



Douleurs associées à la chimiothérapie et radiothérapie Cours MMD 8801 et ANR 6001

Aline Boulanger



Déclaration des conflits d'intérêts réels ou potentiels : Aline Boulanger



Je n'ai pas de conflit d'intérêts dans le cadre de cette présentation

Objectifs

- À la fin de ce cours, les participants pourront
 - Identifier les douleurs associées à la chimiothérapie
 - Reconnaître les douleurs associées à la radiothérapie
 - Traiter les stomatites et mucosites associées aux agents de chimiothérapie et à la radiothérapie
-

Chimiothérapie

Effets analgésiques de la chimiothérapie

- Réduction de la masse tumorale et de la compression sur les tissus environnant (nerfs, organes)
- Réduction des métastases osseuses qui causent de la douleur

Douleurs associées à la chimiothérapie

- Polyneuropathies
- Douleurs musculosquelettiques

Douleurs neuropathiques et chimiothérapie

Polyneuropathie et chimiothérapie

- La plupart des agents de chimiothérapie causent des polyneuropathies périphériques
 - Généralement sensitives
 - Peut aussi toucher les fonctions
 - Autonomiques
 - Motrices
 - Proprioceptives
 - Atteinte possible des réflexes
 - Dose - dépendant
-

Polyneuropathie : prévalence

- Prévalence à 1 mois post-chimio: 68%
- Persistance à 6 mois: 33% des patients
- Ces chiffres risquent d'augmenter:
 - Population vieillissante
 - Agents plus efficaces qui prolongent la survie

Facteurs de risque

- Agent utilisé
 - Dose cumulative
 - Nombre de cycles
 - Durée du traitement
 - Combinaison de molécules
 - Prédisposition génétique
 - Âge
 - Dommage neuropathique préexistant
 - La sévérité de la réaction aiguë
 - Consommation d'alcool
-

Polyneuropathie : prévalence

- Peut survenir
 - Pendant le traitement : et imposer la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement
 - Ou apparaître et progresser après les traitements (effet de « *coasting* »)

Impact

- Qualité de vie
 - Coûts de soins santé
 - Invalidité
-

Clinique

- Les manifestations non douloureuses précèdent généralement l'apparition de la douleur
 - Engourdissements
 - Picotements
-

À l'anamnèse

Symptômes +

- Stimulus indépendant
 - Lancinant
 - Brûlure
 - Paroxystique
 - Chocs électriques
- Stimulus dépendant
 - Paresthésies
 - Allodynie

Symptômes -

- Engourdissements
- Faiblesses

Examen physique

- Examen neurologique ciblé
 - Sensibilité cutanée
 - Reflexes
 - Forces
 - Proprioception
-

À l'examen physique

Atteintes +ves

- Allodynies mécanique ou thermique
- Paresthésies
- Dysesthésies
- Hyperesthésie
- Hyperalgésie
- Hyperréflexie

Atteintes -ves

- Engourdissements
- Insensibilité à la température
- Hyporéflexie
- Pertes de fonction motrice

Investigation

- EMG
 - Évalue les grosses fibres sensitives et motrices
 - Ralentissement de la conduction et prolongation de la latence: démyélinisation des nerfs périphériques
 - Diminution de l'amplitude: perte axonale
- Biopsie cutanée
 - Outil diagnostique majeur pour confirmer une neuropathie des petites fibres
 - Mesure la densité des petites fibres dans la peau

Investigation

- Quantitative Sensory Testing (QST)
 - Test extensif basé sur les mécanismes et les symptômes de la douleur neuropathique
 - Atteintes des fibres A β , diminution ou perte:
 - Diminution ou perte de la perception de la vibration,
 - Diminution ou perte du toucher léger
 - Anomalie du seuil de détection mécanique
 - Anomalie de la perception du chaud et du seuil de douleur à la chaleur

Investigation

- Quantitative Sensory Testing (QST)
 - Test extensif basé sur les mécanismes et les symptômes de la douleur neuropathique
 - Atteinte des fibres A δ
 - Anomalie du seuil de détection de la piqûre
 - Anomalie du seuil de détection du froid
 - Anomalie du seuil de détection de la douleur mécanique.
 - Atteintes de fibres C
 - Anomalie de la perception du chaud et du seuil de douleur à la chaleur

Investigation

- Microscopie confocal de la cornée
 - Non invasif
 - Déetecte des anomalies dans les petites fibres nerveuses (densité et longueur des fibres)
 - Bon outil pour le diagnostic et le pronostic
 - Très sensible: dépiste les anomalies bien plusieurs semaines avant l'apparition des symptômes
-

Outil d'évaluation

- European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (EORTC QLQ-CIPN20)
 - Questionnaire de 20 questions qui évalue les symptômes de polyneuropathie induite par la chimio
 - Divisé en section: sensitive, moteur et autonomique
 - Échelle de 1 à 4, score 20 à 100/100
-

Gradation des effets secondaires

■ NCI CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events)

- Grade 1 : asymptomatique
 - Grade 2 : modérée, limite les activités de la vie quotidienne (ex. : préparer les repas, magasiner)
 - Grade 3: sévère, limite les soins personnels (ex : prendre son bain, s'habiller, de nourrir, etc.)
 - Grade 4: met la vie en danger
 - Grade 5: décès
-

NCI-CTC (gradation toxicité neuronale)

Neuropathic pain is graded in the PDN category.		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neuropathy-cranial	absent	-	present, not interfering with activities of daily living	present, interfering with activities of daily living	life-threatening, disabling
Neuropathy-motor	normal	subjective weakness but no objective findings	mild objective weakness interfering with function, but not interfering with activities of daily living	objective weakness interfering with activities of daily living	paralysis
Neuropathy-sensory	normal	loss of deep tendon reflexes or paresthesia (including tingling) but not interfering with function	objective sensory loss or paresthesia (including tingling), interfering with function, but not interfering with activities of daily living	sensory loss or paresthesia interfering with activities of daily living	permanent sensory loss that interferes with function

Incidence des polyneuropathies

Classe de médicament	molécule	incidence
Médicaments à base de platine	Oxaliplatin, cisplatin, carboplatin	70%
Taxanes	Paclitaxel, docetaxel	10-60%
Alcaloïdes de la pervenche de Madagascar	Vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindesine	20%
Inhibiteur protéase	Brotezomib	Jusqu'à 30%
Thalidomides	Thalidomide, lenalidomide	Jusqu'à 90%, mais peu sévère

Médicaments à base de platine

- Oxaliplatine, Cisplatine, Carboplatine
- Mode d'action antinéoplasique :
 - Agents alkylants interférant avec la viabilité et la division des cellules
- Indications:
 - Tumeurs du tube digestif et de la vessie, du poumon, de la tête et du cou, des ovaires, de l'utérus et des testicules

Médicaments à base de platine

- Mécanismes causant l'atteinte neuropathique
 - Accumulation dans les ganglions de la chaîne postérieure
 - Dommage à l'ADN et diminution de la réplication et transcription
 - Diminution de la respiration mitochondriale et la production d'ATP
 - Apoptose cellulaire
 - Activation de la microglie et des astrocytes
 - Libération de facteurs pro-inflammatoires
 - Diminution de l'expression des cytokines neuroprotectrices
 - Augmentation de l'excitabilité des canaux calciques et sodiques

Médicaments à base de platine

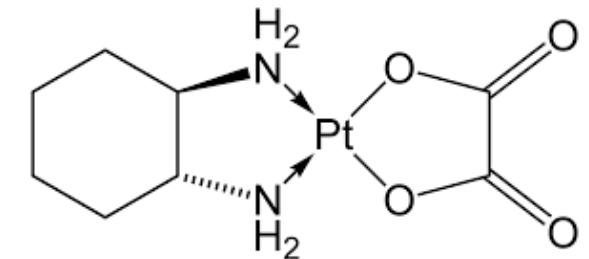
Au plan clinique: atteintes surtout sensitives

- Responsable de la plus haute prévalence de douleur neuropathique: 70%, et progresse souvent après les traitements (coasting)
 - Polyneuropathie distale et péribucale
 - Hypersensibilité au froid: 70%
 - Sensibilité à avaler des aliments ou liquides froids 71%
 - Inconfort à la gorge: 63%
 - Crampes musculaires: 42%

Médicaments à base de platine

■ Oxaliplatine

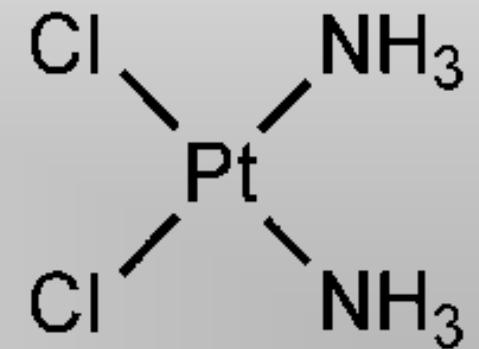
- Neuropathies périphériques aiguës (> 90 %)
 - Paresthésies, dysesthésies (mains, pieds, péribuccal)
 - Notamment provoquée par le froid
 - La sévérité de l'atteinte aiguë prédispose à la forme chronique
- Neuropathies périphériques chroniques (30-50 %)
 - Paresthésies, engourdissements, ataxie sensitive, déficit fonctionnel, douleur, crampes
- Durée max : 8 ans



Médicaments à base de platine

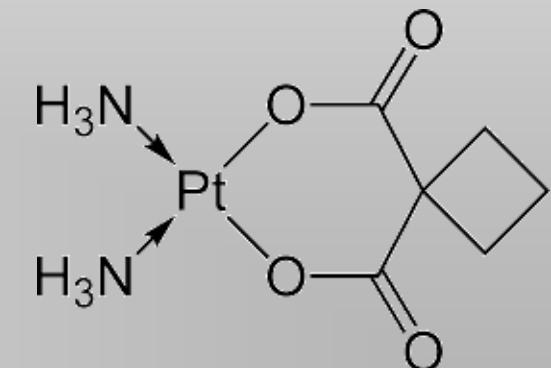
■ Cisplatine

- Neuropathies périphériques chroniques (50 %)
- Idem à Oxaliplatine
- Durée max : 25 ans

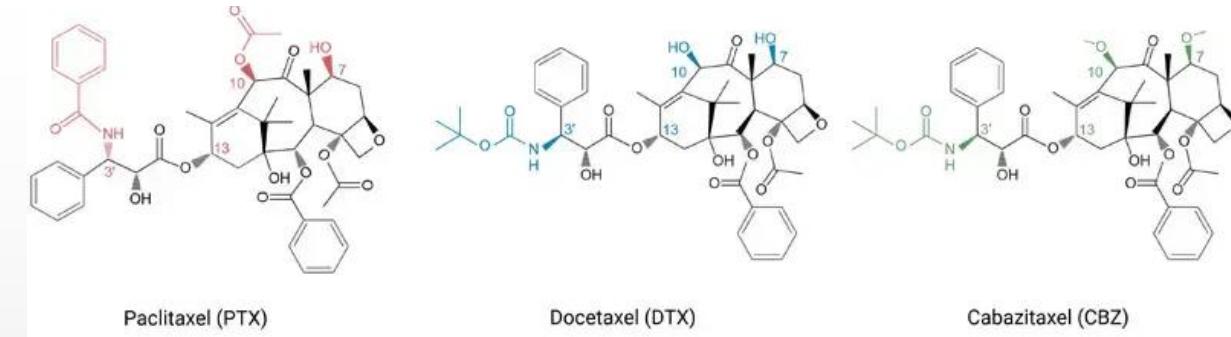


Médicaments à base de platine

- Carboplatine
 - Moins de neuropathies que les 2 autres membres de sa famille : 6 %
 - Si les doses sont élevées et répétées, le risque augmente

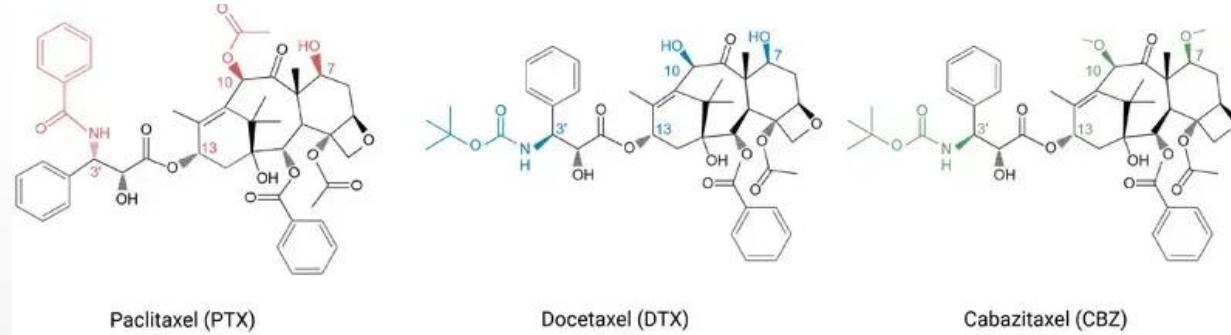


Taxanes



- Paclitaxel / Docetaxel / Cabazitaxel
- Mode d'action antinéoplasique :
 - Stabilisent des microtubules cellulaires, il en résulte :
 - Une perturbation du fuseau mitotique
 - Un arrêt du cycle cellulaire
 - Une promotion de l'apoptose des cellules cancéreuses
- Indications:
 - Tumeur sein, ovaires, poumon, vessie, prostate

Taxanes



■ Mécanismes neuropathiques

- Anomalie des mitochondries dans les fibres C
 - Réduction de l'ATP produit par les mitochondries
 - Blocage de la polymérisation des microtubules
- Activation des macrophages
 - Accélération de la cascade inflammatoire
 - Migration des macrophages, des cellules T, des monocytes et des neutrophiles contre les ganglions de la chaîne postérieurs et les nerfs périphériques.
 - Amplification de la réaction inflammatoire par les cellules de Schwann, la microglie et les cellules du ganglion de la chaîne postérieure
- Augmentation de l'excitabilité des canaux calciques et augmentation de l'expression des canaux sodiques

Taxanes

■ Au plan clinique: atteintes sensitives et motrices

- Neuropathies périphériques aiguës et chroniques (13-62%)
 - Engourdissements, fourmillements
 - Allodynie mécanique et thermique (froid)
 - Atteintes motrices avec faiblesse musculaire distale et myalgie
 - Crampes musculaires
 - Rares atteintes neurovégétatives
 - Durée 31-40% des patients rapportent des douleurs 6 ans après les Tx.
-

Alcaloïdes de la pervenche de Madagascar



- Vincristine et Vinblastine (naturel)
- Vindesine et Vinorelbine (semi-synthétiques)
- Mode d'action antinéoplasique
 - Inhibiteurs de la polymérisation des microtubules
- Indications:
 - Cancers hématologiques (leucémie lymphoblastique aiguë, Hodgkin, lymphome non hodgkinien), myélome
 - Rhabdomyosarcome, ostéosarcome, utérus, sein, poumon, testicule, rein, cerveau, foie,

Alcaloïdes de la pervenche de Madagascar



- Mécanismes neuropathiques
 - Activation des cellules immunes
 - Libération de substances pro-inflammatoires
 - Inhibition de la polymérisation dans les tubules
 - Anomalies du transport axonal
 - Atteintes des neurones du DRG
 - Dommages sur les gaines de myéline et anomalies des canaux Na^+ , K^+

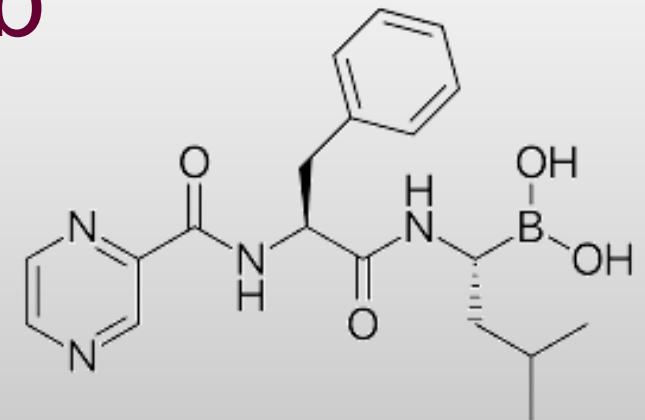
Alcaloïdes de la pervenche de Madagascar



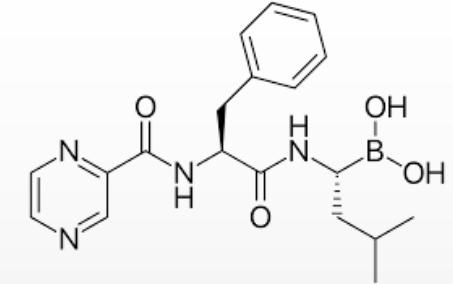
- Au plan clinique: atteintes sensitives, motrices et autonomiques
 - Neuropathies périphériques sensitives (20-45 %)
 - Engourdissements, fourmillements
 - Neuropathies motrices (17.5%)
 - Crampes
 - Déficits fonctionnels (motricité fine et marche), faiblesses des muscles distaux
 - Occasionnellement, atteinte des paires crâniennes
 - Troubles neurovégétatifs (hypotension orthostatique, troubles vésicaux et coliques)
 - 91% des patients atteints rapportent des symptômes 12 mois après l'arrêt des traitements

Inhibiteur du protéasome

- Bortézomib, ixazomib, carfilzomib
 - Mode action antinéoplasique:
 - Inhibiteurs du protéasome
 - Indications:
 - Lymphome non hodgkinien, myélome multiple



Inhibiteur du protéasome

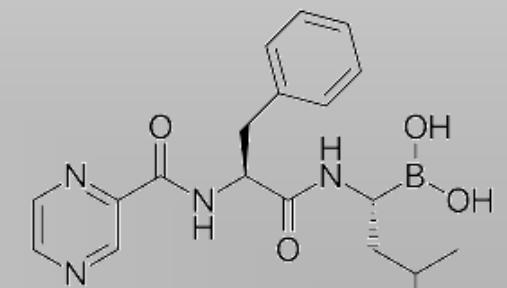


- Mécanismes neuropathiques
 - Relâche intracellulaire de calcium provoquant la mort cellulaire
 - Attraction et activation des lymphocytes T et des monocytes
 - Relâche de substances pro-inflammatoires
 - Dommages mitochondriaux

Inhibiteur du protéasome

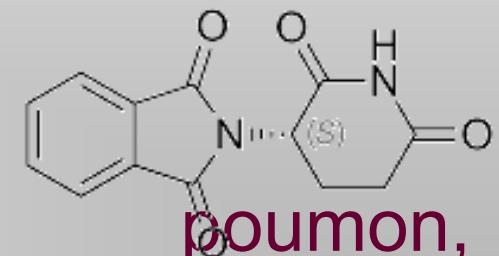
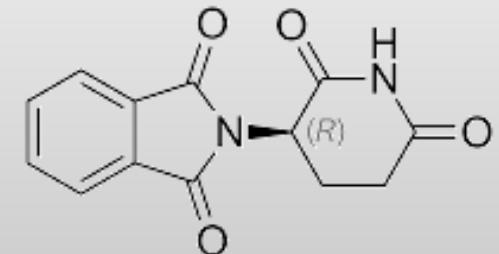
Au plan clinique: atteintes sensitives, autonomiques, mais rarement motrices

- Douleur neuropathique aiguë (47 %)
- Neuropathies périphériques sensitives (31-37 %)
 - Dysesthésies (brûlures), sensations de froid des extrémités
 - Engourdissements, picotements, fourmillements
 - Hyperesthésie
- Atteinte motrice des membres inférieurs: modeste
- Troubles neurovégétatifs
- Durée 2 ans



Immunomodulateurs

- Thalidomide, lenalidomide, pomalidomide
- Mode d'action antinéoplasique:
 - Renforce le système immunitaire
 - Effet anti-angiogénique
- Indications:
 - Myélome multiple, glioblastome
carcinome rénal, colorectal,
sein, prostate, mélanome



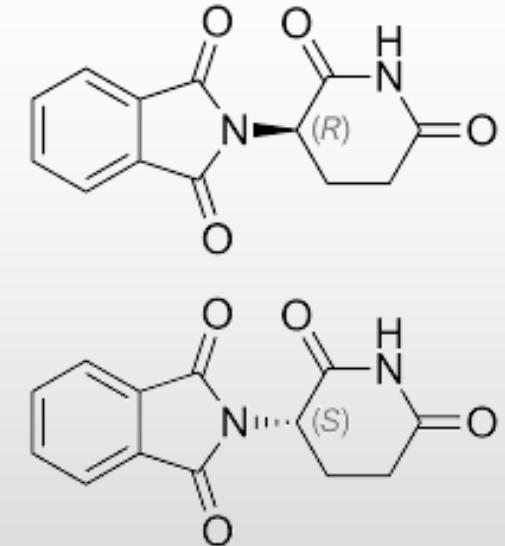
poumon,

Immunomodulateurs

■ Mécanismes neuropathiques

■ Incertains...

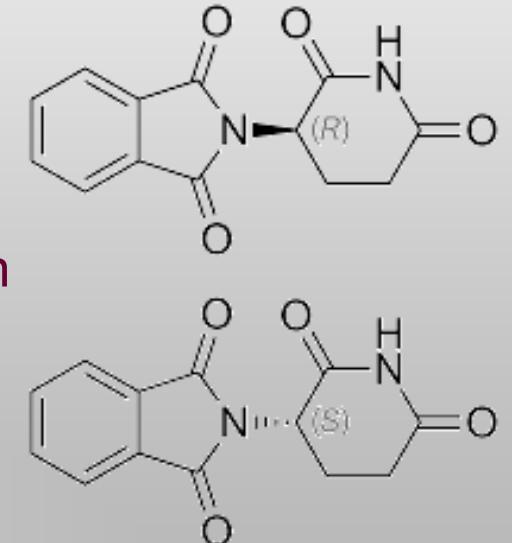
- « *Downregulation* » du TNF- α et du NF- κ B
- Effet anti-angiogénique
 - Ischémie et hypoxie des cellules neuronales
- Inhibition des facteurs de croissance pour les fibroblastes et les cellules endothéliales vasculaires



Immunomodulateurs

Au plan clinique: Atteintes sensitives, motrices et neurovégétatives

- Neuropathies périphériques (11-75 %)
 - Picotements, fourmillements, dysesthésies et engourdissements des extrémités
 - Hypersensibilité au touché et à la chaleur
- Troubles moteurs
 - Tremblements, crampes musculaires et faiblesses musculaires distales, aréflexie, perte proprioception ataxie et perte de coordination
- Troubles neuro-végétatifs
 - Constipation, anorexie, nausées
 - Hypotension, bradycardie
- Les analogues de la thalidomide sont moins toxiques
- Durée : ?



Immunothérapie

- Mode d'action
 - Stimuler l'immunité antitumorale par:
 - Anticorps monoclonaux
 - Lymphocytes T modifiés in vitro (CAR T-cells)
- Rares cas de polyneuropathies

Résumé

Appendix A: Chemotherapy Induced Neurotoxicity

(Table adapted from Up-to-date 2018 table: Neurotoxicity Associated with Cytotoxic Chemotherapy Agents)

Drug	Sensory	Motor	Autonomic	Recovery
Platinum Compounds				
Cisplatin and Oxaliplatin (Chronic toxicity)	Distal, symmetric sensory loss Painful paresthesias or numbness	Normal	Rare	May progress for few months once drug discontinued
Carboplatin	Similar to Cisplatin but less severe	Normal	Rare	Similar to Cisplatin
Oxaliplatin (Acute neurotoxicity)	Paresthesias and dysthesias in hands, feet and perioral area; often induced or worsened by cold	Cramps, jaw tightness, and spasms in throat muscles	None	Often resolves within 1 week
Vinca Alkaloids				
Vincristine Vinblastine Vinorelbine	Distal sensory loss in lower extremities	Less common; distal, symmetric weakness in lower limbs, may progress to foot drop	Constipation common with Vincristine Orthostatic hypotension less common	Often resolves within 3 months; can persist with Vincristine

The information contained in these documents is a statement of consensus of BC Cancer professionals regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult these documents is expected to use independent medical judgement in the context of individual clinical circumstances to determine any patient's care or treatment. Use of these documents is at your own risk.

Résumé

Taxanes				
Paclitaxel	Mild, distal sensory loss (greater in feet than hands)	Occasional mild weakness in feet	Rare	Often resolves within 3 months; can persist
Docetaxel	Painful paresthesias			
Other				
Bortezomib	Mild-mod distal symmetric sensory loss in lower extremities Painful paresthesia	Occasional mild distal weakness in lower limbs	Occasional, including orthostatic hypotension, diarrhea and constipation	Often resolves within 3 months; can persist
Thalidomide Pomalidomide Lenalidomide	Mild-mod distal symmetric sensory loss	Weakness, tremor, muscle cramps, fasciculation's are common	Constipation	Can persist for more than 1 yr
Brentuximab	Predominantly sensory	Rare	Rare	Often resolves in 3 months after treatment cessation, but may persist
Anastrozole	Carpal Tunnel Syndrome	Occasional weakness in affected limb	Normal	-May persist after treatment cessation

Prévention

■ Bénéfices documentés

- Duloxétine
 - Blutamine
 - Infusion de Ca/Mg
 - Diminue l'incidence des polyneuropathies chroniques,
 - Ne diminue pas l'incidence des atteintes aiguës.
 - Amifostine (mais associées à des nausées/vomissements)
-

Prévention

- Prouvés non efficaces ou avec augmentation des risques ou des effets secondaires:
 - Acétyl-L-carnitine (augmente l'incidence)
 - Acide α -lipoïque
 - Curcumin
 - Analogue hexapeptide de l'ACTH (augmente l'incidence)
 - Vitamine E
 - Glutathion
 - Diethyldithiocarbamate

Prévention

■ Manque d'évidences pour le moment

- Gabapentin/prégabalin
- Crème topique
 - Baclofen, amitriptyline, kétamine
- N-acétylcystéine
- Antidépresseurs tricycliques
- Cannabinoïdes
- Nimodipine
- Carbamazépine / oxcarbazépine
- Oméga 3

Prévention

■ Molécules à l'étude

- Nilotinib
- Dasatinib
- Calmangafodipir
- APX3330
- Fingolimod
- GM-1

Traitements

■ Approches non pharmacologiques

- Mindfulness
 - Thérapie cognitivo-comportementale
 - Acupuncture
 - Hypnose
 - Massages
 - Exercices
-

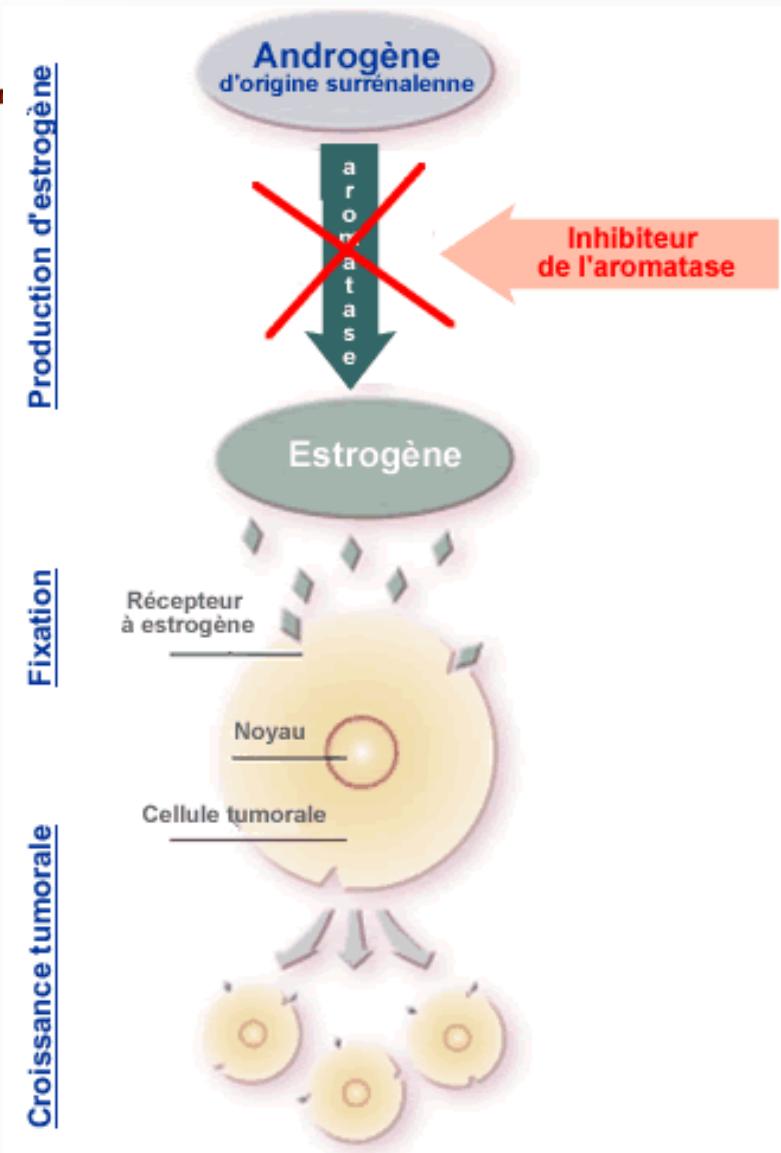


Douleurs musculaires et articulaires et chimiothérapie

Douleurs articulaires et musculaires

- Agents impliqués
 - Hormonothérapies (cancer du sein)
 - Inhibiteurs de l'aromatase
 - Stéroïdiens : inhibent l'aromatase de façon irréversible
 - Non stéroïdiens : inhibent l'aromatase de façon réversible
 - Immunothérapie
 - Taxanes
-

Inhibiteurs de l'aromatase



Létrozole (Femara)
Anastrozole (Arimidex)
Exémestane (Aromasin)

Inhibiteurs de l'aromatase

- Fréquences des douleurs : 45-50 %
 - Apparaissent et s'aggravent dans un délai de 8 semaines en moyenne (2-19 semaines)
 - Les atteintes sont observées surtout au début du traitement et peuvent céder après quelques semaines (3 à 18 mois)

Inhibiteurs de l'aromatase

■ Présentations cliniques

- Douleur de type polyarthralgie
 - Dérouillage matinal
 - Site : mains, poignets, genoux, rachis lombaire, épaules
 - Touche plus rarement : bassin, hanches, pieds, chevilles
 - Généralement symétrique
 - Intensité variable

Inhibiteurs de l'aromatase

- Présentations inflammatoires: rares
 - Tendinites, ténosynovites,
 - Myalgies spontanées ou provoquées, crampes
- Autre tableau clinique:
 - Syndrome tunnel carpien

Inhibiteurs de l'aromatase

■ Physiopathologie

- Possiblement une diminution des estrogènes
 - Exercent un effet positif sur système opioïde au SNC
 - Ont une action sur les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques centraux
 - Suppression de l'effet trophique des estrogènes sur le cartilage et suppression de l'effet immunomodulateur de l'estradiol.
-

Inhibiteurs de l'aromatase

■ Facteurs de risques

- Arthralgies préexistantes
- Les Américaines ont plus de chance d'être atteintes que les femmes du centre et de l'est de l'Europe

Inhibiteurs de l'aromatase

- Les inhibiteurs de l'aromatase sont généralement prescrits pour 3-5 ans
 - On peut suspendre le traitement pour 2-3 mois
 - Changer de molécule ou de famille
 - Inhibiteurs des œstrogènes (Tamoxifène)

Inhibiteurs de l'aromatase

■ Approches médicamenteuses

- Analgésiques
 - Acétaminophène / AINS
- Si douleur diffuse
 - Antidépresseurs/anticonvulsivants
- Si douleur localisée
 - Infiltration de cortisone
 - Cortisone per os (5-10mg max 4 sem)
 - Crèmes d'AINS
- Biphosphonate en prévention de l'ostéoporose
- Vitamine D

Inhibiteurs de l'aromatase

■ Traitements: approches non médicamenteuses

- Contrôle du poids
 - Activité physique
 - Physiothérapie
 - Psychothérapie
 - Relaxation
 - Acupuncture
 - Hypnose
-

Immunothérapie

Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, tremelimumab, atezolizumab

- Le système immunitaire empêche normalement les cellules T d'attaquer les cellules normales, en ayant recours à des protéines appelées points de contrôle
 - Certaines cellules cancéreuses peuvent envoyer des signaux qui embrouillent les cellules T en activant une voie de signalisation des points de contrôle.
 - Anticorps monoclonaux qui bloquent les protéines spécifiques des points de contrôles des cellules cancéreuses, permettant ainsi aux cellules immunitaires (lymphocytes T) de les attaquer et de les détruire
-

Immunothérapie

- Peut provoquer une réaction inflammatoire ou auto-immune à tous les organes
- Les atteintes rhumatologiques et musculosquelettiques les plus fréquentes:
 - Arthralgie (1-43%) (épaules et mains: 50%, genoux et poignets: 40%)
 - Myalgie (2-21%)
 - Myosite
 - Ténosynovites (24%), bursites (15%)
 - OA
 - Douleur lombaire

Immunothérapie

- Traitements proposés par EULAR (Alliance européenne des associations de rhumatologie)
 - Traitements symptomatiques (acétaminophène, AINS, COXIB, analgésiques)
 - Glucocorticoïdes en infiltration ou systémique
 - Agents modificateurs de la maladie (csDMARDs)
 - bDMARDs (biologique)

Immunothérapie

- Dans les cas de myosite (peut être accompagnée d'atteinte oculomotrice ou bulbaire)
 - Hautes doses de glucocorticoïdes et/ou
 - Plasmaphérèse
 - Considérer l'arrêt de l'immunothérapie ?

Taxanes

- Paclitaxel / Docetaxel / Carbazitaxel
 - Prévalence : 2.8-72 % douleur musculaire et articulaire
 - Hétérogénéité des études
 - Écart dans les doses
 - Interval d'administration
 - Combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie
 - Apparition : 24-48 jours après le traitement
 - Durée : 3-5 jours
-

Neuropathie et radiothérapie

Effets analgésiques de la radiothérapie

- Apoptose des cellules tumorales et réduction de la libération des médiateurs inflammatoires produits par la tumeur
 - Atteintes des terminaisons nerveuses au pourtour de la tumeur par l'ionisation et réduction de leur capacité à conduire la douleur
 - Réduction de la tumeur et de la compression aux tissus environnants
 - Relâche d'endorphine
 - Les cellules immunitaires qui filtrent la tumeur après la radiothérapie peuvent secréter des facteurs qui réduisent l'inflammation
-

Effets analgésiques de la radiothérapie

- Soulagement dans 60-80% des patients
- Indications dans le traitement de la douleur
 - Métastases osseuses
 - Métastases vertébrales à risque de compression médullaire
 - Métastases cérébrales
 - Tumeurs envahissant les tissus mous
 - Tumeurs obstructives du pancréas, de l'oesophage ou des voies aériennes

Mode d'action de la radiothérapie

- Dommage à l'ADN des cellules par ionisation provoquant une incapacité de se dédoubler
- Décomposition l'eau (water radiolysis) contenue dans les cellules en radicaux libres qui vont par la suite endommager les composants cellulaires de la tumeur
- Oblitération des veinules et artéries contenues dans les tumeurs

Radiothérapie et cause de douleur

■ Causes :

- Dommages microvasculaires
 - Fibrose et inflammation chronique du tissu conjonctif avoisinant les tissus
 - Démyélinisation et nécrose focale des tissus sains (incluant les vaisseaux et nerfs)
-

Physiopathologie

- Au niveau macroscopique il en résulte :
 - En phase aiguë : changements électrophysiologiques et biochimiques associés à des changements de la perméabilité vasculaire

Physiopathologie

- Au niveau macroscopique il en résulte :
 - En phase tardive : désorganisation des structures incluant :
 - Dommage axonal direct
 - Démyélinisation
 - Fibrose autour des troncs
 - Ischémie due aux dommages capillaires
 - Néovascularisation

Clinique

- Atteintes précoces ou tardives des nerfs périphériques
 - Atteintes de plexus
 - « *Entrapment* » de nerfs périphériques
 - Typiquement ces atteintes sont à la fois
 - Sensitives
 - Motrices



Facteurs de risque

- Reliés à la radiothérapie
 - Hautes doses totales
 - Hautes doses pour chaque traitement
 - Durée de l'irradiation
 - Traitement sur un territoire riche tissu nerveux
 - Réintervention sur un même territoire
 - Chevauchement des territoires irradiés
-

Facteurs de risque

■ Reliés à d'autres traitements

- Chirurgie pour un hématome pour une infection
 - Dissection lymphatique (ex. : résection de ganglions axillaires)
 - Traitement concomitant de chimiothérapie neurotoxique ou qui l'a précédé
 - Traitement concomitant à du méthotrexate intrathécal
-

Facteurs de risque

■ Reliés à l'individu

- Jeunes ou personnes âgées
- Obésité
- HTA, diabète, dyslipidémie
- Polyneuropathie préexistante
- Artérite
- Maladie du collagène

Types d'atteintes

■ Paires crâniennes

- Perte de vision secondaire à une atteinte du nerf optique
- Paralysie hypoglosse
 - Atrophie de la langue, fasciculations, déviation de la langue
- Paralysie du glosso-pharyngien
 - Difficulté à avaler
- Atteinte du nerf vague
- Atteinte d'un récurrent laryngé
- Paralysie faciale
- Névralgie trigéminée

Types d'atteintes

■ Atteintes axiales

■ Cervicale

- À la suite de traitement pour lymphome hodgkinien ou non hodgkinien/cancer apical du poumon/cancer tête et cou
 - Cas rare de « dropped head syndrome »
 - Faiblesse diaphragmatique

Types d'atteintes

- Atteintes axiales et plexiques lombaires
 - À la suite de traitements pour cancer du testicule, cancers gynécologiques, cancer du rectum, lymphome.
 - Les traitements couvrent généralement une grande surface et beaucoup de tissus nerveux peuvent être atteints
 - Début insidieux (0.4-25 ans)
 - Impact généralement moteur
-

Types d'atteintes

- **Plexopathie brachiale transitoire**
 - À la suite de traitements pour le cancer du sein
 - Rare
 - Apparaît dans les 2-14 mois suivants la radiothérapie
 - 80 % des cas récupèrent complètement
 - Causes
 - Démyélinisation réversible
 - Compression causée par de l'œdème post-traitement

Types d'atteintes

■ Plexopathie brachiale progressive tardive

- À la suite de traitement pour le cancer du sein
 - Début : quelques mois à plusieurs décades
 - Incidence : 1.8-2.9 % par année
 - Plus rarement rencontré à la suite d'un cancer apical du poumon, cancer de la tête-cou, Hodgkin
 - Atteintes surtout motrices associées à des fasciculations, de l'amyotrophie, et de la faiblesse
 - Douleurs neuropathiques rares ou modérées
-

Types d'atteintes

- Plexopathie lombaire transitoire
 - À la suite de traitement pour le cancer du testicule
 - Apparaît dès les mois qui suivent les traitements
 - Récupération en 3-6 mois

Types d'atteintes

- Plexopathie lombaire progressive
 - À la suite de traitements pour des sarcomes
 - Voir : atteinte axiale et plexique lombaire

Investigation

- EMG
- RMN pour éliminer :
 - Fibrose
 - Récidive
 - Écrasement vertébral (ostéoporose secondaire à la radiothérapie)

Traitements

- Symptomatiques
 - Physiothérapie
 - Algorithme de la douleur neuropathique
 - Contrôler les facteurs prédisposants
 - HTA, diabète, alcool, statines
 - Traiter l'inflammation aiguë
 - Cortisone
-

Traitements

- Médicaments documentés efficaces:
 - Gabapentin
 - Prégabalin
 - Méthadone
 - Kétamine (per os ou perfusion)
 - Lidocaïne en perfusion



Stomatites et mucosites

Chimiothérapie et radiothérapie

Stomatites et mucosites



- Chimiothérapie : 30-40 % des patients
 - Greffe de moelle osseuse : 60-85 % des patients
 - Radiothérapie cancer tête et cou : 90 %
 - Augmentation du risque si la chimiothérapie est combinée à la radiothérapie: 90%
 - Apparaît en 3-10 jours après le début des traitements
-

Stomatites et mucosites

■ Cause - chimothérapie

- Les agents de chimiothérapie agissent sur les cellules malignes ou saines qui se reproduisent rapidement
 - Ex : cellules de la muqueuse intestinale

■ Atteintes

- Tout le tube digestif : bouche, œsophage, petit et gros intestin
-

Stomatites et mucosites

■ Cause - Radiothérapie

- Exposition locale

- Tête: stomatite
 - Thorax: œsophagite
 - Abdomen: entérite, colite, rectite

- Cause au départ un érythème et de l'inflammation

- Progresse vers des lésions avec la poursuite des traitements

- La guérison des lésions se fait généralement 2-3 semaines après la fin des traitements

Facteurs de risques

- Personne âgée
- Femme
- Obésité
- Tous facteurs ralentissant la clairance
- Déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase
 - Enzyme du catabolisme du 5-Fu

Facteurs de risques - chimiothérapie

■ Agents en cause

- 5-FU
- Médicaments à base de platine: cisplatine
- Cytarabine

■ Doses

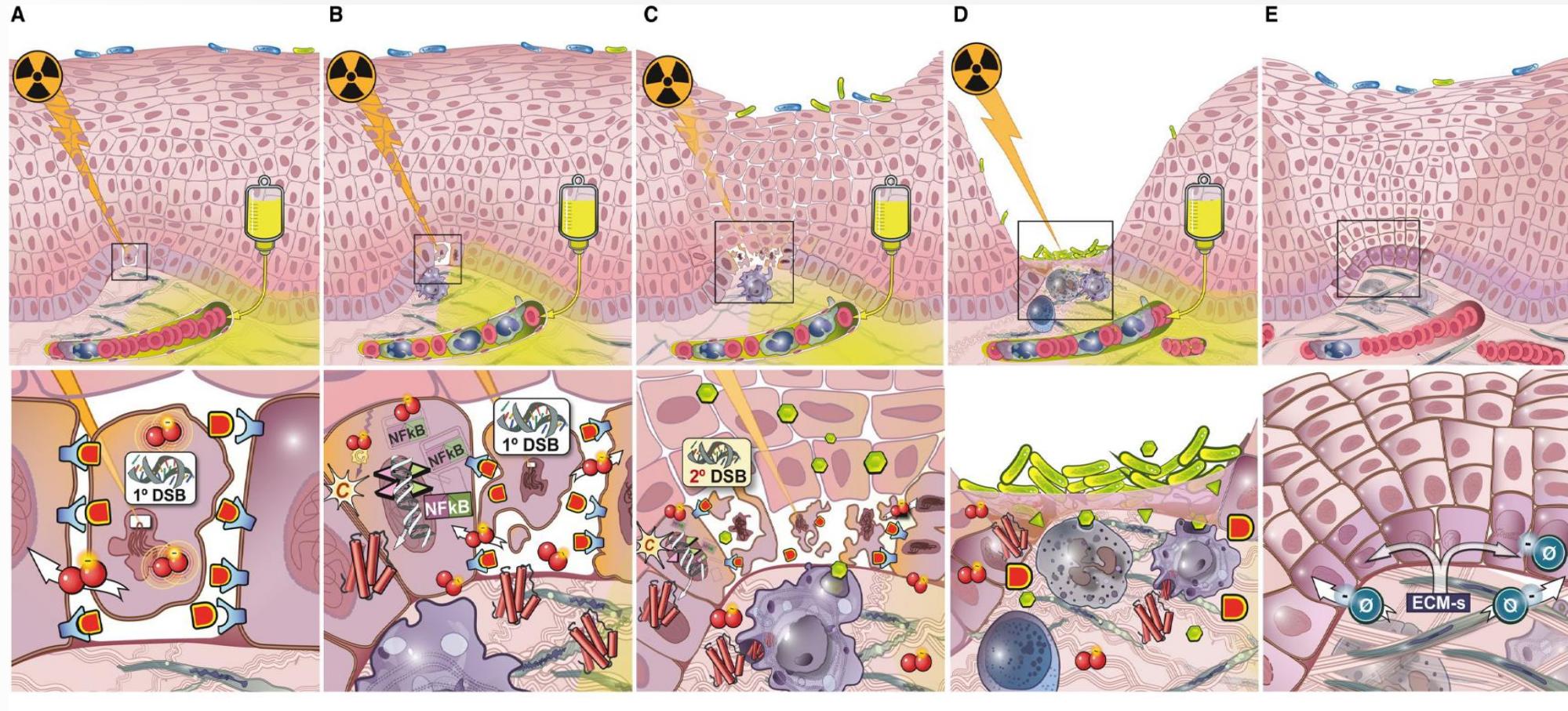
■ Répétition des cycles

- 34 % après 1 cycle, 50 % après 2 cycles, 100 % au 3^e cycle

Facteurs de prévention

- Patient atteint d'une condition associée à la prolifération épithéliale
 - Ex: psoriasis

Évolution de l'atteinte



Stomatites et mucosites

■ Prévention

- 1 seul agent reconnu : palifermin (Kepivance)
 - « Recombinant keratinocytes growth factor-1»
 - Indiqué pour les cancers hématologiques traités par greffe
 - Le prix, et les craintes qu'il favorise la croissance des cellules cancéreuses limitent son usage

Stomatites et mucosites

■ Prévention

■ Agents antioxydant

■ Amifostine :

- IV
- Beaucoup d'effets secondaires
- Effets partiels.

■ Glutamine, Zinc, Vit E, N-acetyl-cystéine

- Résultats contradictoires

Stomatites et mucosites

■ Prévention

- Inhibiteur de l'inflammation et de la production des cytokines
 - Curcuma
 - Clonidine
 - Hydrochlorure de benzydamine en rince-bouche
 - Pentoxifylline
 - Dusquetide

Stomatites et mucosites

■ Prévention

■ Interventions physiques

- Miel
- Cryothérapie 30 min avant l'administration de la chimio
- Hygiène buccale: prévient les infections

Stomatites et mucosites

■ Traitements

■ Rince-bouche

- Mélange 1/3-1/3-1/3

- Lidocaïne visqueuse 2 %
- Diphenhydramine (Bénadryl) 2,5 mg / ml
- Antiacides (Maalox)
- Peut contenir aussi un antimycotiques et de la cortisone

- Morphine 0.2% en gargarisme

- Doxépine 5mg/ml, 5 ml en gargarisme

Entérite, colite, rectite

- Lavement avec du sucralfate
- Pour les diarrhées
 - Lopéramide
 - Octreotide

Bibliographie

- Douleur neuropathique et chimiothérapie
 - Oncol Ther, 2021;9:385-450
- Douleur neuropathique et radiothérapie
 - International Journal of Molecular Sciences 2025;26:5223
- Douleur musculosquelettique et chimiothérapie
 - Annals Rheumatologic Disease, 2021;80:36-48
 - Annals of Oncology 2013;24 : 1443-1449
 - J of Oncol Pharm Practice, 2017; 23:56-67
- Stomatite et mucosite
 - Journal of Experimental and Clinical cancer Research 2020;39:210