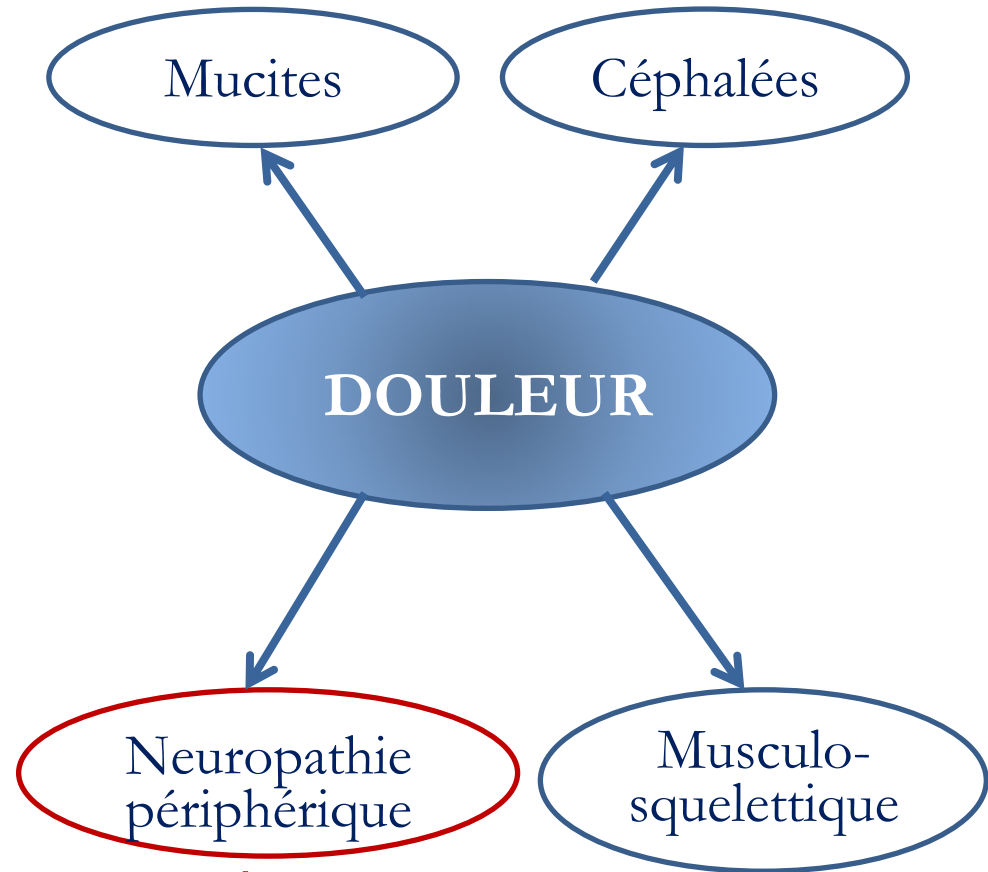
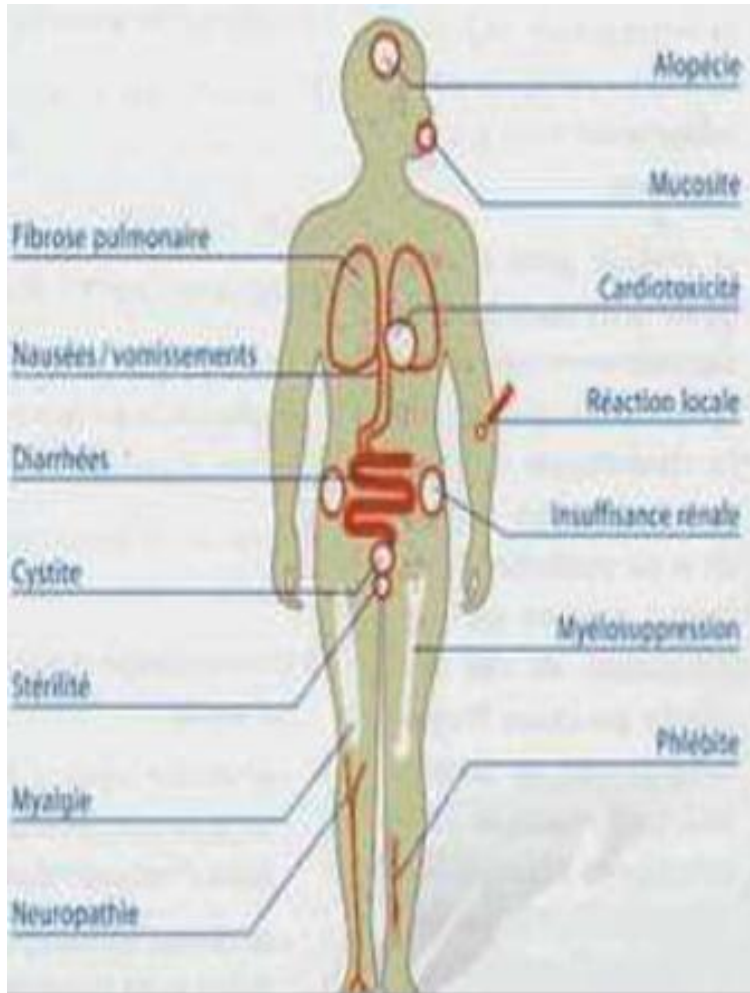


# Douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie

D. Benmoussa<sup>1</sup>; N.Fellah<sup>1</sup>; N. Haddam<sup>2</sup>; K. Moussaoui <sup>1</sup>; S. Ouitis<sup>2</sup>;  
A. Bendib<sup>2</sup>; K. Bouzid<sup>3</sup>; B. Griène<sup>1</sup>

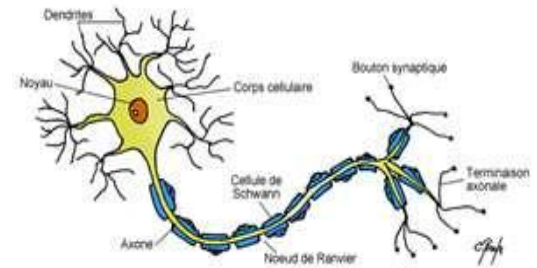
<sup>1</sup> Centre de traitement de la douleur, <sup>2</sup> Sénologie, <sup>3</sup> Oncologie médicale  
Centre Pierre et Marie curie - Alger

# Effets secondaires de la chimiothérapie



En général réversible  
Parfois permanente

# Neuropathies chimio-induites



- ✓ Effet toxique difficile à éviter et à traiter
- ✓ Principal facteur limitant après la toxicité hématologique
  - Réduction des doses pour certains produits
  - Sévérité : arrêt des traitements anticancéreux
- ✓ Lésion inflammatoire ou dégénérescence d'une fibre nerveuse périphérique ➡ perte des fonctions sensorielles et motrices
  - Mononeuropathie: extravasation de produit de chimiothérapie
  - Polyneuropathie toxique sensitive ou sensitivomotrice

## Facteurs favorisant des neuropathies chimio-induites

- ✓ Facteur génétique et susceptibilité individuelle (Cisplatine +++)
- ✓ Nouveaux modes d'administration: hautes doses, voies intra-artérielles et intrathécales
- ✓ Dose cumulée +++
- ✓ Existence d'une neuropathie sous jacente (diabète, alcool...)
- ✓ Association de médicaments neurotoxiques

Lebrun C, Frenay M. Neurotoxicité des chimiothérapies chez l'adulte. Rev Neurol 2003; 159: 741-54.

Lebrun C, Frenay M, Lanteri-Minet M. Complications neurologiques de la chimiothérapie.

Rev Med Interne 1999; 20:902-11.

# Caractéristiques des polyneuropathies

|   | Fibres atteintes | Neurotoxicité                                     | Dose-dépendance                                  | Récupération                                 |
|---|------------------|---|--|--|
| <b>Alcaloïdes</b><br>Vincristine <sup>1</sup> | Petites fibres   | Aigue: 4 semaines après le début du traitement    | Cumulative<br>10 mg/m <sup>2</sup>               | Plusieurs mois<br>Irréversible<br>66 à 75%   |
| <b>Platines</b><br>Oxaliplatine <sup>2</sup>  | Grosses fibres   | Retardée : quelq. mois après la fin du traitement | Cumulative<br>800mg/m <sup>2</sup>               | Plusieurs mois ou années<br>Irréversible 20% |
| <b>Taxanes</b><br>Taxol <sup>3</sup>          | Grosses fibres   | Aigue: 24 à 72h après injection                   | Unitaire ou cumulative<br>>250 mg/m <sup>2</sup> | Plusieurs mois                               |

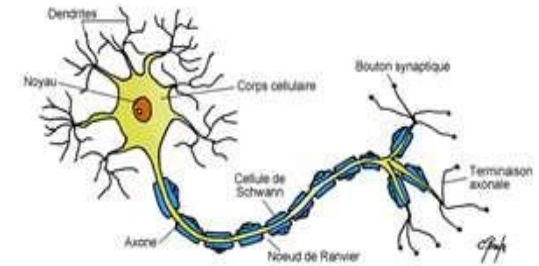
<sup>1</sup>Cata JP, Weng HR, Lee BN et al. (2006). Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Minerva Anesthesiology* 72:151-169.

<sup>2</sup>Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E et al. (2006) Oxaliplatin-related neurotoxicity : How and why ? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 59:159-168

<sup>3</sup>Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients PM. Dougherty,JP. Cataa, J.V. Cordellaa, A. Burtonb, H.-RongWenga *Pain* 109 (2004) 132–142

<sup>4</sup>Badros A, Goloubeva O, Dalal JS et al. (2007) Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma : a single-center experience and review of the literature. *Cancer*, 110(5):1042-1048

# Épidémiologie des neuropathies chimio-induites



| FAMILLE   | NOM                            | FREQUENCE POLYNEUROPATHIES |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Sels de Platine</b><br><i>Giacchetti, J Clin Oncol 2000</i>  | <i>Cisplatine</i>              | 30-40 %                    |
|   | <i>Carboplatine</i>            | 60-80 %                    |
|   | <i>Oxaliplatine</i>            | 60-80 %                    |
| <b>Alcaloïdes de la Pervenche</b><br><i>Johnson, Cancer Treat Rev, 1996</i><br><i>Verstappen, Neurology, 2005</i> | <i>Vincristine</i>             | 30-40 %                    |
|   | <i>Vinblastine</i>             | 30-40 %                    |
|   | <i>Vinorelbine (NAVELBINE)</i> |                            |
| <b>Taxanes</b><br><i>Hausheer, Semin Oncol, 2006</i>  | <i>Paclitaxel (TAXOL)</i>      | 20 %                       |
|   | <i>Docetaxel (TAXOTERE)</i>    |                            |
| <b>Thalidomide</b><br><i>Mileshkin, J Clin Oncol, 2006</i>  | <i>THALIDOMID</i>              | 20-40 %                    |
| <b>Bortezomib</b><br><i>Richardson, J Clin Oncol, 2006</i>  | <i>VELCADE</i>                 | 30-40 %                    |

## **Neuropathies chimio-induites**

Ne sont pas toujours douloureuses, elles se manifestent par:

- Symptômes négatifs

Déficit sensitif et/ou moteur dans le territoire des nerfs atteints

- Symptômes positifs

Douleur spontanée ou provoquée, paresthésies, dysesthésies

## **Douleur neuropathique**

- Évolution chronique
- Réfractaire aux traitements antalgiques usuels

# **Matériels & Méthodes**

Période : 30 jours (Août 2012)      Sénologie & Oncologie médical  
Série : 24 patientes en cours de chimiothérapie pour néoplasie du sein  
Age moyen: 39,5 ans (extrême: 20 - 62 ans)

## **Critère d'inclusion**

Signes cliniques évoquant une neuropathie

## **Critère d'exclusion**

Autres types de douleurs

Pathologie pouvant être à l'origine d'une neuropathie

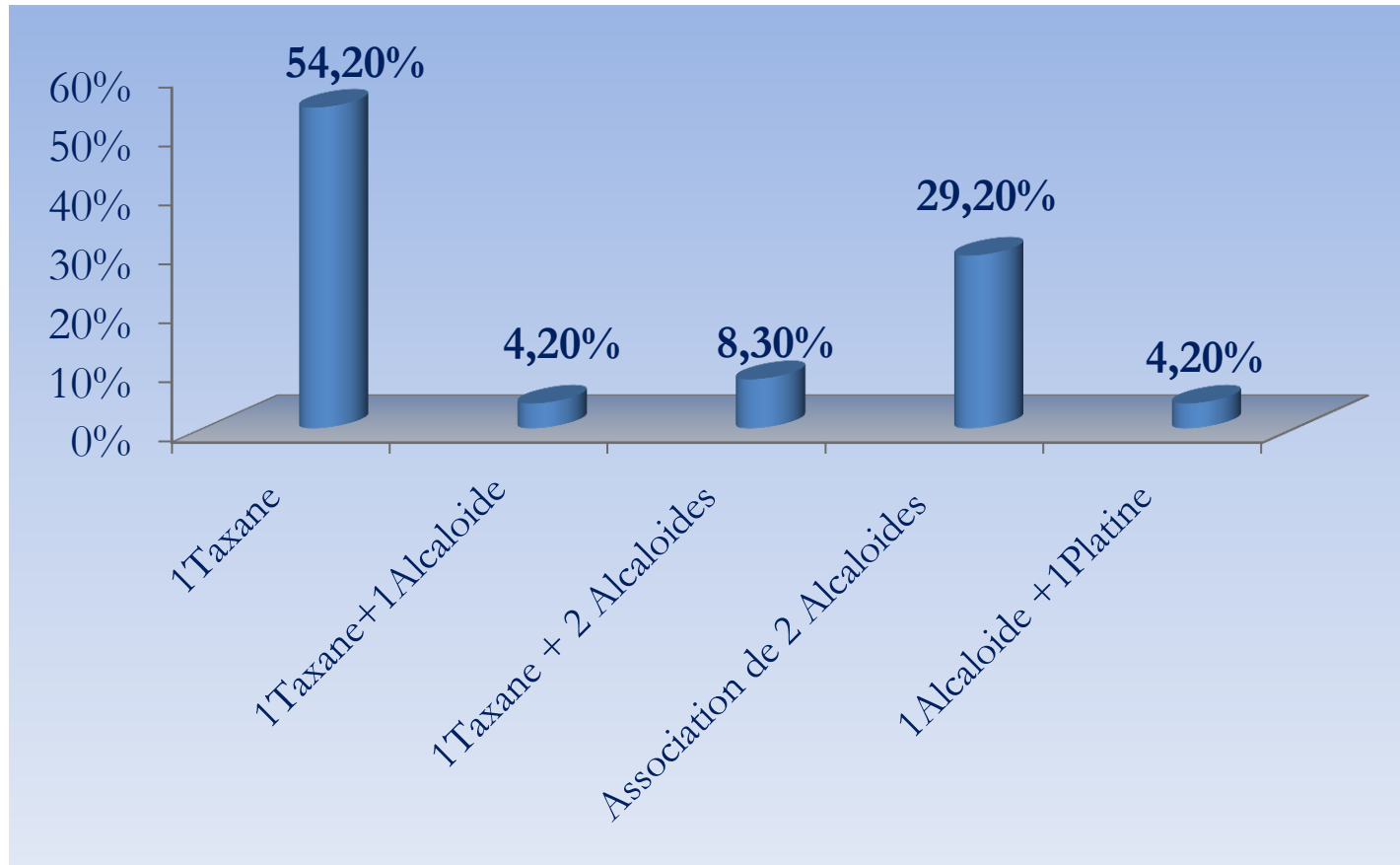
## **Évaluation de la douleur**

BPI : intensité et l'impact sur la qualité de vie

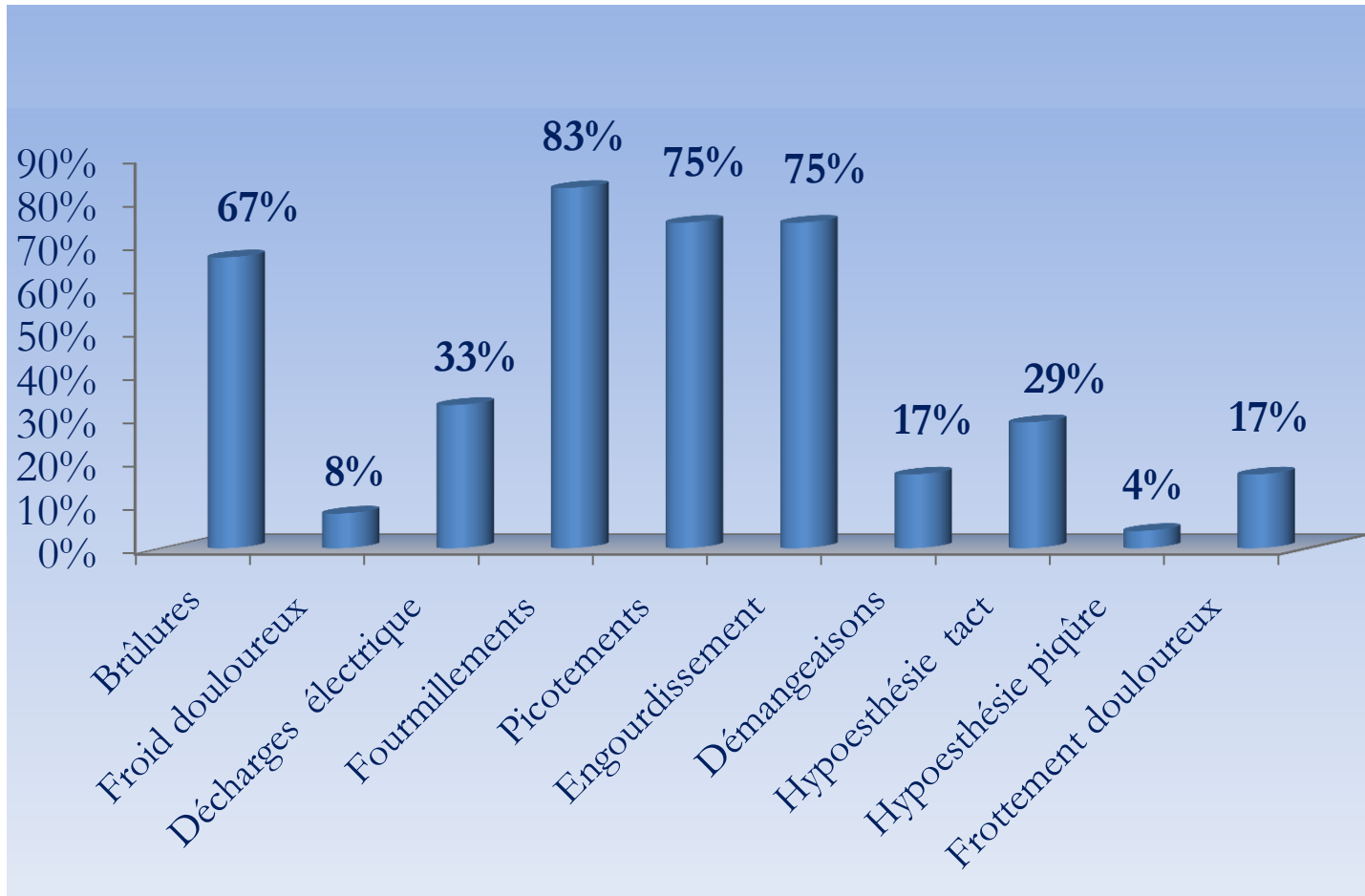
DN4: rechercher la douleur neuropathique



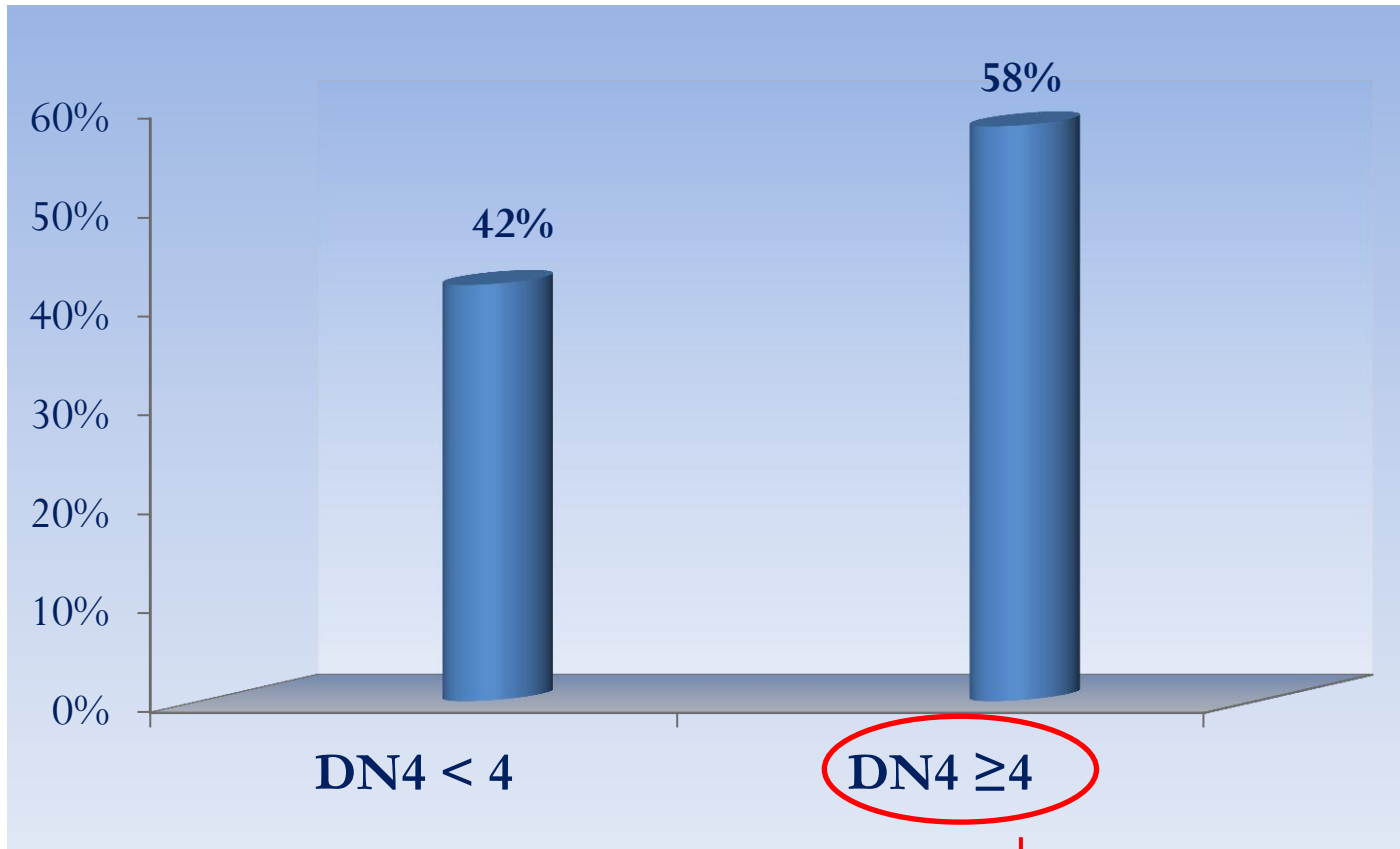
# Chimiothérapie anticancéreuse



# Symptômes évocateurs de neuropathie

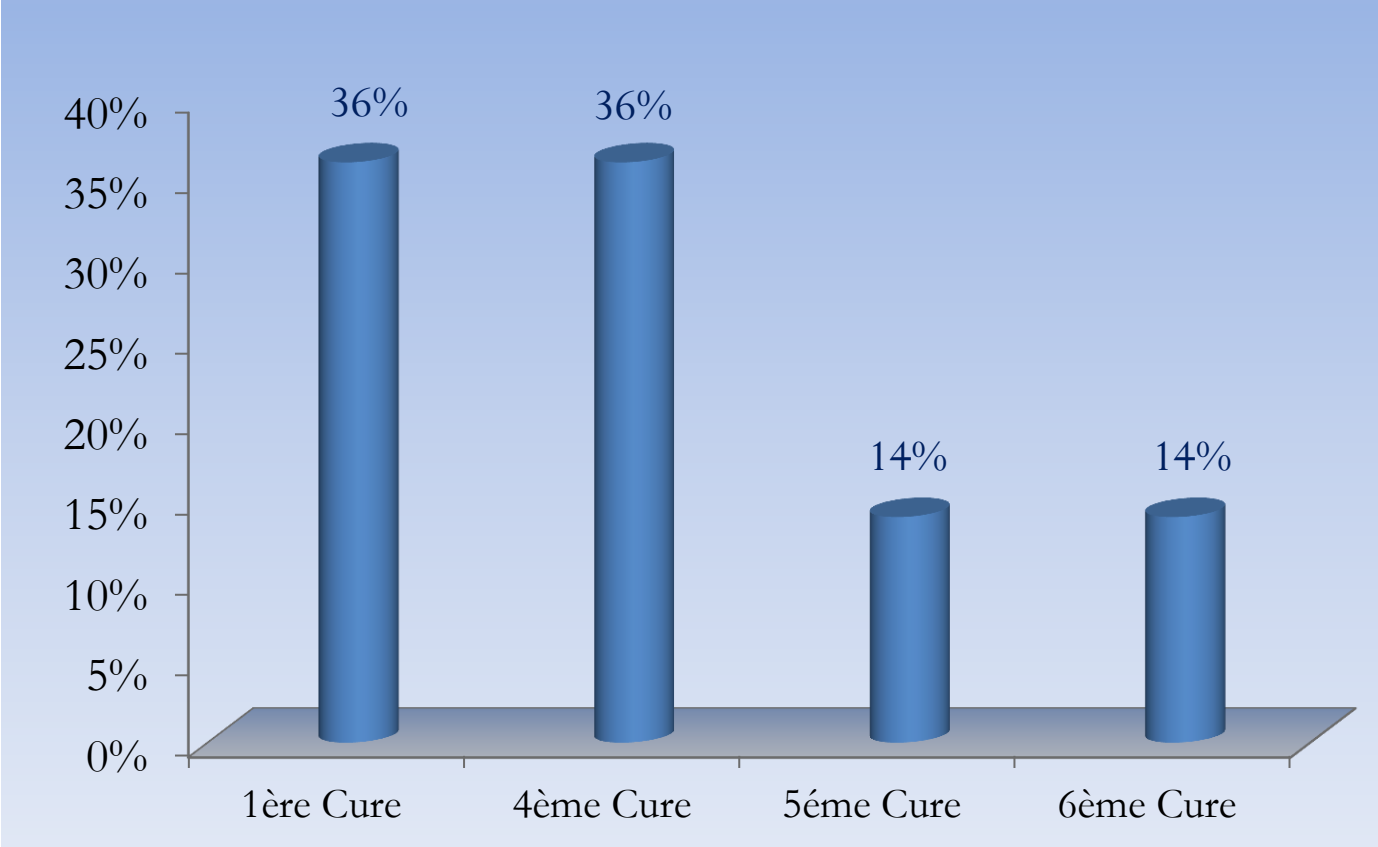


# Questionnaire DN4

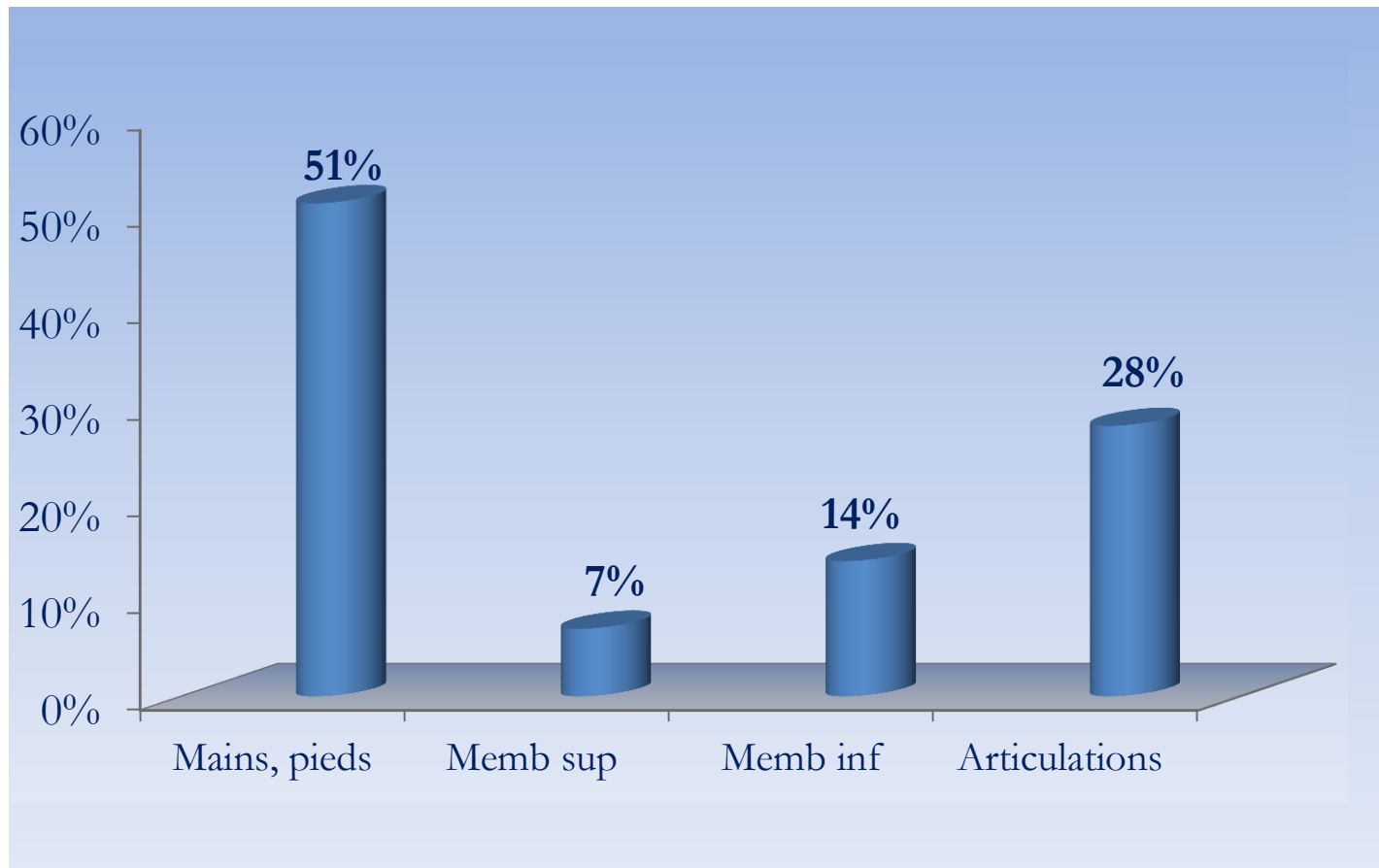


↓  
Patientes retenues = 14

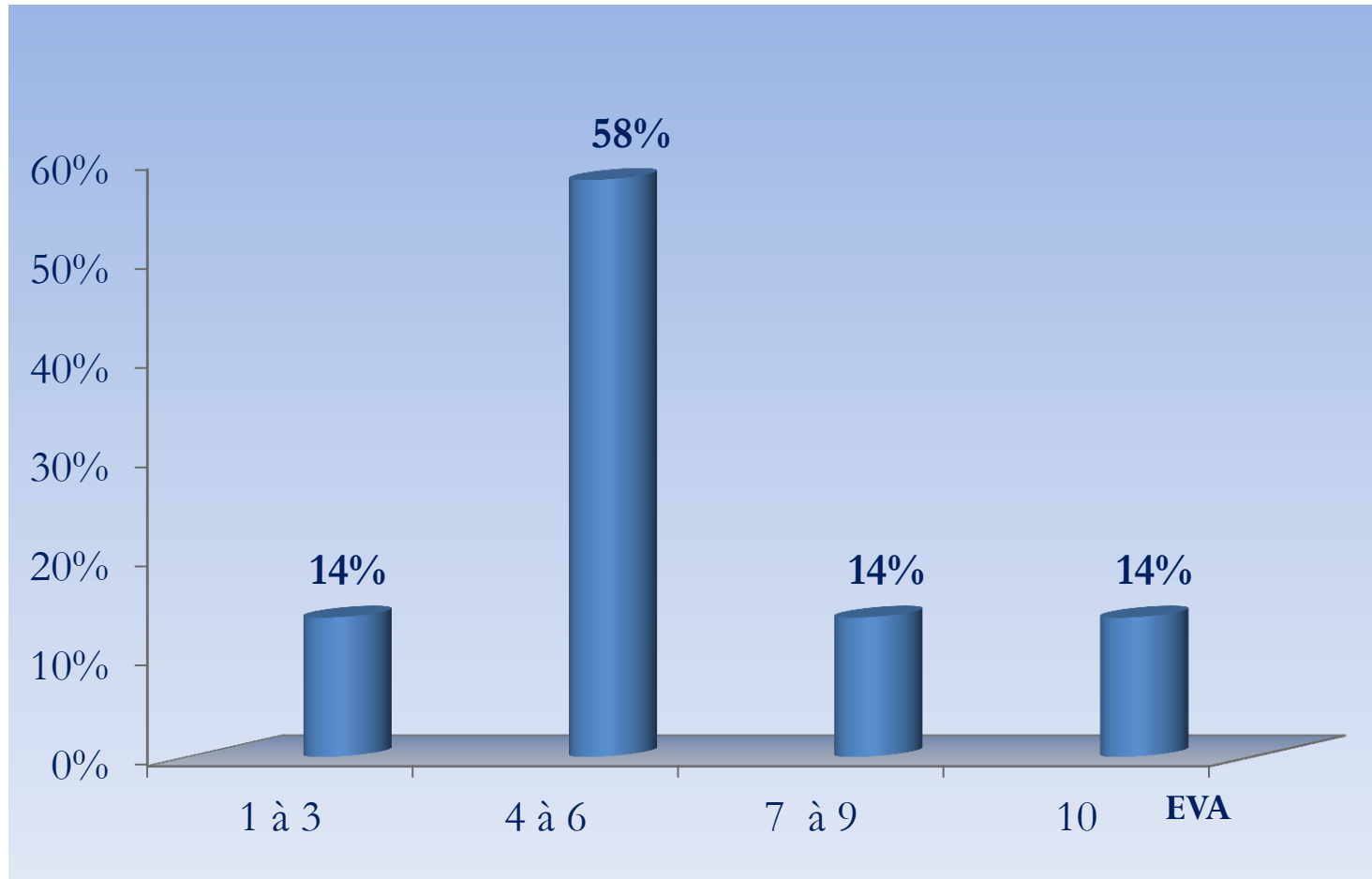
# Délai d'apparition de DN chimio-induites



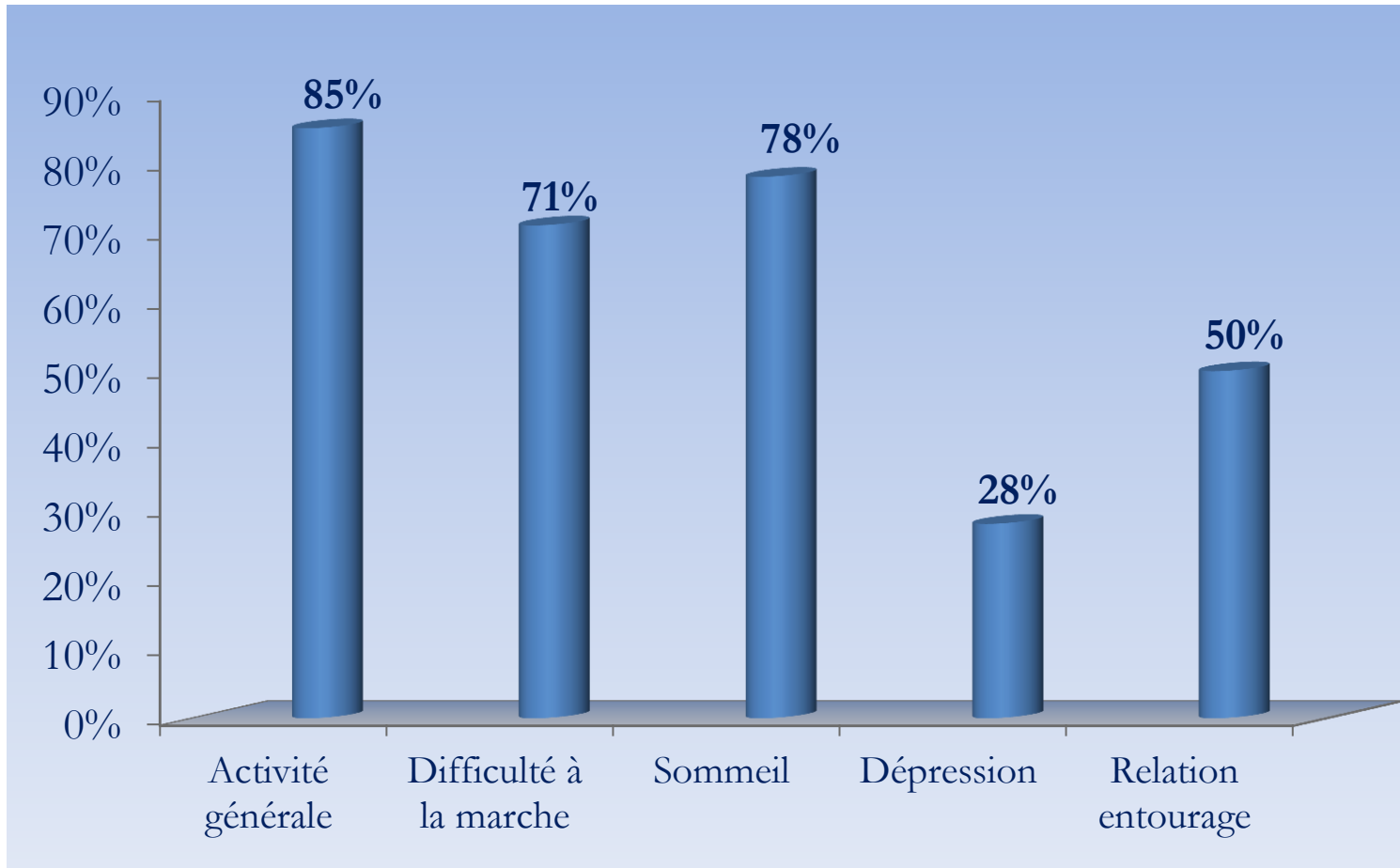
# Localisation de la douleur neuropathique



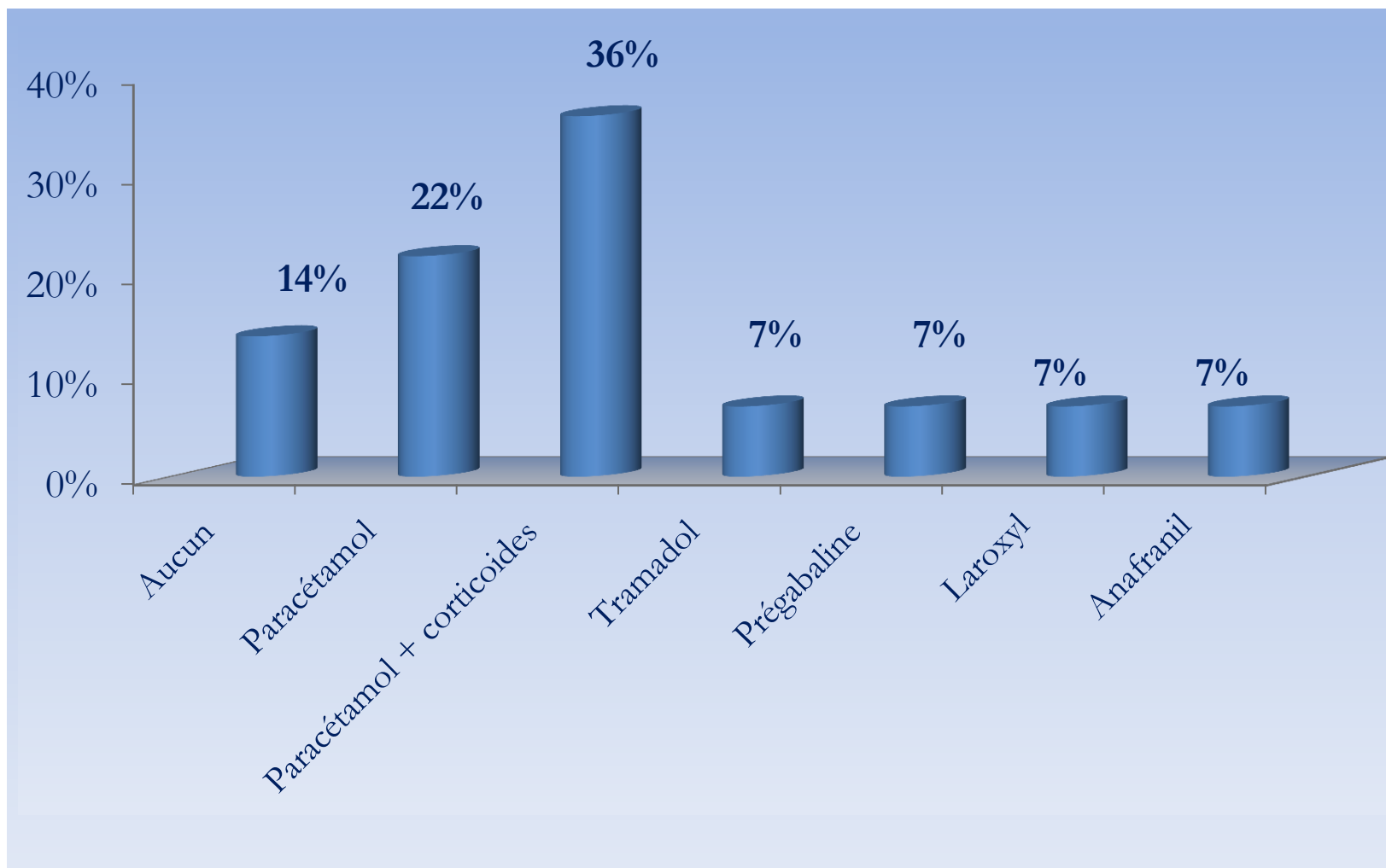
# Intensité de la douleur



# Retentissement sur la qualité de vie

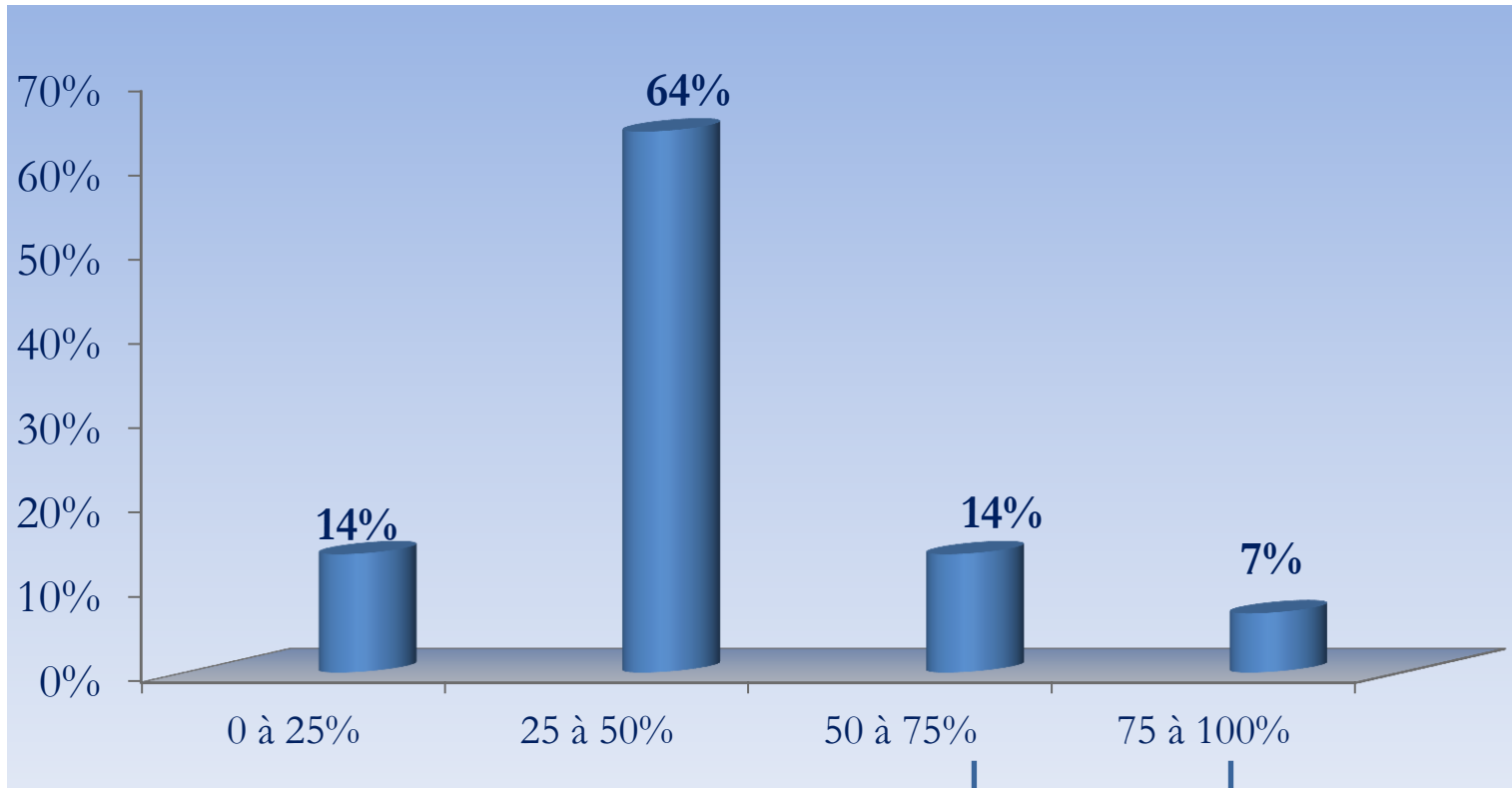


# Traitement antalgique prescrit





# Efficacité du traitement antalgiques



Laroxyl  
Prégabaline  
Tramadol

# DISCUSSION

Parmi les patientes avec des symptômes de neuropathie périphérique

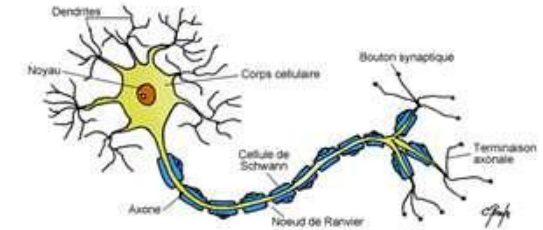
58% avait une douleur neuropathique : DN4  $\geq$ 4

- 14% n'ont reçu aucun traitement
- 65% ont été traitées comme des D nociceptives
- 21% ont été traitées comme des DN (AD, AE): meilleure efficacité

DN est souvent sous estimée et sous évaluée: priorité au cancer

Importance du mécanisme physiopathologique : stratégie thérapeutique

# Pathogénie des DN chimio induites



## Mécanisme mal connu

Atteinte toxique directe sur l'axone sensoriel

Démyélinisation et perte de sensibilité

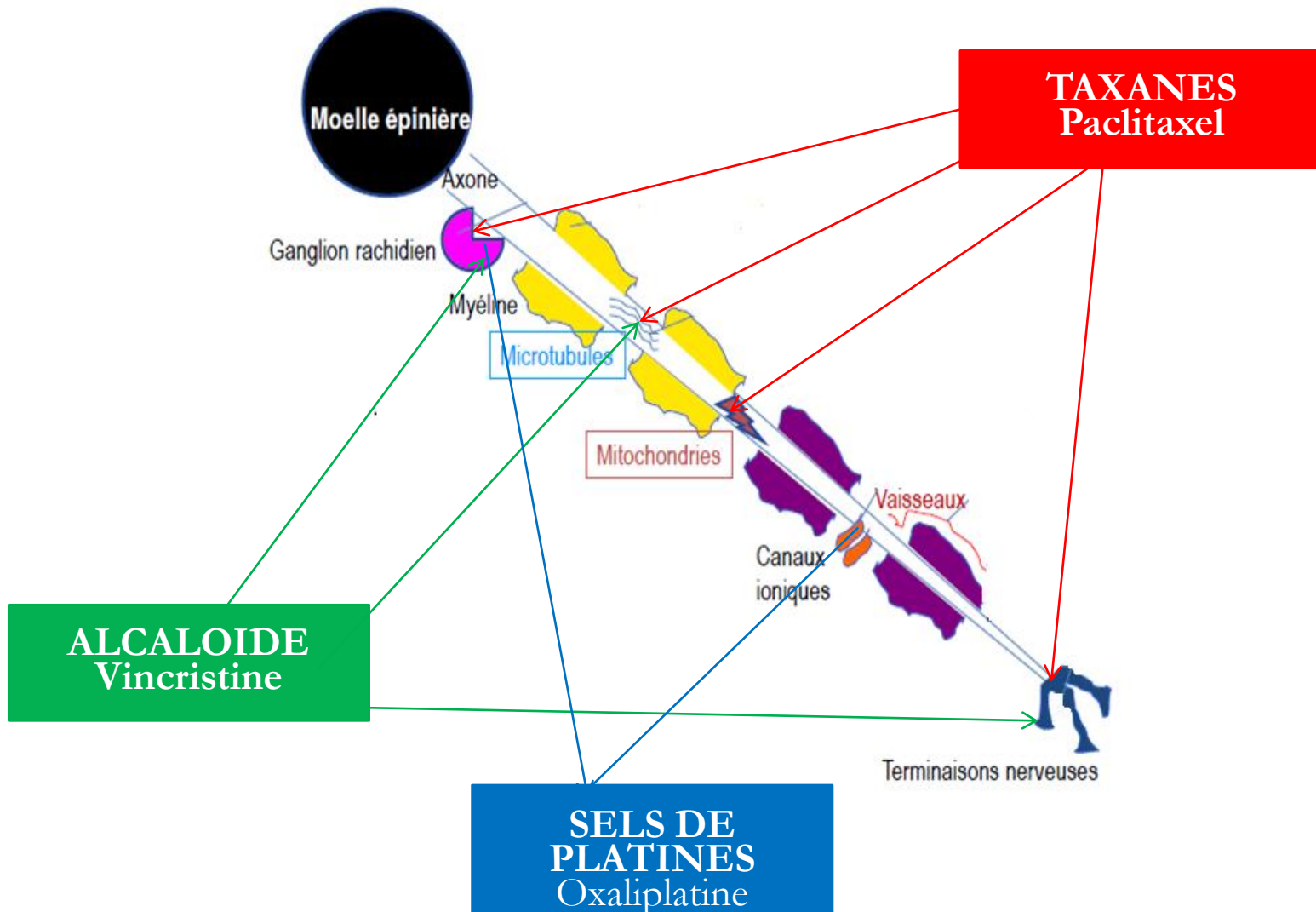
Authier et al., 2000; Cavaletti et al., 1997 ; CliVer et al., 1998; Wang et al., 2002

## Bennett et al.

Altération du métabolisme calcique liée à atteinte des mitochondries  
(site d'action du Paclitaxel et Vincristine)

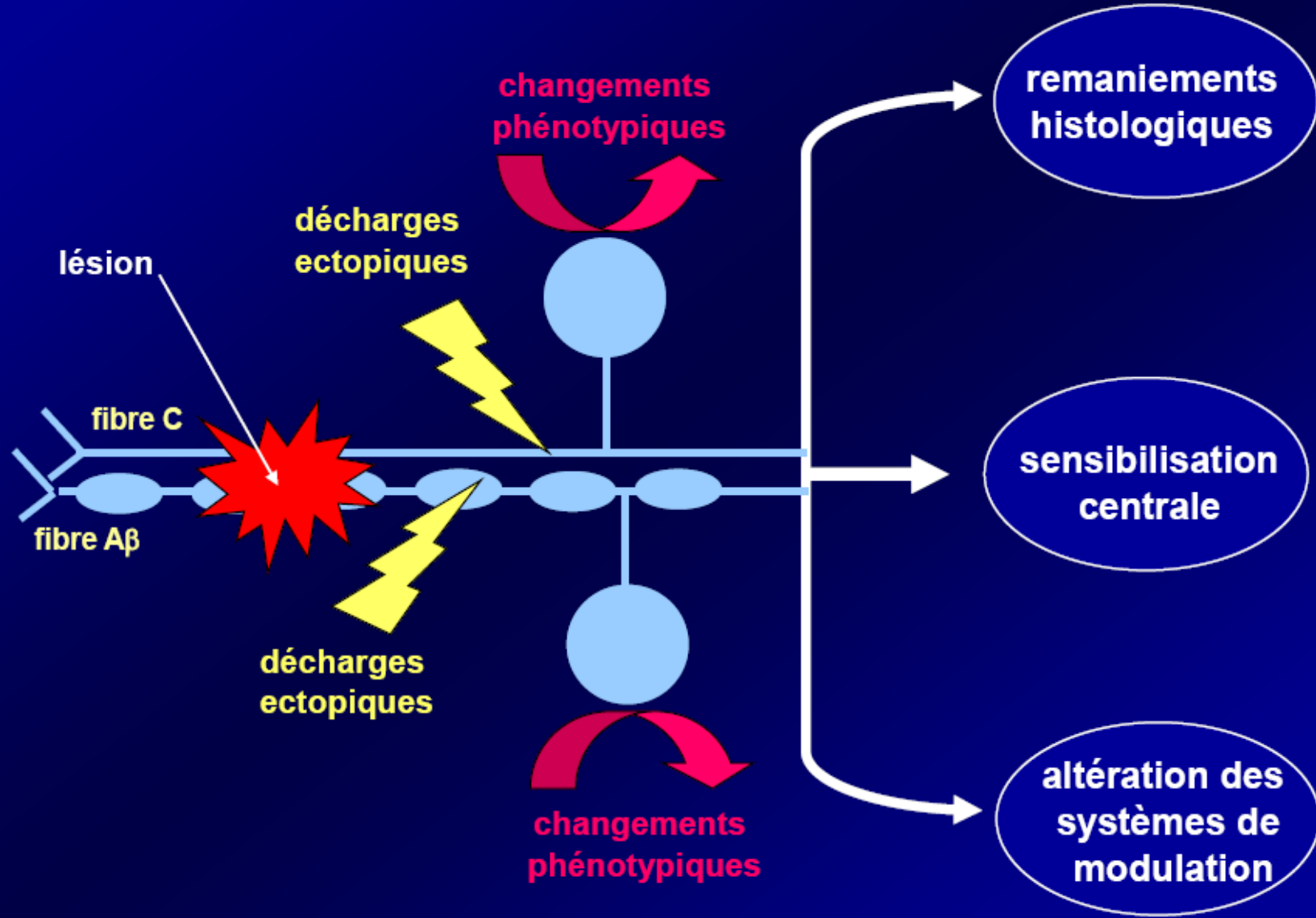
Chiang Siau, Gary J. Bennett. Dysregulation of Cellular Calcium Homeostasis in  
Chemotherapy-Evoked Painful Peripheral Neuropathy . Anesth Analg 2006;102:1485–90

# Pathogénie dépend du type de chimiothérapie



**SNP**

**SNC**



**remaniements  
histologiques**

**sensibilisation  
centrale**

**altération des  
systèmes de  
modulation**

# Séméiologie des douleurs post chimiothérapie

- ✓ Douleur profonde d'intensité le plus souvent modérée siégeant aux niveaux des extrémités distales (mains et pieds)
- ✓ Sensation de brûlure, coup de poignard, picotements ou très grande sensibilité à la chaleur et au froid
- ✓ Dysesthésies et allodynies des 4 extrémités

Verstappen, C.C., Heimans, J.J., Hoekman, K., Postma, T.J. (2003) Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs*, 63, 1549-1563.

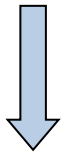
Symptômes habituellement gênants et handicapants



Altération de la qualité de vie  
pendant et/ou plusieurs années après le traitement

# Symptomatologie des douleurs neuropathiques

## Douleurs spontanées

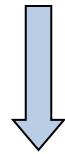


Continues

Superficielle :

Brûlure

Profonde: Étau



Paroxystiques

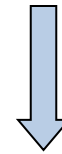
Décharges

électriques

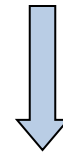
Élancements

Dysesthésies, paresthésies

## Douleurs provoquées



Allodynie



Hyperalgésie

Mécanique ou Thermique



Statique

Dynamique



Froid

Chaud

Déficit sensitif (tact, piquêre)



# Diagnostic de la douleur neuropathique

Même territoire lésionnel  
Des symptômes sensoriels

## Signes positifs

Douleur spontanée ou provoquée  
Dysesthésies  
Paresthésies

+

## Signes négatifs

Déficits neurologiques  
Sensitif +++  
Moteur

Pas de critères diagnostiques pathognomoniques validés  
Outils d'aide au diagnostic

**QUESTIONNAIRE DN4**

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

**INTERROGATOIRE DU PATIENT**

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 le 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. Engourdissement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Démangeaisons   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**EXAMEN DU PATIENT**

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

|                             | OUI                      | NON                      |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. Hypoesthésie au tact     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Hypoesthésie à la piqûre | <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

# **Diagnostic différentiel des DN**

## **Autres douleurs neuropathiques du cancer**

Tumeur et métastases

Chirurgie

Radiothérapie

## **Syndromes douloureux paranéoplasiques**

Douleur post zostérienne

Cachexie par compression nerveuse

# Traitement des douleurs neuropathiques chimio induites

DIFFICILE +++

✓ Limiter par les effets II aires

✓ Impact sur la qualité de vie

- Sommeil
- Dépression

### Antidépresseurs

- Amitryptiline
- Duloxétine

### Antiépileptiques

- Prégabaline
- Gabapentine

### Topiques

- Lidocaïne
- Capsaïcine

### Opioides

**Pas de consensus : Douleurs neuropathiques chimio-induites**  
**Recommandations des douleurs neuropathiques en général**

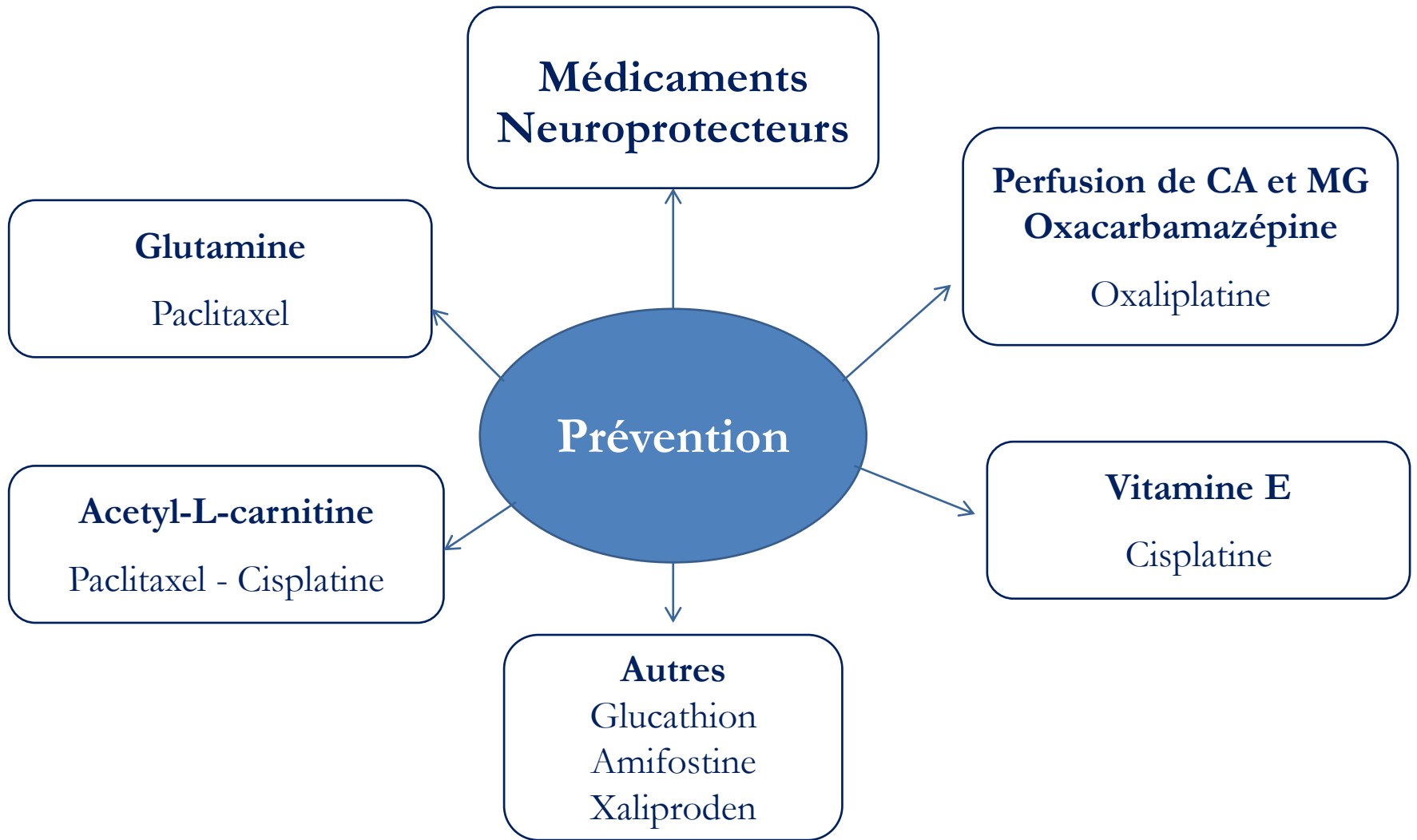
|   | 1 <sup>ère</sup> Intension  | 2 <sup>ème</sup> Intension                                  |
|---|---|---|
| 2011<br>Maghreb Francophone <sup>1</sup>  | Gabapentinoides<br>AD Tricycliques<br>Lidocaïne (topique)                               | IRSNs<br>Tramadol LP  |
| 2010:<br>Région du Moyen-Orient <sup>2</sup>  | Gabapentinoides<br>AD Tricycliques<br>Lidocaïne (topique)                               | IRSNs<br>Tramadol ou autre<br>morphiniques                  |
| 2010: Société française<br>d'étude et de traitement de la<br>douleur (SFETD) <sup>3</sup> | Gabapentinoides<br>Duloxétine (NDD seulement)<br>AD Tricycliques<br>Lidocaïne (topique) | Venlafaxine<br>Maprotiline<br>Tramadol                      |
| 2007: International<br>Association for the Study of<br>Pain (IASP) <sup>4</sup>           | Gabapentinoides<br>AD Tricycliques<br>Duloxétine, Venlafaxine<br>Lidocaïne (topique)    | Analgésiques<br>morphiniques Tramadol                       |
| 2006 : European Federation<br>of Neurological Societies<br>(EFNS) <sup>5</sup>            | Gabapentinoides<br>AD. Tricycliques<br>Duloxétine, Venlafaxine ER                       | Tramadol<br>Morphiniques<br>Capsaïcine                      |
| 2004:<br>American Academy of<br>Neurology (AAN) <sup>6</sup>                              | Gabapentinoides<br>Lidocaïne (patch)<br>Morphine ou oxycodone<br>AD Tricycliques        | Aspirine: crème/onguent<br>Capsaïcine<br>Méthylprednisolone |

1. Griene B, et al. Douleur et Analgésie 2011. 2. Bohlega S, et al. J Int Med Res. 2010; 38(2):1-23. 3. Martinez V, et al. Douleurs. 2010; 11,3-21. 4. Dworkin RH, et al. Pain. 2007;132:237-51. 5. Attal N, et al. Eur J Neurol. 2006;13:1153-69. 6. Dubinsky RM, et al. Neurology. 2004;63:959-65.

Seul consensus  
Modulation de la chimiothérapie



- ✓ Réduction des doses
- ✓ Allonger les vitesses des perfusions
- ✓ Diminuer la fréquence des administrations
- ✓ Faire une fenêtre thérapeutique
- ✓ Changer de molécule
- ✓ Arrêt de la chimiothérapie



## Traitement préventif : aucune recommandation\*

\*Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A 3rd, von Hoff D and Schuchter LM: American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. J Clin Oncol 27(1): 127-45, 2009.

## Conclusion

- ✓ Douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie sont complexes
- ✓ Rechercher systématiquement tout au long du suivi car elles sont souvent négligées, la priorité étant donné au contrôle tumorale
- ✓ Nécessité d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire
- ✓ Mise au point de protocoles de service accès sur la prévention des neuropathies iatrogènes

