

Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement
le 29 avril 2022

Par **Flavien Bessaguet**

Né le 16 Décembre 1991 à Limoges

EFFETS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES SUR DIFFERENTS MODELES MURINS DE NEUROPATHIES PERIPHERIQUES INDUITES PAR LA CHIMIOThERAPIE

Thèse dirigée par Dr Claire DEMIOT

Examineurs :

Pr Alexis DESMOULIÈRE.....Président du jury
Dr Claire DEMIOT.....Directrice de thèse/Juge
Dr Aurore DANIGO.....Juge
Dr Hichem BOUCHENAKI.....Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement
le 29 avril 2022

Par **Flavien Bessaguet**

Né le 16 Décembre 1991 à Limoges

**EFFETS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES SUR DIFFERENTS
MODELES MURINS DE NEUROPATHIES PERIPHERIQUES INDUITES
PAR LA CHIMIOThERAPIE**

Thèse dirigée par Dr Claire DEMIOT

Examineurs :

Pr Alexis DESMOULIÈRE.....Président du jury
Dr Claire DEMIOT.....Directrice de thèse/Juge
Dr Aurore DANIGO.....Juge
Dr Hichem BOUCHENAKI.....Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

Au moment de clôturer mes études pharmaceutiques, je voudrais sincèrement remercier toutes les personnes qui ont de près ou de loin contribué à la participation de ce travail.

Je remercie tout particulièrement le professeur **Franck Sturtz**, en tant que directeur du laboratoire, de m'avoir une nouvelle fois accueilli au sein de votre structure, de m'avoir suivi tout au long de ces années de reprise d'études et m'avoir si bien conseillé pour mon avenir. Veuillez trouver ici ma plus profonde reconnaissance.

Je souhaite remercier tout particulièrement le professeur **Alexis Desmoulière**, en tant que co-directeur du laboratoire et président de ce jury de thèse d'exercice, de m'avoir si bien conseillé pour mon avenir et aidé pour l'obtention de mon poste de maître de conférences. Veuillez trouver ici ma plus profonde reconnaissance.

J'adresse mes sincères remerciements à ma directrice de thèse, le docteur **Claire Demiot**, pour m'avoir encadré (de nouveau) et de m'avoir aidé à obtenir mon nouveau statut. Merci pour ta confiance en moi. Trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Je voudrais ensuite remercier sincèrement **Aurore**, en tant que juge de ce jury et pour tout le travail que tu fournis au laboratoire. Je te remercie également de ta bonne humeur et ton humour qui motivent les collègues au quotidien. Je te souhaite le meilleur pour la suite tu le mérites. Bon courage !!!

Je remercie ensuite **Hichem**, en tant que juge de ce travail et en tant que futur confrère, pour ton humour, ta gentillesse inépuisable et ton aide précieuse dans l'obtention de mon nouveau poste. Derrière toutes les averses se trouvent une éclaircie...Je te souhaite le meilleur dans tout ce que tu entreprendras par la suite. Prends soin de toi. Vivement les marchés de Noël Alsaciens et la route des kebabs Angevins !!!

Je souhaite ensuite remercier l'industrie pharmaceutique **CSL Behring**, pour nous avoir gracieusement fournis les immunoglobulines humaines et de nous avoir aidés financièrement dans la réalisation de ce projet. Je tiens à remercier particulièrement **Aurélié Michot**, pour sa coordination et son soutien apporté à ce travail.

Je souhaite remercier l'ensemble des enseignants de la Faculté de Pharmacie et particulièrement le Professeur **Bertrand Courtioux** en tant que doyen et le docteur **David Léger**, en tant que vice-doyen, pour ta gentillesse et pour ton aide précieuse dans l'obtention de la passerelle. J'espère que nous pourrons un jour nous retrouver de nouveau sur un terrain de football...

Je voudrais remercier également tous les membres des services hospitaliers où j'ai réalisé mon externat. J'ai énormément appris auprès de vous. Je remercie tout particulièrement le professeur **Laurent Magy**, pour votre sympathie et votre accueil au sein du service de Neurologie et pour m'avoir permis de participer à vos consultations, le docteur **Mathilde Duchesne** et le docteur **Karine Durand** pour leur sympathie et leur accueil au sein du service d'anatomo-pathologie, le professeur **Jean Feuillard**, pour son accueil dans le service d'hématologie biologique. Je voudrais remercier plus particulièrement **Laurence**, pour

ton humour dévastateur, ta grande gentillesse et ton aide quand j'étais perdu dans le service de Neurologie et **Fanny**, pour ta sympathie et ton aide toujours précieuse, je te souhaite le meilleur pour l'avenir.

Je voudrais remercier toute l'équipe de recherche UR 20218 NEURIT (EA6309 à jamais pour moi) pour l'ambiance au quotidien inégalable. Ne changez rien s'il vous plaît !!! Je remercie le professeur **Frédéric Favreau**, pour ta sympathie, ton engagement au laboratoire et pour ton aide précieuse au moment de préparer mon concours, **Pierre-Antoine « PAF »**, pour ta sympathie et ton dévouement dans la recherche, chère confrère je te souhaite le meilleur dans cette nouvelle aventure de MCU-PH, le docteur **Anne-Sophie Lia**, pour ta sympathie et ton aide pour mon concours, le docteur **Sylvie Bourthoumieu**, pour ta gentillesse et nos longues discussions, **les post-doctorants Amandine et Mohamed**, pour votre sympathie et votre dévouement dans l'équipe, **Paco**, pour ton humour et nos échanges sportifs le midi ou pendant les « réunions d'équipe annexes », je te souhaite le meilleur dans cette nouvelle vie de père puissance 2, **Angélique**, pour ton aide toujours précieuse et nos délires, je te souhaite le meilleur dans cette nouvelle maison pleine de trésors à découvrir, **Laetitia**, pour ton humour et les réunions du vendredi, la porte à Angers sera toujours ouverte en cas de « duathlon » ou d'« aquathlon », **les doctorants avec Mohamad « Momo ou gamin »**, pour ta joie de vivre et ton humeur toujours festive, bon courage pour cette thèse **Simon « Dr Frachet »**, pour ta gentillesse et nos discussions médicales au café le matin, bon courage pour cette fin de thèse et ta futur carrière médicale, **Ioanna, Nesrine, Camille, Amandine, Zeina**, pour votre gentillesse et votre dévouement dans la recherche sans compter vos heures. Bon courage à vous tous pour votre fin de thèse et je vous souhaite le meilleur dans votre future carrière !!!

Je remercie bien évidemment les étudiants de la **promotion « salix »** d'avoir si facilement et gentiment intégré « le papi » à leur communauté. J'aurais beaucoup appris à vos côtés. Je remercie tout particulièrement **Roland**, mon partenaire de passerelle et récent collègue, pour ta sympathie, ta joie de vivre et ton aide précieuse dans le processus de qualifications. L'aventure commence pour toi aussi, je te souhaite le meilleur, **Louis**, pour ta gentillesse et ton humour (j'attends toujours la conversation avec ton père sur Zidane), je te souhaite le meilleur et peut être à l'avenir dans ta propre officine, **Emma « la gaucho »**, pour ton esprit ouvert (souvent révolutionnaire) et ton humour. La révolution est pour bientôt ne t'inquiète pas...Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta carrière. Je remercie tout particulièrement **Rémy**, sans toi mes études n'auraient pas eu la même saveur. Les fameux « pourquoi tu es venu ce matin ? », nos discussions interminables sportives et nos balles échangées sur le central de Bosmie vont me manquer. Je te souhaite le meilleur tant professionnellement que personnellement. Tu le mérites !!! Je te garde une place au Kopa pour la saison à venir...

Au cours de l'existence, des choses changent et d'autres restent intactes. Mes amis, ce soir est de nouveau un grand soir. Je vous remercie tous d'être toujours là à mes côtés. Je remercie tout particulièrement **Francois « tintin »**, pour ton humour trop souvent mal compris, ta gentillesse et nos discussions sur le monde, ne change rien tu es parfait comme ça, **Fabrice « pastisboy »**, pour ta gentillesse, ton humilité et ta rigueur pour organiser des soirées ou des vacances sur lesquelles il est obligatoire de compter (pas toujours facile avec les autres...), je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie professionnelle, **Geoffrey « foie gras »**, pour ton organisation et ton sens de l'orientation...non je plaisante, pour ton humour, ta sympathie et nos discussions sur le monde et le fonctionnement de notre société, trop souvent à

contretemps mais c'est pour ça qu'on t'apprécie aussi je suppose, **Sébastien « grand Camon »**, pour ta gentillesse sans faille, ta simplicité, et ton entrée dans la section fortnite, je te souhaite le meilleur mon ami, **Mathieu « nanard »**, pour ton humour, ta simplicité, nos discussions et ton sens incommensurable de la fête, on arrivera un jour à organiser un week end à Angers c'est promis...

Je souhaite ensuite remercier sincèrement et particulièrement tous les membres de ma famille pour leur soutien et leur dévouement dans mes choix de parcours. Je vous aime. Je remercie mes grands-mères **Ernestine et Colette**, pour votre gentillesse et votre éternel soutien dans tout ce que j'ai entrepris, mes parents **Sylvie et Jacques**, pour votre soutien moral et financier tout au long de mes études. Je vous remercie une nouvelle fois pour votre éducation et vos sacrifices pour que je puisse faire des études. C'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Merci beaucoup, **Nico « mon beauf »**, pour ton humour et ta gentillesse, tes excès aux réveillons et lors des repas de façon générale, je te souhaite une belle réussite dans ton choix de reprise d'études je sais ce que c'est, il faut s'accrocher mais tu vas y arriver. Courage !!!, **ma sœur Laura**, pour ton soutien tout au long de ma vie, je n'ai pas toujours été le meilleur frère, c'est en grandissant que l'on comprend ses erreurs. Je te souhaite le meilleur dans tous tes projets, fait d'une vie simple et loin du stress. Prends soin de toi tu en as besoin.

Federica, « fede », « **petite** », les dernières années ont été particulièrement difficiles. J'ai eu peur pour toi mais tu as toujours fait face avec une force incroyable. Tu ne peux pas imaginer à quel point je t'admire pour ça... Merci d'avoir accepté mes soirées de révisions avant les partiels, les moments de doutes au moment de postuler au concours et cette nouvelle vie au presbytère et maintenant au duplex. Je te remercie aussi et surtout pour ton humour (pas toujours en fait), ta gentillesse, ton intelligence, nos délires, tous ces moments passés ensemble aux terrasses des cafés (parfois trop arrosés) et nos nombreux voyages et tout simplement pour ce bonheur que tu me donnes au quotidien. Je te souhaite le meilleur et je te soutiendrai toujours pour tout ce que tu feras, tu le mérites tellement !!!

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché
CCL2 : Chemokine ligand 2
CCR2: Chemokine receptor type 2
CDR : Régions déterminant la complémentarité
CMT : Charcot Marie Tooth
CS : Cellule de Schwann
EFNS : European Federation of Neurological Societies
ENMG : Electroneuromyographie
FcγR : Récepteur gamma-Fc
FNIE : Fibres nerveuses intraépidermiques
GRD : Ganglion rachidien dorsal
IASP : International association for the study of pain
IL-6 : Interleukine 6
IL-1β : Interleukine 1β
NeuPSIG : Neuropathic pain special interest group
NPF : Neuropathie des petites fibres
NPIC : Neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie
NPIV : Neuropathie périphérique induite par la vincristine
NPIP : Neuropathie induite par le paclitaxel
NPIO : Neuropathie induite par l'oxaliplatine
OXP : Oxaliplatine
PGP9.5 : Protein gene product 9.5
PTX : Paclitaxel
ROS : Substances réactives de l'oxygène
SFETD : Société française d'étude et de traitements de la douleur
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
TNF-α : Tumor necrosis factor-α
TRPA1 : Transient receptor potential ankyrin type 1
TRPV1 : Transient receptor potential vanilloids type 1
UCHL-1 : Ubiquitin C-terminal hydrolase-1
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VCR : Vincristine

Table des matières

Introduction	17
1.1. Le système nerveux.....	17
1.1.1. Architecture du nerf périphérique.....	19
1.1.2. Les neurones.....	20
1.1.3. Fibres amyéliniques et fibres myélinisées.....	21
1.1.3.1. Fibres amyéliniques	21
1.1.3.2. Fibres myélinisées	22
1.2. Le système nerveux sensitif.....	23
1.2.1. Le système proprioceptif.....	23
1.2.2. Le système sensitif somatique non douloureux	24
1.2.3. La douleur	25
1.2.3.1. Définition.....	25
1.2.3.2. Classification de la douleur	26
1.2.3.3. Les voies de la douleur	27
1.2.3.4. Les petites fibres A δ et C	27
1.3. Les neuropathies périphériques	29
1.3.1. Symptomatologie clinique d'une neuropathie périphérique.....	29
1.3.2. Les neuropathies des petites fibres	30
1.3.2.1. Généralités.....	30
1.3.2.2. Diagnostic.....	31
1.4. Les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie	33
1.4.1. Neuropathie périphérique induite par la vincristine (NPIV).....	33
1.4.2. Neuropathie induite par le paclitaxel (NPIP)	34
1.4.3. Neuropathie induite par l'oxaliplatine (NPIO)	35
1.5. Prise en charge des douleurs neuropathiques	36
1.6. Les immunoglobulines humaines (Igh).....	39
1.6.1. Généralités.....	39
1.6.2. Effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs des Igh.....	41
Objectifs des travaux de thèse	43
Matériels et Méthodes	44
3.1. Animaux.....	44
3.2. Préparation des chimiothérapies et des Immunoglobulines humaines	44
3.2.1. Vincristine.....	44
3.2.2. Paclitaxel.....	44
3.2.3. Oxaliplatine.....	44
3.2.4. Immunoglobulines humaines	44
3.3. Chronologies des expérimentations	45
3.3.1. Protocole 1 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie périphérique induite par la vincristine	45
3.3.2. Protocole 1bis : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie périphérique induite par la vincristine	45
3.3.3. Protocole 2 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie périphérique induite par le paclitaxel	46
3.3.4. Protocole 3 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine.....	46

3.4. Tests d'évaluation de la sensibilité <i>in vivo</i>	47
3.4.1. Test des filaments du von Frey.....	47
3.4.2. Test de la plaque froide	48
3.5. Analyse statistique	48
Résultats	49
4.1. Protocole 1 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie induite par la vincristine.....	49
4.1.1. Les Immunoglobulines humaines ou la vincristine n'affectent pas la prise de poids des souris.....	49
4.1.2. Les Immunoglobulines humaines améliorent la sensibilité tactile des souris.....	50
4.2. Protocole 1bis : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie induite par la vincristine.....	51
4.2.1. Les Immunoglobulines humaines ou la vincristine n'affectent pas la prise de poids des souris.....	51
4.2.2. Les Immunoglobulines humaines préviennent l'allodynie tactile induite par la vincristine	52
4.3. Protocole 2 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie induite par le paclitaxel.....	53
4.3.1. Les Immunoglobulines humaines ou le paclitaxel n'affectent pas la prise de poids des souris.....	53
4.3.2. Les Immunoglobulines humaines accélèrent la récupération fonctionnelle des souris traitées par le paclitaxel	54
4.4. Protocole 3 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie induite par l'oxaliplatine	55
4.4.1. Les Immunoglobulines humaines ou l'oxaliplatine n'affectent pas la prise de poids des souris.....	55
4.4.2. Les Immunoglobulines humaines préviennent le développement de l'allodynie mécanique induite par l'oxaliplatine	56
4.4.3. Les Immunoglobulines humaines préviennent le développement de l'hyperalgésie au froid induite par l'oxaliplatine	57
Discussion.....	58
Conclusion et perspectives.....	61
Références bibliographiques	62
Annexes	68
Serment De Galien.....	70

Table des illustrations

Figure 1 Organisation anatomique du système nerveux	17
Figure 2 Classification fonctionnelle du système nerveux.....	18
Figure 3 Organisation anatomique et fonctionnelle du système nerveux périphérique somatique.....	18
Figure 4 Structure d'un nerf périphérique	19
Figure 5 Structure de base d'un neurone	20
Figure 6 Organisation structurale d'une fibre amyélinique	21
Figure 7 Organisation structurale d'une fibre myélinisée	22
Figure 8 Les différentes modalités du système nerveux sensitif	23
Figure 9 Innervation cutanée	25
Figure 10 Voie spinothalamique de la douleur	27
Figure 11 Classification morphologique et anatomique des neuropathies périphériques	29
Figure 12 Immunomarquage PGP9.5 sur une coupe de peau de souris.....	32
Figure 13 Schéma représentatif d'une immunoglobuline G	40
Figure 14 Représentation schématique de la chronologie du protocole 1	45
Figure 15 Représentation schématique de la chronologie du protocole 1bis	45
Figure 16 Représentation schématique de la chronologie du protocole 2	46
Figure 17 Représentation schématique de la chronologie du protocole 3.....	46
Figure 18 Photo du dispositif d'évaluation de la sensibilité tactile des souris	47
Figure 19 Photo du dispositif d'évaluation de la sensibilité thermique au froid.....	48
Figure 20 Effets des Igh et de la VCR sur la prise de poids des souris... ..	49
Figure 21 Effets des Immunoglobulines humaines (1 g/kg/6j) sur l'allodynie mécanique induite par la vincristine.	50
Figure 22 Effets des Igh et de la VCR sur la prise de poids des souris... ..	51
Figure 23 Effets des Immunoglobulines humaines (0,5 g/kg/3j) sur l'allodynie mécanique induite par la vincristine.....	52
Figure 24 Effets des Igh et du PTX sur la prise de poids des souris.	53
Figure 25 Effets des Immunoglobulines humaines (0,5 g/kg/3j) sur l'allodynie mécanique induite par le paclitaxel.....	54
Figure 26 Effets des Igh et de l'OXP sur la prise de poids des souris.....	55
Figure 27 Effets des Immunoglobulines humaines (0,5 g/kg/3j) sur l'allodynie mécanique induite par l'oxaliplatine.. ..	56
Figure 28 Effets des Immunoglobulines humaines (0,5 g/kg/3j) sur l'hyperalgésie au froid induite par l'oxaliplatine., ..	57

Table des tableaux

Tableau 1 Caractéristiques du système proprioceptif	24
Tableau 2 Caractéristiques du système sensitif somatique non douloureux	24
Tableau 3 Caractéristiques des petites fibres A δ et C véhiculant la douleur	28
Tableau 4 Principales étiologies des douleurs neuropathiques.....	33
Tableau 5 Recommandations de traitements des douleurs neuropathiques	38

Introduction

1.1. Le système nerveux

Le système nerveux est composé du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP). Le SNC comprend l'encéphale et la moelle spinale. Le SNP regroupe les nerfs et ganglions crâniens et spinaux situés en dehors de la cavité crânienne et du canal rachidien (Figure 1). Le SNP permet la régulation des fonctions des tissus de l'organisme comme les organes internes, les muscles squelettiques, les vaisseaux sanguins ou encore la peau.

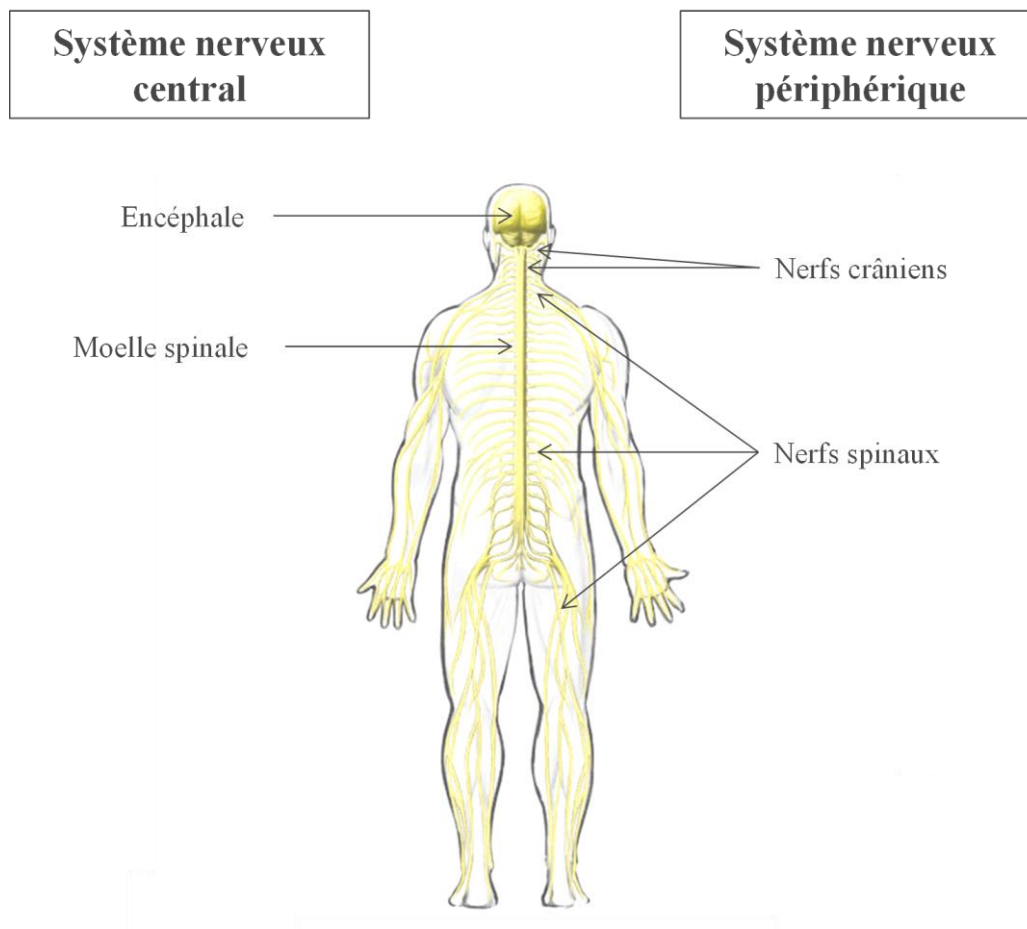


Figure 1 Organisation anatomique du système nerveux

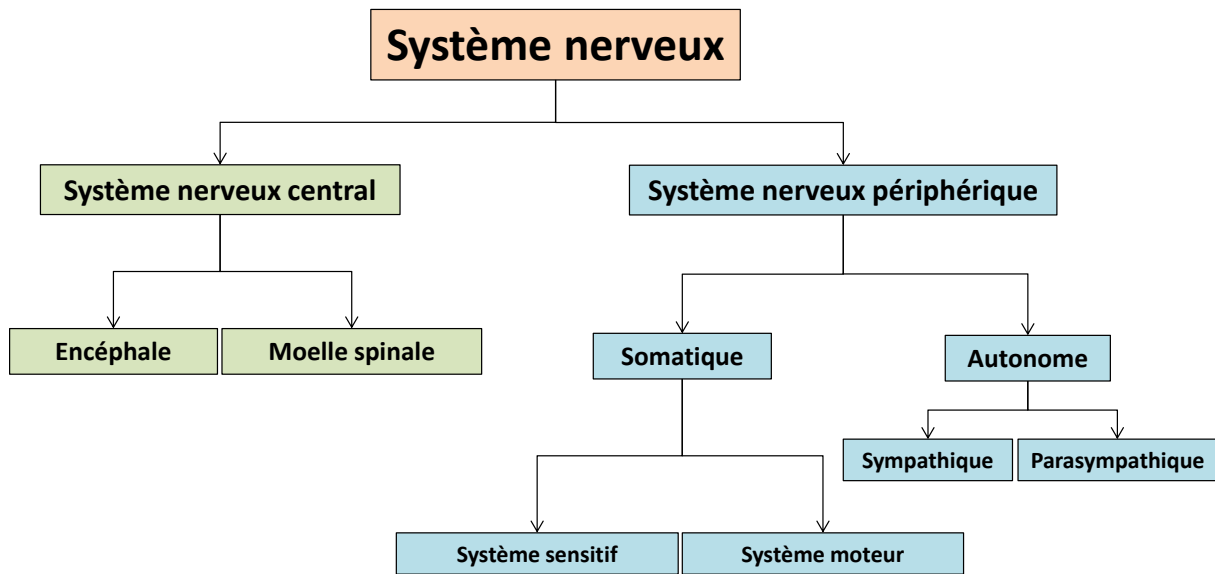


Figure 2 Classification fonctionnelle du système nerveux

Le SNP est composé d'un système nerveux autonome subdivisé en système nerveux parasympathique et sympathique et un système nerveux somatique comprenant les systèmes nerveux moteur et sensitif (ou somesthésique) (Figure 2).

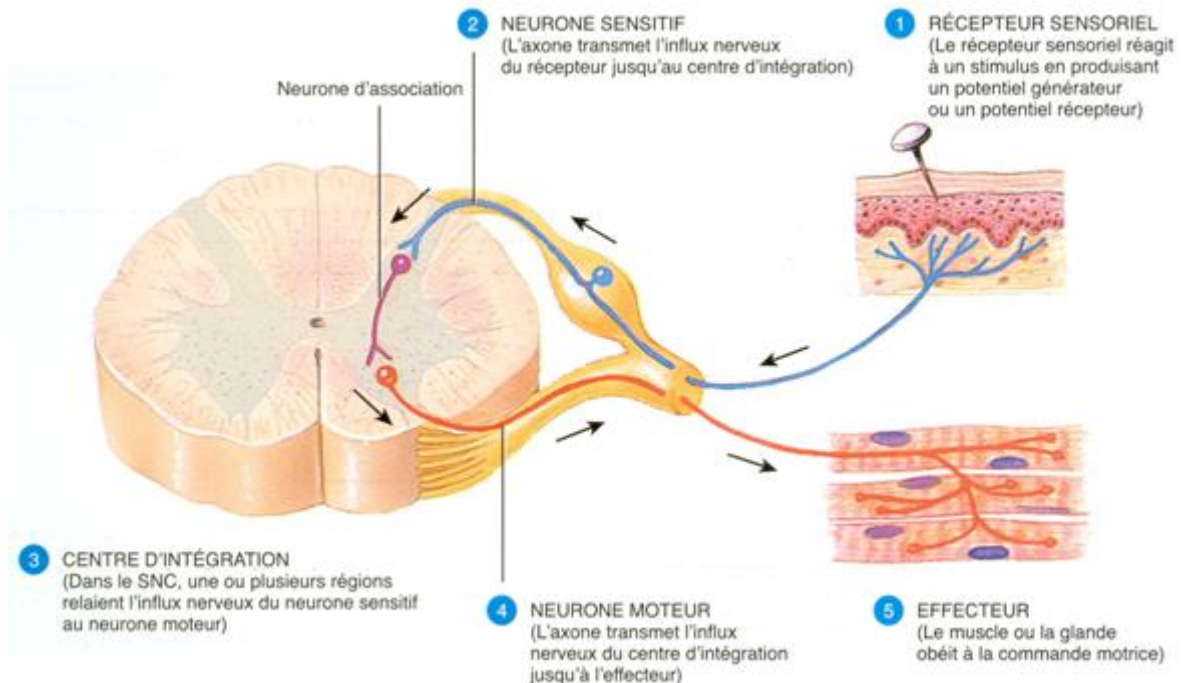


Figure 3 Organisation anatomique et fonctionnelle du système nerveux périphérique somatique (1)

Le système nerveux somatique comprend un contingent moteur et un contingent sensitif. Les nerfs spinaux regroupent généralement des faisceaux de fibres dont les influx sont orientés soit de la périphérie vers le SNC (fibres afférentes) soit du SNC vers la périphérie (fibres efférentes). Les fibres afférentes représentent essentiellement les neurones sensitifs qui transmettent les informations douloureuses, tactiles et chimiques au SNC en passant par la racine dorsale de la moelle spinale. Les corps cellulaires de ces neurones sont situés dans les ganglions rachidiens dorsaux (GRD). Les fibres efférentes correspondent principalement au système moteur avec des motoneurones dont les corps cellulaires sont situés dans la corne ventrale de la moelle spinale. Ces motoneurones innervent les fibres musculaires squelettiques via la plaque motrice. Une communication existe également entre ces deux systèmes par l'intermédiaire d'interneurones situés dans la moelle spinale (Figure 3) (1).

1.1.1. Architecture du nerf périphérique

Un nerf périphérique se compose de plusieurs types cellulaires organisés selon une architecture très particulière. Le nerf est constitué de fibres nerveuses composées d'un axone, prolongements cytoplasmiques du corps cellulaire du neurone, et de cellules de Schwann (CS), cellule gliale principale du SNP participant à la myélinisation des axones. Une fibre nerveuse est entourée de l'endonèvre. Les fibres se regroupent sous forme de fascicules entourés du périnèvre. L'épinèvre recouvre l'ensemble des fascicules et des vaisseaux sanguins présents dans le nerf spinal. Ces 3 membranes fibreuses sont à l'origine de la cohésion, la résistance et l'élasticité du nerf périphérique (Figure 4) (1).

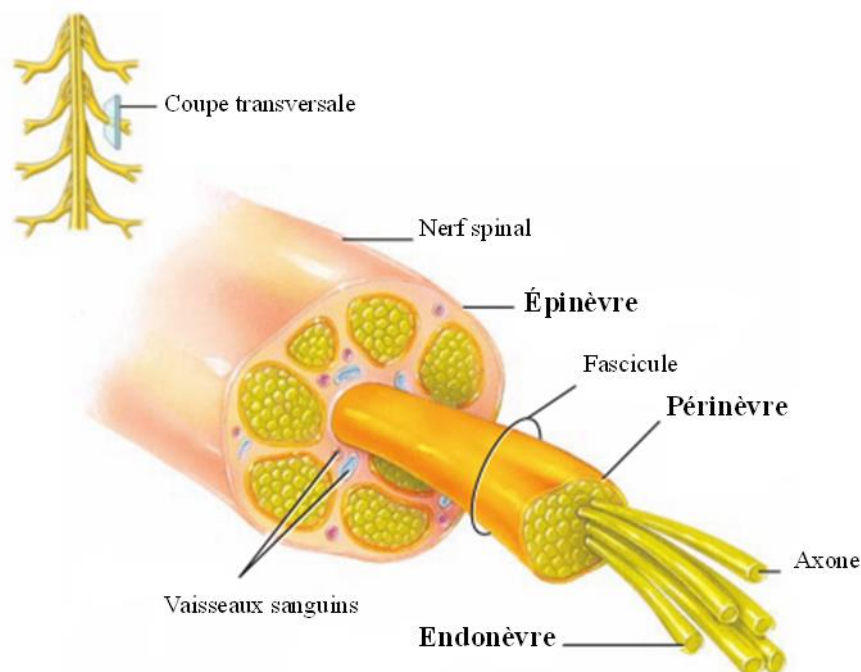


Figure 4 Structure d'un nerf périphérique (adapté de (1))

1.1.2. Les neurones

Le neurone est la cellule fondamentale du système nerveux et présente une organisation particulière.

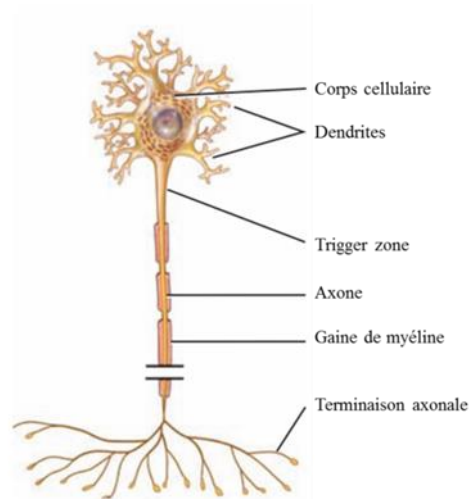


Figure 5 Structure de base d'un neurone (adapté de (2))

D'un point de vue anatomique, on distingue 3 structures principales dans un neurone :

-le corps cellulaire ou soma contient le noyau cellulaire et l'information génétique. Il est entouré d'une membrane appelé le neurolemme. La synthèse et la maturation des protéines se fait au niveau du réticulum endoplasmique granuleux (REG) et de l'appareil de Golgi. Par ailleurs, de nombreuses mitochondries sont retrouvées dans le corps cellulaire afin de garantir un apport d'énergie optimal. Les mitochondries peuvent être acheminées vers l'axone et les dendrites par un système de transport spécifique. Des agrégats de REG sont également retrouvés spécifiquement au niveau des dendrites et sont appelés corps de Nissl (Figure 5).

-les dendrites permettent de capter les stimuli de l'environnement et de les transmettre au corps cellulaire. Le nombre de dendrites des neurones est très variable en fonction du neurone. L'ensemble des dendrites est appelé « arbre dendritique » qui est souvent qualifié de dichotomique, c'est-à-dire par subdivisions successives deux à deux. Une grande plasticité est observée dans cette région du neurone qui dépend de la fréquence et de la quantité de stimulations reçues. La présence de ribosomes témoigne d'une activité locale de traduction et de synthèse de protéines (Figure 5).

-l'axone est en relation avec ses cellules effectrices par l'intermédiaire de ses terminaisons présynaptiques au niveau desquelles les neurotransmetteurs sont libérés dans la fente synaptique pour transmettre l'information vers les organes cibles. L'information est véhiculée par l'axone sous forme de potentiels d'action générés au niveau de la « trigger zone » ou zone gâchette. La propagation de ces potentiels d'action est accélérée par la présence d'une gaine de myéline. Le potentiel d'action se définit par sa rapidité (1 ms), son caractère transitoire et répond au mécanisme du « tout ou rien ». Chaque potentiel d'action généré par un axone a essentiellement la même taille et la même forme de signal. Cette caractéristique du « tout ou rien » permet au potentiel d'action d'être transmis tout au long de

l'axone à un autre sans aucune réduction d'amplitude. Certains axones peuvent dépasser 1 mètre de longueur, tandis que d'autres ne vont mesurer qu'un millimètre. Les axones les plus longs du corps humain sont ceux présents dans le nerf sciatique puisqu'ils partent de la base de la moelle spinale et se terminent au niveau du gros orteil de chaque pied. Le diamètre des axones est également variable (Figure 5) (2).

1.1.3. Fibres amyéliniques et fibres myélinisées

1.1.3.1. Fibres amyéliniques

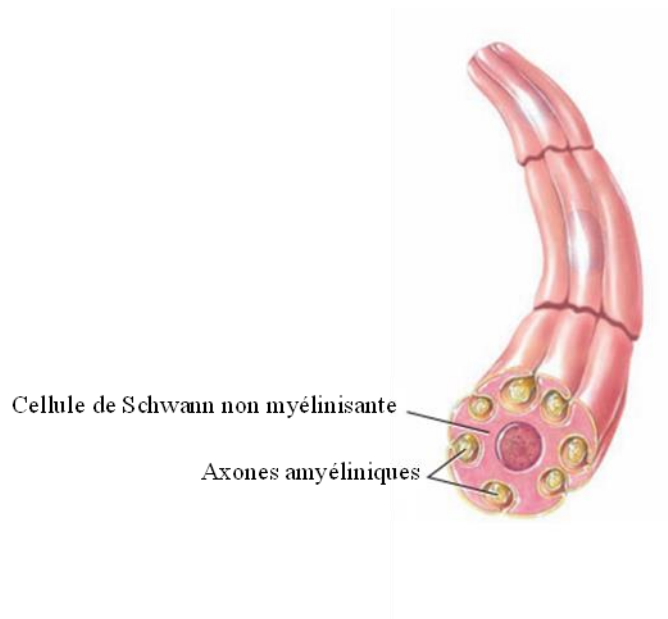


Figure 6 Organisation structurale d'une fibre amyélinique (adapté de (2))

Les fibres amyéliniques représentent environ 75% des afférences cutanées. L'innervation autonome est en grande majorité constituée de fibres amyéliniques. Par définition, une fibre amyélinique est constituée de plusieurs axones de petit diamètre (0,15 - 2,0 μm) engainés par une CS non myélinisante, formant un faisceau de Remak (Figure 6). Au cours du développement, le cytoplasme de la CS s'invagine autour de l'axone amyélinique. Les extrémités des invaginations de cytoplasme schwannien se rapprochent pour former le mésaxone, constitué d'une double couche de membrane plasmique de 15 à 20 nm. Un espace, dit périaxonal se forme entre l'axone et les membranes schwanniennes. Cette formation permet le passage des ions pour la propagation du potentiel d'action. Dans les fibres amyéliniques, l'influx est continu (non saltatoire) et la vitesse de conduction maximale est de 15 m/s (3).

1.1.3.2. Fibres myélinisées

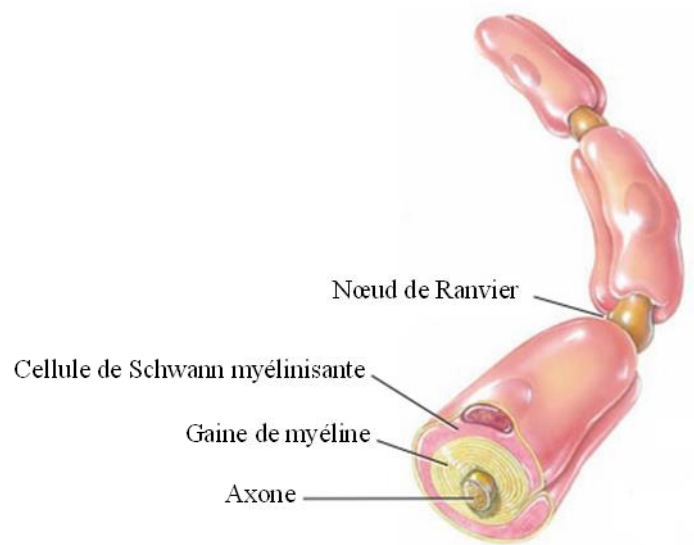


Figure 7 Organisation structurale d'une fibre myélinisée (adapté de (2))

La myélinisation des fibres concerne les fibres dont le diamètre est supérieur à 1 μm . L'axone sécrète alors un fort taux de neurégulines stimulant les CS myélinisantes. Celles-ci s'enroulent entièrement autour de l'axone par synthèse de grandes quantités de membrane plasmique. Lors de l'établissement de la gaine de myéline, le cytoplasme de la CS est d'abord présent puis les membranes s'accolent et le cytoplasme disparaît pour former la myéline dite compacte. La myéline a pour caractéristique principale d'être un isolant électrique. L'influx se propage donc par mouvement ionique entre chaque CS au niveau d'une région spécifique appelée nœud de Ranvier (Figure 7). Ce mode de propagation est dit saltatoire et permet une conduction très rapide comparativement aux fibres amyéliniques (jusqu'à 120 m/s). L'épaisseur de la myéline est proportionnelle au diamètre de la fibre myélinisée. La membrane des CS contient une grande variété de protéines et de lipides nécessaire à son bon fonctionnement et son maintien (3).

1.2. Le système nerveux sensitif

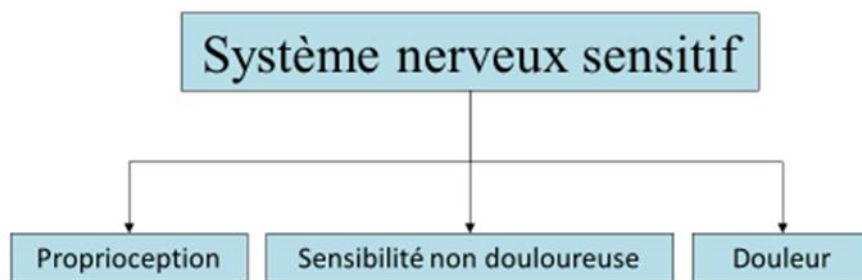


Figure 8 Les différentes modalités du système nerveux sensitif

Le système sensitif ou somesthésique fait partie du système sensoriel (incluant également la vue, l'ouïe, l'odorat et le goût). Il est constitué de fibres nerveuses afférentes dont les terminaisons périphériques se ramifient dans la peau, les muscles et l'ensemble des organes périphériques. Les corps cellulaires des neurones sensitifs se situent soit dans les ganglions trigéminaux présents sur le trajet des nerfs crâniens (pour la sensibilité de la tête) soit dans les GRD sur la racine sensitive dorsale des nerfs spinaux (pour la sensibilité du corps) présents le long du tronc cérébral et de la moelle spinale. La transduction des stimuli est effectuée par des récepteurs spécialisés exprimés par les terminaisons nerveuses périphériques. Ils permettent à l'organisme de détecter une large gamme de sensations comme la position des membres dans l'espace (proprioception), la sensibilité somatique non douloureuse (pression, vibration, température) et la douleur (Figure 8) (4).

1.2.1. Le système proprioceptif

Le système proprioceptif est présent dans les muscles, les tendons et les articulations et permet de situer le système musculo-squelettique dans l'espace. Grâce aux propriocepteurs (récepteurs de la proprioception), l'organisme est renseigné en permanence sur la position spatiale des membres. Les propriocepteurs comprennent principalement les fuseaux neuromusculaires, les organes tendineux de golgi et les récepteurs articulaires. Ils permettent une discrimination précise de tous les stimuli mécaniques. Les fuseaux neuromusculaires sont innervés par les fibres de type Ia et les fibres de type II tandis que les organes tendineux de Golgi sont innervés par des fibres de type Ib. Ces fibres représentent des axones de grand diamètre (13-20 μm) fortement myélinisés et à conduction rapide (80-120 m/s) (Tableau 1) (4).

Tableau 1 Caractéristiques du système proprioceptif

Fonction sensorielle	Type de récepteur	Catégorie de fibre	Diamètre de l'axone	Myélinisation	Vitesse de conduction
Proprioception	Fuseau neuromusculaire, organe tendineux de Golgi, récepteurs articulaires	Ia, Ib, II	13-20 μm	+++	80-120 m/s

1.2.2. Le système sensitif somatique non douloureux

Ce système permet la captation des stimuli mécaniques non douloureux au niveau cutané. Des mécanorécepteurs spécialisés pour chaque type de stimulation sont présents dans la peau. Ils sont tous innervés par des fibres $A\beta$, de diamètre inférieur à celui des fibres proprioceptives (9 à 12 μm) et à conduction plus lente (35 à 75 m/s) (Tableau 2) (4).

Tableau 2 Caractéristiques du système sensitif somatique non douloureux

Fonction sensorielle	Type de récepteur	Catégorie de fibre	Diamètre de l'axone	Myélinisation	Vitesse de conduction
Toucher	Corpuscule de Merkel, Meissner, Pacini et Ruffini	$A\beta$	9-12 μm	++	35-75 m/s

Ci-dessous sont présentés les 4 mécanorécepteurs les plus couramment observés dans la peau (Figure 9) (4):

-les corpuscules de Meissner (Figure 9A) constituent 40 % des terminaisons des fibres véhiculant la sensibilité mécanique de la main. Ces structures se retrouvent au sommet des papilles dermiques. Anatomiquement, les corpuscules de Meissner sont formés d'une capsule conjonctive englobant des lamelles issues de CS permettant la perception des déformations de la peau.

-les disques de Merkel (Figure 9B) représentent environ 25 % des fibres innervant la paume de la main. Ce sont des complexes neurite-cellule situés juste sous la jonction dermo-épidermique. Ces structures permettent une résolution spatiale de 0,5 mm, la plus élevée de toutes les fibres afférentes et sont particulièrement impliquées dans le renseignement des formes et des textures des objets (tact fin).

-les corpuscules de Pacini (Figure 9D) sont plus rares au niveau cutané (10-15 % de l'innervation de la main) et sont situés dans le derme profond. Ils sont composés d'une capsule de membranes disposées en couches concentriques autour de l'extrémité d'une fibre afférente unique et sont particulièrement sensibles aux vibrations.

-les corpuscules de Ruffini (Figure 9E) comptent pour 20 % des récepteurs de la main chez l'homme. Structure moins bien connue, allongée, en forme de fuseau, ces récepteurs encapsulés sont situés dans la profondeur de la peau mais également dans les ligaments et les tendons. Ils sont donc particulièrement sensibles aux étirements et participent à la localisation précise de la peau dans l'espace par analogie aux propriocepteurs dans le système musculaire squelettique.

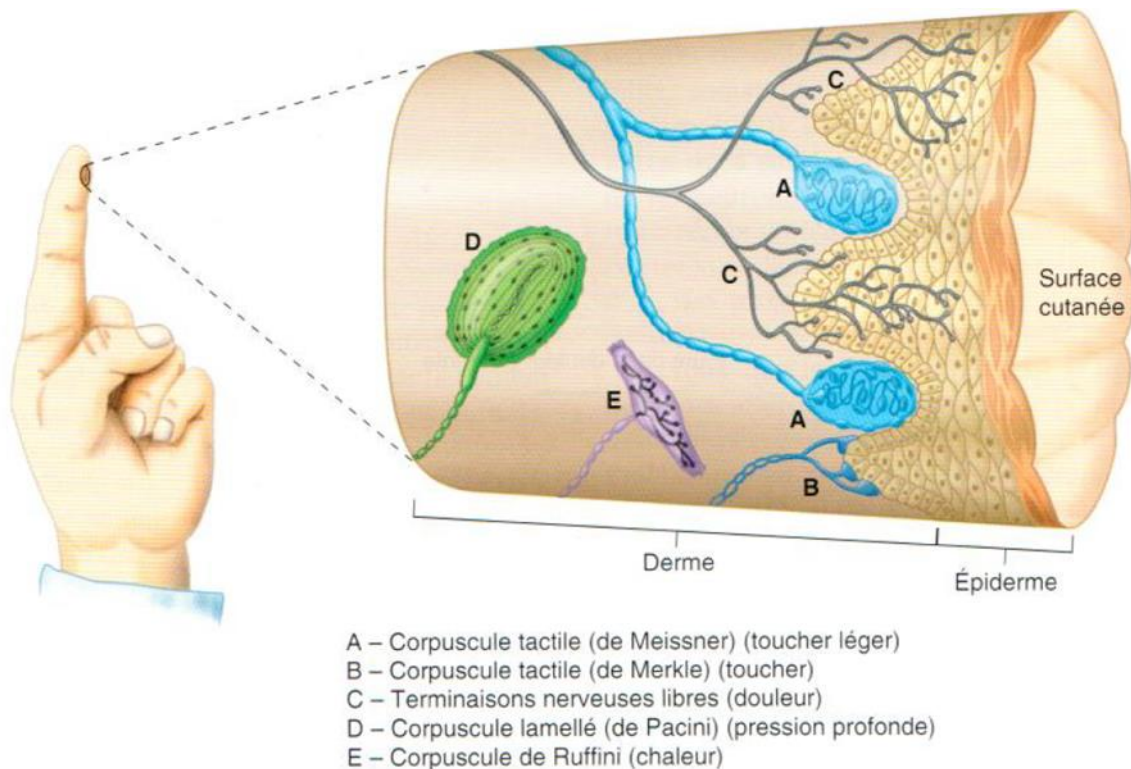


Figure 9 Innervation cutanée (4)

Le système sensitif somatique non douloureux permet donc de véhiculer les informations sensibles de type vibrations, déformations ou picotements par exemple. Un autre système sensitif détecte les stimuli douloureux par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses libres des fibres sensibles A δ et C (Figure 9C) (4).

1.2.3. La douleur

1.2.3.1. Définition

D'après l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ». La nociception est un concept assez large incluant l'ensemble des processus d'intégration des stimuli douloureux. Il s'agit donc d'une modification de l'activité neuronale en réponse à un stimulus physique ou psychique douloureux. L'intégration du message nociceptif par le SNC permet d'induire une réponse comportementale et physiologique indispensable à la survie.

1.2.3.2. Classification de la douleur

La douleur peut être définie selon deux critères : la durée des symptômes et leur mécanisme d'origine. La durée d'une douleur permet une classification de type douleur aiguë ou douleur chronique. D'un point de vue clinique, la douleur chronique est définie comme ayant une durée supérieure à 6 mois. La douleur peut résulter de deux mécanismes principaux d'origines distinctes. Elle peut être nociceptive et due à l'excitation des nocicepteurs (récepteurs de la douleur) par un stimulus potentiellement délétère pour l'organisme, ou neuropathique et liée à un dysfonctionnement du système nerveux périphérique et/ou central.

La douleur nociceptive regroupe la douleur cutanée (brûlures, coupures, traumatismes), la douleur des tissus profonds (tendons, muscles, articulation) et la douleur viscérale (organes internes). Ce type de douleur met en jeu les voies neurophysiologiques de la douleur. À la suite d'une lésion périphérique, un excès d'influx douloureux est transmis par le système nociceptif intact. Ces stimuli peuvent être d'ordre thermique, mécanique ou chimique (« soupe inflammatoire »). La soupe inflammatoire est constituée de toutes les substances proinflammatoires relarguées par un tissu endommagé (prostaglandines, histamine, cytokines...). Ces éléments stimulent les nocicepteurs de façon exacerbée. Ce processus peut entraîner initialement une hyperexcitabilité périphérique (sensibilisation périphérique) puis une sensibilisation centrale à l'origine d'une douleur chronique inflammatoire. Les douleurs chroniques inflammatoires les plus fréquentes sont la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

La douleur neuropathique fait suite à une lésion ou une inflammation d'éléments du SNP ou SNC. La symptomatologie est généralement de type paresthésies (sensation de fourmillement, d'engourdissement), dysesthésies douloureuses, hyperalgésie (surévaluation d'un stimulus normalement douloureux) ou allodynie (douleur ressentie pour un stimulus normalement indolore). Les origines peuvent être traumatiques (hernie discale), toxiques (toxine, chimiothérapie) ou liées à une autre pathologie sous-jacente (diabète, sclérose en plaque). Malgré la réparation des tissus endommagés, la douleur neuropathique perdure et devient chronique et pathologique. Le patient présente alors une réelle souffrance invalidante pouvant aller jusqu'à des épisodes dépressifs majeurs.

Qu'elle soit d'origine neuropathique ou inflammatoire, la douleur chronique résulte de la stimulation exacerbée du système nociceptif mettant en jeu un réseau neuronal spécifique (2).

1.2.3.3. Les voies de la douleur

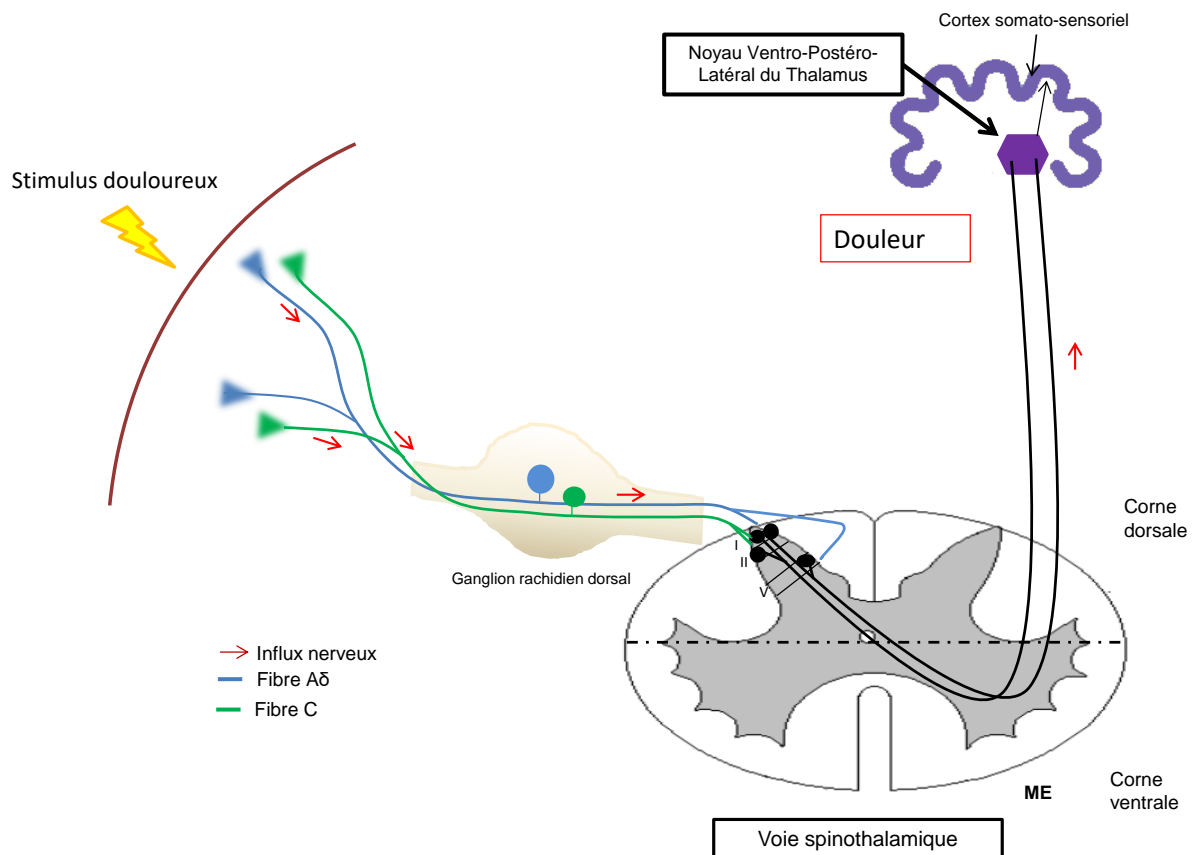


Figure 10 Voie spinothalamique de la douleur

La voie principale de la douleur est la voie spinothalamique, aussi appelée antérolatérale. Les fibres nociceptives, dont les corps cellulaires sont présents au niveau des GRD, envoient des prolongements et pénètrent dans la moelle spinale par la racine dorsale. A leur arrivée dans la corne dorsale, les fibres bifurquent en une branche ascendante et une branche descendante contribuant à former le faisceau dorsolatéral de Lissauer. Au sein de la corne dorsale, les fibres A δ innervent les couches I et V de Rexed et les fibres C innervent les couches I et II. Les neurones de deuxième ordre croisent la ligne médiane et remontent vers le tronc cérébral et le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus puis le cortex somato-sensoriel (5) (Figure 10). Les informations concernant la localisation et l'identification du stimulus douloureux (nature et intensité) sont attribuées à ces projections somato-sensorielles. Les fibres des noyaux médians projettent dans le lobe frontal et le système limbique. Ces deux dernières cibles sont tenues responsables de la composante émotionnelle de la douleur (2).

1.2.3.4. Les petites fibres A δ et C

Les petites fibres A δ et C, en exprimant des nocicepteurs au niveau de leurs terminaisons nerveuses libres dans l'épiderme et le derme, détectent les stimuli douloureux en périphérie et transmettent l'information douloureuse au niveau du SNC. La peau est l'organe le plus riche en fibres C et A δ (200/cm²). Les petites fibres A δ et C sont des fibres à haut seuil d'activation permettant la détection des stimuli nociceptifs. Ces fibres sont donc capables de discriminer

un stimulus douloureux d'un stimulus indolore. Les nocicepteurs des terminaisons libres des fibres A δ et C sont classés en fonction des stimuli douloureux qu'ils détectent (mécanique, thermique, chimique), leur vitesse de conduction et leur seuil d'activation.

Les fibres A δ sont faiblement myélinisées, de petit calibre (1-5 μ m) et à conduction lente (5-30 m/s) (Tableau 3). Elles représentent 10 % des afférences cutanées et innervent le derme et l'épiderme. Ces fibres transmettent les informations qui concernent la douleur thermique et mécanique aiguë, localisée, à type de pique brève et précise, appelée épicritique. L'évaluation de l'intensité et de la topographie du stimulus par cette voie est très précise.

Les fibres C amyéliniques sont les fibres les plus fines (0,2-1,5 μ m) et à conduction très lente (0,5-2 m/s) (Tableau 3). Les fibres C représentent 70 % des afférences nociceptives cutanées. Les fibres C véhiculent les informations liées à la douleur et la sensibilité thermique grâce à des récepteurs polymodaux à haut seuil d'activation situés dans l'épiderme mais également les muqueuses, les vaisseaux, les articulations ou encore les muscles. Ces récepteurs sont sélectifs pour les stimuli intenses mécaniques, thermiques (chaud et froid) et chimiques. La perception douloureuse provoquée par l'activation de ces fibres est retardée, mal localisée, diffuse, désignée sous le nom de douleur lente, tardive ou diffuse. Les fibres C composent également les principales fibres du système nerveux autonome.

Tableau 3 Caractéristiques des petites fibres A δ et C véhiculant la douleur

Fonction sensorielle	Type de récepteur	Catégorie de fibre	Diamètre de l'axone	Myélinisation	Vitesse de conduction
Douleur, Température	Terminaisons nerveuses libres	A δ	1-5 μ m	+	5-30 m/s
Douleur, Température, Prurit	Terminaisons nerveuses libres	C	0,2-1,5 μ m	-	0,5-2 m/s

Au niveau physiologique, il existe des nocicepteurs mécaniques, thermiques ou polymodaux mais la majorité des nocicepteurs sont polymodaux. Néanmoins, des fibres A δ et C purement mécanosensibles ou thermosensibles peuvent être retrouvées. Environ la moitié des fibres A δ sont mécanosensibles et 30 % répondent à la fois aux stimuli mécaniques et thermiques. Concernant les fibres C, environ 20 % sont activées exclusivement par des stimuli d'ordre thermiques. Les fibres C spécialisées dans la détection d'un stimulus douloureux présentent des seuils d'activation plus bas que les fibres C polymodales et leur stimulation n'induit pas toujours la perception d'une douleur (6). Une autre classe de fibres C appelée nocicepteur « silencieux » ou « dormant » a la particularité d'être insensible aux stimuli de haute intensité. Ces nocicepteurs retrouvent une activité normale en réponse aux médiateurs chimiques libérés par les tissus et les fibres nociceptives voisines en cas de lésion. Cette classe est retrouvée dans les processus d'extension de la douleur au-delà de la zone lésée.

1.3. Les neuropathies périphériques

Par définition, une neuropathie périphérique correspond à une atteinte des structures du SNP (corps cellulaires, axones, myéline) et touche entre 8,6 et 31,2 % de la population générale pour des tranches d'âge respectives de 40-69 ans et plus de 70 ans non diabétiques (7). Ces neuropathies peuvent avoir une origine héréditaire (maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)) ou acquise (diabète, traumatisme, chimiothérapie) (8). Une classification clinique a été développée, basée sur le nombre de nerf périphérique et sur la structure neuronale atteinte. Ainsi, une mononeuropathie représente une atteinte d'un seul nerf, une mononeuropathie multiple correspond à une atteinte d'un ou plusieurs troncs nerveux et une polyneuropathie affecte l'ensemble des nerfs de façon diffuse. Certaines formes affectent particulièrement les troncs nerveux sur toute leur longueur (polyradiculonévrite). Les neuropathies représentent une atteinte des neurones moteurs (neuropathies motrices) et/ou sensitifs (neuropathies sensitives) (Figure 11).

Selon l'étiologie, les neuropathies sont dites axonales (dégénérescence de l'axone) ou démyélinisantes (destruction de la myéline). De ce fait, les termes axonopathies et myélinopathies sont largement employés. Les neuropathies sont généralement longues dépendantes avec une atteinte en premier lieu des extrémités des membres aussi nommée « en gants et chaussettes ». La durée d'installation des symptômes permet de définir si la neuropathie est aiguë (inférieur à 1 mois), subaiguë (de 1 à 6 mois) ou chronique (supérieure à 6 mois). Enfin, la neuropathie peut être définie selon le type de fibres atteintes : fibres motrices, grosses fibres sensitives, petites fibres sensitives et/ou fibres autonomiques (9).

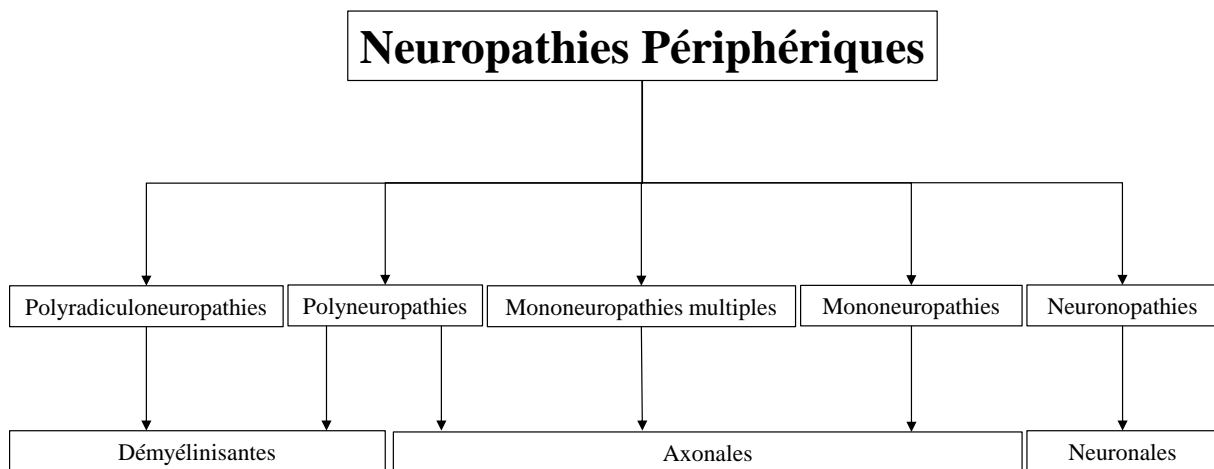


Figure 11 Classification morphologique et anatomique des neuropathies périphériques

1.3.1. Symptomatologie clinique d'une neuropathie périphérique

L'anamnèse est indispensable dans le cas d'une neuropathie. Elle permet de recueillir les antécédents familiaux du patient, de rechercher des pathologies associées et éventuellement d'orienter le diagnostic étiologique (neuropathie héréditaire ou acquise). La chronologie et les modalités d'apparition des symptômes, leur évolution, la distribution des signes cliniques, le type de fibres atteintes sont autant d'éléments permettant de poser un diagnostic précis.

La sémiologie clinique peut être sensitive ou motrice avec des symptômes dits « positifs », induits par la génération anormale d'activité par les fibres nerveuses et des signes dits « négatifs » liés à la perte de fonction :

-les symptômes sensitifs positifs regroupent les paresthésies (picotement, fourmillement), les dysesthésies (intolérance au toucher), les troubles sensitifs subjectifs distaux (engourdissements) ou des douleurs (froid, brûlure, décharge électrique). Les douleurs sont fréquemment rencontrées et sont appelées douleurs neuropathiques (origine neuronale). Elles peuvent être permanentes et/ou paroxystiques avec une recrudescence des symptômes souvent pendant la nuit. Un questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques a été développé connu sous le nom de DN4. Il est basé sur les caractéristiques de la douleur, ses symptômes accompagnateurs et les signes d'examen (hyperalgésie tactile et thermique). Ce questionnaire est composé de 10 items notés sur 1 point chacun. Le score maximal possible est donc de 10 points. Si le patient obtient au moins 4/10, le test est positif pour la présence d'une douleur neuropathique (Annexe 1).

-les symptômes sensitifs négatifs englobent la perte de la sensibilité douloureuse (hypoesthésie), l'ataxie sensitive ou trouble de l'équilibre (particulièrement dans l'obscurité) et les tremblements (surtout dans les membres supérieurs).

-les symptômes moteurs positifs représentent les crampes (survenue brutale) et les fasciculations (myokimie).

-les symptômes moteurs négatifs regroupent les faiblesses musculaires (difficultés pour marcher) et l'amyotrophie.

De plus, des atteintes du système nerveux végétatif ont déjà été rapportées lors de neuropathies dysautonomiques associées à des troubles du système immunitaire.

1.3.2. Les neuropathies des petites fibres

1.3.2.1. Généralités

Les neuropathies des petites fibres (NPFs) ou douleurs neuropathiques sont une catégorie de neuropathies périphériques. La prévalence de ces douleurs est estimée entre 6,9 et 10 % de la population générale (10). Cette pathologie correspond à une atteinte fonctionnelle ou morphologique des fibres sensitives A δ et C. Les fibres véhiculant la sensibilité tactile et thermique ainsi que les fibres autonomes peuvent également être touchées. En général, l'exploration électroneuromyographique (ENMG) se révèle normale puisque ces NPFs n'affectent pas les grosses fibres myélinisées. Cliniquement, des paresthésies douloureuses distales sont observées (sensation de pied brûlants, fourmillements...) qui peuvent être accompagnées d'hypoalgésie uniquement thermique et de réflexe ostéo-tendineux normaux. Les allodynies sont souvent présentes et doivent être systématiquement recherchées. La douleur est généralement majorée la nuit et peut s'associer à des signes de dysautonomie à des degrés divers.

1.3.2.2. Diagnostic

Les patients atteints de NPFs présentent une grande variété de symptômes. Il est donc important d'utiliser plusieurs techniques d'explorations pour poser le bon diagnostic. Après l'examen clinique basé sur le DN4, des explorations électrophysiologiques, la biopsie de peau et l'investigation du système nerveux autonome peuvent être réalisées. Le recours à l'électrophysiologie est très intéressant puisque cette technique est peu invasive pour le patient. En revanche, les explorations « conventionnelles » telles que l'ENMG sont généralement normales puisqu'elles étudient le fonctionnement des grosses fibres somatiques myélinisées A α et A β , les intensités de stimulation étant trop faibles pour activer les petites fibres A δ et C véhiculant la douleur. Néanmoins, il existe quelques techniques électrophysiologiques adaptées pour étudier ces douleurs : le Quantitative Thermal Testing (QTT ou « Thermostest »), les potentiels évoqués laser (PEL) et le Sudoscan.

Le QTT permet de mesurer le seuil de douleur du patient grâce à une thermode qui envoie des stimuli thermiques au niveau cutané. Le patient arrête l'expérience dès qu'il ressent une douleur par une pression sur un bouton indiquant son seuil douloureux. Ce test montre une forte corrélation avec la densité des fibres nerveuses intraépidermiques (FNIEs) dans la peau. Cette corrélation est par exemple retrouvée dans les neuropathies induites par des chimiothérapies anti-cancéreuses comme l'oxaliplatine ou le docetaxel (11).

Pour mesurer les PEL, un faisceau laser est envoyé sur différents territoires cutanés. Plusieurs stimulations sont nécessaires pour obtenir un potentiel exploitable. D'après les guidelines de l'European Federation of Neurological Societies (EFNS), le PEL est l'outil le plus adapté pour mettre en évidence des dysfonctions des fibres A δ et la biopsie cutanée est la plus adaptée pour détecter une neuropathie des petites fibres (12). Néanmoins, la latence et l'amplitude du PEL sont en relation avec la densité de FNIEs chez les patients atteints de NPF (13).

Le Sudoscan est une technique innovante d'apparition récente, non invasive, permettant d'évaluer la fonction des glandes sudoripares chez l'Homme (14). La fonction des glandes sudoripares étant principalement sous le contrôle de fibres C du système nerveux autonome, en cas de NPF, une modification de la fonction sudomotrice est enregistrée. L'analyse est basée sur la détection des ions chlorures provenant de la transpiration des glandes sudoripares en mesurant les conductances au niveau des mains et des pieds du patient. Pour détecter les ions chlorures, un champ électrique de faible voltage (< 4 V) est appliqué afin de favoriser la sécrétion de sueur. Si la conductance est supérieure à 60 μ S, le patient ne présente pas de troubles de la fonction des petites fibres. Si la conductance est inférieure à 40 μ S, le sujet présente un déficit avec un fort risque de développement de neuropathie. Cette technologie a montré son intérêt dans le diagnostic de neuropathie diabétique et semble être en corrélation avec une autre technique de diagnostic basée sur un comptage direct des FNIEs par immunomarquage dans la peau (15,16).

Le calcul de la densité de FNIEs dans l'épiderme peut également être proposé afin d'affiner le diagnostic. L'intérêt principal de cette technique est que l'examen clinique du patient peut être corrélé aux nombres de terminaisons nerveuses sensibles A δ et C libres situées dans l'épiderme. La visualisation des FNIEs est basée sur la présence d'une protéine ubiquitaire du système nerveux : la protein gene product 9.5 (PGP9.5) aussi appelée ubiquitin C-terminal hydrolase-1 (UCHL-1). D'une taille de 24 kDa, elle est présente dans le cytoplasme des neurones et a une fonction enzymatique d'hydrolyse des protéines ubiquitylées chez les vertébrés. L'utilisation d'anticorps dirigés spécifiquement contre cette protéine permet de visualiser les FNIEs par immunomarquage (Figure 12)

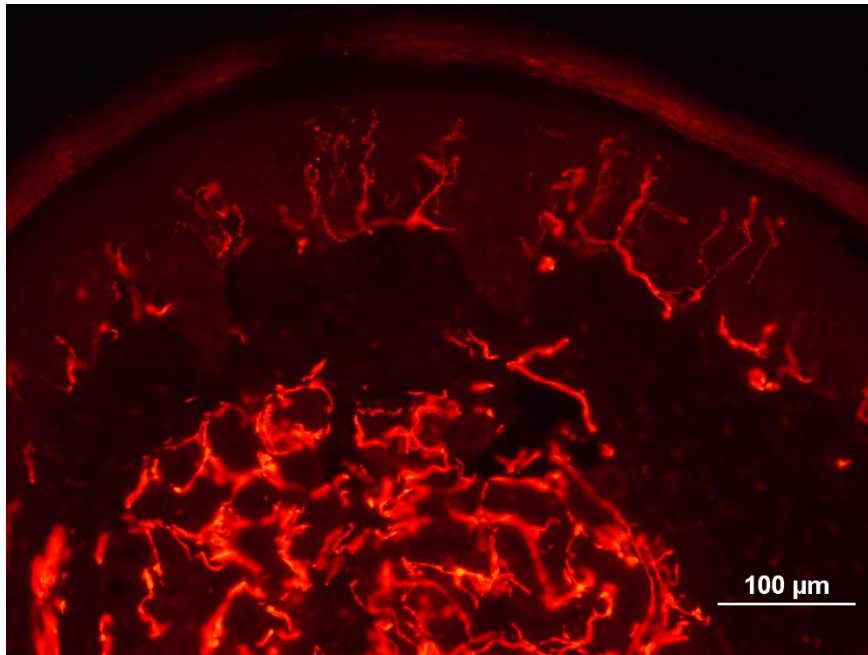


Figure 12 Immunomarquage PGP9.5 sur une coupe de peau de souris

Les lames sont par la suite observées au microscope à fluorescence. Les FNIEs sont comptées puis les résultats sont présentés en nombre de FNIEs par millimètre. L'EFNS a déterminé des règles strictes de comptage des FNIEs (17). Le comptage doit être effectué sur au moins 3 coupes successives ou prises au hasard rapporté à la longueur de l'épiderme exprimée en mm. Le résultat représente généralement la moyenne des 3 comptages pour limiter les erreurs dues à la variabilité de densité d'une coupe à l'autre. Par ailleurs, une analyse morphologique des fibres peut être réalisée à la recherche d'une dilatation axonale ou la formation de collatérales qui sont des signes de souffrances neuronales lors des premiers stades de développement d'une NPF. En général, dans le cas d'une NPF, une raréfaction des FNIEs est observée. Néanmoins, le nombre de FNIEs dans l'épiderme varie en fonction de l'âge et du sexe et complexifie son interprétation. La densité des FNIEs est inversement proportionnelle à l'âge et est plus élevée chez les femmes (18).

Un diagnostic de NPFs n'est donc pas toujours aisé et doit prendre en compte un maximum d'éléments d'autant plus que les étiologies de ces neuropathies sont très diverses (Tableau 4).

Tableau 4 Principales étiologies des douleurs neuropathiques

Douleurs neuropathiques	
Héréditaire	Acquise
Charcot-Marie-Tooth	Diabète (type 1 et 2)
Amylose familiale	Ethylisme chronique
Maladie de Fabry	Chimiothérapie
Ataxie de Friedreich	Toxines
Maladie de Tangier	Infection au VIH

Plusieurs pathologies peuvent être à l'origine de douleurs neuropathiques. On distingue ainsi des étiologies héréditaires comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth et des étiologies acquises comme le diabète ou l'éthylisme chronique. Néanmoins, d'autres causes sont évoquées comme les neuropathies induites par la chimiothérapie (NPIC).

1.4. Les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie

La chimiothérapie regroupe plusieurs molécules indiquées dans le traitement des cancers. Certains agents anticancéreux présentent une forte neurotoxicité regroupée sous le terme de neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie (NPIC) ou neuropathies chimio-induites. La symptomatologie de ces neuropathies est principalement sensitive avec des hyperalgésies ou des allodynies tactiles ou thermiques. Les mécanismes physiopathologiques de développement des NPIC restent complexes et pas toujours élucidés. Néanmoins, il est clairement décrit que chaque chimiothérapie provoque des symptomatologies particulières avec une composante inflammatoire importante (19). Certains patients développent des douleurs très sévères justifiant parfois l'arrêt du traitement chimiothérapeutique gênant ainsi considérablement la prise en charge du cancer. La prévention du développement des NPIC reste actuellement un champ de recherche très actif. Les principales chimiothérapies qui induisent des neuropathies sont les vinca-alcaloïdes comme la vincristine (VCR), les dérivés du platine comme l'oxaliplatine (OXP) et les taxanes comme le paclitaxel (PTX).

1.4.1. Neuropathie périphérique induite par la vincristine (NPV)

La VCR est un alcaloïde extrait d'une plante appelée la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*). Elle est produite actuellement par hémisynthèse à partir de la vinblastine qui est présente en plus grande quantité par la plante. Cette chimiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique utilisé couramment dans le traitement des lymphomes et des leucémies mais également pour le cancer bronchopulmonaire par exemple. La VCR bloque la polymérisation des microtubules, inhibe la synthèse d'acides nucléiques, perturbe les flux calciques intracellulaires et interrompt le cycle cellulaire. La posologie recommandée est de 6 mg/m²/cycle sans dépasser 7 semaines de traitement en i.v. directe ou en perfusion. Le profil pharmacocinétique de la molécule en intraveineux est particulier avec une cinétique plasmatique triphasique moyenne de 5 min, 2,3 h et 85 h. La vincristine est rapidement

distribuée dans les tissus périphériques et franchit peu la barrière hémato-encéphalique. La métabolisation est surtout sous l'influence de l'isoforme 3A4 des cytochromes P450. Ainsi, la prise concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs de cette isoforme peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses graves. La vincristine est également un substrat de la glycoprotéine-P. L'élimination est à 80 % hépatique et 20 % rénale. La VCR induit des neuropathies chez 30 à 40% des patients avec l'apparition de paresthésies, d'hyperalgésies ou d'allodynies principalement tactiles pouvant s'accompagner de symptômes moteurs et autonomes (20,21).

Les modèles animaux pour l'étude de NPIV ont été principalement développés chez le rongeur par administration intraveineuse ou intrapéritonéale. Le premier modèle animal de NPIV a été publié chez le rat et la voie d'administration était intraveineuse. Dans ce modèle, une injection quotidienne de VCR en i.v. à des doses de 20, 100 et 200 µg/kg pendant 2 semaines induit une allodynie et une hyperalgésie mécanique et thermique (22). Chez la souris, une hyperalgésie thermique a été décrite lorsque les animaux sont traités pendant 6 semaines, 2 fois par semaine à 0,125 mg/kg en injections i.v. (23,24). Les modèles de NPIV par injection intrapéritonéale sont apparus plus tard devant les difficultés rencontrées par l'administration i.v. quotidienne pour les animaux et les expérimentateurs. Dans un modèle murin basé sur des injections quotidiennes de VCR en i.p. à la dose de 100 µg/kg pendant 1, 7 ou 14 jours, les animaux développent une allodynie tactile (25,26). La sévérité des symptômes observés dans ces différents modèles dépend à la fois de la dose, de la voie d'administration, de la durée du traitement mais également de la souche des rongeurs utilisés.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été décrits expliquant les symptômes observés chez l'animal et chez l'Homme. La VCR perturbe la polymérisation des microtubules et par conséquent le transport axonal qui est un élément fondamental du bon fonctionnement neuronal. L'effet principal de la VCR est donc une perturbation du transport axonal pouvant aller jusqu'à la dégénérescence des neurones sensitifs. Néanmoins, d'autres phénomènes expliquent l'apparition de la NPIV. La VCR favorise la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), modifie l'homéostasie calcique et active la voie des MAP kinase à l'origine de la neurodégénérescence (27,28). De plus, un traitement par la VCR induit une surexpression de canaux ioniques comme le transient receptor potential vanilloids type 1 (TRPV1) générant une hyperexcitabilité neuronale conduisant à une perception douloureuse tactile exacerbée (29). Par ailleurs, la VCR favorise le développement d'une neuroinflammation importante par l'infiltration de cellules inflammatoires dans le nerf périphérique (30). Un traitement à la VCR à 100 µg/kg/j pendant 7 jours induit une surexpression de l'Interleukine-6 (IL-6) et de Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) dans les GRD et le nerf sciatique (31,32). Les cytokines générées participent ensuite au développement de l'hyper-sensibilité et l'hyperexcitabilité des fibres sensibles participant au développement de l'allodynie tactile.

1.4.2. Neuropathie induite par le paclitaxel (NPIP)

Le PTX est une molécule produite par plusieurs espèces d'ifs et appartenant à la famille des taxanes. Il est indiqué dans le traitement de nombreux cancers solides comme le cancer bronchique ou du sein. Le PTX est administré en perfusion i.v. sous forme de perfusion lente. Il s'agit d'un poison du fuseau mitotique qui agit par inhibition de la dépolymérisation des microtubules bloquant les mécanismes de la mitose. La pharmacocinétique de cet agent anti-

cancéreux a été déterminée à la suite d'une perfusion de 3 h à 135 et 175 mg/m². La demi-vie terminale moyenne est comprise entre 3 h et 52.7 h. Le processus de métabolisation et d'élimination n'est pas totalement élucidé mais semble être lié à une activité successive du CYP2C8 et du CYP3A4 puis une élimination biliaire préférentielle. Dans la classe des taxanes, le PTX est la molécule dont l'incidence de développement de NPIP est la plus élevée mais également l'agent pour lequel les symptômes sont les plus intenses (33). La NPIP touche environ 70 % des patients traités par cette molécule (34). Dans certains cas, les symptômes peuvent être irréversibles (35). De façon générale, les patients atteints de NPIP rapportent des symptômes sensitifs longueur dépendants comme des paresthésies et dysesthésies, des hypersensibilités au froid et des modifications de la fonction proprioceptive (36). Tous ces symptômes peuvent être accompagnés de troubles moteurs somatiques et autonomes à une moindre fréquence (37). Les premiers signes de NPIP peuvent être d'apparition rapide dans les jours suivants le premier cycle de chimiothérapie de façon dose-dépendante mais s'estompent généralement à la fin du traitement (33).

Chez l'animal, de nombreux modèles animaux de NPIP ont été développés privilégiant la voie i.p. Les symptômes douloureux apparaissent pour une dose cumulative de 10 mg/kg et sont souvent de type allodynies ou hyperalgésies mécaniques (38–40). Des travaux plus récents utilisent des doses de PTX modérées, administrées le plus souvent en quatre ou cinq injections i.p. de l'ordre de 1 à 2 mg/kg (41). Ces études permettent de mettre en évidence la douleur induite par l'agent anticancéreux tout en n'altérant pas l'état général de l'animal.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine du développement de la NPIP sont nombreux. Le blocage de la dynamique microtubulaire affecte le fonctionnement du transport axonal pouvant induire une dégénérescence des fibres nerveuses. Une dysfonction mitochondriale associée à une surexpression des ROS ont également été retrouvées dans le cas des NPIP (42). La NPIP présente également une composante inflammatoire très importante. Un traitement au PTX favorise une surexpression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β et TNF- α) et une réduction de sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL-4 et IL-10) (43). Cette modification de l'homéostasie cytokinique active des cellules immunitaires et induit le développement de la neuroinflammation dans le nerf périphérique (44). Tous ces processus favorisent le développement d'une hyperexcitabilité des fibres à l'origine des symptômes sensitifs tactiles observés comme l'allodynie ou l'hyperalgésie.

1.4.3. Neuropathie induite par l'oxaliplatine (NPIO)

L'OXP est un dérivé du platine utilisé en oncologie dans de nombreux cancers comme le cancer colorectal ou bronchique. Parmi les dérivés du platine, l'OXP est une molécule de 3^{ème} génération développée après le cisplatine et le carboplatine. Le mécanisme cytotoxique de l'OXP est lié aux propriétés alkylantes du platine pouvant induire la formation de liaisons intra-brins au sein de l'ADN des cellules. Cette alkylation conduit rapidement les cellules vers la mort cellulaire programmée (apoptose) lorsque la cellule cancéreuse n'est plus en mesure de réparer les dommages provoqués sur l'ADN et que ceux-ci deviennent supérieurs aux mécanismes de réparation. L'OXP est administré par perfusion intraveineuse lente. Sa pharmacocinétique est particulière puisque les caractéristiques pharmacocinétiques des métabolites de l'OXP ne sont pas connues. Néanmoins, l'OXP se distribue rapidement dans l'organisme et à la fin d'une perfusion de 2 h, 15 % du platine est présent dans la circulation systémique et 85 % est présent soit dans les tissus soit éliminé dans les urines. La demi-vie

du composé correspond au temps de renouvellement du plasma et des érythrocytes puisque l'OXP est transporté par ces deux systèmes. L'OXP est rapidement métabolisé et aucune trace du composé initial n'est retrouvé dans le plasma à la fin d'une perfusion de 2 h. L'activité cytotoxique de l'OXP est donc médiée par plusieurs métabolites qui sont générés par un mécanisme indépendant des CYP450. L'élimination est principalement rénale justifiant des précautions particulières d'emploi chez le patient insuffisant rénal.

Cliniquement, la NPIO se présente sous une forme aiguë et une forme chronique. La NPIO aiguë se déclare dans les minutes ou les heures suivants les administrations. La symptomatologie est particulière avec apparition d'allodynie ou de paresthésies au froid dans les mains et la région péri-orale. Des troubles moteurs peuvent également être observés. L'intensité et la durée des symptômes de la NPIO dépendent étroitement du nombre de cycles de chimiothérapie et leurs durées (45). La NPIO chronique est souvent en lien avec la NPIO aiguë. En effet, les patients ayant eu une NPIO aiguë ont un risque augmenté de développement de NPIO chronique par la suite (46). On estime que 50 à 70 % des patients traités par OXP développent une NPIO chronique qui se caractérise par le développement de troubles de la sensibilité tactile associées à des paresthésies qui perdurent entre les cycles de chimiothérapie.

De nombreux modèles animaux de NPIO aiguë et chronique ont été développés. La NPIO aiguë est souvent induite par une injection unique d'OXP à plus forte dose unitaire et la NPIO chronique est plus généralement induite par des administrations répétées de l'agent cytotoxique. La NPIO aiguë peut être induite par une injection unique en i.v. ou en i.p. entre 2 et 15 mg/kg respectivement chez le rat et la souris (47,48). Ces modèles restent très fidèles aux symptômes observés chez l'Homme puisque des allodynies au froid et tactile sont principalement enregistrées avec une persistance des signes pendant au moins 1 semaine après la dernière injection d'OXP. Concernant la NPIO chronique, les protocoles d'administration sont soit en i.v. soit en i.p., de 1 semaine à 4 semaines de traitement et avec une dose cumulée allant de 8 à 45 mg/kg chez le rat ou la souris (48,49).

Les principaux mécanismes physiopathologiques de la mise en place de la NPIO sont nombreux à l'instar de la NPIV et la NPIP. L'OXP perturbe l'homéostasie calcique neuronale et la fonction mitochondriale à l'origine de la génération de grande quantité de ROS pouvant induire le dysfonctionnement ou la dégénérescence neuronale (50–52). L'OXP induit également une surexpression de canaux TRP comme le transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) à l'origine d'une hyperexcitabilité neuronale et de l'allodynie au froid (53). L'OXP altère le statut inflammatoire participant au développement de la neuropathie. Dans la substance grise périaqueducule, l'OXP induit une surexpression de cytokines comme l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α (54). Dans le SNP, un traitement à l'OXP provoque l'infiltration de cellules immunitaires dans les structures nerveuses périphériques associée à un relargage de chimiokines comme le chemokine ligand 2 (CCL2) et leurs récepteurs comme le chemokine receptor type 2 (CCR2) provoquant les signes sensitifs dans plusieurs modèles animaux de NPIO (55).

1.5. Prise en charge des douleurs neuropathiques

Actuellement, aucune thérapeutique spécifique n'a été développée dans le traitement préventif des NPIC et des douleurs neuropathiques associées plus généralement. En effet, selon plusieurs études épidémiologiques, un nombre significatif de patients ne reçoit pas le

traitement adapté à ses douleurs parce que le diagnostic n'est pas toujours évident à poser et les thérapeutiques proposées ne sont pas ou très peu efficaces. Néanmoins, des recommandations existent pour le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques développées par la Société Française d'Etude et de Traitements de la Douleur (SFETD) et l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) spécialisé dans les douleurs neuropathiques (NeuPSIG)

Les médicaments de 1^{ère} intention représentent les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (duloxétine et venlafaxine), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) ainsi que des inhibiteurs de canaux calciques (prégabaline et gabapentine). La duloxétine possède une AMM dans le traitement des douleurs dans la neuropathie diabétique avec une posologie de 60 à 120 mg en une prise par jour. Son mécanisme d'action serait lié à son activité sur les récepteurs opioïdiques, une diminution de l'activation de la microglie et des astrocytes centraux et une stimulation des voies descendantes noradrénergiques et sérotoninergiques. La venlafaxine possède les mêmes propriétés que la duloxétine à une posologie de 150 à 225 mg par jour. L'amitriptyline possède une AMM pour les douleurs neuropathiques comme les autres molécules de la classe des antidépresseurs tricycliques. Néanmoins, l'amitriptyline semble être la molécule la plus utilisée dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Les antidépresseurs tricycliques inhibent le fonctionnement des canaux sodiques, inhibent la recapture de la sérotonine et bloquent les récepteurs du glutamate. La gabapentine et la prégabaline sont des inhibiteurs calciques prescrits dans les douleurs neuropathiques à des doses comprises respectivement de 1200 à 3600 mg et 300 à 600 mg en 2 à 3 prises journalières. Le mécanisme d'action serait lié d'une part à la réduction d'entrée de calcium dans les neurones associés à une réduction de libération de glutamate et une activation des voies descendantes inhibitrices noradrénergiques (56).

Tableau 5 Recommandations de traitements des douleurs neuropathiques

Intentions	Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	AMM
1 ^{ère}	Inhibiteurs calciques (gabapentine, prégabaline)	Inhibition de canaux calciques, réduction libération de glutamate, activation des voies descendantes	Gabapentine : 1200-3600 mg en 3 prises par jour Prégabaline : 300-600 mg en 3 prises par jour	Neuropathie diabétique, douleur post-zona
1 ^{ère}	Inhibiteur de recapture de la sérotonine et la noradrénaline (duloxétine, venlafaxine)	Activation des voies descendantes, activation des récepteurs opioïdergiques	Duloxétine : 60-120 mg par jour Venlafaxine : 150-225 mg par jour	Neuropathie diabétique
1 ^{ère}	Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline)	Blocage canaux sodiques, inhibition de la recapture de la sérotonine, blocage des récepteurs glutamatergiques	25-150 mg en 2 prises par jour	Douleurs neuropathiques
2 ^{ème}	Patchs de capsaïcine 8 %	Désensibilisation des petites fibres par activation de TRPV1 et libération massive de neuropeptides pro-algiques	1 à 4 tous les 3 mois	Douleurs neuropathiques
2 ^{ème}	Patchs de lidocaïne 5 %	Inhibition canaux sodiques	1 à 3 par jour	Douleurs post-zona
2 ^{ème}	Tramadol	Activation de récepteurs opioïdergiques, inhibition de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline	200-400 mg en 2 ou 3 prises par jour	Douleurs palier 2
3 ^{ème}	Opioides forts (morphine, oxycodone)	Agonistes des récepteurs opioïdergiques	Adaptation en fonction du patient	Douleur palier 3
3 ^{ème}	Toxine botulique	Blocage canaux sodiques, inhibition de la libération de glutamate et substance P	50-200 unités tous les 3 mois	Pas d'AMM

En 2^{ème} intention, le tramadol est la seule molécule par voie orale recommandée. Bien qu'indiquée dans les douleurs de neuropathie diabétique, cette molécule n'a pas d'AMM pour les douleurs neuropathiques. Le tramadol présente une action agoniste de récepteurs opioïdiques associée à une activité d'inhibition de la recapture de la noradrénaline et la sérotonine. La posologie recommandée est de 200 à 400 mg par jour. Le recours à des patchs de lidocaïne ou de capsaïcine peut être envisagé en 2^{ème} intention. La capsaïcine possède une AMM pour le traitement des douleurs post-zona et de la polyneuropathie associée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il s'agit d'un agoniste de TRPV1. Son application sur la peau induit une activation importante de TRPV1 associée à une sensation de brûlure intense pendant 10 à 15 min correspondant à la libération massive de neuropeptides pro-algiques comme la substance P. Les petites fibres sont ensuite désensibilisées jusqu'à la formation d'un nouveau stock de neuropeptides (environ 3 mois). Ainsi, les patchs de capsaïcine dosés à 8 % peuvent être appliqués au nombre de 1 à 4 tous les 3 mois. Les patchs de lidocaïne 5 % ont actuellement une AMM dans le traitement des douleurs post-zona. La lidocaïne est un inhibiteur des canaux sodiques qui empêche donc l'activation des petites fibres et la formation des influx douloureux vers le système nerveux central. La posologie recommandée est l'application journalière de 1 à 3 patchs avec une durée d'efficacité évaluée à 12 h (56)

Enfin, en 3^{ème} intention, les cliniciens peuvent proposer des opioïdes forts (morphine, oxycodone) ou des injections de toxine botulique. Les morphiniques n'ont pas de posologies spécifiques qui restent à adapter à chaque patient. Néanmoins, la morphine semble plus efficace à des doses comprises entre 90 et 240 mg et de 10 à 120 mg par jour pour l'oxycodone. Les effets des opioïdes restent faibles par rapport aux nombreux effets indésirables observés. La toxine botulique est de plus en plus utilisée dans les services de neurologie et les centres spécialisés de la douleur. Cette toxine est administrée à hauteur de 50 à 200 unités tous les 3 mois aux endroits les plus douloureux et semble diminuer les douleurs neuropathiques en inhibant les canaux sodiques et la libération de substance P et de glutamate au niveau de la moelle spinale (56).

Malgré toutes ces recommandations, la prise en charge des douleurs neuropathiques reste insuffisante et de nombreux patients se retrouvent rapidement en impasse thérapeutique. Le développement de thérapies efficaces représente donc un enjeu de santé publique et permettrait également de mener les traitements chimiothérapeutiques jusqu'à leur terme et d'améliorer la qualité de vie des patients sous chimiothérapie.

1.6. Les immunoglobulines humaines (Igh)

1.6.1. Généralités

Les immunoglobulines font partie des glycoprotéines synthétisées par les plasmocytes qui sont des lymphocytes B activés. Les principales immunoglobulines retrouvées chez l'Homme sont les IgA, les IgM ou les IgG. Les IgG sont les immunoglobulines représentées en majorité dans le plasma (environ 80 % des immunoglobulines circulantes) avec une concentration comprise entre 700 et 1600 mg/dL et sont subdivisées en 4 sous-classes de IgG1 à IgG4. Les IgG présentent une organisation particulière avec deux chaînes lourdes et deux chaînes légères possédant des régions constantes au sein de la même espèce et des régions variables entre les individus et permettant la reconnaissance spécifique des antigènes. Par ailleurs, des régions hypervariables, aussi appelées régions déterminant la complémentarité (CDR), sont

retrouvés au sein des immunoglobulines et sont un site critique de reconnaissance de l'antigène. On distingue ainsi deux grandes parties au sein de l'immunoglobuline : une partie Fc constante qui intervient dans l'activation des récepteurs gamma-Fc (FcγR) des cellules immunitaires et dans l'activation des protéines du complément et une partie Fab impliquée dans la reconnaissance spécifique de haute affinité des épitopes de l'antigène. Deux ponts disulfures intra- et inter-chaînes permettent de maintenir la stabilité de l'ensemble (Figure 13) (57).

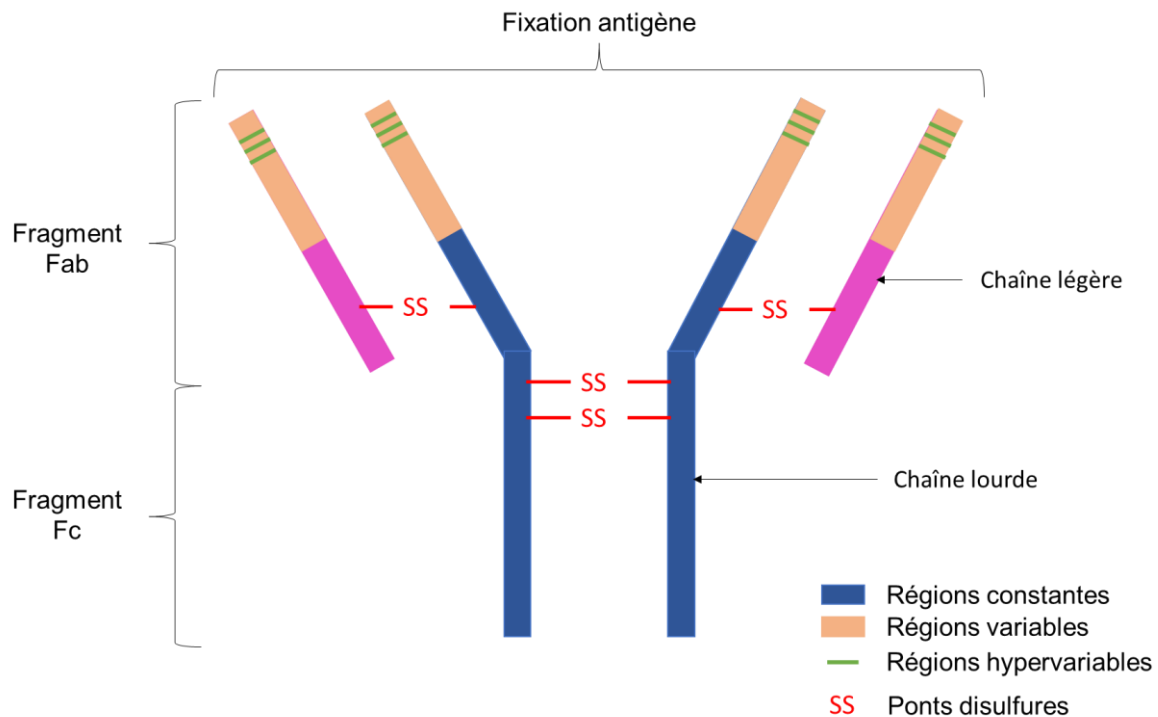


Figure 13 Schéma représentatif d'une immunoglobuline G

Les immunoglobulines humaines (Igh) sont une sous-catégorie des médicaments dérivés du sang. En effet, ces immunoglobulines sont issues de pools concentrés d'immunoglobulines de patients sains donateurs de sang. Le nombre de donateurs varie en fonction des industries productrices d'immunoglobulines et vont de 1000 à 100 000 donateurs.

La composition des Igh en immunoglobulines est proche de celle du plasma avec une forte concentration en IgG et peu d'IgA et d'IgM. Par ailleurs, le fait de « pooler » des immunoglobulines provenant de plusieurs donateurs permet d'avoir une très grande variété d'immunoglobulines favorisant un effet protecteur très large pour les patients immunodéprimés. La production des Igh requière un processus complexe appelé le protocole de Cohn-Oncley permettant d'isoler les protéines du plasma humain. Brièvement, les Igh sont précipitées en présence d'éthanol froid puis différents excipients sont ajoutés comme des sucres (glucose) ou des acides aminés (proline) afin de limiter l'agrégation des immunoglobulines et limiter leur efficacité (58). Les immunoglobulines sont retrouvées généralement à une concentration de 50 à 100 mg/mL en solution de pH contrôlé et isotonique au plasma à 320 mosm/L.

Les Igh sont actuellement proposées pour le traitement des déficits immunitaires et les maladies auto-immunes. Les protocoles d'administration à fortes doses (entre 0,4 et 2 g/kg)

sont paradoxalement réservés pour un traitement immunomodulateur dans les maladies auto-immunes comme la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) tandis que les faibles doses (0,2 à 0,8 g/kg) sont généralement destinées aux déficits immunitaires (59).

L'absorption des Igh est de 100 % en i.v et la distribution des immunoglobulines est rapide. L'état d'équilibre est obtenu au bout de 3 à 5 jours. Les IgG ou les complexes formés par les IgG sont dégradés par le système réticulo-endothélial. La demi-vie médiane des Igh est de 31,1 jours (60).

1.6.2. Effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs des Igh

Différents travaux menés à la fois sur culture cellulaire, chez l'animal et chez l'Homme ont permis de mettre en évidence des effets immunomodulateurs des Igh. Même si tous les mécanismes ne sont pas encore bien connus et caractérisés, les Igh diminuent l'activation du système du complément par fixation aux régions C3b et C4b notamment dans le traitement des dermatomyosites (61). Par ailleurs, les Igh modulent l'expression et l'activation des récepteurs FcγR exprimés par les cellules immunitaires. Ces récepteurs fixent les fragments Fc des immunoglobulines. L'activation des récepteurs FcγIIA favorisent les processus inflammatoires tandis que les récepteurs FcγIIB sont anti-inflammatoires (62). Les Igh peuvent donc réduire l'activation des monocytes et des macrophages, favorisent la synthèse et le relargage de cytokines anti-inflammatoires, inhibent la maturation et induisent l'apoptose par la voie Fas des cellules dendritiques, inhibent l'activité des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, diminuent l'activité des lymphocytes T et la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B (63–68).

Plusieurs travaux ont déjà démontré les effets neuroprotecteurs des Igh pour le traitement de pathologies du SNC et du SNP. Les Igh en administration à 2 g/kg 30 min avant ou 3 h après l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne chez la souris réduisent à la fois la mortalité des animaux et les lésions induites dans ce modèle d'accident vasculaire cérébral en inhibant les réponses liées aux protéines du complément (69). Une réduction des plaques amyloïdes et des processus inflammatoires associée à une augmentation de la neurogénèse a été enregistrée à la suite d'un traitement aux Igh dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. Le passage de la barrière hémato-encéphalique des Igh ayant été favorisé au préalable par l'application d'ultrasons (70). Les Igh diminuent également les processus inflammatoires et la production d'IL-6 et d'interféron gamma dans un modèle d'épilepsie induite chez le rat à l'origine de la diminution de la fréquence et de la sévérité des crises épileptiques (71). L'utilisation des Igh dans le traitement de la sclérose en plaques apparaît également pertinent puisqu'un traitement aux Igh réduit les lésions et favorise la remyélinisation des fibres atteintes (72).

Les Igh ont également été testées sur plusieurs modèles animaux de pathologies du SNP notamment des atteintes démyélinisantes aiguës ou subaiguës comme le syndrome de Guillain Barré ou la PIDC. Une diminution d'interleukine-1β (IL-1β) a été observée dans le cas d'un traitement aux Igh lors de la prise en charge du syndrome de Guillain-Barré chez l'homme (73). Les Igh réduisent également les symptômes démyélinisants dans le cadre de la PIDC (74). Les Igh ont maintenant une AMM pour le traitement de ces deux syndromes démyélinisants avec un service médical rendu (SMR) jugé important.

Un travail de revue récent évoque l'intérêt de l'utilisation des Igh dans le traitement de diverses pathologies neurologiques notamment la neuropathie diabétique, le syndrome de douleur régional complexe et les douleurs du membre fantôme. Dans tous les cas, les douleurs étaient fortement réduites 1 à 2 jours après le début des traitements (75). Néanmoins, les Igh n'ont jamais été testées chez l'Homme dans le traitement des NPIC. Pourtant, les Igh se sont révélées neuroprotectrices dans deux modèles de NPIC chez le rat. Dans un modèle de neuropathie induite par le bortezomib (inhibiteur du protéasome utilisé en chimiothérapie), les Igh préviennent le développement de l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie thermique induite par le bortezomib. L'effet bénéfique des Igh était en lien avec l'inhibition de l'infiltration des macrophages dans le nerf périphérique des animaux (76). La même équipe a ensuite démontré les effets bénéfiques des Igh dans un modèle de neuropathie induite par le paclitaxel. Les Igh restauraient la sensibilité mécanique des animaux traités préalablement au paclitaxel (77).

Ce travail de thèse vise donc à mettre en lumière les effets neuroprotecteurs des Igh dans différents modèles de neuropathies périphériques induites par la vincristine, le paclitaxel et l'oxaliplatine.

Objectifs des travaux de thèse

Les effets neuroprotecteurs des Igh ont déjà été mis en évidence sur différents modèles cellulaires et animaux de pathologies neurologiques centrales et périphériques. Chez l'Homme, les Igh sont déjà largement utilisées en thérapeutique humaine avec des indications très diverses et notamment dans la prise en charge de certaines pathologies démyélinisantes du SNP comme la PIDC ou le syndrome de Guillain-Barré. Quelques travaux menés chez l'animal ont également mis en avant les effets neuroprotecteurs des Igh dans les NPIC.

Les Immunoglobulines humaines sont-elles un outil pertinent pour la prise en charge préventive des neuropathies périphériques sensibles induites par la vincristine, le paclitaxel et l'oxaliplatine ?

Pour répondre à cette question, le premier objectif a été de déterminer le bon protocole d'administration des Igh pour observer un effet préventif neuroprotecteur sans altérer l'état général des animaux (Protocole 1 et 1bis). L'effet thérapeutique des Igh a ensuite été évalué sur plusieurs modèles murins de NPIC précédemment développés et caractérisés au sein du laboratoire (Protocole 1bis, 2 et 3).

Le premier objectif a été de déterminer le protocole d'administration des Igh le plus adapté pour observer un effet neuroprotecteur maximal sans altérer l'état général des animaux. Ainsi, deux protocoles différents ont été comparés. Le premier protocole d'administration était basé sur 2 injections intrapéritonéales à 1 g/kg/6j (Protocole 1) tandis que le second était composé de 4 injections intrapéritonéales à 0,5 g/kg/3j (Protocole 1bis). Cette mise au point a été effectuée sur un modèle murin de NPIC évaluée par test fonctionnel mesurant la sensibilité mécanique des souris.

Le second objectif a été de tester le potentiel neuroprotecteur préventif des Igh sur différents modèles murins de NPIC. Ainsi, les Igh ont été testées sur 3 modèles de NPIC différents : un modèle de NPIC (Protocole 1bis), un modèle de NPIP (Protocole 2) et un modèle de NPIO (Protocole 3). Les animaux ont reçu un traitement préventif aux Igh correspondant à 4 injections intrapéritonéales à 0,5 g/kg/3j. L'efficacité du traitement a été évaluée par des tests fonctionnels mesurant la sensibilité tactile et thermique au froid des animaux.

Ce travail a été réalisé avec le support du laboratoire CSL Behring qui a fourni les Igh et a participé financièrement aux expérimentations.

Matériels et Méthodes

3.1. Animaux

Toutes les expérimentations ont été réalisées conformément à la réglementation en vigueur définie par l'Union Européenne (2010/63/EU) et approuvées par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche (n°11280#2017091510483336). Des souris Swiss mâles et femelles de 5-6 semaines ont été utilisées pour les expérimentations. Les animaux ont été hébergés dans des cages en plastique et ont été soumis à des cycles nyctéméraux de lumière (12h de lumière et 12h d'obscurité). Les souris ont eu accès à l'eau et à la nourriture *ad libitum* et une période d'acclimatation de 7 jours a été respectée entre la réception des animaux et le début des expériences. Tous les efforts ont été faits pour limiter la souffrance et le nombre d'animaux pour cette étude. Les souris ont été divisées en 2 groupes recevant soit les Igh soit un volume équivalent de véhicule (VEH : NaCl 0,9 %). Enfin, les animaux ont été assignés à un sous-groupe recevant soit la chimiothérapie soit un volume équivalent de solution utilisée pour la dilution des chimiothérapies (Ctrl : NaCl 0,9 %).

3.2. Préparation des chimiothérapies et des Immunoglobulines humaines

Les différentes chimiothérapies ont été récupérées auprès de la pharmacie centrale du CHU de Limoges. Ces chimiothérapies étaient déjà en solution et prêtes pour administration chez l'Homme. Les Igh (Privigen® 100 mg/mL) ont été fournies par le laboratoire CSL Behring.

3.2.1. Vincristine

La VCR (Lot DP7046, Hospira, France) a été diluée dans une solution physiologique pour obtenir une solution à la concentration de 0,02 mg/mL. La VCR a été injectée sous forme de sulfate de vincristine par voie intrapéritonéale tous les jours de J0 à J6 (total de 7 injections) à la dose de 100 µg/kg.

3.2.2. Paclitaxel

Le PTX (Lot P2003755, Accord, France) a été dilué dans une solution physiologique pour obtenir une solution à la concentration de 0,2 mg/mL. Le PTX a été injecté par voie intrapéritonéale tous les 2 jours de J0 à J6 (total de 4 injections) à la dose de 2 mg/kg.

3.2.3. Oxaliplatine

L'OXP (Lot P2000418, Accord, France) a été dilué dans une solution physiologique pour obtenir une solution à la concentration de 0,6 mg/mL. L'OXP a été injecté par voie intrapéritonéale tous les 3 jours de J0 à J6 (total de 3 injections) à la dose de 6 mg/kg.

3.2.4. Immunoglobulines humaines

Les Igh (Lot P100202097, Privigen®, CSL Behring, USA) ont été diluées dans une solution physiologique pour obtenir une solution à la concentration de 100 mg/mL pour le protocole 1 et de 50 mg/mL pour les protocoles suivants. Les Igh ont été injectées par voie intrapéritonéale tous les 6 jours à 1 g/kg pour le protocole 1 et tous les 3 jours à 0,5 g/kg pour les autres protocoles.

3.3. Chronologies des expérimentations

3.3.1. Protocole 1 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie périphérique induite par la vincristine

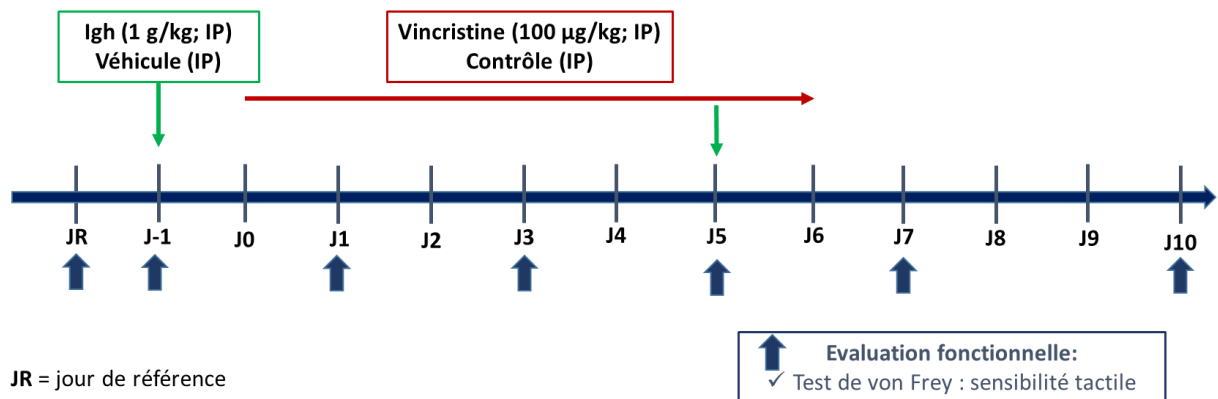


Figure 14 Représentation schématique de la chronologie du protocole 1

La neuropathie a été induite par 7 injections de VCR à 100 µg/kg/j pendant 7 jours. Les Igh ont été administrées en intrapéritonéale (1 g/kg/6j). Le traitement était initié 1 jour avant le début du cycle de chimiothérapie et au jour 5. L'évaluation de l'allodynie tactile a été réalisée à J-1, J1, J3, J5, J7 et J10 (Figure 14).

3.3.2. Protocole 1bis : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie périphérique induite par la vincristine

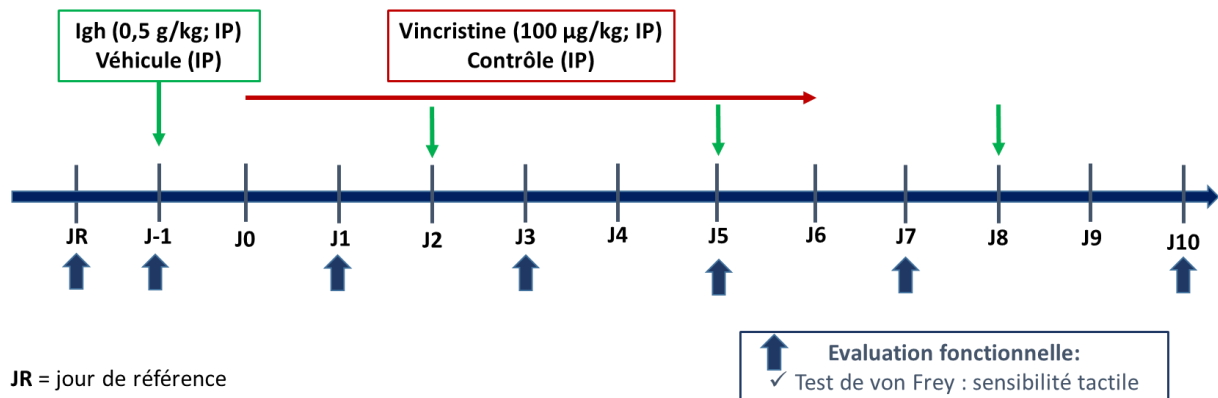


Figure 15 Représentation schématique de la chronologie du protocole 1bis

La neuropathie a été induite par 7 injections de VCR à 100 µg/kg/j pendant 7 jours. Les Igh ont été administrées en intrapéritonéale (0,5 g/kg/3j). Le traitement était administré 1 jour avant le début du cycle de chimiothérapie puis à J2, J5 et J8. L'évaluation de l'allodynie tactile a été réalisée à J-1, J1, J3, J5, J7 et J10 (Figure 15).

3.3.3. Protocole 2 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie périphérique induite par le paclitaxel

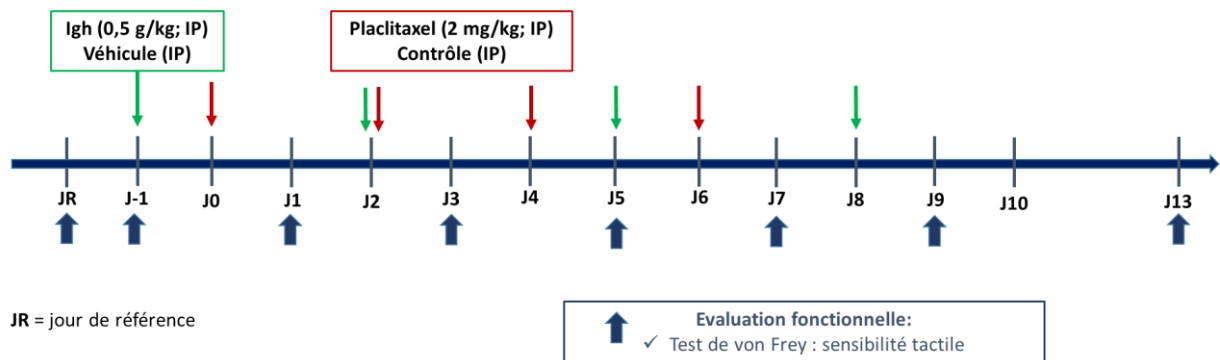


Figure 16 Représentation schématique de la chronologie du protocole 2

La neuropathie a été induite par 4 injections de PTX à 2 mg/kg/2j pendant 7 jours. Les Igh ont été administrées en intrapéritonéale (0,5 g/kg/3j). Le traitement commençait 1 jour avant le début du cycle de chimiothérapie puis à J2, J5 et J8. L'évaluation de l'allodynie tactile a été réalisée à J-1, J1, J3, J5, J7, J9 et J13 (Figure 16).

3.3.4. Protocole 3 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine

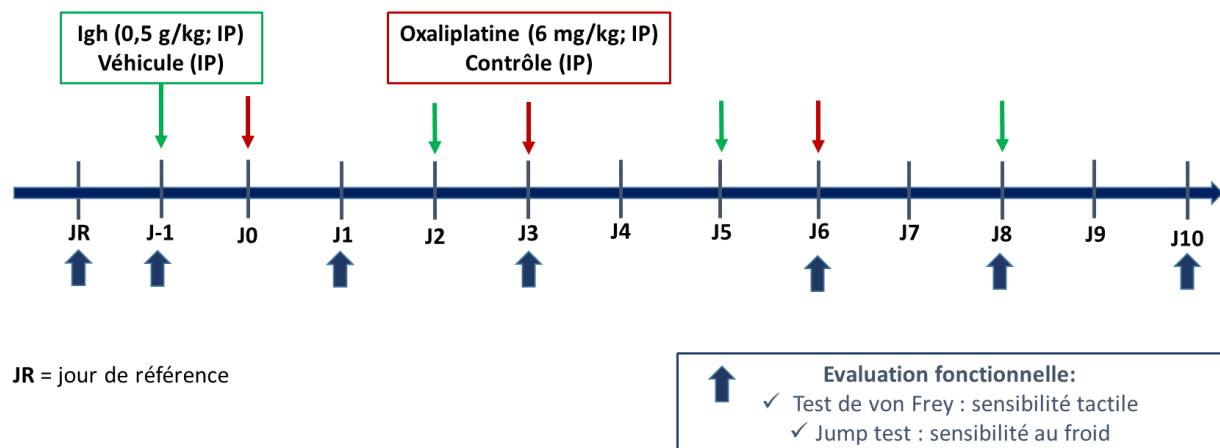


Figure 17 Représentation schématique de la chronologie du protocole 3

La neuropathie a été induite par 3 injections d'OXP à 6 mg/kg/3j pendant 7 jours. Les Igh ont été administrées en intrapéritonéale (0,5 g/kg/3j). Le traitement commençait 1 jour avant le début du cycle de chimiothérapie puis à J2, J5 et J8. L'évaluation de l'allodynie tactile et de l'hyperalgésie au froid ont été réalisées à J-1, J1, J3, J6, J8 et J10 (Figure 17).

3.4. Tests d'évaluation de la sensibilité *in vivo*

3.4.1. Test des filaments du von Frey



Figure 18 Photo du dispositif d'évaluation de la sensibilité tactile des souris

Le test des filaments de von Frey représente le test de référence de l'évaluation de la sensibilité mécanique chez l'animal et chez l'Homme (78). Une période d'acclimatation de 1 h a été respectée avant le début des expérimentations pendant laquelle les souris étaient dans des cages en plastique permettant l'accès aux dessous des pattes des animaux. La stimulation était effectuée sur les pattes postérieures (Figure 18). Le test débutait en testant le filament de force 0,4 g. En fonction de la réponse de l'animal, le filament de force supérieure ou inférieure était ensuite appliqué pour obtenir la plus petite pression mécanique induisant une réponse douloureuse de l'animal. Une session de test consistait en 3 essais successifs espacés de 5 min chacun. La moyenne des 3 essais était calculée et correspondait au seuil de sensibilité tactile de l'animal pour cette même session.

3.4.2. Test de la plaque froide



Figure 19 Photo du dispositif d'évaluation de la sensibilité thermique au froid

Les animaux étaient préalablement acclimatés dans la salle d'expérimentation pendant 1h avant le début des expérimentations. Les souris ont été placées sur la plaque froide (Bioseb) à 4°C. Une boîte en plexiglas délimite le contour de la plaque afin d'empêcher l'animal de s'échapper. Les animaux étaient placés sur la plaque et un chronomètre était déclenché. Les animaux présentant des comportements de retrait étaient rapidement retirés de la plaque et la latence d'apparition était enregistrée (Figure 19). Une session de test consistait en 3 essais successifs espacés de 5 min chacun. La moyenne des 3 essais était calculée et correspondait à la latence de l'animal pour cette même session.

3.5. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm SEM. Les graphiques ainsi que l'analyse statistique par une analyse d'effets mixés ont été réalisés grâce au logiciel GraphPad Prism 8. Une différence statistique significative était considérée pour $p < 0,05$.

Résultats

4.1. Protocole 1 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie induite par la vincristine

4.1.1. Les Immunoglobulines humaines ou la vincristine n'affectent pas la prise de poids des souris

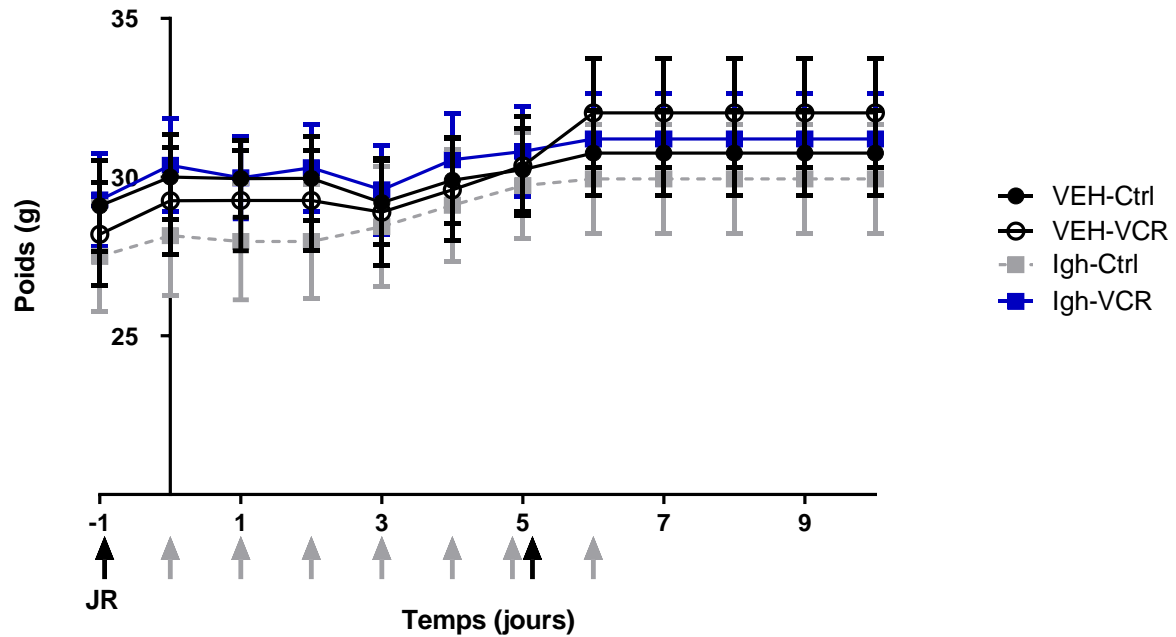


Figure 20 Effets des Igh et de la VCR sur la prise de poids des souris. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, VCR : Vincristine, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'immunoglobulines humaines. Flèches grises : Injections de vincristine. n = 10 souris par groupe.

Une balance électronique a été utilisée pour déterminer le poids des animaux. La VCR ou les Igh (1 g/kg/6j) n'induisent pas de diminution significative du poids des souris (Figure 20).

4.1.2. Les Immunoglobulines humaines améliorent la sensibilité tactile des souris

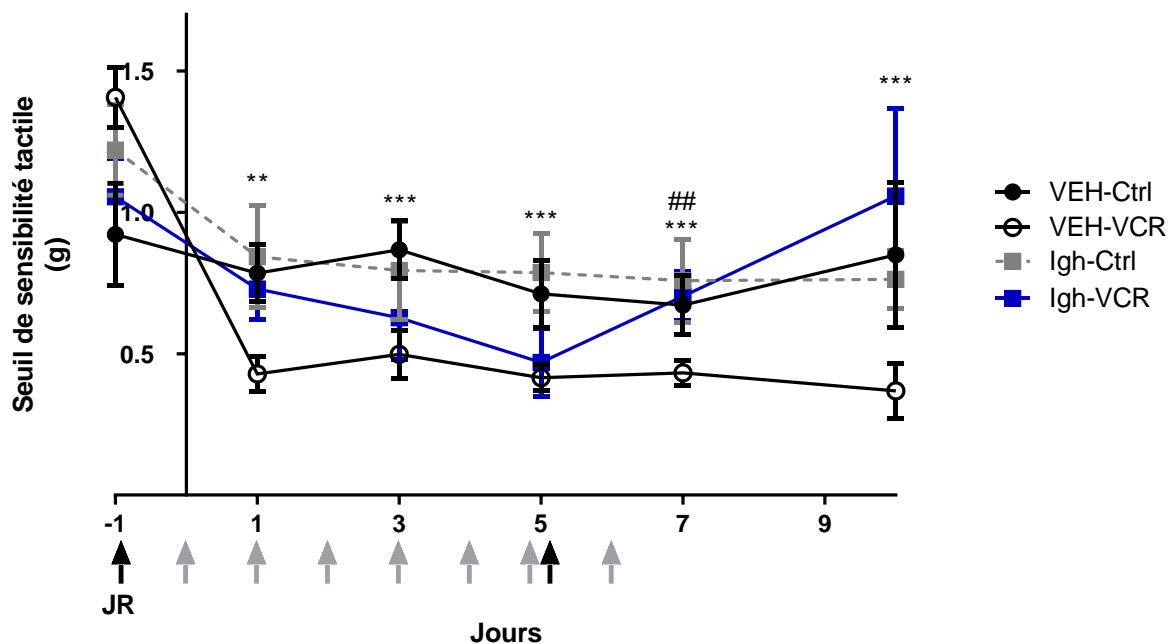


Figure 21 Effets des Immunoglobulines humaines (1 g/kg/6j) sur l'allodynie mécanique induite par la vincristine. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, VCR : Vincristine, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'Immunoglobulines humaines. Flèches grises : Injections de vincristine. **p < 0.01, ***p < 0.001 VEH-VCR vs VEH-Ctrl; ## p < 0.01 VEH-VCR vs Igh-VCR. n = 10 souris par groupe.

La sensibilité tactile des animaux a été évaluée par le test des filaments du von Frey. Les Igh ou le véhicule seuls ne modifient pas la sensibilité tactile des animaux. La VCR induit une allodynie tactile significative de J1 à J10 ($p < 0.001$, VEH-VCR vs VEH-Ctrl). Le traitement aux Igh restaure la sensibilité normale des souris à partir de J7 ($p = 0,0037$, VEH-VCR vs Igh-VCR) (Figure 21).

En parallèle de cet effet bénéfique des Igh, nous avons observé des signes de souffrance et de douleur chez les animaux pendant 15 à 20 min après les injections sans altération de la courbe de poids. Dans l'optique de respecter les protocoles d'éthique d'expérimentation animale, une modification du schéma d'administration des Igh a été proposée. Pour la suite de ce travail, les Igh sont injectées à 0,5 g/kg/3j en augmentant la fréquence d'injection mais avec une dose unitaire inférieure afin de favoriser l'élimination rapide des Igh tout en conservant une dose cumulée sur toute l'expérience de 2 g/kg.

4.2. Protocole 1bis : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie induite par la vincristine

4.2.1. Les Immunoglobulines humaines ou la vincristine n'affectent pas la prise de poids des souris

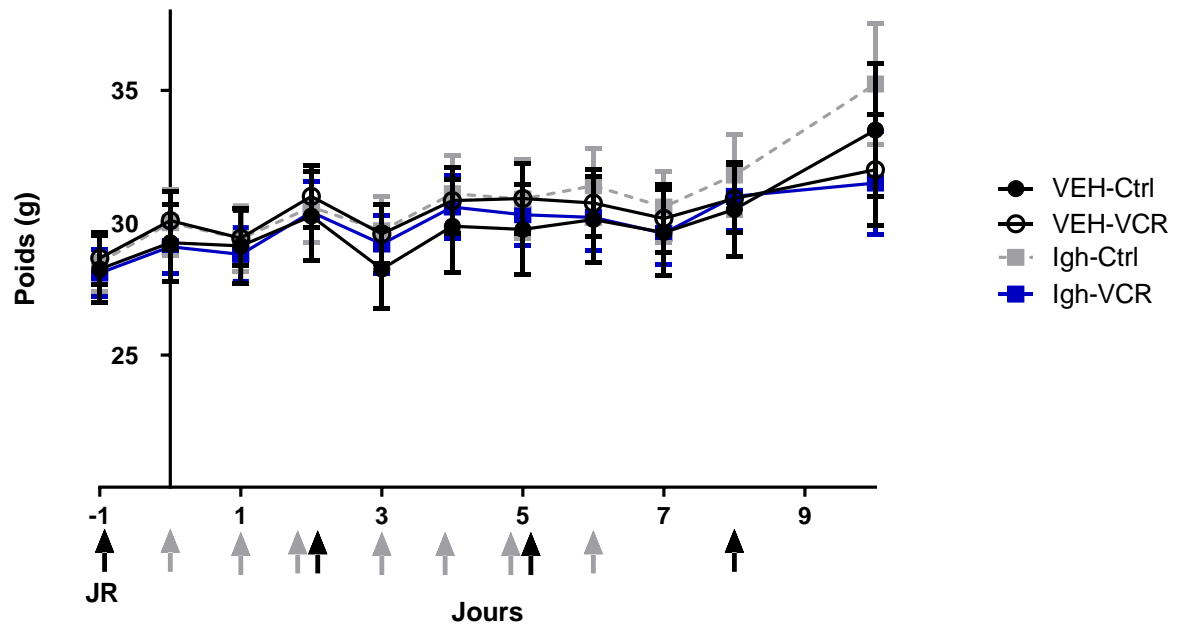


Figure 22 Effets des Igh et de la VCR sur la prise de poids des souris. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, VCR : Vincristine, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'immunoglobulines humaines. Flèches grises : Injections de vincristine. n = 10 souris par groupe.

Une balance électronique a été utilisée pour déterminer le poids des animaux. La VCR ou les Igh n'induisent pas de diminution significative du poids des souris (Figure 22).

4.2.2. Les Immunoglobulines humaines préviennent l'allodynie tactile induite par la vincristine

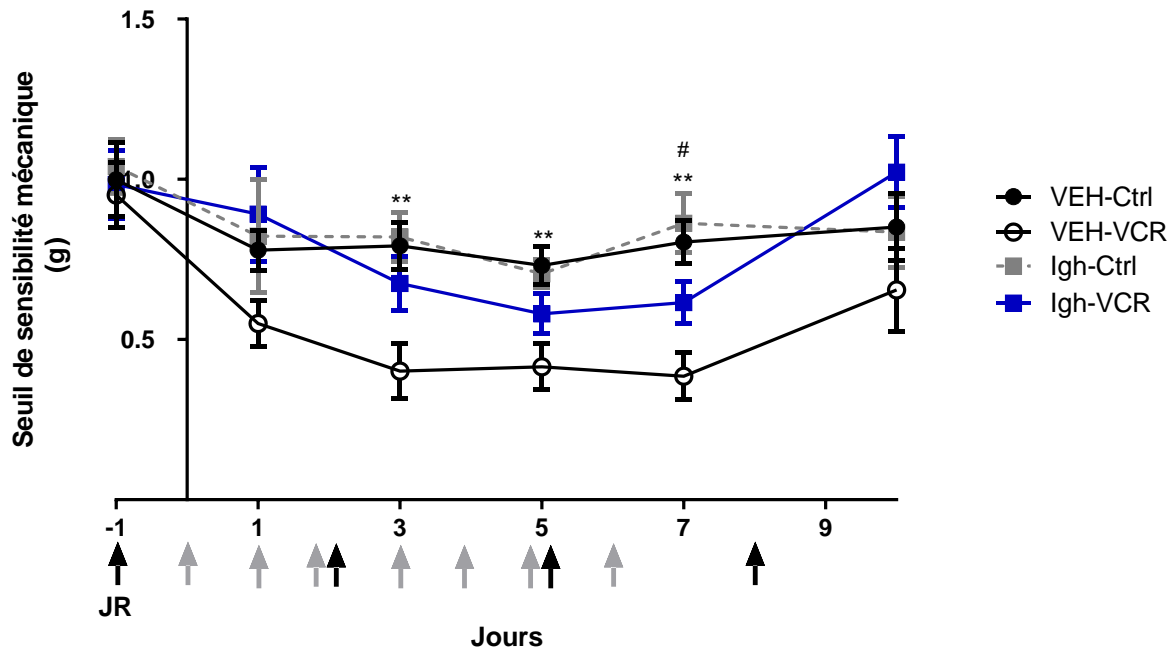


Figure 23 Effets des Immunoglobulines humaines (0,5 g/kg/3j) sur l'allodynie mécanique induite par la vincristine. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, VCR : Vincristine, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'immunoglobulines humaines. Flèches grises : Injections de vincristine. ** $p < 0,01$, VEH-VCR vs VEH-Ctrl; # $p < 0,05$ VEH-VCR vs Igh-VCR. $n = 10$ souris par groupe.

La sensibilité tactile des animaux a été évaluée par le test des filaments du von Frey. Les Igh ou le véhicule seuls ne modifient pas la sensibilité tactile des animaux. La VCR induit une allodynie tactile significative de J3 à J7 ($p < 0,01$, VEH-VCR vs VEH-Ctrl). Le traitement aux Igh prévient le développement de l'allodynie mécanique induite par la VCR de façon significative à J7 ($p = 0,0471$, Igh-VCR vs VEH-VCR) (Figure 23).

4.3. Protocole 2 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie induite par le paclitaxel

4.3.1. Les Immunoglobulines humaines ou le paclitaxel n'affectent pas la prise de poids des souris

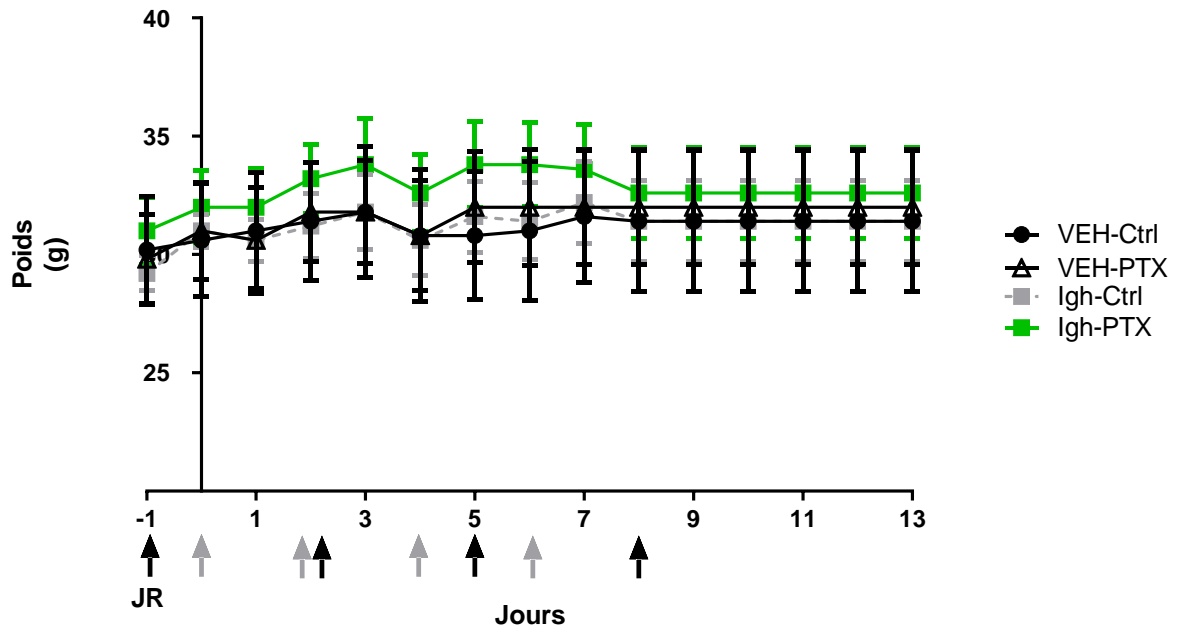


Figure 24 Effets des Igh et du PTX sur la prise de poids des souris. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, PTX : Paclitaxel, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'immunoglobulines humaines. Flèches grises : Injections de paclitaxel. n = 5 souris par groupe.

Une balance électronique a été utilisée pour déterminer le poids des animaux. Le PTX ou les Igh n'induisent pas de diminution significative du poids des souris (Figure 24).

4.3.2. Les Immunoglobulines humaines accélèrent la récupération fonctionnelle des souris traitées par le paclitaxel

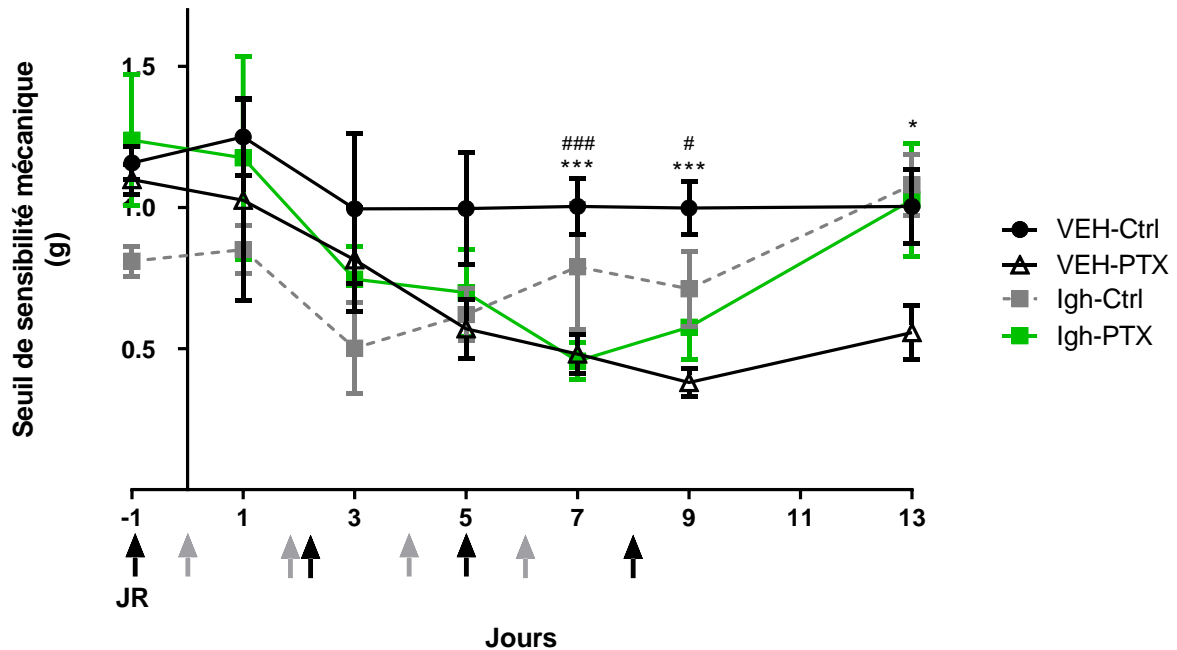


Figure 25 Effets des Immunoglobulines humaines (0,5 g/kg/3j) sur l'allodynie mécanique induite par le paclitaxel. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, PTX : Paclitaxel, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'immunoglobulines humaines. Flèches grises : Injections de paclitaxel. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ VEH-PTX vs VEH-Ctrl; # $p < 0,05$, ### $p < 0,001$ VEH-Ctrl vs Igh-PTX. $n = 5$ souris par groupe.

La sensibilité tactile des animaux a été évaluée par le test des filaments du von Frey. Les Igh ou le véhicule seuls ne modifient pas la sensibilité tactile des animaux. Néanmoins, le seuil de sensibilité mécanique des souris du groupe Igh-Ctrl semble être inférieur à celui des souris du groupe VEH-Ctrl mais de façon non significative et représente uniquement un effet lié à la randomisation des animaux au moment de la formation des groupes en début d'expérience (cf. JR). Le PTX induit une allodynie tactile significative à J7 ($p = 0.0021$, VEH-PTX vs. VEH-Ctrl), J9 ($p = 0.0002$, VEH-PTX vs. VEH-Ctrl) et J13 ($p = 0.0384$, VEH-PTX vs. VEH-Ctrl). Les souris du groupe Igh-PTX développent une allodynie tactile significative à J7 ($p < 0.001$, VEH-Ctrl vs Igh-PTX) et J9 ($p = 0.0440$, VEH-Ctrl vs Igh-PTX). Les immunoglobulines humaines restaurent la sensibilité tactile normale des souris traitées par le PTX à J13 (Figure 25).

4.4. Protocole 3 : Effets des Immunoglobulines humaines sur la neuropathie induite par l'oxaliplatine

4.4.1. Les Immunoglobulines humaines ou l'oxaliplatine n'affectent pas la prise de poids des souris

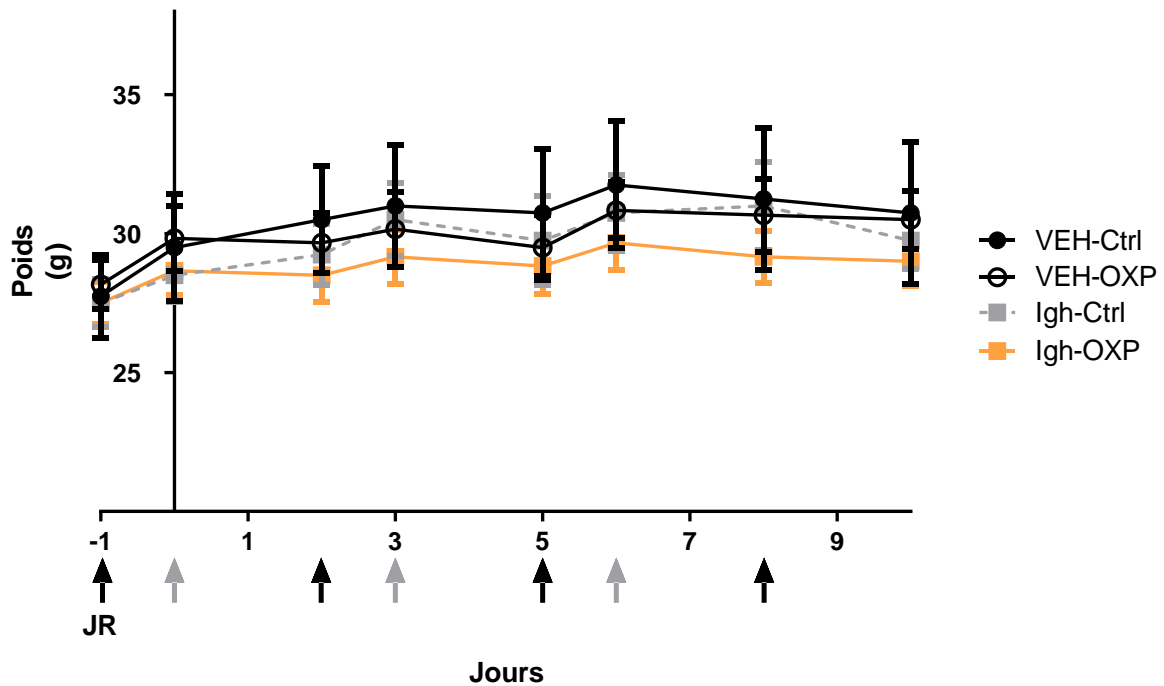


Figure 26 Effets des Igh et de l'OMP sur la prise de poids des souris. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, OXP : Oxaliplatine, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'immunoglobulines humaines, Flèches grises : Injections d'oxaliplatine. n = 9 à 11 souris par groupe.

Une balance électronique a été utilisée pour déterminer le poids des animaux. L'OMP ou les Igh n'induisent pas de diminution significative du poids des souris (Figure 26).

4.4.2. Les Immunoglobulines humaines préviennent le développement de l'allodynie mécanique induite par l'oxaliplatine

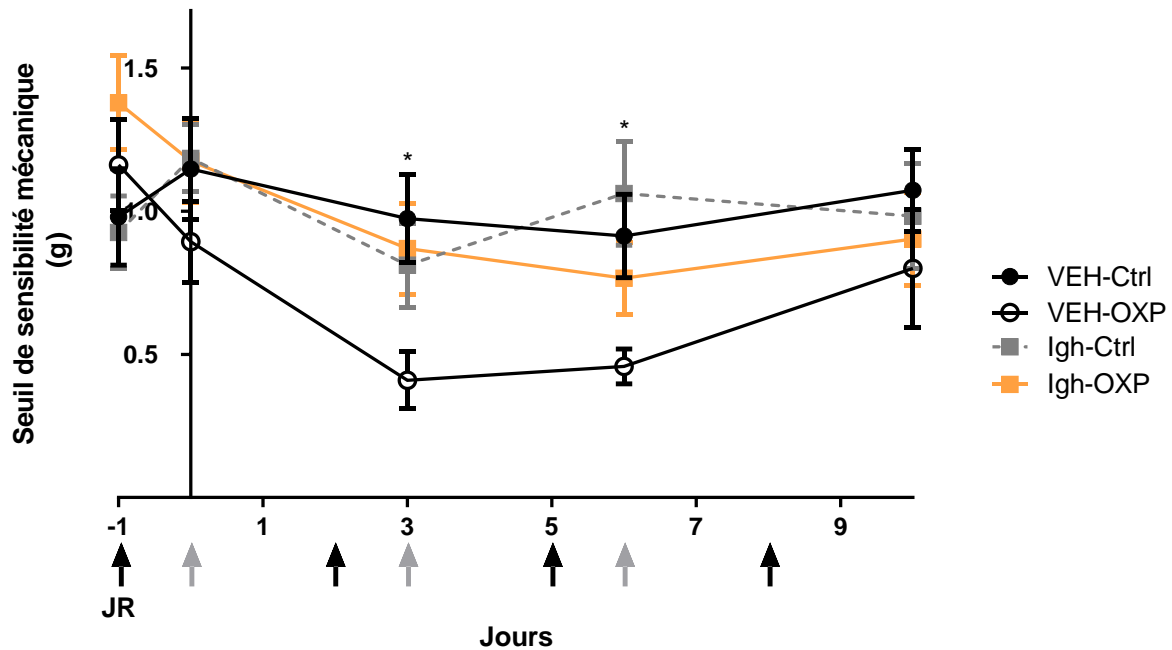


Figure 27 Effets des Immunoglobulines humaines (0,5 g/kg/3j) sur l'allodynie mécanique induite par l'oxaliplatine. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, OXP : Oxaliplatine, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'immunoglobulines humaines, Flèches grises : Injections d'oxaliplatine. * $p < 0,05$, VEH-OMP vs VEH-Ctrl; $n = 9$ à 11 souris par groupe.

La sensibilité tactile des animaux a été évaluée par le test des filaments du von Frey. Les Igh ou le véhicule seuls ne modifient pas la sensibilité tactile des animaux. L'OMP induit une allodynie tactile significative à J3 ($p = 0.0225$, VEH-OMP vs. VEH-Ctrl) et J6 ($p = 0.0424$, VEH-OMP vs. VEH-Ctrl). Les immunoglobulines humaines préviennent le développement de l'allodynie mécanique induite par l'oxaliplatine (Figure 27).

4.4.3. Les Immunoglobulines humaines préviennent le développement de l'hyperalgésie au froid induite par l'oxaliplatine

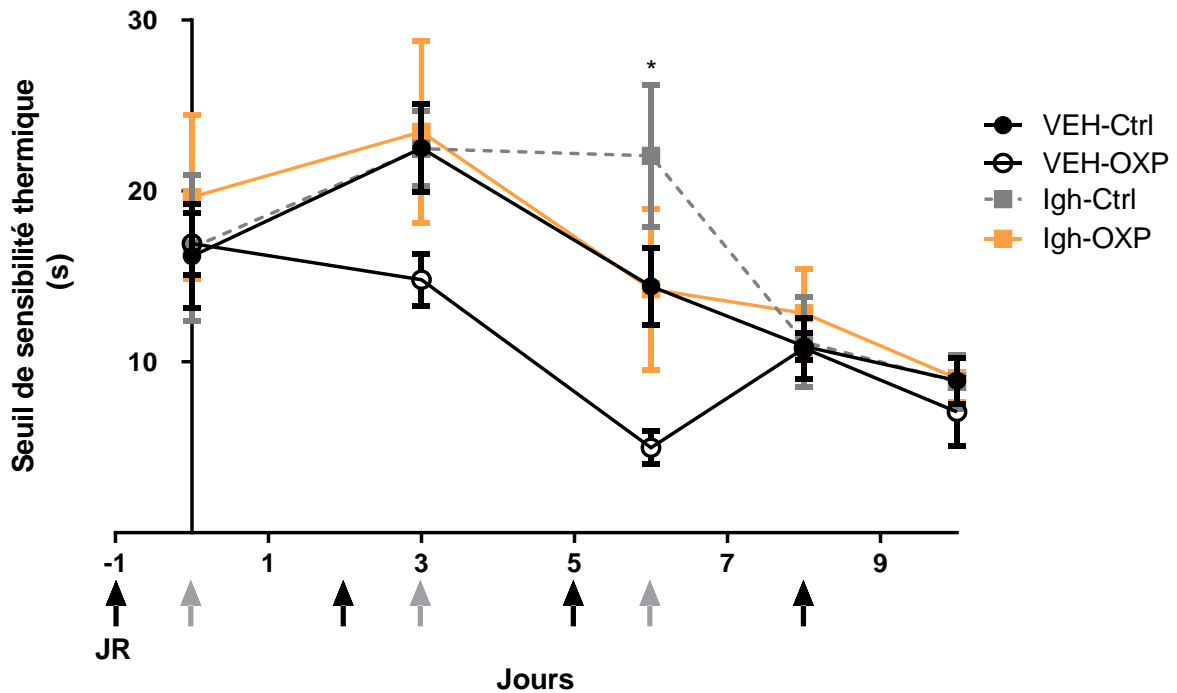


Figure 28 Effets des Immunoglobulines humaines (0,5 g/kg/3j) sur l'hyperalgésie au froid induite par l'oxaliplatine. Ctrl : Contrôle, VEH : Véhicule, Igh : Immunoglobulines humaines, OXP : Oxaliplatine, JR : Jour de référence (test fonctionnel réalisé avant la première administration des immunoglobulines humaines). Flèches noires : Injections d'immunoglobulines humaines, Flèches grises : Injections d'oxaliplatine. * $p < 0,05$, VEH-OMP vs VEH-Ctrl; $n = 9$ à 11 souris par groupe.

L'hyperalgésie au froid des animaux a été évaluée par le test de la plaque froide à 4°C. Les Igh ou le véhicule seuls ne modifient pas la sensibilité thermique des animaux. L'OMP induit une hyperalgésie au froid significative à J6 ($p = 0.0378$, VEH-Ctrl vs VEH-OMP group). Le traitement aux Igh prévient le développement de l'hyperalgésie au froid induite par l'OMP (Figure 28).

Discussion

Les principaux résultats de cette étude sont (1) les Igh sont bien tolérées par les animaux à la dose de 0,5 g/kg/3j (2) les Igh préviennent l'allodynie mécanique induite par la VCR (3) les Igh améliorent la récupération fonctionnelle des souris exposées au paclitaxel (4) les Igh préviennent le développement de l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie au froid induite par l'oxaliplatine.

Dans les protocoles 1 et 1bis, les Igh ont été testées sur un modèle murin de NPIV. La prise de poids des animaux est un critère fondamental pour détecter d'éventuelles souffrances des animaux inclus dans les protocoles expérimentaux. Les souris traitées par les Igh n'ont pas montré de perte de poids significative dans cette étude. Ceci suggère donc que les Igh à la dose de 1 g/kg/6j sont bien tolérées par les souris. Néanmoins, nous avons observé des signes de souffrances et de douleurs à la suite des injections pendant environ 15 à 20 min après l'administration des Igh. Ces comportements peuvent être expliqués par une réaction inflammatoire intense. Les Igh ont été administrées en i.p. puisque le volume à injecter par rapport à la dose et à l'espèce animale envisagée n'était pas compatible avec la voie i.v. en regard des recommandations émises dans les bonnes pratiques d'expérimentation animale (volume d'Igh à injecter en i.v. trop élevé par rapport au poids des souris). De plus, les injections i.v. fréquentes restent difficiles à mettre en œuvre autant pour le bien-être animal que pour l'expérimentateur. Ce mode d'administration en bolus i.p. à 1 g/kg plutôt qu'en i.v. lente pourrait donc expliquer cette réaction aiguë chez les souris. Afin de diminuer la souffrance des animaux, nous avons donc fait le choix de diminuer la dose unitaire (passage à 0,5 g/kg) mais d'augmenter la fréquence d'administration (0,5 g/kg/3j) pour garder la même dose cumulée finale à 2 g/kg. Les Igh ont été administrées en utilisant ce deuxième protocole d'injection à 0,5 g/kg/3j mais sur le même modèle de NPIV. Les souris ne présentaient plus de signes de souffrance après les injections. Ce protocole a donc été conservé pour tester les Igh sur tous nos différents modèles murins de neuropathies chimio-induites.

Dans le protocole 1bis, la VCR induit une allodynie tactile significative 3 jours après le début du traitement et jusqu'à J7. Plusieurs travaux rapportent une telle symptomatologie chez l'animal et chez l'Homme (20,26,31). Les processus inflammatoires liés au développement de la NPIV ont été largement étudiés et sont dorénavant bien décrits. Un traitement à la VCR induit chez l'animal une infiltration dans le nerf sciatique et les GRD de cellules inflammatoires comme les lymphocytes T ou les macrophages à l'origine d'une augmentation du niveau des cytokines pro-inflammatoires (79–82). Une surexpression de l'IL-6, cytokine pro-inflammatoire d'origine macrophagique a été repérée dans les GRD et le nerf sciatique suite à un traitement à la VCR (31). La même équipe a ensuite démontré une augmentation de l'expression de TNF- α , autre cytokine pro-inflammatoire, dans la moelle spinale et les GRD lors d'une administration quotidienne de VCR (32). Par ailleurs, une surexpression d'IL-1 β macrophagique et de l'IL-2 lymphocytaire T a été observée suite à un traitement à la VCR (83,84). Toutes ces cytokines peuvent ensuite stimuler leurs récepteurs spécifiques exprimés par les neurones sensitifs et induire une sensibilisation des fibres à l'origine du développement de l'allodynie tactile.

De façon intéressante, les Igh préviennent le développement de l'allodynie tactile induite par la VCR. Il a déjà été démontré que les Igh étaient capables de diminuer l'activation macrophagique et le relargage des cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T en culture cellulaire et dans le syndrome de Guillain-Barré chez l'Homme (73,85). Par ailleurs, les

Igh diminuent les niveaux d'IL-6 dans un modèle *ex vivo* de leucocytes avec surexpression d'IL-6 (86). Cette capacité des Igh à réduire les processus inflammatoires pourrait être à l'origine de l'effet préventif sur la NPIV.

Dans le protocole 2, les effets des Igh ont été évalués sur la NPIP. Dans cette expérience, le PTX induit une allodynie mécanique significative malgré le petit nombre d'animaux par groupe (n = 5 souris par groupe). Cette atteinte sensitive apparait significative de J7 à J13. Cette observation a déjà été faite au sein de l'équipe de recherche lors de la mise au point de ce modèle murin de NPIP (article en révision dans le journal *Pharmaceutics*). Le PTX est capable d'induire l'activation de cellules inflammatoires notamment les macrophages dans les GRD et le nerfs périphériques (44,87). Cette activation de cellules immunitaires induit la synthèse et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α ou l'IL-1 β accompagnées d'une réduction de production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4 ou l'IL-10 (19). Tous ces phénomènes entrent en jeu dans les mécanismes d'hyperexcitabilité des fibres observés lors de la mise en place de l'allodynie tactile.

Dans ce travail, les Igh ne semblent pas prévenir le développement de la neuropathie. En revanche, les Igh accélèrent drastiquement la récupération fonctionnelle des animaux à J13. Une autre équipe a déjà montré les effets préventifs neuroprotecteurs de Igh sur le développement de l'allodynie mécanique induite par le PTX (77). Néanmoins, le protocole d'induction de la neuropathie et d'administration des Igh était sensiblement différents et l'expérience a été menée sur des rats. De plus, les Igh provenaient d'un autre fournisseur (Ig VENA 50 g/L, Kedrion spA). Dans cette étude, les Igh réduisaient l'allodynie mécanique en diminuant la perte de FNIEs dans la peau et la perte axonale dans le nerf sciatique. Parallèlement à ces observations morphologiques, une diminution de l'infiltration des macrophages dans le nerf sciatique a été rapportée (77). Les Igh ayant un effet bénéfique dans les deux études montrent bien l'intérêt de l'utilisation des Igh dans le traitement de la NPIP. Les Igh pourraient donc agir avec un mécanisme similaire dans notre étude en réduisant l'infiltration macrophagique dans le nerf périphérique empêchant la sensibilisation des fibres et donc l'apparition de l'allodynie mécanique induite par le PTX.

Dans le protocole 3, le potentiel effet neuroprotecteur des Igh sur la NPIO a été investigué. Le modèle de neuropathie choisi est un modèle développé dans l'équipe de recherche qui mime la symptomatologie observée chez les patients lors de la phase aiguë de cette neuropathie. Ainsi, 3 injections d'OXP à 6 mg/kg/3j sont utilisées et induisent une allodynie mécanique significative à J3 et J6 ainsi qu'une hyperalgésie au froid significative à J6 (88). Généralement, lors de la phase aiguë des NPIO, une activation importante des lymphocytes T a été rapportée associée à un relargage massif de cytokines dans le nerf périphérique notamment l'IL-1 β et l'IL-6 et de chimiokines comme CCL1 et CCL2 et leurs récepteurs spécifiques comme CCR2 (89). Tout cela favorise l'hyperexcitabilité des fibres nerveuses et l'apparition des signes cliniques (19).

Comme vu précédemment, les Igh sont capable d'induire la réduction de l'expression des cytokines dans le nerf périphériques et les GRD mais également la synthèse et le relargage de chimiokines (85,86,90). Prises ensembles, toutes ces données suggèrent donc un effet bénéfique des Igh dans la NPIO par une réduction importante de libération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires.

Pour la première fois, ces résultats illustrent l'intérêt de l'utilisation des Igh dans le traitement préventif des NPIC. Néanmoins, il sera indispensable d'une part de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires neuroprotecteurs impliqués chez l'animal et de les

confirmer chez l'Homme. De façon général, il est établi que les effets immunomodulateurs des Igh passe par des interactions de haute affinité *via* le fragment Fab et/ou de faible affinité par le fragment Fc. Le fragment Fc favorise le blocage ou la modulation d'expression des récepteurs FcγR des macrophages et des lymphocytes tandis que le fragment Fab permet l'élimination directe des cytokines pro-inflammatoires et des auto-anticorps (62,91). Pourtant, il semble que ces mécanismes d'immunomodulation observés chez les animaux traités par Igh soient différents de ceux observés chez l'Homme. Les Igh peuvent présenter des modifications post-traductionnelles de type sialylation sur le fragment Fc. Ces Igh sialylés activent spécifiquement des récepteurs SIGN-R1 exprimés en grande quantité chez la souris dans les macrophages présents dans la zone marginale de la rate. Les macrophages activent ensuite les polynucléaires basophiles qui synthétisent de l'IL-4 favorisant l'expression de récepteurs inhibiteurs FcγRIIB à la surface des macrophages tissulaires. Chez l'Homme, les Igh activent d'autres types cellulaires amenant l'expression de récepteurs activateurs FcγRIIA à la surface des cellules dendritiques (59,91). Ces différences d'expression de récepteurs FcγR pourraient complexifier les analyses et induire des résultats discordants entre la souris et l'Homme.

Conclusion et perspectives

Les NPIC représentent un effet secondaire fréquent des traitements chimiothérapeutiques qui perturbe le bon déroulement du traitement des patients atteints de cancer par l'apparition de symptômes douloureux nécessitant dans certains cas l'arrêt de la chimiothérapie. Actuellement, aucun traitement spécifique préventif de ces neuropathies n'est disponible sur le marché.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'intérêt de l'utilisation des Igh dans le traitement préventif des NPIC. Cet objectif a été atteint puisqu'un protocole d'administration à 0,5 g/kg/3j en 4 injections a été développé permettant d'obtenir un effet bénéfique sans altérer l'état général des animaux. Dans un deuxième temps, nous avons montré que les Igh étaient capables de prévenir le développement de l'allodynie tactile induite par la vincristine et l'allodynie tactile et l'hyperalgésie au froid induite par l'oxaliplatine. Par ailleurs, les Igh amélioraient le retour à une sensibilité tactile normale des souris traitées par le paclitaxel.

Les perspectives apportées par ce travail sont nombreuses notamment une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'effet neuroprotecteur des Igh dans les NPIC. Des prélèvements de GRD, de nerfs sciatiques et de peau ont été réalisés dans ce sens afin de compter les fibres sensibles dans la peau et les GRD et de réaliser une analyse ultrastructurale des nerfs sciatiques par microscopie électronique. Par ailleurs, une évaluation de l'infiltration des cellules immunitaires associée à une quantification des cytokines pro- et anti-inflammatoires dans le nerf sciatique pourraient être envisagées. Ces effets neuroprotecteurs pourront ensuite être confirmés sur culture cellulaire de neurones issus de cellules souches humaines induites à la pluripotence. Afin de mieux comprendre le rôle des fragments Fab et Fc des Igh dans la neuroprotection, il serait intéressant de tester séparément ces deux types de fragments dans la prévention des NPIC. A plus long terme, des essais cliniques menés chez l'Homme pourraient valider l'utilisation des Igh dans le traitement des NPIC. Par ailleurs, une étude toxicologique sur les foies, les reins et les rates des animaux est également prévue afin de faciliter et sécuriser l'emploi des Igh. Enfin, un éventuel effet potentialisateur des Igh sur l'effet cytotoxique des agents anticancéreux pourrait être testé *in vitro* sur différentes lignées cellulaires de cancer qui justifierait à l'avenir un emploi concomitant des Igh avec la chimiothérapie permettant à la fois un traitement des cancers associé à une diminution du risque de survenue de NPIC.

Références bibliographiques

1. Tortora G, Derrickson B. Principles of anatomy and physiology. 2009. 1–1281 p.
2. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A-S, Mcnamara JO, et al. Neuroscience. Vol. 3, Sunderland. 2004. 1–832 p.
3. Rigoard P, Buffenoir-Billet K, Giot J-P, Delmotte A, D’Houtaud S, Lapierre F. Bases anatomiques des voies d’abord chirurgicales des nerfs du membre supérieur : à l’usage des jeunes neurochirurgiens. *Neurochirurgie*. 2009 Oct;55(4–5):384–92.
4. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Physiologie humaine*. 2007. 1–809 p.
5. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004;1000(1–2):40–56.
6. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3760–72.
7. Hicks CW, Wang D, Windham BG, Matsushita K, Selvin E. Prevalence of peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity in middle-aged and older adults in two US cohorts. *Sci Reports* 2021 111 [Internet]. 2021 Sep 27 [cited 2022 Mar 29];11(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-98565-w>
8. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. *BMJ*. 2002;324:466–9.
9. Magy L, Vallat J-M. [Peripheral neuropathies]. *Rev Prat*. 2009 Jun 20;59(6):839–40.
10. Van Hecke O, Austin SK, Khan R a., Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654–62.
11. 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 Apr;21(4):623–9.
12. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguire F, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(8):1705–19.
13. Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain*. 2011;152(2):410–8.
14. Mayaudon H, Miloche PO, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: Relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010 Dec 1;36(6):450–4.
15. Brunswick P, Mayaudon H, Albin V, Lair V, Ringuède A, Cassir M. Use of Ni electrodes chronoamperometry for improved diagnostics of diabetes and cardiac diseases. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf* [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 29];2007:4544–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18003016/>
16. Duchesne M, Richard L, Vallat JM, Magy L. Assessing sudomotor impairment in patients with peripheral neuropathy: Comparison between electrochemical skin conductance and skin biopsy. *Clin Neurophysiol*. 2018 Jul 1;129(7):1341–8.
17. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*. 2005 Oct;12(10):747–58.
18. Bakkers M, Merkies ISJ, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology*. 2009 Oct 6;73(14):1142–8.
19. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, Rigolio R, Meregalli C. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol*. 2021;11(February):1–24.
20. Authier N, Balayssac D, Marchand F, Ling B, Zangarelli A, Descoeur J, et al. Animal Models of Chemotherapy-Evoked Painful Peripheral Neuropathies. *Neurotherapeutics*.

- 2009;6(4):620–9.
21. Windebank a J, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2008;13:27–46.
 22. Aley KO, Reichling DB, Levine JD. Vincristine hyperalgesia in the rat: A model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience*. 1996 Jul 1;73(1):259–65.
 23. Kamei J, Tamura N, Saitoh A. Possible involvement of the spinal nitric oxide/cGMP pathway in vincristine-induced painful neuropathy in mice. *Pain [Internet]*. 2005 [cited 2017 May 12];117(1–2):112–20. Available from: http://ac.els-cdn.com.gate2.inist.fr/S0304395905002654/1-s2.0-S0304395905002654-main.pdf?_tid=a8112856-3716-11e7-bd17-00000aacb35d&acdnat=1494595790_09451c956b3a491b73a94d50b4a13185
 24. Kamei J, Nozaki C, Saitoh A. Effect of mexiletine on vincristine-induced painful neuropathy in mice. *Eur J Pharmacol [Internet]*. 2006 [cited 2017 May 12];536(1–2):123–7. Available from: http://ac.els-cdn.com.gate2.inist.fr/S0014299906002160/1-s2.0-S0014299906002160-main.pdf?_tid=02d78ab4-3717-11e7-962a-00000aab0f02&acdnat=1494595943_c91bf727e716699c3d78718a847931b2
 25. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Saika F, Kishioka S. Involvement of inflammatory mediators in neuropathic pain caused by vincristine. [Internet]. 1st ed. Vol. 85, *International review of neurobiology*. Elsevier Inc.; 2009. 179–190 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19607970>
 26. Bessaguet F, Danigo A, Bouchenaki H, Duchesne M, Magy L, Richard L, et al. Neuroprotective effect of angiotensin II type 2 receptor stimulation in vincristine-induced mechanical allodynia. *Pain*. 2018;159(12):2538–46.
 27. Kaur G, Jaggi AS, Singh N. Exploring the potential effect of *Ocimum sanctum* in vincristine-induced neuropathic pain in rats. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2010;5:1–9.
 28. Zhuang Z-Y, Gerner P, Woolf CJ, Ji R-R. ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. *Pain*. 2005 Mar;114(1–2):149–59.
 29. Chiba T, Oka Y, Sashida H, Kanbe T, Abe K, Utsunomiya I, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathic pain and expression of transient receptor potential vanilloid 1 in rat. 2017 [cited 2017 Apr 21]; Available from: http://ac.els-cdn.com.gate2.inist.fr/S1347861317300440/1-s2.0-S1347861317300440-main.pdf?_tid=052a966c-2678-11e7-a0ea-00000aab0f01&acdnat=1492768438_1d8fa180d1d6b1ea23e09a6bf4a5a20e
 30. Uçeyler N, Kobsar I, Biko L, Ulzheimer J, Levinson SR, Martini R, et al. Heterozygous P0 deficiency protects mice from vincristine-induced polyneuropathy. *J Neurosci Res*. 2006 Jul;84(1):37–46.
 31. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Kondo T, Ozaki M, Kishioka S. The critical role of invading peripheral macrophage-derived interleukin-6 in vincristine-induced mechanical allodynia in mice. *Eur J Pharmacol [Internet]*. 2008 [cited 2017 May 12];592(1–3):87–92. Available from: http://ac.els-cdn.com.gate2.inist.fr/S0014299908007310/1-s2.0-S0014299908007310-main.pdf?_tid=c3ab19f0-3716-11e7-a233-00000aacb360&acdnat=1494595837_56c5d46f7bef13faace6cca3572d1822
 32. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Kishioka S. Up-regulation of tumor necrosis factor- α in spinal cord contributes to vincristine-induced mechanical allodynia in mice. *Neurosci Lett [Internet]*. 2008 Nov 14 [cited 2016 Feb 12];445(2):140–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394008012330>
 33. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar;20(6).
 34. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, Macleod MR, et al. Comprehensive review Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain [Internet]*. 2014 [cited 2017 Mar 3];155:2461–70. Available from: http://ac.els-cdn.com.gate2.inist.fr/S0304395914000000/1-s2.0-S0304395914000000-main.pdf?_tid=02d78ab4-3717-11e7-962a-00000aab0f02&acdnat=1494595943_c91bf727e716699c3d78718a847931b2

- cdn.com.gate2.inist.fr/S0304395914004436/1-s2.0-S0304395914004436-main.pdf?_tid=831f9656-001e-11e7-b9d3-00000aacb35e&acdnat=1488551850_62ffcf294120e37c8d3b9fef05b985ea
35. Nyrop KA, Deal AM, Shachar SS, Basch E, Reeve BB, Choi SK, et al. Patient-Reported Toxicities During Chemotherapy Regimens in Current Clinical Practice for Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2019;24(6):762–71.
 36. Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. *Exp Neurol*. 2020 Feb;324:113121.
 37. De Iuliis F, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer: Literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct;96(1):34–45.
 38. Dina OA, Chen X, Reichling D, Levine JD. Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience*. 2001;108(3):507–15.
 39. Gauchan P, Andoh T, Ikeda K, Fujita M, Sasaki A, Kato A, et al. Mechanical allodynia induced by paclitaxel, oxaliplatin and vincristine: different effectiveness of gabapentin and different expression of voltage-dependent calcium channel alpha(2)delta-1 subunit. *Biol Pharm Bull* [Internet]. 2009;32(4):732–4. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=19336915&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/uuid/E3112BEC-0BE5-4832-B6C2-769A32D9C241>
 40. Hopkins HL, Duggett NA, Flatters SJL. Chemotherapy-induced painful neuropathy: Pain-like behaviours in rodent models and their response to commonly used analgesics. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(2):119–28.
 41. Toma W, Kyte S, D B, Y A. Effects of paclitaxel on the development of neuropathy and affective behaviors in the mouse. *Neuropharmacology*. 2017;117(3):305–15.
 42. Klein I, Lehmann HC. Pathomechanisms of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Toxics*. 2021;9(10):1–13.
 43. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol*. 2014;2:289–95.
 44. Zaks-Zilberman M, Zaks TZ, Vogel SN. Induction of proinflammatory and chemokine genes by lipopolysaccharide and paclitaxel (Taxol) in murine and human breast cancer cell lines. *Cytokine*. 2001 Aug;15(3):156–65.
 45. 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 Aug;144(3):245–52.
 46. Staff NP, Cavaletti G, Islam B, Lustberg M, Psimaras D, Tamburin S. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019 Oct;24(S2):S26–39.
 47. Joseph EK, Levine JD. Comparison of oxaliplatin- and cisplatin-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2009 May;10(5):534–41.
 48. Toyama S, Shimoyama N, Ishida Y, Koyasu T, Szeto HH, Shimoyama M. Characterization of acute and chronic neuropathies induced by oxaliplatin in mice and differential effects of a novel mitochondria-targeted antioxidant on the neuropathies. *Anesthesiology*. 2014;120(2):459–73.
 49. Boyette-davis J a, Walters ET, Dougherty PM. Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag*. 2015;5(4):285–96.
 50. Canta A, Pozzi E, Carozzi VA. Mitochondrial dysfunction in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Toxics*. 2015;3(2):198–223.
 51. Sakurai M, Egashira N, Kawashiri T, Yano T, Ikesue H, Oishi R. Oxaliplatin-induced neuropathy in the rat: Involvement of oxalate in cold hyperalgesia but not mechanical allodynia. *Pain* [Internet]. 2009;147(1–3):165–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.003>
 52. Imai S, Koyanagi M, Azimi Z, Nakazato Y, Matsumoto M, Ogihara T, et al. Taxanes and

- platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05784-1>
53. Nassini R, Gees M, Harrison S, De Siena G, Materazzi S, Moretto N, et al. Oxaliplatin elicits mechanical and cold allodynia in rodents via TRPA1 receptor stimulation. *Pain*. 2011 Jul;152(7):1621–31.
 54. Xu D, Zhao H, Gao H, Zhao H, Liu D, Li J. Participation of pro-inflammatory cytokines in neuropathic pain evoked by chemotherapeutic oxaliplatin via central GABAergic pathway. *Mol Pain*. 2018;14.
 55. Makker PGS, Duffy SS, Lees JG, Perera CJ, Tonkin RS, Butovsky O, et al. Characterisation of Immune and Neuroinflammatory Changes Associated with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170814.
 56. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. [Pharmacological management of neuropathic pain]. *Thérapie* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Mar 29];74(6):633–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097329/>
 57. Sheikh BA, Mehraj U, Bhat BA, Hamdani SS, Nisar S, Qayoom H, et al. Immunoglobulin. *Basics Fundam Immunol* [Internet]. 2022 Jan 24 [cited 2022 Mar 27];139–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513460/>
 58. Filipa A, Afonso B, Pires João CM. biomolecules The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. 2016 [cited 2022 Mar 27]; Available from: www.mdpi.com/journal/biomolecules
 59. Tjon ASW, Van Gent R, Geijtenbeek TB, Kwekkeboom J. Differences in Anti-Inflammatory Actions of Intravenous Immunoglobulin between Mice and Men: More than Meets the Eye. *Front Immunol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 27];6(APR):197. Available from: [/pmc/articles/PMC4412134/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111134/)
 60. Wasserman RL, Church JA, Peter HH, Sleasman JW, Melamed I, Stein MR, et al. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2009 Jun 28 [cited 2022 Mar 27];37(3–4):272–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19491015/>
 61. Kazatchkine MD, Kaveri S V. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):747–55.
 62. Li X, Kimberly RP. Targeting the Fc receptor in autoimmune disease. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Mar 27];18(3):335–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24521454/>
 63. Kozicky LK, Zhao ZY, Menzies SC, Fidanza M, Reid GSD, Wilhelmsen K, et al. Intravenous immunoglobulin skews macrophages to an anti-inflammatory, IL-10-producing activation state. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2022 Mar 27];98(6):983–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26216934/>
 64. Park-Min KH, Serbina N V., Yang W, Ma X, Krystal G, Neel BG, et al. FcγRIII-dependent inhibition of interferon-gamma responses mediates suppressive effects of intravenous immune globulin. *Immunity* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Mar 27];26(1):67–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17239631/>
 65. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* [Internet]. 2003 Jan 15 [cited 2022 Mar 27];101(2):758–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393386/>
 66. Casulli S, Topçu S, Fattoum L, von Gunten S, Simon HU, Teillaud JL, et al. A Differential Concentration-Dependent Effect of IVIg on Neutrophil Functions: Relevance for Anti-Microbial and Anti-Inflammatory Mechanisms. *PLoS One* [Internet]. 2011 Nov 4 [cited 2022 Mar 27];6(10). Available from: [/pmc/articles/PMC3204983/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444983/)
 67. Massoud AH, Guay J, Shalaby KH, Bjur E, Ablona A, Chan D, et al. Intravenous immunoglobulin attenuates airway inflammation through induction of forkhead box protein 3-positive regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 27];129(6):1656–1665.e3. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22564681/>
68. Hori A, Fujimura T, Kawamoto S. Anti-inflammatory intravenous immunoglobulin (IVIg) suppresses homeostatic proliferation of B cells. *Cytotechnology* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Mar 27];70(3):921–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29611058/>
 69. Arumugam T V., Tang SC, Lathia JD, Cheng A, Mughal MR, Chigurupati S, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007 Aug 28 [cited 2022 Mar 27];104(35):14104–9. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0700506104
 70. Dubey S, Heinen S, Krantic S, JoAnne McLaurin, Branch DR, Hynynen K, et al. Clinically approved IVIg delivered to the hippocampus with focused ultrasound promotes neurogenesis in a model of Alzheimer’s disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2022 Mar 27];117(51):32691–700. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1908658117
 71. Luo X, Li D, Cen D, He Z, Meng Z, Liang L. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on brain interferon-gamma and interleukin-6 levels in a rat kindling model. *Epilepsy Res* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Mar 27];88(2–3):162–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19944569/>
 72. Sorensen PS. The role of intravenous immunoglobulin in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2003 Feb 15 [cited 2022 Mar 27];206(2):123–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559498/>
 73. Sharief MK, Ingram DA, Swash M, Thompson EJ. IV immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 1999 Jun 1 [cited 2021 Aug 3];52(9):1833–1833. Available from: <https://n.neurology.org/content/52/9/1833>
 74. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2022 Mar 27];7(2):136–44. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442207703290/fulltext>
 75. Chang MC, Park D. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Management of Neuropathic Pain: A Narrative Review. 2020 [cited 2021 May 26]; Available from: <http://doi.org/10.2147/JPR.S273475>
 76. Meregalli C, Marjanovic I, Scali C, Monza L, Spinoni N, Galliani C, et al. High-dose intravenous immunoglobulins reduce nerve macrophage infiltration and the severity of bortezomib-induced peripheral neurotoxicity in rats. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2018 Aug 21 [cited 2021 Jun 25];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30131066/>
 77. Meregalli C, Monza L, Chiorazzi A, Scali C, Guarnieri C, Fumagalli G, et al. Human Intravenous Immunoglobulin Alleviates Neuropathic Symptoms in a Rat Model of Paclitaxel-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Aug 4];22(3):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34878653/>
 78. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* [Internet]. 1994 [cited 2017 May 4];53:55–63. Available from: http://ac.els-cdn.com/gate2.inist.fr/0165027094901449/1-s2.0-0165027094901449-main.pdf?_tid=81d2ebfa-30c9-11e7-8a21-00000aacb362&acdnt=1493902948_edfb40db76d9a909ab5da3c7e6df5e5a
 79. Moschetti G, Amodeo G, Paladini MS, Molteni R, Balboni G, Panerai A, et al. Prokineticin 2 promotes and sustains neuroinflammation in vincristine treated mice: Focus on pain and emotional like behavior. *Brain Behav Immun*. 2019 Nov 1;82:422–31.
 80. Singh G, Singh A, Singh P, Bhatti R. Bergapten Ameliorates Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NFκB Signaling. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2019 Jun 19 [cited 2021 Aug 3];10(6):3008–17.

- Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acscchemneuro.9b00206>
81. Hu P, McLachlan EM. Macrophage and lymphocyte invasion of dorsal root ganglia after peripheral nerve lesions in the rat. *Neuroscience*. 2002;112(1):23–38.
 82. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007 1011 [Internet]. 2007 Oct 26 [cited 2022 Mar 29];10(11):1361–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nn1992>
 83. Shamash S, Reichert F, Rotshenker S. The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J Neurosci*. 2002 Apr 15;22(8):3052–60.
 84. Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of Peripheral Neuropathic Pain: Immune Cells and Molecules. *Anesth Analg*. 2007 Sep;105(3):838–47.
 85. Stangel M, Schumacher HC, Ruprecht K, Boegner F, Marx P. Immunoglobulins for Intravenous Use Inhibit TNF α Cytotoxicity In Vitro. <http://dx.doi.org/10.3109/08820139709088541> [Internet]. 2009 [cited 2021 Aug 3];26(5–7):569–78. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08820139709088541>
 86. Purswani MU, Johann-Liang R, Neeley M, Noel GJ. Effect of Intravenous Immune Globulin (IVIg) on Interleukin-6 (IL-6) Production by Whole Blood ♦ 894. *Pediatr Res* 1998 434 [Internet]. 1998 Apr [cited 2022 Mar 29];43(4):154–154. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr19981042>
 87. Zhang H, Li Y, de Carvalho-Barbosa M, Kavelaars A, Heijnen CJ, Albrecht PJ, et al. Dorsal Root Ganglion Infiltration by Macrophages Contributes to Paclitaxel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2016;17(7):775–86.
 88. Bouchenaki H, Danigo A, Bernard A, Bessaguet F, Richard L, Sturtz F, et al. Ramipril Alleviates Oxaliplatin-Induced Acute Pain Syndrome in Mice. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 Jul 19 [cited 2021 Aug 4];0:1718. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.712442/full>
 89. Illias AM, Gist AC, Zhang H, Kosturakis AK, Dougherty PM. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. *Pain* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Mar 29];159(7):1308–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29554018/>
 90. Domínguez-Soto Á, Simón-Fuentes M, de las Casas-Engel M, Cuevas VD, López-Bravo M, Domínguez-Andrés J, et al. IVIg Promote Cross-Tolerance against Inflammatory Stimuli In Vitro and In Vivo. *J Immunol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Mar 29];201(1):41–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29743313/>
 91. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2015;11(2):80–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2014.253>

Annexes

Annexe 1 Questionnaire DN4 pour le diagnostic des douleurs neuropathiques.....	68
--	----

Questionnaire DN4

Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org



Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Effets des immunoglobulines humaines (Igh) sur différents modèles murins de neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie (NPIC)

Les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie (NPIC) se caractérisent par l'apparition de symptômes sensitifs douloureux tels qu'une allodynie ou une hyperalgésie tactile ou thermique. Ces douleurs ont un retentissement important sur la qualité de vie des patients sous chimiothérapie et il n'existe à ce jour aucune thérapie efficace pour leur prise en charge préventive. Plusieurs études ont déjà mis en évidence l'intérêt des Immunoglobulines humaines (Igh) dans la prise en charge de troubles neurologiques. Dans ce travail en collaboration avec l'industrie pharmaceutique CSL Behring, l'intérêt d'utiliser les Igh dans le traitement des NPIC a été évalué. Dans un premier temps, le protocole d'administration des Igh le plus adapté afin de garantir un effet neuroprotecteur mais sans toxicité pour les animaux a été développé. Par la suite, nous avons testé les Igh sur différents modèles de NPIC. Les Igh (0,5 g/kg/3j) ont montré des effets préventifs sur l'allodynie tactile induite par la vincristine, et sur l'allodynie tactile et l'hyperalgésie au froid induite par l'oxaliplatine. De plus, les Igh amélioraient le retour à une sensibilité normale chez les animaux exposés au paclitaxel. Des études plus approfondies permettront de mieux comprendre les mécanismes neuroprotecteurs cellulaires et moléculaires des Igh dans les NPIC.

Mots-clés : Neuropathies périphériques, vincristine, paclitaxel, oxaliplatine, immunoglobulines humaines

Human immunoglobulins (hlg) effects on several murine models of peripheral neuropathy induced by chemotherapy (PNIC)

Peripheral neuropathies induced by chemotherapy (PNIC) are characterized by emergence of painful sensory symptoms like tactile or thermal allodynia and hyperalgesia. These pain syndromes decrease the patients' quality of life and currently there is no preventive specific treatment to manage them. Several studies have already demonstrated beneficial effects of human Immunoglobulins (hlg) on neurological disorders. In this study in collaboration with pharmaceutical company CSL Behring, we investigated the role of IgIV on PNIC. First, we developed the best administration schedule of hlg with neuroprotective effects but without toxicity for animals. Then, we tested hlg on different mice models of PNIC. hlg (0.5 g/kg/3d) had preventive effects on tactile allodynia induced by vincristine and tactile allodynia and thermal hyperalgesia induced by oxaliplatine. Moreover, hlg improved tactile allodynia induced by paclitaxel. Further investigations are necessary to better understand the specific cellular and molecular neuroprotective mechanisms of hlg in PNIC.

Keywords : Peripheral neuropathies, vincristine, paclitaxel, oxaliplatine, human immunoglobulins

