



Evaluation de l'intérêt de l'acupuncture sur la neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine chez les patients atteints de tumeurs solides gastro-intestinales et ayant arrêté une chimiothérapie à base d'oxaliplatine

ACUPOX - Etude GERCOR phase II multicentrique, 2 cohortes

RÉSUMÉ

ACUPOX G-114

Numéro ID-RCB : 2022-A02525-38

Promoteur :	GERCOR 151 Rue du Faubourg Saint Antoine, 75011 Paris, France
Contact médical :	Dr Marie-Line GARCIA LARNICOL GERCOR, Paris, France Tel. : +33 (0) 1 40 29 85 04 E-mail : marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr
Investigateur coordonnateur :	Dr Emmanuelle KEMPF Service d'oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor 1 rue Gustave Eiffel, 94000 Crêteil, France Tel. : +33 (0) 1 49 81 45 31 E-mail : emmanuelle.kempf@aphp.fr
Investigateur Co-coordonnateur :	Prof Christophe TOURNIGAND Service d'oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor 1 rue Gustave Eiffel, 94000 Crêteil, France Tel. : +33 (0) 1 49 81 25 67 E-mail : christophe.tournigand@aphp.fr
Méthodologue/ Statisticien :	Dewi VERNEREY , PhD Méthodologie et Qualité de Vie en Oncologie (INSERM 1098) - Université de Besançon, PCBio 3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France E-mail : dvernerey@chu-besancon.fr

Résumé version 2.0 2024/09/20

ABREVIATIONS ET DEFINITIONS DES TERMES

Abbreviation	Définition
AC	Acupuncture
AI	Événement indésirable
BPI	Le questionnaire abrégé d'évaluation de la douleur
cTNS	Version clinique du score total de neuropathie
ECOG PS	Statut de performance du Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Formulaire de rapport de cas électronique
EMA	Agence européenne des médicaments
ESC	Conductance cutanée électrochimique
GI	Gastro-intestinal
HRQoL	Qualité de vie liée à la santé
NCI CTCAE	Critères communs de terminologie de l'Institut national du cancer pour les événements indésirables
EN (NRS)	L'échelle d'évaluation numérique
OIPN	Neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine
Ox	Oxaliplatine
PRO-CTCAE	Résultats rapportés par les patients des critères de terminologie communs pour les événements indésirables
PUMa	Protection Universelle Maladie
SAE	Événement indésirable grave

ETUDE N°	ACUPOX G-114
NUMERO ID-RCB	2022-A02525-38
TITRE	Etude GERCOR phase II multicentrique en 2 cohortes pour évaluer l'intérêt de l'acupuncture sur la neuropathie périphérique induite par l'oxaliplatine chez des patients atteints de tumeurs solides gastro-intestinales ayant arrêté une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (ACUPOX)
ACRONYME	ACUPOX
PROMOTEUR	GERCOR
INVESTIGATEUR COORDONATEUR	Dr Emmanuelle KEMPF Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
INTRODUCTION ET RATIONNEL	<p>La neuropathie périphérique est une affection invalidante induite par les agents anticancéreux avec des taux de prévalence atteignant 70% au cours du premier mois de traitement par chimiothérapie. Les patients traités avec des taxanes et des sels de platine interrompent souvent le traitement en raison d'une neuropathie périphérique sévère. La physiopathologie sous-jacente à une telle condition n'est pas encore complètement comprise. Malgré les nombreuses études cliniques, les thérapies ciblées font encore débat et la duloxétine est le seul traitement pharmaceutique de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie recommandée par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). La neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie peut résulter d'une inflammation des neurones et d'un stress oxydatif. Les neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine (NPIO), aiguës et chroniques, sont deux affections distinctes en termes de signes, de symptômes et de physiopathologie.</p> <p>La NPIO aiguë et transitoire survient dans les heures suivant l'administration de la chimiothérapie et se reproduit avec les traitements ultérieurs. Elle repose sur l'hyperexcitabilité nerveuse liée</p>

	<p>à l'activation des canaux sodium. Les patients présentant une hyperexcitabilité aiguë des nerfs périphériques à petites fibres induite par l'oxaliplatine peuvent présenter une douleur à type de brûlure et une allodynie thermique et ceux présentant une hyperexcitabilité des grandes fibres peuvent présenter une dysesthésie, une allodynie mécanique et une paresthésie des extrémités des membres liées au froid. La NPIO chronique est potentiellement permanente et liée à une perte sensorielle distale dose-cumulative avec une nécrose des cellules nerveuses due à une altération de l'ADN mitochondrial. Les patients atteints de NPIO chronique peuvent manifester des picotements aux extrémités (bras et jambes) et des problèmes de proprioception invalidants. L'essai de phase III N08CB a montré que la majorité (89 %) des patients traités par l'oxaliplatine dans le cadre d'un traitement adjuvant du cancer colorectal présentaient des symptômes aigus de NPIO au cours du premier cycle de chimiothérapie. Fait intéressant, cet effet secondaire a initialement continué à s'aggraver avec une amélioration notée à partir de 3 mois post-thérapeutique, en particulier au niveau des pieds. Dans cette étude prospective, environ 20 % des patients ont présenté une NPIO sévère persistante encore 18 mois après la fin de la chimiothérapie, avec peu d'amélioration à long terme.</p> <p>Il existe plusieurs outils pour évaluer le niveau de neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie. Bien que plusieurs scores soient disponibles pour l'évaluation de la NPIO, la plupart d'entre eux reposent sur une évaluation subjective. L'échelle d'évaluation numérique (numeric rating scale=NRS) est l'outil clinique le plus utilisé pour aider les patients à communiquer l'intensité de leurs symptômes. Cette méthode a été validée chez des patients cancéreux avec NPIO traités par acupuncture. Le Sudoscan® détecte la neuropathie des petites fibres grâce à la mesure de la conductance électrochimique de la peau (Electrochemical Skin Conductance=ESC) de la main et du pied. Il a été démontré que l'ESC est en corrélation avec la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques et qu'elle est un marqueur prometteur de la</p>
--	---

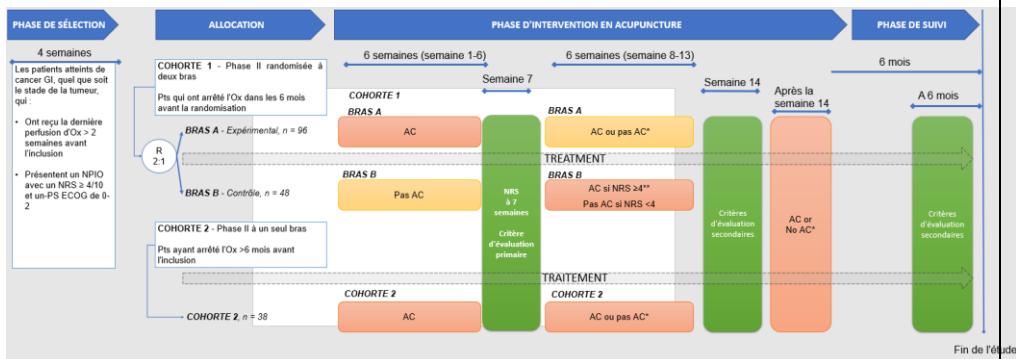
	<p>neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, en particulier la NPIO.</p> <p>Depuis des milliers d'années, la médecine traditionnelle chinoise est utilisée pour traiter un large éventail de symptômes et de maladies. Parmi les outils développés par les praticiens de la médecine traditionnelle chinoise, l'acupuncture consiste à insérer de fines aiguilles à des points précis (plus de 350) du corps humain. Les aiguilles peuvent être stimulées par la chaleur, une manipulation électrique ou manuelle. L'acupuncture pourrait être un traitement efficace pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer. Des essais cliniques randomisés ont montré que l'acupuncture peut réduire de manière significative le niveau de douleur, de nausées et de vomissements liés au cancer.</p> <p>L'acupuncture pourrait améliorer la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie par son action anti-inflammatoire sur les neurones, sa capacité à réduire la douleur nerveuse par la modulation de la nociception, l'augmentation des opioïdes endogènes et/ou l'inhibition de la cyclooxygénase-2. L'acupuncture semble être efficace pour traiter la neuropathie périphérique non cancéreuse, potentiellement en réduisant l'inflammation locale. Selon des études rétrospectives ou des études monobras, elle pourrait améliorer les résultats cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein avec une NPIO. De plus, des essais cliniques non contrôlés ont montré que l'acupuncture pourrait être utile pour améliorer plusieurs symptômes associés à la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie. Bien que plusieurs revues systématiques d'essais cliniques randomisés aient démontré des résultats cliniques positifs, seules quelques études incluaient un groupe témoin d'acupuncture fictive (placebo). Compte tenu de la grande hétérogénéité de ces études concernant le régime de chimiothérapie, aucune méta-analyse n'a été effectuée.</p> <p>L'objectif de l'étude ACUPOX est d'évaluer l'intérêt de l'acupuncture sur l'NPIO chez des patients atteints de tumeurs solides gastro-</p>
--	--

	intestinales ayant arrêté une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. ACUPOX inclura deux cohortes de patients atteints de tumeurs solides gastro-intestinales confirmées histologiquement ou cytologiquement, traités par une chimiothérapie à base d'oxaliplatine qui ont arrêté l'oxaliplatine et qui souffrent d'NPIO. La première cohorte (Cohorte 1) concerne les patients atteints d'NPIO aigue ou sub aigue et la deuxième cohorte (Cohorte 2) concerne les patients atteints d'NPIO chronique et à long terme.
OBJECTIF	Évaluer l'intérêt de l'acupuncture sur la NPIO chez les patients présentant des tumeurs solides gastro-intestinales et ayant arrêtés une chimiothérapie à base d'oxaliplatine.
PHASE CLINIQUE	Phase II
MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX	Non applicable. Aucun traitement n'est administré au patient.
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	<p>Primaire</p> <p>Évaluer l'efficacité d'un protocole standardisé d'acupuncture pour le traitement de l'NPIO dans deux cohortes indépendantes de patients atteints d'une tumeur solide gastro-intestinale qui ont arrêté la chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine à l'aide du score global de la NRS à la semaine 7, de la randomisation dans la Cohorte 1 et de l'inclusion dans la Cohorte 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cohorte 1 : patients ayant arrêté l'oxaliplatine dans les 6 mois précédent l'inclusion. ▪ Cohorte 2 : patients ayant arrêté l'oxaliplatine depuis plus de 6 mois avant l'inclusion. <p>Secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer le score NRS pour tous les symptômes NPIO, - Évaluer l'évolution de l'état de la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) avec le questionnaire EORTC QLQ-CIPN 20, - Estimer le taux de sévérité de la douleur d'un patient et l'impact de cette douleur sur les activités quotidiennes par le questionnaire

	<p>abrégé d'évaluation de la douleur (BPI),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer le changement dans l'auto-évaluation de l'engourdissement et des picotements (item 39), de la douleur générale (item 48), de l'anxiété (item 54) et de la tristesse (item 56) en utilisant les résultats rapportés par le patient des critères de terminologie communs pour les événements indésirables (PRO-CTCAE), - Évaluer le changement de grade de la neuropathie sensorielle périphérique selon les critères de terminologie communs du National Cancer Institute pour les événements indésirables (NCI-CTCAE) v 5.0. <p>Ancillaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mesurer l'atteinte neurologique par l'échelle cTNS (total neuropathie score : cTNS), - Évaluer l'effet de l'acupuncture sur la fonction nerveuse autonome, sensorielle et motrice par l'évaluation de la conduction nerveuse et des tests sensoriels quantitatifs, - Évaluer l'utilité clinique du Sudoscan, un outil qui détecte la neuropathie périphérique par conductance électrochimique cutanée, dans l'évaluation de l'NPIO.
CRITERES D'EVALAUTION DE L'ETUDE	<p>Primaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le critère de jugement principal est une amélioration de 2 points à la semaine 7 depuis la randomisation/l'inclusion du score NRS global rapporté par le patient. <p>Secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le score NRS pour tous les symptômes NPIO, ▪ La qualité de vie HRQoL avec l'utilisation de l'EORTC QLQ-CIPN 20, ▪ La sévérité de la douleur évaluée par le BPI, ▪ Le changement dans l'auto-évaluation des items PRO-CTCAE

	<p>39, 48, 54 et 56,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le grade de neuropathie sensorielle périphérique selon NCI-CTCAE v 5.0. <p>Ancillaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'atteinte neurologique selon l'échelle cTNS, ▪ L'effet de l'acupuncture sur la fonction nerveuse autonome, sensorielle et motrice grâce à l'évaluation de la conduction nerveuse et aux tests sensoriels quantitatifs, ▪ L'utilité clinique de Sudoscan, un outil qui détecte la neuropathie périphérique par la conductance électrochimique de la peau, dans l'évaluation de la NPIO.
	<p>Il s'agit d'une étude clinique interventionnel, multicentrique, en ouvert, basée sur 2 cohortes évaluant l'intérêt d'un protocole standardisé d'acupuncture dans le traitement de l'NPIO chez des patients atteints de tumeurs solides gastro-intestinales ayant arrêté une chimiothérapie à base d'oxaliplatin.</p> <p>Dans cette étude, les patients seront randomisés dans la Cohorte 1 à deux bras (randomisation 2 : 1) : schéma randomisé comparatif (bras A = expérimental vs bras B = contrôle) ou inclus dans la Cohorte 2 : schéma monobras.</p>
PROCÉDURES ET TRAITEMENT DE L'ETUDE	<p>Toutes les interventions d'acupuncture seront menées par un médecin acupuncteur. Si le patient doit suivre une chimiothérapie (traitement facultatif) pendant la durée de l'étude, l'acupuncture sera administrée en même temps.</p> <p>La durée totale de l'étude par patient sera d'environ 8 mois et comprendra les phases suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase de sélection : maximum 4 semaines avant randomisation (Cohorte 1) / inclusion (Cohorte 2) avec visite de sélection et d'éligibilité, allocation dans la cohorte 1 ou 2 et évaluation des critères d'éligibilité de l'étude réalisée par l'investigateur qui n'est pas un médecin acupuncteur,

	<p>Le délai maximum entre la randomisation et la semaine 1 est de 14 jours.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase d'intervention acupuncture : <ul style="list-style-type: none"> - 6 semaines obligatoires (semaines 1-6 ; une fois par semaine \pm 2 jours) pour la Cohorte 1 Bras A et la Cohorte 2, <p>Évaluation du critère d'évaluation primaire à la semaine 7 (jour 42 ± 2 jours depuis la semaine 1, \pm 2 jours depuis la semaine 6) pour les cohortes 1 et 2.</p> <p>Acupuncture : intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 semaines supplémentaires (semaines 8-13 ; une fois par semaine \pm 2 jours) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cohorte 1 Bras A – Acupuncture ou pas d'acupuncture. La procédure d'acupuncture sera facultative et sera laissée au choix du patient en accord avec un médecin acupuncteur. ○ Cohorte 1 Bras B - <u>acupuncture obligatoire</u> si le score global NRS du patient à la semaine 7 est ≥ 4 et pas d'acupuncture si le score global NRS du patient à la semaine 7 est < 4. ○ Cohorte 2 - L'intervention en acupuncture sera facultative (quel que soit le score NRS du patient) et sera laissée au choix du patient en accord avec un médecin acupuncteur. <p>Après la semaine 14 (jusqu'à 6 mois) :</p> <p>L'intervention d'acupuncture sera facultative (quel que soit le score NRS du patient) pour tous les patients de l'étude et sera laissée au choix du patient en accord avec un médecin acupuncteur.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase de suivi de 6 mois pour les Cohortes 1 et 2 réalisée par l'investigateur qui n'est pas un médecin acupuncteur.
--	---

Schéma de l'étude	
	 <p>The flowchart details the study design across four main phases:</p> <ul style="list-style-type: none"> PHASE DE SÉLECTION (4 semaines): Patients are selected from those who have discontinued Oxaliplatin (Ox) due to side effects. Inclusion criteria include: <ul style="list-style-type: none"> Received the last dose of Ox > 2 weeks before inclusion. Presented with an NPIOD score of 2 or less and an ECOG PS of 0-2. ALLOCATION: Participants are randomly assigned to two groups: <ul style="list-style-type: none"> COHORTE 1 - Phase II randomisée à deux bras: Patients who discontinued Ox within 6 months of randomization. <ul style="list-style-type: none"> BRAS A - Expérimental, n = 96: Acupuncture (AC). BRAS B: Control, n = 48. COHORTE 2 - Phase II à un seul bras: Patients discontinued Ox > 6 months before inclusion. <ul style="list-style-type: none"> COHORTE 2, n = 38: Acupuncture (AC). PHASE D'INTERVENTION EN ACUPUNCTURE: Lasts 6 weeks (weeks 1-6). Cohorte 1 starts at week 7. Cohorte 2 starts at week 14. Treatment continues until week 13 for Cohorte 1 and week 20 for Cohorte 2. <ul style="list-style-type: none"> BRAS A: AC or no AC*. TREATMENT: AC if NRS ≥ 4**; Pas AC if NRS < 4. COHORTE 2: AC or no AC*. PHASE DE SUIVI (6 mois): Follow-up occurs 6 months after the end of the intervention period. Evaluation criteria are re-assessed.
	<p>* Les 6 semaines supplémentaires d'acupuncture une fois par semaine sont facultatives et seront laissées au choix du patient en accord avec l'acupuncteur.</p> <p>** 6 semaines supplémentaires d'acupuncture une fois par semaine sont obligatoires si le score global NRS du patient à la semaine 7 est ≥ 4. Si l'intervention d'acupuncture commence plus de 6 mois après l'arrêt de l'oxaliplatin, le patient sera évalué dans la Cohorte 2.</p> <p>Abréviations : GI, gastro-intestinal ; AC, acupuncture ; Ox, oxaliplatin ; Pts, patients.</p>
NOMBRE DE PATIENTS	Un total de 182 patients inclus est requis pour l'analyse finale (Cohorte 1 : n = 144 [Bras A : n = 96 ; Bras B : n = 48] ; Cohorte 2 : n = 38) pour permettre l'analyse de 145 patients évaluables (Cohorte 1 : n = 115 ; Cohorte 2 : n = 30).
POPULATION DE L'ÉTUDE	<p>Critère d'inclusion</p> <p>Les patients doivent satisfaire tous les critères d'inclusion pour être inclus dans l'étude :</p> <ol style="list-style-type: none"> Accepter de participer à cette étude, en signant volontairement un formulaire écrit de consentement éclairé, Être âgé de plus de 18 ans, Indice de performance (ECOG PS) de 0-2, Tumeurs solides gastro-intestinales histologiquement ou cytologiquement confirmées, préalablement traitées par une chimiothérapie à base d'oxaliplatin ; une cure concomitante de radio-chimiothérapie est autorisée, Dernière perfusion d'oxaliplatin > 2 semaines avant l'inclusion,
CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION	

	<p>6. NPIO avec un score d'évaluation numérique (NRS) $\geq 4/10$ à l'inclusion,</p> <p>7. Chimiothérapie en cours ou récemment terminée (adjuvante, néoadjuvante ou avancée). Les patients peuvent recevoir une chimiothérapie pendant l'étude (par exemple, FOLFIRI, 5-fluorouracile, bevacizumab), à l'exclusion de traitement à base de sels de platine et ou de taxanes,</p> <p>8. Patients capables de comprendre et lire le français,</p> <p>9. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou inscrits dans un système national de santé (PUMa – Protection Universelle Maladie incluse),</p>
	<p>Critère de non-inclusion</p> <p>Le patient sera non éligible à l'essai clinique si l'un des paramètres suivants est signalé :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Séances d'acupuncture pour la prévention des effets secondaires induits par la chimiothérapie dans le mois précédent l'inclusion, 2. Chimiothérapie antérieures et/ou actuelles à base de taxane (par exemple, le régime TFOX [docétaxel, oxaliplatin, leucovorine et 5-fluorouracile]), 3. Antécédents de neuropathie périphérique cliniquement significative préexistante due à une cause autre que la chimiothérapie (infection à Borrelia, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, facteurs héréditaires, compression tumorale, carence nutritionnelle, alcool, diabète, etc.), 4. Antécédents récents (dans les 4 semaines précédent le début de l'acupuncture) d'abus d'alcool, prescription ou consommation de drogues illicites (y compris les cannabinoïdes), ou patient dans l'impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude en raison de sa situation géographique, sociale ou en raison d'une maladie psychiatrique

	<p>NB : Le patient doit être informé que la consommation d'alcool doit être évitée pendant l'étude.</p> <p>5. Toute autre condition médicale qui, de l'avis de l'investigateur, est instable ou pourrait compromettre la sécurité du patient et son observance pendant l'étude,</p> <p>6. Œdème des membres de grade 3 ou plus (CTCAE v5),</p> <p>7. Traitement de phytothérapie 2 semaines avant l'inclusion et jusqu'à la fin des 14 semaines obligatoires,</p> <p>8. Grossesse ou allaitement,</p> <p>9. Patient sous régime de protection légale (tutelle, curatelle, sauvegarde judiciaire) ou décision administrative ou incapable de donner son consentement.</p> <p>10. Avoir eu des séances de thérapie par photobiomodulation au cours du mois précédent l'inclusion (cette thérapie n'est pas autorisée pendant l'étude).</p>
TRAITEMENT DE L'ÉTUDE	<p>La procédure d'acupuncture consistera en une séance hebdomadaire administrée sur une période de 6 semaines (\pm 2 jours par semaine). Le protocole de traitement d'acupuncture verum bidirectionnelle utilisera les points d'acupuncture sélectionnés suivants :</p> <p>1. Gros Intestin (large intestine LI)-4, LI-11, 2. Vessie (Bladder BI)-60, 3. Vésicule biliaire (Gallbladder GB)-41, 4. Estomac (Stomach ST)-36, 5. Rate (Spleen SP)-2, 6. Rate (Spleen SP)-6, 7. Un point au milieu de la 3ème phalange sur chaque doigt, 8. Un point au milieu de la 3ème phalange sur chaque orteil, 9. Un point aux angles interdigitaux de la main (n=4) 10. Un point aux angles interdigitaux du pied (n=4).</p>

	<p>11. Foie-3.</p> <p>Les points d'acupuncture décrits aux points 7 à 10 seront administrés sur les pieds et les mains au cours de chaque séance hebdomadaire, quelle que soit la topographie de la neuropathie.</p> <p>Le médecin acupuncteur peut ajouter 1, 2 ou 3 points d'acupuncture supplémentaires, à chaque séance.</p> <p>Pour la Cohorte 1 Bras A, il sera possible d'avoir des séances d'acupuncture optionnelles (sur une période de 6 semaines [\pm 2 jours par semaine]) à partir de la semaine 7 qui utiliseront les points d'acupuncture principaux et jusqu'à 3 points d'acupuncture supplémentaires (\pm 4 jours) définis par le médecin acupuncteur. Le nombre et la périodicité de ces séances d'acupuncture facultatives seront déterminés par le médecin acupuncteur, mais le délai entre deux séances consécutives ne pourra excéder 18 jours.</p> <p>Dans le bras B de la Cohorte 1, l'acupuncture sera obligatoire à partir de la semaine 7 si le score global NRS du patient à la semaine 7 est ≥ 4 et il n'y aura pas d'acupuncture si le score global NRS du patient à la semaine 7 est < 4.</p> <p>Pour la Cohorte 2, l'intervention d'acupuncture sera optionnelle à partir de la semaine 7 (quel que soit le score NRS du patient) et sera laissée au choix du patient en accord avec un médecin acupuncteur.</p> <p>Après la semaine 14 (jusqu'à 6 mois), l'acupuncture sera facultative (quel que soit le score NRS du patient) pour tous les patients de l'étude et sera laissée au choix du patient en accord avec un médecin acupuncteur.</p>
PARTICIPATION DES PATIENTS	Pour chaque patient, la participation durera environ 8 mois.
CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ETUDE	<p>Durée totale de l'étude estimée : 4 ans.</p> <p>Début de l'étude : premier trimestre 2023 (le premier patient).</p> <p>Fin de l'étude : premier trimestre de 2027.</p>

	Inclusion par mois : 5 patients
RECHERCHE ANCILLAIRE	<p>La recherche ancillaire est facultative et ne sera effectuée que pour les patients inclus à l'Hôpital Henri Mondor. Cette recherche sera axée sur des mesures neurophysiologiques, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Conduction nerveuse motrice et sensorielle, (2) Tests sensoriels quantitatifs (thermiques et vibratoires), et (3) Conduction cutanée électrochimique. <p>Planification des examens une semaine avant la date souhaitée. Le patient ne doit présenter aucune contre-indication à l'analyse de la conduction nerveuse. Ces tests seront effectués lors de la visite de screening (baseline), aux semaines 7 et à la visite de suivi à 6 mois. Les données seront saisies électroniquement via Cleanweb et stockées dans le dossier du patient.</p> <p>Score global de neuropathie clinique (cTNS)</p> <p>À chaque visite, la neuropathie sera quantifiée à l'aide de la version clinique du cTNS. Le cTNS fournit un score composite basé sur un examen neurologique clinique obtenu à partir de la classification des symptômes (y compris autonomes, sensoriels [par exemple : engourdissement, picotements et douleur] et moteurs [par exemple : difficulté à marcher ou à monter les escaliers]) et fournit une mesure unique pour quantifier la neuropathie. Les questions sensorielles et motrices chevauchent respectivement les éléments d'engourdissement et de sévérité des picotements et d'interférence du PRO-CTCAE.</p> <p>Ces auto-évaluations sont intégrées à l'examen clinique de la puissance distale et des multiples modalités sensorielles (toucher léger, piqûre d'épingle, vibration, force, réflexes tendineux profonds) réalisé par l'investigateur. Chaque modalité reçoit un score sur quatre conduisant à un score total sur 28. Pour un individu, un cTNS de 0-1 est considéré comme normal.</p>

<p>Évaluation de la conduction nerveuse</p> <p>L'évaluation de la conduction nerveuse est une mesure non invasive, objective et reproductible de la fonction neurologique dans la neuropathie périphérique.</p> <p>Les tests électrophysiologiques seront effectués à l'aide de la machine d'électromyographie Dantec Keypoint (EMG) et d'électrodes de surface jetables prégélifiées (Natus-Dantec, Skovlunde, Danemark).</p> <p>• <i>Conduction nerveuse motrice</i></p> <p>Une activité électrique d'un muscle après stimulation du nerf moteur en deux points, dans les muscles distaux et proximaux, sera mesurée. La stimulation du nerf moteur sera réalisée avec des électrodes de surface bipolaires avec une cathode négative stimulatrice menant au muscle et une anode positive de référence disposée de manière proximale par rapport à la cathode. L'intensité de stimulation sous-maximale sera d'abord appliquée pour trouver la meilleure position sur le nerf pour les électrodes, puis sera progressivement augmentée jusqu'à l'intensité supramaximale (lorsque l'amplitude des réponses motrices n'augmente plus avec l'intensité de stimulation). L'enregistrement se fera avec des électrodes bipolaires de surface, comprenant une électrode active disposée sur le point moteur du muscle et une électrode de référence, plus éloignée de l'électrode active, sur le tendon.</p> <p>Pour chaque nerf évalué, les éléments suivants seront mesurés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'amplitude du potentiel d'action musculaire composé (PAMC) en millivolts (mV ; mesurée "de pic à pic" entre les déviations négatives et positives), - La latence motrice terminale (LMC) en millisecondes (ms ; mesurée entre l'artefact du stimulus et le début de la première déviation négative), - La vitesse de conduction motrice (VCM) en mètre/seconde (m/s ;

	<p>calculée entre les deux points de stimulation en divisant la distance (millimètres [mm]) entre les deux points de stimulation par la différence de latence des deux réponses [ms]).</p> <p>Les distances seront mesurées avec un ruban centimétrique avec la plus grande précision possible.</p> <p>Quatre nerfs moteurs seront étudiés : (i) les nerfs médians des deux membres supérieurs ($n = 2$), stimulés au coude et au poignet et (ii) les nerfs péroniers des deux membres inférieurs ($n = 2$), stimulés au genou et à la cheville. Des enregistrements seront effectués sur des muscles abducteurs du pouce (m. abductor pollicis brevis) et muscle extenseur des orteils (m. extensor digitorum brevis) pour le nerf médian et péronier, respectivement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Conduction nerveuse sensorielle</i> <p>Dans cette évaluation, la réponse obtenue après stimulation du nerf sensitif sur un point situé plus distal (technique orthodromique) ou plus proximal (technique antidromique) que le site d'enregistrement sera mesuré. La stimulation sera réalisée avec des électrodes de surface bipolaires, la cathode faisant face aux électrodes d'enregistrement (également bipolaires), et l'anode étant plus éloignée. L'intensité de stimulation sera supra-maximale.</p> <p>Pour chaque nerf étudié, les mesures suivantes seront effectuées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'amplitude du potentiel d'action du nerf sensitif (SNAP) en microvolts (μV ; mesuré "pic à pic"), - La vitesse de conduction sensorielle (VCS ; en m/s) en divisant la distance (mm) entre les électrodes de stimulation et d'enregistrement (mm) par la latence du SNAP (ms). <p>Huit nerfs sensoriels seront étudiés : (i) les nerfs médian et cubital des deux membres supérieurs ($n = 4$, de façon orthodromique, par stimulation palmaire et enregistrement au-dessus du poignet) et (ii) les nerfs péronier et sural superficiels des deux membres inférieurs ($n = 4$, de façon antidromique, par stimulation au-dessus de la cheville et enregistrement avant/après la malléole latérale).</p>
--	--

	<p>Test sensoriel quantitatif</p> <p>Un test sensoriel quantitatif sera effectué (le patient étant en position assise) sur le dos des mains et des pieds à l'aide d'un analyseur sensoriel TSA 2001/VSA 3000 (Medoc, Ramat Yishai, Israël). Le chaud, le froid et les vibrations évaluent respectivement les fibres sensorielles C, A-delta et A-beta. Les stimulations commencent lorsque le patient appuie sur le bouton, augmentent progressivement et s'arrêtent immédiatement lorsqu'il relâche le bouton.</p> <p>• Tests sensoriels thermiques</p> <p>Les tests sensoriels thermiques consisteront à quantifier le seuil de détection du froid (CDT) et le seuil de détection du chaud (WDT) à l'aide d'une sonde Peltier de 16 cm² connectée à l'analyseur sensoriel thermique TSA 2001. La méthode des limites sera appliquée : après une période d'adaptation à une température neutre de 32°C, la température diminuera (refroidissement jusqu'à 0°C) ou augmentera (réchauffement jusqu'à 50.5°C) à une vitesse linéaire de 1°C/sec, jusqu'à ce que le patient appuie sur un bouton-signal lors de la première perception de la sensation thermique. Les seuils (en °C) seront déterminés comme la valeur moyenne de trois tests. Le seuil de détection (CDT et WDT) sera exprimé comme les valeurs absolues de la différence (delta) entre le seuil mesuré et la température de référence (32°C).</p> <p>• Test sensoriel vibratoire</p> <p>Le seuil de détection des vibrations sera mesuré à l'aide du vibramètre VSA 3000. Cet appareil automatisé vibre à une fréquence constante (100 Hz) et à une amplitude variable (μm). La vibration augmentera (jusqu'à 25 μm) à un taux linéaire de 1μm/sec, jusqu'à ce que le patient appuie sur un bouton de signal à la première perception de la sensation de vibration. Les seuils (μm) seront déterminés comme la valeur moyenne de trois tests.</p>
--	---

	<p>Conductance électrochimique de la peau (CES)</p> <p>La conductance électrochimique de la peau sera mesurée à l'aide du Sudoscan® (Impeto, Paris, France). Le Sudoscan est un appareil simple et non invasif qui permet de mesurer, à l'aide de deux grandes électrodes en acier inoxydable en contact avec les mains et les pieds, la CES par les ions chlorure libérés par les glandes sudoripares innervées par des fibres C myélinisées. Il s'agit d'un test non invasif au cours duquel le patient se tient debout, en plaçant ses paumes et ses plantes de pieds sur de grandes plaques d'électrodes en nickel à travers lesquelles un courant continu à faible voltage (moins de 4V) est délivré pendant 2 minutes. Les électrodes sont utilisées alternativement comme anode et cathode et le courant entre les deux électrodes est généré par iontophorèse inverse. La conductance locale (microSiemens, µS) est mesurée simultanément aux quatre extrémités à partir de la réaction électrochimique entre les ions chlorure de la sueur libérée par les glandes sudoripares sous le contrôle des fibres C autonomes et les plaques d'électrodes en nickel délivrant le courant continu.</p>
ANALYSES STATISTIQUES	<p><u>Le patient évaluable</u> est défini comme le patient qui a reçu ou non de l'acupuncture et qui a une évaluation du NRS global à l'inclusion et à la semaine 7.</p> <p>Hypothèses pour la taille de l'échantillon</p> <p>Cohorte 1</p> <p>(Arrêt de l'oxaliplatine dans les 6 mois précédent l'inclusion)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de patients avec une amélioration de 2 points sur le NRS global entre l'inclusion et la semaine 7 depuis la randomisation dans le bras A (bras expérimental) : R2INRS BrasA. • Taux de patients avec une amélioration de 2 points sur le NRS global entre l'inclusion et la semaine 7 depuis la randomisation dans le bras B (bras contrôle) : R2INRS BrasB.

	<p>Les hypothèses suivantes seront considérées pour l'analyse principale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • H0 : R2INRS BrasA - R2INRS BrasB ≤ 0 • H1 : R2INRS BrasA - R2INRS BrasB > 0 <p>La taille de l'échantillon est prévue pour tester la variable principale R2INRS avec une erreur de type I α unilatérale de 5%, une erreur de type II β de 20%, un ratio de randomisation de 2 : 1 et deux analyses intermédiaires prévues (pour rejeter H0 ou H1, dépense α et limites O'Brien-Fleming).</p> <p>Une amélioration de 25% de R2INRS est supposée pour H1 dans le bras A (R2INRS BrasA = 75% ; R2INRS BrasA = 50%).</p> <p>Au total, 115 patients évaluables pour le R2INRS doivent être randomisés pour détecter une différence de 25% entre les bras avec une puissance de 80% et une erreur unilatérale de type I de 5% avec un test Z unilatéral avec une variance non regroupée (Bras A : 77 patients ; Bras B : 38 patients).</p> <p>Deux analyses intermédiaires sont prévues après randomisation de 38 et 77 patients évaluables (respectivement 33% et 66% de fraction d'information).</p> <p>En supposant un taux de 20% de patients non évaluables pour le R2INRS, un total de 144 patients ($115 * 100/80$) doivent être randomisés dans la Cohorte 1.</p> <p>Cohorte 2 (Arrêt de l'oxaliplatin plus de 6 mois avant l'inclusion)</p> <p>Selon un plan Optimum-optimal en deux étapes de Simon (avec une erreur unilatérale de type I de 2.5% et une puissance de 90%), 30 patients évaluables devront être inclus pour tester les hypothèses suivantes :</p> <p>H0 : Un taux de 10% de patients avec une amélioration de 2 points sur le NRS global à la semaine 7 après l'inclusion est déclaré sans</p>
--	---

	<p>intérêt,</p> <p>H1 : Un taux de 35% de patients avec une amélioration de 2 points sur le NRS global à la semaine 7 après l'inclusion est déclaré intéressant.</p> <p>Avec un taux attendu de 20% de patients non évaluables à la semaine 7 après l'inclusion ou de patients sortis de l'étude, il faudra inclure un total de 38 patients dans la Cohorte 2.</p> <p>L'étape 1 sert d'analyse de futilité précoce, mais aidera également à démontrer la faisabilité de l'étude.</p> <p>Règles de décision pour l'analyse intermédiaire de la Cohorte 2.</p> <p>Étape 1 :</p> <p>Après inclusion des 11 premiers patients évaluables avec un suivi de 7 semaines à compter de l'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si ≤ 1 ou moins d'un patient présente une amélioration de 2 points sur le NRS global 7 semaines après l'inclusion, l'intervention pourra être déclarée inintéressante. Aucun patient supplémentaire ne sera inclus, et l'étude sera arrêtée dans la Cohorte 2. • si ≥ 2 ou plus de deux patients présentent une amélioration de 2 points sur le NRS global 7 semaines après l'inclusion, 19 patients supplémentaires seront inclus. <p>Étape 2 :</p> <p>Après recrutement de 30 patients évaluables avec un suivi de 7 semaines après inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • si ≤ 6 ou moins de six patients présentent une amélioration de 2 points sur le NRS global à la semaine 7 après l'inclusion, l'intervention sera déclarée inintéressante, • si ≥ 7 ou plus de sept patients présentent une amélioration de 2 points sur le NRS global 7 semaines après l'inclusion, l'intervention sera déclarée intéressante.
--	---

	<p>Au total, il est prévu de recruter dans l'étude 182 patients (Cohorte 1 : n = 144 dans [Bras A : n = 96 ; Bras B : n = 48] ; Cohorte 2 : n = 38) pour garantir 145 patients évaluables (Cohorte 1 : n = 115 ; Cohorte 2 : n = 30).</p> <p>Ce nombre de patients a été estimé en considérant que les patients éligibles pourraient être réticents aux séances d'acupuncture.</p> <p>Si les patients de la Cohorte 1 randomisés dans le bras de contrôle (Bras B) sont éligibles pour une intervention d'acupuncture après 6 mois d'arrêt de l'oxaliplatine, ils seront analysés avec les patients de la Cohorte 2. Ces patients serviront de témoins dans la Cohorte 1 et de patients analysables, le cas échéant, dans la Cohorte 2.</p> <p><i>Population analysée</i></p> <p>L'analyse primaire sera effectuée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans la Cohorte 1 : sur la population en intention de traiter modifiée (mITT1), c'est-à-dire en incluant tous les patients randomisés évaluables pour l'amélioration de 2 points sur le NRS global à la semaine 7 après randomisation qui ont reçu au moins 4 (sur 6) séances d'acupuncture dans le bras expérimental (Bras A), indépendamment de leur éligibilité. • Dans la Cohorte 2 : sur la population en intention de traiter modifiée (mITT2), c'est-à-dire en incluant tous les patients évaluables pour l'amélioration de 2 points sur le NRS global à la semaine 7 après inclusion qui ont reçu au moins 4 séances d'acupuncture (sur 6) indépendamment de leur éligibilité. <p><u>Une analyse de confirmation</u> visant à contrôler le taux d'erreur de type I sera menée d'abord dans la population ITT (les patients non évaluables seront considérés comme un échec), puis dans la population Per Protocol (PP) définie comme les patients ne présentant aucune déviation majeure par rapport au protocole. Cette</p>
--	--

	<p>analyse sera appliquée pour l'analyse primaire.</p> <p><u>L'analyse de sécurité</u> sera effectuée chez tous les patients ayant reçu au moins une séance d'acupuncture.</p> <p>Tout patient qui se retire de l'étude ou qui est perdu de vue sera décrit.</p> <p>Dans la Cohorte 1 (patients ayant arrêté l'oxaliplatin dans les 6 mois), la randomisation aura lieu après évaluation de l'éligibilité et signature d'un consentement éclairé par le patient et sera effectuée par le biais d'un CRF électronique (eCRF), en utilisant une technique de minimisation avec un ratio 2 : 1, en stratifiant les patients selon le centre, le site de la tumeur primaire, le niveau du score global NRS (NRS 4-6 contre NRS 7-10) à la Baseline.</p>
--	---

TABLEAU DU PLAN D'ÉTUDE

	PHASE D'INCLUSION		PHASE D'INTERVENTION ACUPUNCTURE										FIN DE L'ÉTUDE ^b
Visite	Visite de dépistage	Visite d'évaluation de l'éligibilité	Visites d'évaluation										Fin d'étude visite
Point dans le temps	Semaine -14	Jour -7 avant la randomisation/inclusion ^e	Semaines 1-6 ^f +/- 2 jours	Semaine 7 +/- 2 jours	Samedes 8-13 +/- 2 jours			Semaine 14 ^h +/- 2 jours	Mois 6 après semaine 14 ^h ± 2 semaines				
Semaine			1 2 3 4 5 6	7	8	9 10 11 12 13		14					
					Évaluation du 1° critère d'évaluation					Évaluation des 2° critère d'évaluation			
Acupuncture													
Cohorte 1 Bras A ^g			X XXXXX X		X ^c	X ^c	X ^c	X ^c	X ^c				
Cohorte 1 Bras B ^g					X ^d	X ^d	X ^d	X ^d	X ^d				
Cohorte 2			X XXXXX X										
Consentement éclairé	X												
Critères d'éligibilité	X	X ^a											
Données démographiques/Antécédents médicaux et thérapeutiques	X												
Examen physique	X	X ^a			X								
Test sanguin de grossesse		X											
ECOG PS			X XXXXX X	X	X X X X X X			X					

	PHASE D'INCLUSION		PHASE D'INTERVENTION ACUPUNCTURE											FIN DE L'ÉTUDE ^b		
Visite	Visite de dépistage	Visite d'évaluation de l'éligibilité	Visites d'évaluation											Fin d'étude visite		
Point dans le temps	Semaine -14	Jour -7 avant la randomisation/inclusion ^e	Sémanes 1-6 ^f +/- 2 jours		Semaine 7 +/- 2 jours	Sémanes 8-13 +/- 2 jours			Semaine 14 ^h +/- 2 jours	Mois 6 après semaine 14 ^h ± 2 semaines						
Semaine			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
									Évaluation du 1° critère d'évaluation						Évaluation des 2° critère d'évaluation	
Collecte des événements indésirables	X	X ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Traitements concomitants/précédents, y compris les médicaments contre la douleur et les détails sur la chimiothérapie	X	X ^a	X	X	X	X	X	X	X						X	X
Évaluation tumorale (progression/récidive)																X
1° critère principal - NRS global		X							X							
2° critères secondaires															X	X
NRS de tous les symptômes		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BPI		X							X						X	X
EORTC QLQ-CIPN 20		X							X						X	X
PRO-CTCAE items 39 & 48		X	X						X						X	X

	PHASE D'INCLUSION		PHASE D'INTERVENTION ACUPUNCTURE										FIN DE L'ÉTUDE ^b				
Visite	Visite de dépistage	Visite d'évaluation de l'éligibilité	Visites d'évaluation										Fin d'étude visite				
Point dans le temps	Semaine -14	Jour -7 avant la randomisation/inclusion ^e	Sémanes 1-6 ^f +/- 2 jours		Semaine 7 +/- 2 jours	Sémanes 8-13 +/- 2 jours			Semaine 14 ^h +/- 2 jours	Mois 6 après semaine 14 ^h ± 2 semaines							
Semaine			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
									Évaluation du 1° critère d'évaluation							Évaluation des 2° critère d'évaluation	
PRO-CTCAE items 54 & 56		X	X						X							X	
Neuropathie sensorielle périphérique évaluée selon le NCI-CTCAE v 5.0		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Étude ancillaire (optionnelle) - Uniquement pour les patients inclus sur l'Hôpital Henri Mondor																	
cTNS			X						X							X	
Évaluation de la conduction nerveuse et tests sensoriels quantitatifs			X						X							X	

^a S'il n'est pas déjà disponible lors de la visite du dépistage

^b Si la participation du patient a été arrêtée dans les 28 jours suivant l'une des visites, à la semaine 7 ou à la semaine 14, les évaluations de fin de visite ne doivent pas être réalisées.

^c Avec ou sans acupuncture.

^d Si NRS ≥ 4.

^e Le délai maximum entre la randomisation et la semaine 1 est de 14 jours.

^f La séance d'acupuncture peut avoir lieu avec un délai de 1 ou 2 jours avant ou après la date prévue de la séance.

^g Il est recommandé de donner la priorité aux consultations physiques pour les visites d'évaluation hebdomadaires, avec l'option d'une évaluation par appel téléphonique à la discrétion de l'investigateur.

^h Il est recommandé de donner la priorité aux consultations physiques pour les visites d'évaluation à la semaine 14 et au mois 6, avec l'option d'une évaluation par appel téléphonique à la discrétion de l'investigateur.

Abréviations : NRS, échelle d'évaluation numérique ; EORTC QLQ-CIPN20, Questionnaire de qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer - Échelle en vingt points du CIPN ; BPI, Le questionnaire abrégé d'évaluation de la douleur, cTNS, score total de neuropathie clinique ; NCI-CTCAE, critères communs de terminologie des événements indésirables.