



Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support

NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE ET CANCER RÉFÉRENTIEL 2012 - AFSOS



Coordonnateur :

Dr **Delphine Baudoin** - Centre Hospitalier, Aix-en-Provence

Méthodologiste :

Dr **Paula Poggi** - Réseau Régional de Cancérologie OncoPACA-Corse

Membres du groupe de travail :

Dr **Damien Ricart** – Groupe OncoNeuroTox, Service de Neurologie Hôpital d’instruction des Armées du Val de Grace

Dr **Dimitri Psimaras** –Service Neurologie Mazarin Groupe hospitalier Pitie Salpêtrière

Dr **Michèle Pibarot** - Réseau Régional de Cancérologie OncoPACA-Corse

Dr **Paul Calmels** - Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne

Dr **Marc Genty** – Yverdon-les-Bains, Suisse

Dr **Ruben Goldet** – Hôpital d’Instruction des Armées Desgenettes, Lyon

Dr **Malou Navez** - Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne

Dr **Zoher Merad-Boudia** – Clinique Eugène André, Lyon

Dr **Stéphanie Ranque** – Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

Mme **Catherine Nikonoff**- Centre Hospitalier, Aix-en-Provence

Dr **Vérane Schwiertz** – Hospices Civils de Lyon

Membres du groupes de relecture :

Mr Majid Brunet, Mme Nathalie Corot, Dr Elisabeth Esquerre, Dr Joël Fleury, Mlle Virginie Garcia, Mlle Christelle

Harnist, Dr Willème Kaczmarek, Dr Elsa Kalbacher, Dr Eric Kalfa, Dr Michèle Pibarot, Dr Paula Poggi, Mr Michel

Routhier, Dr Martine Vittot, Me Pascale Zendagui, Dr Yves De Muizon, Dr Véronique Tequi, Dr Stéphanie Ranque,

Dr Paul Calmels, Dr Virginie Woisard, Dr Delphine Baudoin

Introduction (dia 3)

I . Neuropathies dues au cancer (dia 8)

1) Complications par atteintes locorégionales ou métastatiques du cancer

Point clé et Fréquence

Tableaux cliniques

IA Atteinte des paires crâniennes par compression ou infiltration tumorale

IB Atteintes radiculaires

IC Atteintes plexiques et atteintes de nerf périphérique (type Pancoast Tobias)

2)Neuropathies paranéoplasiques

3)Neuropathies métaboliques ou carentielles

4)Neuropathies terminales

II. Neuropathies iatrogènes du cancer (dia 21)

A - Neuropathies chimio-induites (NPCI) et par thérapies ciblées

B - Neuropathies radio-induites

C - Neuropathies post-chirurgicales (mastectomie, thoracotomie, membre fantôme)

III. Neuropathies associées au cancer : zona (dia 34)

IV. En Pratique (dia 35)

A - Pistes pour une détection précoce des neuropathies périphériques chimio-induites douloureuses du cancer et une prévention des neuropathies du cancer : DN4 et TNS

B - Règles du maniement des antalgiques dans les neuropathies douloureuses : traiter les douleurs des neuropathies du cancer

C - Traitement non médicamenteux – rééducation fonctionnelle

Conclusion (dia 47)

Références (dia 48)

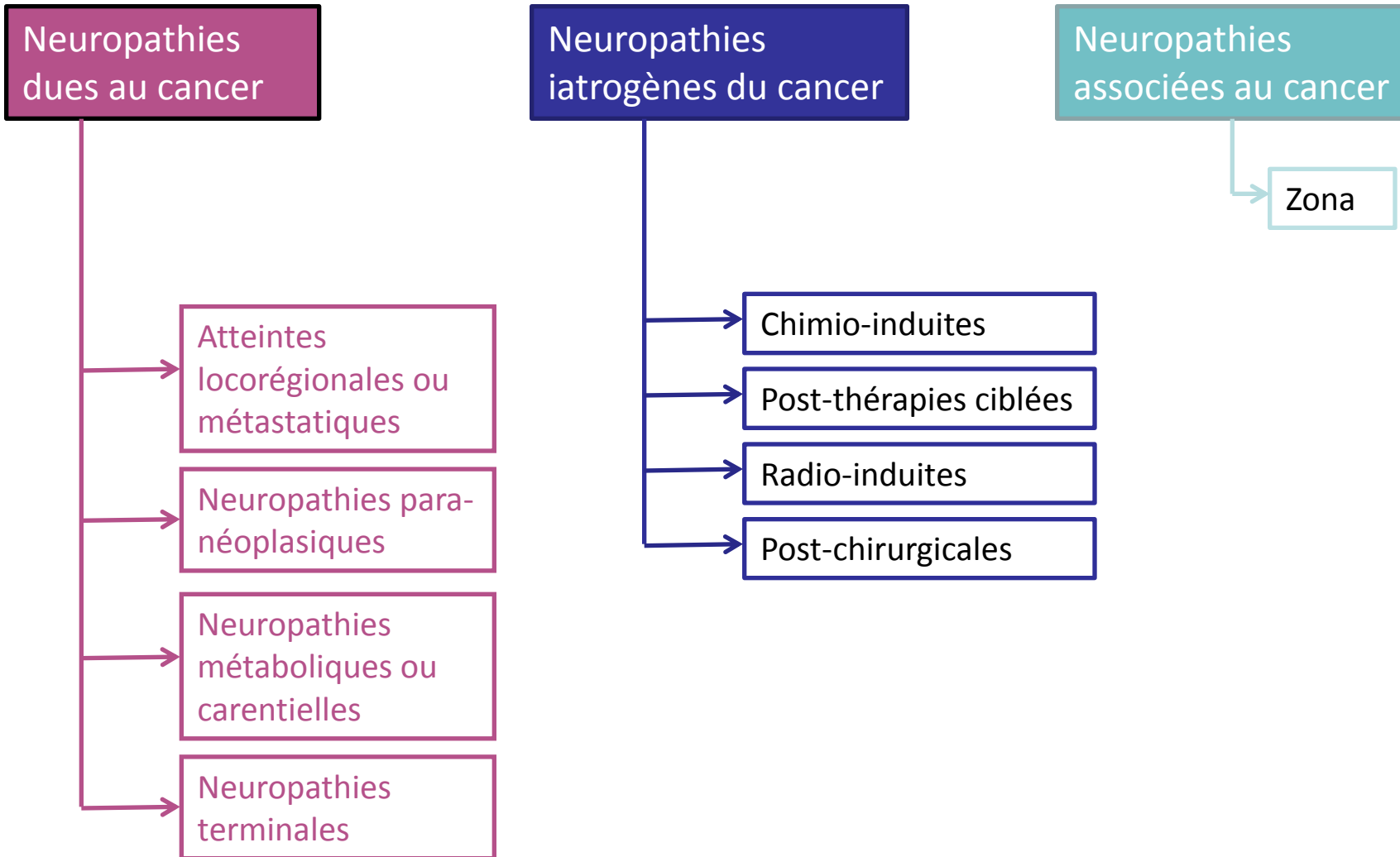
INTRODUCTION

- Atteintes du système nerveux périphérique fréquentes dans le cancer : plus souvent indirectes par neuropathies sensitives post-chimiothérapie ou post-chirurgicales (douloureuses). Plus rarement radio-induites, carencielles ou paranéoplasiques.
- Quelques chiffres :
 - En cancérologie, une tumeur est à l'origine de 75% des douleurs neuropathiques.
 - 15 à 25% des patients atteints de cancer sont susceptibles de présenter une douleur neuropathique*
- Les complications tumorales infiltratives ou compressives sont le plus souvent douloureuses, moins fréquentes mais peuvent être sous estimées
- Distinction
 - Neuropathies dues au cancer (Chap. I)
 - Neuropathies iatrogéniques (Chap. II)
 - Neuropathies associées au cancer (Chap. III)

* *Douleur neuropathique = douleur liée une lésion affectant le système somatosensoriel*

NEUROPATHIES PERIPHERIQUES DANS LE CANCER

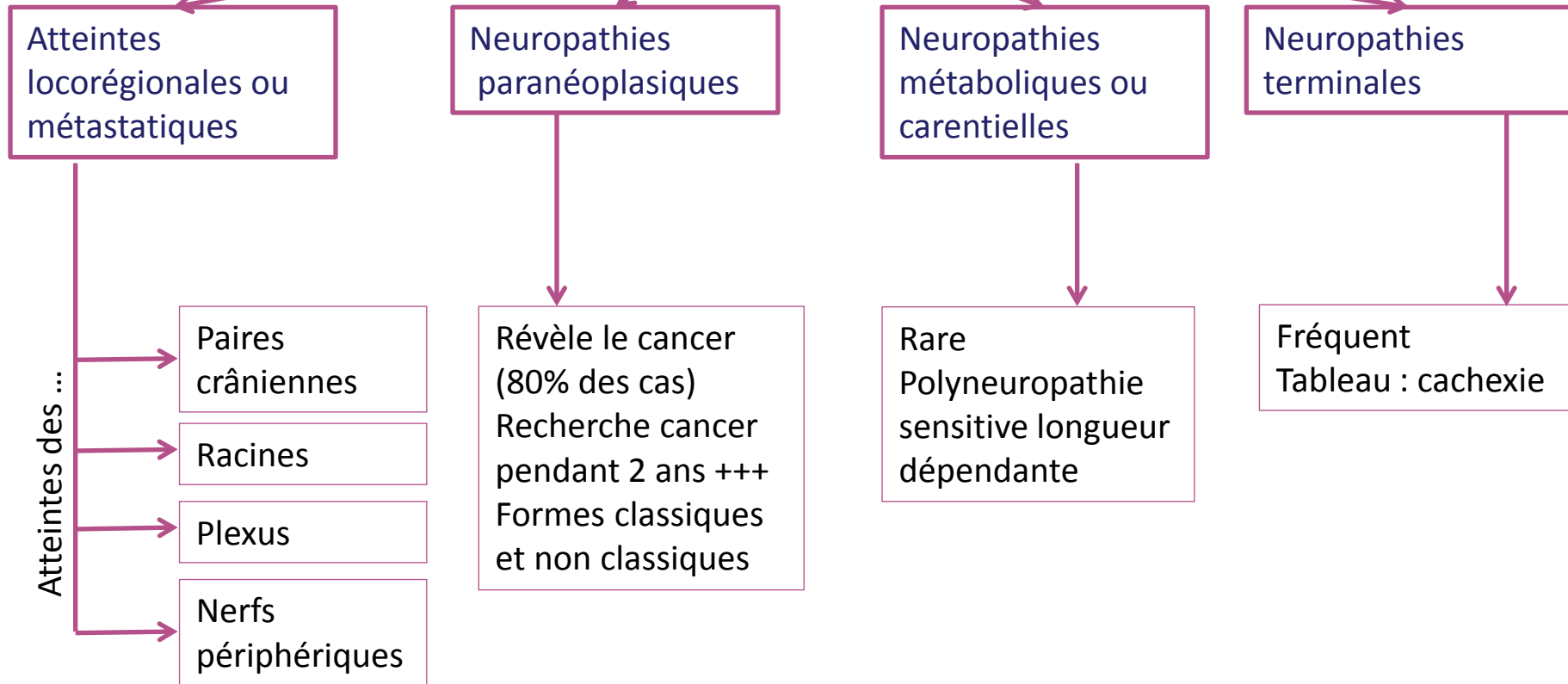
DIFFÉRENTS TYPES D'ATTEINTES



NEUROPATHIES PERIPHERIQUES DANS LE CANCER

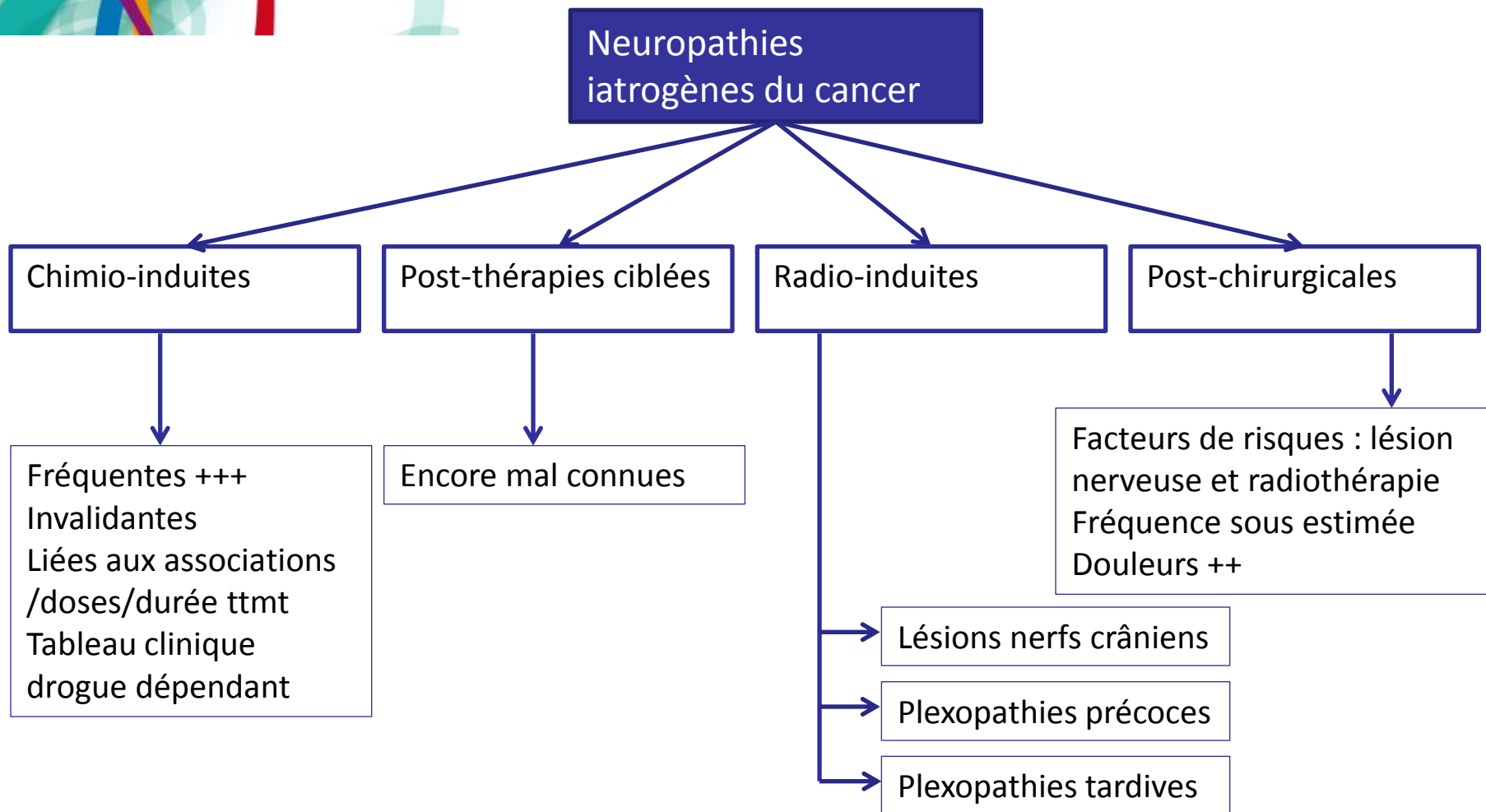
DIFFÉRENTS TYPES D'ATTEINTES

Neuropathies dues au cancer



NEUROPATHIES PERIPHERIQUES DANS LE CANCER

DIFFÉRENTS TYPES D'ATTEINTES



Intérêt majeur de la détection précoce : questionnaires DN4 et TNS

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

1. COMPLICATIONS PAR ATTEINTES LOCORÉGIONALES OU MÉTASTATIQUES

POINTS CLES :

- Plus fréquentes dans les hémopathies que dans les cancer solides
- IRM clé du diagnostic pour les compressions
- Atteinte des nerfs crâniens, des racines et des plexus nerveux
- La douleur caractérise le tableau clinique avec son retentissement sur la qualité de vie

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

1. COMPLICATIONS PAR ATTEINTES LOCORÉGIONALES OU MÉTASTATIQUES

COMPRESSIONS NERVEUSES – Tableaux les plus fréquents

Localisation du cancer	Fréquence de l'atteinte neurologique
Cancer de l'apex pulmonaire (S. de Pancoast-Tobias)	Plexus brachial et système Σ : 3%
Néoplasme parotide	Nerf facial : 20%
Cancer du sein évolué	Plexus brachial : sous-estimée
Cancer ORL	Nerfs Crâniens : facteur de mauvais pronostic

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

1. COMPLICATIONS PAR ATTEINTES LOCORÉGIONALES OU MÉTASTATIQUES

IA ATTEINTE DES PAIRES CRÂNIENNES PAR COMPRESSION OU INFILTRATION TUMORALE

Nerf crânien	Tumeurs les plus fréquentes	Points clés
I Nerf olfactif	Carcinome nasopharynx Enthésio neuroblastome	Atteinte fréquente et sous estimée car non recherchée
II Nerf optique	Cancer sein	
III IV Nerfs oculomoteurs VI	Cancer sein Cancer prostate Neuroblastome	Localisation préférentielle des métastases : orbite, sinus caverneux, région para sellaire. Symptômes fréquents : ptôsis et diplopie
V Nerf tri jumeau	Cancer du sein Cancer ORL	Neuropathie mentonnière : attention affection maligne, parfois méningite carcinomateuse
VII Nerf facial	Parotide Métastases lepto-méningées	<u>Fréquent</u> Processus infiltratif
VIII Nerf auditif et vestibulaire	Cancer base du crâne et nasopharynx	
IX Nerf glosso- pharyngien X Nerf vague XI Nerf accessoire	Cancer base du crâne Cancer ORL Cancer de la thyroïde	Isolé ou syndrome du trou déchiré postérieur : dysphagie, syncope, atrophie déficitaire des muscles sterno-cleïdo-mastoldiens et trapèzes (atrophie > déficit)
X Nerf vague (récurrent)	Cancer du poumon Cancer de l'œsophage Hémopathies malignes / thymomes ...	Associe de façon variable : dysphonie, dysphagie, dyspnée, hoquet, Claude Bernard Horner
XII Nerf hypoglosse	Métastases diverses	Rare

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

1. COMPLICATIONS PAR ATTEINTES LOCORÉGIONALES OU MÉTASTATIQUES

IB ATTEINTES RADICULAIRES - POINTS CLES

- Rares et surtout métastatiques
- Liées à la localisation para-vertébrale

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

1. COMPLICATIONS PAR ATTEINTES LOCORÉGIONALES OU MÉTASTATIQUES

IC ATTEINTES PLEXIQUES – PLEXUS CERVICAL

- Métastases ganglionnaires de cancer tête et cou, plus rarement poumon, sein
- Atteinte douloureuse
- Diagnostic IRM, TDM

IC ATTEINTES PLEXIQUES – PLEXUS BRACHIAL C5-D1

Prévalence : <1% de l'ensemble des cancers solides^[1]

Tableau clinique :

- ✓ Douleurs sévères résistantes
- ✓ Plutôt plexus inférieur avec déficit sensitivomoteur distal de la main d'installation rapide et Claude Bernard Horner (ptôsis-myosis-enophtalmie) dans 25%
- ✓ Dans cancer du sein infiltration métastatique phase évoluée
- ✓ Et cancer poumon plutôt révélateur

Diagnostic + intérêt :

- ✓ **IRM** visualise dans 95% cas la masse tumorale (hyposignal T1 et hypersignal T2 avec rehaussement précoce après injection)
- ✓ **TEP scanner** fixation **si doute diagnostic**

Diagnostic différentiel cf. *Tableau : Caractéristiques comparées des plexopathies radiques et néoplasiques en cervical*

[1] Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer 100 cases Neurology 1981;31:45-50

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

1. COMPLICATIONS PAR ATTEINTES LOCORÉGIONALES OU MÉTASTATIQUES

Caractéristiques comparées des plexopathies radiques et néoplasiques en cervical

	Plexopathie post-radique	Plexopathie néoplasique
Topographie	Tout le plexus (prédominance C5-C6)	C8-D1
Installation	Chronique	Subaiguë
Douleur	Modérée	Sévère
Autres symptômes	Lymphœdème fréquent	Claude Bernard Horner
Évolution clinique	Lente	Rapide
EMG	Myokymies	Fibrillations
IRM axillaire	Hyposignal T1 et T2 (hypersignal T2 possible) Prise de contraste possible	Masse individualisable Hyposignal T1 Hypersignal T2 Prise de contraste précoce
PET-scan (FDG) (si IRM non contributive)	Hypométabolique le + souvent	Hypermétabolique

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

1. COMPLICATIONS PAR ATTEINTES LOCORÉGIONALES OU MÉTASTATIQUES

IC ATTEINTES PLEXIQUES – PLEXUS LOMBOSACRÉ D1-S3

Fréquence :

Prévalence < 1% des tumeurs solides pelviennes*

Constaté également dans les hémopathies malignes

Étiologie :

- ✓ Extension cancer abdominal ou pelvien en 1^{er}
- ✓ Métastase cancer du sein ou prostate en 2^{ème}
- ✓ Sarcome rétro-péritonéal en 3^{ème}

Tableau clinique :

- ✓ Douleurs radiculaires sévères précédents de plusieurs mois le déficit sensitivo-moteur
- ✓ Œdème dans 50% cas

*Jaeckle KA, Young DF, Foley KM The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer Neurology 1985;35:8-15

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

1. COMPLICATIONS PAR ATTEINTES LOCORÉGIONALES OU MÉTASTATIQUES

IC ATTEINTES NERF PÉRIPHÉRIQUE – POINTS CLÉ

- Rare dans les tumeurs solides plutôt contiguïté
- Exceptionnel en intra neural
- Tableau de mono neuropathies multiples
- Neuro-lymphomatose en hématologie

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

2. NEUROPATHIES PARANEOPLASIQUES

POINTS CLÉ

Le syndrome paranéoplasique révèle le cancer dans 80% des cas

Hypothèse paranéoplasique devant :

- ✓ Neuronopathie sensitive subaiguë type Denny Brown
- ✓ Syndrome sub-occlusif
- ✓ Neuropathie avec Ac anti-HU ou anti-CV2 même en l'absence de cancer connu
- ✓ Liquide cérebrospinal inflammatoire

Suivi

Répéter la recherche de cancer au minimum tous les six mois pendant deux ans.

Traitement

- Le traitement repose sur la mise en rémission du cancer malgré une évolution ultérieure incertaine.
- Le traitement de la neuropathie est possible avec immunosuppresseur : corticothérapie et immunoglobulines

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

2. NEUROPATHIES PARANEOPLASIQUES

DIFFERENTS TYPES :

1/ Classiques

- ✓ Neuronopathie sensitive subaiguë paranéoplasique (Syndrome de Denny-Brown) avec dysesthésies, faiblesse, ataxie sensitive plutôt asymétrique et douleur
- ✓ Syndrome pseudo occlusif
- ✓ Syndrome myasthénique de Lambert Eaton : faiblesse, fatigue, dysautonomie . Diagnostic électromyographique.

2/ Non classiques

- ✓ Neuro-myotonie
- ✓ Polyneuropathie sensitivo-motrice distale
- ✓ Neuronopathie motrice
- ✓ Polyradiculonévrite
- ✓ Multinévrite

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

3. NEUROPATHIES MÉTABOLIQUES OU CARENTIELLES

POINTS CLÉ

Polyneuropathie sensitive longueur dépendante

- ✓ Rare
- ✓ Carence en vit B1 après chirurgie abdominale chez patients avec dysphagie ou diarrhées vomissements chroniques
- ✓ +/- Gayet Wernicke ou Korsakoff
- ✓ Rarement carence en B12 (**pas de contraindication à la supplémentation pour corriger la carence en B12**)

I. NEUROPATHIES DUES AU CANCER

4. NEUROPATHIES TERMINALES

POINTS CLÉ

Polyneuropathie sensitive longueur dépendante

- ✓ Fréquente
- ✓ Corrélée à la perte de poids (40% de perte de poids modérée à sévère)
- ✓ Sécrétion par la tumeur de facteurs neurotoxiques impliqués dans la cachexie

II. NEUROPATHIES IATROGENES

POINTS CLÉ :

Étiologies :

- ✓ Chimiothérapie
- ✓ Thérapies ciblées
- ✓ Radiothérapie
- ✓ Chirurgie

Impact sur qualité de vie : d'où intérêt de prévention ++

Qui comprend détection précoce, modification stratégie thérapeutique

Variabilité individuelle selon :

- ✓ Type de traitement (agent cytotoxique / protocole de radiothérapie)
- ✓ Age du patient
- ✓ Comorbidités (affections nerveuses préexistantes, diabète...)
- ✓ Poly-médicamentations avec possible produit neurotoxique
- ✓ Facteur de susceptibilité individuelle génétique encore mal connu

II. NEUROPATHIES IATROGENES

A. NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES

POINTS CLÉ :


- 
- ✓ Fréquentes et invalidantes, incidence 30 à 70% ^[1]
 - ✓ 2^{ème} facteur limitant la thérapeutique après la toxicité hématologique
 - ✓ Incidence liée / associations, dose cumulative, durée traitement
 - ✓ Plus souvent sels de platine, alcaloïdes de pervenche, taxanes, bortézomib

Tableau clinique :

- ✓ Tableau clinique drogue-dépendant
- ✓ Le plus fréquent : polyneuropathie sensitive longueur dépendante

Évolution :

- ✓ Amélioration parfois incomplète après l'arrêt du traitement
- ✓ Séquelles 30% cas avec impact ++ qualité de vie

Prévention :

- ✓ Intérêt détection précoce : Questionnaires DN4 et TNS
- ✓ Gluconate de Calcium et sulfate de Magnésium: neuroprotecteurs avec oxaliplatine^[2]

[1] Jaeckle KA, Young DF, Foley KM The natural history of lumbosacral plexopathy in cancer. *Neurology* 1985;35:8-15.

[2] Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer NCCTG N04C7 *J Clin Oncol* 2011, 29:421-7

II. NEUROPATHIES IATROGENES

A. NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES

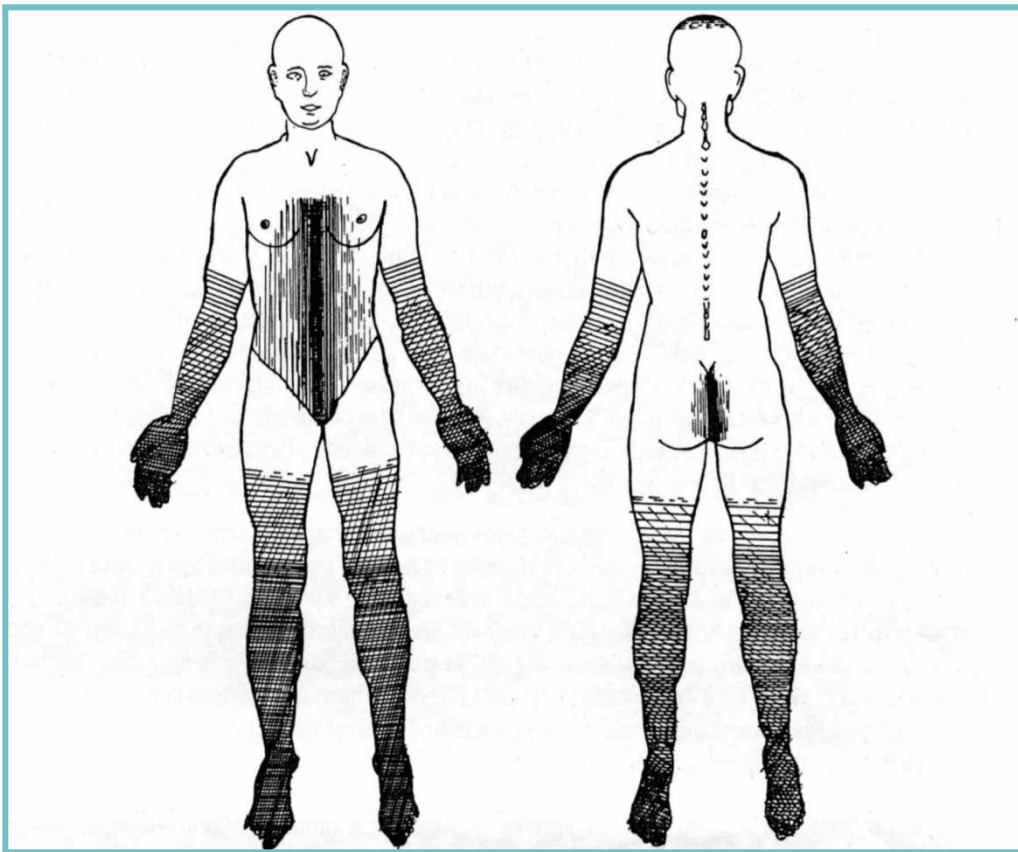
Tableau 3 : Examen de sensibilité en pratique : outils

Sensation examinée	Outil utilisé en clinique
Tact fin	Coton ou pinceau
Douleur	Extrémité d'un abaisse langue brisé
Vibrations	Diapason
Froid	20°C - objet froid
Chaud	40°C - objet chaud
Réflexes	Marteau à réflexe

II. NEUROPATHIES IATROGENES

A. NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES

Figure 1 : Polyneuropathie axonale sensitive longueur dépendante



Répartition des déficits thermo-algésique selon un gradient longueur dépendant (atteinte sensitive maximum aux extrémités)

Said G. Polyneuropathies axonales ascendants progressives. Rev Neurol 1981 ; 137 (10) : 573-588

II. NEUROPATHIES IATROGENES

A. NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES

Deux formes cliniques :

- ✓ Neuropathie de fibre de gros diamètre : avec faiblesse, difficulté au tact fin, diminution de la sensibilité vibratoire (diapason) et proprioceptive, diminution ou disparition des réflexes ostéo-tendineux
- ✓ Neuropathie des petites fibres : avec sensations de brûlure, diminution de la sensibilité douloureuse et thermique parfois tellement douloureuse que le patient ne peut poursuivre la chimiothérapie. Parfois atteinte végétative clinique.

Chimiothérapies du cancer habituellement associées à une neuropathie périphérique

Bortézomib (Voie sous-cutanée moins neurotoxique que l'IV)

Dérivés du platine (cisplatine, oxaliplatine et à moindre degré carboplatine)

Taxanes (paclitaxel, docétaxel, cabazitaxel)

Thalidomide, et à moindre degré lénalidomide

Vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine)

Eribuline



Tableau : Constatations cliniques sous chimiothérapie dans les PNIC

Chimiothérapie	Atteinte sensitive	Caractéristiques douleur / sensations	Atteinte motrice	Atteinte végétative	Réflexes	Récupération
Cisplatine	Paresthésies Vibrations diminuées Proprioception diminuée Froid/chaud ?	Dysesthésie	Normal	Rare	Diminués	Une certaine récupération mais parfois progression après l'arrêt du traitement
Carboplatine	Paresthésies Vibrations diminuées Proprioception diminuée Froid/chaud ?	Dysesthésie	Normal	Rare	Diminués	Une certaine récupération mais parfois progression après l'arrêt du traitement
Oxaliplatine (aigu)		Dysesthésie Allodynie mécanique et au froid Hyperalgésie	Crampes	Normal	Normaux	Récupération en quelques jours
Oxaliplatine (chronique)	Paresthésies Vibrations diminuées Proprioception diminuée Froid/chaud ?	Dysesthésie	Normal	Rare	Diminués	Une certaine récupération mais parfois progression après l'arrêt du traitement
Paclitaxel Docétaxel	Paresthésies Proprioception diminuée Vibrations diminuées Sensations thermiques et mécaniques diminuées	Dysesthésie Décharges électriques Brûlures Sensation de chaleur	Rare (déficit proximal > distal)	Rare (dysrégulation orthostatique)	Diminués	Généralement pas de récupération et progression possible
Vinblastine Vincristine Vindésine Vinorelbine	Proprioception diminuée Vibrations diminuées Sensations thermique et mécanique diminuées	Dysesthésie Brûlures et piqûres	Faiblesse distale	Dysrégulation orthostatique Constipation Impuissance	Diminués	Généralement après l'arrêt du traitement
Bortézomib	Proprioception diminuée Vibrations diminuées Sensations mécanique et thermique diminuées	Dysesthésie Brûlures Décharges électriques	Rare (déficit distal)	Rare	Diminués	Généralement après l'arrêt du traitement
Thalidomide	Paresthésies Proprioception diminuée Vibrations diminuées Sensations mécaniques et thermiques diminuées	Dysesthésie	Rare (faiblesse)	Rare	Diminués	?

II. NEUROPATHIES IATROGENES

A. NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES

Elles posent le **double problème** de :

- **leur détection précoce** car seul l'arrêt ou la diminution du traitement est thérapeutique :
 - Intérêt majeur du questionnaire DN4 pour la caractérisation de l'origine neurologique de la douleur
 - Questionnaire TNS pour l'évaluation quantitative de l'atteinte.
- **leur prévention** : aucune procédure n'est actuellement validée par manque d'étude sauf le gluconate de Ca / sulfate de Mg pour l'oxaliplatine (1g de chaque avant et après la chimiothérapie)
- **fiche pratique pour les patients** : prévenir l'exposition au froid des extrémités dans la neuropathie aigue de l'oxaliplatine

II. NEUROPATHIES IATROGENES

A. NEUROPATHIES POST THERAPIES CIBLEES

Les neuropathies post-thérapies ciblées sont encore mal connues :

- **Rares Polyneuropathies démyélinisantes avec cétuximab**
- **Rares Neuropathies optiques avec le Bévacicumab après une radiothérapie cérébrale**

II. NEUROPATHIES IATROGENES

B. NEUROPATHIES RADIO-INDUITES

Contexte :

Dans le cancer la radiothérapie a une place primordiale. Or le système nerveux périphérique est souvent inclus dans le champs d'irradiation des cancers du sein, du poumon ou encore de la région génito- sphinctérienne. Favorisé par sa radiosensibilité, le risque d'atteinte du système nerveux périphérique est celui d'une atteinte douloureuse qui affecte la qualité de vie ultérieure du patient.

Trois types d'atteintes radio-induites :

- Lésions des nerfs crâniens
- Plexopathies précoces
- Plexopathies tardives

II. NEUROPATHIES IATROGENES

B. NEUROPATHIES RADIO-INDUITES

Lésions des nerfs crâniens :

- **Précoce** : agueusie, anosmie précoce et réversible par lésion sensorielle

- **Tardive**
 - Après un délai de quelques mois voire plusieurs années
 - Dose dépendant
 - Incidence $\leq 11\%$ avec les progrès récents de la radiothérapie
 - Radiothérapie céphalique :
 - Nerf optique (II) le plus fréquemment atteint
 - Autres nerfs : trijumeau (V), facial (VII), spinal (XI)
 - Diagnostic : imagerie pour éliminer récurrence tumeur
 - Diagnostic important car possibilité de thérapeutiques antalgiques (en 1^e lieu pour les nerfs crâniens , la carbamazépine stabilisateur de membrane malgré Effets II +++.

II. NEUROPATHIES IATROGENES

B. NEUROPATHIES RADIO-INDUITES

Plexopathies précoces :

- Surviennent dans l'année suivant la radiothérapie
- Réversibles en général

Plexopathies tardives :

La plexopathie radio-induite ou PRIT:

- ✓ Rare
- ✓ Pronostic fonctionnel sévère
- ✓ Délai de survenue de plus d'un an (4 ans en moyenne)
- ✓ Progression est lente et irréversible
- ✓ Diagnostic est fait sur
 - Électromyogramme (**EMG**) : affirme l'atteinte plexique et retrouve des myokymies
 - **IRM** : écarte l'atteinte tumorale
 - Voire en cas de doute, le PET Scan FDG-18 qui ne fixe pas

II. NEUROPATHIES IATROGENES

B. NEUROPATHIES RADIO-INDUITES

Plexopathies tardives :

Plexopathie brachiale tardive post-radique

- ✓ Souvent associée à un cancer du sein
- ✓ Atteinte sensitive d'installation et évolution insidieuse, type membre fantôme
- ✓ Déficit moteur et atrophique secondaire
- ✓ Electromyogramme diagnostic : myokymies dans 60% des cas

Plexopathie lombosacrée tardive post-radique

- ✓ Atteinte bilatérale, asymétrique et davantage motrice
- ✓ "Radiculoplexite" avec souvent troubles végétatifs intestinaux ou urinaires associés (irradiation de cancer pelvien)

II. NEUROPATHIES IATROGENES

C. NEUROPATHIES POST CHIRURGICALES

POINTS CLE :

- Essentiellement thoracique et mammaire
- Fréquence sous estimée^[1] :
 - 25 à 50% des patients après thoracotomie
 - 25 à 60 % des patients après mastectomie
- **2 facteurs de risque** : une lésion nerveuse et/ou la radiothérapie
- Manifestation douloureuse → **Référentiel AFSOS Douleurs**
- Outils thérapeutiques récents en unité douleur rebelle:
 - Emplâtre de lidocaïne douze heures par jour sur le nerf lésé à l'origine de la douleur (hors AMM)
 - Capsaïcine hautement concentrée sur la zone douloureuse en milieu hospitalier

[1] Andersen Kg, Kehlet H, Persistent pain after breast cancer treatment : a critical review of risk factor J Pain 2011 12: 725-46

III. NEUROPATHIES ASSOCIEES AU CANCER ZONA

POINTS CLE – ZONA :

- Fréquence augmentée au cours des hémopathies malignes, pendant chimiothérapie ou après greffe, du fait de l'immunosuppression
- 25 à 50% des patients atteints de cancer développent une douleur post-zostérienne
- Traitement anti-viral au plus tôt dans les 72 heures (limitation des douleurs post-zostériennes)

IV. EN PRATIQUE : LES AVANCÉES

A. Pistes pour une détection précoce des neuropathies périphériques chimio-induites douloureuses du cancer :

QUESTIONNAIRE DN4

- Outil de diagnostic des douleurs
- 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 %)

Martinez V et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecin ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la SFETD. Douleurs. 2010;11:3-21

QUESTIONNAIRE DN4

Interrogatoire du patient

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?	OUI	NON
1. Brûlures		
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 ?	OUI	NON
4. Fourmillements		
5. Picotements		
6. Engourdissements		
7. Démangeaisons		

Examen du patient

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :	OUI	NON
8. Hypoesthésie au tact		
9. Hypoesthésie à la piqûre		
QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :	OUI	NON
10. Le frottement		

OUI = 1 point. NON = 0 point. Score du Patient : /10
 Valeur seuil pour le dépistage d'une douleur neuropathique : 4/10

Total Neuropathy Score clinical version (TNSc)

1 Symptômes sensitifs (0 - 4) constants depuis au moins 5 jours :

Si asymétrie, coter le moins bon coté.	D	G
Fourmillements		
Engourdissements		
Douleurs		

0 : pas de S 1 : S limités aux doigts/orteils 2 : S étendues aux chevilles/ poignets
3 : S étendus aux genoux/coudes 4 : S étendues au-dessus des genoux /coudes

3 Symptômes dysautonomiques (0 - 4) :

	Oui (+)
Malaises à l'orthostatisme	
Diarrhée nocturne	
Gastroparésie	
Constipation	
Dysfonction vésicale	
Dysfonction érectile	
Sécheresse yeux/bouche	

0 : pas de signe 1 : 1 signe 2 : 2 signes 3 : 3 signes 4 : > ou = à 4 signes

2 Symptômes moteurs (0 - 4) :

Le moins bon score détermine le score des S. moteurs	D	G
Pieds (marche instable, pointe des pieds, talons, pédales de voiture)		
Jambes (monter les escalier, se lever de la position assise)		
Mains (boutonner, écrire, lacer, ouvrir un couvercle, clé/serrure)		
Bras (se peigner, atteindre un rayonnement élevé)		

0 : pas de S 1 : difficultés légère 2 : difficulté modérée 3 : nécessité d'une aide 4 : paralysie

4 Sensibilité à la piqûre (0 - 4) :

Le moins bon score détermine le score à la piqûre	D	G
Doigts/orteils (1)		
Poignet / cheville (2)		
Coude / Genou (3)		
Au-dessus coude/genou (4)		

0 : aucune erreur 1 : au moins une erreur aux doigts et/ou orteils 2 : au moins une erreur aux poignets et/ou aux chevilles 3 : au moins une erreur aux coudes et/ou aux genoux 4 : au moins une erreur dessus des coudes/genoux

5 Sensibilité vibratoire (0 - 4) :

Le moins bon score détermine le score vibratoire	D	G
Doigts/orteils		
Poignet / cheville		
Coude / Genou		
Au-dessus coude/genou		

0 : normale 1 : réduction aux doigts et/ou orteils 2 : réduction aux poignets et/ou aux chevilles
3 : réduction aux coudes et/ou genoux 4 : réduction au-dessus des coudes/genoux

Total Neuropathy Score clinical version (TNSc)

6 Force motrice (0 - 4) :

Le moins bon score détermine le score de la force motrice	D	G
Extension des orteils		
Extension des doigts		
Flexion des orteils		
Abduction du pouce		
Flexion de la hanche		
Extension du poignet		
Flexion dorsale de la cheville		
Abduction du bras		

0 : normal 1 : 4/5 2 : 3/5 3 : 2/5 4 : 0 ou 1/5

7 ROT (0 - 4) :

Le moins bon score détermine le scores des ROT	D	G
Bicipital		
Tricipital		
Cubotopronateur		
Styloradial		
Rotulien		
Achilléen		

0 : ROT tous présents 1 : Achilléen réduit 2 : Achilléen aboli et autres réduits 4 : ROT absents

TOTAL

	Score TNSc
1 Symptôme sensitifs	
2 Symptôme moteurs	
3 Symptômes dysautonomiques	
4 Sensibilité à la piqûre	
5 Sensibilité vibratoire	
6 Force motrice	
7 ROT	
TOTAL	/28

IV. EN PRATIQUE : LES AVANCÉES

B. Traiter les douleurs des neuropathies du cancer

GÉNÉRALITÉS

Dans le Cancer, 80% des douleurs nociceptives sont soulagées par la stratégie qu'apporte l'échelle OMS en trois paliers d'antalgie.

Deux types de douleurs sont plus difficiles à traiter dans le cancer :

- les douleurs osseuses
- les douleurs neuropathiques pour lesquels les connaissances reposent sur des extrapolations de recommandations faites pour traiter les douleurs neuropathiques non cancéreuses

IV. EN PRATIQUE : LES AVANCÉES

B. Traiter les douleurs des neuropathies du cancer

➤ Prévention des neuropathies périphériques chimio induites :

Inefficacité de la vit E

Seule la perfusion de calcium et de magnésium pour l'oxaliplatine est validée^[1]

Pas de preuve d'efficacité d'aucun autre produit

➤ Traitements pharmacologiques

Objectif : soulager la douleur neuropathique avec le moins possible d'effets secondaires

✓ Anticonvulsivants

Gabapentine, prégabaline, lamotrigine, valproate de sodium

Seule la gabapentine a fait la preuve scientifique de son efficacité dans le cancer^[2]

✓ Antidépresseurs

Tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, noradrénaline, venlafaxine et duloxetine

Preuves d'efficacité dans la neuropathie diabétique et post-zostérienne



Référentiel AFSOS Douleur

[1] Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, *intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer* NCCTG N04C7 J Clin Oncol 2011, 29:421-7

[2] Caraceni A, Zecca E et al *Gabapentin for neuropathic cancer : a randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group J ClinOncol 2004;22:2909-17*

IV. EN PRATIQUE : LES AVANCÉES

B. Traiter les douleurs des neuropathies du cancer

➤ Traitements pharmacologiques (suite)

- ✓ Antalgiques palier 2 : Tramadol® uniquement
- ✓ Antalgiques palier 3 **per os , iv avec dispositif d'administration continu avec bolus = Analgésie auto-controlée en cas de douleur mixte nociceptive et neurogène**
- ✓ Nouvelle thérapeutique en topique local

Emplâtre de lidocaïne à placer sur le trajet nerveux et laisser en place 8 à 12h (maximum trois par jour sinon risque de trouble du rythme cardiaque) (hors AMM)

✓ Thérapeutiques discutées en unité douleur

Capsaïcine à 8% (haute concentration) patch à placer en hospitalisation

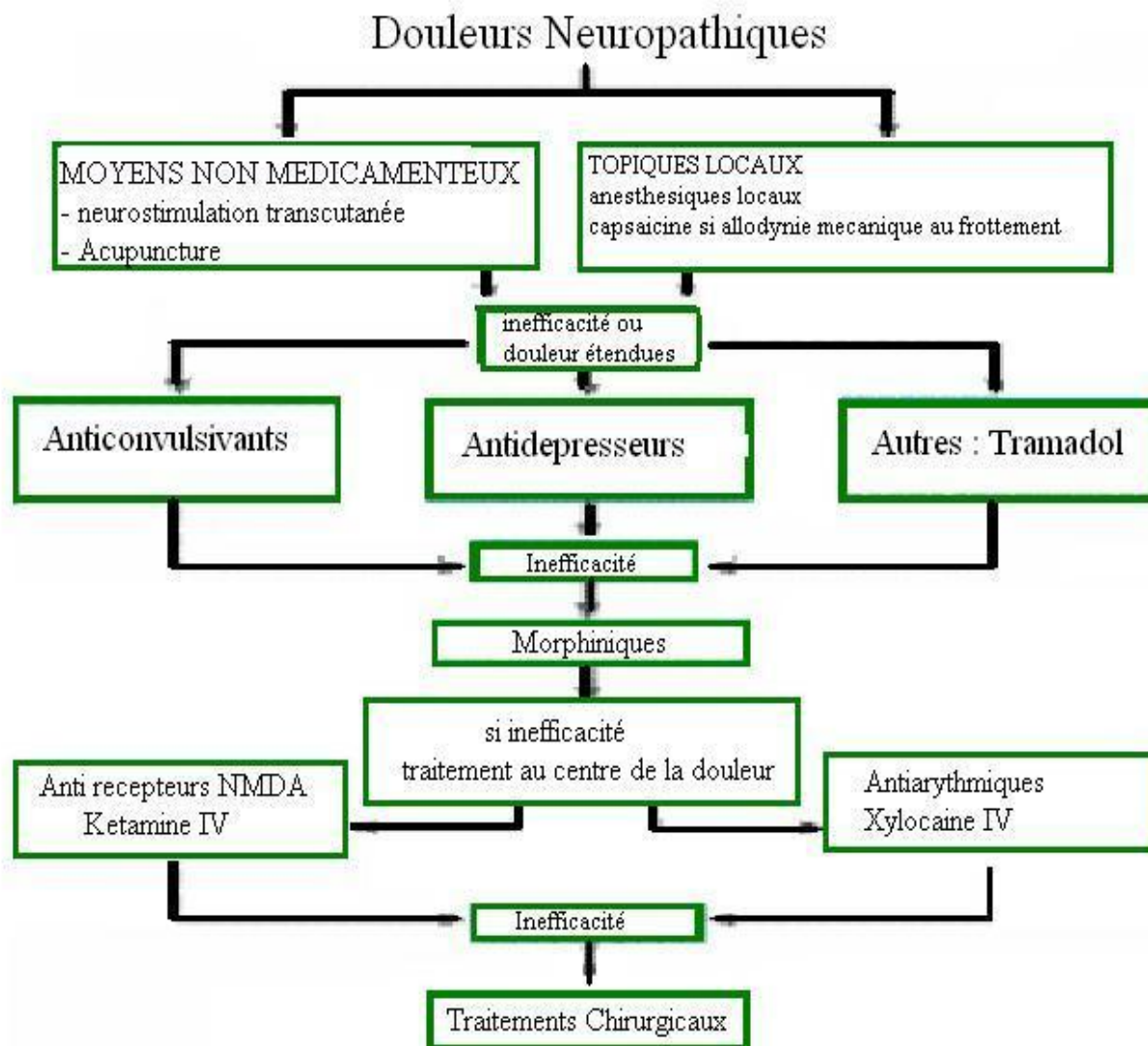
Perfusions d'anesthésiques ou de kétamine

Neurostimulation épidurale , médullaire ou cérébrale

Discussion de la pose de pompe intra-thécale en cas de douleur rebelle (du fait de la participation neurogène ou des doses très élevées de morphine nécessaires à l'antalgie) avec associations médicamenteuses : morphinique, anesthésiques locaux, ziconotide, clonidine)



Référentiel AFSOS Douleur



IV. EN PRATIQUE : LES AVANCÉES

C. Thérapeutiques non médicamenteuses

- Les thérapeutiques « intégratives » et comportementales dans les douleurs neuropathiques du cancer qui vont de l'hypnoanalgésie aux thérapies comportementales
- Neurostimulation électrique cutanée à visée antalgique
- Rééducation fonctionnelle dans les neuropathies du cancer et Appareillage pour atteinte déficitaire des membres

Revue de Cassileth B, Keefe FJ The oncologist 2010



Référentiel AFSOS Rééducation fonctionnelle

RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE

LA RÉÉDUCATION :

➤ Médecine Physique et Réadaptation (MPR) et techniques de rééducation :

Possibles bénéfices attendus sur :

- ✓ l'évolution de la déficience motrice et/ou sensitive
- ✓ les conséquences ostéo-articulaires et musculaires
- ✓ les conséquences fonctionnelles et sur la qualité de vie

Facteurs déterminants pour l'indication et le choix des techniques, les modalités de rééducation :

- ✓ la déficience sensitivomotrice
- ✓ la douleur neuropathique et ses caractéristiques
- ✓ le retentissement fonctionnel
- ✓ l'évolutivité de l'affection et/ou de la neuropathie



Référentiel AFSOS Rééducation fonctionnelle

PRISE EN CHARGE :

Possibilité d'une prise en charge à tous les stades de la maladie.

➤ De la douleur

Techniques : physiothérapie, kinésithérapie, immobilisation segmentaire, décharge d'appui

➤ Du déficit neurologique et de ses conséquences

✓ **Atteinte sensitive** : rôle de prévention (protection), de rééducation (kinésithérapie et ergothérapie), et suppléance (orthèses et aides techniques)

✓ **Atteinte motrice** : rôle rééducatif contre amyotrophie ou/et attitude vicieuse (kinésithérapie, ergothérapie, appareillage par orthèses et aides techniques)

✓ **Risques cutanés** (plaies, brûlures), **ostéo-articulaires** (raideur, ankylose, attitudes vicieuses), **tendino-musculaires** (amyotrophie, rétraction tendino-musculaire)

➤ Du déficit fonctionnel retentissant sur indépendance – autonomie – qualité de vie

Orthèse releveur pied



Orthèse radiale dynamique



RÉÉDUCATION FONCTIONNELLE

MODALITÉS :

Selon l'environnement médical, les moyens techniques ou ressources mobilisables et le contexte social (habitat, lieu et mode de vie, aides existantes ou pouvant être activées) :

- ✓ Sollicitation d'un kinésithérapeute dans une unité de soins et/ ou d'un appareilleur (ortho-prothésiste – podo orthésiste – pharmacien) (le plus souvent libéral)
- ✓ Sollicitation d'une unité mobile : avis médical MPR, ergothérapeute
- ✓ Consultation ou bilan évaluation HDJ en unité de MPR

Prise en charge :

- ✓ Ambulatoire sur prescription (kinésithérapie libérale de ville, appareillage)
- ✓ Institutionnelle (HTP ou HC) en MPR, voire en soins de suite (SSR) non spécialisés à défaut (avec encadrement rééducatif)

Il est important :

- ✓ De rechercher avec les médecins MPR rattachés ou non à la structure d'oncologie ou les kinésithérapeutes le circuit de prise en charge le + adapté

POINTS CLE :

- Fréquence sous estimée, pas assez d'études dans ce domaine
- Importance de la prévention

Nécessite 1) la reconnaissance de la neuropathie:

DN4 = Reconnaissance composante neuropathique dans une douleur mixte,
2) l'évaluation par le TNS

- Traitements médicamenteux psychotropes spécifiques de la douleur **neuropathique** en 1ere ligne **à effet retardé (jours à semaines)** antiépileptique ou antidépresseur
- les méthodes non médicamenteuses comme la neurostimulation transcutanée électrique à visée antalgique (AMM)et l'hypno-analgésie
- Nouveaux traitements dans la douleur neuropathique du cancer
- Topiques locaux :
- Electrostimulation épidurale ou médullaire * (réservé aux unités douleur rebelle))
- Analgésie péri médullaire *(réservé aux unités douleur rebelle)

RÉFÉRENCES

- D Psimaras, D Ricard, JY Delattre. Neuropathies périphériques et cancers solides. EMC, Volume 9 n°3 juillet 2012
- Said G. Polyneuropathies axonales ascendantes progressives. Rev Neurol 1981 ; 137 (10) : 573-588.
- Martinez V et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecin ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la SFETD. Douleurs. 2010;11:3-21
- Andersen Kg, Kehlet H, Persistent pain after breast cancer treatment : a critical review of risk factor J Pain 2011 12: 725-46
- Cassileth B R , Keefe F Integrative and behavioral approaches to the treatment of cancer related neuropathic pain. The oncologist 2010;15: 19-23
- Giglio P, Gilbert MR. Neurologic Complications of cancer and its treatment. Curr oncol rep 2010 12:50-59
- Laird b , Colvin I, Falon M Management of cancer pain : basic principles and neuropathic cancer pain. European journal of cancer. 44(2008)1078-1082
- Naleschinski D et al. **Pain clinical updates** : identification and treatment of neuropathic pain in patients with cancer. March 2012 vol XX , issue 2
- Attal N et al. **Pain clinical update** : pharmacological management of neuropathic pain. novembre 2010 vol XVII, Issue 9
- Recommandations pour la pratique clinique HAS 2007 les douleurs neuropathiques Diagnostic évaluation traitement en médecine ambulatoire