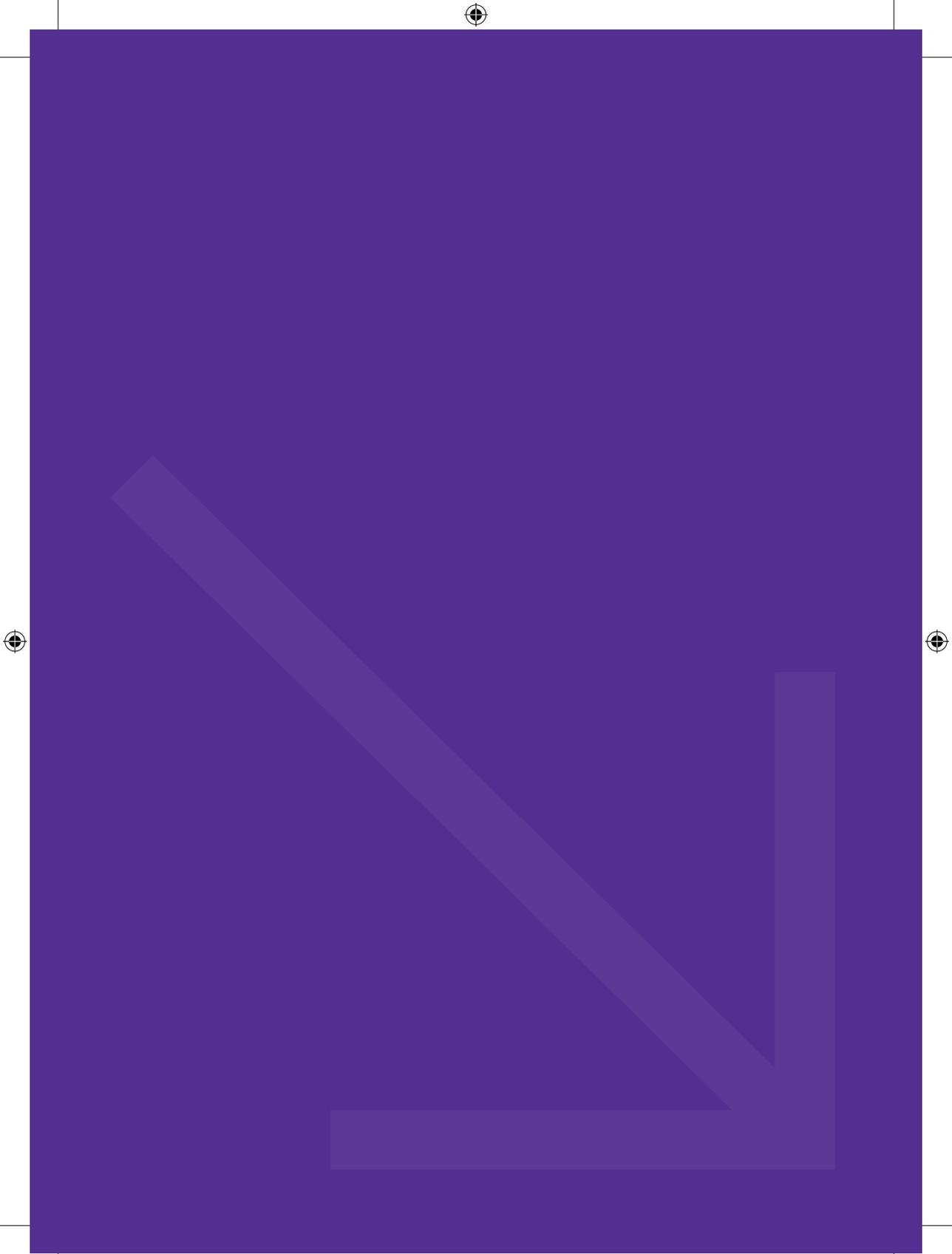


LES DOULEURS
NEUROPATHIQUES

EN ONCOLOGIE

>CHANGE PAIN®





SOMMAIRE



DÉFINITION ET ÉTIOLOGIE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES (DN) EN ONCOLOGIE

1/DÉFINITION	4
2/ÉTIOLOGIES EN ONCOLOGIE	5

PHYSIOLOGIE ET SÉMILOGIE DES DN

1/PHYSIOPATHOLOGIE	6
2/SÉMILOGIE	7

LES TRAITEMENTS INDUCTEURS DE DN EN ONCOLOGIE

1/LES CHIMIOTHÉRAPIES	8
2/LA RADIOTHÉRAPIE	10
3/DN LIÉE AU CANCER	11
4/LA CHIRURGIE	11

COMMENT DÉPISTER, PRENDRE EN CHARGE ET PRÉVENIR LES DN ?

1/DÉPISTAGE	12
2/PRISE EN CHARGE	13
3/PRÉVENTION DES DN EN ONCOLOGIE	14



DÉFINITION ET ÉTIOLOGIE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES (DN) EN ONCOLOGIE

1/DÉFINITION

Les DN ont été définies par l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP), comme une « conséquence directe d'une lésion **ou d'une maladie affectant le système nerveux somatosensoriel** ». ¹

La maladie cancéreuse est à l'origine de nombreux types de DN, qu'elles soient d'origine tumorale ou iatrogène. ²

Les atteintes du système nerveux périphérique dans le cadre d'un cancer sont le plus souvent indirectes : ²

- neuropathies sensibles post-chimiothérapies ou post-chirurgicales,
- plus rarement, radio-induites, carentielles ou paranéoplasiques.

CHIFFRES CLÉS

7%

de la population française adulte souffre de DN.

Les DN engendrent un coût de la prise en charge non-négligeable à la société française :

7000€
/patient/an.

La qualité de vie de ces patients est fortement altérée dans

60%
des cas.

57%

des patients n'ont pas de traitement adéquat.

Les DN sont d'autant plus fréquentes chez les patients atteints de cancer :

40%

des douleurs ressenties sont des DN.

15 à 25%

des patients atteints de cancer sont susceptibles de présenter une DN.

2/ÉTIOLOGIES EN ONCOLOGIE

NEUROPATHIES DUES AU CANCER²

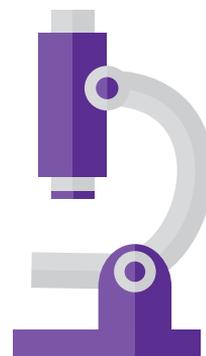
- **Atteintes locorégionales ou métastatiques**
Atteintes des paires crâniennes, racines, plexus ou nerfs périphériques
- **Neuropathies paranéoplasiques**
Révèlent le cancer dans 80 % des cas
- **Neuropathies métaboliques ou carencielles**
Rares, polyneuropathie sensitive longueur dépendante
- **Neuropathies terminales**
Fréquentes, polyneuropathie sensitive longueur dépendante, corrélée à la perte de poids

NEUROPATHIES DUES AU TRAITEMENT²

- **Chimio-induites**
Très fréquentes, invalidantes, liées aux associations/doses/durée de traitement, tableau clinique drogue-dépendant
- **Radio-induites**
Lésions des nerfs crâniens, plexopathies précoces et tardives
- **Post-chirurgicales**
Lésion nerveuse et radiothérapie, fréquence sous-estimée, douleurs importantes
- **Post-thérapies ciblées**
Encore mal connues

NEUROPATHIES ASSOCIÉES AU CANCER^{2,7}

- **Zona**
- **VIH**
- ...





PHYSIOPATHOLOGIE ET SÉMIOLOGIE DES DN

1/PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des DN fait intervenir des mécanismes périphériques : **activités ectopiques anormales, sensibilisation des nocicepteurs, connexions anormales entre les fibres** de petit calibre et de gros calibre.⁸

LÉSION ET/OU IRRITATION DU NERF

ÉLECTROGÉNÈSE
ANORMALE
SPONTANÉE ET/OU
PROVOQUÉE

RÉACTIVITÉ
EXAGÉRÉE AU SITE
DE LÉSION

COURT-CIRCUIT
OU EPHAPSES

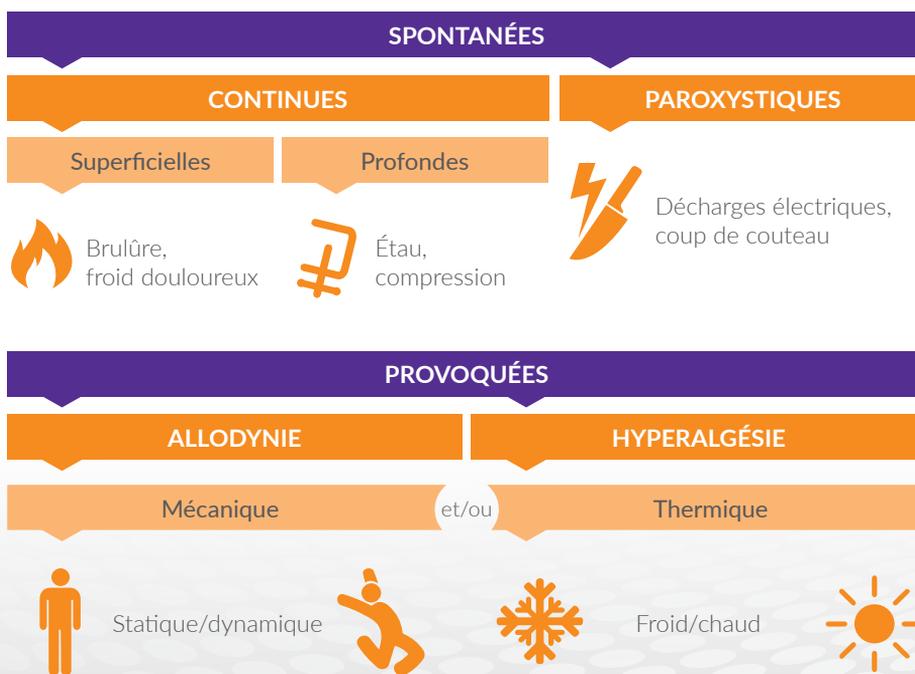
SENSATIONS ANORMALES SPONTANÉES ET/OU PROVOQUÉES

2/SÉMIOLOGIE

La sémiologie de la DN comporte le plus souvent une **douleur spontanée continue ou paroxystique** et des **douleurs provoquées par des stimulations diverses** (tactiles, thermiques). Ces deux composantes peuvent exister seules ou en association chez le même patient.⁷

La douleur neuropathique est souvent décrite par les patients comme : **une brûlure, une décharge électrique, une sensation de froid douloureux**.⁷

Les symptômes douloureux sont fréquemment accompagnés de **sensations anormales** (paresthésies, dysesthésies) **non douloureuses, mais souvent désagréables** telles que fourmillements, picotements, démangeaisons, engourdissement.⁷



D'après, 7 et 10.

7

LES TRAITEMENTS INDUCTEURS DE DN EN ONCOLOGIE

1/LES CHIMIOTHÉRAPIES

	VINCRIStINE ^{2,11,12}	CISPLATINE ^{2,11}	PACLITAXEL ^{2,11,13}	TH
	Oncologie pédiatrique, cancers hématologiques	Cancer des testicules, des ovaires, des poumons	Tumeurs solides (poumons, sein, ovaires)	
FRÉQUENCE ET APPARITION	Incidence/sévérité dépendant de la dose et de la durée de traitement	Apparition des symptômes neuropathiques : - Chez les patients recevant une dose cumulative > 300 mg/m ² , - Chez 50-90% des patients recevant une dose cumulative > 500 mg/m ²	Plus fréquent chez les patients ayant des antécédents de neuropathie, intensité des DN dose-dépendant	Ju pa 3- de do pr les ur >
SYMPTÔMES	Troubles sensitifs/ moteurs, neuropathie distale, notamment des membres inférieurs, proprioception diminuée, sensations thermique et mécanique diminuées, dysesthésie, sensations de brûlures/piqûres, faiblesse distale, vibrations diminuées	Paresthésies, dysesthésie, proprioception diminuée, dysesthésie, vibrations diminuées	Symptômes débutant de manière symétrique habituellement au niveau des pieds, paresthésie, proprioception diminuée, vibrations diminuées, sensations thermique et mécaniques diminuées, dysesthésie, décharges électriques, brûlures, sensation de chaleur	Sy ap qu de pa dy pr di se se m et di
DEVENIR	Récupération après l'arrêt du traitement	Une certaine récupération mais parfois progression après l'arrêt du traitement	Généralement, pas de récupération et de progression possible	Ré l'a (d.

THALIDOMIDE ^{2,14,15}		BORTEZOMIB ^{2,11,15,16}		OXALIPLATINE ^{2,11,12}	
<i>Hématologie</i>		<i>Myélome multiple, tumeurs solides</i>		<i>Cancer colorectal</i>	
				<i>Syndrome aigu</i>	<i>Syndrome chronique</i>
Jusqu'à 75% des patients, Grade 3-4* pour 6% des patients, dose-dépendant, principalement chez les patients recevant une dose cumulative > 200 mg		Apparition : 3 mois en moyenne après les 1 ^{er} administrations (5-6 cycles), Grade 3-4* : 14% des patients, dose-dépendant, plus fréquent chez les patients ayant des antécédents de neuropathie		Apparition immédiate ou rapide après les 1 ^{ères} administrations	
Symptômes apparaissant après quelques mois de traitement, paresthésies, dysesthésie, proprioception diminuée, troubles sensitifs/moteurs, sensations mécaniques et thermiques diminuées		Paresthésies, dysesthésie, proprioception diminuée, vibrations diminuées, sensations mécaniques et thermiques diminuées, brûlure, décharges électriques		Paresthésies, dysesthésie dans les extrémités des membres, allodynie mécanique et au froid, hyperalgésie	
Récupération après l'arrêt du traitement (dans 80% des cas)		Récupération après le traitement (47 jours en moyenne)		Rapidement réversible dans > 90% des cas (quelques heures) et récupération en quelques jours	
				Doses cumulatives : 540 mg/m ² après 4 cycles, dose-dépendant (accumulation de doses)	
				Paresthésie distale, ataxie sensorielle, troubles fonctionnels, proprioception diminuée, dysesthésie, vibrations diminuées	
				Une certaine récupération mais parfois progression après l'arrêt du traitement	

* Common Toxicity Criteria (CTC) du National Cancer Institute (NCI) : gradation de 0 à 5 ; 5 = décès



LES TRAITEMENTS INDUCTEURS DE DN EN ONCOLOGIE

2/LA RADIOTHÉRAPIE

PLEXOPATHIE RADIO-INDUITE (PRIT)²

- Rare,
- Pronostic fonctionnel sévère,
- Délai de survenue > 1 an (4 ans en moyenne),
- Progression lente et irréversible,

DIAGNOSTIC : Examen clinique (recherche DN) puis EMG + IRM. (En cas de doute : PET Scan FDG-18 qui ne fixe pas).



PLEXOPATHIE BRACHIALE TARDIVE POST-RADIOQUE^{2,17}

- Incidence diminuée grâce aux protocoles d'irradiation actuels,
 - Apparition moyenne : 40 mois,
 - Atteinte sensitive d'installation et évolution insidieuse, type membre fantôme,
 - Débute par des paresthésies de la main et du bras associées à un déficit sensitif,
 - Déficit moteur et atrophique secondaire,
 - Diagnostic différentiel avec une plexopathie néoplasique souvent difficile : un signe de Claude Bernard Horner + douleurs importantes plaident en faveur d'une origine néoplasique,
- DIAGNOSTIC :** Examen clinique (recherche DN) + EMG.

PLEXOPATHIE LOMBOSACRÉE^{2,17}

- Atteinte bilatérale, asymétrique et davantage motrice,
 - Apparition : 5 ans, en moyenne,
 - Déficit moteur des 2 membres inférieurs, d'installation progressive, volontiers asymétrique et à prédominance distale, aggravation lente (parfois, stabilisation après plusieurs mois ou années de progression),
 - Troubles sensitifs secondaires,
- DIAGNOSTIC :** Examen clinique (recherche DN) + EMG.

3/DN LIÉE AU CANCER

FOCUS : SYNDROME PARANÉOPLASIQUE ^{2,18}

- Rare (< 1 % des patients atteints de cancer),
- Révèle le cancer dans 80 % des cas,
- À évoquer systématiquement devant : une ataxie cérébelleuse subaiguë (fréquence ++), une encéphalite limbique, une encéphalomyélite, une neuropathie sensitive subaiguë, un syndrome de Lambert-Eaton, un opsoclonus-myoclonus, une dermato-polymyosite et un syndrome pseudo-occlusif.

4/LA CHIRURGIE

Le traitement spécifique de la maladie cancéreuse utilise notamment la chirurgie qui peut être à l'origine de lésions du système nerveux.¹⁹



■ **CANCER DU SEIN**

DN du sein fantôme, DN dans le territoire du nerf intercostobrachial, DN liée à un névrome, DN du territoire tronculaire.

■ **DN POST-AMPUTATION**

DN du moignon et cicatricielles, algohallucinoïse.

■ **DN POST-THORACOTOMIE**

Liée à une atteinte intercostale (étirement ou lésion directe au cours de l'écartement osseux).

■ **DN POST-CERVICOTOMIE**

Plexopathie cervico-brachiale traumatique.

■ **DN SUR LÉSION NERVEUSE TRONCULAIRE**

Tout tronc nerveux est susceptible d'être atteint par une lésion accidentelle per-opératoire, un étirement ou une compression sur table.



COMMENT DÉPISTER, PRENDRE EN CHARGE ET PRÉVENIR LES DN ?

1/DÉPISTAGE

Le questionnaire DN4 permet de dépister les DN. Il est administré par le praticien pendant la consultation. La réponse positive à chaque item est cotée 1 et la réponse négative est cotée 0. Le score maximum est de 10 et le diagnostic de la DN est posé à partir d'un score de 4/10.³

QUESTIONNAIRE DN4



INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1

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

- 1. Brûlure
- 2. Sensation de froid douloureux
- 3. Décharges électriques

Question 2

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

- 4. Fourmillements
- 5. Picotements
- 6. Engourdissement
- 7. Démangeaisons

EXAMEN DU PATIENT

Question 3

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

- 8. Hypoesthésie du tact
- 9. Hypoesthésie à la piqure

Question 4

La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

- 10. Le frottement

2/PRISE EN CHARGE

Les DN sont souvent méconnues, sous-estimées et sous traitées.⁷

Elles sont aujourd'hui considérées comme une entité spécifique pouvant être diagnostiquée, évaluée et traitée indépendamment de l'étiologie.⁷

Les DN ne répondent pas ou peu aux antalgiques de palier 1 tels que le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. D'autres classes thérapeutiques doivent donc être envisagées, telles que : des antidépresseurs tricycliques, des antiépileptiques, des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, des opiacés et des traitements topiques.⁷

RÈGLES DE PRESCRIPTION DES MÉDICAMENTS DANS LA DN

MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT

Initiation à doses faibles puis augmentation des posologies par paliers selon la tolérance et l'efficacité pour les traitements systémiques (titration).

DURÉE DU TRAITEMENT

- Traitement pendant plusieurs mois (≥ 6 mois),
- Réévaluation de la tolérance et de l'efficacité à la fin de la titration puis de façon régulière,
- Réduction possible des posologies au bout de 6 à 8 mois de traitement efficace à doses stables.

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES ASSOCIÉS

- Traitement spécifique de l'anxiété, de la dépression ou des troubles du sommeil si le traitement des douleurs est insuffisant ou si ces troubles associés sont jugés suffisamment intenses,
- Traitement des autres types de douleurs souvent associées aux douleurs neuropathiques selon l'étiologie.





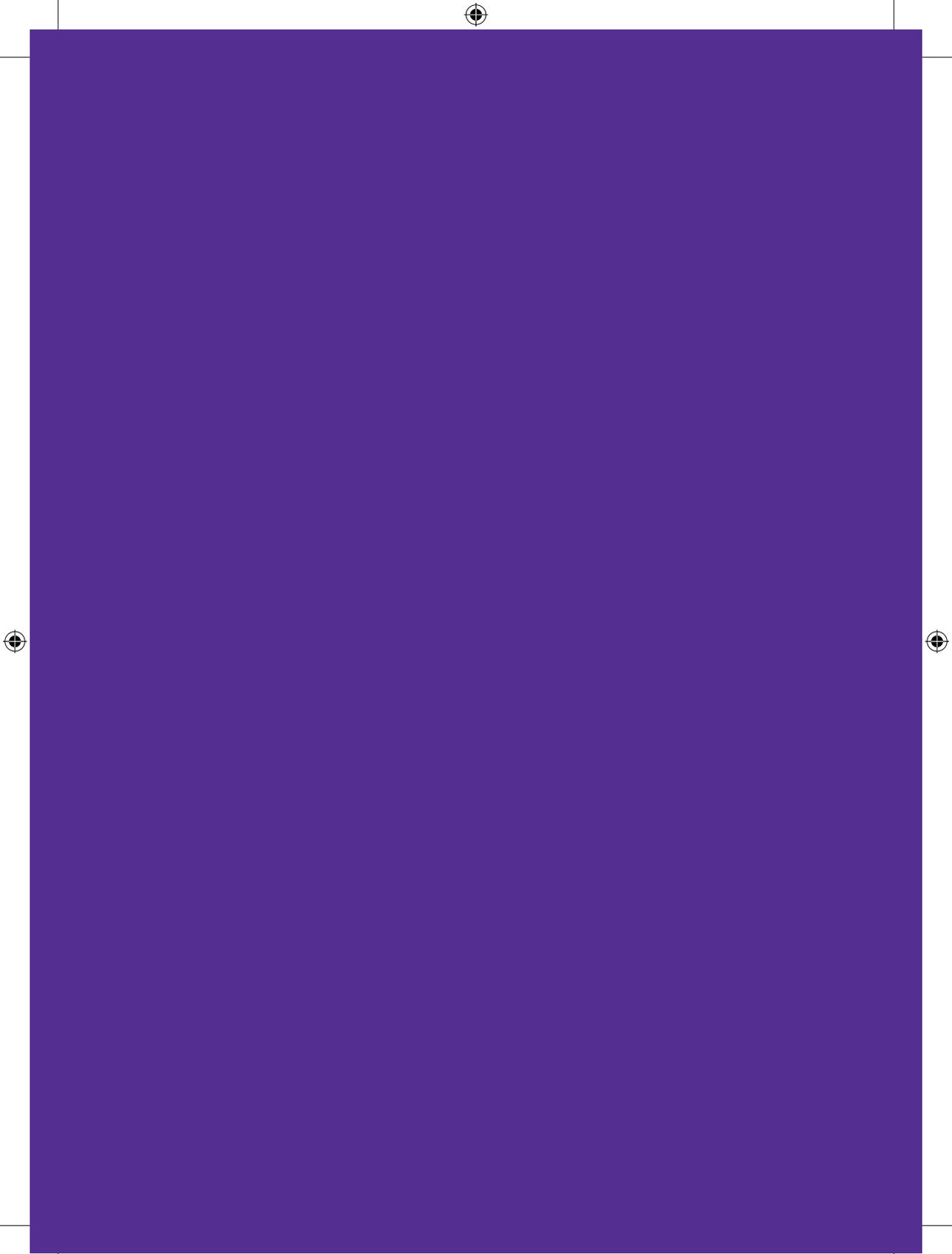
COMMENT DÉPISTER, PRENDRE EN CHARGE ET PRÉVENIR LES DN ?

3/PRÉVENTION DES DN EN ONCOLOGIE

L'apparition de DN d'origine tumorale est difficilement prévisible. La compression médullaire constitue cependant une urgence médicale et nécessite la mise en route d'une radiothérapie, avant la constitution d'une atteinte définitive.¹⁹

Sur les DN liées aux traitements du cancer, un effort doit être porté :¹⁹

- **En chirurgie** : installation du patient sur la table d'opération, analgésie périopératoire optimale...
- **Dans la chimiothérapie** : la toxicité neurologique est favorisée par les âges extrêmes de la vie, l'association de molécules et les nouveaux modes d'administration (fortes doses, voies intra-artérielles et intra-thécales).
- **Dans la radiothérapie** : en maîtrisant les doses utilisées et en utilisant des méthodes de fractionnement, pour limiter les plexopathies post-radiques.





BIBLIOGRAPHIE

1. International Association for the Study of Pain (IASP). IASP Taxonomy. En ligne : <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Centralneuropathicpain>. Consulté le 24/01/2017.
2. Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS). Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support - Neuropathie périphérique et cancer. 2012.
3. Bouhassira D, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 2008;136:380-7.
4. Piano V, Lanteri-Minet M. Douleur neuropathique et cancer : quelles recommandations en Europe ? *Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement*, 2014;15:207-15.
5. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD). La douleur chronique : une maladie - Manifeste pour améliorer l'offre de soins en France. 2015.
6. Institut National du cancer. Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer. Soins et vie des malades, 2010.
7. Martinez V, et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur. *Douleurs Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 2010;11:3-21.
8. Bouhassira D. Pathophysiology of neuropathic pain. *La lettre du Pharmacologue*, 2005;19(4):134-7.
9. Muller A. Sensations et douleur fantôme après amputation. In : Bonnet F. *Évaluation et traitement de la douleur 2000 : 42^{ème} Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS et SFAR*, 2000. p.93-108.
10. Bouhassira D, Attal N. Chapitre 1 - Définitions, classification et diagnostic. In : *Douleurs neuropathiques*. Arnette, 2007.
11. Carozzi VA, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neuroscience Letters*, 2015;596:90-107.
12. Calvino B, Thibault K. Apport des modèles expérimentaux dans la compréhension des douleurs en cancérologie. *Douleurs Évaluation - Diagnostic - Traitement*, 2010;11:26-36.
13. Reyes-Gibby CC, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy as a Predictor of Neuropathic Pain in Breast Cancer Patients Previously Treated With Paclitaxel. *J Pain*, 2009;10(11):1146-50.
14. Chaudhry V, et al. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 2008;13(4):275-82.
15. Morawska M, et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol*, 2015;33:113-9.
16. Richardson PG, et al. Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomid. *J Clin Oncol*, 2006;24(19):3113-20.
17. Ricard D, et al. Complications neurologiques de la radiothérapie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Neurologie*, 17-161-A-10, 2008.
18. Didelot A, Honnorat J. Les syndromes neurologiques paranéoplasiques. *La Revue de la médecine interne*, 2011;32:605-11.
19. Clère F. Douleurs neuropathiques liées au cancer : mieux les connaître pour mieux les soulager ! *Med Pal*, 2004;3:204-13.