimiothérapie pour les patients recevant de l'Oxaliplatine. En revanche, les conductances cutanées des pieds avant le début d'un traitement par Taxanes sont corrélées à la présence d'une PNCI persistante à plus de 4 mois de l'arrêt de la chimiothérapie. L'évaluation de la spécificité et de la sensibilité des mesures de conductance pour prédire une PNCI, déterminée par un TNSc ≥ 6 , par courbe ROC, suggère un intérêt de cette mesure pour les patients recevant des Taxanes.

D'autre part, nous avons constaté que des facteurs aggravant, notamment le diabète, peuvent moduler les effets des chimiothérapies neurotoxiques ainsi que leur détection. En effet, les patients diabétiques recevant une chimiothérapie neurotoxique ont des conductances initiales équivalentes aux patients non diabétiques, mais ces paramètres s'aggravent plus intensément au cours de la chimiothérapie que pour les patients non diabétiques pour des doses cumulées de chimiothérapie supérieures à la moitié de la dose toxique connue.

Lorsqu'on prend comme contrôle les patients recevant de l'Oxaliplatine et développant une PNCI qui ne concerne pas les petites fibres nerveuses [18], on retrouve des différences significatives de conductances cutanées, comparativement aux résultats observés chez les patients recevant des Taxanes et qui développent une PNCI connue pour atteindre les petites fibres [92,93] à des groupes de doses comparables.

5.1. Pertinence des intervalles de doses de chimiothérapie choisis

L'un des objectifs de cette étude était la description épidémiologique des taux de PNCI selon le type de chimiothérapie reçue (Sels de platines, Taxanes, Alcaloïdes de la pervenche) en fonction des doses cumulées reçues par les patients. Pour ce faire, nous avons choisi des intervalles de doses estimés par rapport à la dose toxique rapportée dans la littérature pour chaque chimiothérapie afin de pouvoir comparer l'effet dose sur l'atteinte neurologique périphérique, pour des chimiothérapies distinctes.

Habituellement, les patients souffrant de PNCI sont évalués après l'apparition de symptômes persistant, en général vers la fin de leur chimiothérapie. C'est ainsi qu'ont été établies des doses toxiques pour chaque type de chimiothérapie. Ces seuils consensuels sont rapportés dans la littérature et ne varient pas selon les études, ce qui nous permet de nous référer aux valeurs annoncées [6]. L'Oxaliplatine, un sel de platine, pose un problème particulier car il conduit à 2 types d'atteintes des nerfs périphériques. La première est l'apparition de paresthésies induites au froid d'origine fonctionnelle [44,45] qui peut apparaître très précocement (dès la première cure) et peut masquer la seconde qui consiste en une polyneuropathie chronique. Cette dernière survient généralement à une dose cumulée dépassant les 510 mg/m² et se caractérise par une persistance des paresthésies pendant l'inter cure, avec une majoration des symptômes à mesure que la dose cumulée augmente [48–50]. Concernant le Paclitaxel (une Taxane), une polyneuropathie cliniquement avérée est observable à dose dépassant 1000 mg/m² [98] avec une atteinte longueur dépendante caractérisée par des paresthésies accompagnées ou non de douleurs. Les polyneuropathies induites par le Docetaxel sont moins prononcées et moins fréquentes que celles sous Paclitaxel, mais sont généralement observable chez les patients ayant reçu une dose cumulée de 400 mg/m² [98]. Dans la mesure où nous voulions observer les modifications neurologiques précoces et précédant les symptômes, il nous paraissait judicieux de

considérer les mesures réalisées chez les patients à des doses inférieures à celles toxiques rapportées dans la littérature pour les chimiothérapies neurotoxiques étudiées. Enfin nous voulions comparer l'évolution des signes neurologiques périphériques entre les groupes de patients ne recevant pas les mêmes chimiothérapies. C'est pourquoi nous avons considéré des intervalles de doses définies par des fractions de la dose cumulée toxique.

La comparaison des mesures réalisées (TNSc + conductances chronoampérométriques) aux différents intervalles de doses a permis de mettre en évidence les évolutions caractéristiques de ces mesures au cours du traitement selon la chimiothérapie neurotoxique. Dans le cas de la Vinorelbine (Vincalcalcoïde), la dose toxique n'est pas décrite dans la littérature, nous avons donc choisi les intervalles d'évaluation des mesures selon la dose médiane reçue au cours du suivi (120 mg/m²). Cette classification des doses nous a permis les comparaisons pour des chimiothérapies distinctes dont les doses toxiques en valeur absolue étaient très éloignées. La pertinence de ce choix est démontrée par le profil évolutif comparable de nos différentes cohortes.

5.2 Taux de patients traités par Oxaliplatine ou Taxanes développant une PNCI en fonction de la dose cumulée au cours du suivi prospectif

Au cours de cette étude, nous avons choisi comme critère de jugement principal un score TNSc $\geq$ 6 comme « événement » PNCI pour évaluer leur taux selon la dose de chimiothérapie reçue. Le choix d'un critère de PNCI établi sur le TNSc repose sur la meilleure sensibilité à l'évolution de l'atteinte nerveuse de ce test que le NCI-CTC, qui reste l'échelle la plus communément utilisée dans l'évaluation des neuropathies chimio-induites [178]. Dans leur étude, Cavaletti et al. [178] montre que le score TNSc augmente de 1 à 3 points pour 50% des patients alors que le score NCI-CTC reste inchangé. Pour tous les patients dont le score NCI-CTC se modifiait, le TNSc se modifiait également d'au moins 1 point. L'augmentation de la sensibilité du TNSc n'était donc pas associée à des « faux positifs ». L'évolution du score pendant le traitement par chimiothérapie observé dans notre étude pour les patients sous Oxaliplatine et sous Taxanes est donc bien dû à une atteinte des nerfs rapportée de manière objective par le TNSc qui ne repose pas simplement sur le ressenti du patient.

Le critère arbitraire TNSc $\geq$ 6 paraît pertinent car : 1) En dessous de ce seuil, les patients sont rarement symptomatiques 2) lorsque le TNSc est aux alentours de 6, les patients de notre

étude et ceux rencontrés dans la pratique du centre OncoNeuroTox (centre de référence de prise en charge de patients souffrant de complications neurologiques induites par des traitements anticancéreux) adressés pour des PNCI, présentaient souvent des symptômes sensitifs débutants, une hypoesthésie à la piqure et/ou une hypopallesthésie et une diminution limitée des réflexes ostéotendineux. Avant nous, les auteurs n'ont pas toujours fait ce choix. La définition des PNCI à l'aide du score TNSc diffère en effet selon les études. Dans l'étude de Velasco et al de 2010 [125], la PNCI était définie par l'apparition de symptômes sensitifs associés à une augmentation du score $TNSc \geq 2$ par rapport au TNSc initial. Ce critère n'était cependant pas adapté dans notre étude car les TNSc initiaux de certains patients étaient déjà élevés, bien qu'aucun d'entre eux n'était connu pour être porteur d'une neuropathie à l'inclusion. Dans d'autres études, le TNSc était utilisé pour évaluer la sévérité de la neuropathie définissant trois grades de neuropathie, la neuropathie grade 1 lorsque le TNSc est entre 1 et 6, grade 2 lorsque le TNSc est entre 7 et 14, la neuropathie grade 3 lorsque le TNSc entre 15 et 21, enfin la neuropathie grade 4 lorsque le score est supérieur à 21 [158,160,179]. Cette gradation de la sévérité de la neuropathie, a pour avantage de classer les patients en 4 groupes de manière reproductible pour les études cliniques au sens de la gradation des effets secondaires, mais il est cliniquement discutable d'appeler neuropathie les anomalies rapportées par le TNSc pour des scores inférieurs à 5, surtout si les patients sont asymptomatiques. Notre choix de seuil de TNSc définissant la PNCI, reste cohérent car correspond au grade 2 de ces études. Cette observation soulève un problème de fond majeur, celui de la norme du TNSc en population générale notamment en fonction de l'âge. Quelle est la répartition du score TNSc en population générale ? Et donc quel est le seuil pathologique pertinent du TNSc ? Concernant l'évaluation de la pallesthésie grâce au diapason de Rydel-Seiffer, item faisant partie intégrante du score TNSc et très pertinente pour la PNCI, car précocement atteinte d'après notre étude, des normes ont été établies en fonction de l'âge et de la localisation (membres supérieurs ou inférieurs) en population générale[180]. Il semblerait intéressant de définir de telles normes pour l'entièreté du score TNSc.

Les proportions des patients ayant un $TNSc \geq 6$ sous Oxaliplatine ou sous Taxanes étaient comparables, selon les doses reçues mais ne correspondaient pas forcément au même type d'atteinte. En effet, comme nous l'avons dit plus haut, l'Oxaliplatine induit deux types de neuropathies : une neuropathie aiguë secondaire à l'hyperexcitabilité des fibres nerveuses et une neuropathie chronique par atteinte axonale [48–50] . Le TNSc ne fait pas la distinction entre ces

deux types de neuropathies qui peuvent être distinguées cliniquement en fonction de la persistance des symptômes pendant l'intercure. Afin de ne pas surestimer le taux de PNCI chronique chez les patients sous Oxaliplatine, nous n'avons considérés que les signes d'atteintes neurologiques constants.

Peu d'études ont été réalisées en suivi prospectif chez des patients recevant une chimiothérapie neurotoxique. Le plus souvent ce type d'études ont concerné un échantillon de population restreint ou des populations ciblées [158,178,179,181,182]. A notre connaissance, c'est la première étude prospective réalisée dans une population non sélectionnée incluant 98 patients analysés recevant tout type de chimiothérapie neurotoxique, pour lesquelles un suivi a été réalisé avant le début de la chimiothérapie, à chaque cure de chimiothérapie et au moins 4 mois après la fin de la chimiothérapie. Notre étude permet d'observer l'évolution du taux de PNCI au fur et à mesure du suivi à des doses bien moins élevées que celles rapportées dans la littérature, et indique que le processus d'atteinte neurologique périphérique survient bien avant les doses toxiques connues.

A notre connaissance, cette étude prospective est la première à présenter à la fois le taux de patient présentant une PNCI définie par un score TNSc ≥ 6 ainsi que le taux de patients symptomatiques, et ceci selon les doses de chimiothérapies cumulées classées par rapport aux doses toxiques rapportées dans la littérature.

5.3 Evolution du TNSc et des mesures de conductances cutanées chez les patients traités par Oxaliplatine et Taxanes selon les doses cumulées reçues

5.3.1 Evolution du TNSc chez les patients traités par Oxaliplatine et Taxanes

Dans notre étude, le TNSc moyen augmente de manière significative selon la dose cumulée de chimiothérapie reçue quel que soit le type de chimiothérapie : Oxaliplatine ou Taxanes (Paclitaxel ou Docetaxel). Pour les patients sous Taxanes et Oxaliplatine, l'augmentation du TNSc moyen au cours de la chimiothérapie est bien le reflet de l'apparition d'une PNCI dans notre étude. Cette évolution croissante du TNSc en fonction de la dose cumulée de chimiothérapie renforce l'idée que le TNSc représente l'état des nerfs à une dose donnée. Il n'existe pas de méthode standard reconnue pour quantifier les modifications neurologiques chimio-induites,

surtout au stade pré-PNCl, en dehors des biopsies de peau, pour les atteintes des petites fibres [95], mais qui ne semblent pas réalisables en suivi prospectif. L'EMG n'est pas non plus adapté au suivi des modifications des petites fibres. C'est pourquoi nous avons choisi les TNSc comme critère de référence pour évaluer la pertinence des mesures de conductance cutanées.

5.3.2 Evolution des mesures de conductances cutanées chez les patients traités par Oxaliplatine et Taxanes

Cette étude est la première à évaluer l'atteinte des petites fibres chez les patients recevant une chimiothérapie neurotoxique via la mesure des conductances cutanées (des mains et des pieds) au moyen du Sudoscan®.

Certains facteurs peuvent fausser les mesures des conductances cutanées réalisées par Sudoscan®. Le positionnement des patients par rapport aux électrodes peut influencer les mesures un effet un mauvais contact entre les paumes des mains ou les plantes des pieds et les électrodes minorent la mesure. C'est pourquoi, nous avons réalisé 2 mesures successives à chaque évaluation pour tous les patients. La mesure la plus élevée a été retenue pour de l'analyse.

Aucun des patients inclus dans cette étude ne recevait de traitement pouvant fausser la mesure de conductance, tels que les antidépresseurs tricycliques, en particulier l'Amitriptyline qui peut diminuer considérablement les mesures de conductances cutanées [183].

Dans notre cohorte seulement 6 patients étaient traités par des statines qui n'induisent qu'une atteinte relative des petites fibres nerveuses [183]. Ces patients ne présentaient pas d'atteinte plus prononcée que ceux que ne recevaient pas de statines. Et leur évolution au cours de la chimiothérapie ne dénotait pas une vulnérabilité particulière.

Chez les patients traités par Oxaliplatine, on ne retrouve pas d'évolution significative des conductances des mains et des pieds selon la dose cumulée. L'Oxaliplatine n'a jamais été rapporté comme potentiellement neurotoxique pour les petites fibres nerveuses (Fibre C : fibres sensibles à la fois à la douleur et à la température, qui innervent les glandes sudoripares), ce qui est cohérent avec la stabilité des mesures de conductances cutanées malgré l'augmentation des doses cumulées et l'augmentation des TNSc que nous observons. Les mêmes résultats sont retrouvés chez les patients traités par Vinorelbine qui n'est pas non plus connue pour atteindre les petites fibres nerveuses [18].

En revanche, chez les patients traités par Taxanes (Paclitaxel ou Docetaxel) on observe une baisse significative des conductances des mains et des pieds selon la dose cumulée. Les Taxanes (Paclitaxel et Docetaxel) sont connus pour induire une neuropathie liée à la dose cumulée de l'agent de chimiothérapie. Contrairement à l'Oxaliplatine, il a été montré par des techniques de biopsies de peau, qu'une atteinte des petites fibres nerveuses survenait chez les patients traités par Taxanes [95][96].

Les évolutions des TNSc des patients traités par Oxaliplatine et celle des patients traités par Taxanes, sont comparables aux différentes doses cumulées. Ainsi, les patients traités par Oxaliplatine constituent un excellent groupe contrôle pour interpréter l'évolution des conductances cutanées des patients recevant des Taxanes. Les deux groupes sont constitués de patients d'âges comparables, atteints de cancer en cours de traitement, donc avec les mêmes risques de carence, d'altération des activités de vie quotidiennes du fait de neuropathies dont la gravité au TNSc est comparable. Dans les deux groupes les proportions de patients porteurs d'éventuels facteur confondant tels que le diabète, les traitements neurotoxiques, sont comparable. Les mesures dans les deux groupes ont été réalisées à des fréquences proches (1 mesure/15 jours dans le groupe Oxaliplatine et 1 mesure/21jours dans le groupe Taxanes). Ainsi l'étude du groupe Oxaliplatine nous donne une grandeur de la variabilité au cours du temps et pour des mesures en suivi longitudinal de la mesure de conductance cutanées réalisée avec le Sudoscan®. Nous avons montré que l'évolution des mesures des conductances cutanées chez les patients recevant des Taxanes est significativement différente de l'évolution des mesures de conductances observée dans le groupe Oxaliplatine. Or le critère principal distinguant les 2 groupes est l'atteinte des petites fibres nerveuses par seulement l'une des chimiothérapies (les Taxanes). Il est donc raisonnable d'en déduire que l'évolution des mesures de la conductance cutanée dans le groupe des patients recevant du Taxanes reflète spécifiquement l'atteinte des petites fibres. Cette évolution étant proportionnelle à celle du TNSc, la mesure des conductances cutanées constitue un bon marqueur de la PNCI (petites et grosses fibres) induite par les Taxanes. De plus les conductances des mains et des pieds pour une dose cumulée donnée chez les patients sous Taxanes diffèrent significativement avec des mesures plus basses pour les pieds. Ce phénomène est aussi observé chez les patients pré-symptomatiques et chez ceux avec une PNCI cliniquement avérée. Cette observation est un argument de plus pour penser que la mesure des conductances cutanées reflète le stade de l'atteinte des petites fibres induite par les Taxanes car elle en restitue le caractère longueur [184].

5.4 Intérêt des mesures de conductances par rapport au TNSc chez les patients traités par Taxanes

L'analyse des courbes ROC des conductances cutanées des mains et des pieds obtenues chez les patients inclus dans notre étude montre que cette mesure a une valeur discriminante pour la valeur TNSc ≥ 6 pour les patients recevant des Taxanes. Cette discrimination n'est pas parfaite (AUC= 0.63 pour les mains et AUC = 0.65 pour les pieds) mais ce manque de puissance peut être expliqué par la taille plus ou moins restreinte de la population d'étude sous Taxanes. Ce résultat devra donc être confirmé dans une population plus large et plus ciblée (patients traités par Paclitaxel ou Docetaxel). Dans la mesure où l'évaluation de l'atteinte des petites fibres par le TNSc ne repose que sur le ressenti du patient, défini par une seule question (Q3 du TNSc), et reste subjective et aspécifique (un vertige en se levant peut être induit par une anémie, des troubles génitaux ont de multiples raisons de survenir chez des patients en cours de traitement pour un cancer) nous nous sommes demandé si la mesure des conductances cutanées n'était pas plus spécifique pour attester d'une atteinte des petites fibres. De plus les patients qui décrivaient des symptômes dysautonomiques n'avaient pas de mesures conductances cutanées plus basses que les patients n'en rapportant pas dans notre série. Mais ces patients étaient peu nombreux et cette question doit être vérifiée sur un plus gros échantillon. Une étude spécifique est à mener pour répondre à cette question en comparant les mesures de conductances cutanées à des biopsies de peau dans le groupe très ciblé des patients sous Taxanes avec des chutes de conductance cutanées.

Par conséquent, notre étude montre que la mesure de conductance cutanée par Sudoscan® pourrait ainsi alerter les personnels médicaux ou paramédicaux non neurologues de la présence d'une PNCI chez un patient, plus rapidement que *via* l'utilisation du TNSc. Par ailleurs, les tests de suivi de modifications neurologiques au cours d'une chimiothérapie ont pour objectif de prévenir le passage d'un pallier irréversible, grâce à l'utilisation de valeurs seuils. Pour cela, il serait donc intéressant de rechercher à partir des mesures réalisées avant chaque cure de chimiothérapie les indicateurs qui sont corrélés (si non qui expliquent) à la présence d'une neuropathie à distance de l'arrêt de la chimiothérapie.

5.5 Persistance de la neuropathie à 4 mois chez les patients traités par Oxaliplatine et Taxanes

L'évaluation à distance (plus de 4 mois après l'arrêt de la chimiothérapie) de 30 patients traités par Oxaliplatine a permis de connaître leur statut PNCI à un moment défini. Il a ainsi été possible de comparer les TNSc et les conductances cutanées recueillis pendant le suivi des patients entre ceux encore atteints d'une PNCI à distance de l'arrêt de la chimiothérapie et ceux indemnes. Nous n'avons trouvé aucun indicateur, ni issus du TNSc, ni des mesures de conductances, qu'ils s'agissent des valeurs les plus basses atteintes, les différences de ces mesures par rapport aux mesures initiales (qui apprécient la vitesse de dégradation) qui puisse être corrélée à la présence ou non d'une PNCI à distance pour les patients sous Oxaliplatine. Le fait que la conductance cutanée ne donne pas ces indications est cohérent avec l'atteinte neurologique périphérique de cette chimiothérapie qui épargne les petites fibres. En revanche, il est surprenant que le TNSc qui, nous l'avons montré, permet un bon suivi des modifications des nerfs sous l'effet de l'Oxaliplatine ne permette pas de prédire la persistance d'une PNCI à distance de l'arrêt de la chimiothérapie. Il a été montré qu'un TNSc >2 avant le début d'un traitement par bortezomib était un facteur de risque de persistance de neuropathie à distance de la fin du traitement [125]. Cette question pour l'Oxaliplatine nécessite des études complémentaires avec des échantillons importants de patients suivis à distance de l'arrêt de la chimiothérapie.

Contrairement aux résultats obtenus chez les patients traités à l'Oxaliplatine, nous avons montré par le suivi à distance de l'arrêt de la chimiothérapie que la valeur des conductances cutanées des pieds à l'inclusion des patients traités aux Taxanes était corrélée au fait d'être porteur d'une PNCI persistante ou pas. Ce résultat est cohérent avec le caractère longueur dépendante de la PNCI liée à cette chimiothérapie. En effet, ce sont les nerfs des membres inférieurs qui sont les plus touchés à mesure que la dose reçue s'accumule. Il semblerait, compte tenu des doses reçues par les patients que nous avons étudiés, qu'il existe un seuil de conductance cutanée autour de 50 μ S qui prédise le risque de PNCI persistante. A notre connaissance, cette étude est la première à prédire la persistance d'une PNCI à distance de l'arrêt de la chimiothérapie par des mesures objectives et quantitatives. Cela met par ailleurs en exergue l'importance de l'état pré-morbide des nerfs périphériques avant le début de la chimiothérapie. C'est pourquoi nous avons plus précisément étudiés les patients consommant de l'alcool ou diabétiques.

5.6 Facteurs favorisant de PNCI : Consommation d'alcool et diabète

5.6.1 Consommation d'alcool

Dans notre étude, aucune différence significative de conductances et de score TNSc n'est retrouvée entre les patients consommant de l'alcool ou non à l'inclusion. La comparaison de l'évolution du TNSc et des mesures de conductances pendant le suivi, n'ont pas permis de mettre en évidence une atteinte plus grave chez les patients consommant de l'alcool sous Oxaliplatine ou Taxanes. Néanmoins, aux doses supérieures à la moitié de la dose toxique connue, les patients consommant de l'alcool traités par Oxaliplatine avaient des mesures de conductances des pieds significativement plus basses que celles des patients ne consommant pas d'alcool. Ce facteur d'agression des nerfs reste à surveiller dans des études à venir sur de plus grandes cohortes car il a été montré que l'alcoolisme pouvait être un facteur prédisposant à une PNCI [185].

5.6.2 Diabète

Les patients diabétiques, cependant, constituent un cas particulier. En effet, 15 patients (14 %) étaient diabétiques dans notre étude à l'inclusion. On retrouvait une différence significative du TNSc à l'inclusion entre les patients diabétiques et non diabétiques. Cette différence n'est pas observée au niveau des mesures de conductances des mains et des pieds à l'inclusion ce qui semble paradoxal compte tenu des études nombreuses rapportant l'intérêt du Sudoscan® chez les patients diabétiques [172]. Dans notre cohorte, les patients diabétiques présentaient un diabète de type II bien équilibré et non compliqué pour l'ensemble de ces patients, ce qui explique peut-être l'absence de différence entre les mesures de conductances cutanées des patients diabétiques et non diabétiques.

Nous avons observé une augmentation significativement plus importante du TNSc chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques sous Oxaliplatine aux doses reçues inférieures à la moitié de la dose toxique connue. Cette différence n'était plus observée à des doses plus importantes. Concernant les mesures de conductances des mains, on ne retrouvait aucune différence aux différents paliers de doses sous Oxaliplatine. Cependant les patients diabétiques avaient des conductances des pieds plus basses que celles des patients non diabétiques aux doses reçues supérieures à la moitié de la dose toxique connue d'Oxaliplatine.

Sous Taxanes, les patients diabétiques avaient un TNSc plus élevé et des conductances des mains et des pieds plus basses à dose reçue supérieure à la moitié de la dose toxique.

Ces résultats suggèrent que les patients diabétiques sous chimiothérapie neurotoxique auraient tendance à s'aggraver de manière plus importante que les patients non diabétiques, y compris chez les patients diabétiques, sans atteinte des petites fibres au préalable. Un suivi par TNSc permet de mesurer l'aggravation de l'atteinte neurologique chez les patients diabétiques et le Sudoscan® pourrait être un dispositif médical prometteur chez les patients diabétiques recevant une chimiothérapie neurotoxique, qui plus est lorsqu'elle atteint les petites fibres telle que celle induite par les Taxanes. L'intérêt de ce dispositif dans cette indication doit être confirmé avec une étude avec des effectifs de patients plus importants.

5.7 Limites

Le nombre réduit de patient recruté recevant certains types de chimiothérapie comme la Vinorelbine ou le Cisplatine constitue une des limites de ce travail. En effet, les données ne sont pas représentées dans ce travail du fait du nombre assez faible de patients inclus. Le faible nombre d'inclus recevant ce type de chimiothérapie s'explique par le type de cancer pris en charge dans les 2 sites d'investigation, mais aussi par le fait que certains patients sont suivis en hospitalisation et non en HMJ (difficulté de screening et de suivi des patients en hospitalisation).

Une autre limite est le manque de puissance de cette étude. On a pu atteindre le nombre de sujet nécessaires (calculé sur le critère d'évaluation principal) pour la mise en évidence d'une atteinte des fibres C au niveau des mains et des pieds chez les patients sous Oxaliplatine, ce n'est pas le cas pour les patients sous Taxanes. En effet, nous avons atteint le nombre de sujets nécessaire pour mettre en évidence une atteinte des fibres C ne correspondant pas à des variations de la mesure au niveau des mains chez les patients sous Taxanes, mais pas au niveau des pieds. Il faudrait donc continuer l'inclusion des patients recevant des Taxanes afin d'atteindre le nombre nécessaire.

D'autre part, du fait du type de tumeurs traitées (tumeurs solides principalement), les PNCI induites par d'autres chimiothérapies, comme le Bortezomib ou le Thalidomide, réputés pour induire une atteinte végétative (atteinte des fibres C) n'ont pas été étudiée.

De plus l'étude de spécificité et de sensibilité des mesures de conductances montre une bonne sensibilité de la mesure mais une spécificité modérée (chez les patients sous Taxanes) ceci pourrait être dû au nombre limité de patients inclus traités par Taxanes.

Par ailleurs, le nombre réduit de patients suivi à distance n'a pas permis de mettre en évidence des valeurs seuils d'atteinte des fibres C, mis à part la mesure de conductance des patients initiale chez les patients sous Taxanes. Il aurait été judicieux de réaliser une évaluation par TNSc et Sudoscan® à distance de la fin de traitement par chimiothérapie neurotoxique, mais il était difficile de mettre en place ce suivi, du fait que les patients n'étaient pas suivis forcément à l'hôpital après la fin de leur traitement.

5.8 Perspectives

Au vu de ces résultats, il serait donc judicieux de poursuivre ce travail en élargissant le champ d'inclusion de patients afin d'inclure les patients recevant des traitements réputés pour induire une atteinte des petites fibres (fibres C). Un recrutement de patients traités pour des cancers hématologiques afin d'étudier l'effet du Bortezomib ou du Thalidomide sur les fibres C doit être envisagé. Ceci se ferait avec la poursuite du recrutement des patients traités par Oxaliplatine et Taxanes afin d'essayer de prédéfinir des valeurs seuils de dégradations détectables pendant le suivi. Un Sudoscan® plus pratique en termes de mobilité aiderait aussi lors du suivi longitudinal des patients. L'industriel a mis au point récemment une version plus adaptée du Sudoscan®. L'augmentation du nombre de patients inclus pourrait aussi mettre plus en évidence la spécificité de la mesure de conductance par Sudoscan®. Pour augmenter le nombre d'inclus, il serait judicieux d'intégrer le suivi par Sudoscan® et TNSc dans la chaîne de soins en hôpital de jour.

Par ailleurs, il faudrait améliorer le suivi à distance des patients ayant reçu une chimiothérapie neurotoxique et ceci par la réalisation d'un examen clinique par TNSc et d'une mesure de conductance 4 à 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie et ceci afin de confronter cette mesure à celles enregistrées pendant le suivi. Ces mesures pourraient mettre en évidence des seuils de TNSc et de conductances cutanées spécifiques à une persistance de PNCI à distance de traitement par chimiothérapie neurotoxique.

6. Conclusion

Les chimiothérapies, telles que les sels de platines, les Taxanes, les alcaloïdes de pervenche, peuvent conduire à une polyneuropathie chimio-induite (PNCI). Il s'agit d'une complication fréquente, potentiellement invalidante chez les patients toujours plus nombreux ayant survécus au cancer. Dans cette étude nous avons montré que la survenue cette complication pendant la chimiothérapie peut être surveillée de façon précise par la réalisation du TNSc avant le début, et au cours de la chimiothérapie. En prenant comme critère d'évaluation principal un TNSc ≥ 6 comme indicateur de PNCI nous avons pu établir que les taux de PNCI pour des doses de chimiothérapie reçues supérieure à la moitié de la dose toxique étaient de 57 % sous Oxaliplatine et de 58 % sous Taxanes (Paclitaxel ou Docetaxel). De plus nous avons pu évaluer l'utilité des mesures de conductances réalisées par Sudoscan®. Aucune variation de mesures de conductances cutanées n'a été observée au cours du suivi chez les patients sous Oxaliplatine. Au contraire, les conductances cutanées diminuaient chez les patients sous Taxanes dans des valeurs proportionnelles aux doses cumulées reçues par les patients. Le caractère longueur dépendant de la PNCI au Taxanes était retrouvé par les mesures Sudoscan®. Ni le TNSc, ni les mesures de conductances cutanées n'ont permis d'établir un facteur prédictif de la persistance de neuropathie à distance de traitement chez les patients traités par Oxaliplatine. Cependant les conductances des pieds avant le début de la chimiothérapie, seraient un facteur prédictif de persistance de symptômes à distance de traitement chez les patients ayant reçus des Taxanes.

De plus cette étude a permis de mettre en évidence une vulnérabilité de PNCI chez les patients porteurs d'un diabète, alors même que celui-ci est non compliqué au début du traitement. Un suivi plus rapproché des sujets diabétiques sous chimiothérapie neurotoxique semble intéressant et pourrait être réalisé par Sudoscan®.

Ces résultats appellent de nouvelles études tout d'abord restreintes aux patients recevant des Taxanes de même schéma que la nôtre mais avec des effectifs plus importants qui pourraient aboutir à la détermination de valeurs seuils prédictives de PNCI persistante et qui pourrait influencer la poursuite de la chimiothérapie ou non. De plus, des études identiques peuvent être réalisées chez des patients atteints de diabète traités par chimiothérapie ou de patients traités par Vincristine ou Bortezomib qui conduisent aussi à une atteinte des petites fibres.

7. Bibliographie

- [1] Boyle P. LB. World Cancer Report 2008 2008.
- [2] Tortora GJ., Grabowski SR. Principes d'anatomie et de physiologie. 2002.
- [3] Allen DT, Kiernan JA. Permeation of proteins from the blood into peripheral nerves and ganglia. *Neuroscience* 1994;59:755–64.
- [4] Cambier J. Neurologie - Livres - 2012. 2012.
- [5] Wavreille. Anatomie, histologie et physiologie du nerf périphérique 2010.
- [6] Cesaro P. Neuroanatomie fonctionnelle: de la cellule aux comportements. Le neurone, Volume 1. 1993.
- [7] Dick PJ, Thomas PK, Griffit JW, Low PA PJ. Peripheral Neuropathy. Philadelphia 1993.
- [8] Waxman SG, Kocsis JD. The Axon: Structure, Function, and Pathophysiology. 1995.
- [9] Antoine J-C. Anatomie et physiologie du nerf périphérique 1999.
- [10] Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.
- [11] INCa. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. *Oncologie* 2010;12:687–708.
- [12] INCa. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National Du Cancer 2014.
- [13] INCa. Chimiothérapie - Les traitements | Institut National Du Cancer 2014.
- [14] Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 2004;12:619–25.
- [15] Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, Ling B, Pezet D, Eschalié A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:407–17.
- [16] Han Y, Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Front Pharmacol* 2013;4:156.
- [17] Park SB, Goldstein D, Krishnan A V, Lin CS, Friedlander L, Cassidy J, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity : A Critical Analysis 2013;63:419–37.
- [18] Argyriou A a, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res* 2014;6:135–47.
- [19] Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, Mikael NZ, Redmond D, Gadia M, et al. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol* 1992;10:795–803.
- [20] Cavaletti G, Fabbrica D, Minoia C, Frattola L, Tredici G. Carboplatin toxic effects on the peripheral nervous system of the rat. *Ann Oncol* 1998;9:443–7.
- [21] Ta LE, Espeset L, Podratz J, Windebank AJ. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology* 2006;27:992–1002.
- [22] McDonald ES, Randon KR, Knight A, Windebank AJ. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol Dis* 2005;18:305–13.
- [23] Gill JS, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis in rat dorsal root ganglion neurons is associated with attempted entry into the cell cycle. *J Clin Invest* 1998;101:2842–50.
- [24] Zhang H, Mizumachi T, Carcel-Trullols J, Li L, Naito A, Spencer HJ, et al. Targeting human 8-oxoguanine DNA glycosylase (hOGG1) to mitochondria enhances cisplatin cytotoxicity in hepatoma cells. *Carcinogenesis* 2007;28:1629–37.

- [25] Jiang Y, Guo C, Vasko MR, Kelley MR. Implications of apurinic/apyrimidinic endonuclease in reactive oxygen signaling response after cisplatin treatment of dorsal root ganglion neurons. *Cancer Res* 2008;68:6425–34.
- [26] McDonald ES, Windebank AJ. Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling. *Neurobiol Dis* 2002;9:220–33.
- [27] Scuteri A, Galimberti A, Maggioni D, Ravasi M, Pasini S, Nicolini G, et al. Role of MAPKs in platinum-induced neuronal apoptosis. *Neurotoxicology* 2009;30:312–9.
- [28] Krishnan A V, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve* 2005;32:51–60.
- [29] Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F, Lersch C. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na(+) channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol* 2000;406:25–32.
- [30] Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lapied B, Pelhate M, Gamelin E. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol* 2001;85:2293–7.
- [31] Boogerd W, ten Bokkel Huinink WW, Dalesio O, Hoppenbrouwers WJ, van der Sande JJ. Cisplatin induced neuropathy: central, peripheral and autonomic nerve involvement. *J Neurooncol* 1990;9:255–63.
- [32] Earl HM, Connolly S, Latoufis C, Eagle K, Ash CM, Fowler C, et al. Long-term neurotoxicity of chemotherapy in adolescents and young adults treated for bone and soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 1998;2:97–105.
- [33] Eeles R, Tait DM, Peckham MJ. Lhermitte's sign as a complication of cisplatin-containing chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;70:905–7.
- [34] Jurado JM, Pajares B, Olmos D, Sevilla I, Alba E. "Out of blue" Lhermitte's sign: three cases due to low cumulative doses of oxaliplatin. *Ann Oncol* 2008;19:2093–4.
- [35] Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M, Hilgers RD, Standefer JC. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies. *Cancer* 1984;54:1269–75.
- [36] Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer* 2010;116:2322–31.
- [37] van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, van Houwelingen C, Neijt JP. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer* 1990;66:1697–702.
- [38] Cavaletti G, Marzorati L, Bogliun G, Colombo N, Marzola M, Pittelli MR, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity is dependent on total-dose intensity and single-dose intensity. *Cancer* 1992;69:203–7.
- [39] Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, Furman RE. Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR-2721. *Cancer* 1988;61:2192–5.
- [40] Mangiameli A, Spina S, Iannetti E, Catalano D, Spadaro D, Trovato GM. [Erythropoietin and cisplatin-induced neuropathies in cancer patients]. *Clin Ter* 2002;153:177–80.
- [41] Roelofs RI, Hrushesky W, Rogin J, Rosenberg L. Peripheral sensory neuropathy and cisplatin chemotherapy. *Neurology* 1984;34:934–8.
- [42] Boulikas T. Low toxicity and anticancer activity of a novel liposomal cisplatin (Lipoplatin) in mouse xenografts. *Oncol Rep* 2004;12:3–12.
- [43] Stathopoulos GP, Boulikas T, Vougiouka M, Delicostantinos G, Rigatos S, Darli E, et al. Pharmacokinetics and adverse reactions of a new liposomal cisplatin (Lipoplatin): phase I study. *Oncol Rep* 2005;13:589–95.

- [44] Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002;20:1767–74.
- [45] Park SB, Lin CS-Y, Krishnan A V, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced lhermitte's phenomenon as a manifestation of severe generalized neurotoxicity. *Oncology* 2009;77:342–8.
- [46] Park SB, Goldstein D, Lin CS-Y, Krishnan A V, Friedlander ML, Kiernan MC. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2009;27:1243–9.
- [47] Attal N, Bouhassira D, Gautron M, Vaillant JN, Mitry E, Lepère C, et al. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *Pain* 2009;144:245–52.
- [48] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, Gerolymos MK, et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncol* 2007;46:1131–7.
- [49] Goekkurt E, Al-Batran S-E, Hartmann JT, Mogck U, Schuch G, Kramer M, et al. Pharmacogenetic analyses of a phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil and leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the arbeitsgemeinschaft internistische onkologie. *J Clin Oncol* 2009;27:2863–73.
- [50] Park SB, Lin CS-Y, Krishnan A V, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. *Brain* 2009;132:2712–23.
- [51] de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
- [52] Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S, Kourousis C, Vardakis N, Androulakis N, et al. Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2651–7.
- [53] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev* 2008;34:368–77.
- [54] Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, Jandolo B, Garufi C. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol* 2006;56:13–6.
- [55] Brouwers EEM, Huitema ADR, Boogerd W, Beijnen JH, Schellens JHM. Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *Acta Oncol* 2009;48:832–41.
- [56] Gornet J-M, Savier E, Lokiec F, Cvitkovic E, Misset J-L, Goldwasser F. Exacerbation of oxaliplatin neurosensory toxicity following surgery. *Ann Oncol* 2002;13:1315–8.
- [57] McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther* 2009;8:10–6.
- [58] Kweekel DM, Gelderblom H, Guchelaar H-J. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treat Rev* 2005;31:90–105.
- [59] Inada M, Sato M, Morita S, Kitagawa K, Kawada K, Mitsuma A, et al. Associations between oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and polymorphisms of the ERCC1 and GSTP1 genes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:729–34.
- [60] Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S, Nagayama S, Matsumoto S, Nishimura T, et al. Associations between glutathione S-transferase pi Ile105Val and glyoxylate aminotransferase Pro11Leu and Ile340Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Epidemiol* 2010;34:189–93.
- [61] Kweekel DM, Gelderblom H, Antonini NF, Van der Straaten T, Nortier JWR, Punt CJA, et al.

Glutathione-S-transferase pi (GSTP1) codon 105 polymorphism is not associated with oxaliplatin efficacy or toxicity in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2009;45:572–8.

- [62] Lecomte T, Landi B, Beaune P, Laurent-Puig P, Lloriot M-A. Glutathione S-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:3050–6.
- [63] Li Q-F, Yao R-Y, Liu K, Lv H-Y, Jiang T, Liang J. Genetic polymorphism of GSTP1: prediction of clinical outcome to oxaliplatin/5-FU-based chemotherapy in advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2010;25:846–52.
- [64] McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, Green EM, King CR, Fuchs CS, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J Clin Oncol* 2010;28:3227–33.
- [65] Ruzzo A, Graziano F, Loupakakis F, Rulli E, Canestrari E, Santini D, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:1247–54.
- [66] Stoecklmacher J, Park DJ, Zhang W, Groshen S, Tsao-Wei DD, Yu MC, et al. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:936–42.
- [67] Zarate R, Rodríguez J, Bandres E, Patiño-García A, Ponz-Sarvisé M, Viudez A, et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine as first-line therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomic analysis. *Br J Cancer* 2010;102:987–94.
- [68] Beutler AS, Kulkarni AA, Kanwar R, Klein CJ, Therneau TM, Qin R, et al. Sequencing of Charcot-Marie-Tooth disease genes in a toxic polyneuropathy. *Ann Neurol* 2014;76:727–37.
- [69] Antonacopoulou AG, Argyriou AA, Scopa CD, Kottorou A, Kominea A, Peroukides S, et al. Integrin beta-3 L33P: a new insight into the pathogenesis of chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy? *Eur J Neurol* 2010;17:963–8.
- [70] Gurney H, Crowther D, Anderson H, Murphy D, Prendiville J, Ranson M, et al. Five year follow-up and dose delivery analysis of cisplatin, iproplatin or carboplatin in combination with cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1990;1:427–33.
- [71] Daugaard GK, Petrera J, Trojaborg W. Electrophysiological study of the peripheral and central neurotoxic effect of cis-platin. *Acta Neurol Scand* 1987;76:86–93.
- [72] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Chroni E. The usefulness of nerve conduction studies in objectively assessing oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Oncologist* 2007;12:1371–2; author reply 1372–3.
- [73] Lobert S, Vulevic B, Correia JJ. Interaction of vinca alkaloids with tubulin: a comparison of vinblastine, vincristine, and vinorelbine. *Biochemistry* 1996;35:6806–14.
- [74] Sandler SG, Tobin W, Henderson ES. Vincristine-induced neuropathy. A clinical study of fifty leukemic patients. *Neurology* 1969;19:367–74.
- [75] Casey EB, Jelliffe AM, Le Quesne PM, Millett YL. Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations. *Brain* 1973;96:69–86.
- [76] DeAngelis LM, Gnecco C, Taylor L, Warrell RP. Evolution of neuropathy and myopathy during intensive vincristine/corticosteroid chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991;67:2241–6.
- [77] Dougherty PM, Cata JP, Burton AW, Vu K, Weng H-R. Dysfunction in multiple primary afferent fiber subtypes revealed by quantitative sensory testing in patients with chronic vincristine-induced pain. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:166–79.
- [78] Verstappen CCP, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al.

Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005;64:1076–7.

- [79] Kornblith AB, Anderson J, Cella DF, Tross S, Zuckerman E, Cherin E, et al. Comparison of psychosocial adaptation and sexual function of survivors of advanced Hodgkin disease treated by MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *Cancer* 1992;70:2508–16.
- [80] Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 1993;15:23–7.
- [81] Bakshi N, Maselli RA, Gospe SM, Ellis WG, McDonald C, Mandler RN. Fulminant demyelinating neuropathy mimicking cerebral death. *Muscle Nerve* 1997;20:1595–7.
- [82] Qweider M, Gilsbach JM, Rohde V. Inadvertent intrathecal vincristine administration: a neurosurgical emergency. Case report. *J Neurosurg Spine* 2007;6:280–3.
- [83] Sarris AH, Hagemester F, Romaguera J, Rodriguez MA, McLaughlin P, Tsimberidou AM, et al. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: early results of an ongoing phase II trial. *Ann Oncol* 2000;11:69–72.
- [84] Graf WD, Chance PF, Lensch MW, Eng LJ, Lipe HP, Bird TD. Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer* 1996;77:1356–62.
- [85] Thant M, Hawley RJ, Smith MT, Cohen MH, Minna JD, Bunn PA, et al. Possible enhancement of vincristine neuropathy by VP-16. *Cancer* 1982;49:859–64.
- [86] Pace A, Bove L, Nisticò C, Ranuzzi M, Innocenti P, Pietrangeli A, et al. Vinorelbine neurotoxicity: clinical and neurophysiological findings in 23 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:409–11.
- [87] Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:27–46.
- [88] Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, Oggioni N, De Negri O, Tredici G. Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotoxicology* 1997;18:137–45.
- [89] Cavaletti G, Cavalletti E, Oggioni N, Sottani C, Minoia C, D'Incalci M, et al. Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicology* 2000;21:389–93.
- [90] Persohn E, Canta A, Schoepfer S, Traebert M, Mueller L, Gilardini A, et al. Morphological and morphometric analysis of paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Eur J Cancer* 2005;41:1460–6.
- [91] Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Kuskowski MA, Ghilardi JR, Mantyh PW. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res* 2007;1168:46–59.
- [92] Shemesh OA, Spira ME. Paclitaxel induces axonal microtubules polar reconfiguration and impaired organelle transport: implications for the pathogenesis of paclitaxel-induced polyneuropathy. *Acta Neuropathol* 2010;119:235–48.
- [93] Jin HW, Flatters SJL, Xiao WH, Mulhern HL, Bennett GJ. 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* 2008;210:229–37.
- [94] Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:218–28.
- [95] Krøigård T, Schrøder HD, Qvortrup C, Eckhoff L, Pfeiffer P, Gaist D, et al. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol* 2014;21:623–9.

- [96] Boyette-Davis JA, Cata JP, Driver LC, Novy DM, Bruel BM, Mooring DL, et al. Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:619–26.
- [97] Chon HJ, Rha SY, Im CK, Kim C, Hong MH, Kim HR, et al. Docetaxel versus paclitaxel combined with 5-FU and leucovorin in advanced gastric cancer: combined analysis of two phase II trials. *Cancer Res Treat* 2009;41:196–204.
- [98] Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24:1633–42.
- [99] Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010;36:69–74.
- [100] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Gourzis P, Assimakopoulos K, et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer* 2006;14:223–9.
- [101] Mirtsching B, Cosgriff T, Harker G, Keaton M, Chidiac T, Min M. A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011;11:121–8.
- [102] Lobo C, Lopes G, Baez O, Castellon A, Ferrell A, Higgins C, et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab, and gemcitabine as first-line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:427–35.
- [103] Conlin AK, Seidman AD, Bach A, Lake D, Dickler M, D'Andrea G, et al. Phase II trial of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first-line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010;10:281–7.
- [104] Chou TC, Zhang XG, Balog A, Su DS, Meng D, Savin K, et al. Desoxyepothilone B: an efficacious microtubule-targeted antitumor agent with a promising in vivo profile relative to epothilone B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9642–7.
- [105] Bollag DM, McQueney PA, Zhu J, Hensens O, Koupal L, Liesch J, et al. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Res* 1995;55:2325–33.
- [106] Altmann KH, Bold G, Caravatti G, Flörsheimer A, Guagnano V, Wartmann M. Synthesis and biological evaluation of highly potent analogues of epothilones B and D. *Bioorg Med Chem Lett* 2000;10:2765–8.
- [107] Kowalski RJ, Giannakakou P, Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol(R)). *J Biol Chem* 1997;272:2534–41.
- [108] Badros A, Goloubeva O, Dalal JS, Can I, Thompson J, Rapoport AP, et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer* 2007;110:1042–9.
- [109] Landowski TH, Megli CJ, Nullmeyer KD, Lynch RM, Dorr RT. Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca²⁺ is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. *Cancer Res* 2005;65:3828–36.
- [110] Montagut C, Rovira A, Albanell J. The proteasome: a novel target for anticancer therapy. *Clin Transl Oncol* 2006;8:313–7.
- [111] Casafont I, Berciano MT, Lafarga M. Bortezomib induces the formation of nuclear poly(A) RNA granules enriched in Sam68 and PABPN1 in sensory ganglia neurons. *Neurotox Res* 2010;17:167–78.
- [112] Bruna J, Udina E, Alé A, Vilches JJ, Vynckier A, Monbaliu J, et al. Neurophysiological,

histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. *Exp Neurol* 2010;223:599–608.

- [113] Meregalli C, Canta A, Carozzi VA, Chiorazzi A, Oggioni N, Gilardini A, et al. Bortezomib-induced painful neuropathy in rats: a behavioral, neurophysiological and pathological study in rats. *Eur J Pain* 2010;14:343–50.
- [114] Cata JP, Weng H-R, Burton AW, Villareal H, Giralt S, Dougherty PM. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J Pain* 2007;8:296–306.
- [115] Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008;112:1593–9.
- [116] Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155:2461–70.
- [117] Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:2159–66.
- [118] Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394–400.
- [119] Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3509–16.
- [120] Powles TJ, Jones AL, Judson IR, Hardy JR, Ashley SE. A randomised trial comparing combination chemotherapy using mitomycin C, mitozantrone and methotrexate (3M) with vincristine, anthracycline and cyclophosphamide (VAC) in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1991;64:406–10.
- [121] Druker BJ, Rosenthal DS, Canellos GP. Chlorambucil, vinblastine, procarbazine, and prednisone. An effective but less toxic regimen than MOPP for advanced-stage Hodgkin's disease. *Cancer* 1989;63:1060–4.
- [122] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Kalofonos HP, Chroni E. Paclitaxel plus carboplatin-induced peripheral neuropathy. A prospective clinical and electrophysiological study in patients suffering from solid malignancies. *J Neurol* 2005;252:1459–64.
- [123] Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, Von Pawel J, et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:2167–73.
- [124] Eng C, Kindler HL, Nattam S, Ansari RH, Kasza K, Wade-Oliver K, et al. A phase II trial of the epothilone B analog, BMS-247550, in patients with previously treated advanced colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2004;15:928–32.
- [125] Velasco R, Petit J, Clapés V, Verdú E, Navarro X, Bruna J. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:17–25.
- [126] 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.
- [127] 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

of 462 cancer survivors. Support Care Cancer 2014.

- [128] 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.
- [129] Saad M, Tafani C, Psimaras D, Ricard D. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult. Curr Opin Oncol 2014;26:634–41.
- [130] Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2014;1–30.
- [131] Jw A, Chaudhry V, Cavaletti G, Rc D. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds (Review) 2014.
- [132] Grothey A, Nikcevich D a, Sloan J a, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. J Clin Oncol 2011;29:421–7.
- [133] Wen F, Zhou Y, Wang W, Hu QC, Liu YT, Zhang PF, et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2013;24:171–8.
- [134] Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Flynn K a, Atherton P, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). J Clin Oncol 2014;32:997–1005.
- [135] Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cancer 2014.
- [136] Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. J Clin Oncol 2013;31:2627–33.
- [137] Campone M, Berton-Rigaud D, Joly-Lobbedez F, Baurain J-F, Rolland F, Stenzl A, et al. A double-blind, randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of acetyl-L-carnitine in the prevention of sagopilone-induced peripheral neuropathy. Oncologist 2013;18:1190–1.
- [138] Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. BMC Cancer 2012;12:355.
- [139] Tsukaguchi M, Shibano M, Matsuura A, Mukai S. The protective effects of lafutidine for bortezomib induced peripheral neuropathy. J Blood Med 2013;4:81–5.
- [140] 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.
- [141] Erken HA, Koç ER, Yazıcı H, Yay A, Onder GÖ, Sarıcı SF. Selenium partially prevents cisplatin-induced neurotoxicity: A preliminary study. Neurotoxicology 2014;42C:71–5.
- [142] Duan J, Mansour HM, Zhang Y, Deng X, Chen Y, Wang J, et al. Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and curcumin in chitosan/poly(butyl

cyanoacrylate) nanoparticles. *Int J Pharm* 2012;426:193–201.

- [143] 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.
- [144] Burgos E, Gómez-Nicola D, Pascual D, Martín MI, Nieto-Sampedro M, Goicoechea C. Cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents the development of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. Possible involvement of spinal glial cells. *Eur J Pharmacol* 2012;682:62–72.
- [145] 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.
- [146] Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, Dakhil SR, Velasco MR, et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2014;22:1223–31.
- [147] Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A, Genazzani AA, Briani C, Bruna J, et al. Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: results from a prospective multicenter study. *Cancer* 2013;119:3570–7.
- [148] Rostock M, Jaroslawski K, Guethlin C, Ludtke R, Schröder S, Bartsch HH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:349653.
- [149] Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, Kadoya K, Sato A, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2014;22:1579–84.
- [150] Liu Y, Zhu G, Han L, Liu J, Ma T, Yu H. Clinical study on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity with guilongtongluofang: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:541217.
- [151] Ogawa K, Ogawa M, Nishijima K, Tsuda M, Nishimura G. Efficacy of contact needle therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:928129.
- [152] Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997;48:332–8.
- [153] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
- [154] Griffith K a, Couture DJ, Zhu S, Pandya N, Johantgen ME, Cavaletti G, et al. Evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using current perception threshold and clinical evaluations. *Support Care Cancer* 2014;22:1161–9.
- [155] Briani C, Torre CD, Campagnolo M, Lucchetta M, Berno T, Candiotto L, et al. Lenalidomide in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and relapsed or refractory multiple myeloma: results from a single-centre prospective study. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:19–24.
- [156] Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Frigeni B, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Ann Oncol* 2014;25:257–64.
- [157] Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, Cornblath DR, Postma TJ, Frigeni B, et al. Rasch-built

Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). *Eur J Cancer* 2013;49:2910–8.

- [158] Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, et al. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2012;23:3116–22.
- [159] Argyriou AA, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, Velasco R, et al. Advanced age and liability to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: post hoc analysis of a prospective study. *Eur J Neurol* 2013;20:788–94.
- [160] Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 2013;24:454–62.
- [161] Griffith KA, Dorsey SG, Renn CL, Zhu S, Johantgen ME, Cornblath DR, et al. Correspondence between neurophysiological and clinical measurements of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: secondary analysis of data from the CI-PeriNoms study. *J Peripher Nerv Syst* 2014.
- [162] Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol* 2010;6:657–66.
- [163] Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, Velasco R, Bruna J, Campagnolo M, et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer* 2013;119:438–44.
- [164] Vichaya EG, Wang XS, Boyette-Davis JA, Mendoza TR, He Z, Thomas SK, et al. Subclinical pretreatment sensory deficits appear to predict the development of pain and numbness in patients with multiple myeloma undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:1531–40.
- [165] da Silva Simão DA, Teixeira AL, Souza RS, de Paula Lima EDR. Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2014.
- [166] Krishnan STM, Rayman G. The LDIfare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2930–5.
- [167] Sharma S, Venkitaraman R, Vas PRJ, Rayman G. Assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using the LDIFLARE technique: a novel technique to detect neural small fiber dysfunction. *Brain Behav* 2015;5:e00354.
- [168] Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
- [169] Thaisetthawatkul P, Fernandes Filho JAM, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013;48:883–8.
- [170] Gibbons CH, Illigens BMW, Wang N, Freeman R. Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation. *Neurology* 2009;72:1479–86.
- [171] Griffith KA, Couture DJ, Zhu S, Pandya N, Johantgen ME, Cavaletti G, et al. Evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using current perception threshold and clinical evaluations. *Support Care Cancer* 2014;22:1161–9.
- [172] Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan®, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:948–53.
- [173] Bauduceau B, Bordier L. SUDOSCAN® et EZSCAN : deux applications pour les diabétiques d’une même technique innovante. *Médecine Des Mal Métaboliques* 2013;7:548–52.

- [174] Mayaudon H, Miloche P-O, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:450–4.
- [175] Velasco R, Bruna J. Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Toxics* 2015;3:152–69.
- [176] Antonacopoulou AG, Argyriou AA, Scopa CD, Kottorou A, Kominea A, Peroukides S, et al. Integrin beta-3 L33P: a new insight into the pathogenesis of chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy? *Eur J Neurol* 2010;17:963–8.
- [177] Bordier L, Dolz M, Monteiro L, Névoret M-L, Calvet J-H, Bauduceau B. Accuracy of a Rapid and Non-Invasive Method for the Assessment of Small Fiber Neuropathy Based on Measurement of Electrochemical Skin Conductances. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:18.
- [178] Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:210–5.
- [179] Velasco R, Petit J, Clapés V, Verdú E, Navarro X, Bruna J. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:17–25.
- [180] Martina IS, van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:743–7.
- [181] Briani C, Argyriou AA, Izquierdo C, Velasco R, Campagnolo M, Alberti P, et al. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:299–306.
- [182] Velasco R, Bruna J, Briani C, Argyriou AA, Cavaletti G, Alberti P, et al. Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:392–8.
- [183] Novak P, Pimentel DA, Sundar B, Moonis M, Qin L, Novak V. Association of Statins with Sensory and Autonomic Ganglionopathy. *Front Aging Neurosci* 2015;7:191.
- [184] Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: recent insights and future perspectives. *Curr Neuropharmacol* 2006;4:165–72.
- [185] Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002;249:9–17.

8. ANNEXES

Annexe 1 : NCI-CTC v 3.0

NEUROLOGY						
Adverse event	Short name	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
- Neuropathy: motor	- Neuropathy: motor	Asymptomatic, weakness on exam/test only	Symptomatic weakness, interfering with function, but not interfering with ADL	Weakness interfering with ADL; bracing or assistance to walk (e.g., cane or walker) indicated	Life threatening: disabling (e.g., paralysis)	Death
- Neuropathysensory	- Neuropathysensory	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	Sensory alteration or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not interfering with ADL	Sensory alterations or paresthesia interfering with ADL	Disabling	Death

ADL = activity of daily life

Annexe 2: Neuropathic Pain Scale (NPS)

1. Please use the scale below to tell us how intense your pain is. Place an "X" through the number that best describes the intensity of your pain.												
No pain	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most intense pain sensation imaginable
2. Please use the scale below to tell us how sharp your pain feels. Words used to describe "sharp" feelings include "like a knife," "like a spike," "jabbing" or "like jolts."												
Not sharp	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most sharp sensation imaginable ("like a knife")
3. Please use the scale below to tell us how hot your pain feels. Words used to describe very hot pain include "burning" and "on fire."												
Not hot	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most hot sensation imaginable ("on fire")
4. Please use the scale below to tell us how dull your pain feels. Words used to describe very dull pain include "like a dull toothache," "dull pain," "aching" and "like a bruise."												
Not dull	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most dull sensation imaginable
5. Please use the scale below to tell us how cold your pain feels. Words used to describe very cold pain include "like ice" and "freezing."												
Not cold	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most cold sensation imaginable ("freezing")

6. Please use the scale below to tell us how **sensitive** your skin is to light touch or clothing. Words used to describe sensitive skin include "like sunburned skin" and "raw skin."

Not
sen-
sitive

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

The most **sensitive**
sensation imaginable
("raw skin")

7. Please use the scale below to tell us how **itchy** your pain feels. Words used to describe itchy pain include "like poison oak" and "like a mosquito bite."

Not
itchy

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

The most **itchy**
sensation imaginable
("like poison oak")

8. Which of the following best describes the **time** quality of your pain? Please check only one answer.

() I feel a background pain all of the time and occasional flare-ups (break-through pain) some of the time.

Describe the background pain: _____

Describe the flare-up (break-through) pain: _____

() I feel a single type of pain all the time. Describe this pain: _____

() I feel a single type of pain only sometimes. Other times, I am pain free.

Describe this occasional pain: _____

9. Now that you have told us the different physical aspects of your pain, the different types of sensations, we want you to tell us overall how **unpleasant** your pain is to you. Words used to describe very unpleasant pain include "miserable" and "intolerable." Remember, pain can have a low intensity, but still feel extremely unpleasant, and some kinds of pain can have a high intensity but be very tolerable. With this scale, please tell us how **unpleasant** your pain feels.

Not
unpleas-
ant

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

The most **unpleasant**
sensation imaginable
("intolerable")

10. Lastly, we want you to give us an estimate of the severity of your **deep** versus **surface** pain. We want you to rate each location of pain separately. We realize that it can be difficult to make these estimates, and most likely it will be a "best guess," but please give us your best estimate.

HOW INTENSE IS YOUR DEEP PAIN?

No
deep
pain

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

The most **intense deep**
pain sensation
imaginable

HOW INTENSE IS YOUR SURFACE PAIN?

No
surface
pain

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

The most **intense surface**
pain sensation
imaginable

Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997; 48(2):332-8

Annexe 3: Douleur Neuropathique 4 (DN4)



Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	OUI	NON
1 - Brûlure	☐	☐
2 - Sensation de froid douloureux	☐	☐
3 - Décharges électriques	☐	☐

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	OUI	NON
4 - Fourmillements	☐	☐
5 - Picotements	☐	☐
6 - Engourdissement	☐	☐
7 - Démangeaisons	☐	☐

EXAMEN DU PATIENT

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

	OUI	NON
8 - Hypoesthésie au tact	☐	☐
9 - Hypoesthésie à la piqûre	☐	☐

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	OUI	NON
10 - Le frottement	☐	☐

Score du Patient : /10

Annexe 4: Fact/GOG-Ntx (the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity) 4ème version.

1. <u>BIEN-ÊTRE PHYSIQUE</u>		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormé-ment
GP	Je manque d'énergie	0	1	2	3	4
GP	J'ai des nausées	0	1	2	3	4
GP 3	À cause de mon état physique, j'ai du mal à répondre aux besoins de ma famille	0	1	2	3	4
GP	J'ai des douleurs	0	1	2	3	4
GP 5	Je suis incommodé(e) par les effets secondaires du traitement	0	1	2	3	4
GP	Je me sens malade	0	1	2	3	4
GP	Je suis obligé(e) de passer du temps allongé(e)	0	1	2	3	4

3. <u>BIEN-ÊTRE FAMILIAL/SOCIAL</u>		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormé-ment
GS	Je me sens proche de mes amis	0	1	2	3	4
GS	Ma famille me soutient moralement.....	0	1	2	3	4
GS	Mes amis me soutiennent	0	1	2	3	4
GS	Ma famille a accepté ma maladie.....	0	1	2	3	4
GS 5	Je suis satisfait(e) de la communication avec ma famille au sujet de ma maladie.....	0	1	2	3	4
GS 6	Je me sens proche de mon (ma) partenaire (ou de la personne qui est mon principal soutien).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Quel que soit votre degré d'activité sexuelle en ce moment, veuillez répondre à la question suivante. Si vous préférez ne pas y répondre, cochez cette case et passez à la section suivante.</i> ☐					
GS	1. Je suis satisfait(e) de ma vie sexuelle	0	1	2	3	4

Veuillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

5. <u>BIEN-ÊTRE ÉMOTIONNEL</u>		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormé-ment
GE 1	Je me sens triste	0	1	2	3	4
GE 2	Je suis satisfait(e) de la façon dont je fais face à ma maladie	0	1	2	3	4
GE 3	Je perds espoir dans le combat contre ma maladie	0	1	2	3	4
GE 4	Je me sens nerveux (nerveuse)	0	1	2	3	4
GE 5	Je suis préoccupé(e) par l'idée de mourir	0	1	2	3	4
GE 6	Je suis préoccupé(e) à l'idée que mon état de santé puisse s'aggraver	0	1	2	3	4

7. <u>BIEN-ÊTRE FONCTIONNEL</u>		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormé-ment
GF 1	Je suis capable de travailler (y compris le travail à la maison)	0	1	2	3	4
GF 2	Mon travail (y compris le travail à la maison) me donne de la satisfaction	0	1	2	3	4
GF 3	Je suis capable de profiter de la vie.....	0	1	2	3	4
GF 4	J'ai accepté ma maladie.....	0	1	2	3	4
GF 5	Je dors bien	0	1	2	3	4
GF 6	J'apprécie mes loisirs habituels	0	1	2	3	4
GF 7	Je suis satisfait(e) de ma qualité de vie actuelle	0	1	2	3	4

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

9. <u>AUTRES SUJETS D'INQUIÉTUDE</u>		Pas du tout	Un peu	Moyen- nement	Beau- coup	Énormé- ment
NTX 1	J'ai les mains qui s'engourdissent ou qui picotent.....	0	1	2	3	4
NTX 2	J'ai les pieds qui s'engourdissent ou qui picotent	0	1	2	3	4
NTX 3	J'ai une gêne dans les mains	0	1	2	3	4
NTX 4	Je sens une gêne dans mes pieds	0	1	2	3	4
NTX 5	J'ai des douleurs aux articulations et/ou des crampes aux muscles	0	1	2	3	4
HI 12	Je ressens une faiblesse générale.....	0	1	2	3	4
NTX 6	J'ai du mal à entendre	0	1	2	3	4
NTX 7	J'ai les oreilles qui tintent ou qui bourdonnent.....	0	1	2	3	4
NTX 8	J'ai du mal à boutonner les vêtements.....	0	1	2	3	4
NTX 9	J'ai du mal à palper la forme de petits objets quand ils sont dans ma main.....	0	1	2	3	4
An 6	J'ai du mal à marcher.....	0	1	2	3	4

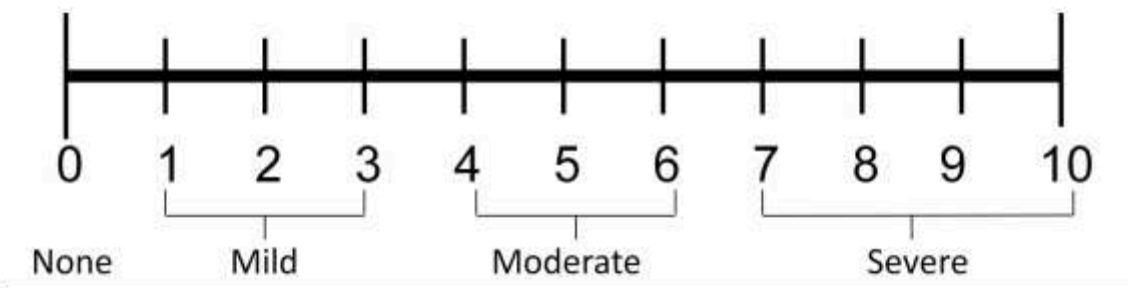
The Numeric Pain Rating Scale Instructions

General Information:

- The patient is asked to make three pain ratings, corresponding to current, best and worst pain experienced over the past 24 hours.
- The average of the 3 ratings was used to represent the patient's level of pain over the previous 24 hours.

Patient Instructions (adopted from (McCaffery, Beebe et al. 1989):

"Please indicate the intensity of current, best, and worst pain levels over the past 24 hours on a scale of 0 (no pain) to 10 (worst pain imaginable)"



Reference:

McCaffery, M., Beebe, A., et al. (1989). Pain: Clinical manual for nursing practice, Mosby St. Louis, MO.

Annexe 6: EORTC QOL-CIPN20 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire Chemotherapy induced periphera neuropathy 20)

ENGLISH



EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year):

31									

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2		4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?		2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4
During the past week:				
	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1		3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

Annexe 7: CIPN-R-ODS

	Activité	Difficulté à accomplir les activités suivantes:			
	Etes vous capables de...?	0	1	2	3
		Impossible à accomplir	Possible mais avec une certaine difficulté	Possible sans aucune difficulté	Non applicable
1	vous lever du lit				
2	visiter votre famille/ des amis				
3	habiller la partie inférieure de votre corps				
4	faire la lessive avec un lave-linge				
5	utiliser un couteau, une fourchette (sinon une cuillère si vous n'utilisez ni couteau ni fourchette)				
6	s'asseoir depuis la position debout				
7	vous rendre à l'hôpital				
8	appliquer de la crème sur votre corps				
9	déplacer une chaise				
10	retirer de l'argent depuis un distributeur de billets				

	Activité	0	1	2	3
	Etes vous capables de...?	Impossible à accomplir	Possible mais avec une certaine difficulté	Possible sans aucune difficulté	Non applicable
11	se pencher pour ramasser quelques chose				
12	faire la cuisine				
13	lancer un objet (par ex. une balle)				
14	utiliser une pelle et un balais				
15	faire les courses				
16	nettoyer les toilettes				
17	utiliser un aspirateur				
18	entrer ou sortir de la baignoire				
19	monter les escaliers en portant un sac				

20	marcher sur un terrain irrégulier				
21	monter une pente				
22	monter trois étages				
23	se lever depuis la position assise				
24	tenir sur une seule jambe				
25	marchez à l'extérieur, plus d'1 Km				
26	porter un objet lourd (plus de 10kg)				
27	tenir debout pendant des heures				
28	courir				

Annexe 8: mISS

SENSATION		Normal	Abnormal			
	Grade	0	1	2	3	4
Pinprick	- arms	At index finger*	At index finger*	At ulnarstyloidprocess	At medialhumerusepicondyle	At acromio-clavicular joint
	- legs	At hallux	At hallux	At medialmalleolus	At patella	At anterior superior iliac spine
Light touch	- arms	At index finger*	At index finger*	At ulnarstyloidprocess	At medialhumerusepicondyle	At acromio-clavicular joint
	- legs	At hallux	At hallux	At medialmalleolus	At patella	At anterior superior iliac spine
Vibration sense	- arms	At index finger*	At index finger*	At ulnarstyloidprocess	At medialhumerusepicondyle	At acromio-clavicular joint
	- legs	At hallux	At hallux	At medialmalleolus	At patella	At anterior superior iliac spine
Joint position sense	- arms	At index finger*	At index finger*	At ulnarstyloidprocess	At medialhumerusepicondyle	At acromio-clavicular joint
	- legs	At hallux	At hallux	At medialmalleolus	At patella	At anterior superior iliac spine
2-point discrimination	- arms	At index finger*	At index finger*	At ulnarstyloidprocess	At medialhumerusepicondyle	At acromio-clavicular joint
	- legs	At hallux	At hallux	At medialmalleolus	At patella	At anterior superior iliac spine

* in case of deformities or callous formation, examination will take place at 3rd finger

Annexe 9: Total Neuropathy Score clinical version (TNSc)

1 Symptômes sensitifs (0 → 4) :

0 : pas de S

1 : S limités aux doigts / orteils

2 : S étendus aux chevilles / poignets

3 : S étendus aux genoux / coudes

4 : S étendus au-dessus des genoux / coudes

Si asymétriques, coter le moins bon côté.	D	G
Fourmillements		
Engourdissements		
Douleurs		

2 Symptômes moteurs (0 → 4):

0 : pas de S

1 : difficulté légère

2 : difficulté modérée

3 : nécessité d'une aide

4 : paralysie

Le moins bon score détermine le score des S. moteurs	D	G
Pieds (marche instable, pointe des pieds, talons, pédales de voiture)		
Jambes (monter les escaliers, se lever de la position assise)		
Mains (boutonner, écrire, lacer, ouvrir un couvercle, clé/serrure)		
Bras (se peigner, atteindre un rayonnage élevé)		

3 Symptômes dysautonomiques (0 → 4) :

0 : pas de signes

1 : 1 signe

2 : 2 signes

3 : 3 signes

4 : > ou = à 4 signes

	Oui (+)
Malaises à l'orthostatisme	
Diarrhée nocturne	
Gastroparésie	
Constipation	
Dysfonction vésicale	
Dysfonction érectile	
Sécheresse yeux / bouche	

4 Sensibilité à la piqûre (0 → 4) :

0 : aucune erreur

1 : au moins une erreur aux doigts et/ou orteils

2 : au moins une erreur aux poignets et/ou aux chevilles

3 : au moins une erreur aux coudes et/ou aux genoux

4 : au moins une erreur au-dessus des coudes/genoux

Le moins bon score détermine le score à la piqûre.	D	G
Doigts / orteils (1)		
Poignet / cheville (2)		
Coude / genou (3)		
Au-dessus coude/genou (4)		

5. sensibilité vibratoire (0 → 4) :

0 : normale

1 : réduction aux doigts et/ou orteils

2 : réduction aux poignets et/ou aux chevilles

3 : réduction aux coudes et/ou aux genoux

4 : réduction au-dessus des coudes/genoux

Le moins bon score détermine le score vibratoire	D	G
Doigts / orteils		
Poignet / cheville		
Coude / genou		
Au-dessus coude/genou		

6. force motrice (0 → 4) :

0 : normale

1 : 4/5

2 : 3/5

3 : 2/5

4 : 0 ou 1/5

Le moins bon score détermine le score de force motrice	D	G
Extension des orteils		
Extension des doigts		
Flexion des orteils		
Abduction du pouce		
Flexion de la hanche		
Extension du poignet		
Flexion dorsale de la cheville		
Abduction du bras		

7. **ROT (0 → 4) :**

0 : ROT tous présents

1 : Achilléen réduit

2 : Achilléen aboli

3 : Achilléen aboli et autres réduits

4 : ROT absents

Le moins bon score détermine le score des ROT	D	G
Bicipital		
Tricipital		
Cubitopronateur		
Styloradial		
Rotulien		
Achilléen		

TOTAL

→

	Score TNSc
Symptômes sensitifs	
Symptômes moteurs	
Symptômes dysautonomiques	
Sensibilité à la piqure	
Sensibilité vibratoire	
Force motrice	
ROT	
TOTAL	/28

Annexe 10: Total Neuropathy Score (TNS)

Table 3 | Total Neuropathy Score

Parameter	Score				
	0	1	2	3	4
Sensory symptoms	None	Symptoms limited to fingers or toes	Symptoms extend to ankle or wrist	Symptoms extend to knee or elbow	Symptoms above knees or elbows, or functionally disabling
Motor symptoms	None	Slight difficulty	Moderate difficulty	Require help or assistance	Paralysis
Number of autonomic symptoms	None	One	Two	Three	Four or five
Pin sensibility	Normal	Reduced in fingers and/or toes	Reduced up to wrist and/or ankle	Reduced up to elbow and/or knee	Reduced above elbow and/or knee
Vibration sensibility	Normal	Reduced in fingers and/or toes	Reduced up to wrist and/or ankle	Reduced up to elbow and/or knee	Reduced above elbow and/or knee
Strength	Normal	Mild weakness	Moderate weakness	Severe weakness	Paralysis
Tendon reflex	Normal	Ankle reflex reduced	Ankle reflex absent	Ankle reflex absent, others reduced	All reflexes absent
Vibration sensation (QST vibration)*	Normal to 125% of ULN	126–150% of ULN	151–200% of ULN	201–300% of ULN	>300% of ULN
Sural amplitude**	Normal or reduced to <5% of LLN	76–95% of LLN	51–75% of LLN	26–50% of LLN	0–25% of LLN
Peroneal amplitude**	Normal or reduced to <5% of LLN	76–95% of LLN	51–75% of LLN	26–50% of LLN	0–25% of LLN

*Used only in whole Total Neuropathy Score. **Used only in the Total Neuropathy Score—reduced, in addition to the Total Neuropathy Score—clinical.^{79,106,136} Abbreviations: QST, quantitative sensory test; ULN, upper limit of normal; LLN, lower limit of normal.

Annexe 11 : Publications



Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult

Mehdi Saad^{a,*}, Camille Tafani^{b,*}, Dimitri Psimaras^c, and Damien Ricard^{a,b,d}

Purpose of review

This review focuses on the newest data on mechanistic aspects of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), its assessment and the current status of neuroprotection and treatment options.

Recent findings

Several anticancer drugs are associated with CIPN. Rodent models showed that axons, dorsal root ganglia and terminal trees are affected, whereas myelin remains unaffected. Oxidative stress and mitochondrial damage, as well as the role of nerve growth factor, have been highlighted in CIPN. Candidate genes, single nucleotide polymorphisms, were correlated with a higher incidence of CIPN in patients receiving a combination of chemotherapies. CIPN assessment mainly relies on patient-oriented questionnaires, nevertheless an international effort is ongoing to access reliable and objective means to assess small and large fiber impairment.

To date, dose modification is the most effective strategy to prevent CIPN, whereas duloxetine is recommended for patients with painful CIPN.

Summary

CIPN is a common, potentially severe and dose-limiting adverse effect of cancer treatment. Chemotherapies mainly target axons, dorsal root ganglia and terminal trees of intraepidermal nerve fibers. A quick and noninvasive method allowing the assessment of CIPN should be developed, although no treatment prevents CIPN or improves its long-term course. Furthermore, symptomatic therapy is often largely ineffective in reducing CIPN symptoms.

Keywords

animal models of neuropathy, chemotherapy-induced peripheral neuropathy, nerve fiber impairment assessment, neuroprotection, toxicity

INTRODUCTION

Severe drug-induced neurotoxic adverse effects constitute the second most common cause of dose limitation after hematological adverse effects in patients treated for cancer. The most frequent neurotoxic side-effects are chemotherapy-induced polyneuropathy (CIPN) commonly associated with platinum analogs, antitubulins, the proteasome inhibitor bortezomib and thalidomide. CIPN can be perceived as one of the most severe adverse effects of treatments by patients and as having the most prolonged course in long-term cancer survivors. This review will focus on the most recent studies elucidating the mechanisms underlying CIPN onset, its proper assessment within the limits of current detection and quantification methods, neuroprotection and treatment.

PATHOPHYSIOLOGY/PREDISPOSITION

Models of CIPN consist exclusively of mouse and rat; for review see Han and Smith's review [1[■]]. Some

drawbacks of these experimental protocols include the use of differing drug doses and routes of administration, comprising intraperitoneal [2[■]], intrathecal or intravenous [3[■]] injections (Table 1) [3[■],4–6]. Neuropathy evaluation in animals includes behavioral tests quantifying the walk performance, such as the Catwalk, the Rotarod performance test or pain resistance by the Von Frey test [7[■]], electrophysiology

^aUMR 5782 MD4 Cognac-G, CNRS, Service de Santé des Armées, Université Paris-Descartes, ^bService de Neurologie, Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce, Service de Santé des Armées, ^cService de neurologie Mazarin, Groupe Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière and ^dEcole du Val-de-Grâce, Service de Santé des Armées, Paris, France

Correspondence to Professor Damien Ricard, Service De Neurologie, Hôpital du Val-de-Grâce, 74 Bd de Port-Royal, 75005 Paris, France. Tel: +33 1 40 51 41 05; fax: +33 1 40 51 41 88; e-mail: damien.ricard@m4x.org

*Mehdi Saad and Camille Tafani contributed equally to the writing of this article.

Curr Opin Oncol 2014, 26:634–641

DOI:10.1097/CCO.0000000000000139

KEY POINTS

- CIPN can be perceived as one of the most severe adverse effects of treatments by patients and with the most prolonged course in long-term cancer survivors.
- Many studies have identified risk factors, and prospective identification of patients at greater risk for CIPN could soon allow informed decisions on therapy selection.
- Detection of CIPN is mainly based on questionnaires or tests exploring large fibers, involving patients' perception leading to a lack of objectivity. TNSc seems the more accurate test, whereas skin biopsy, which objectively assesses small fiber neuropathy, cannot be used for follow-up in current practice.
- Potential neuroprotective strategies have been tested, but none seems convincing except CaMg infusions that have to be confirmed with pertinent scales of CIPN. Dose modification and interruption remain the most successful approaches for the prevention of CIPN underlying the necessity of an early diagnosis.
- Treatment is mainly symptomatic, underlying once more the necessity of early diagnosis on the basis of a good collaboration between oncologists and neurologists.

tests with nerve conduction velocity [3¹¹] and morphological studies with dissections of optic, saphenous and sciatic nerves [3¹²]. Chemotherapies mainly target axons, dorsal root ganglia and terminal ends of intraepidermal nerve fibers. No clear change in the ultrastructure of internodal myelin has been demonstrated to date with bortezomib, paclitaxel or cisplatin [3¹³]. Oxidative stress (associated with inflammation) and mitochondrial damage are associated with peripheral nerve primary afferent A-fiber and C-fiber loss [4]. Molecular reshuffling recently pointed to nerve growth factor and its tyrosine kinase receptor for paclitaxel [2¹⁴].

The identification of patients at high risk of developing severe CIPN prior to chemotherapy administration will be crucial. Specifically, patients with a preexisting neuropathy or a condition that predisposes to peripheral neuropathy, such as diabetes mellitus, are typically at higher risk, as suggested by the relationship between diabetes and cumulative dose onset of CIPN with oxaliplatin [8].

Among 404 ovarian cancer patients receiving the combination of platinum and taxane, a higher incidence of CIPN was found to be associated with four genetic variant single nucleotide polymorphisms in four prespecified candidate genes related to nerve functioning, inherited peripheral neuropathy or drug metabolism [9]. Thus, prospective identification of the specific patients at greater risk

for CIPN will soon allow informed decisions on therapy selection.

DETECTION/QUANTIFICATION

The reported incidence and prevalence of CIPN and the effect of neuroprotective drugs vary greatly in different studies, mostly depending on the methods of assessment (Table 2) [10,11¹⁵,12¹⁶,13¹⁷,14–16,17¹⁸].

Questionnaires

For historical reasons, in most clinical trials the occurrence and severity of CIPN are assessed by the United States National Cancer Institute common toxicity criteria (NCI-CTC) scales despite notable interobserver disagreement in clinical studies of anti-cancer treatments [18] or neuroprotective strategies [19–25]. Thus, NCI-CTC, despite its limitations, remains the reference for comparison in the assessment of CIPN [10,11²⁶,13²⁷,15,18,26,27²⁸].

Other questionnaires, such as the neuropathic pain scale (10 items, including self-reported visual analog scales to quantify pain intensity and discomfort), the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (a 38-item measurement tool to evaluate the impact of CIPN on the quality of life) [13²⁹], the numeric rating scale for pain (pain is rated on a numeric rating scale from 0 to 10) [14], the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire-Chemotherapy induced peripheral neuropathy 20 (EORTC QOL-CIPN20, a 20-item quality of life questionnaire) [10] and other descriptive questionnaires (yes/no questionnaire) or detailed questionnaires about the extent and intensity of CIPN (numbness, swelling, tingling, pain and subjective impairment in everyday life and at work) have recently been used in association with other CIPN assessment tools [19] but not in studies that provided specificity and sensitivity rates.

The CIPN-Rasch-built overall disability scale (CIPN-R-ODS) for patients with CIPN (28 items presented as questions about daily life) is a valid, reliable and specific new scale that has been constructed to measure activity in patients with stable CIPN. It has been validated on the chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study (CI-PeriNomS) (281 patients) with a person separation index of 0.92, showing an excellent internal reliability for the final CIPN-R-ODS. CIPN-R-ODS also demonstrates acceptable test-retest reliability, as the items' hierarchy and patients' location were mainly positioned within the 95% confidence interval [11³⁰].

Table 1. Effects of chemotherapies on peripheral nerve structures in rodent models

Chemotherapy agent	Dosing regime	Rodents	PNS tissue examined	Extent of peripheral nerve damage	References
Bortezomib	i.p., 0.2 mg/kg, 5 consecutive days	Male SD rats	Saphenous nerve DRGs and IENFs	IENTF decrease but no degenerating axons No DRG neurons with ATF3 positive nuclei	[4]
	i.v., 0.2 mg/kg × 3/week, 4 weeks	Female Wistar rats	Sciatic nerves Optic nerves	No pathological changes in axons and the surrounding myelin sheath Myelin degeneration in a limited number of fibers, optic nerves normal	[3 ^{***}]
Cisplatin	i.p., 2–4 mg/kg × 2/week, 4 weeks	Female BALB/c mice Wistar rats	DRGs Sciatic nerves	No pathological changes in DRGs mild pathological changes at higher dosage regimen in sciatic nerves	[3 ^{***} ,5]
	i.p., 2 mg/kg 2/week 4, 5 weeks	Male Wistar rats	Sciatic nerves	Focal areas of demyelination and degeneration	[6]
Oxaliplatin	i.p., 2 mg/kg, 5 consecutive days	Male SD rats	Saphenous nerves and IENFs	Oxaliplatin evoked SNCV slowing occurred in the absence of demyelination or degeneration of peripheral nerve axons	[4]
	i.p., 4mg/kg × 2/week in 4, 5 weeks	Male Wistar rats	Sciatic nerves	Focal areas of demyelination and degeneration	[6]

ATF3, activating transcription factor 3; BALB/c, Bagg’s albinos; DRG, dorsal root ganglion; IENF, intraepidermal nerve fiber; i.p., intraperitoneal; i.v., intravenous; PNS, peripheral nervous system; SD, Sprague Dawley; SNCV, sensory nerve conduction velocity.

Clinical examination

The modified Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group Sensory Sum score (mISS) is a scoring method used to assess pinprick and light touch [using a 10 g monofilament contained within the Neuropen (Owen Mumford Ltd, UK)], vibration [using the graduated Rydel–Seiffer tuning fork (Patterson Medical, France)] and joint position sensation in both arms and legs [10,13[¶]]. Mechanical threshold is assessed by Semmes–Weinstein monofilament (SWM) fibers[13[¶]]. mISS is an accurate and validated neurological method to assess CIPN, but it is time-consuming. Nevertheless, in 281 patients with stable CIPN previously enrolled in the CI-PeriNomS study, mISS did not have a good correlation with patients’ perceptions [10].

Composite score

The total neuropathy score clinical (TNSc) version is a validated and reliable CIPN scale with a higher sensitivity than other scales, such as the NCI-CTC [28]. TNSc is a seven-item composite clinical neuropathy scale that includes symptoms, signs and ability aspects from large and small fiber neuropathies, with a score that ranges from 0 to 28 [27^{***}]. TNSc allows an accurate assessment of CIPN but does not have a perfect correlation with patient’s perception [10], which can lead to a subjective detection. When

assessed with TNSc, CIPN has been shown to have a predominantly sensory nature [12^{***},14]. It has been shown that results from items of the TNSc, such as light touch and vibration, correspond to the Nerve Conduction Study (NCS), which shows the usefulness of these items in the TNSc [29]. To date, this scale seems to be the best compromise between reliability and simplicity.

Neurophysiologic tests and other medical devices

The NCS is a standard quantitative and objective electrophysiological method to assess objectively CIPN affecting large myelinated fibers. When NCS is abnormal, both motor and sensory nerves are affected [17^{***}]. In patients treated with oxaliplatin, NCS shows a progressive deterioration of the sensory action potentials, which is unlikely to be related to an acute CIPN, but rather suggests a chronic neuropathy [15]. NCS can be useful to assess large fiber impairment in CIPN, but more than half of the patients have normal NCS results, even with symptomatic CIPN [17^{***}], suggesting that NCS is not suitable to assess CIPN because of small myelinated and unmyelinated fiber impairment.

Quantitative sensory testing (QST), a psychophysical test of small fiber function targeting temperature sensation (cold/warmth detection

Table 2. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment methods in relevant studies

		Number of patients	Methods compared	Strength	Weakness	References
Questionnaires	NCI-CTC	281	TNSc, mISS, EORTC QOL-CIPN20 and CIPN-R-ODS	Reference method of assessment of CIPN	Subjective	[10,11 ^{***} ,12 ^{***}]
	NPS	29	CPT, QST and FACT/ GOG-Ntx	Pain assessment in CIPN	Subjective	[13 ^{***}]
	FACT/ GOG-Ntx	29	CPT, QST and NPS	CIPN impact on quality	Subjective	[13 ^{***}]
	NRS for pain	30	TNSc and ECOG	Rating pain in CIPN	Subjective	[14]
	EORTC QOL-CIPN20	281	NCI-CTC, TNSc and mISS	Extension and intensity of CIPN	Subjective	[10]
	CIPN-R-ODS	281	NCI-CTC	Reliable	Subjective	[11 ^{***}]
Clinical examination	mISS	281	NCI-CTC, TNSc and EORTC QOL-CIPN20	Accurate	Time-consuming	[10]
Composite score	TNSc	281	NCI-CTC, mISS and EORTC QOL-CIPN20	Simple assessment of large fibers and small fibers	No perfect relationship with patient's perception	[12 ^{***}]
Neurophysiological/ medical devices testing	NCS	170	NCI-CTC and Descriptive questionnaire	Quantitative objective	Specific equipment and trained technician required	[15]
	QST	29	NPS, FACT/ GOG-Ntx and NCI-CTC CPT	Quantitative small fibers and large fibers assessment	Subjective special equipment needed	[13 ^{***}]
	CPT	29	NPS, FACT/ GOG-Ntx, NCI-CTC and QST	Noninvasive objective	Small sized cohort	[13 ^{***}]
	SWM	87 versus 30 controls	Questionnaire	Identifying subclinical CIPN	No reference values underestimation of CIPN	[16]
Skin biopsy	IEFND in skin biopsy	40	NCS	Objective	Invasiveness	[17 ^{***}]
			QST	Invasiveness		

CPT, current perception threshold; CIPN, chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN-R-ODS, CIPN-Rasch-built overall disability scale; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QOL-CIPN20, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire-Chemotherapy induced peripheral neuropathy 20; FACT/GOGNtx, Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; IEFND, intraepidermal nerve fiber density; NCI-CTC, the National Cancer Institute common toxicity criteria; NCS, nerve conduction study; NPS, Neuropathic Pain Scale; NRS, numeric rating scale; QST, quantitative sensory testing; SWM, Semmes–Weinstein monofilament; TNSc, total neuropathy score clinical.

threshold, mechanical detection/pain threshold), allows the diagnosis of both small (thermal detection threshold) and large fiber dysfunction (mechanical detection threshold) [17^{***}]. The bumps test of QST is more sensitive and could be useful for the early diagnosis of CIPN [13^{***}]. Despite its sensitive assessment of neuropathic pain and subclinical sensory deficit, good test–retest reliability and inter-observer agreement, QST cannot objectively assess CIPN because of the dependence on patients' perception during the assessment [30].

Current perception threshold (CPT) is an objective measure that uses a painless electrical stimulus (Neurometer, Neurotron, Baltimore, Maryland, USA) to stimulate and measure sensory nerve

functional integrity by determining the amount of current needed to stimulate a sensation that can be perceived by the patient. Lower measures indicate hypoesthesia, and, therefore, CIPN [13^{***}]. CPT was thought to be specific to large fiber function, but data have shown correlations between CPT and cold detection threshold, and therefore small fibers [13^{***}]. CPT measures might be a good method to detect CIPN, but further studies will have to be conducted because of the small sample size in this study [13^{***}].

Semmes–Weinstein monofilaments

SWM is a sensitive (80%) CIPN assessment tested in 87 patients treated with oxaliplatin/docetaxel/

paclitaxel versus 30 controls. SWM was developed to assess tactile point pressure sensitivity threshold (on hands and feet), hence identifying peripheral neuropathy in the clinical setting even in subclinical cases, but is not valuable to quantify CIPN [16]. Nevertheless it can underestimate small fiber CIPN.

Skin biopsy

The intraepidermal nerve fiber density (IEFND) in skin biopsies is a useful method to assess small fiber impairment. Skin biopsies are usually taken from the proximal and distal parts of the leg and the IEFND is determined by immunohistochemistry [17[■]]. Skin biopsy can allow an objective assessment of small fiber impairment. However, the invasiveness and the necessity of immunohistochemistry protocols of IEFND in skin biopsy can be a limiting factor for detecting small fiber neuropathies in cancer patients.

TNSc seems to be the most specific, sensitive and least time-consuming tool to assess large and small fiber neuropathies and is accessible to all medical specialties. However, a quick noninvasive electrophysiological method should be developed to detect and quantify small and large fiber alterations early in patients receiving neurotoxic chemotherapies.

PREVENTION

At present, dose modification and interruption remain the most successful approaches for the prevention of CIPN. Although there is broad evidence that the cumulative dose is associated with the development of neuropathy, the specific improvements with dose-reduction protocols are still not well described and trials are still expected in this field.

Recent preclinical studies argue for new neuroprotective strategies. Coadministration of monosodium glutamate with coenzyme Q10, resveratrol and alpha-lipoic acid (ALA) targets platinum-induced oxidative stress and has clearly demonstrated a neuronal protective effect with preservation of function in rats [31[■]]. However, the use of glutamate is ambiguous for oxaliplatin, as Ferrier *et al.* [32] have demonstrated in rats that acute neuropathy was mitigated by polyamine-deficient diet that decreased glutamate receptor levels in neurons. Natural antioxidant agents, such as selenium and curcumin, were also shown to prevent neurotoxicity in rats [33,34].

The immune-modulating effect of AM17-10 and Delta9-THC, cannabinoid agonists (paclitaxel induced-neuropathy) and tropizetron, a selective 5HT-3 receptor antagonist, (vincristine-induced neuropathy) has recently shown neuroprotective and antinociceptive actions in rats [35–37].

Neurotropine, a nonprotein extract derived from the inflamed skin of rabbits inoculated with vaccinia virus, is widely used in Japan and China for the relief of various pain conditions by targeting the monoaminergic descending pain inhibitory system (GABA, 5HT or adrenaline). It appears particularly efficient in rats treated with oxaliplatin. Similarly, oxycodone, an opioid receptor agonist, seems to offer relief in rats treated with vincristine. Both neurotropine and oxycodone could be clinically developed as symptomatic drugs [38[■],39].

Although clinical trials testing many neuroprotective compounds have already been published, there has been limited success to support the introduction of neuroprotective therapies, and any successes to date have often failed to be replicated in larger scale randomized controlled trials (Table 3) [22,24,40[■],41[■],42,43[■],44–47,48[■],49].

A number of placebo-controlled trials examined the effect of calcium and magnesium (CaMg) infusions on acute oxaliplatin-induced neuropathy. It was hypothesized that the reason for the difference between the neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin was that oxalate was metabolized from oxaliplatin, and oxalate was known to chelate calcium and magnesium, elements involved in the function of ion channels in nerve membranes. This led to the development of placebo-controlled trials, but many of these trials were terminated prematurely on the basis of an errant report from one study that associated less antitumor activity of the chemotherapeutic drug in patients receiving CaMg. Three of these prematurely closed trials did not show any significant neuropathic benefit from CaMg, whereas one reported a significant decrease in the incidence of chronic, cumulative, grade more than 2 sensory neuropathy, as measured by the NCI-CTC ($P=0.038$) and the oxaliplatin-specific sensory neurotoxicity scale ($P=0.018$) [42]. Similarly, retrospective meta-analyses suggested that CaMg infusions might be of benefit without reducing chemotherapy efficacy [43[■]]). Recently, a large double-blind randomized trial of 353 patients with colon cancer provided strong evidence that CaMg was not able to significantly decrease either the acute or persistent neuropathy associated with oxaliplatin [44] measured by the sensory scale of the EORTC QLQ, the CIPN20 and the NCI-CTC. Additional work evaluating CaMg using scales with more precise scores or quantitative measurements with electrophysiological tools would be welcomed. Nevertheless, at present the prescription of CaMg is not a current practice.

In contrast to previous data suggesting that glutathione (GSH) is beneficial, a recent larger placebo-controlled trial was unable to provide data

Table 3. Recent trials evaluating the efficiency of preventing and treatment agents in chemotherapy-induced peripheral neuropathy

	Intervention	Strength of recommendation	Strength of evidence	Reference
Prevention	Calcium and magnesium	Moderate against	High	[40 [■] ,41 [■] ,42]
	Glutathione	Moderate against	Low	[43 [■]]
	Acetyl-L-carnitine for taxanes	Strong against	Intermediate	[44]
	Acetyl-L-carnitine for sagopilone	Moderate against	Low	[45]
	Omega-3	Inconclusive	Low	[46]
	Oral alpha lipoic acid	Moderate against	Low	[47]
	Venlafaxine	Insufficient	Intermediate	[48 [■]]
	Lafutidine	Insufficient	Very low	[22]
Treatment	Duloxetine	Moderate for	Intermediate	[24]
	Topical analgesic creams	Inconclusive	Intermediate	[49]

supporting the benefit of GSH for the prevention of neurotoxicity in 185 patients receiving paclitaxel/carboplatin therapy [45] evaluated by EORT-QLQ, NCI-CTC for adverse events and CIPN20. As carboplatin is the least neurotoxic of the platinum agents, it appears that most of the neuropathy from this regimen was dictated by paclitaxel. Thus, the results of this study suggest that GSH is not an effective agent in the prevention of taxane-induced CIPN. It can be argued that the effectiveness of GSH for decreasing platinum-associated neurotoxicity should be further evaluated in a large, methodologically rigorous trial.

Hershman *et al.* [46] compared acetyl-L-carnitine (ALC) at a dose of 3000 mg/day with placebo in 409 women with breast cancer undergoing adjuvant taxane-based chemotherapy. Unexpectedly and alarmingly, a statistically significant increase in CIPN was reported in patients receiving ALC ($P=0.1$) at 24 weeks, although no difference was observed at 12 weeks, the primary outcome of the trial. This is the first trial demonstrating that a nutritional supplement increased CIPN. A phase II European multicenter clinical trial failed to support the efficacy of ALC against the neurotoxicity induced by sagopilone, an analog of ixabepilone [47].

A trial of 57 patients with breast cancer examined the efficacy of omega-3 fatty acids for the prevention of paclitaxel-induced neurotoxicity [48[■]] reporting a significant difference in CIPN incidence favoring patients in the omega-3 fatty acids arm over those in the placebo arm (odds ratio = 0.3; 95% confidence interval, 0.10–0.88, $P=0.029$). The remarkable evaluation has to be underlying, actually the neuropathy was evaluated by the same physician twice (delayed by 15 days) and by two distinct physicians.

Oral ALA, a physiologic antioxidant, was found to be effective in a small open-label pilot study when

coadministered with oxaliplatin. A recent randomized, double-blind, placebo-controlled trial enrolled 243 patients treated by ALA or a placebo while receiving chemotherapy regimens, including cisplatin or oxaliplatin. Neuropathy was measured by the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity scale and the NCI-CTC for adverse events neurotoxicity grades. No statistically significant differences were found between the ALA and the placebo groups [49].

In a relatively small trial, the antidepressant venlafaxine was reported to significantly decrease oxaliplatin-associated acute neurotoxicity (31 versus 5%, $P=0.03$) and chronic peripheral neuropathy [supported by significantly fewer patients having grade 3 toxicity (0 versus 33%, $P=0.03$) in the venlafaxine arm], when compared with placebo [50]. Additional work evaluating venlafaxine would be welcomed.

Lafutidine, an H2 blocker with gastroprotective activity may be able to prevent or improve bortezomib-induced peripheral neuropathy on the basis of the results of a recently published small case series of eight patients [22]. However, the protective activity of lafutidine against bortezomib-induced peripheral neuropathy needs to be further demonstrated.

TREATMENT

Duloxetine is recommended for clinical practice in patients with painful CIPN on the basis of efficacy data from a large randomized placebo-controlled trial [24]. It is important to note that this trial predominantly included patients with breast and gastrointestinal malignancies with grade 1 or higher sensory neuropathy and a score of at least 4 on a scale of 0–10, representing average chemotherapy-induced pain 3 or more months after treatment

completion. Like all clinical trials, data showing a benefit for patients that do not match the study criteria are not known. Exploratory subgroup analysis suggests that duloxetine may work better for oxaliplatin-induced, as opposed to paclitaxel-induced, painful neuropathy. Ideally, all findings from this trial should be confirmed.

A number of experimental symptomatic treatments are currently being studied in patients with CIPN, including neurostimulation techniques, topical analgesic creams [51], acupuncture and dietary modifications. However, the role of these interventions in treating patients with CIPN remains unclear. Given the lack of proven and effective treatments for CIPN, a larger focus has been placed on clinical management and patient education strategies to mitigate against secondary injury arising as a result of neuropathy. Therapy to improve balance and gait difficulties may be recommended for suitable patients, and occupational therapy may be warranted to assist patients in adapting their activities and their environment.

CONCLUSION

Management of CIPN has achieved clear improvements during the past year in better assessing the toxicity grade and in phase III prevention trials. Nevertheless, much work is still needed to develop simple and reliable ways of detecting and quantifying nerve alteration at the very early stages to prevent more severe or irreversible damage, and of understanding the pathophysiology for each drug to provide a solid basis on which to implement clinical trials. This requires a collaborative network of neurologists and oncologists. International networks have shown their efficacy to focus on this severe side-effect of chemotherapy.

Acknowledgements

The authors thank Jean-Henri Calvet, Marie-Laure Nevoret, Lea Jaume and Violette Suc for their help in writing this review.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest.

REFERENCES AND RECOMMENDED READING

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

1. Han Y, Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Front Pharmacol* 2013; 4:156.
 ■ This review exhaustively gathers the currently known CIPN mechanisms of each chemotherapy.

2. Nakahashi Y, Kamiya Y, Funakoshi K, *et al.* Role of nerve growth factor-tyrosine kinase receptor A signaling in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 444:415–419.

This article is a very interesting insight of the molecular part of the CIPN mechanisms.

3. Gilardini A, Avila RL, Oggioni N, *et al.* Myelin structure is unaltered in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology* 2012; 33:1–7.

This article focuses exclusively on myelin structure with accurate method.

4. Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol* 2012; 238:225–234.

5. Carozzi VA, Canta A, Oggioni N, *et al.* Neurophysiological and neuropathological characterization of new murine models of chemotherapy-induced chronic peripheral neuropathies. *Exp Neurol* 2010; 226:301–309.

6. Al Moundhri MS, Al-Salam S, Al-Mahrouqee A, *et al.* The effect of curcumin on oxaliplatin and cisplatin neurotoxicity in rats: some behavioral, biochemical, and histopathological studies. *J Med Toxicol* 2013; 9:25–33.

7. Huehnchen P, Boehmerle W, Endres M. Assessment of paclitaxel induced sensory polyneuropathy with 'Catwalk' automated gait analysis in mice. *PLoS One* 2013; 8:e76772.

This article is relevant because it assesses objectively CIPN quantification tools in rats.

8. Uwah AN, Ackler J, Leighton JC, *et al.* The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11:275–279.

9. McWhinney-Glass S, Winham SJ, Hertz DL, *et al.* Cumulative genetic risk predicts platinum/taxane-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res* 2013; 19:5769–5776.

10. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, *et al.* Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neuropathy: two sides of the same coin. *Ann Oncol* 2014; 25:257–264.

11. Binda D, Vanhoutte EK, Cavaletti G, *et al.* Rasch-built Overall Disability Scale for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN-R-ODS). *Eur J Cancer* 2013; 49:2910–2918.

This article established the CIPN-R-ODS, which is a Rasch-built disease-specific measure suitable to detect disability in CIPN patients, and bypasses the shortcomings of classical test theory ordinal-based measures.

12. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, *et al.* The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 2013; 24:454–462.

This article focuses on the TNSc and shows its good validity and reliability with good interobserver and outerobserver scores for the TNSc, mISS and NCI-CTC conducted on a cohort of 281 patients (Ci-PerinOmS group).

13. Griffith KA, Couture DJ, Zhu S, *et al.* Evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using current perception threshold and clinical evaluations. *Support Care Cancer* 2014; 22:1161–1169.

This article is a secondary analysis of data from the Ci-PerinOmS study and shows the correlation between vibration (from TNSc) and monofilament examinations and abnormal sural nerve amplitudes (from NCS).

14. Briani C, Torre CD, Campagnolo M, *et al.* Lenalidomide in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and relapsed or refractory multiple myeloma: results from a single-centre prospective study. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18:19–24.

15. Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, *et al.* Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer. *Cancer* 2013; 119:438–444.

16. Da Silva Simão DA, Teixeira AL, Souza RS, de Paula Lima EDR. Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2014. [Epub ahead of print]

17. Krøigård T, Schrøder HD, Qvortrup C, *et al.* Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol* 2014; 21:623–629.

This article shows that small fiber impairment occurs before large fiber impairment, using an objective method of skin biopsy even if conducted on a small sample.

18. Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A, *et al.* Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: results from a prospective multicenter study. *Cancer* 2013; 119:3570–3577.

19. Rostock M, Jaroslawski K, Guethlin C, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:349653.

20. Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, *et al.* Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2014; 22:1579–1584.

21. Yoshida N, Hosokawa T, Ishikawa T, *et al.* Efficacy of goshajinkigan for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Oncol* 2013; 139740.

22. Tsukaguchi M, Shibano M, Matsuura A, Mukai S. The protective effects of lafutidine for bortezomib induced peripheral neuropathy. *J Blood Med* 2013; 4:81–85.

23. Liu Y, Zhu G, Han L, *et al.* Clinical study on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity with guilongtongluofang: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 541217.
 24. Smith EML, Pang H, Cirincione C, *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; 309:1359–1367.
 25. Ogawa K, Ogawa M, Nishijima K, *et al.* Efficacy of contact needle therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 928129.
 26. Cecchin E, D'Andrea M, Lonardi S, *et al.* A prospective validation pharmacogenomic study in the adjuvant setting of colorectal cancer patients treated with the 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX4) regimen. *Pharmacogenomics J* 2013; 13:403–409.
 27. Argyriou AA, Briani C, Cavaletti G, *et al.* Advanced age and liability to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: post hoc analysis of a prospective study. *Eur J Neurol* 2013; 20:788–794.
- This article is a post-hoc analysis of a prospective study conducted on 145 patients that proves the usefulness of TNSc to assess CIPN, here in the elderly.
28. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, *et al.* Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2012; 23:3116–3122.
 29. Griffith KA, Dorsey SG, Renn CL, *et al.* CI-PeriNomS Group. Correspondence between neurophysiological and clinical measurements of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: secondary analysis of data from the CI-PeriNoms study. *J Peripher Nerv Syst* 2014. [Epub ahead of print]
 30. Vichaya EG, Wang XS, Boyette-Davis JA, *et al.* Subclinical pretreatment sensory deficits appear to predict the development of pain and numbness in patients with multiple myeloma undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71:1531–1540.
 31. 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; 565813.
- This article leads a multidisciplinary approach with various precise tools such as histology, electrophysiology, statistics and behavioral.
32. Ferrier J, Pereira V, Busserolles J, *et al.* Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17:364.
 33. Erken HA, Koç ER, Yazıcı H, *et al.* Selenium partially prevents cisplatin-induced neurotoxicity: a preliminary study. *Neurotoxicology* 2014; 42:71–75.
 34. Duan J, Mansour HM, Zhang Y, *et al.* Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and curcumin in chitosan/poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *Int J Pharm* 2012; 426:193–201.
 35. Deng L, Guindon J, Cornett BL, *et al.* Chronic cannabinoid CB2 activation reverses paclitaxel neuropathy without tolerance or CB1-dependent withdrawal. *Biol Psychiatry* 2014. [Epub ahead of print]
 36. Burgos E, Gómez-Nicola D, Pascual D, *et al.* Cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents the development of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats possible involvement of spinal glial cells. *Eur J Pharmacol* 2012; 682:62–72.
 37. Barzegar-Fallah A, Alimoradi H, Mehrzadi S, *et al.* The neuroprotective effect of tropisetron on vincristine-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2014; 41:1–8.
 38. Masuguchi K, Watanabe H, Kawashiri T, *et al.* Neurotropin® relieves oxaliplatin-induced neuropathy via Gi protein-coupled receptors in the monoaminergic descending pain inhibitory system. *Life Sci* 2014; 98:49–54.
- This article is one of the few that make an objective study about symptomatic treatment of CIPN in animal model.
39. Thibault K, Calvino B, Rivals I, *et al.* Molecular mechanisms underlying the enhanced analgesic effect of oxycodone compared to morphine in chemotherapy-induced neuropathic pain. *PLoS One* 2014; 9:e91297.
 40. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, *et al.* American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32:1941–1967.
- This large study evaluating the taxane-induced neuropathy showed unexpected results. This is the first trial to support that a nutritional supplement increased CIPN.
41. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2:CD005228.
- This review, including 29 studies, as well as description of two published meta-analyses, describes nine possible chemoprotective agents to prevent neuropathy caused by cisplatin and related compounds.
42. Grothey A, Nikcevich DA, Sloan FA. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2011; 29:421–427.
 43. Wen F, Zhou Y, Wang W, *et al.* Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24:171–178.
- This retrospective meta-analysis, including four prospective randomized clinical trials and three retrospective clinical trials, suggested that Ca/Mg infusions may be of benefit without reducing chemotherapy efficacy.
44. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, *et al.* Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol* 2014; 32:997–1005.
 45. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, *et al.* North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA: the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer* 2014; 120:1890–1897.
 46. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31:2627–2633.
 47. Campone M, Berton-Rigaud D, Joly-Lobbedez F, *et al.* A double-blind, randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of acetyl-L-carnitine in the prevention of sagopilone-induced peripheral neuropathy. *Oncologist* 2013; 18:1190–1191.
 48. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, *et al.* Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer* 2012; 12:355.
- This small study is remarkable by the methodology evaluating the neuropathy with a clinical and electrophysiological evaluation.
49. Guo Y, Jones D, Palmer JL, *et al.* Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2014; 22:1223–1231.
 50. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, *et al.* Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23:200–205.
 51. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, *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 of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer* 2014; 22:1807–1814.

Quick, non-invasive and quantitative assessment of small fiber neuropathy in patients receiving chemotherapy

Mehdi Saad¹ · Dimitri Psimaras² · Camille Tafani³ · Magali Sallansonnet-Froment³ · Jean-Henri Calvet⁴ · Alice Vilier⁴ · Jean-Marie Tigaud⁵ · Flavie Bompaire³ · Marie Leboutoux³ · Thierry de Greslan³ · Bernard Ceccaldi⁶ · Jean-Michel Poirier⁶ · François-Régis Ferrand⁶ · Sylvestre Le Moulec⁶ · Olivier Huillard⁵ · François Goldwasser⁵ · Hervé Taillia³ · Thierry Maisonobe⁷ · Damien Ricard^{1,3}

Received: 13 April 2015 / Accepted: 26 December 2015
© Springer Science+Business Media New York 2016

Abstract Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN) is a common, potentially severe and dose-limiting adverse effect; however, it is poorly investigated at an early stage due to the lack of a simple assessment tool. As sweat glands are innervated by small autonomic C-fibers, sudomotor function testing has been suggested for early screening of peripheral neuropathy. This study aimed to evaluate Sudoscan, a non-invasive and quantitative method to assess sudomotor function, in the detection and follow-up of CIPN. Eighty-eight patients receiving at least two infusions of Oxaliplatin only (45.4 %), Paclitaxel only (14.8 %), another drug only (28.4 %) or two drugs (11.4 %) were enrolled in the study. At each chemotherapy infusion the accumulated dose of chemotherapy was calculated and the Total Neuropathy Score clinical version (TNSc) was carried out. Small fiber neuropathy was assessed using Sudoscan (a 3-min test). The device measures the Electrochemical Skin Conductance (ESC) of the

hands and feet expressed in microSiemens (μ S). For patients receiving Oxaliplatin mean hands ESC changed from 73 ± 2 to 63 ± 2 and feet ESC from 77 ± 2 to 66 ± 3 μ S ($p < 0.001$) while TNSc changed from 2.9 ± 0.5 to 4.3 ± 0.4 . Similar results were observed in patients receiving Paclitaxel or another neurotoxic chemotherapy. During the follow-up, ESC values of both hands and feet with a corresponding TNSc < 2 were 70 ± 2 and 73 ± 2 μ S respectively while they were 59 ± 1.4 and 64 ± 1.5 μ S with a corresponding TNSc ≥ 6 ($p < 0.0001$ and $p = 0.0003$ respectively). This preliminary study suggests that small fiber neuropathy could be screened and followed using Sudoscan in patients receiving chemotherapy.

Keywords Chemotherapy-induced peripheral neuropathy · Sudomotor function · Autonomic neuropathy · Nerve fiber impairment assessment

✉ Mehdi Saad
saad.med.mehdi@gmail.com

¹ Cognac-G UMR-MD4 8257, Service de Santé des Armées, Université Paris Descartes, 74, boulevard de Port-Royal, 75005 Paris, France

² Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, La Pitié-Salpêtrière Hospital, Service de Neurologie Mazarin, Paris, France

³ Neurology Department, HIA du Val-de-Grâce, Paris, France

⁴ Impeto Medical, Paris, France

⁵ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Cochin-Port-Royal, Université Paris-Descartes, Service de Cancérologie, Paris, France

⁶ Oncology Department, HIA du Val-de-Grâce, Paris, France

⁷ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, La Pitié-Salpêtrière Hospital, Unité de Neurophysiologie Clinique, Paris, France

Introduction

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common, potentially severe and dose-limiting adverse effect of cancer treatment. It constitutes the second most common cause of dose limitation after hematological adverse effects and is associated with several chemotherapeutic agents such as Platinum compounds [1], Alkaloids [2, 3], Taxanes [4], Thalidomide [5], Suramin [6], Bortezomib [7] and Etoposides [8]. CIPN may significantly diminish the quality of life (QOL) as symptoms can persist long after the completion of chemotherapy [9, 10]. Moreover, the economic cost of neurotoxicity secondary to antineoplastic agents is significant due to the increase of

access to care by long surviving cancer patients suffering from CIPN [11].

Detection of CIPN mainly relies on questionnaires, clinical examination, composite score, neurophysiological tests or skin biopsy [12].

All clinical scales based on questionnaires to grade CIPN are used in clinical trials of new anticancer treatments, neuroprotective strategies and evaluation of CIPN incidence [13–23]. However these methods can lead to a subjective assessment of CIPN as they rely on patient complaints. The Total Neuropathy Score Clinical version (TNSc), a reliable and validated CIPN scale has a higher sensitivity than other scales such as The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) and seems to be the best compromise between reliability and simplicity [13]. The TNSc seems to be the most specific, sensitive tool to assess large and small fiber neuropathies, and can be used to follow-up patients receiving neurotoxic chemotherapy since it has been validated in a European trial of the CI-PeriNomS study group involving 281 patients [24]. Neurophysiological methods such as nerve conduction studies (NCS) and Quantitative Sensory Testing (QST) are also used to detect CIPN. NCS allows only the assessment of large myelinated nerves and therefore is not suitable for small fiber assessment [25] while QST evaluates both large and small fibers but doesn't allow for an objective assessment because of the test's dependence on patients' perception [25]. Current perception threshold (CPT) measuring sensory nerve functional integrity can be a good method to assess CIPN but it has to be validated on a large cohort [26].

Intraepidermal nerve fiber density (IENFD) assessment via skin biopsies, which evaluates small fiber neuropathy objectively [25, 27], cannot be used for follow-up in current practice due to its invasiveness, delay in obtaining results, and cost. Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing (QSART) is currently a recommended test to assess small fiber impairment via sudomotor function [28, 29], but is technically challenging to perform and demands careful control of testing conditions and patient preparation limiting its use to research purposes [30, 31].

Sudscan (Impeto Medical, Paris, France) a quick, non-invasive, and quantitative method has been proposed to objectively measure sudomotor function. It has been validated in many clinical studies involving patients with peripheral neuropathy and appears reproducible [32]. As this test needs no specific training, allows for an objective quantification of small fiber impairment, and is well accepted by the patient it could be used for the screening and follow-up of patients receiving neurotoxic agents.

In this study, we evaluated the usefulness of Sudscan along with TNSc as a screening tool for early detection of CIPN and in the follow-up of patients during neurotoxic chemotherapy, as well as the possible clinical suitability of Sudscan.

Methods

Ethics statement

The study protocol was examined and approved by the local ethics committee and all patients provided written informed consent. This study was conducted in accordance with Good Clinical Practice, and local regulatory requirements and laws.

Patients

We enrolled all adult patients (≥ 18 years-old) presenting no clinical complaints at their first neurotoxic chemotherapy treatment in 2 oncology departments (HIA Val-De-Grâce, Service de Santé des Armées and Groupe hospitalier Cochin-Port-Royal, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris). We excluded patients presenting a clinical neuropathy and/or having received prior treatment with a neurotoxic chemotherapeutic agent within a year and/or having skin impairment on the palms and/or soles and/or having a history of limb amputation.

Eighty eight patients with at least 2 chemotherapy courses after enrollment in the study and interpretable clinical data and ESC values were involved in the analysis. At the first visit and before the start of chemotherapy, patients underwent a TNSc test and a Sudscan measurement. During follow-up and before each treatment session patients underwent the same examinations and measurements.

We used TNSc as the only comparison test to Sudscan, since it is a validated scale in the evaluation of CIPN [24]. TNSc was conducted in both centers by the same investigator. Patients were followed until the end of the chemotherapy treatment. We calculated and recorded the cumulative chemotherapy doses, ESC values and clinical data for each patient. As the interval between two chemotherapy administrations was not identical for all patients, we used the ratio of dose to time to harmonize potential dose-intensity toxicity. Hence, we calculated the dose/intensity for patients receiving only one neurotoxic chemotherapy treatment and the dose-intensity ratio for the patients receiving Oxaliplatin or Paclitaxel, as they represented the most important groups of patients.

Assessment of neuropathy

The total neuropathy score clinical version (TNSc)

TNSc is a seven-item composite clinical neuropathy scale that includes symptoms, signs and ability aspects with a spread of intensity of deficits from 0 (no deficit) to 4

Table 1 Characteristics of the study population at baseline visit

	Whole population (N = 88)	Patients receiving oxaliplatin (N = 40)	Patients receiving paclitaxel (N = 13)
Age (years)	61.8 ± 1.3	59.9 ± 2.1	62 ± 4.3
Male, n (%)	61 (69.3)	29 (72.5)	5 (38.4)
Height (cm)	171.7 ± 0.8	171.9 ± 1.2	168.1 ± 2.1
Weight (kg)	70.2 ± 1.5	70 ± 2.2	64.1 ± 3
Tumor site, n (%)			
Bronchus/oropharynx/lungs	17 (19.3)	2 (5)	7 (53.8)
Colon/rectum	22 (25.0)	22 (55)	–
Other digestives organs	18 (20.5)	12 (30)	1 (7.7)
Prostate	10 (11.4)	–	–
Ovary/breast	7 (8.0)	–	4 (30.8)
Others	14 (15.9)	4 (10)	1 (7.7)
Chemotherapy, n (%)			
Oxaliplatin only	40 (45.4)	–	–
Paclitaxel only	13 (14.8)	–	–
Other (one drug only)	25 (28.4)	–	–
Two drugs	10 (11.4)	–	–
Hands conductance (μS)	66.8 ± 4.2	73.4 ± 1.7	62.4 ± 5.3
Feet conductance (μS)	69.4 ± 2.0	76.8 ± 1.9	72.8 ± 4.5
Total TNSc	3.5 ± 0.3	3 ± 0.5	5.6 ± 0.6

Data are mean ± SEM

(absence of function/severest deficit) for a total range of scores from 0 to 28 [22]. It includes a questionnaire part about the occurrence and localization of dysautonomia and motor symptoms; and a clinical examination part including strength assessment, pin-pick, vibration detection threshold using the Rydel-Seiffer tuning fork (Phi medical, France) and deep tendon reflexes. Patients with a TNSc ≥ 6 were the most symptomatic in our population.

Sudoscan

Sudoscan performs a quantitative evaluation of sweat gland function based on an electrochemical reaction between sweat chlorides and electrodes in contact with the hands and feet using reverse iontophoresis and chronoamperometry [33, 34]. The apparatus consists of two sets of stainless-steel electrodes in contact with the palms of the hands and soles of the feet where sweat gland density is the most important; the electrodes are connected to a computer for recording and data management purposes. To conduct the test, the individual is required to stand still for 2 min. During the test four combinations of 15 different low direct current (DC) incremental voltages ≤ 4 V are applied. At low DC voltage, the stratum corneum of the skin constitutes an electrical barrier which prevents any other pathway of liquid extraction [35]. The resulting measurement is

proportional to the density of cutaneous sweat glands containing functional chloride channels [32]. Neither special subject preparation nor special training of medical personnel is required. The chlorides of the sweat attracted by the electrodes when a DC is applied create a current proportional to their concentration through an electrochemical reaction with the nickel of the electrodes at low DC stimuli. A time/ampere curve is recorded for each derivation. The data, namely electrochemical skin conductance (ESC) of the hands and feet, are the ratio between current generated and the constant DC stimulus, and are displayed instantaneously on a PC monitor in the form of a geometric figure that allows fast interpretation.

Two successive Sudoscan measurements were performed at each chemotherapy session and the highest ESC values at each session were retained for analysis. The lowest recorded measurements during the follow-up were retained and compared to the first ones. The last measurements correspond to the last measurements realized on patients, and did not necessarily represent their last chemotherapy session.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). For descriptive

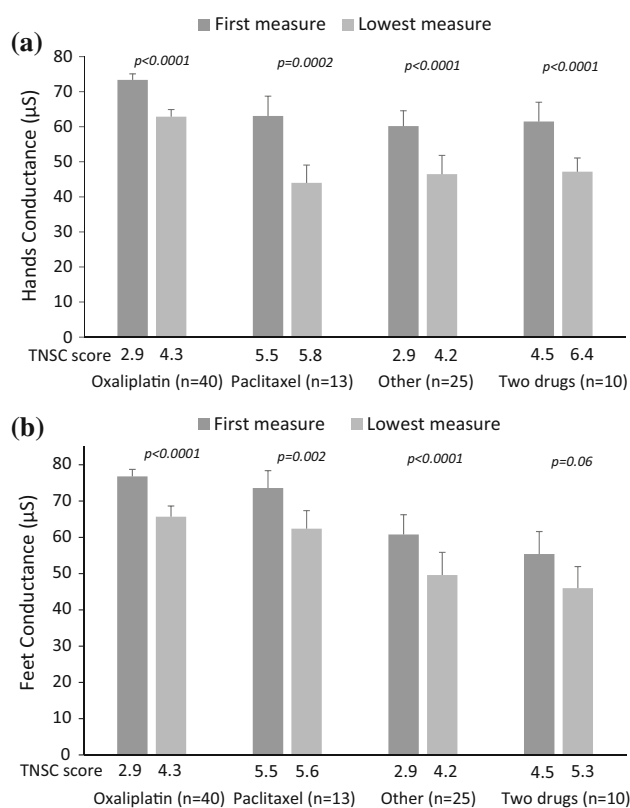


Fig. 1 **a** Comparison of first and lowest measure of hands conductance according to treatment type (data is mean $\pm$ SEM; Oxaliplatin only, $n = 40$, mean cumulated dose: at first measure, 147 ± 35 mg/m² (received more than 1 year before), at lowest ESC, 294 ± 36 mg/m²; Paclitaxel only, $n = 13$, mean cumulated dose: at the first measure, 1333 ± 365 mg/m² (received more than 1 year before), at lowest ESC, 1653 ± 403 mg/m²; another drug only, $n = 25$; two drugs, $n = 10$). **b** Comparison of first and lowest measure of feet conductance according to treatment type (data is mean $\pm$ SEM; Oxaliplatin only, $n = 40$, mean cumulated dose: at the first measure, 147 ± 35 mg/m² (received more than 1 year before), at lowest ESC, 294 ± 36 mg/m²; Paclitaxel only, $n = 13$, mean cumulated dose: at the first measure, 1333 ± 365 mg/m² (received more than 1 year before), at lowest ESC, 1653 ± 403 mg/m²; another drug only, $n = 25$; two drugs, $n = 10$)

analysis at baseline, continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard error of mean (SEM), and categorical variables as percentages. Specific analysis according to the drugs received were performed on patients receiving Paclitaxel only, Oxaliplatin only or another single drug or a combination of two drugs to get representative subgroups. We performed a non-parametric Wilcoxon test to compare the value of Sudoscan conductance at baseline and at the visit where they were the lowest for each chemotherapy. Differences of Sudoscan conductance among groups of TNSc were tested by one-way ANOVA analysis. To evaluate the effect of the dose-intensity CIPN toxicity, we compared the variations of Sudoscan conductance and TNSc using the ratio of the difference in dose to the

difference in time between baseline and last visit (lower/higher than median) by one-way ANOVA analysis. This last analysis was conducted only among patients receiving Oxaliplatin or Paclitaxel only. A 2-sided p value <0.05 was considered significant.

Results

Characteristics of patients involved in the study including demographic data, nature of the tumors, type of treatment received, conductance and TNSc values are displayed in the Table 1. All the patients that received a prior neurotoxic chemotherapy were enrolled more than a year after their last chemotherapy infusion treatment.

At baseline, all patients ($n = 88$) underwent a TNSc evaluation and a Sudoscan measurement that were analyzed according to the chemotherapy received. Patients who received Oxaliplatin ($n = 40$) during the follow up had a mean hands ESC value of 73.4 ± 1.7 μ S and a mean feet ESC value of 76.8 ± 1.9 μ S, while their TNSc at baseline was 2.5 ± 0.5 . Patients receiving only Paclitaxel ($n = 13$) as a neurotoxic agent had a mean hands ESC value of 63.1 ± 5.7 μ S, a mean feet ESC value of 73.6 ± 4.8 and a TNSc of 5.5 ± 0.6 . Patients receiving another neurotoxic agent ($n = 25$), had hands and feet ESC values of 60.2 ± 4.4 μ S and 60.8 ± 4.5 μ S respectively. Their TNSc was 2.9 ± 0.5 . Patients receiving a combination of two neurotoxic agents had hands ESC values of 61.5 ± 5.5 μ S and feet ESC values of 55.4 ± 6.2 μ S. They had a TNSc of 4.5 ± 1.0 .

At baseline, looking at patients having received a prior neurotoxic chemotherapy more than a year before the inclusion date and according to the nature of the cancer, the evaluation of TNSc and ESC values was the following: Twenty two patients with a colorectal cancer having received a prior mean dose of Oxaliplatin of 186 ± 11 mg/m² had feet and hands ESC values of 78 ± 3 μ S and 76 ± 2 μ S respectively and a TNSc of 2.2 ± 0.5 . Patients with oropharynx/bronchial/lung tumors who received a prior mean dose of Paclitaxel of 1609 ± 440 mg/m² ($n = 7$), Oxaliplatin, 168 ± 110 mg/m² ($n = 2$) or another neurotoxic treatment ($n = 8$), had feet and hands ESC values of 65 ± 4 μ S and 61 ± 5 μ S respectively and a TNSc of 4.2 ± 0.6 . Furthermore, patients with breast or ovarian tumors who received a prior dose of paclitaxel of 1476 ± 186 mg/m² ($n = 4$) or another neurotoxic drug ($n = 3$), had feet and hands ESC values of 66 ± 9 μ S and 62 ± 8 μ S respectively while their TNSc score was 5.1 ± 1.4 ($p = 0.0181$ for hands, 0.0410 for feet and 0.0148 for TNSc).

The comparison between ESC values at baseline and the lowest ESC values observed during the follow-up for all

Table 2 Patient characteristics during follow-up

Treatment	Number of patients	Mean number of measures	Dose received during the follow-up	Δ TNSc	Δ hands ESC	Δ feet ESC
Oxaliplatin only	40	3.5 ± 0.2	250.5 ± 24.9	2.2 ± 0.5	-2.5 ± 2.1	-5.7 ± 2.5
Paclitaxel only	13	5.0 ± 0.6	431.4 ± 80.1	1 ± 0.4	-12.0 ± 4.6	-2.5 ± 3.3
Other: one drug	25					
Carboplatin	6	4.2 ± 1.2	609.0 ± 179.9	0 ± 0.8	-11.8 ± 7.3	-2.6 ± 4.2
Cisplatin	8	3.6 ± 0.6	216.2 ± 58.4	2.5 ± 1.4	-6.9 ± 3.9	2.8 ± 3.4
Docetaxel	5	3.4 ± 0.8	193.0 ± 87.7	2.6 ± 0.8	-11.6 ± 8.9	-6.0 ± 12.6
Cabazitaxel	6	3.0 ± 0.4	60.5 ± 9.4	3.2 ± 1.1	-3.9 ± 6.9	-12.2 ± 2.8
Other: two drugs	10					
Cabazitaxel (subsequent to Docetaxel) ^a	2	7.0 ± 1.1	$295.0 \pm 107.8/125.0 \pm 93.5$	6.0 ± 0.8	-25.0 ± 11.7	11.5 ± 10.7
Docetaxel/Carboplatin	1	3.0	$525.0/940.0$	7.0	-13.5	-10.5
Paclitaxel/Carboplatin	7	4.1 ± 0.8	$448.1 \pm 95.2/1059.6 \pm 329.7$	3.6 ± 1.3	-2.9 ± 7.4	2.5 ± 4.8

Data are mean $\pm$ SEM

Δ = value at baseline; – value at last measure

^a Patients enrolled received Docetaxel and then had a treatment modification secondary to tumor progression

enrolled patients are displayed in Fig. 1a, b for both hands and feet ESC values with their respective TNSc.

General evolution of Sudoscan and TNSc values during the follow-up and according to the nature and doses of chemotherapy received are displayed in Table 2.

We divided the ESC values into two groups: a group corresponding to ESC values whose respective TNSc score was inferior to 2 and a group corresponding to ESC values whose respective TNSc score was equal or superior to 6 (Fig. 2a, b). This choice is explained by the fact that a TNSc score inferior to 2 is usually seen in patients with no clinical complaints while patients with a $\text{TNSc} \geq 6$ can be considered significantly symptomatic. We can observe the reverse evolution of ESC values and TNSc. Both feet and hands ESC decrease as the TNSc scores increase, suggesting that ESC measures could detect an ongoing neuropathological process.

Evolution of hands and feet ESC and TNSc according to chemotherapy dose intensity for patients receiving Paclitaxel or Oxaliplatin only (higher, $n = 27$, or lower, $n = 26$, than median dose intensity) are displayed in Fig. 3. The difference in feet and hands ESC between the first and the lowest measures tended to increase when the ratio of dose to time increases.

When looking at predictive power of Sudoscan in the whole population, the mean time between first visit and occurrence of the lowest values of hands and feet ESC Sudoscan values were 27 ± 5 days and 32 ± 9 days respectively while it was 46 ± 9 days for occurrence of highest TNSc value ($p < 0.01$).

In addition in the sub-population of patients with $\text{TNSc} < 2$ at baseline increasing to a value ≥ 6 during the follow-up ($n = 13$) the mean time between first visit and

occurrence of the lowest values of hands and feet ESC Sudoscan values were 57 ± 20 days and 40 ± 15 days respectively while it was 88 ± 14 for occurrence of $\text{TNSc} \geq 6$ ($p < 0.01$). However a more significant decrease in ESC in this sub-population ($n = 13$) as compared to patients with $\text{TNSc} < 2$ at baseline and remaining < 6 during all the follow-up ($n = 24$) could not be demonstrated.

Discussion

This study, the first to assess small fiber neuropathy through a quantitative measurement of sweat function in CIPN, suggests that (i) neuropathy can be assessed and quantified in patients receiving neurotoxic chemotherapies, (ii) ESC and TNSc evolve in parallel, with ESC decreasing when TNSc increases, (iii) a dose dependence for ESC and TNSc evolution can be suggested, and (iv) when comparing time for decrease in ESC versus increase in TNSc a predictive power of ESC can also be suggested.

There are several available methods for the assessment of peripheral neuropathy in the early stages of small fiber disorders [22, 25, 27, 29–31]; most of these methods can only be performed in expert centers, usually for research purposes. These methods are not accessible to oncologists and not suitable for follow-up of patients during chemotherapy.

Among these diagnostic methods, skin biopsies (with evaluation of sweat gland nerve fiber density—SGNFD) and QSART are based on the assessment of autonomic function through exploration of sweat glands [27–29]. This can be useful in the context of CIPN as damage to the peripheral nervous system can be expressed with

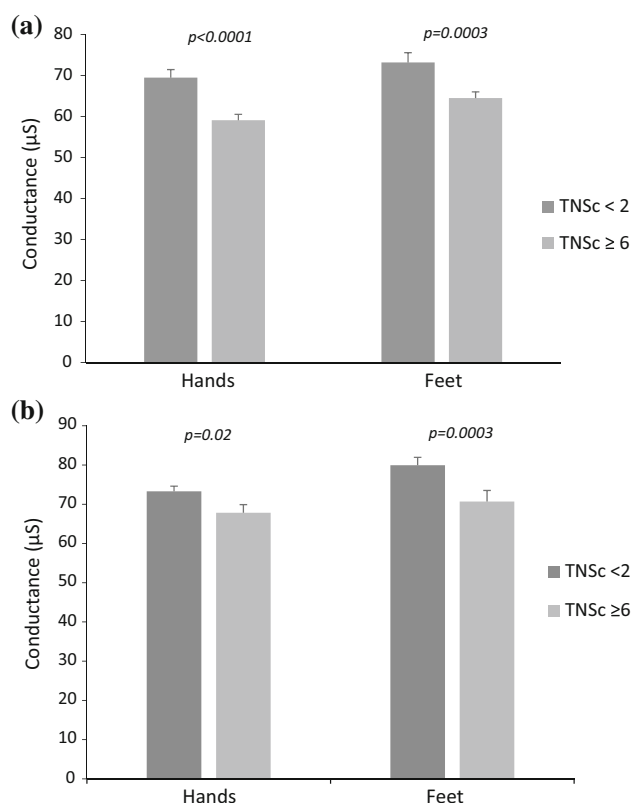


Fig. 2 **a** Comparison of hands and feet conductance according to TNSc extreme values (data is mean $\pm$ SEM); TNSc < 2: n = 61 visits, Oxaliplatin only: n = 33, mean cumulated dose 208 ± 40 mg/m², Paclitaxel only: n = 3, mean cumulated dose 1333 ± 34 mg/m², another drug (n = 23) or two drugs (n = 2); TNSc ≥ 6 : n = 146 visits, Oxaliplatin only: n = 48, mean cumulated dose 357 ± 36 mg/m², Paclitaxel only: n = 36, mean cumulated dose 1875 ± 247 mg/m², another drug (n = 32) or two drugs (n = 30). **b** Comparison of hands and feet conductance according to TNSc extreme values (data is mean $\pm$ SEM) for patients receiving Oxaliplatin only

autonomic impairment [9]. Sudoscan has been developed as a quick and quantitative measurement of sweat function and thus small fiber neuropathy assessment. It has been compared to QSART and skin biopsy with comparable sensitivity in patients with confirmed small fiber neuropathy using Utah Early Neuropathy Score as Ref. [36].

Regarding our study, small fiber neuropathy through ESC measurement could constitute a very sensitive tool for early detection of CIPN. ESC values sensibly decrease in all the patients in the study. It is remarkable that in the subgroup of patients with only paclitaxel treatment we observe that ESC values decreased while TNSc was grossly stable (Fig. 1). In addition, Sudoscan could be considered a more sensitive tool than TNSc in light of the larger scale of ESC values compared to TNSc. Interestingly, some patients display an ESC recovery during the follow up. This observation and differences in conductance values at baseline can be explained by the occurrence of peripheral

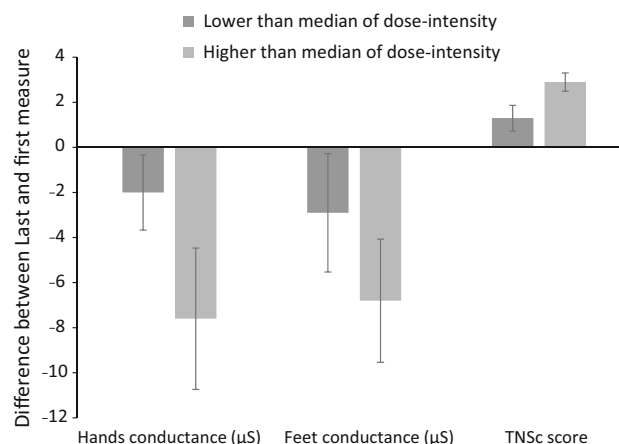


Fig. 3 Variation between first and last measure of hands, feet conductance and TNSc according to the median value of dose-intensity of treatment among patients receiving only one chemotherapy (data is mean $\pm$ SEM). As time between two chemotherapy administrations was not identical for all patients the ratio of dose to time was used to harmonize the analysis of potential dose-intensity toxicity. Low values: Oxaliplatin : n = 20, mean dose-intensity 3 ± 1 mg/m² per day; Paclitaxel: n = 6, mean dose-intensity 5 ± 1 mg/m² per day; High values: Oxaliplatin: n = 20, mean dose-intensity 5 ± 1 mg/m² per day; Paclitaxel: n = 7, mean dose-intensity 9 ± 5 mg/m² per day)

neuropathy linked to the cancer itself as has been described in the literature [37, 38]. This point can account for the trend for a gain in ESC values shown in Table 2 (Cisplatin, Cabazitaxel (subsequent to docetaxel), and Paclitaxel/Carboplatin, Δ feet ESC) before and after chemotherapy. It is possible that Sudoscan, due to its sensitivity, may detect variations of a neuropathological phenomenon directly linked to tumor. At this time, however, there is no way to differentiate the effect caused by the tumor itself from the effect caused by the neurotoxic chemotherapy on ESC. Even enrolling and following ESC values in patients with the same tumor type and treated only with surgery could not resolve this question as their tumor would not be disseminated and isn't comparable to the patients in this study. Relative evolution between lowest and last values observed in the whole population (n = 88) expressed as the ratio last-lowest/lowest values during the follow-up were 19 ± 4 and 21 ± 6 % for hands and feet ESC respectively and -11 ± 3 % for TNSc. Finally, the time for occurrence of lowest values of ESC is shorter than time for lowest TNSc values. This suggests that Sudoscan could early detect subtle changes in nerve dysfunction at reversible stages.

The ESC decrease between the first and last measure seems to be higher in the hands than in the feet even in patients receiving chemotherapy with a reputed length-dependent neurotoxicity (Table 2). This is an apparent paradox. As the body weight ensure a better contact of feet

with the electrodes than the hands, ESC evolution of the hands cannot be compared with ESC evolution of feet.

This preliminary study has several limitations: (i) the number of patients per chemotherapeutic agent is low especially patients having received two neurotoxic chemotherapies, (ii) about 54 % (48 out of 88) of the patients had already received chemotherapy more than 1 year prior, (iii) there were scheduling difficulties for the follow-up of these patients, (iv) no other test was performed on patients to assess the small fiber neuropathy due to TNSc being a validated tool to assess both small and large fiber neuropathy [24] and other methods (EMG, skin biopsies) being invasive and uncomfortable. In order to respond to these limitations, it seems important to continue this prospective study and increase the number of enrolled patients.

ESC and TNSc values evolve in opposite parallel directions, with ESC decreasing when TNSc increases. This is a major point in our study confirming the utility of Sudoscan in CIPN follow up. Previous studies have also shown skin biopsy and QST to evolve in parallel with TNSr (a reduced form of the Total Neuropathy Score based on symptoms, clinical signs and Nerve Conduction Studies) [25]. In addition, if we examine the Paclitaxel group, Sudoscan could detect changes that TNSc may not identify: those patients manifested decreasing ESC values while TNSc remained stable.

There is probably a dose dependence for ESC and TNSc evolution, and CIPN is related to accumulated dose or dose/intensity. It has been previously demonstrated that there were no differences in total cumulative dose, dose to time, or number of chemotherapy courses between two age groups (comparison between elderly patients and younger patients), suggesting that both younger and older patients have the same risk of developing cumulative CIPN in relation to the length of treatment [39]. In our study, no significant difference was observed for ESC nor TNSc, possibly explained by the limited number of patients.

Sudoscan is a quick and simple test that could be performed by nurses involved in chemotherapy administration and provide objective and quantitative information to the oncologist; TNSc, on the other hand, is often performed by neurologists, an evaluation based on a specialist clinical examination. Sudoscan allows a rapid assessment of small fibers that doesn't need any specific training and can be performed in the follow-up of patients receiving neurotoxic chemotherapy. As time between two chemotherapy administrations was not identical for all patients we used the ratio of dose to time to harmonize potential toxicity as it has been done in previous studies [10]. We were able to evidence that ESC values decrease with a higher dose/intensity regimen, with an increase of the TNSc score in parallel (Fig. 3).

Conclusion

Sudoscan, a simple, non-invasive, reliable and rapid method, could be used for early screening of small fiber neuropathy and in the follow-up of patients in order to detect CIPN. This would allow oncologists to address patients to neurologists earlier in order to improve patient management and limit sequelae.

Acknowledgments The authors thank Marie-Laure Névoret, for her help in writing this article.

Compliance with ethical standard

Conflict of interest This study was partially supported by Impeto Medical. Jean-Henri Calvet and Alice Vilier are employees of Impeto Medical.

References

- Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F (2000) Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18(1):136–147
- Johnson SA, Harper P, Hortobagyi GN, Poullart P (1996) Vinorelbine: an overview. *Cancer Treat Rev* 22(2):127–142
- Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, Kiburg B, Postma TJ (2005) Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 64(6):1076–1077
- Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F (2006) Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 33(1):15–49
- Mileshkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM (2006) Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol* 24(27):4507–4514
- Chaudhry V, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, Sheikh K, Griffin JW, Cornblath DR (1996) A prospective study of suramin-induced peripheral neuropathy. *Brain* 119(Pt 6):2039–2052
- Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Siegel DS, Irwin D, Schuster M, Srkalovic G, Alexanian R, Rajkumar SV, Limentani S, Alsina M, Orlowski RZ, Najarian K, Esseltine D, Anderson KC, Amato AA (2006) Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 24(19):3113–3120
- Argyriou AA, Marmioli P, Cavaletti G, Kalofonos HP (2011) Epothilone-induced peripheral neuropathy: a review of current knowledge. *J Pain Symptom Manag* 42(6):931–940
- Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP (2014) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res* 6:135–147
- Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G (2012) Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 82(1):51–77
- Pike CT, Birnbaum HG, Muehlenbein CE, Pohl GM, Natale RB (2012) Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian,

- head and neck, and non-small cell lung cancer. *Chemother Res Pract*. doi:[10.1155/2012/913848](https://doi.org/10.1155/2012/913848)
12. Saad M, Tafani C, Psimaras D, Ricard D (2014) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult. *Curr Opin Oncol* 26(6):634–641
 13. Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A, Genazzani AA, Briani C, Bruna J, Terrazzino S, Velasco R, Alberti P, Campagnolo M, Lonardi S, Cortinovis D, Cazzaniga M, Santos C, Psaromyalou A, Angelopoulou A, Kalofonos HP (2013) Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of Oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity: results from a prospective multicenter study. *Cancer* 119(19):3570–3577
 14. Rostock M, Jaroslowski K, Guethlin C, Ludtke R, Schröder S, Bartsch HH (2013) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*. doi:[10.1155/2013/349653](https://doi.org/10.1155/2013/349653)
 15. Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, Kadoya K, Sato A, Kitahara T, Takagi R, Urita T, Yoshida Y, Tanaka H, Oshiro T, Okazumi S, Katoh R (2014) Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 22(6):1579–1584
 16. Yoshida N, Hosokawa T, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Nakanishi M, Kokuba Y, Otsuji E, Kuroboshi H, Taniwaki M, Taguchi T, Hosoi H, Nakamura T, Miki T (2013) Efficacy of goshajinkigan for Oxaliplatin induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Oncol*. doi:[10.1155/2013/139740](https://doi.org/10.1155/2013/139740)
 17. Tsukaguchi M, Shibano M, Matsuura A, Mukai S (2013) The protective effects of lafutidine for bortezomib induced peripheral neuropathy. *J Blood Med* 4:81–85
 18. Liu Y, Zhu G, Han L, Liu J, Ma T, Yu H (2013) Clinical study on the prevention of Oxaliplatin-induced neurotoxicity with guilongtongluofang: results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. doi:[10.1155/2013/541217](https://doi.org/10.1155/2013/541217)
 19. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL, Alliance for Clinical Trials in Oncology (2013) Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 309(13):1359–1367
 20. Ogawa K, Ogawa M, Nishijima K, Tsuda M, Nishimura G (2013) Efficacy of contact needle therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evid Based Complement Alternat Med*. doi:[10.1155/2013/928129](https://doi.org/10.1155/2013/928129)
 21. Coriat R, Alexandre J, Nicco C, Quinquis L, Benoit E, Chéreau C, Lemaréchal H, Mir O, Borderie D, Tréluyer JM, Weill B, Coste J, Goldwasser F, Batteux F (2014) Treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy by intravenous managafodipir. *J Clin Invest* 124(1):262–272
 22. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, Cacciavillani M, Lonardi S, Santos C, Cortinovis D, Cazzaniga M, Kalofonos HP (2012) Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 23(12):3116–3122
 23. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, Merkies IS, Postma TJ, Frigeni B, Bruna J, Velasco R, Argyriou AA, Kalofonos HP, Psimaras D, Ricard D, Pace A, Galiè E, Briani C, Dalla Torre C, Faber CG, Lalisang RI, Boogerd W, Brandsma D, Koeppen S, Hense J, Storey D, Kerrigan S, Schenone A, Fabbri S, Valsecchi MG, Cavaletti G, CI-PeriNomS Group (2014) Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Ann Oncol* 25(1):257–264
 24. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS, Postma TJ, Rossi E, Frigeni B, Alberti P, Bruna J, Velasco R, Argyriou AA, Kalofonos HP, Psimaras D, Ricard D, Pace A, Galiè E, Briani C, Dalla Torre C, Faber CG, Lalisang RI, Boogerd W, Brandsma D, Koeppen S, Hense J, Storey D, Kerrigan S, Schenone A, Fabbri S, Valsecchi MG, CI-PeriNomS Group (2013) The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 24(2):454–462
 25. Krøigarda T, Schrøderb HD, Qvortrupc C, Eckhoffc L, Pfeifferc P, Gaista D, Sindrupa SH (2014) Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol* 21:623–629
 26. Griffith KA, Couture DJ, Zhu S, Pandya N, Johantgen ME, Cavaletti G, Davenport JM, Tanguay LJ, Choflet A, Milliron T, Glass E, Gambill N, Renn CL, Dorsey SG (2014) Evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using current perception threshold and clinical evaluations. *Support Care Cancer* 22:1161–1169
 27. Smith AG, Howard JR, Kroll R, Ramachandran P, Hauer P, Singleton JR, McArthur J (2005) The reliability of skin biopsy with measurement of intraepidermal nerve fiber density. *J Neurol Sci* 228(1):65–69
 28. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P, Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group (2010) Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33(10):2285–2293
 29. Thaisethawatkul P, Fernandes Filho JAM, Herrmann DN (2013) Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 48(6):883–888
 30. Gibbons CH, Illigens BMW, Wang N, Freeman R (2009) Quantification of sweat gland innervation: a clinical–pathologic correlation. *Neurology* 72(17):1479–1486
 31. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, Howard J, Smith AG (2008) The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13(3):218–227
 32. Schwarz PE, Brunswick P, Calvet JH (2011) EZSCAN a new tool to detect diabetes risk. *Br J Diabetes Vasc Dis* 11(4):204–209
 33. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI (2013) Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 15(11):948–953
 34. Freedman BI, Bowden DW, Smith SC, Xu J, Divers J (2014) Relationships between electrochemical skin conductance and kidney disease in Type 2 diabetes. *J Diab Complic* 28(1):56–60
 35. Chizmadzhev YA, Indenbom AV, Kuzmin PL, Galichenko SV, Weaver JC, Potts RO (1998) electrical properties of skin at moderate voltages: contribution of appendageal macropores. *Biophys J* 74(2 Pt 1):843–856
 36. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR (2014) The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complicat* 28(4):511–516
 37. Boyette-Davis JA, Eng C, Wang XS, Cleeland CS, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Simone DA, Zhang H, Dougherty PM (2012) Subclinical peripheral neuropathy is a common finding in colorectal cancer patients prior to chemotherapy. *Clin Cancer Res* 18(11):3180–3187
 38. Antoine JC, Camdessanché JP (2007) Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 6(1):75–86
 39. Argyriou AA, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, Velasco R, Lonardi S, Cortinovis D, Cazzaniga M, Campagnolo M, Santos C, Kalofonos HP (2013) Advanced age and liability to Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: post hoc analysis of a prospective study. *Eur J Neurol* 20(5):788–794