

édito

Près d'un tiers des patients atteints de cancer souffriraient d'une neuropathie iatrogène résultant de la chirurgie, de la radiothérapie ou de la chimiothérapie.

Les neuropathies chimio-induites ont souvent un fort retentissement sur la qualité de vie des patients et leur sévérité contraint parfois les oncologues à sortir des stratégies antinéoplasiques les plus efficaces. La mise au point qui est présentée dans cette lettre de l'IUD est d'une grande actualité pour plusieurs raisons :

- les nouvelles chimiothérapies, notamment celles qui agissent sur le fuseau, demeurent de grandes pourvoyeuses de neuropathies ;
- les recherches fondamentales et cliniques visant à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques se multiplient ;
- l'identification des facteurs facilitant la survenue de ces neuropathies pourrait permettre, à terme, d'individualiser le traitement antinéoplasique chez ces patients à risque.

Pr Claude Dubray
Rédacteur en Chef

INSTITUT UPSA
DE LA DOULEUR

Un engagement de Bristol-Myers Squibb

www.institut-upsa-douleur.org



Neuropathies périphériques sensitives chimio-induites : aspects précliniques et cliniques

Dr Nicolas Authier / Inserm UMR 766, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand.
Laboratoire de Toxicologie, Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand.

Introduction

L'épidémiologie des douleurs cancéreuses est particulièrement difficile du fait de la multiplicité des mécanismes susceptibles d'intervenir dans la genèse des douleurs chez ces patients. On distingue classiquement trois catégories de douleurs : douleurs liées à la tumeur, douleurs liées aux interventions à visée diagnostique et douleurs liées aux traitements.

En dehors des toxicités aiguës, souvent transitoires et d'ordre surtout digestif, on retrouve parmi les principaux effets secondaires, entraînant l'arrêt ou le changement d'un traitement anti-cancéreux, par ordre de fréquence : les toxicités hématologiques, rénales et neurologiques [55]. Si les deux premières peuvent être maîtrisées par l'adjonction de facteurs de croissance hématopoïétique et l'hyperhydratation, la toxicité neurologique est difficilement contournable et devient, pour certains produits, dose-limitante. Le problème est d'autant plus crucial que les produits concernés sont d'utilisation ancienne avec une efficacité bien établie (cisplatine, vincristine...) [55] ou d'introduction beaucoup plus récente avec un spectre d'action qui ne cesse de s'élargir (taxanes, oxalip-

tine) [17]. En outre, les nouveaux produits arrivant sur le marché, démontrent dans les premières études un fort potentiel neurotoxique [41].

Les différences entre la barrière hémato-encéphalique et la barrière hémato-nerveuse expliquent en partie pourquoi le système nerveux périphérique semble être une cible privilégiée de la toxicité des agents anti-cancéreux. En effet, la fenestration des capillaires est supérieure au sein du système nerveux périphérique, donc plus perméable aux xénobiotiques ; par ailleurs, les corps cellulaires des neurones sensitifs situés dans les ganglions de la racine dorsale sont moins protégés que ceux des motoneurones de la moelle épinière et enfin la longueur supérieure des neurones sensitifs représente une surface d'exposition aux molécules plus importantes [12,13].

Les différentes études sur l'incidence de ce type de toxicité présentent des résultats de 10 à 100 % selon le produit concerné. L'incidence des neuropathies liées aux chimiothérapies varie selon les médicaments utilisés, leur dose par cure et leur dose cumulée. Par ailleurs, il est probable que le délai d'apparition et la sévérité de cette neuropathie soient dépendants d'autres facteurs concomitants tels qu'un diabète, un alcoolisme actif, une neuropathie

Dossier



thie paranéoplasique, une infection par le VIH ou une co-administration d'agents neurotoxiques [18]. Les associations thérapeutiques, telles que sels de platines et taxanes, ont démontré leur efficacité notamment dans le traitement des carcinomes ovariens avancés et des cancers bronchiques non à petites cellules. Cependant, on assiste également à une synergie dans la neurotoxicité avec selon les produits et les doses employées, un taux variant de 25 % à 71 % [51].

C'est ainsi que, parallèlement à une amélioration du pronostic de certaines tumeurs, on voit trop souvent apparaître lors des phases de rémission ou de guérison, une altération de la qualité de vie liée à la persistance de ces neuropathies périphériques. Celles-ci sont à l'origine de troubles sensitifs douloureux ainsi que de troubles moteurs perturbant la marche et l'équilibre [46].

Afin de mieux comprendre la physiopathologie de cette neurotoxicité, plusieurs équipes ont mis au point et validé des modèles animaux pertinents visant à reproduire au plus près la symptomatologie clinique de ces neuropathies. Ces modèles permettent une approche mécanistique plus spécifique de ces douleurs neuropathiques ainsi que l'évaluation de nouvelles thérapeutiques à visée curative ou neuroprotectrice.

Cinq grandes catégories d'agents anticancéreux sont fréquemment impliquées dans la survenue de ces effets neurotoxiques : les alcaloïdes de la pervenche avec notamment la vincristine, les sels de platine avec le cisplatine et maintenant l'oxaliplatine, les taxanes comme le paclitaxel, le bortézomib et une nouvelle génération d'anticancéreux, les épothilones.

Principales molécules concernées

La **vincristine** est une molécule ancienne possédant un large spectre d'activité dans les sarcomes et tumeurs hématologiques (leucémies et lymphomes), notamment chez l'enfant. De rares effets secondaires sur le système nerveux central, tels que des encéphalopathies fulminantes, ont été publiés. En revanche, les neuropathies périphériques sensitivo-motrices et du système nerveux autonome sont plus largement documentées [55]. Les atteintes végétatives sont fréquentes. Elles se traduisent par des manifestations digestives, urologiques et cardio-vasculaires. La neurotoxicité sensitivo-motrice de la vincristine résulte essentiellement d'une axonopathie et peut être à l'origine de

paralysies tronculaires (membres et nerfs crâniens). Les mécanismes à l'origine de cette neurotoxicité sont en partie liés aux propriétés pharmacologiques de la vincristine et notamment à son action sur la tubuline. Plusieurs études sur le rat ou la souris ont en effet montré une diminution de la densité des microtubules aussi bien dans les axones myélinisés que non myélinisés associée à une désorganisation (changement d'orientation) des microtubules axonaux. On note une prévalence de 75 % de neuropathie périphérique pour des doses cumulées de 10 mg/m² [18].

Le **paclitaxel** (Taxol®) est, comme la vincristine, un poison du fuseau bloquant la dépolymérisation des microtubules, à l'origine d'une myélinopathie et d'une axonopathie par perturbation du flux intra-axonal et atteinte des cellules de Schwann. Il présente un large spectre d'action sur des tumeurs mammaires, ovariennes, broncho-pulmonaires et digestives. On note une prévalence de plus de 50 % de neuropathies pour des doses supérieures à 250 mg/m² avec apparition des symptômes 24 à 72 heures après injection. Une seule administration peut suffire à induire des paresthésies mais le paclitaxel présente aussi une neurotoxicité dose-dépendante s'intensifiant avec la répétition des doses [18]. Postma et al. [52] montrent que la neuropathie induite par le paclitaxel est liée à la dose administrée lors de chaque cure. Ainsi, à 250-300 mg/m² toutes les patientes présentent au moins un signe de neuropathie dès le 1^{er} cycle. La neurotoxicité du paclitaxel dépend de la dose administrée par cure, de la dose cumulée, de la durée de l'intercure et de la vitesse de perfusion.

Le **cisplatine** est un sel de platine qui exerce son action cytotoxique par la formation d'adduits sur l'ADN. Il est utilisé seul ou plus fréquemment en association dans le traitement des cancers de l'ovaire, broncho-pulmonaire, de la vessie ou des testicules. Cette molécule présente par ailleurs une toxicité rénale efficacement prévenue par une hyperhydratation. Le mécanisme exact de la neurotoxicité périphérique reste encore mal compris mais il semble clairement établi que le cisplatine induit une neuronopathie primaire plutôt qu'une axonopathie. Il entraîne une diminution du transport rapide axonal et une apoptose des cellules des ganglions spinaux. Une méta-analyse de Gerritsen et al. [30] portant sur 292 patientes incluses dans deux protocoles contenant du cisplatine met en évidence une neuropathie

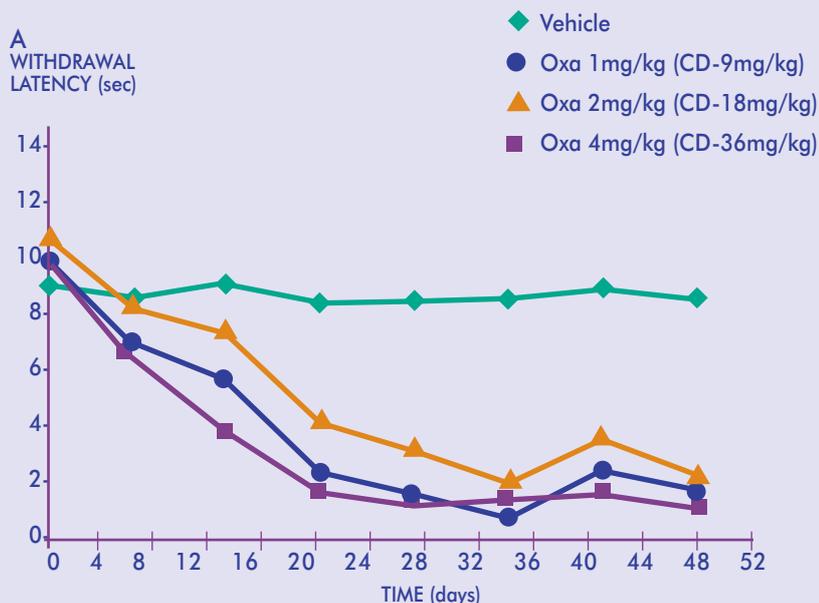
(tous grades confondus) chez 47 % d'entre elles. Enfin, une étude sur la toxicité à long terme (médiane 15 ans) après traitement par cisplatine a montré que 28 % des patients présentaient une neuropathie symptomatique et 6 % une polyneuropathie invalidante [61]. Il est à noter que la neuropathie au cisplatine peut s'aggraver après l'arrêt de traitement.

L'**oxaliplatine**, principalement indiqué dans le traitement des cancers colorectaux, induit une neurotoxicité aiguë rapide et réversible pendant ou juste après administration, caractérisée par des paresthésies et des dysesthésies. Une hypersensibilité spécifique au froid est fréquemment observée. On observe plus rarement l'instauration d'une neurotoxicité chronique à type de neuropathie périphérique sensitive avec la répétition des injections et donc dépendante de la dose cumulée (800 mg/m²), plus lentement régressive [49]. La prévalence de cette neurotoxicité est de 80 % dès la première administration, elle peut devenir chronique et parfois irréversible, chez 15 à 20 % des patients [29].

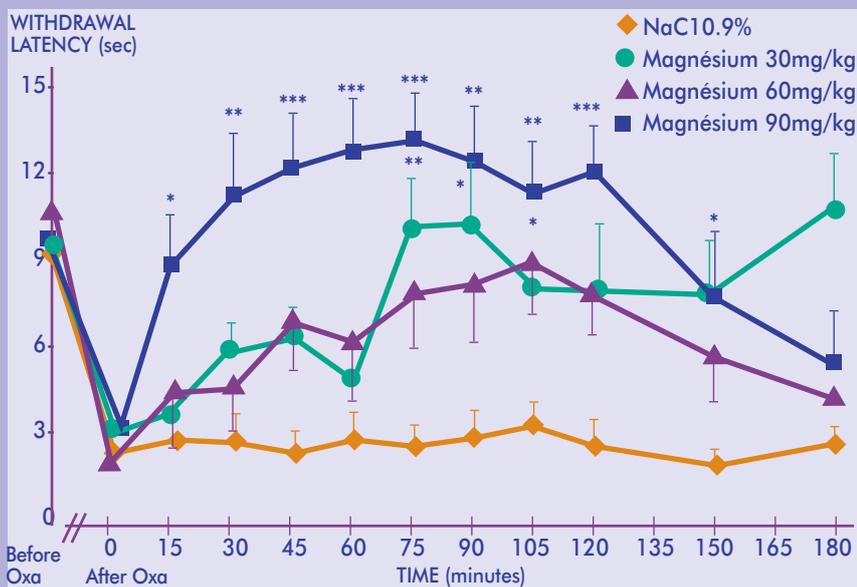
Les **épothilones**, nouveaux stabilisateurs des microtubules, sont actifs dans des cas de cancers présentant des phénomènes de « multidrug resistance », notamment au paclitaxel. Ils présentent ainsi un spectre d'activité antitumorale large [31]. De par leur mécanisme d'action proche de celui des taxanes et de la vincristine, on peut suspecter leur potentiel à induire des neuropathies périphériques. Ceci a été confirmé par Zhuang et al. [66] qui ont observé l'existence de neuropathies périphériques de grade 1 et 2 chez 43 % des patients traités par un épothilone B, l'ixabepilone. Plus récemment, pour des doses supérieures à 25 mg/m² d'ixabepilone, des neuropathies de grade 2 et 3 ont été rapportées chez 20 et 50 % des patients respectivement [25].

Le **bortézomib**, inhibiteur sélectif du protéasome, indiqué dans le traitement des myélomes multiples, est à l'origine de neuropathies périphériques chez 30 à 60 % des patients traités dont 8 à 10 % de grade 3, pour une dose cumulée de 5,2 mg/m². Ces neuropathies régressent dans environ deux tiers des cas [10]. Par ailleurs, il apparaît qu'un prétraitement par thalidomide, lui-même pourvoyeur de neuropathies via son action anti-angiogénèse et sur le NGF (30 % dont 10 % de grade 3 à 4), prédispose à une plus forte incidence de cette neurotoxicité [32].

Hypersensibilité au froid induite par l'oxaliplatine chez le rat (Ling et al, 2007a)



Action anti-nociceptive du magnésium sur l'hypersensibilité au froid induite par l'oxaliplatine chez le rat (Ling et al, 2007b)



Évaluation clinique

Malgré des processus physiopathologiques très hétérogènes, les symptômes et signes constatés sont remarquablement proches : il s'agit essentiellement de douleurs neuropathiques apparaissant dans le cadre d'une polyneuropathie sensitive distale, symétrique, pouvant se compliquer d'une atteinte motrice ou d'une atteinte du système nerveux autonome [38].

Le diagnostic différentiel de ces neuropathies iatrogènes est essentiellement représenté par les neuropathies paranéoplasiques. D'autres étiologies de neuropathies doivent être systématiquement recherchées, notamment dans le but de les identifier comme un facteur de risque facilitant l'apparition des manifestations cliniques ou aggravant leur évolution. C'est le cas des troubles nutritionnels (carences vitaminiques), du diabète, de l'alcoolisme chronique, de l'infection par le VIH, de

l'association à des médicaments eux-mêmes neurotoxiques (amiodarone, isoniazide, ddi, ddC, D4T, almitrine, disulfiram, métronidazole, colchicine...) et des antécédents de neuropathies familiales, héréditaire ou de syndrome de Guillain Barré.

La recherche d'autres facteurs de risque individuels s'est révélée moins concluante. L'âge ne semble pas être un facteur favorisant d'apparition ou de sévérité d'une neuropathie induite par paclitaxel ou cisplatine [2]. Des facteurs génétiques ont été évoqués et une voie de recherche serait l'identification de critères génotypiques permettant de définir un groupe de patients à haut risque de développer cette neurotoxicité [46]. La prise de certains médicaments, non neurotoxiques en eux-mêmes, pourrait potentialiser les effets secondaires neurologiques des chimiothérapies, par l'intermédiaire de protéines de transport de la barrière hémato-nerveuse (Multi Drug Resistance) [11].

Différentes études se sont intéressées aux aspects cliniques pour en rapporter les caractéristiques et/ou pour en détecter les signes précoces. Malheureusement, ces différents essais utilisent des paramètres de surveillance très différents, ne permettant pas de conclusion définitive [53]. La mesure quantitative des seuils de perception (vibratoire, thermique, pression) paraît plus performante et moins invasive. Du Bois et al. [22], dans une étude concernant la neurotoxicité du paclitaxel, retrouve comme signes les plus sensibles : les paresthésies, la diminution du seuil de perception aux vibrations, la discrimination entre deux points sur l'avant-bras, et la marche sur une ligne. D'après l'étude de LoMonaco et al. [44], les premiers signes de neuropathie au cisplatine sont la disparition des réflexes ostéo-tendineux et la diminution de la pallesthésie. L'oxaliplatine montre une symptomatologie particulière, puisque, en plus de la toxicité cumulative similaire à celle du cisplatine, ce produit présente une toxicité aiguë, quasi immédiate, décrite par des paresthésies des extrémités déclenchées par le froid, résolutive en quelques jours.

Les examens électrophysiologiques ne semblent pas permettre de détection plus précoce des neuropathies [21,44]. Or, Krishnan et al. [40] ont mis en évidence chez l'homme une corrélation entre la survenue d'une symptomatologie clinique de neuropathie périphérique à l'oxaliplatine et l'enregistrement de conductions électriques anormales impliquant les canaux sodiques, ils proposent alors l'utilisation de techniques d'enregistrement de l'excitabilité neuronale

comme principe de dépistage précoce d'apparition de cette neurotoxicité.

Par ailleurs, Postma [54] insiste sur l'importance de l'appréciation faite par le patient lui-même, les symptômes les plus précoces étant essentiellement subjectifs, et l'impact de ces effets sur la qualité de vie, mis en évidence par des questionnaires adéquats. Plusieurs échelles de neurotoxicité sont utilisées par les cliniciens. Cette diversité rend les comparaisons difficiles puisqu'elles ne s'appuient pas sur les mêmes critères [41,47], et n'ont pas forcément le même objectif. La majorité des essais cliniques multicentriques, voire multinationaux, se basent sur les critères de neurotoxicité sensitive du NCI-CTS (National Cancer Institute-Common Toxicity Scale), qui ont le mérite d'être simples, mais qui restent très subjectifs [53]. Récemment, Cavaletti et al [19] ont montré l'intérêt possible de l'utilisation du TNS (Total Neuropathic Score) dans l'évaluation des neuropathies chimio-induites. Ce score, corrélé à la NCI-CTS en termes de sévérité, serait plus sensible aux variations et donc plus précis pour le suivi de cette neurotoxicité.

En pratique courante, lorsque le tableau clinique et l'étiologie semblent évidents, ce qui est souvent le cas lors des neuropathies chimio-induites, les investigations complémentaires comme l'électroneuromyographie ou les batteries de tests quantitatifs (QST) restent facultatives car présentant peu d'intérêts en pratique. L'imputabilité du médicament tiendra compte de la présentation clinique, de la chronologie d'instauration et de la confrontation des données individuelles à celles de la littérature.

Approche préclinique

Le développement récent de nombreux modèles animaux visant à reproduire la symptomatologie sensitive induite par l'administration unique ou répétée d'anticancéreux réputés neurotoxiques permet la réalisation d'études pharmacologiques mais aussi mécanistiques destinées à élucider la physiopathologie de cette neurotoxicité.

Modèles VINCRISTINE

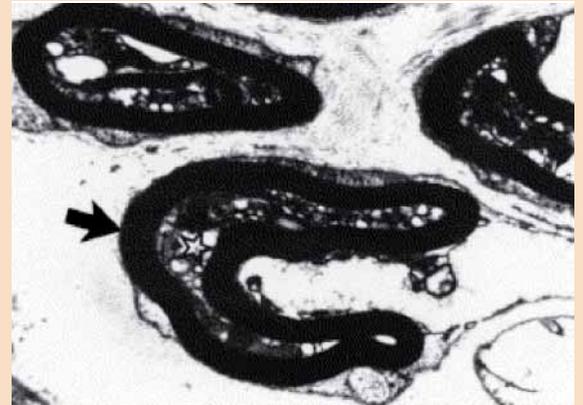
L'existence de cette neuropathie a été confirmée chez l'animal par une diminution des vitesses de conduction nerveuses et l'existence d'une dégénérescence axonale pure distale ou associée à une démyélinisation secondaire [33]. Les deux principaux modèles animaux ont révélé l'existence

d'une hyperalgésie et allodynie mécanique associées à une hyperalgésie et allodynie thermique au froid [1,8]. Cata et al. [18] ont montré une activation de gènes dans les ganglions de la racine dorsale et la corne dorsale de la moelle épinière, tous impliqués dans la synthèse de canaux ioniques, récepteurs de neuromédiateurs, facteurs de croissance, cytokines, plusieurs enzymes et éléments structuraux. Une étude récente a mis en évidence une implication de la chaîne de transport mitochondrial des électrons qui est à l'origine de la synthèse d'ATP chez le rat rendu neuropathique à la vincristine [46]. Le système L-arginine/NO/cGMP semble lui aussi impliqué dans la genèse de cette axonopathie chez la souris avec une dysfonction de la cascade L-arginine/NO/cGMP dans les cordons spinaux qui semble être à l'origine de l'hyperalgésie au chaud induite par la vincristine [37]. Enfin, une validation pharmacologique d'un modèle animal de neuropathie induite par la vincristine a montré une efficacité anti-allodynique du paracétamol, à côté des antiépileptiques et antidépresseurs tricycliques couramment utilisés [45].

Modèles PACLITAXEL

L'administration de paclitaxel chez l'animal a permis l'induction d'une axonopathie par inhibition réversible du flux antérograde axonal et blocage du transport axonal rapide. Ces phénomènes sont associés à une atteinte de la myéline résultant d'une agrégation de microtubules dans les cellules de Schwann [41]. Persohn et al. [50] ont décrit une dégénération axonale des fibres myélinisées sans pouvoir conclure à une densité accrue en microtubules, ainsi qu'à une diminution significative des vitesses de conduction nerveuse sensitive. Plusieurs auteurs ont reproduit chez le rat une partie de la symptomatologie sensitive avec une hyperalgésie et allodynie mécanique associées à une hypoalgésie au chaud [7]. Une étude a suggéré une prédisposition génétique à cette neurotoxicité via l'expression du gène du transporteur ABCB1 (MDR1) [59]. Enfin, une étude récente a pointé le rôle d'un dysfonctionnement mitochondrial intraaxonal à l'origine de cette neuropathie

Dégénérescence axonale avec respect de la gaine de myéline sur une coupe de nerf sciatique de rat traité par paclitaxel (ME, x 8700) (Authier et al, 2000)



douloureuse induite par le paclitaxel [27]. Le même auteur avait précédemment montré l'efficacité d'un bloqueur des canaux calciques type T (ethosuximide) sur l'allodynie et l'hyperalgésie mécanique induite chez le rat [26].

Modèles CISPLATINE

De nombreuses études d'électrophysiologie ont montré une diminution significative des vitesses de conduction nerveuse et des potentiels d'action sans atteinte motrice associée. Par ailleurs, il a été observé une diminution du contenu en neuropeptides tels que le CGRP ou le VIP dans les terminaisons nerveuses cutanées chez le rat [64] alors qu'une étude a objectivé une accumulation de neuropeptides dans les ganglions de la racine dorsale, faisant suspecter une altération du transport intra-axonal [14]. Un modèle animal visant à induire la symptomatologie sensitive a reproduit une hyperalgésie et allodynie mécanique ainsi qu'une hyperalgésie et allodynie au froid et une hypoalgésie au chaud [9]. Une étude sur l'angiogénèse des nerfs périphériques chez l'animal a révélé une possible implication thérapeutique de transfert du gène VEGF [39]. Tout comme pour le paclitaxel, les canaux calciques voltage dépendants semblent fortement impliqués dans la genèse de cette neuropathie toxique [63]. Oztürk et al. [48] ont mis en évidence un effet réparateur du LIF (leucémie inhibiteur facteur) sur les atteintes morphologiques et fonctionnelles induites par cette molécule chez la souris. Enfin, l'équipe de Cavaletti a récemment montré sur un modèle animal l'intérêt de l'érythropoïétine ainsi que du valproate comme neuroprotecteur dans

>>>

la neuropathie induite par le cisplatine, avec l'amélioration significative de critères électrophysiologiques et histologiques [15-16,57].

Modèles OXALIPLATINE

Un nombre croissant d'études animales s'intéressent à la neurotoxicité de cette molécule. Il a ainsi été mis en évidence après administration répétée chez le rat une diminution des vitesses de conduction nerveuse sensitive corrélée à des lésions des corps cellulaires des ganglions de la racine dorsale [34]. Deux modèles animaux, reproduisant d'une part la toxicité aiguë et d'autre part la toxicité chronique cumulative induite par l'oxaliplatine, retrouvant notamment le phénomène d'hypersensibilité au froid (allodynie) caractéristique de cette molécule ainsi qu'une allodynie mécanique, viennent d'être récemment publiés par Ling et al. [42,43]. Par ailleurs, les auteurs ont montré une efficacité antalgique sur l'allodynie au froid d'injections de magnésium ou de venlafaxine, comme cela sera évoqué dans les études cliniques. Ta et al. [62] ont mis en évidence *in vitro* la destruction des neurones des ganglions de la racine dorsale par un mécanisme d'apoptose aussi bien pour le cisplatine que l'oxaliplatine avec une formation moindre d'adduits sur l'ADN de ces neurones pour l'oxaliplatine qui semble moins neurotoxique *in vitro*. Très récem-

ment, Joseph et coll ont montré d'une part l'existence d'un effet local de l'oxaliplatine induisant un stress oxydatif via l'activation des nocicepteurs IB4(+) des ganglions de la racine dorsale, la production d'espèces réactives de l'oxygène étant connues pour leurs effets modulateurs sur les canaux ioniques, et d'autre part ont confirmé cette piste physiopathologique du stress oxydatif en montrant l'efficacité de molécules anti-oxydantes telles que l'acide alpha lipoïque et l'acétyl-L-carnitine [36]. Enfin, il semblerait que la neurotoxicité aiguë soit en partie expliquée par une canalopathie avec implication probable des canaux sodiques (TRPM8 et TRPA1), déjà connu pour leur rôle dans la genèse des douleurs neuropathiques, et pouvant expliquer le rôle potentiel de médicaments bloqueurs de ces canaux [49].

Modèle BORTEZOMIB

Une première étude chez le rat avec induction de neuropathie périphérique par administration répétée de bortezomib a été publiée récemment par l'équipe de Cavaletti [20] ; utilisant des approches électrophysiologiques et anatomopathologiques, elle montre d'une part une diminution significative des vitesses de conceptions nerveuses sensibles avec récupération complète à l'arrêt du traitement, et d'autre part des lésions de la gaine de myéline, des cellules de

Schwann, une dégénérescence axonale ainsi que des images de vacuolisations intracytoplasmiques imputables notamment à des atteintes mitochondriales et du réticulum endoplasmique.

Thérapeutique : approches curatives et préventives

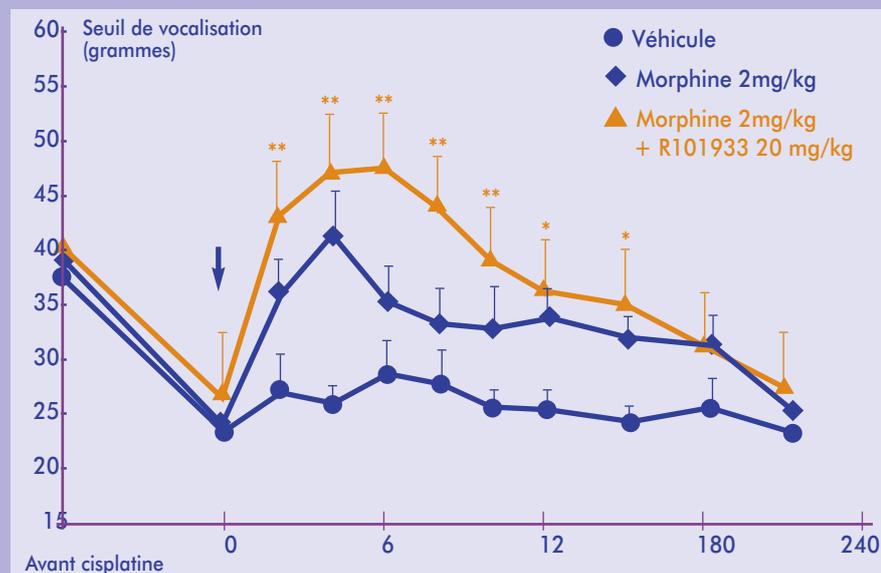
Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique des neuropathies chimio-induites, hormis la diminution ou l'arrêt de la chimiothérapie, qui fait l'objet de recommandations, cela étant lié au faible nombre d'études randomisées en double aveugle et incluant un nombre de suffisant de patients [60,65].

Concernant le paclitaxel, la gabapentine (900-1200 mg/jour) et l'amitriptyline (10-50 mg/jour) ont montré une efficacité curative dans le soulagement de la symptomatologie douloureuse, de même que la prédnisone (20 mg/jour) ; la glutamine a présenté des résultats discordants selon les études. À visée neuroprotectrice, la vitamine E (600 mg/jour), l'acétyl-L-carnitine, la glutamine ont permis une diminution significative de l'incidence des neuropathies ; en revanche l'amifostine, molécule prometteuse en pré-clinique, a montré des résultats cliniques contradictoires [4,65].

La neuropathie à l'oxaliplatine a aussi fait l'objet de plusieurs études pharmacologiques. Les essais sur la toxicité aiguë ont montré une efficacité de la prégabaline et de perfusions de calcium/magnésium. Par contre, la carbamazépine et la gabapentine se sont avérées inefficaces. Pour ce qui concerne la toxicité chronique, un effet préventif se traduisant par une diminution significative de l'incidence et de la sévérité de la neuropathie a été montré avec une perfusion associant calcium et magnésium, mais aussi lors de l'utilisation de molécules antioxydantes telles que le glutathion (1500 mg/m²/15j), la glutamine et l'acide alpha lipoïque (600 mg/sem) ainsi que des antiépileptiques comme l'oxcarbamazépine (1200 mg/jour) et le topiramate (100 mg/jour). Le xaliproden (1 mg/jour), un nouveau facteur neurotrophique, a montré une diminution de l'incidence des neuropathies de grade 3. [5,17,23,28,65]

Enfin, quelques études portant sur la neuropathie au cisplatine ont montré le possible intérêt d'anti-oxydants comme l'acétyl-L-carnitine [16] et la vitamine E [3].

Effet antinociceptif de la morphine à dose antihyperalgésique (2 mg/kg) induit par un inhibiteur de p-glycoprotéine (R101933) chez le rat rendu neuropathique par le cisplatine (Balayssac et al, 2006)



Les recommandations existantes (EFNS et IASP*) n'ont quasiment pas tenu compte des quelques études cliniques réalisées sur les neuropathies chimio-induites du fait de leurs faiblesses méthodologiques; elles ne s'appliquent donc que partiellement à ces neuropathies iatrogènes^[6,24]. Elles préconisent l'utilisation en première ligne des gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) et des antidépresseurs tricycliques.

Le seul consensus réside donc dans la modulation de la chimiothérapie, en diminuant les doses, modulant les vitesses d'administration (allonger le temps de perfusion), et la fréquence des administrations parfois jusqu'à l'arrêt même du traitement ce qui justifie les efforts nécessaires en termes de recherche translationnelle entre des modèles animaux pertinents permettant des approches mécanistiques et la réalisation d'études cliniques pour la mise au point de traitements préventifs ou curatifs.

Bibliographie

1. Aley K, Reichling DB, Levine JD. (1996) Vincristine hyperalgesia in the rat : a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neurosciences* 73:259-265
2. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A et al. (2006) Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer* 14:223-229
3. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A et al. (2006) A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy : final results. *Support Care Cancer*
4. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P et al. (2008) Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol*, 66(3):218-228.
5. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G et al. (2008) A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev*, Feb 15. (sous presse)
6. Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. (2006) *Eur J Neurol* 13(11):1153-1169.
7. Authier N, Gillet JP, Eschalier A et al. (2000). Description of a short-term Taxol-induced nociceptive neuropathy in rats. *Brain Research* 887:239-49
8. Authier N, Gillet JP, Eschalier A et al. (2003) A new animal model of vincristine-induced nociceptive peripheral neuropathy. *Neurotoxicology* 24:797-805
9. Authier N, Gillet JP, Eschalier A et al. (2003) An animal model of nociceptive peripheral neuropathy following cisplatin repeated injections. *Experimental Neurology* 1825:12-20.
10. Badros A, Golubeva O, Dalal JS et al. (2007) Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma : a single-center experience and review of the literature. *Cancer*, 110(5):1042-1048.
11. Balayssac D, Authier N, Cayre A et al. (2005) Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicology Letter* 156:319-29.
12. Balayssac D, Cayre A, Authier N et al. (2005) Patterns of P-glycoprotein activity in the nervous system during vincristine-induced neuropathy in rats. *J Peripher Nerv Syst* ;10(3):301-10.
13. Balayssac D, Cayre A, Authier N et al. (2006) Involvement of the multidrug resistance transporters in cisplatin-induced neuropathy in rats. Comparison with the chronic constriction injury model and monoarthritic rats. *Eur J Pharmacol.*;544(1-3):49-57.
14. Barajon I, Bersani M, Quartu M et al. (1996) Neuropeptides and morphological changes in cisplatin-induced dorsal root ganglion neuropathy. *Experimental neuropathy* 138:93-104
15. Bianchi R, Brines M, Lauria G et al. (2006) Protective effect of erythropoietin and its carbamylated derivative in experimental Cisplatin peripheral neurotoxicity. *Clinical Cancer Research* 12:2607-2612.
16. Bianchi R, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V et al. (2007) Cisplatin-induced peripheral neuropathy: neuroprotection by erythropoietin without affecting tumour growth. *Eur J Cancer*, 43(4):710-717.
17. Cascinu S, Catalano V, Cordella L et al. (2002) Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 20:3478-3480
18. Cata JP, Weng HR, Lee BN et al. (2006) Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Minerva Anesthesiology* 72:151-169.
19. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F et al. (2007) 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*;12(3):210-5.
20. Cavaletti G, Gilardini A, Canta A et al. (2007) Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity : a neurophysiological and pathological study in rat. *Exp Neurol*, 204:317-325.
21. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE et al. (1994) Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Annals of Neurology* 35: 304-311
22. Du Bois A, Schlaich M, Luck HJ et al. (1999) Evaluation of neurotoxicity induced by Paclitaxel second-line chemotherapy. *Support Care Cancer* 7: 354-361
23. Durand JP, Alexandre J, Guillevin L et al. (2005) Clinical activity of venlafaxine and topiramate against oxaliplatin-induced disabling permanent neuropathy. *Anticancer Drugs* 16:587591.

Conclusion

Les neuropathies chimio-induites représentent un réel problème dans la prise en charge des patients pour deux principales raisons: la première est que leur apparition et /ou leur sévérité peut contraindre à modifier les protocoles thérapeutiques qui sortent ainsi du schéma anti-tumoral optimal; la seconde est le retentissement sur la qualité de vie des malades^[54] à court, moyen et parfois long terme, chez des patients qui peuvent être considérés comme guéris de leur cancer. Par exemple, la vitesse de régression est rapide pour l'oxaliplatine, mais 40 % des neuropathies sont persistantes (surtout grade 1) à 12 mois. En revanche, la neuropathie liée au cisplatine ne disparaît complètement que dans 40 % des cas, même après plusieurs années de suivi^[51,58].

L'utilisation de nouvelles échelles diagnostiques, comme par exemple le DN4, améliorera peut être l'évaluation des thérapeutiques actuelles et à venir, destinées à prévenir ou à traiter ces neuropathies chimio-induites.

Les dysfonctionnements mitochondriaux, le stress oxydatif et la modulation de certains canaux ioniques (TREK, Cav, Nav, TRPM, TRPA) semblent être des voies de recherche intéressantes pour l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques de ces neuropathies iatrogènes.

Enfin l'étude des interactions médicamenteuses ainsi que l'évaluation de molécules modulant les mécanismes de protection de la barrière hémato-nerveuse via l'activation ou l'inhibition des p-glycoprotéines transmembranaires pourrait être une voie de recherche pour la prévention de ces neuropathies.

*EFNS : European Federation of Neurological Societies
IASP : International Association for the Study of Pain

24. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. (2007) Pharmacological management of neuropathic pain : evidence-based recommendations. *Pain*, 132(3):237-251.
25. Faivre S, Delbado C, Boige V et al. (2008) Safety of repeated administration of ixabepilone given as a 3-hour infusion every other week in combination with irinotecan in patients with advanced malignancies. *Europ J Cancer*, 44 :674-682.
26. Flatters SJL and Bennett GJ. (2004) Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy. *Pain* 109:150-161.
27. Flatters SJL and Bennett GJ. (2006) Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy : evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain* 122:245-257
28. Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Delva R et al. (2004) Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions : a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clinical Cancer Research* 15:4055-4061.
29. Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Morel A et al. (2006) Oxaliplatin neurotoxicity. *Bulletin du cancer* 93 :S17-S22.
30. Von der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW et al. (1990) Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without Cisplatin. *Cancer* 66: 1697-1702
31. Goodin S, Kane MP, Rubin EH. (2004) Epothilones : mechanisms of action and biologic activity. *Journal of Clinical Oncology* 22:2015-2025.
32. Harousseau JL. (2006) Thalidomide in multiple myeloma : past, present and future. *Futur Oncol*, 2:577-589.
33. Ja'afar FMH, Hamdan FB, Mohammed FH. (2006) Vincristine-induced neuropathy in rat : electrophysiological and histological study. *Experimental Brain Research* 173:334-345.
34. Jamieson SM, Liu J, Connor B et al. (2005) Oxaliplatin causes selective atrophy of a subpopulation of dorsal root ganglion neurons without inducing cell loss. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 56:391-399
35. Joseph EK and Levine JD. (2006) Mitochondrial electron transport in models of neuropathic and inflammatory pain. *Pain* 121:105-114.
36. Joseph EK, Chen X, Bogen O et coll. Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxydative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy.(2008) *J Pain*, 9(5):463-472.
37. Kamei J, Tamura N, Saitoh A. (2005) Possible involvement of the spinal nitric oxide/cGMP pathway in vincristine-induced painful neuropathy in mice. *Pain* 117:112-120.
38. Kannarkat G, Lasher EE, Schiff D. (2007) Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin in Neurol*, 20:719-725.
39. Kirchmair R, Walter DH, li M et al. (2005) Antiangiogenesis mediates cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Circulation* 111:2662-2670
40. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M et al. (2006) Oxaliplatin and axonal Na function in vivo. *Clinical Cancer Research* 12:4481-4484
41. Lee JJ, Swain SM. (2006) Periphera neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *Journal of Clinical Oncology* 24:1633-1642
42. Ling B, Authier N, Balayssac D et al. (2006) Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. *Pain*, 2007, 128(3) :225-234.
43. Ling B, Coudore-civiale MA, Balayssac D et al. (2007) Behavioral and immunohistological assessment of painful neuropathy induced by a single oxaliplatin injection in the rat. *Toxicology* ;234(3):176-84.
44. Lo Monaco M, Milano M, Batocchi et al. (1992) Cisplatin neuropathy: clinical course and neurophysiological findings. *Journal of Neurology* 239:199-204
45. Lynch JJ, Wade CL, Zhong CM et al. (2004) Attenuation of mechanical allodynie by clinically utilized drugs in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model. *Pain* 110:56-63
46. Ocean AJ, Vahdat LT. (2004) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 12:619-625
47. Oldenburg J, Fossa SD, Dahl AA et al. (2006) Scale for chemotherapy-induced long-term neurotoxicity : psychometrics, validation, and findings in a large sample of testicular cancer survivors. *Qual ity Life Research* 15:791-800
48. Oztürk G, Erdogan E, Anlar O et al. (2005) Effect of leukemia inhibitory factor in experimental cisplatin neuropathy in mice. *Cytokine* 29:31-41
49. Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E et al. (2006) Oxaliplatin-related neurotoxicity : How and why ? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 59:159-168
50. Persohn E, Canta A, Schoepfer S et al. (2005) Morphological and morphometric analysis of paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *European Journal of Cancer* 41:1460-1466
51. Pignata S, De Placido S, Biamonte R et al. (2006) Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial Ovarian cancer retrospective study. *BMC Cancer* 7; 6:5
52. Postma J. (1995) Paclitaxel-induced neuropathy. *Annals of Oncology* 6: 489-494
53. Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ et al. (1998) Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology* 9: 739-44
54. Postma J. (2000) Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology* 11 : 509-513
55. Quasthoff. S, Hartung HP.(2002) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Neurology* 249:9-17.
56. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S et al. (2006) Frequency, characteristics and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*, 24:3113-3120.
57. Rodriguez-Menendez V, Gilardini A, Bossi M et al. (2008) Valproate protective effects on cisplatin-induced peripheral neuropathy: an in vitro and in vivo study. *Anticancer Res*. 28:335-342.
58. Siegal T and Haim N. (1990) Cisplatin-induced peripheral neuropathy: frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes and muscle cramps. *Cancer* 66: 1117-1123
59. Sissung TM, Mross K, Steinberg SM et al. (2006) Association of ABCB1 genotype with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia. *European Journal of Cancer* (sous presse)
60. Stillman M and Cata JP. (2006) Management of chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Reports* 10:279-87
61. Strumberg D, Brugge S, Korn MW et al. (2002) Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Annals of Oncology* 13:229-236
62. Ta LE, Espeset L, Podratz J et al. (2006) Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology* (sous presse).
63. Tomaszewski A and Büsselberg D. (2006) Cisplatin modulates voltage gated channel currents of dorsal root ganglion neurons of rats. *Neurotoxicology* (sous presse)
64. Verdu E, Vilches JJ, Rodriguez FJ et al. (1999) Physiological and immunohistological characterization of cisplatin-induced neuropathy in mice. *Muscle Nerve* 22:329-340.
65. Wilkes G. (2007) Peripheral neuropathy related to chemotherapy. *Semin Oncol Nurs*, 23:162-173.
66. Zhuang SH, Agrawal M, Edgerly M et al. (2005) A phase I clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, administered intravenously on a daily schedule for 3 days. *Cancer* 103:1932-1938

Tous nos remerciements au Dr Philippe Poulain, centre anti-cancéreux, Institut Gustave Roussy, Traitement de la douleur, Villejuif, pour sa contribution.



Douleur et Congrès 2008 : participation de l'Institut UPSA de la Douleur



12^e Congrès mondial de l'IASP
Glasgow, du 17 au 22 août
www.iasp-pain.org



27^{es} journées de la Société de l'Information Psychiatrique
du 24 au 27 septembre
Grand Palais, Lille



Symposium IUD : "La douleur somatique en santé mentale. Quelles réponses ?"
26 septembre, 17h30-18h30



50^e Congrès de la SFAR
Palais des Congrès, Paris
du 24 au 27 septembre
www.sfar2008.com



3^e journée de l'hôpital Robert Ballanger : Prise en charge de la douleur chez le patient atteint d'une affection psychiatrique
2 octobre, Aulnay-sous-Bois



3^e journée du CNRD : la douleur provoquée par les soins, 10 octobre
Palais des Arts et des Congrès, Issy-les-Moulineaux,
www.cnrdr.fr



6^e journée Lorraine de soins palliatifs : les soins palliatifs en mouvement

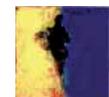
25 octobre
Théâtre Municipal,
Thionville,
csbelair@free.fr



Conférence Internationale François Boureau : Douleur et Santé Mentale : de l'hypoalgésie à l'hyperalgésie
20 novembre 14h-15h30



8^e Congrès de la SFETD,
19-22 novembre,
Strasbourg.
www.sfetd-douleur.org,



3^e Congrès de la Douleur en Santé Mentale
Paris, 10 décembre



21^e Congrès de la SFR
CNIT, Paris La Défense
14-17 décembre
www.rhumatologie.asso.fr

L'Appel d'Offres est destiné à financer des contrats de recherche clinique ou fondamentale dans le domaine de la douleur pour deux ans. Pour la période 2008/2009, six subventions ont été allouées par l'Institut UPSA de la Douleur pour un montant global de 150 000 euros sur deux ans.

En recherche fondamentale

Responsable scientifique : Patrick Delmas

Le canal Nav1.9: nouvelle cible thérapeutique dans le traitement des douleurs neuropathiques chimio-induites et des douleurs chroniques d'origine inflammatoire

Responsable scientifique : Cyril Goudet

Récepteurs métabotropiques du glutamate et douleur

Responsable scientifique : Michel Hamon

Douleurs neuropathiques causées par la ligature du nerf sciatique ou du nerf infraorbitaire chez la souris. Quelles modulations via les récepteurs 5-HT_{1a}, 5-HT₇ et opioïdes?

En recherche clinique

Responsable scientifique : Nadine Attal

Étude en IRM fonctionnelle des mécanismes d'action des stimulations électriques médullaires à visée antalgique.

Responsable scientifique : Françoise Radat

Rôle du cortex orbitofrontal dans l'addiction des patients souffrant de migraine transformée en Céphalées par Abus Médicamenteux.

Responsable scientifique : Serge Perrot

L'inné et l'acquis dans le développement des douleurs chroniques. Comparaison de l'influence des facteurs de risque environnementaux, psychologiques, hormonaux et génétiques dans le développement d'une douleur chronique: analyse prospective des douleurs des patientes traitées par anti-aromatases pour cancer du sein.

Obtenir un dossier pour 2009/2010

Comme chaque année depuis 1995, l'Institut UPSA de la Douleur soutiendra la recherche en finançant des contrats de recherche cliniques ou fondamentaux dans le domaine de la douleur en France par un Appel d'Offres d'un montant total maximum de 30 000 euros sur 2 ans (15 000 euros/an) pour les années 2009/2010. Le dossier pour postuler à cet Appel d'Offres est en ligne sur le site Internet de l'IUD.

Toutes les infos sur les Appels d'Offres
www.institut-upsa-douleur.org



Je désire recevoir gratuitement **La Lettre de l'Institut UPSA de la Douleur**

Nom : ----- Prénom : ----- Titre : -----

Établissement : ----- Service : -----

Adresse professionnelle : -----

E-mail : ----- Tél : -----

À renvoyer à l'Institut UPSA de la Douleur: 3 rue Joseph Monier, BP325, 92506 Rueil-Malmaison Cedex
Les informations ci-dessus sont nécessaires pour votre abonnement. Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée par la loi du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des informations vous concernant auprès du directeur de l'Institut UPSA de la Douleur.

INSTITUT UPSA
DE LA DOULEUR

Un engagement de Bristol-Myers Squibb

www.institut-upsa-douleur.org

Directeur de la Publication : Dr Éric Boccard

Rédacteur en Chef : Claude Dubray

Coordonnateur/Rédacteur Adjoint : Françoise Beroud

Comité de Rédaction : Nadine Attal, Françoise Beroud, Jean-Marie Besson, Eric Boccard, Bernard Calvino, Alain Eschaliér, Dominique Fletcher, Ivan Krakowski, Bernard Laurent, Yves Lazorthes, Nadine Memran, Eric Serra, Richard Trèves, Jacques Wrobel

Conception-réalisation : A CONSEIL Paris - Tél. : 01 42 40 23 00
N° ISSN: 1279-5933 - Dépôt légal: 3^e trim. 2008

Institut UPSA de la Douleur : Association loi 1901 à but non lucratif,

3 rue Joseph Monier - BP325 - 92506 Rueil-Malmaison Cedex.

Tél. : 01 58 83 89 94 - Fax: 01 58 83 89 01

Email: institut.upsa@bms.com

Site Internet : www.institut-upsa-douleur.org