

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1998

THESE N° 172/4

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100788 6

**DOULEURS NEUROGENES IATROGENES
EN CANCEROLOGIE**



THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le :

11 Décembre 1998

par

Christine VILLATTE

Née le 10 janvier 1966 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Alain ESCHALIER	- Président
Mademoiselle le Docteur Pascale PICARD	- Juge
Monsieur le Professeur Robert PLAGNE	- Juge
Monsieur le Professeur Pierre VERRELLE	- Juge
Monsieur le Docteur Jean-François BERDAH	- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1998

THESE N° 72

**DOULEURS NEUROGENES IATROGENES
EN CANCEROLOGIE**



THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le :

11 Décembre 1998

par

Christine VILLATTE

Née le 10 janvier 1966 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Alain ESCHALIER	- Président
Mademoiselle le Docteur Pascale PICARD	- Juge
Monsieur le Professeur Robert PLAGNE	- Juge
Monsieur le Professeur Pierre VERRELLE	- Juge
Monsieur le Docteur Jean-François BERDAH	- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel 3^{ème} CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

C.S : Chef de Service

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Alain ESCHALIER
Professeur des Universités de Pharmacologie Fondamentale
Biologiste des Hôpitaux

Nous nous permettons de vous exprimer toute notre reconnaissance
pour vos conseils dans le choix du sujet de notre travail

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A nos juges

Mademoiselle le Docteur Pascale PICARD

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de consacrer
de votre temps pour juger ce travail

Nous tenons à vous remercier très sincèrement des conseils et de
l'aide que vous nous avez apportés

Nous vous exprimons toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur Robert PLAGNE
Professeur des Universités de Cancérologie Clinique
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites de bien vouloir juger notre travail

Nous vous exprimons un profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre VERRELLE
Professeur des Universités de Radiothérapie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury
Qu'il nous soit permis de vous remercier d'avoir accepté de juger notre travail

Nous vous exprimons toute notre considération.

Monsieur le Docteur Jean-François BERDAH

Nous sommes très sensibles à votre présence dans ce jury
Nous nous permettons de vous remercier pour tout ce que vous nous avez apportés au cours de nos études

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance et notre gratitude à Monsieur le Professeur Maurice-Antoine BRUHAT, Doyen de la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, et Monsieur le Professeur Claude PIVA, Doyen de la Faculté de Médecine de Limoges, qui ont accepté que notre travail puisse être présenté à la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand.

Nous nous permettons de les en remercier vivement.

Nous tenons à remercier chaleureusement le Docteur Jacques TORTOCHAUX et le Docteur Jacques-Olivier BAY pour leur aide précieuse et si gentiment accordée.

A José, pour son soutien, pour son aide dans la rédaction de ce travail, avec tout mon amour.

A mes parents, qui m'ont soutenue tout au long de mes études, en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A ma sœur Cathy et à Pascal, avec toute mon affection.

A ma nièce Margaux, avec toute ma tendresse.

A tous mes amis.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

- I - DEFINITIONS
- II - LES DIFFERENTS MECANISMES DE LA DOULEUR
- III - LES DIFFERENTES COMPOSANTES DE LA DOULEUR
- IV - DOULEUR AIGUE ET DOULEUR CHRONIQUE

DEUXIEME PARTIE : DOULEURS ET CANCER

- I - DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES
- II - EVALUATION DE LA DOULEUR CANCEREUSE
 - II-1- ABORD CLINIQUE DU MALADE CANCEREUX DOULOUREUX

II-2- EVALUATION DE L'INTENSITE DE LA DOULEUR

- a) **Les échelles globales, unidimensionnelles**
- b) **Les échelles multidimensionnelles**
- c) **Evaluation psychologique, familiale et sociale**

TROISIEME PARTIE : DOULEURS NEUROGENES

I - DEFINITION

II - DIAGNOSTIC DE DOULEUR NEUROGENE

II-1- EXAMEN CLINIQUE

II-2- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- a) **Examen électrophysiologique**
- b) **Evaluation quantitative des seuils somesthésiques**

III - PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS NEUROGENES

III-A- PHYSIOPATHOLOGIE DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES DOULOUREUSES

A-1- MECANISMES PERIPHERIQUES

- a) **Activités ectopiques**
- b) **Sensibilisation des nocicepteurs**

- c) **Interactions pathologiques entre les fibres**

A-2- MECANISMES CENTRAUX

- a) **Sensibilisation centrale**
- b) **Modifications histologiques**

III-B- PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS CENTRALES

**QUATRIEME PARTIE : LES SYNDROMES DOULOUREUX
NEUROGENES EN RAPPORT AVEC LES TRAITEMENTS
ANTICANCEREUX**

**I - DOULEURS IATROGENES AU COURS DE LA
MALADIE CANCEREUSE**

**II - DOULEURS NEUROGENES DE LA MALADIE
CANCEREUSE**

**III - SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES
INDUITS PAR UNE CHIMIOETHERAPIE**

III-1- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES VINCA-ALCALOIDES

III-2- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES ORGANOPLATINES

III-3- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES TAXANES

III-4- TOXICITE NEUROLOGIQUE DES ASSOCIATIONS

III-5- TOXICITE NEUROLOGIQUE INDUITE PAR D'AUTRES AGENTS ANTICANCEREUX

IV - SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES INDUITS PAR LA RADIOTHERAPIE

IV-1- LES TUMEURS NEUROGENIQUES RADIOINDUITES

IV-2- LA MYELOPATHIE RADIQUE

IV-3- LES EFFETS DE LA RADIOTHERAPIE SUR LES NERFS PERIPHERIQUES

- a) La plexite brachiale post-radique
- b) La plexite lombosacrée post-radiothérapique
- c) Différents facteurs pouvant favoriser l'apparition d'une plexite radique

V - SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-CHIRURGICAUX

V-1- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-CERVICOTOMIE

V-2- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-MASTECTOMIE OU POST-CURAGE AXILLAIRE

V-3- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-THORACOTOMIE

**V-4- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES APRES
AMPUTATION**

- a) Le membre fantôme
- b) Les douleurs du moignon
- c) La douleur fantôme

**V-5- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES APRES
INTERVENTIONS NEUROCHIRURGICALES**

CINQUIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE DES DOULEURS NEUROGENES

I - TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

I-1- LES ANTIDEPRESSEURS

I-2- LES ANTIEPILEPTIQUES

I-3- LES NEUROLEPTIQUES, LES ANXIOLYTIQUES

I-4- AUTRES MEDICATIONS POSSIBLES

I-5- LES NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

I-6- LES MORPHINIQUES

II - TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX

II-1- LA NEUROSTIMULATION

II-2- AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES

III - QUELQUES CAS DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

III-1- LES NEUROPATHIES DOULOUREUSES

III-2- LES DOULEURS NEUROGENES POST-RADIOTHERAPIQUES

III-3- LES DOULEURS CENTRALES

III-4- LES DOULEURS NEUROGENES APRES CHIRURGIE

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les syndromes douloureux font partie intégrante de la maladie cancéreuse, pouvant survenir aux différents stades de son évolution. Leur évaluation est essentielle, afin d'établir une prise en charge thérapeutique la mieux adaptée possible.

Les différents mécanismes de douleur (douleurs par excès de nociception, douleurs neurogènes, douleurs psychogènes) peuvent être impliqués, de façon isolée ou associée, au cours de la maladie cancéreuse.

Classiquement, sont distingués les syndromes douloureux aigus et les syndromes douloureux chroniques, tout en sachant que la douleur cancéreuse chronique doit plutôt être considérée comme « *une douleur aiguë qui persiste* » (E. Pichard-Léandri).

Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés aux douleurs de type neurogène, en particulier celles qui sont induites par les traitements anticancéreux, à savoir la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

Auparavant, nous nous sommes attachés à décrire quelques données épidémiologiques concernant les douleurs survenant au cours de la maladie cancéreuse, à définir la douleur de façon plus générale, avant d'envisager les

différences étiopathogéniques et sémiologiques des douleurs neurogènes et des douleurs nociceptives, et aussi, à souligner l'importance de l'évaluation des syndromes douloureux et de la qualité de vie des patients cancéreux.

La stratégie thérapeutique des douleurs neurogènes iatrogènes en cancérologie est abordée, en insistant sur le fait qu'elles diffèrent de la classique prise en charge des douleurs nociceptives, préconisée par l'OMS.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I - DEFINITIONS (5, 9)

L'IASP (International Association for the Study of Pain), selon Merskey, définit la **douleur** comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en terme d'un tel dommage* ».

Une telle définition évoque d'emblée le concept pluridimensionnel de la douleur. Quel que soit le mécanisme générateur, la douleur constitue une perception, une expérience individuelle et subjective. Par ailleurs, les douleurs « sans lésions » sont ainsi reconnues comme d'authentiques douleurs.

La nociception, terme introduit par Sherrington, désigne le système physiologique qui permet de détecter les stimulations intenses susceptibles de menacer l'intégrité de l'organisme. Elle a donc une fonction de protection.

Les notions de nociception et de douleurs sont distinctes : la nociception fait référence à la stimulation périphérique susceptible de léser l'organisme, la douleur au vécu subjectif et à la réponse centrale.

Les deux phénomènes peuvent ne pas être concordants : des lésions tissulaires sans douleur existent, certaines douleurs apparaissent en absence de lésion identifiée.

La souffrance est un concept plus large que la douleur, et est définie par une menace de l'intégrité de la personne physique, psychique et sociale.

Le terme de « douleur totale », utilisé dans le cadre des soins terminaux, comprend à la fois la douleur physique et la douleur morale induite par des facteurs physiques, psychologiques, existentiels, spirituels et sociaux. Ces différents facteurs de « souffrance » peuvent interférer ou non avec la douleur. La détresse psychologique peut être uniquement mentale, ou bien intervenir comme facteur d'aggravation de la douleur physique associée, ou encore être facteur de somatisation.

L'évaluation du malade douloureux comporte :

- la démarche diagnostique habituelle pour mettre en évidence la nature du processus pathologique en cause,
- l'appréciation du type de mécanisme qui est à l'origine de la douleur, ce qui va conditionner le choix de la thérapeutique antalgique,
- l'appréciation du retentissement psychoaffectif,
- l'appréciation de l'impact comportemental et socioprofessionnel.

II - LES DIFFERENTS MECANISMES DE LA DOULEUR (5, 9)

On distingue trois grands types de mécanismes générateurs :

- douleur par excès de stimulations nociceptives,
- douleur neurogène (anciennement douleur par désafférentation, douleur neuropathique des anglo-saxons),
- douleur psychogène, douleur idiopathique.

La douleur par excès de nociception correspond à la forme typique de la douleur-symptôme.

Un processus pathologique stimule le système physiologique de transmission des messages nociceptifs à la périphérie.

La douleur garde ici sa fonction de « signal d'alarme ».

D'un point de vue sémiologique, la douleur survient sur un rythme mécanique ou inflammatoire.

Le traitement étiologique est nécessaire et prioritaire. La place des analgésiques, selon l'échelle de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), est essentielle. (Se référer à l'annexe 1).

Les douleurs neurogènes sont des douleurs secondaires à une lésion des voies nerveuses, périphériques ou centrales.

Elles s'opposent aux douleurs par excès de nociception par leurs caractéristiques sémiologiques, leur chronicité et leur résistance aux traitements antalgiques habituels (antalgiques des paliers de l'OMS). Leur traitement fait appel aux antidépresseurs, aux

antiépileptiques, aux techniques de neurostimulation. Les morphiniques ne semblent pas toujours efficaces.

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont permis de mettre en évidence de multiples mécanismes, périphériques et centraux, qui semblent impliqués dans ces douleurs (ces mécanismes seront décrits plus en détails ultérieurement, dans le chapitre « physiopathologie des douleurs neurogènes ») :

- mécanismes centraux : perte de contrôles inhibiteurs, modification des champs récepteurs (plasticité neuronale spinale), hyperactivité neuronale « épileptiforme » (hyperexcitabilité des neurones spinaux et supraspinaux) ;
- mécanismes périphériques : activités ectopiques, transmission éphatque, sensibilisation des terminaisons nerveuses par le système sympathique.

La complexité des mécanismes de ces douleurs fait préférer le terme de douleur neurogène (ou neuropathique) à celui de douleur par désafférentation (qui ne rend compte que des douleurs par « manque » de stimulation dues à une lésion nerveuse périphérique).

De nombreuses douleurs chroniques, mal expliquées, résistantes aux antalgiques, sont souvent d'origine neurogène méconnue.

L'origine neurogène des douleurs est facilement retrouvée dans un contexte de lésion neurologique, mais elle peut être méconnue au cours du cancer ou dans les séquelles post-chirurgicales.

Le tableau 1 qui suit, résume brièvement les différences entre douleurs par excès de nociception et douleurs neurogènes.

TABEAU 1 : COMPARAISONS DES DOULEURS PAR EXCES DE NOCICEPTION ET DES DOULEURS NEUROGENES (7, 37)

	DOULEUR PAR EXCES DE NOCICEPTION	DOULEUR NEUROGENE
PHYSIOPATHOLOGIE	STIMULATION PHERIQUE DES NOCICEPTEURS	LESION NERVEUSE PERIPHERIQUE (NERF, RACINE, PLEXUS) OU CENTRALE (MOELLE, TRONC CEREBRAL, THALAMUS)
CARACTERES DE LA DOULEUR	DOULEURS AIGUES OU CHRONIQUES HYPERALGESIE LOCALE RYTHME MECANIQUE OU INFLAMMATOIRE	COMPOSANTE CONTINUE A TYPE DE BRULURES +/- COMPOSANTE FULGURANTE A TYPE DE DECHARGES ELECTRIQUES DYSESTHESIES (FOURMILLEMENTS, PICOTEMENTS)
TOPOGRAPHIE	REGIONALE, SANS TOPOGRAPHIE NEUROLOGIQUE SYSTEMATISEE	COMPATIBLE AVEC UNE ORIGINE NEUROLOGIQUE: PERIPHERIQUE (TRONC, RACINE) OU CENTRALE (HEMICORPS)
EXAMEN CLINIQUE	EXAMEN NEUROLOGIQUE NORMAL SIGNES D'ACCOMPAGNEMENT LIES A L'ETIOLOGIE	DEFICIT SENSITIF DANS UN TERRITOIRE NEUROLOGIQUE (HYPOESTHESIE OU ANESTHESIE) SIGNES D'HYPERSENSIBILITE (ALLODYNIE, HYPERALGESIE)

III - LES DIFFERENTES COMPOSANTES DE LA DOULEUR (5, 9)

Quatre composantes de la douleur, qui se modulent réciproquement, ont été définies :

– **la composante sensori-discriminative** : qui définit qualité, durée, intensité et localisation de la douleur. Mais les performances du décodage des messages nociceptifs sont faibles.

– **la composante affectivo-émotionnelle** : qui correspond à la tonalité désagréable, pénible, voire insupportable, à l'anxiété et la dépression. Signification de la maladie, incertitude de l'évolution sont des facteurs qui modulent cette composante affective.

– **la composante cognitive** : qui comprend l'ensemble des processus mentaux capables d'influencer la douleur et les réactions comportementales : processus d'attention et de détournement d'attention, interprétation et valeurs données à la douleur, anticipation, références à des douleurs antérieures personnelles ou observées, décision sur le comportement à adopter.

– **la composante comportementale** : qui regroupe l'ensemble des manifestations verbales et non verbales observables : signes d'expression de la douleur (attitudes antalgiques), indicateurs de l'impact de la douleur sur le comportement (activités, sommeil). Ces différentes manifestations permettent une communication avec l'entourage.

Les apprentissages, qui dépendent de l'environnement familial et éthno-culturel, de standards sociaux, vont modifier la réaction d'un individu face à la douleur.

IV - DOULEUR AIGUE ET DOULEUR CHRONIQUE (5, 9)

Des différences physiologiques, neuro-psychologiques et comportementales rendent nécessaires la différenciation entre la « douleur aiguë, symptôme » et la « douleur chronique, syndrome ». (Cf tableau 2).

La douleur aiguë, d'installation récente, a une valeur de « signal d'alarme », et est donc considérée comme une douleur utile.

Au stade de douleur chronique, cette fonction de protection est bien moins évidente :

- « *la douleur ne protège pas l'homme, elle le diminue* », Leriche (1957)
- « *la douleur chronique détruit physiquement, psychologiquement et socialement* », Sternbach (1974).

Parmi les douleurs chroniques, on distingue les douleurs chroniques liées au cancer et les douleurs chroniques non malignes (dites « bénignes » ?). Mais la douleur du cancer est plutôt définie comme « *une douleur aiguë qui persiste* » (E. Pichard-Léandri) (48). (Cf tableau 3).

La douleur chronique constitue une « maladie » à part entière et une symptomatologie du syndrome douloureux chronique a été définie, réunissant un ensemble de facteurs somatopsychosociaux. (Cf tableau 4).

Pour les douleurs du cancer, la douleur doit être recherchée systématiquement. Et l'approche doit être faite selon le modèle pluridimensionnel de la douleur, les mécanismes étiologiques et les facteurs psycho-comportementaux doivent être également précisés.

La douleur doit être considérée comme un symptôme à part entière et traitée comme telle, en sachant que le traitement de la douleur ne peut être totalement dissocié de celui de la maladie cancéreuse.

TABLEAU 2 : COMPARAISON DOULEURS AIGUE ET CHRONIQUE_(6, 9)

	DOULEUR AIGUE	DOULEUR CHRONIQUE
FINALITE BIOLOGIQUE	UTILE-PROTECTRICE SIGNAL D'ALARME	INUTILE-DESTRUCTRICE MALADIE A PART ENTIERE
MECANISME GENERATEUR	UNIFACTORIEL: NOCICEPTION	PLURIFACTORIEL: NEUROGENES ++ PSYCHOGENES ++ NOCICEPTION
MANIFESTATIONS SOMATO- VEGETATIVES	REACTIONNELLES	HABITUATION OU ENTRETIEN
COMPOSANTE AFFECTIVE	ANXIETE	DEPRESSION (DEMORALISATION)
COMPORTEMENT	REACTIONNEL	RENFORCE (APPRENTISSAGE)
MODELE DE COMPREHENSION	MEDICAL CLASSIQUE	PLURIDIMENSIONNEL "SOMATO-PSYCHO-SOCIAL"

**TABLEAU 3 : COMPARAISONS DES DOULEURS CHRONIQUES
CANCEREUSES ET NON-CANCEREUSES (9)**

	DOULEUR CANCEREUSE	DOULEUR NON-CANCEREUSE
PATHOLOGIE	EVOLUTIVE	SEQUELLAIRE
DOULEUR	SYMPTOME AIGUE PERSISTANTE	SYNDROME
FINALITE BIOLOGIQUE	INUTILE-DESTRUCTRICE SIGNAL D'ALARME MALADIE A PART ENTIERE	INUTILE-DESTRUCTRICE MALADIE A PART ENTIERE
MECANISME GENERATEUR	EXCES DE NOCICEPTION ET PLURIFACTORIEL	PLURIFACTORIEL
PLACE DES MORPHINIQUES	ESSENTIELLE	EXCEPTIONNELLE ET CONTROVERSEE
COMPOSANTE AFFECTIVE	ANXIO-DEPRESSION	ANXIO-DEPRESSION
COMPORTEMENT	REACTIONNEL	RENFORCE
ATTITUDE A ENCOURAGER	ACCEPTER LE HANDICAP	DEPASSER LE HANDICAP
MODELE DE COMPREHENSION	PLURIDIMENSIONNEL (SOMATO-PSYCHO-SOCIAL)	PLURIDIMENSIONNEL (SOMATO-PSYCHO-SOCIAL)

TABLEAU 4 : SYMPTOMATOLOGIE DU SYNDROME DOULOUREUX CHRONIQUE
(6)

PLAINTÉ DOULOUREUSE

DOULEUR PERMANENTE DEPUIS PLUS DE 3 A 6 MOIS
ORIGINE PHYSIOPATHOLOGIQUE ACTUELLE INCERTAINE
NOMBREUX ANTECEDENTS DE TRAITEMENTS INEFFICACES
HANDICAP FONCTIONNEL EXAGERE
CONDUITE TOXICOMANIAQUE

COMPORTEMENT ANORMAL VIS-A-VIS DE LA MALADIE

CONVICTION SOMATIQUE DE LA MALADIE
DESIR DE CHIRURGIE
DENI DES CONFLITS INTERPERSONNELS
DENI DES PERTURBATIONS EMOTIONNELLES
HUMEUR DEPRESSIVE ADMISE COMME REACTIONNELLE

SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE

FATIGABILITE
PERTES DES INTERETS
TROUBLES DE L'ATTENTION
INSOMNIE
HUMEUR DEPRESSIVE

FACTEURS DE RENFORCEMENT

EVITEMENT D'ACTIVITES NEFASTES
ATTENTION, SOLLICITUDE DE L'ENTOURAGE
AVANTAGES SECONDAIRES FINANCIERS

CONTEXTE SOCIOFAMILIAL

MODELE DE DOULEUR CHRONIQUE
ANTECEDENTS FAMILIAUX DE DEPRESSION OU D'ALCOOLISME

DEUXIEME PARTIE : DOULEURS ET CANCER

I - DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Dans le monde, en 1984, le nombre de malades atteints d'un cancer qui souffraient était estimé à 19 millions (13).

En 1989, environ 7 millions de nouveaux cas de cancer étaient diagnostiqués, dont 200.000 en France et 5 millions de personnes en mourraient (13).

La douleur a toujours été redoutée par les patients et leur famille. Mais les premiers consensus concernant le traitement de la douleur du malade cancéreux ne sont parus qu'en 1987, aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe (Traitement de la douleur cancéreuse, Genève : OMS, 1987) (49).

Tous les malades cancéreux subiront une ou plusieurs douleurs violentes ou modérées, durables ou brèves, au cours de l'évolution de leur maladie. Et ceci en ne considérant pas la phase terminale reconnue comme douloureuse dans 3 / 4 des cas. Il paraît donc important et nécessaire de systématiquement rechercher, évaluer et traiter la douleur au cours de la maladie cancéreuse (49).

La prévalence de la douleur dans le cancer est importante : selon Bonica (analyse de 12 études publiées, avec plus de 2.600 malades), environ 50% des malades ont souffert d'une douleur qui a été soulagée (13).

Les douleurs du cancer sont polymorphes, surviennent sur différents modes et touchent diverses localisations (49).

La douleur est un indice très sensible de l'évolution de la maladie cancéreuse (20).

Des études épidémiologiques, en particulier aux Etats-Unis, ont permis d'évaluer l'incidence et la sévérité des douleurs en rapport avec un cancer (11) :

- une douleur modérée ou sévère existe dans 1/3 des cas pendant la période initiale du traitement, et dans 60 à 90% des cas au stade avancé de la maladie.
- 81% des patients ont plus de 2 localisations douloureuses, et 34% ont 3 localisations.

Les causes de survenue de douleurs chez un patient cancéreux sont multiples. Plusieurs enquêtes réalisées au MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) montrent que la douleur chez les patients cancéreux est (20, 52) :

- due à la tumeur dans 75 à 80% des cas (tumeur primitive, lésions secondaires). Les localisations osseuses représentent la première cause, compressions et infiltrations des structures nerveuses et des organes creux les deuxième et troisième causes.
- provoquée par les traitements anticancéreux dans 15 à 19% des cas.
- sans aucun rapport ni avec le cancer ni avec ses traitements dans 3 à 5% des cas. Et ce sont des syndromes douloureux chroniques bénins, comme les douleurs ostéoporotiques, les douleurs par pathologie discale lombaire....

Une étude prospective (Portenoy et coll., 1992) montre que 1/3 des malades cancéreux ont eu plus d'une douleur d'intensité modérée depuis plus de 4 semaines et 90% avaient une douleur pendant plus de 25% du temps. Plus de la moitié avaient une douleur invalidante, qui avait des répercussions sur leur vie quotidienne au moins de façon modérée (activités, travail, sommeil, humeur) (13).

Dans un modèle récemment proposé (Portenoy, Cancer Pain, 1992), 3 mécanismes physiopathologiques seraient à l'origine de la douleur cancéreuse : l'excès de nociception,

les mécanismes neurogènes et les processus psychologiques, qui peuvent survenir simultanément ou successivement, dans le même territoire ou dans des territoires différents (14, 20, 49).

La douleur nociceptive est souvent en rapport avec l'étendue et la localisation des atteintes tissulaires et elle répond bien aux différents antalgiques des 3 paliers définis par l'OMS, aux techniques anesthésiques ou neurochirurgicales (20).

La douleur neurogène chez le patient cancéreux est le plus souvent en rapport avec des lésions de nerfs périphériques provoquées, soit par l'envahissement tumoral, soit par les différentes thérapeutiques (intervention chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie) (20).

Les diagnostics de douleur idiopathique ou psychogène devront être prudents chez les malades cancéreux, car la douleur a presque toujours un lien précis avec la pathologie organique sous-jacente alors même que la preuve d'une progression tumorale par les données paracliniques ne peut être établie. Néanmoins, le retentissement affectivoémotionnel de la maladie cancéreuse et de la douleur seront toujours à considérer, à évaluer et à traiter car il peut entretenir les phénomènes douloureux (14, 20, 49).

Le diagnostic des douleurs du cancer peut être difficile du fait des intrications des mécanismes physiopathologiques et de la topographie des symptômes (30).

Trois stades de douleur au cours d'une maladie cancéreuse peuvent être définis (30, 49) :

– les douleurs révélatrices : elles sont rares, retrouvées en particulier pour les ostéosarcomes, les métastases de tumeurs ostéophiles, les cancers de l'apex pulmonaire (syndrome de Pancoast-Tobias).

– les douleurs accompagnant la maladie, parmi lesquelles on distingue :

□ les douleurs contemporaines du diagnostic et du traitement (ponctions, biopsies, chirurgie, effets secondaires en cours de chimiothérapie ou de radiothérapie).

□ les douleurs succédant au traitement anticancéreux (séquelles chirurgicales, séquelles radiques, le plus souvent séquelles radiochirurgicales).

□ les douleurs au moment d'une rechute et de l'apparition de métastases, en sachant que le changement d'intensité, de tonalité, d'irradiations des douleurs séquellaires éventuelles et l'échappement aux traitements antalgiques jusqu'alors efficaces, doivent orienter et faire suspecter une récurrence de la maladie.

– les douleurs terminales, qui réalisent une maladie à part entière : où plusieurs douleurs d'origine et de localisation différentes sont associées à des symptômes d'accompagnement (dysphagie, dyspnée, lésions nécrotiques torpides, mucites, vomissements, saignements...). Le traitement est alors palliatif (correction des symptômes d'inconfort et contrôle de la douleur).

Différents types de patients cancéreux ont été définis par Foley (1993) (20) :

– 1 - Patients avec une douleur aiguë provoquée par le cancer :

- en rapport avec le cancer,
- en rapport avec le traitement anticancéreux,
- en rapport avec des exacerbations ou des complications de symptômes liés au cancer.

– 2 - Patients avec une douleur chronique en rapport avec le cancer :

- liée à la progression du cancer,
- en rapport avec le traitement anticancéreux.

- 3 - Patients avec une douleur chronique préexistante et une douleur en rapport avec le cancer.
- 4 - Patients avec des antécédents de toxicomanie et ayant une douleur cancéreuse :
 - recours actif aux drogues illicites,
 - inclus dans « un programme méthadone »,
 - antécédents d'abus de drogues.
- 5 - Patients en stade terminal avec une douleur en rapport avec le cancer.

On parle souvent de « douleur totale ».

Dans un travail, il a été mis en évidence que des épisodes de « poussées douloureuses » (« breakthrough pain », c'est-à-dire augmentation transitoire de la douleur) existent chez 65% des malades (20).

Bien que la douleur cancéreuse soit une entité reconnue et que des traitements adaptés soient à la disposition du corps médical, il est intrigant de noter le peu d'informations recueillies dans les différentes études concernant l'évaluation de l'intensité de la douleur, de son impact sur la qualité de vie et du soulagement après traitement (13, 52).

Ainsi, une étude a été réalisée en 1991 en France dans 20 centres (Larue F., Colleau S.M., Brasseur L., Cleeland C.S.) : un questionnaire était rempli par le patient et a permis d'apprécier la présence et l'intensité d'une éventuelle douleur et son impact sur la vie quotidienne ; un questionnaire était rempli simultanément par les médecins. (Ces questionnaires correspondant à une version traduite et validée du « Brief Pain Inventory ») (13).

Cette étude a permis de préciser :

- la prévalence et l'intensité de la douleur : sur 605 malades interrogés, 57% ont eu une ou plusieurs douleurs, dont 69% qui ont eu une douleur suffisamment intense pour limiter leurs activités ; 65% de ces derniers avaient une maladie métastatique.
- la présence ou non d'un traitement antalgique et son efficacité : 30% des malades algiques n'avaient aucun traitement antalgique. Parmi les malades qui recevaient un antalgique, 15% avaient des antalgiques de niveau 1, 47% des antalgiques de niveau 2 et 38% des antalgiques de niveau 3 (selon les 3 niveaux d'antalgiques de l'OMS). Et surtout, 51% des patients qui recevaient un traitement antalgique n'obtenaient pas un soulagement suffisant.
- la différence entre auto-évaluation et hétéro-évaluation : les patients évaluent leur douleur avec des scores supérieurs à ceux établis par le soignants.
- les facteurs expliquant en partie une insuffisance de traitement : la différence d'évaluation entre malades et médecin, la présence de métastases, l'âge (les plus jeunes), l'état général (bon).

Selon une étude récente réalisée aux Etats-Unis, plus de 41% des malades ayant une tumeur solide métastatique souffrent de douleurs en rapport avec le cancer, mais 58% seulement reçoivent un traitement antalgique correspondant aux recommandations « standards » (protocole validé de prise en charge de la douleur du cancer par l'OMS en 1987, recommandations de l'US Department of Health and Human Services en 1994) (16).

De ces différentes études, il ressort que la douleur du cancer est insuffisamment prise en compte et que son évaluation systématique est loin d'être pratique courante.

La formation des équipes médicales et paramédicales à la pratique systématique de l'évaluation de la douleur du cancer et à sa prise en charge est donc essentielle.

Il est important d'évaluer également la qualité de vie de ces patients cancéreux, pour envisager une approche des soins palliatifs qui ne soient pas limités à la phase terminale de la maladie.

II - EVALUATION DE LA DOULEUR CANCEREUSE

L'évaluation de la douleur cancéreuse n'apparaît pas dans la plupart des études réalisées.

Et pourtant, il paraît essentiel d'évaluer la douleur afin de proposer un traitement correct et adapté, et pour mieux comprendre l'impact de la douleur sur la qualité de vie. En effet, la douleur au cours de la maladie cancéreuse est un indice très sensible du stade ou de l'évolution de la maladie (20, 48).

L'abord clinique de la douleur cancéreuse doit être basé sur l'évaluation globale du malade et non pas seulement sur l'évaluation de sa maladie. (Voir le tableau 1).

L'évaluation régulière, quotidienne de la douleur cancéreuse permet d'adapter au mieux et donc d'améliorer les traitements antalgiques, mais aussi d'améliorer les relations entre les soignants et entre malades et soignants ; au total, d'améliorer la qualité des soins (48).

Il est nécessaire de considérer différents niveaux d'évaluation (7) :

- faire le diagnostic de la ou des causes de la douleur,
- connaître le ou les mécanismes physiopathologiques de la douleur,
- apprécier l'intensité de la douleur,
- évaluer l'impact de la douleur sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles,
- évaluer également le retentissement psychologique et sociofamilial.

(Se reporter au tableau 2).

TABLEAU 1 : EVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR CANCEREUSE (20)

CROIRE LA PLAINTÉ DOULOUREUSE DU PATIENT.

FAIRE UN INVENTAIRE DÉTAILLÉ DE CELLE-CI, DANS LE CONTEXTE DE L'ÉVOLUTION DE SA MALADIE CANCÉREUSE.

ÉVALUER LES CARACTÉRISTIQUES DE CHAQUE DOULEUR : SITE, TYPE DE PROJECTION, FACTEURS AGGRAVANT ET/OU SOULAGEANT.

ANALYSER LES ASPECTS TEMPORELS DE LA DOULEUR : AIGUE, SUBAIGUE, CHRONIQUE, ÉPISODIQUE, INTERMITTENTE, ENTRE LES PRISES MÉDICAMENTEUSE.

NOTER ET ÉTABLIR DES PRIORITÉS CONCERNANT CHACUNE DES PLAINTES DOULOUREUSES.

ÉVALUER LE RÉSULTAT DES THÉRAPEUTIQUES ANTALGIQUES DÉJÀ EFFECTUÉES ET/OU EN COURS.

ÉVALUER L'ÉTAT PSYCHOLOGIQUE DU PATIENT.

SE RENSEIGNER SUR LES ABUS DU PASSÉ (ALCOOL OU AUTRE) DU MALADE.

RÉALISER UN EXAMEN MÉDICAL ET NEUROLOGIQUE ATTENTIF.

PRESCRIRE DES EXAMENS DIAGNOSTIQUES APPROPRIÉS ET EN EFFECTUER PERSONNELLEMENT LE SUIVI.

TRAITER LA DOULEUR DU PATIENT AFIN D'EN FACILITER LA RÉALISATION.

CONCEVOIR UNE APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE INDIVIDUALISÉE.

OFFRIR UNE PRISE EN CHARGE CONTINUE, DE L'ÉVALUATION JUSQU'AU TRAITEMENT, AFIN DE S'ASSURER DE LA BONNE COOPÉRATION DU PATIENT ET DE DIMINUER SON ANXIÉTÉ.

REÉVALUER LE BÉNÉFICE DU TRAITEMENT ANTALGIQUE À INTERVALLES RÉGULIERS.

DISCUTER AU PRÉALABLE DES CONSIGNES À SUIVRE AVEC LES PATIENTS ET LEUR FAMILLE.

TABLEAU 2 : GRILLE D'EVALUATION DE LA DOULEUR CANCEREUSE (7)

A) HISTORIQUE DE LA DOULEUR :

ANCIENNETE DU DEBUT.

CARACTERISTIQUES DE LA DOULEUR INITIALE (LOCALISATION, INTENSITE, QUALITE, MODALITES EVOLUTIVES).

EXAMENS PRATIQUES.

DIAGNOSTICS PORTES.

TRAITEMENTS (DOSES, MODALITES DE PRISE, OBSERVANCE, SOULAGEMENT).

B) CARACTERISTIQUES DE LA DOULEUR ACTUELLE :

LOCALISATION.

INTENSITE.

QUALITE.

FACTEURS D'AGGRAVATION ET D'AMELIORATION.

TRAITEMENTS ACTUELS (DOSES, MODALITES DE PRISE, SOULAGEMENT).

C) REPERCUSSIONS DE LA DOULEUR :

COGNITIF : CONNAISSANCE DU DIAGNOSTIC ET DU STADE EVOLUTIF, SIGNIFICATION DONNEE A LA MALADIE, AUX TRAITEMENTS, ATTENTE, OBJECTIFS.

AFFECTIF : NIVEAU D'ANXIETE, DE DEPRESSION.

COMPORTEMENT : ACTIVITES QUOTIDIENNES, CAPACITES FONCTIONNELLES.

D) CONTEXTE FAMILIAL ET MEDICAL :

ATTITUDE DE LA FAMILLE.

ATTITUDE DU MEDECIN TRAITANT.

E) EXAMEN CLINIQUE :

EXAMEN COMPLET, BILAN DU STADE EVOLUTIF.

RECHERCHE DE DOULEUR PROVOQUEE.

EXAMEN NEUROLOGIQUE.

F) EXAMENS PARACLINIQUES :

BILAN DE LA MALADIE CANCEREUSE (MARQUEURS, IMAGERIE...).

CONCORDANCE AVEC LA SEMIOLOGIE CLINIQUE.

II-1- ABORD CLINIQUE DU MALADE CANCEREUX DOULOUREUX (7, 8, 20, 48)

Le diagnostic d'une douleur chez un malade cancéreux doit être basée sur un examen médical complet, et en particulier neurologique, et psychologique. (Cf tableau 1).

Le diagnostic doit établir si la douleur est due à la maladie cancéreuse elle-même, aux traitements anticancéreux ou bien est intercurrente et sans rapport avec le cancer.

Plusieurs douleurs peuvent être associées. Et elles peuvent varier avec l'évolution de la maladie ou avec le temps, d'où la nécessité d'une réévaluation périodique.

II-2- EVALUATION DE L'INTENSITE DE LA DOULEUR (7, 8, 10, 48)

Avoir une méthode d'évaluation de la douleur et du soulagement permet :

- d'identifier de façon systématique les patients douloureux,
- d'améliorer la qualité de la relation médecin-malade,
- de faciliter les décisions thérapeutiques antalgiques qui pourront être adaptées au mieux à l'intensité de la douleur,
- l'utilisation de critères communs par les divers membres de l'équipe soignante,
- la transmission de l'information entre malade et soignants, et entre les différents membres de l'équipe soignante,
- de noter cette information dans le dossier du malade,
- enfin, par conséquent, une meilleure prise en charge de la douleur et un soulagement meilleur.

Les difficultés d'évaluation de la douleur sont celles de l'évaluation d'un phénomène subjectif.

La douleur est une expérience personnelle, et il est impossible de savoir ce que ressent l'autre. Le malade est le seul expert de sa douleur pouvant apprécier son intensité.

L'évaluation de l'intensité de la douleur doit être systématique et régulière dans le suivi des patients cancéreux.

De nombreux articles de référence rapportent les modalités habituelles d'évaluation, et le National Institute of Health Consensus Development Conference en a publié une synthèse en 1987 (11, 12, 22, 42, 46)

On peut distinguer :

- des échelles globales, unidimensionnelles simples, permettant une évaluation rapide et reproductible dans le temps par un même patient,
- des échelles plus complexes, comprenant des échelles verbales multidimensionnelles, des échelles comportementales, des échelles d'humeur et le dessin projeté.

a) Les échelles globales, unidimensionnelles (7, 8, 10, 48)

Ce sont des échelles d'auto-évaluation, qui ne permettent d'évaluer que l'intensité de la douleur (ou son soulagement).

On distingue 3 types d'échelles globales : l'échelle verbale simple (EVS), l'échelle numérique (EN), l'échelle visuelle analogique (EVA).

L'EVS, en 4 ou 5 points : on demande au patient d'évaluer sa douleur par cette question : « Quel est le niveau de votre douleur au moment présent ? » :

- 0 correspondant à « absence de douleur ».
- 1 à « douleur faible ».
- 2 à « douleur modérée ».
- 3 à « douleur intense ».
- 4 à « douleur très intense ».

Les EVS ont été les premières échelles utilisées, mais actuellement ce ne sont pas les plus courantes.

Pour certains auteurs, l'échelle en 7 points serait parmi les plus appropriées (0 correspondant à « douleur absente », 1 à « douleur très légère », 2 à « douleur légère », 3 à « douleur modérée », 4 à « douleur marquée », 5 à « douleur très marquée », 6 à « douleur insupportable »).

L'EN consiste à demander au patient de donner une note entre 0 et 10 (ou entre 0 et 100) afin de situer le niveau de sa douleur, avec 0 correspondant à « pas de douleur » et 10 (ou 100) à « douleur maximale imaginable ». On lui demande de donner une seule note de 0 à 10 (ou 100) pour la douleur du moment présent. La passation peut être soit orale, soit écrite.

L'EVA : on dispose d'une ligne horizontale de 100 mm, orientée de gauche à droite, avec l'extrémité gauche qui correspond à « douleur absente » et l'extrémité droite à « douleur maximale imaginable ».

douleur
absente

douleur
maximale imaginable

On demande au patient de tracer sur cette ligne un trait correspondant au niveau de la douleur au moment présent.

La distance entre la position du trait et l'extrémité gauche, en millimètres, sert d'indice numérique.

C'est actuellement la méthode la plus connue et la plus utilisée. Elle est dérivée des travaux de Pilowski et a été utilisée dans la douleur pour la première fois en 1974 par Huskinsson.

Actuellement, on dispose de formes matérialisées sous forme de réglottes en plastique.

Cependant, ce n'est pas la méthode la plus facile à comprendre (le patient devant avoir des capacités d'abstraction pour l'utilisation de cette EVA).

b) Les échelles multidimensionnelles (7, 8, 48)

Elles regroupent des échelles verbales, des tests projectifs, des échelles comportementales, des échelles affectives (anxiété, dépression). Une évaluation du retentissement de la douleur sur la qualité de vie semble également importante.

Les échelles verbales multidimensionnelles, qui correspondent aux questionnaires d'évaluation de la douleur :

– le **MPQ** (Mac Gill Pain Questionnaire) a été élaboré au début des années 70 par Melzack et Torgeson, a été publié en 1975 et est un instrument de mesure courant depuis 1983.

Il comprend 102 mots regroupés en 3 classes : classe sensorielle, classe affective et classe évaluative.

- **Le QDSA** (Questionnaire Douleur Saint-Antoine) est l'équivalent français du MPQ ; il comprend 61 mots répartis en 3 classes et 17 sous-classes (9 sensorielles, 7 affectives et 1 évaluative). (Cf tableau 3).
- **Le QDSA simplifié**, avec 15 mots. Mais en cancérologie, on préfère utiliser la version longue qui permet de mieux évaluer la sensorialité et le retentissement psycho-affectif. (Cf tableau 3 bis).
- **La description spontanée** de la douleur est préférée par certaines équipes. En effet, à l'interrogatoire d'environ 700 patients, 10 mots représentent 67% des mots utilisés sur 119 mots relevés.
- **Le BPI** (Brief Pain Inventory) associe des EVA exprimant la douleur à différents moments et une échelle d'impact de la douleur sur l'activité quotidienne. Il est traduit en plusieurs langues ; en français c'est le Questionnaire Concis sur les Douleurs.

La projection de la douleur sur un schéma est très utile et très précieuse, en particulier en cancérologie.

C'est une méthode qui a récemment démontré sa grande précision diagnostique dans certaines pathologies, notamment dans les douleurs neurogènes, les névralgies cervicobrachiales.

Cette méthode pourrait aussi avoir un rôle important dans le diagnostic précoce des rechutes en cancérologie.

Les échelles comportementales : échelles d'hétéro-évaluation en cas de communication impossible avec le patient. (Cf tableaux 4 et 5).

En France, Bourrhis a élaboré en 1970 une échelle du comportement douloureux comprenant 3 composantes : envahissement du langage par la plainte douloureuse, réduction des activités spontanées et consommation d'antalgiques.

Les échelles d'évaluation de la qualité de vie : actuellement, ces échelles concernent la qualité de vie du patient cancéreux en général et non en fonction de la douleur.

Il existe un test d'auto-évaluation rapide : questionnaire de « quality of life index », qui comprend 5 items (activité, vie quotidienne, santé, relations et vie sociale, apparence).

c) Evaluation psychologique, familiale et sociale (7, 8, 48)

Dans une démarche « globale », les patients sont abordés à la fois d'un point de vue physique et d'un point de vue psychologique. Ceci permet de définir un ensemble de niveaux d'action possible pour élaborer une stratégie thérapeutique.

Il est nécessaire de définir l'organicité ou la non-organicité de la douleur et d'évaluer la composante psychologique.

De nombreux facteurs psychologiques qui accentuent la douleur peuvent être mis en évidence chez les malades cancéreux, ces facteurs relevant de l'adaptation des malades face à la maladie, à la douleur et à la mort.

– **L'évaluation psychologique :**

La souffrance psychologique est variable d'un malade à un autre, et dépend de 3 types de facteurs :

- facteurs médicaux, liés au siège et au stade évolutif du cancer, à son pronostic, à son traitement et à l'existence de douleurs,
- facteurs liés à la personnalité du malade et à sa capacité à faire face »,
- facteurs sociaux (présence ou absence de soutien familial, amical et professionnel, difficultés matérielles et financières liées à la maladie).

Les patients cancéreux ont souvent des symptômes dépressifs, anxieux ou mixtes. Les troubles psychiatriques sont plus fréquents chez les malades cancéreux douloureux que chez les malades cancéreux non douloureux (5 à 15% des malades cancéreux souffrent d'une dépression majeure).

Chez un patient cancéreux douloureux, l'évaluation psychologique doit être systématique, recherchant des troubles anxieux et/ou dépressifs.

Chez un patient cancéreux ayant un trouble psychiatrique, l'évaluation et le contrôle de la douleur sont indispensables et contribuent à la prise en charge du trouble psychiatrique lui-même.

Il existe des échelles affectives et émotionnelles :

- Certaines équipes ont mis en avant la prédominance du caractère affectif de la douleur cancéreuse. En 1994, Bruera a proposé un questionnaire spécifique, le MMSQ (Mini Mental State Questionnaire), élaboré à partir de « situations d'échec » (importance de la détresse psychique et de facteurs personnels comme l'alcoolisme, dans la genèse de ces situations d'échec ou de tolérance rapide). Malheureusement, ce questionnaire n'est pas validé en français.

– D'autres échelles évaluant le syndrome dépressif et le syndrome anxieux peuvent être utiles, en particulier l'échelle d'anxiété d'Hamilton et l'échelle de Beck (cf tableau 6).

– **L'évaluation familiale :**

Le médecin doit également évaluer l'entourage du malade cancéreux.

L'entourage familial a un rôle essentiel dans la prise en charge du malade. Les « proches » sont impliqués dans la prise en charge du malade, mais sont aussi en « souffrance » et ont le plus souvent également besoin de soutien.

TABLEAU 3: QUALIFICATIFS ET ORGANISATION DES CLASSES DU QUESTIONNAIRE DOULEUR SAINT-ANTOINE (QDSA) (20)

LA NOTE MOYENNE SUR L'ECHELLE ORDINALE EN 4 CATEGORIES EST INDIQUEE POUR CHAQUE QUALIFICATIF

Note moyenne M + DS		Note moyenne M ± DS		Note moyenne M ± DS	
(A) BATTEMENTS	1,7 ± 0,7	(E) TIRAILLEMENT	1,8 ± 0,7	(K) NAUSEEUSE	1,8 ± 0,6
PULSATIONS	1,7 ± 0,6	ETIREMENT	2,0 ± 0,9	SUFFOCANTE	3,2 ± 0,7
ELANCEMENTS	2,6 ± 0,7	DISTENSION	2,2 ± 0,7	SYNCOPE	3,9 ± 0,3
EN ECLAIRS	3,2 ± 0,6	DECHIRURE	3,0 ± 0,6	(L) INQUIETANTE	2,2 ± 0,6
DECHARGES ELECTRIQUES	3,8 ± 0,8	TORSION	3,4 ± 0,6	OPPRESSANTE	2,8 ± 0,6
COUPS DE MARTEAU	3,3 ± 0,8	ARRACHEMENT	3,7 ± 0,5	ANGOISSANTE	3,0 ± 0,8
(B) RAYONNANTE	2,4 ± 0,6	(F) CHALEUR	1,6 ± 0,6	(M) HARCELANTE	2,8 ± 0,4
IRRADIANTE	2,5 ± 0,7	BRULURE	3,2 ± 0,5	OBSEDANTE	3,1 ± 0,8
(C) PIQURE	1,7 ± 0,5	(G) FROID	1,8 ± 0,6	CRUELLE	3,5 ± 0,6
COUPURE	1,9 ± 0,7	GLACE	2,9 ± 0,7	TORTURANTE	3,8 ± 0,2
PENETRANTE	2,6 ± 0,8	(H) PICOTEMENTS	1,2 ± 0,4	SUPPLICIANTE	3,9 ± 0,2
TRANSPERCANTE	3,3 ± 0,7	FOURMILLEMENTS	1,2 ± 0,4	(N) GENANTE	1,3 ± 0,4
COUPS DE POIGNARD	3,9 ± 0,5	DEMANGEAISONS	1,7 ± 0,7	DESAGREABLE	1,6 ± 0,5
(D) PINCEMENT	2,2 ± 0,6	(I) ENGOURDISSEMENT	1,5 ± 0,6	PENIBLE	2,6 ± 0,6
SERREMENT	2,3 ± 0,7	LOURDEUR	1,6 ± 0,7	INSUPPORTABLE	3,8 ± 0,6
COMPRESSION	2,5 ± 0,9	SOURCE	1,8 ± 0,6	(O) ENERVANTE	1,8 ± 0,4
ECRASEMENT	3,3 ± 0,7	(J) FATIGANTE	1,9 ± 0,5	EXASPERANTE	2,7 ± 0,7
EN ETAU	3,6 ± 0,5	EPUISANTE	2,8 ± 0,6	HORRIPILANTE	3,0 ± 0,8
BROIEMENT	3,9 ± 0,4	EREINTANTE	3,0 ± 0,9	(P) DEPRIMANTE	2,5 ± 0,8
				SUICIDAIRE	3,8 ± 0,5

TABLEAU 3 BIS : LE QDSA SIMPLIFIE

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire une douleur.

Pour préciser le type de douleur que vous ressentez actuellement (depuis les 15 derniers jours), répondez en mettant une croix pour la réponse correcte :

	0 absent	1 faible	2 modéré	3 fort	4 extrêmement fort
	non	un peu	modérément	beaucoup	extrêmement
ELANCEMENTS	<input type="checkbox"/>				
PENETRANTE	<input type="checkbox"/>				
COUPS DE POIGNARD	<input type="checkbox"/>				
EN ETAU	<input type="checkbox"/>				
TIRAILLEMENT	<input type="checkbox"/>				
BRULURE	<input type="checkbox"/>				
FOURMILLEMENTS	<input type="checkbox"/>				
LOURDEUR	<input type="checkbox"/>				
EPUISANTE	<input type="checkbox"/>				
ANGOISSANTE	<input type="checkbox"/>				
OBSEDANTE	<input type="checkbox"/>				
INSUPPORTABLE	<input type="checkbox"/>				
ENERVANTE	<input type="checkbox"/>				
EXASPERANTE	<input type="checkbox"/>				
DEPRIMANTE	<input type="checkbox"/>				

TABLEAU 4: ECHELLES COMPORTEMENTALES (D'après BOURHIS)**ENVAHISSEMENT DU LANGAGE PAR LA PLAINTÉ :**

- 1 - PAS DE PLAINTÉ, MEME A L'INTERROGATOIRE.
- 2 - PLAINTÉ UNIQUEMENT A L'INTERROGATOIRE.
- 3 - PLAINTÉ SPONTANÉE, MAIS PEU FREQUENTE ET S'ADRESSANT SEULEMENT A CERTAINES PERSONNES DE L'ENTOURAGE.
- 4 - ENVAHISSEMENT PARTIEL DU LANGAGE PAR LA PLAINTÉ : LE PATIENT SE PLAINT A TOUT LE MONDE, MAIS EST CEPENDANT CAPABLE DE PARLER D'AUTRE CHOSE.
- 5 - ENVAHISSEMENT COMPLET DU LANGAGE PAR LA PLAINTÉ.

REDUCTION DES ACTIVITE SPONTANÉES :

- 1 - ACTIVITE NORMALE : LE SUJET SE REND AU TRAVAIL.
- 2 - ACTIVITE EXTERIEURE PARTIELLE : LE SUJET ABANDONNE CERTAINS TRAVAUX ET DISTRACTIONS HABITUELS.
- 3 - ACTIVITE D'INTERIEUR SEULE.
- 4 - ACTIVITE DE CHAMBRE.
- 5- CONFINEMENT AU LIT: MALADE GRABATAIRE.

DEMANDE D'ANTALGIQUES :

- 1 - DEMANDE NULLE.
- 2 - DEMANDE < OU = 3 FOIS/ 24H D'ANTALGIQUE PER OS.
- 3 - DEMANDE > OU = 3 FOIS/ 24H D'ANTALGIQUE PER OS.
- 4 - DEMANDE < OU = 3 FOIS/ 24H D'ANTALGIQUE INJECTABLE.
- 5 - DEMANDE > OU = 3 FOIS/ 24H D'ANTALGIQUE INJECTABLE.

TABLEAU 5 : ECHELLE DU COMPORTEMENT DOULOUREUX

<u>Nom:</u>	<u>Prénom:</u>	<u>Date:</u>		
<u>Rempli par:</u>				
Vous trouverez ci-dessous des énoncés que les gens utilisent pour décrire le retentissement de leur douleur dans la vie quotidienne. Répondez en entourant la réponse correcte				
	1	2	3	4
1 - Mon temps de marche, les distances que je peux faire ont diminuée	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
2 - Quand je marche, on peut voir que j'ai mal	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
3 - Dans la journée, je reste allongé la plupart du temps	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
4 - Mes activités professionnelles ont diminué	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
5 - Je fais comme d'habitude mon travail quotidien de la maison	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
6 - Mon temps de loisirs a diminué (lecture, radio, télévision...)	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
7 - Mes relations avec mes amis ont diminué	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
8 - Je parle de ma douleur avec ma famille, mes amis	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
9 - Je porte souvent la main pour froter, tenir, protéger ou masser la région de ma douleur	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
10 - Les gens qui m'entourent se rendent compte quand j'ai bien mal	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
11 - Il m'arrive de prendre un médicament même si je le sais très peu efficace	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
12 - Je dors bien	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
13 - Je me sens fatigué	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
14 - J'ai bon appétit	Presque jamais	Quelquefois	Souvent	Presque toujours
15 - Mon intérêt pour les choses sexuelles a diminué	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup

TABLEAU 6 : INVENTAIRE DE BECK EN 13 ITEMS.

A remplir par le patient.

Vous trouverez ci-dessous une série d'affirmations qui décrivent la manière dont vous vous sentez. Dans chaque groupe de propositions, choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel et indiquez-le par une croix dans la case correspondante. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop sur chaque énoncé, mais donnez la réponse qui semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez en ce moment.

- | | | | |
|---|---|--------------------------|---|
| A | 0 | <input type="checkbox"/> | JE NE ME SENS PAS TRISTE |
| | 1 | <input type="checkbox"/> | JE ME SENS CAFARDEUX OU TRISTE |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | JE SUIS TOUT LE TEMPS TRISTE ET JE NE PEUX PAS ME SECOUER |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | JE SUIS TELLEMENT TRISTE OU MALHEUREUX QUE JE NE PEUX PAS LE SUPPORTER |
| B | 0 | <input type="checkbox"/> | JE NE SUIS PAS PARTICULIEREMENT DECOURAGE EN PENSANT AU FUTUR |
| | 1 | <input type="checkbox"/> | JE SUIS DECOURAGE EN PENSANT AU FUTUR |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | JE SENS QUE JE N'AI RIEN DE BON A ATTENDRE |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | JE SENS QUE LE FUTUR EST SANS ESPOIR ET QUE LES CHOSES NE PEUVENT PAS S'AMELIORER |
| C | 0 | <input type="checkbox"/> | JE N'AI AUCUN SENTIMENT D'ECHEC DANS MA VIE |
| | 1 | <input type="checkbox"/> | J'AI L'IMPRESSION QUE J'AI ECHOUÉ DANS MA VIE PLUS QUE LA PLUPART DES GENS |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | QUAND JE REGARDE DERRIERE MOI, TOUT CE QUE JE VOIS CE SONT DE NOMBREUX ECHEC |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | JE SENS QU'EN TANT QUE PERSONNE JE SUIS UN RATE INTEGRAL |
| D | 0 | <input type="checkbox"/> | JE NE ME SENS PAS PARTICULIEREMENT INSATISFAIT |
| | 1 | <input type="checkbox"/> | JE NE SAIS PAS PROFITER AGREABLEMENT DES CIRCONSTANCES |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | JE N'OBTIENS PLUS DE REELLE SATISFACTION DE QUOI QUE CE SOIT |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | JE SUIS MECONTENT DE TOUT |
| E | 0 | <input type="checkbox"/> | JE NE ME SENS PAS COUPABLE |
| | 1 | <input type="checkbox"/> | JE ME SENS MAUVAIS OU INDIGNE UNE BONNE PARTIE DU TEMPS |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | JE ME SENS COUPABLE |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | JE ME JUGE TRES MAUVAIS ET J'AI L'IMPRESSION QUE JE NE VAUX RIEN |
| F | 0 | <input type="checkbox"/> | JE NE ME SENS PAS DECU PAR MOI-MEME |
| | 1 | <input type="checkbox"/> | JE SUIS DECU PAR MOI-MEME |
| | 2 | <input type="checkbox"/> | JE ME DEGOUTE MOI-MEME |
| | 3 | <input type="checkbox"/> | JE ME HAIS |

- G 0 JE NE PENSE JAMAIS A ME FAIRE DU MAL
 1 JE PENSE QUE LA MORT ME LIBERERAIT
 2 J'AI DES PLANS PRECIS POUR ME SUICIDER
 3 JE ME TUERAI SI J'EN AVAIS L'OCCASION
- H 0 JE N'AI PAS PERDU L'INTERET QUE JE PORTE AUX AUTRES
 1 MAINTENANT JE M'INTERESSE MOINS AUX AUTRES QU'AUTREFOIS
 2 J'AI PERDU LA PLUPART DE MON INTERET POUR LES AUTRES ET J'AI PEU DE SENTIMENTS POUR EUX
 3 J'AI PERDU TOUT MON INTERET POUR LES AUTRES ET ILS M'INDIFFERENT TOTALEMENT
- I 0 JE PRENDS LES DECISIONS AUSSI FACILEMENT QUE D'HABITUDE
 1 J'ESSAIE DE NE PAS AVOIR A PRENDRE DE DECISIONS
 2 J'AI DE PLUS GRANDES DIFFICULTES A PRENDRE DES DECISIONS QU'AUPARAVANT
 3 JE NE PEUX PLUS PRENDRE AUCUNE DECISION
- J 0 JE N'AI PAS LE SENTIMENT D'ETRE PLUS LAID QU'AVANT
 1 JE SUIS PREOCCUPE PAR LE FAIT DE PARAITRE LAID OU DISGRACIEUX
 2 JE SENS QU'IL Y A DES CHANGEMENTS DEFINITIFS DANS MON APPARENCE QUI ME FONT PARAITRE SANS ATTRAIT
 3 J'AI L'IMPRESSON D'ETRE LAID ET REPOUSSANT
- K 0 JE PEUX TRAVAILLER AUSSI BIEN QU'AVANT
 1 CA ME DEMANDE UN GROS EFFORT POUR ME METTRE A FAIRE QUELQUE CHOSE
 2 IL FAUT QUE JE FASSE UN TRES GRAND EFFORT POUR FAIRE QUOI QUE CE SOIT
 3 JE SUIS INCAPABLE DE FAIRE LE MOINDRE TRAVAIL
- L 0 JE NE SUIS PAS PLUS FATIGUE QUE D'HABITUDE
 1 JE ME FATIGUE PLUS FACILEMENT QUE D'HABITUDE
 2 FAIRE QUOI QUE CE SOIT ME FATIGUE
 3 JE SUIS TROP FATIGUE POUR FAIRE QUOI QUE CE SOIT
- M 0 MON APPETIT EST TOUJOURS AUSSI BON
 1 JE N'AI PAS AUTANT D'APPETIT QUE D'HABITUDE
 2 J'AI BEAUCOUP MOINS D'APPETIT QUE D'HABITUDE
 3 JE N'AI PLUS DU TOUT D'APPETIT

TROISIEME PARTIE : DOULEURS NEUROGENES

I - DEFINITION (37)

La notion de douleur neurogène traduit le concept d'une douleur secondaire à une lésion d'afférences sensibles périphériques ou centrales.

Ces douleurs surviennent donc sur un système nerveux lésé, soit par une section partielle ou complète d'un nerf périphérique, d'une racine ou d'un plexus, soit par une atteinte du système nerveux central médullaire ou encéphalique.

Elles s'opposent ainsi aux douleurs par excès de nociception qui surviennent sur un système nerveux périphérique et central intact, et sont liées à la stimulation des nocicepteurs périphériques.

Le mécanisme qui est à l'origine de ces douleurs est un mécanisme central, même si la douleur est projetée à la périphérie.

II - DIAGNOSTIC DE DOULEUR NEUROGENE

L'examen neurologique chez un patient douloureux est essentiel (47) :

- pour reconnaître une douleur neurogène, c'est-à-dire rapporter la douleur à une lésion du système nerveux central ou périphérique, en la différenciant d'une douleur par excès de nociception. Cependant, les 2 mécanismes peuvent être associés, en particulier dans certaines douleurs cancéreuses ;
- pour préciser le siège et la nature de la lésion nerveuse initiale ;
- pour obtenir des éléments orientant la décision thérapeutique.

Une évaluation des composantes psychologiques et sociales pouvant avoir influencé l'évolution de la douleur, doit toujours compléter cet examen clinique.

Voir le tableau 1 suivant (47) :

TABLEAU 1 : EXAMEN NEUROLOGIQUE D'UN PATIENT DOULOUREUX CHRONIQUE

- **Interrogatoire :**
 - antécédents pathologiques ;
 - histoire de la douleur ;
 - qualité, localisation, topographie, évolution, facteurs d'aggravation ou de sédation de la douleur spontanée actuelle ;
 - signes associés à la douleur.
- **Examen clinique.**
- **Examen paraclinique.**
- **Contexte psychosocial.**

II-1- EXAMEN CLINIQUE (2, 17, 31, 47)

Un interrogatoire précis permet de reconnaître les caractéristiques de la douleur neurogène. Mais celles-ci sont rarement toutes réunies, et une seule suffit à faire suspecter le diagnostic.

La douleur spontanée est d'apparition retardée après la lésion initiale responsable.

C'est une douleur profonde.

Fréquemment, il existe une distribution neurologique radiculaire, tronculaire ou plexuelle dans les cas de lésions neurologiques périphériques. Une symptomatologie diffuse ou s'étendant à un hémicorps est retrouvée dans les lésions médullaires ou cérébrales (tronc cérébral, thalamus, structures corticales).

La douleur est ressentie par le malade comme « étrange », différente d'une « douleur normale ».

La douleur est décrite en terme de fond continu à type de brûlures, de sensations de broiement, de déchirement, d'arrachement ou de striction, d'étau, associés à des sensations anormales (dysesthésies, paresthésies), sans rythme ni mécanique ni inflammatoire ; ce fond continu douloureux est émaillé de paroxysmes spontanés ou provoqués, à type de décharges électriques, d'élancements, de douleurs fulgurantes.

Les sensations non douloureuses (paresthésies, correspondant à des sensations de fourmillements, picotements, engourdissements ; dysesthésies, correspondant aux mêmes sensations que les paresthésies mais avec une tonalité nettement désagréable) et les sensations douloureuses, continues ou paroxystiques, peuvent être spontanées ou provoquées. Souvent, des stimulations tactiles mêmes légères provoquent des douleurs très

et prolongées, donc très invalidantes. Et il peut exister une zone gâchette, c'est-à-dire une zone cutanée dont la stimulation entraîne électivement la douleur.

Un déficit sensitif (pouvant toucher différentes modalités) est retrouvé dans le territoire douloureux, pouvant aller jusqu'à l'anesthésie douloureuse.

Que la lésion nerveuse soit périphérique ou centrale, les caractéristiques de la douleur neurogène sont identiques.

Cependant il existe quelques différences, et notamment en cas de douleur induite par une lésion nerveuse centrale :

- l'intervalle libre entre la lésion et le début de la douleur est plus net et plus long (pouvant aller jusqu'à 2 à 3 ans), et le déficit sensitivomoteur initial a souvent régressé au moins partiellement lorsque le syndrome douloureux s'installe ;
- de plus, des stimuli non somesthésiques (émotions, bruits,...) sont moins souvent des facteurs d'aggravation de la douleur spontanée et/ou des facteurs déclenchants d'une douleur provoquée ;
- et l'allodynie peut être électivement proprioceptive ou kinesthésique (notamment à la marche).

Le terme de douleur centrale doit être réservé aux douleurs liées à une lésion du système nerveux central, selon l'usage qu'en avaient fait Dejerine et Roussy, et selon la définition donnée par Riddoch en 1938 et reprise par l'IASP en 1986.

Les caractéristiques cliniques des douleurs neurogènes centrales (comme les douleurs par lésions du système nerveux périphériques) qui les différencient des autres douleurs, ont été définies par Fields et Tasker :

- absence de lésion tissulaire évolutive, par opposition aux douleurs par excès de nociception ;

- douleur survenant souvent après un intervalle libre de temps après la lésion (jusqu'à plusieurs années) ;
- douleur survenant dans le territoire neurologique correspondant à la structure nerveuse lésée. Le plus souvent, cette douleur est associée à un déficit partiel ou complet de la sensibilité extralaminale dans le même territoire (traduisant alors la lésion des voies spinothalamocorticales). Mais dans certains cas, le déficit sensitif n'est pas retrouvé : soit parce qu'il a régressé, soit plus rarement parce qu'il n'a jamais été mis en évidence à l'examen. La douleur peut n'intéresser qu'une partie du territoire du déficit sensitif ;
- douleur qui ressemble à la douleur neurogène périphérique : souvent douleur à type de brûlures continues, de coups d'aiguilles, de pointes, de fourmillements (paresthésies, dysesthésies). Cette composante continue peut être associée à une composante paroxystique, à type de décharges électriques ou de douleurs fulgurantes ;
- des douleurs provoquées peuvent être associées : ces douleurs évoquées, « over reaction » de Riddoch, sont très spécifiques des douleurs centrales et peuvent survenir en absence de douleur spontanée. On parle d'hyperpathie et d'allodynie.

L'examen clinique de la sensibilité permet de confirmer le diagnostic de douleur neurogène et donne des éléments pour le diagnostic étiologique.

– On explore cliniquement les sensibilités superficielle et profonde :

Au niveau de la zone douloureuse, on retrouve une hypoesthésie ou une anesthésie pour les stimuli tactiles et thermiques, et aussi, selon les lésions, pour les stimuli kinesthésiques et proprioceptifs.

La sensibilité douloureuse est conservée, et on parle d'anesthésie douloureuse quand les autres sensations somesthésiques sont abolies.

Selon les cas, on retrouve des phénomènes d'hyperesthésie, d'allodynie, d'hyperalgésie, d'hyperpathie qui ont été définis par l'IASP :

- le terme d'hyperalgésie permet de caractériser une réponse exagérée à une stimulation qui est normalement douloureuse (le seuil de perception est abaissé) ;
- le terme d'allodynie permet de caractériser une douleur provoquée par des stimulations normalement non nociceptives (le seuil douloureux est abaissé) ;
- ces phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie peuvent être provoqués par des stimulations mécaniques ou thermiques (chaudes ou froides) : on parle alors d'hyperalgésie ou d'allodynie mécanique ou thermique ;
- le terme d'hyperesthésie désigne une sensation exagérée due à des stimulations nociceptives ou non nociceptives : il englobe donc les termes d'hyperalgésie et d'allodynie ;
- l'hyperpathie désigne un syndrome caractérisé par une réponse retardée et exagérée, parfois explosive, induite par une stimulation le plus souvent répétitive. Elle survient dans un territoire hypoesthésique et peut être provoquée par des stimulations nociceptives ou non nociceptives. Elle pourrait correspondre à une association d'hyperalgésie et d'allodynie.

Tous ces troubles peuvent s'étendre plus ou moins largement au-delà de la zone douloureuse.

- **On recherche les phénomènes de sommation et de diffusion spatiale** (qui définissent l'hyperpathie) dans les zones d'hyperesthésie et/ou dans les zones frontières. (On stimule ces zones par une aiguille avec une intensité permettant d'obtenir une sensation de piqûre, de façon répétée (2 à 3 fois par seconde) au même point pendant environ 30 secondes : l'augmentation progressive de l'intensité des sensations traduit une sommation ;

l'extension au-delà de la zone stimulée traduit une diffusion spatiale ; la persistance après l'arrêt des stimulations traduit l'existence de décharges prolongées dans les voies nociceptives).

– **En cas de lésion d'un nerf périphérique** : on recherche l'existence d'un névrome au niveau des sites de régénération nerveuse : on retrouve alors des douleurs avec une composante fulgurante spontanée et/ou provoquée par un stimulus mécanique de la zone de régénération.

– **Dans les cas de douleurs par lésions centrales**, on distingue les lésions spinales et les lésions supraspinales :

– en cas de lésions supraspinales, douleurs et déficit sensitif sont localisés à l'hémicorps controlatéral à la lésion, et les douleurs prédominent en général aux extrémités.

– les douleurs par lésions spinales, sous-lésionnelles sont différentes selon l'atteinte :

- en cas d'atteintes cordinales postérieures, il peut exister des douleurs paroxystiques, parfois déclenchées par les mouvements du rachis (signe de Lhermitte) et parfois de topographie pseudoradiculaire ;

- en cas d'atteintes antérolatérales, les douleurs sont habituelles et ont les caractéristiques des douleurs centrales de type continu.

II-2- EXAMENS COMPLEMENTAIRES (2, 4, 47)

a) Examen électrophysiologique

Dans les douleurs par lésion nerveuse périphérique, l'examen électrophysiologique est quasi indispensable : il confirme l'atteinte neurogène périphérique et précise la topographie exacte.

L'électrophysiologie comprend l'étude des vitesses de conceptions nerveuses motrices et sensibles (stimulodétection) et l'étude en détection à l'aiguille (électromyogramme, EMG).

Ces examens permettent :

- de confirmer le diagnostic de lésion nerveuse périphérique : on retrouve une diminution des vitesses de conduction et/ou de l'amplitude des potentiels moteurs ou sensitifs ;
- d'évaluer la sévérité de l'atteinte, le pronostic et de suivre l'évolution.

Mais un examen électrophysiologique normal n'exclue en rien le diagnostic de neuropathie, car seules les fibres de gros calibre sont étudiées par cette technique. Par conséquent, les atteintes prédominant sur les petites fibres (qui véhiculent la douleur) ne seront pas détectées.

Cependant, l'étude du réflexe nociceptif RIII peut donner des informations sur la fonction des fibres $A\delta$.

b) Evaluation quantitative des seuils somesthésiques

L'évaluation quantitative des troubles de la sensibilité par détermination des seuils des sous-modalités somesthésiques peut être utile, bien qu'elle ne soit encore pas de pratique courante.

L'utilisation de ces méthodes permet d'apporter des informations complémentaires à celles obtenues par électrophysiologie, de caractériser de façon beaucoup plus précise les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie et d'évaluer plus objectivement l'efficacité d'un traitement sur les différentes composantes de la douleur neurogène. (En effet, les mécanismes physiopathologiques des douleurs spontanées et des douleurs évoquées que sont l'allodynie et l'hyperalgésie semblent différents d'après de nombreuses études réalisées chez l'animal et chez l'homme, ce que nous verrons ultérieurement. Ces douleurs pourraient donc répondre de façon différentielle aux traitements antalgiques. Ces études devraient, par conséquent, permettre une rationalisation de la prise en charge thérapeutique des patients présentant des douleurs neurogènes).

Ces investigations tendent à se développer car actuellement, on dispose d'appareils permettant l'application simple et non invasive de stimuli thermiques ou mécaniques d'intensité contrôlée, au lit du malade.

La détermination des seuils thermiques (seuil de perception des stimulations thermiques chaudes et froides non douloureuses ; seuil de douleur au chaud et au froid) permet l'évaluation de la fonction des fibres de petit diamètre A δ et C (fibres qui ne sont pas explorées en électrophysiologie).

Cette technique permet d'objectiver et de quantifier :

- l'allodynie thermique, qui se traduit par une diminution du seuil de la douleur ;
- l'hyperalgésie thermique, qui est mise en évidence en comparant les réponses obtenues lors de l'application de stimuli nociceptifs supraliminaire en zones saines et lésées, sensations mesurées sur une EVA .

L'« **algomètre de pression** » permet l'étude des seuils de sensation et de douleur **mécaniques**. L'allodynie et l'hyperalgésie mécaniques vont être objectivées par l'étude des sensations évoquées par une gamme assez large d'intensités de stimulations.

La **détermination du seuil de sensibilité vibratoire**, qui va apporter des renseignements sur la fonction des grosses fibres myélinisées, est réalisée à l'aide d'un vibramètre ou d'un diapason gradué.

Lindblöm et Hanson ont ainsi montré que l'hyperalgésie mécanique et thermique est caractérisée par une accentuation de la pente de la courbe stimulus/sensation, obtenue lors de l'application de stimuli supraliminaire, le seuil de douleur pouvant être normal ou élevé.

Concernant l'allodynie, il n'est pas possible de relier la sensation à l'intensité du stimulus ; elle semble plutôt correspondre à un phénomène de « tout ou rien ».

III - PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS NEUROGENES (2, 3, 18, 27, 47, 53)

Les douleurs neurogènes sont des douleurs par dysfonctionnement du système nerveux, périphérique ou central.

Le mécanisme générateur de ces douleurs est une interruption des voies de la transmission des messages nociceptifs. Et ce ne serait donc plus une stimulation excessive des récepteurs périphériques, comme dans les douleurs par excès de nociception, mais une diminution d'activité des afférences primaires qui entraînerait un fonctionnement non contrôlé du système de transmission.

Il n'y a pas de parallélisme entre la lésion neurologique, son évolution et la douleur.

La lésion des voies de la sensibilité peut être totale ou partielle, au niveau radiculaire, tronculaire, médullaire ou du tronc cérébral.

Les douleurs n'apparaissent pas immédiatement après la lésion neurologique (24% apparaissant un an après). Et, en général, elles ont tendance à s'aggraver avec le temps et ne disparaissent pas spontanément.

Les mécanismes physiopathologiques de ces douleurs neurogènes sont encore mal connus. Seules des hypothèses tentent d'expliquer ce type de douleur, et toutes sont possibles mais toutes restent à démontrer.

Les douleurs neurogènes, qu'elles soient liées à des lésions nerveuses périphériques ou centrales, représentent un véritable défi pour les chercheurs et les cliniciens. En effet, la physiopathologie de telles douleurs reste encore actuellement obscure et les résultats thérapeutiques sont encore médiocres.

Néanmoins, de nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été proposées.

Récemment, de nouveaux modèles ont permis de reproduire, chez l'animal (modèle de constriction du nerf sciatique, par exemple) et chez le volontaire sain (injection sous-cutanée de Capsaïcine, par exemple), une symptomatologie rappelant, dans une certaine mesure, celle connue des cliniciens.

Les travaux les plus récents ont montré que les lésions du système nerveux périphérique sont capables d'induire secondairement d'importantes modifications centrales, en particulier au niveau de la corne dorsale de la moelle.

Les hypothèses physiopathologiques proposées actuellement pour tenter d'expliquer les douleurs neurogènes font intervenir des mécanismes périphériques et centraux, que nous allons résumer ici succinctement. Cependant, il faut souligner que cette distinction est probablement artificielle, dans la mesure où il est bien établi aujourd'hui que les modifications centrales dépendent, pour une large part, des altérations du système nerveux périphérique.

III-A-PHYSIOPATHOLOGIE DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES DOULOUREUSES

A-1- MECANISMES PERIPHERIQUES

Trois grands types de mécanismes périphériques ont été proposés :

- apparition d'activités anormales au sein des nerfs lésés ;
- sensibilisation des nocicepteurs ;
- interaction pathologique entre fibres.

a) Activités ectopiques

Les douleurs spontanées, continues et/ou paroxystiques, pourraient être en partie liées à l'apparition d'activités électriques anormales dans les fibres de petit calibre qui véhiculent la douleur (fibres A δ et C).

De telles activités, dites ectopiques (car non générées au niveau des nocicepteurs), ont été mises en évidence chez l'animal.

Ces décharges ectopiques peuvent naître du tronc nerveux, des corps cellulaires situés dans le ganglion rachidien sensitif ou au niveau des plaques de démyélinisation sur les axones des fibres de gros diamètre.

Elles sont réduites après administration d'anesthésiques locaux et d'antiépileptiques, ce qui pourrait rendre compte, au moins en partie, de l'efficacité de ces molécules sur certaines douleurs neurogènes.

La survenue de telles activités anormales serait due à une « instabilité électrique » de la membrane neuronale liée à une dysrégulation de la synthèse et/ou du fonctionnement des canaux ioniques (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}).

b) Sensibilisation des nocicepteurs

La sensibilisation des nocicepteurs est caractérisée par une diminution du seuil d'activation de ces récepteurs, une augmentation de leurs réponses aux stimulations supraliminaires, ainsi que par l'apparition d'une activité spontanée.

La sensibilisation des nocicepteurs représente un des mécanismes principaux à l'origine des douleurs secondaires à des lésions tissulaires, qu'elles soient inflammatoires ou liées à des stimulations nociceptives répétées chimiques ou thermiques. En revanche, il existe peu d'études suggérant l'intervention d'un tel mécanisme dans les douleurs neurogènes.

Par des arguments indirects, certains auteurs ont proposé que l'hyperalgésie mécanique pourrait impliquer une sensibilisation des nocicepteurs associés aux fibres fines amyéliniques (fibres C).

Selon Ochoa, l'allodynie pourrait également dépendre, chez certains patients, d'une sensibilisation des nocicepteurs périphériques : sensibilisation des nocicepteurs C chez les patients présentant un ABC syndrome (Angry Back-firing C fibers syndrome, syndrome particulier décrit par Ochoa et son équipe et caractérisé par des douleurs continues, une allodynie thermique et mécanique, associées à une vasodilatation et une élévation de la température cutanée dans le territoire douloureux).

c) Interactions pathologiques entre les fibres

Initialement, il a été proposé que l'allodynie pourrait résulter de la présence d'éphapses (c'est-à-dire de connexions artificielles entre les fibres, constituées par des appositions directes sans l'intervention de la gaine de myéline, à l'origine de véritables « courts-circuits » bidirectionnels entre les fibres, observés de longue date chez l'animal après section d'un nerf périphérique), entraînant une activation pathologique des fibres de petit calibre par des fibres de gros calibre. Cependant, leur existence n'a jamais pu être démontrée dans des neuropathies douloureuses chez l'homme.

Récemment, un autre type de couplage électrique entre fibres – myélinisées, mais aussi, quoique plus rarement, amyéliniques – a été observé chez l'animal ayant un névrome expérimental : il semble que l'activité répétitive asynchrone d'un groupe de fibres serait susceptible d'entraîner l'activation autonome de fibres contiguës, activation qui se prolonge au-delà de la décharge initiale.

A la différence des éphapses, ces interactions apparaissent peu de temps après la lésion, ne sont pas tributaires de modifications structurales (simple phénomène d'appositions axonales) et intéressent une plus grande proportion d'afférences.

De tels couplages ont également été observés dans les ganglions rachidiens sensitifs.

Ces phénomènes, lorsqu'ils impliquent simultanément un grand nombre d'afférences, pourraient rendre compte de l'hyperalgésie ou de l'allodynie. Cependant, leur intervention dans les douleurs neuropathiques n'est pas encore établie chez l'homme.

A-2- MECANISMES CENTRAUX

Des modifications fonctionnelles centrales interviennent vraisemblablement dans les douleurs neurogènes. En effet, les mécanismes périphériques ne peuvent rendre compte à eux seuls de l'ensemble des caractéristiques cliniques de ces douleurs (irradiation de la douleur, prolongation au-delà de la durée du stimulus, importance des phénomènes de sommation spatiale et temporelle, par exemple).

Plusieurs arguments expérimentaux plaident, bien que de façon indirecte, en faveur de l'intervention de mécanismes centraux dans les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie.

De nombreuses études indiquent que l'allodynie mécanique est liée à la mise en jeu des fibres périphériques de gros calibre, ce qui implique une altération du traitement des informations non nociceptives normalement véhiculées par ce type de fibres.

Koltzenburg et coll. ont conclu, d'après une étude réalisée chez des patients ayant une neuropathie périphérique, que les modifications centrales responsables de l'allodynie mécanique étaient dépendantes d'une activation pathologique des fibres C.

Les mécanismes centraux impliqués chez l'homme sont encore inconnus. Sur la base d'études expérimentales chez l'animal, 2 grands types de mécanismes centraux sont généralement proposés pour tenter d'expliquer l'hyperalgésie et l'allodynie :

- une hyperexcitabilité des neurones médullaires (sensibilisation centrale), qui résulte, soit de modifications des propriétés électrophysiologiques de ces neurones, soit d'une réduction des contrôles inhibiteurs segmentaires ;

– l'activation pathologique de neurones nociceptifs, qui est liée à des remaniements histologiques dans la corne postérieure de la moelle secondaires à la lésion nerveuse périphérique.

a) **Sensibilisation centrale**

Des données électrophysiologiques chez l'animal ont pu montrer que des lésions nerveuses périphériques étaient capables de modifier certaines propriétés fonctionnelles des neurones médullaires :

– **certains neurones voient leur activité spontanée augmenter** après lésion nerveuse périphérique ;

– **une expansion des champs récepteurs des neurones de la corne dorsale** fait suite à la section d'un nerf périphérique. Ainsi, après section du nerf sciatique, les neurones correspondant au territoire désafférenté, dont le champ récepteur est normalement localisé sur la partie distale de la patte, sont susceptibles d'acquérir de nouveaux champs récepteurs dans une zone cutanée plus proximale (la cuisse). Une telle expansion suggère qu'un plus grand nombre de neurones sont activés par une même stimulation, ce qui pourrait fournir une base neurophysiologique aux phénomènes d'irradiation de la douleur neurogène ;

– **des altérations des systèmes de contrôle segmentaire des messages nociceptifs** pourraient également être à l'origine de la sensibilisation des neurones de la corne dorsale de la moelle. En effet, une réduction du potentiel de racine postérieure, témoignant d'une réduction des inhibitions présynaptiques, a été rapportée après section ou constriction du nerf sciatique. L'inhibition postsynaptique, normalement exercée par les fibres de gros

calibre sur les neurones à convergence, est également réduite après section d'un nerf périphérique.

Depuis ces dernières années, les mécanismes cellulaires et moléculaires susceptibles de conduire à une sensibilisation des neurones de la corne postérieure de la moelle ont fait l'objet de nombreuses investigations (initialement sur des modèles d'hyperalgésie inflammatoire, plus récemment sur des modèles de lésion nerveuse périphérique).

Selon ces travaux, les acides aminés excitateurs (AAE) auraient un rôle essentiel dans le développement des phénomènes de sensibilisation centrale. Les AAE (glutamate, aspartate) sont libérés par les afférences primaires de petit calibre et représentent des neurotransmetteurs excitateurs des neurones médullaires de second ordre qui transmettent les messages nociceptifs vers les centres supérieurs. Leurs effets sont médiés par différents récepteurs présents à la surface de ces neurones, dont 3 sous-types ont été décrits : des récepteurs NMDA et 2 types de récepteurs non-NMDA (récepteurs AMPA et récepteurs dits métabotropiques).

Plusieurs arguments expérimentaux suggèrent que la stimulation des récepteurs NMDA provoque des modifications à long terme de l'excitabilité des neurones de la corne dorsale de la moelle. Ainsi, en condition pathologique, la libération prolongée d'AAE (liée à une activation tonique des fibres C) et leur fixation sur des récepteurs spécifiques NMDA et non-NMDA à la surface de ces neurones entraîneraient une cascade d'événements intracellulaires (entrée de Ca^{2+} , activation des systèmes de second messager, modification des protéines membranaires), responsable de modifications durables de l'excitabilité des neurones de la corne dorsale.

Des mécanismes complémentaires ont également été proposés :

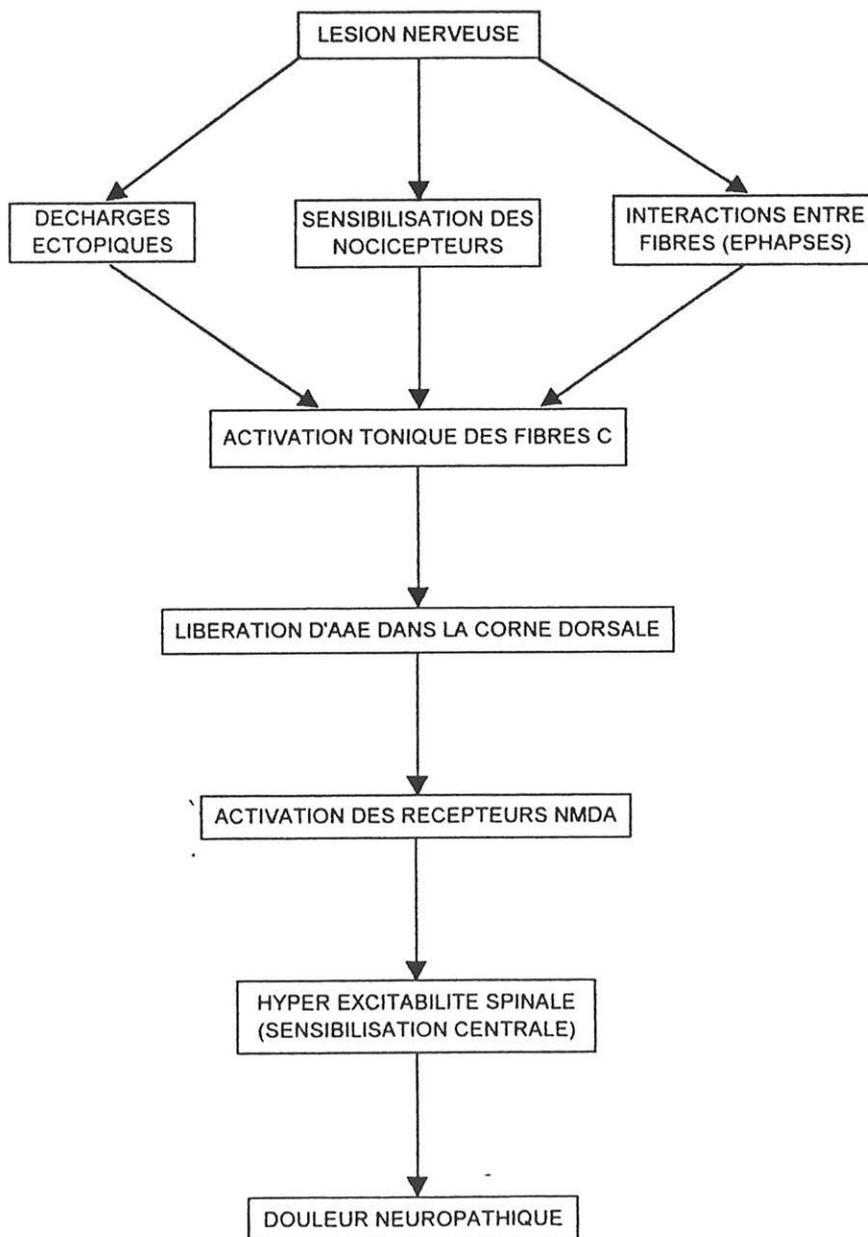
- la dépolarisation lente des neurones déclenchée par la Substance P, libérée de façon concomitante par les fibres C, faciliterait l'activation des récepteurs NMDA ;
- la fixation d'AAE sur les récepteurs métabotropiques, couplés à une protéine G, pourrait également être responsable de modifications fonctionnelles associées à la nociception ;
- certains auteurs ont aussi proposé que la stimulation excessive des récepteurs NMDA, induisant des effets excitotoxiques, pourrait entraîner un dysfonctionnement, voire une destruction, d'interneurones inhibiteurs locaux, et donc une altération des systèmes de contrôles segmentaires responsables d'une hyperexcitabilité des neurones de la corne dorsale (c'est-à-dire une sensibilisation des neurones médullaires).

Se reporter aux 2 schémas suivants qui rendent compte des différents mécanismes susceptibles d'entraîner la sensibilisation des neurones médullaires.

Ces hypothèses ont conduit à étudier chez l'animal les effets des antagonistes des récepteurs NMDA dans des modèles de lésions nerveuses périphériques. Ainsi, l'administration systémique ou intrathécale d'antagonistes des récepteurs NMDA ou non-NMDA est capable de réduire l'hyperalgésie. Enfin, l'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA (kétamine, CCP) a permis d'obtenir des résultats intéressants chez l'homme, ce qui est en faveur de la participation des récepteurs NMDA dans la symptomatologie douloureuse des neuropathies.

**MECANISMES SUSCEPTIBLES DE CONDUIRE A UNE ACTIVATION
TONIQUE DES FIBRES C ET A UNE SENSIBILISATION CENTRALE DANS
LES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES**
(d'après D. BOUHASSIRA, N. ATTAL et M. LANTERI-MINET)

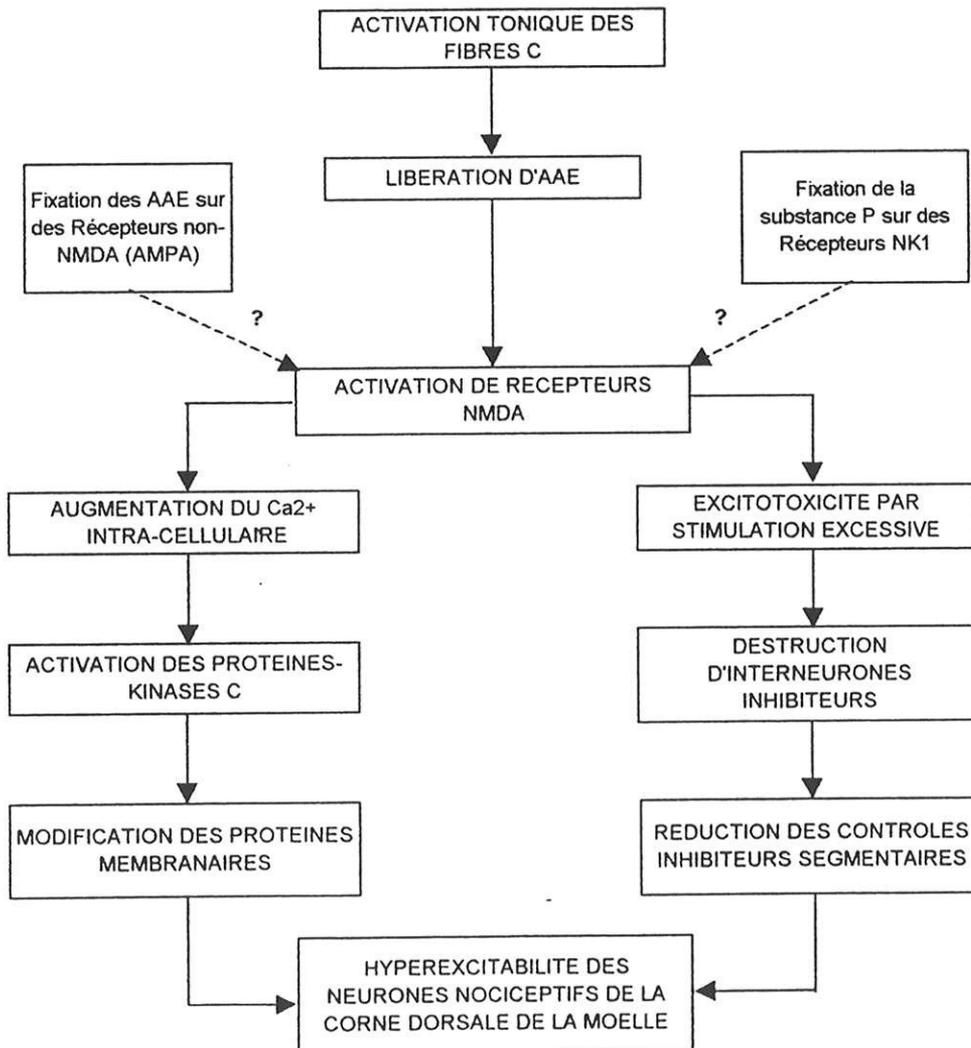
Les mécanismes présentés dans la figure ci-dessous ont été initialement proposés sur la base d'études réalisées sur des modèles d'hyperalgésie inflammatoire chez l'animal. Dans ce cas, la sensibilisation des nocicepteurs périphériques liée au processus inflammatoire peut facilement expliquer l'activation tonique des fibres de petit calibre, responsable d'une libération importante d'AAE dans la corne postérieure de la moelle. Bien qu'elle ait rarement été mise en évidence, la sensibilisation des nocicepteurs pourrait également être impliquée dans les douleurs neuropathiques. D'autres mécanismes, tels que la création de foyers de décharges ectopiques, la formation d'éphapses ou d'autres types d'interactions entre fibres de petit et de gros calibre, sont également susceptibles d'entraîner une activation tonique des fibres de petit calibre et une libération prolongée d'AAE dans la corne postérieure de la moelle.



**HYPOTHESES CONCERNANT LES MECANISMES CELLULAIRES QUI SOUS-
TENDENT LA SENSIBILISATION DES NEURONES DE LA CORNE DORSALE DE
LA MOELLE DANS LES DOULEURS CHRONIQUES
(d'après D. BOUHASSIRA, N. ATTAL et LANTERI-MINET)**

La libération d'AÆ, liée à l'activation des fibres C périphériques, entraîne une dépolarisation de courte durée des neurones de la corne dorsale de la moelle, déclenchée par leur fixation sur des récepteurs non-NMDA (probablement de type AMPA). Dans le cas d'une activation prolongée des fibres C, la dépolarisation devient suffisante pour activer des récepteurs NMDA, par déplacement des ions Mg^{2+} qui physiologiquement bloquent le canal Na^{+}/Ca^{2+} couplé à ces récepteurs. La substance P, libérée de façon concomitante lors de l'activation des fibres C, pourrait également favoriser l'activation des récepteurs NMDA, en se fixant sur des récepteurs NK1. L'activation des récepteurs NMDA entraîne une augmentation du calcium intracellulaire, connue pour provoquer des modifications à long terme de l'excitabilité des neurones, déclenchées notamment par l'activation de protéines-kinases C calcium-dépendantes. Certains effets intracellulaires pourraient s'effectuer par l'intermédiaire de l'oxyde nitrique (NO), car l'augmentation du calcium intracellulaire entraîne une activation de la NO-synthétase. La fixation d'AÆ sur des récepteurs dits métabotropiques, car couplés à une protéine G, pourrait aussi être responsable de modifications fonctionnelles. Dans ce cas, l'augmentation du calcium intracellulaire s'effectue par une mobilisation de son stock intracellulaire, secondaire à l'activation de la voie conduisant à la formation d'inositol triphosphate.

Un autre mécanisme susceptible de conduire à une sensibilisation des neurones médullaires impliqués dans la nociception, pourrait résulter des effets excitotoxiques (pouvant conduire à la mort neuronale) secondaires à la stimulation excessive des récepteurs NMDA. La libération prolongée d'AÆ liée à l'activation tonique des fibres C pourrait être responsable de la destruction d'interneurones inhibiteurs locaux impliqués dans la modulation du transfert des informations nociceptives vers les centres supérieurs.



b) Modifications histologiques

Outre ces modifications fonctionnelles, des modifications morphologiques dans la moelle (phénomène de plasticité) pourraient également être induites par des lésions nerveuses périphériques : il s'agirait notamment d'un profond remaniement de l'organisation topographique des terminaisons des afférences primaires de gros calibre dans la corne postérieure de la moelle.

Ainsi, après section d'un nerf périphérique, certaines afférences de gros calibre, qui véhiculent les informations tactiles non nociceptives et se terminent normalement majoritairement dans les couches profondes de la corne dorsale de la moelle (III et IV), envoient des ramifications vers les couches superficielles (couche II). Cette réorganisation pourrait fournir un substrat anatomique à l'allodynie : ces ramifications vers les couches superficielles établiraient des contacts synaptiques fonctionnels avec les neurones nociceptifs localisés dans cette couche II ; ces neurones, normalement activés par des stimulations intenses, pourraient alors être également activés par des stimulations tactiles de faible intensité.

Au total, bien qu'encore spéculatifs, les modèles physiopathologiques actuellement proposés ont le mérite de fournir de nouvelles cibles potentielles pour le développement d'agents pharmacologiques qui permettront peut-être d'élargir les possibilités thérapeutiques.

Se reporter à l'annexe 2 qui propose un schéma représentant les différentes hypothèses physiopathologiques des douleurs neurogènes.

III-B- PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS CENTRALES.

La physiopathologie des douleurs centrales est quasiment inconnue, en raison notamment de l'absence de modèle animal.

L'hypothèse d'une hyperactivité sympathique a été évoquée devant l'existence de troubles vasomoteurs dans les douleurs centrales en clinique, mais abandonnée compte tenu de l'inefficacité des sympathectomies et des traitements sympatholytiques dans ces cas.

On a également émis l'hypothèse d'une perte d'inhibition segmentaire qui est normalement exercée par le système lemniscal sur le système spinothalamocortical. Mais différentes études (études cliniques de Boivie et coll., études de Schott et coll.) ont permis de montrer que l'inhibition des voies lemniscales est rare en cas de douleur centrale sous-thalamique et présente dans plus de 3 / 4 des cas de lésions thalamiques.

Des études par stimulation électrique du système nerveux central chez l'homme ont été réalisées :

– Les observations des neurochirurgiens lors de stimulations de différentes régions cérébrales effectuées dans un but thérapeutique, ont permis de penser qu'il pourrait exister une hyperactivité neuronale, dite hypersensibilité de dénervation, au niveau supra-spinal (au niveau du tronc cérébral ou du cerveau).

La stimulation de certaines régions cérébrales (différentes zone du thalamus dont le complexe ventrobasal, et surtout les noyaux du thalamus médian ou du tronc cérébral, principalement le tegmentum mésencéphalique) peut entraîner une sensation de douleur comparable à celle perçue spontanément par les patients, voire une exacerbation de la

douleur originelle selon certains neurochirurgiens. Et dans ce cas, la lésion stéréotaxique de ces zones « efficaces » a été bénéfique.

Par contre, la stimulation de ces zones chez des patients douloureux avec une douleur par excès de nociception, a été inefficace.

– Tasker a étudié les effets, en particulier les effets sensitifs, des stimulations du système nerveux central, notamment du thalamus, chez l'homme.

– A partir de ces études, on a pu penser que le système thalamique (surtout ventral) et le cortex pariétal, lorsqu'ils sont désafférentés, pouvait produire une douleur très proche de la douleur centrale obtenue après stimulation. Une hyperactivité de ces structures pourrait également expliquer les différents tableaux observés.

Les mécanismes intimes de cette hyperactivité neuronale supraspinale sont inconnus. A partir d'études expérimentales (après rhizotomie, recueil d'activités anormales au niveau des noyaux des colonnes dorsales et du complexe ventrobasal du thalamus, et observation de modifications du contrôle inhibiteur exercé par le cortex), l'existence de « multiples foyers » d'hyperactivité (peut-être de causes multiples) chez un même malade est suspectée.

Cette hyperactivité neuronale supraspinale permet de comprendre le soulagement obtenu par la stimulation des colonnes dorsales. Expérimentalement, cette stimulation déprime les activités neuronales recueillies au niveau du thalamus médian, comme les réponses des neurones de la corne dorsale de la moelle.

Et ceci permet également de comprendre l'action antalgique des barbituriques (effet dépresseur au niveau spinal et supraspinal de ces médicaments).

Une hyperactivité thalamique a été mise en évidence sur des enregistrements intracérébraux effectués lors d'intervention neurochirurgicale chez des malades atteints de douleur centrale par lésions médullaires, bulbaires ou thalamiques.

Des cellules à activité épileptiforme (bursting-cells) ont été observées (anomalie la plus fréquemment retrouvée). Tasker a retrouvé ce type de cellules dans tout le thalamus et aussi dans la substance grise périventriculaire. Et également en cas de désafférentation sans douleur.

Les anti-épileptiques réduisent cette hyperactivité, le cortex sensori-moteur la facilite.

Après désafférentation périphérique et centrale, on a observé une réorganisation de la somatotopie du complexe ventrobasal.

Des études métaboliques par scintigraphie cérébrale monophotonique (SPECT) ont été effectuées par différentes équipes (Cesaro et coll., Lee et coll., Canavero et coll., Hirato et coll.) et ont montré un hypométabolisme thalamique, une conservation du métabolisme cortical en cas de lésions thalamiques et une hypoperfusion corticale en cas de lésions thalamiques.

Les modèles animaux de douleur centrale sont rares (pour la plupart, induction de lésions focales au niveau du noyau gracile ou des noyaux thalamiques). Ces travaux ont mis en évidence le rôle de la neuroplasticité centrale (modification des champs récepteurs) après lésion du système nerveux central, de façon assez similaire à celle observée après lésion périphérique. La désafférentation centrale serait donc capable de provoquer des réarrangements synaptiques et fonctionnels.

Hao et coll. ont développé un modèle de lésions médullaires par ischémie, et ont alors observé une hypersensibilité des neurones convergents médullaires aux stimulations véhiculées par les afférences myélinisées ; celle-ci correspondait cliniquement au phénomène d'allodynie observé chez les rats. Les acides aminés excitateurs ont un rôle dans la constitution de ces lésions ischémiques médullaires, mais leur rôle direct dans cette hypersensibilité n'est pas établi. L'étude des conséquences supra-spinales de telles lésions serait intéressante.

Au vu de ces différentes études, il est probable que les mécanismes en cause sont variables, selon le siège et l'étendue de la lésion.

Cesaro a proposé une hypothèse sur la physiopathologie des douleurs centrales, à partir de travaux chez l'animal et de son étude en SPECT : le noyau reticularis pourrait être le relais principal des effets inhibiteurs du complexe ventrobasal, mais aussi le cortex et le striatum, sur les noyaux intralaminaires du thalamus.

Cette hypothèse fait de la douleur thalamique ou pseudo-thalamique la conséquence d'une hyperactivité par perte d'inhibition du thalamus médian intralaminaire, liée à la lésion ou à l'inhibition par désafférentation du noyau reticularis.

QUATRIEME PARTIE : LES SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES EN RAPPORT AVEC LES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX

I - DOULEURS IATROGENES AU COURS DE LA MALADIE CANCEREUSE

Comme nous l'avons vu précédemment, les causes de douleurs chez un patient cancéreux sont multiples : les douleurs dues à la tumeur elle-même, les douleurs provoquées par les traitements anticancéreux et les douleurs sans rapport ni avec le cancer ni avec ses traitements.

Parmi les douleurs iatrogènes survenant au cours de la maladie cancéreuse, on distingue celles dues à un excès de nociception et celles dues à des mécanismes neurogènes. On distingue également les syndromes douloureux aigus ou subaigus et les syndromes douloureux chroniques, provoqués par les différents traitements anticancéreux. (Voir le tableau 1).

Une douleur aiguë iatrogène chez un patient cancéreux est généralement due à un geste diagnostique ou thérapeutique. Prévenir ce type de douleur est souhaitable, en ayant recours à des techniques anesthésiques et/ou analgésique. En effet, certaines de ces douleurs aiguës répétées, par la mémorisation centrale qu'elles créent, peuvent devenir chroniques.

Dans certains cas, des douleurs aiguës ou subaiguës induites par un traitement peuvent devenir chroniques, comme une neuropathie périphérique induite par une chimiothérapie, une entérite ou une plexopathie faisant suite à une irradiation (20).

TABLEAU 1 : SYNDROMES DOULOUREUX IATROGENES CHEZ UN PATIENT CANCEREUX (17, 20, 30, 52)

① SYNDROMES DOULOUREUX AIGUS ET SUBAIGUS LIES A DIFFERENTS TRAITEMENTS :

⇒ **Syndromes nociceptifs iatrogènes aigus et subaigus :**

- Douleur aiguë post-opératoire
- Cathéter pleural intercostal
- Pleurodèse chimique
- Alcoolisation pleurale
- Cathétérisation biliaire, dilatation biliaire
- Néphrostomie percutanée
- Dilatation œsophagienne avec endoprothèse
- Syndromes aigus postchimiothérapie :
 - Modalités particulières de chimiothérapie : chimioembolisation tumorale (surtout de lésions hépatiques), perfusion de l'artère hépatique, chimiothérapie intrapéritonéale, chimiothérapie hyperthermique d'un membre, perfusion mésentérique d'une chimiothérapie, réaction méningée aiguë suite à l'administration intrathécale de Méthotrexate, pleurodèse.
 - Chimiothérapies systémiques : mucites, pseudo-rumatisme stéroïdien, crampes et myalgies, extravasation de produit, injection intramusculaires multiples, douleurs localisées aux mâchoires, à l'abdomen et aux membres après administration d'agents neurotoxiques (Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine, Paclitaxel), douleur osseuse diffuse liée à l'Acide Transrétinoïque ou à l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique G-CSF, céphalée due à l'Acide Transrétinoïque.
- Syndromes post-hormonothérapie : poussée douloureuse due à la libération de LH-RH dans le cancer de la prostate, poussée douloureuse d'origine hormonale dans le cancer du sein.
- Greffe de moelle osseuse : maladie de l'hôte contre le greffon.
- Syndromes post-radiothérapie : douleur de position, mucite œsopharyngienne, œsophagite, entérite ou proctite post-radiothérapique aiguë.
- Douleur aiguë liée à différentes ponctions, biopsies, veinoponctions et douleur de position, lors de gestes diagnostiques ou thérapeutiques.
- Céphalées
- Syndromes occlusifs

⇒ **Syndromes neurogènes iatrogènes aigus et subaigus :**

- Douleur postopératoire consécutive à une lésion nerveuse
- Signe de Lhermitte après une irradiation médullaire
- Plexopathie brachiale précoce post-radiothérapique
- Polyneuropathie post-chimiothérapie
- Infection zostérienne

@ SYNDROMES DOULOUREUX CHRONIQUES DUS AUX TRAITEMENTS :

⇒ Syndromes nociceptifs iatrogènes chroniques :

- Syndrome douloureux postopératoire (secondaire à un problème de cicatrisation, épaule gelée).
- Syndrome douloureux post-radiothérapique : entérite et proctite chroniques post-radiothérapiques, dermatite et fibrose musculaire post-radiothérapique, ostéoradionécrose.
- Syndrome douloureux post-chimiothérapique : complications de la corticothérapie associée (nécrose osseuse aseptique de la tête du fémur ou de l'humérus, fractures pathologiques par ostéoporose, pseudo-rhumatisme stéroïde).
- Myalgies, céphalées.

⇒ Syndromes neurogènes iatrogènes chroniques :

- Post-chirurgicaux : post-mastectomie, post-curage axillaire, post-curage inguinal, post-thoracotomie, post-cervicotomie et laryngopharyngectomie, post-néphrectomie, post-amputation d'un membre, post-amputation rectale, douleur de moignon. Et après des interventions neurochirurgicales à visée antalgique (douleurs centrales).
- Post-radiothérapiques : plexopathie brachiale et lombosacrée (par fibrose plexique post-radiothérapique), myélopathie radique, tumeurs neurogéniques radio-induites (tumeurs post-radiothérapiques des nerfs périphériques).
- Post-chimiothérapiques : polyneuropathies périphériques sensitivomotrices (essentiellement avec les Vinca-alcaloïdes, le Cisplatine et le Paclitaxel).
- Douleurs post-zostériennes.

II - DOULEURS NEUROGENES DE LA MALADIE CANCEREUSE (2, 7, 9, 20, 30, 49, 58)

On rappelle qu'au cours de la maladie cancéreuse, douleurs par excès de stimulation nociceptive et douleurs neurogènes peuvent survenir simultanément ou successivement, dans le même territoire ou dans des territoires différents.

Ce qui souligne bien l'importance d'une évaluation soignée de la douleur, afin de pouvoir adapter au mieux le traitement antalgique. Interrogatoire et examen clinique permettent de retrouver l'origine neurogène de la douleur.

Des travaux récents (1994) réalisés au MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ont montré que la douleur était un des motifs les plus fréquents de consultation en neurologie (20) :

- dans une série de 581 malades vus en neurologie, les 3 symptômes les plus fréquents étaient les dorsalgies (18,2%), les altérations de l'état mental (17,1%) et les céphalées (15,4%) ;
- et l'analyse d'une série de consultation pour douleur à la consultation de la douleur du MSKCC a montré que le diagnostic de la douleur avait permis de mettre en évidence de nouvelles lésions dans 64% des cas et avait entraîné un traitement oncologique palliatif (radiothérapie) dans environ 20% des cas. 50% de ces nouveaux diagnostics étaient des atteintes neurologiques.

Ces travaux montrent bien l'importance d'un examen neurologique soigné dans l'évaluation de la douleur chez un patient cancéreux.

Les douleurs neurogènes au cours de la maladie cancéreuse sont dues à une atteinte des voies nerveuses périphériques ou centrales, pouvant correspondre à plusieurs types de lésions :

- douleurs par infiltration des structures nerveuses par le processus tumoral, et dans ces cas, le mécanisme physiopathologique de la douleur est souvent mixte (excès de nociception et neurogène) ;
- douleurs séquellaires liées aux traitements : neuropathie post-chimiothérapie, douleur post-chirurgicale, atteinte neurologique périphérique ou centrale post-radique.

Le plus souvent, la douleur neurogène chez les patients cancéreux est en rapport avec des lésions de nerfs périphériques, provoquées soit par la tumeur soit par des traitements (20).

Les mécanismes de la douleur neurogène du cancer ont fait l'objet de nombreuses discussions, ce qui a entraîné des répercussions thérapeutiques ; on peut les résumer ainsi (20) :

- d'après certains auteurs (Arner S., Arner B., Meyerson B.A.), la douleur neurogène répondrait de façon variable aux morphiniques. Selon des données récentes, la douleur neurogène peut être sensible à l'analgésie morphinique (Rowbotham M.C., Reisner L., Fields H.L.), mais l'administration d'une dose unique d'un morphinique aurait un effet moindre sur une douleur neurogène due au cancer car son intensité est supérieure à celle d'une douleur d'une autre nature (Cherny N.I., Thaler H.T., Friedlander-Klar H., Lapin J., Foley K.M., Houde R., Portenoy R.K.) ;

- les analgésiques adjuvants pourraient avoir un rôle important dans leur traitement et l'efficacité antalgique des antidépresseurs tricycliques a été démontrée dans de nombreux articles (Tanelian D.L., Cousins M.J., Max M.B.) ;
- les blocs sympathiques pourraient également avoir un rôle, en particulier en cas de douleurs entretenues par le système sympathique (Schott G.D.). Cependant, des travaux récents ont montré la part du dysfonctionnement de la fibre afférente C dans les modifications sympathiques de la douleur neurogène (Ochoa J.L., Verduyo R.J., Campero M.) ;
- les blocs neurolytiques sur les voies de la douleur ne peuvent apporter qu'un bénéfice limité dans certaines douleurs neurogènes, lorsque des mécanismes centraux sont impliqués (Bagley F.H., Walsh J.W., Cady B., Jasker R.).

Les douleurs neurogènes en rapport avec le cancer peuvent être plus ou moins intenses, allant de la simple gêne au syndrome douloureux majeur, rebelle à tous traitements antalgiques (ce qui est le cas des localisations vertébro-épidurales et des infiltrations de la base du crâne).

Le tableau 2 résume les différentes étiologies de douleurs neurogènes chez les patients cancéreux.

TABLEAU 2: SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES CHEZ LES PATIENTS CANCEREUX (17, 20, 30, 52, 58)

① SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES AIGUS OU SUBAIGUS :

⇒ Par envahissement tumoral :

- brefs accès de douleur neuropathique chronique (élancements paroxystiques ou décharges brèves)
- radiculopathie aiguë par tassement vertébral

⇒ Par séquelles de traitement :

- douleur postopératoire consécutive à une lésion nerveuse
- signe de Lhermitte après irradiation médullaire
- plexopathie brachiale précoce post-radiothérapique
- polynévrite post-chimiothérapique

⇒ Par infection zostérienne.

② SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES CHRONIQUES :

⇒ Par envahissement tumoral (compression ou infiltration tumorale des tissus nerveux) :

- syndrome des nerfs périphériques (mononeuropathies) : tumeur paraspinale, tumeur de la paroi thoracique, tumeur rétropéritonéale
- radiculopathies, dues à une lésion vertébrale ou à une atteinte méningée
- polyneuropathies douloureuses : soit paranéoplasiques (dont la neuropathie paranéoplasique sensitive de Denny-Brown), soit autres en particulier celle liée au myélome
- plexopathies : brachiale, lombosacrée, cervicale
- lésions des nerfs crâniens (trijumeau, facial, glossopharyngien)
- envahissement du système nerveux sympathique
- atteinte du système nerveux central : compression médullaire (notamment par envahissement péri-dural à partir d'une métastase osseuse vertébrale), métastases cérébrales, tumeurs thalamiques, tumeurs pariétales, tumeurs intramédullaires, méningites carcinomateuses

⇒ Par séquelles de traitement :

- après une chirurgie : post-thoracotomie, post-mastectomie, post-curage axillaire, post-curage inguinal, post-cervicotomie et post-laryngopharyngectomie, post-néphrectomie, post-amputation d'un membre (douleurs du membre fantôme et douleurs du moignon), post-amputation rectale. Et également douleurs centrales essentiellement dues à des interventions neurochirurgicales réalisées dans un but antalgique (post-cordotomie latérale, après lésions du tractus de Lissauer et après myélotomie commissurale, après Drezotomie).
- après un traitement radiothérapique : plexites post-radicales brachiale ou lombosacrée (par fibrose plexique post-radiothérapique), myélopathie radique, tumeurs des nerfs périphériques radio-induites.
- après un traitement chimiothérapique : neuropathies périphériques sensitivomotrices induites par certains agents anticancéreux, notamment le cisplatine, les alcoïdes de la pervenche et les taxanes.

⇒ Douleurs post-zostériennes.

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de syndromes douloureux neurogènes au cours des cancers (2) :

- une compression nerveuse, une infiltration des structures nerveuses par des tissus néoplasiques, des localisations métastatiques ;
- des neuropathies paranéoplasiques, qui ne relèvent pas de ces mécanismes et qui peuvent précéder de plusieurs mois ou années la découverte de la tumeur ;
- les neuropathies induites par les traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie et/ou chirurgie) ;
- les neuropathies carencielles dues à la dénutrition qui est fréquemment présente chez les patients cancéreux.

Les douleurs neurogènes du cancer peuvent survenir à n'importe quel stade évolutif de la maladie. On peut donc proposer 3 stades de douleurs neurogènes au cours de la maladie cancéreuse (30, 49) :

- les douleurs contemporaines du traitement : ce sont les neuropathies périphériques douloureuses induites par la toxicité directe de la chimiothérapie (Vincristine, Cisplatine, Paclitaxel), qui disparaissent la plupart du temps à l'arrêt du médicament toxique ;
- les douleurs succédant au traitement, qui comprennent : les séquelles chirurgicales, les séquelles radiques, les rechutes et métastases.

- Parmi les séquelles chirurgicales, citons les douleurs après mastectomie ou après thoracotomie, qui sont liées à des lésions partielles ou totales de petits filets nerveux, et les douleurs après amputation d'un membre (mais qui ne surviennent pas chez tous les amputés).

- Les séquelles radiques dépendent de la technique et de la dose d'irradiation, mais également de la sensibilité individuelle du patient aux rayons. Et elles sont favorisées

par une chirurgie première. Elles sont dues à une atteinte nerveuse périphérique, plexique ou centrale. Elles sont responsables de douleurs neurogènes d'aggravation progressive avec apparition de troubles fonctionnels et d'un syndrome algodystrophique. Les plus fréquentes sont la plexite brachiale post-radique et la plexite lombosacrée post-radique, induites par l'irradiation réalisée pour un cancer du sein ou un cancer génitopelvien. Le plus souvent, ces séquelles sont mixtes, radiochirurgicales.

- Les rechutes et métastases peuvent survenir chez des patients suivis pour des séquelles douloureuses ; un changement de tonalité, d'intensité et d'irradiation de cette douleur ainsi qu'un échappement aux traitements antalgiques jusqu'alors efficaces doivent faire suspecter une récurrence. Les métastases osseuses sont les plus fréquentes et peuvent se révéler par des atteintes nerveuses (compression périphérique, compression plexique brachiale, cervicale ou lombosacrée, compression médullaire). Les envahissements tumoraux de nerfs périphériques et de plexus (brachial, cervical, lombosacré) s'expriment par des douleurs mixtes, nociceptives et neurogènes. Compression médullaire, méningites métastatiques, métastases cérébrales sont à l'origine d'atteintes neurologiques centrales ;
- le stade terminal, le plus souvent douloureux, qui associe des douleurs de mécanismes, d'origine et de localisation différentes.

Nous allons étudier successivement différents syndromes douloureux neurogènes survenant au cours de la maladie cancéreuse et induits :

- par un traitement chimiothérapeutique neurotoxique,
- par la radiothérapie,
- par différentes interventions chirurgicales.

III - SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES INDUITS PAR UNE CHIMIOETHERAPIE

Le dysfonctionnement neurologique chez des patients cancéreux recevant une chimiothérapie peut être lié au traitement, à un effet direct ou indirect de la maladie tumorale, à une complication d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale antérieure, ou bien constitue un simple événement intercurrent sans rapport ni avec la maladie cancéreuse ni avec son traitement (26).

La chimiothérapie peut avoir un effet toxique direct sur le système nerveux périphérique ou central, ou bien un effet neurologique indirect par une infection ou une hémorragie intracrânienne (en rapport avec une myélosuppression ou une coagulopathie secondaire au traitement chimiothérapique), ou encore un effet psychologique (26).

Faire la distinction entre les complications neurologiques imputables à la chimiothérapie et les complications neurologiques (métastatiques ou non) dues à la maladie cancéreuse s'avère quelquefois difficile. Deux éléments cliniques peuvent aider, mais de façon inconstante, à ce diagnostic différentiel : d'une part, le délai d'apparition des symptômes par rapport au début du traitement et, d'autre part, la notion de régression de cette symptomatologie à l'arrêt de l'agent neurotoxique (26, 52).

La neurotoxicité de certains agents antinéoplasiques est connue depuis longtemps ; ce qui justifie sa recherche expérimentale lors des études précliniques.

Pendant longtemps, la toxicité neurologique périphérique de la chimiothérapie a été considérée comme plus subjective qu'objective et invalidante, et était par conséquent moins étudiée que la toxicité neurologique centrale (25).

D'un point de vue clinique, deux types d'effets toxiques neurologiques des médicaments anticancéreux sont observés (19, 33, 49) :

- les toxicités immédiates : elles surviennent immédiatement après l'administration de l'agent anticancéreux en cause et persistent jusqu'à quelques jours. Ces manifestations neurologiques toxiques aiguës sont en général réversibles. Ainsi, les alcaloïdes de la pervenche peuvent être responsables d'accidents neurologiques périphériques à type de polynévrites (et de syndromes subocclusifs), alors que les dérivés du platine sont essentiellement responsables de neurotoxicité cumulative ;
- les toxicités chroniques : elles apparaissent après plusieurs administrations d'un même médicament et peuvent avoir des effets extrêmement retardés. Ces symptômes neurologiques peuvent subsister longtemps après l'arrêt du traitement en cause, allant de plusieurs mois à plusieurs années. Par définition, les manifestations neurologiques toxiques chroniques surviennent après l'administration répétée d'un ou plusieurs agents antinéoplasiques et il est souvent difficile d'imputer un agent particulier lorsque des associations de différents médicaments neurotoxiques ont été réalisées. Le plus souvent, mais inconstamment, le risque de survenue de ces effets neurotoxiques est corrélé avec la dose cumulative administrée. Et, malheureusement, la réversibilité de ces manifestations est inconstante : les signes neurologiques et la douleur peuvent s'atténuer progressivement sur plusieurs mois ou même années, mais, dans certains cas, des séquelles douloureuses persistent et l'atteinte neurologique est définitive. Généralement, cette toxicité est chronique et cumulative.

Les douleurs neurogènes sont la manifestation principale de cette toxicité neurologique induite par différents médicaments anticancéreux. Elles peuvent entraîner ou être associées à une atteinte motrice. Elles restent difficiles à traiter : il n'existe pas de

traitement « curatif » et aucun traitement symptomatique n'est réellement et totalement efficace. La prévention apparaît donc essentielle, quand cela est possible, et la survenue de telles douleurs doit être prise en compte de façon systématique (25, 33).

Une neurotoxicité sévère peut exiger un arrêt de la chimiothérapie en cause, et peut ainsi limiter l'utilisation d'un agent potentiellement neurotoxique. Une aggravation de la neuropathie au cours des cures successives peut conduire à remettre en cause le type de chimiothérapie utilisée (26, 33, 49).

Une toxicité réversible sur le système nerveux périphérique peut être acceptable si elle n'est pas sévère. En revanche, une toxicité sur le système nerveux central exige habituellement un arrêt du traitement ou une modification des doses si cette neurotoxicité est réversible, et toujours un arrêt du traitement si elle est irréversible (26).

Une neurotoxicité indirecte par insuffisance organique (insuffisance rénale ou insuffisance hépatique induite par les médicaments anticancéreux) peut être réversible, mais elle peut être irréversible comme dans le cas d'une hémorragie intracérébrale par thrombopénie due à des agents anticancéreux (26).

Les patients atteints de pathologies associées comportant une neuropathie et traités par ce type de chimiothérapie ont un risque de neurotoxicité accru (25).

Les associations de différents agents anticancéreux neurotoxiques, que ce soit simultanément ou séquentiellement, peuvent aggraver la neurotoxicité par effet additif ou synergique (25, 26).

L'association chimiothérapie et radiothérapie ou l'association chimiothérapie et immunothérapie peuvent également aggraver la neurotoxicité (26).

De nouvelles méthodes d'administration de la chimiothérapie (en particulier injection intrathécale) peuvent être à l'origine d'une aggravation de la neurotoxicité (26).

Les traitements par de hautes doses d'agents chimiothérapeutiques, avec soutien hématologique par injection de facteurs de croissance hématopoïétique (ou greffe de moelle osseuse), sont maintenant possibles et peuvent être responsables d'une accentuation de la neurotoxicité (26).

Un grading a été établi par l'OMS afin de coder l'intensité des différents effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse. Les grades, de 0 à 4, d'une intensité croissante, pour évaluer la toxicité neurologique périphérique et la douleur pouvant être induite, sont (33) :

– Pour la toxicité neurologique périphérique : grade 0 : absence ; grade 1 : paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéotendineux ; grade 2 : paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée ; grade 3 : paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force musculaire ; grade 4 : paralysie.

– Pour la douleur par neurotoxicité : grade 0 : absence ; grade 1 : douleur légère ; grade 2 : douleur modérée ; grade 3 : douleur sévère ; grade 4 : douleur intolérable.

Mais cette échelle de gradation des effets secondaires indésirables, qui privilégie les conséquences motrices, semble inadaptée pour l'évaluation de la neurotoxicité de la chimiothérapie (25).

De nombreuses classes de médicaments anticancéreux sont responsables de neuropathies périphériques, dont l'intensité et les signes cliniques sont variables (paresthésies, diminution ou abolition des réflexes ostéotendineux, déficit sensitif, voire déficit moteur) (33).

Mais 3 familles de médicaments anticancéreux sont principalement à l'origine d'une neurotoxicité périphérique (entraînant la survenue de polyneuropathies douloureuses) (19, 25, 33) :

- les organoplatines (agents dérivés du platine), en particulier le Cisplatine et l'Oxaliplatine, le Carboplatine ayant une toxicité neurologique bien moindre ;
- les vinca-alcaloïdes (alcaloïdes de la pervenche) comprenant la Vincristine, la Vinblastine, la Vinorelbine et la Vindésine ;
- les taxanes, (le Paclitaxel et le Docétaxel).

Typiquement, ces polyneuropathies douloureuses induites par chimiothérapie anticancéreuse (20, 49) :

- dépendent des doses, de la durée d'administration et des doses cumulatives ;
- sont des douleurs neurogènes, qui vont être traitées selon la prédominance ou l'association des caractères allodyniques et/ou fulgurants ;
- sont caractérisées par une atteinte distale avec une distribution en chaussettes et/ou en gants de symptômes sensoriels négatifs (hypoesthésie) et de symptômes sensoriels positifs (dysesthésies brûlantes, allodynie, hyperalgésie).

Les neuropathies périphériques induites par la Vincristine et le Paclitaxel sont typiquement douloureuses, alors que celles dues au Cisplatine sont rarement douloureuses (20, 49).

III-1- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES VINCA-ALCALOÏDES

La toxicité neurologique induite par les vinca-alcaloïdes se traduit par des polyneuropathies douloureuses des membres inférieurs, mais également par des troubles digestifs par parésie intestinale (constipation, voire iléus paralytique).

Les effets neurotoxiques sont liés pour une part à la dose administrée à chaque cure et, pour une autre part, à la dose cumulative.

Cette neurotoxicité peut être rapidement majorée en cas de troubles fonctionnels hépatiques (et donc de réduction de la clairance).

Par ailleurs, il existe des sensibilités individuelles à cette toxicité neurologique ; elle est donc variable d'un patient à l'autre.

Ces polyneuropathies sont sensitivomotrices (les troubles moteurs étant aussi importants que les troubles sensitifs) et sont typiquement douloureuses. Et qualitativement, cette toxicité neurologique périphérique est semblable pour les différents produits vinca-alcaloïdes, caractérisée par : une hyporéflexie tendineuse et des paresthésies distales et, secondairement, par une hypoesthésie distale superficielle et profonde (19, 20, 25, 52).

C'est le mécanisme d'action des différents agents vinca-alcaloïdes qui est directement en cause dans cette toxicité neurologique. En effet, ces agents se lient à la tubuline dimérique et inhibent sa polymérisation. De plus, ils inhibent la liaison aux protéines associées des microtubules et ainsi la formation des microtubules.

Les tests réalisés in vitro de la polymérisation de la tubuline permettent de prédire la neurotoxicité. Ainsi, expérimentalement, les différents médicaments appartenant aux vinca-alcaloïdes peuvent être classés par ordre décroissant de neurotoxicité : Vincristine, Vindésine, Vinorelbine, Vinblastine.

In vivo, les mêmes données sont retrouvées, et la dose maximale non neurotoxique unitaire est de : 2 mg/m² pour la Vincristine, 4 à 8 mg/m² pour la Vindésine et 40 à 50 mg/m² pour la Vinorelbine (25).

- Neurotoxicité de la Vincristine (24, 26, 32, 52) :

La toxicité neurologique de la Vincristine est dose-dépendante et cumulative (elle se développe et s'aggrave avec l'augmentation des doses), mais avec de grandes variations d'un patient à un autre selon sa susceptibilité individuelle au produit.

Elle est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Une neuropathie périphérique sensitivomotrice est presque universelle. Elle se caractérise par une diminution des réflexes ostéotendineux pouvant aller jusqu'à l'abolition, une diminution de la sensibilité distale et symétrique, tactile et thermique plus que vibratoire et proprioceptive, une faiblesse musculaire, un pied tombant et une amyotrophie. Les troubles moteurs sont aussi importants que les troubles sensitifs et intéressent essentiellement les muscles extenseurs des doigts et du poignet et les groupes musculaires distaux des membres inférieurs.

Une neuropathie végétative avec constipation est également habituelle (30% des patients), et un iléus paralytique, une rétention d'urines, une impotence, une hypotension artérielle orthostatique peuvent survenir.

La douleur de cette polyneuropathie sensitivomotrice est symétrique, siégeant au niveau des extrémités des membres (mains et pieds). Elle est ressentie comme des brûlures intenses et les paresthésies sont fréquentes (46 à 57% des cas). A l'examen clinique, on retrouve une allodynie et une hyperesthésie.

Les patients atteints d'une neuropathie (diabétique, familiale, compressive, carencielle) ont un risque d'aggravation de la neuropathie induite par la Vincristine et le risque d'apparition d'une neuropathie sévère est accru.

Cette neuropathie périphérique est attribuée à l'inhibition du transport axonal rapide des nerfs périphériques par les effets de la Vincristine sur les microtubules axonaux.

L'acide glutamique par voie orale peut réduire quelque peu la neuropathie périphérique induite par la Vincristine, mais son rôle reste encore à déterminer et ses mécanismes d'action sont inconnus.

- Neurotoxicité de la Vinblastine (24, 32) :

La neurotoxicité de la Vinblastine est dose-dépendante et cumulative. Elle est croisée avec celle des autres vinca-alcaloïdes.

Elle est responsable de myalgies, de paresthésies, mais également de constipation et d'iléus paralytique.

La toxicité neurologique apparaît à forte dose et se traduit par une abolition des réflexes ostéotendineux et une polyneuropathie (mais aussi des céphalées et convulsions).

- Neurotoxicité de la Vinorelbine (24, 32) :

La Vinorelbine peut être responsable d'une polyneuropathie et d'abolition des réflexes tendineux, mais elle est principalement responsable d'une parésie intestinale.

-Neurotoxicité de la Vindésine (24, 32) :

La toxicité neurologique de la Vindésine est dose-dépendante et cumulative.

Elle est à l'origine d'une polyneuropathie sensitivomotrice, mais aussi d'une constipation (retrouvée dans 15% des cas), voire d'un iléus paralytique.

Il est important de surveiller la survenue ou l'aggravation des paresthésies des extrémités, surtout en cas d'association au Cisplatine.

Afin de prévenir cette neurotoxicité, la dose de Vindésine par injection doit être inférieure à 6 mg. En cas de survenue d'une polyneuropathie au cours du traitement, on doit diminuer les doses prescrites.

III-2- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES ORGANOPLATINES

- Neurotoxicité du Cisplatine (19, 24, 25, 26, 32, 41, 52) :

La toxicité neurologique du Cisplatine est importante, habituelle et dose-dépendante, comprenant la toxicité neurologique sur le nerf auditif (ototoxicité) et la toxicité sur le système nerveux périphérique. La neurotoxicité de ce produit est le problème le plus important, limitant la dose administrée, depuis que les effets secondaires rénaux et gastro-intestinaux sont prévenus efficacement. Elle peut être responsable d'un handicap permanent et sévère.

Sa neurotoxicité est essentiellement périphérique. Et cette toxicité sur le système nerveux périphérique se traduit par une polyneuropathie sensitivomotrice, mais surtout sensitive car les troubles moteurs sont peu importants.

La neuropathie périphérique est distale et symétrique, prédominant sur les grosses fibres sensibles, avec paresthésies, diminution ou abolition de la sensibilité vibratoire et proprioceptive, relative conservation de la sensibilité tactile et thermique, diminution des réflexes tendineux ; allodynie et hyperesthésie sont retrouvées. Puis, avec davantage de traitement, il y a une progression proximale des troubles et des signes déficitaires de la sensibilité tactile et douloureuse apparaissent.

Et, à des doses unitaires ou cumulatives plus élevées (supérieures à 500 mg/m²), des troubles de l'équilibre, des troubles de la préhension fine, puis des troubles de la marche sont associés.

La force musculaire, la nociception et la perception thermique sont généralement épargnées.

Un signe de Lhermitte, une faiblesse légère et une neuropathie avec signes végétatifs peuvent également se produire, bien que moins fréquemment.

Le début des signes neurologiques survient généralement au cours du traitement par Cisplatine à des doses cumulées supérieures ou égales à 300 mg/m², mais les symptômes peuvent cependant apparaître ou progresser après l'arrêt du traitement.

Cette polyneuropathie est en relation avec la dose et est cumulative avec une dose totale habituelle de 300 à 600 mg/m². En effet, une neurotoxicité périphérique subclinique survient dans plus de 90% des cas chez les patients recevant une dose cumulative de 300 mg/m² ou plus, lorsqu'on fait une évaluation de la sensibilité vibratoire.

Elle survient et s'aggrave avec l'augmentation des doses. Une étude prospective de 292 femmes avec un cancer ovarien traitées par des doses conventionnelles de Cisplatine (75 à 100 mg/m² pour une moyenne de 5 à 6 cures) a retrouvé un taux élevé de toxicité neurologique périphérique cliniquement évidente : des signes de neuropathie périphérique existaient chez 47% des patientes dont 61% avec une longue survie (supérieure à 5 ans) de leur cancer ovarien.

En général, après l'arrêt du traitement par Cisplatine, les troubles neurologiques régressent lentement dans les 2 à 27 mois suivants, parfois après une période d'aggravation spontanée pour les doses les plus élevées. Mais la récupération est typiquement incomplète. En effet, des études poursuivies à long terme de patients traités pour un cancer du testicule par un traitement à base de Cisplatine, ont permis de retrouver une incidence importante (30%) de morbidité neurologique permanente.

L'incidence de cette toxicité neurologique périphérique varie en fonction de la définition de la neurotoxicité, du dosage, de l'administration d'autres agents neurotoxiques et de l'incidence des syndromes neurologiques paranéoplasiques.

L'association Cisplatine-Vincristine ou Cisplatine-Etoposide peut aggraver la neuropathie.

La toxicité neurologique peut être majorée de façon importante en cas de néphrotoxicité associée, probablement par augmentation de l'exposition neuronale.

Les études neurophysiologiques ont montré que cette atteinte neurologique périphérique serait en rapport avec un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse sensitive, une augmentation ou une disparition de la latence nerveuse sensitive, une

réduction ou absence de potentiels d'action sensitifs et une conservation de la conduction motrice.

Histologiquement, il existe une dégénérescence axonale périphérique évoluant vers le corps cellulaire, ressemblant aux lésions décrites avec d'autres métaux lourds comme l'arsenic et le thallium.

Les modifications histopathologiques des nerfs périphériques surviennent distalement plutôt que proximement : il y a une dégénérescence et une réduction des fibres de moyen et de gros calibres myélinisées, une désintégration axonale et une dégénérescence de la gaine de myéline.

Dans les ganglions de la racine dorsale, il y a une diminution de taille des corps cellulaires ; une augmentation de taille, une excentration et une ségrégation des nucléoles qui sont multiples ; et une hypertrophie des cellules satellites.

Toutes ces modifications histopathologiques peuvent ne survenir qu'après l'arrêt du traitement.

Les concentrations de platine dans les ganglions de la racine dorsale et dans les nerfs périphériques peuvent être détectées dans ces structures anatomiques quelques mois après l'arrêt du traitement par Cisplatine.

Les mécanismes biochimiques de cette toxicité neurologique périphérique du Cisplatine ne sont encore pas définis. On sait que le Cisplatine ne se lie jamais ni n'endommage l'ADN des neurones sensitifs et que la liaison DNA-platine dans les cellules satellites est pauvrement corrélée avec la neurotoxicité, chez les rats.

Différentes hypothèses ont suggéré des troubles du métabolisme de la vitamine B12 (cyanocobalamine), de l'homéostasie du magnésium, de l'activité de la Na⁺/K⁺-ATPase, de la polymérisation de la tubuline et du transport axoplasmique, mais aucune n'est prouvée.

Le traitement est surtout préventif.

Les facteurs de risque d'une neuropathie au platine sont liés à une susceptibilité individuelle et aux doses cumulées, certainement aussi au sexe féminin et à l'exposition antérieure à des neurotoxiques.

L'étude des réflexes ostéotendineux, de la sensibilité vibratoire peut permettre de détecter précocement des signes avant le développement d'une dégradation plus importante.

Des injections lentes, une solution salée hypertonique et une division des doses (en comparaison à une seule dose) peut réduire la sévérité de la neurotoxicité périphérique.

Si l'atteinte neurologique apparaît sévère, l'arrêt du traitement par Cisplatine est alors nécessaire. On peut alors proposer un traitement, soit par des analogues moins neurotoxiques, soit par une autre classe de médicaments non neurotoxiques.

Un intérêt considérable a entouré le développement de composés thiols et de peptides neuroprotecteurs pour atténuer cette toxicité neurologique liée au Cisplatine. En effet, différents donneurs thiols (Glutathion, Amifostine) peuvent réduire cette toxicité : le Glutathion réduit la sévérité de cette neurotoxicité au Cisplatine chez l'animal et chez l'homme, mais le mécanisme d'action est peut-être une simple interaction pharmacocinétique. D'autres travaux ont montré la diminution des concentrations de platine dans les ganglions de la racine dorsale, mais également l'inhibition de l'activité antitumorale, dans les systèmes expérimentaux mettant en concurrence Glutathion et Cisplatine.

Des essais cliniques avec des métaux lourds chélateurs (Diéthylthiocarbamate) ont montré qu'ils n'apportaient aucune protection sélective contre les toxicités par Cisplatine chez l'homme.

L'analogue de l'ACTH (ORG 2766) prévient la survenue de la neurotoxicité pendant le traitement s'il est pris simultanément avec le Cisplatine. Cependant, ce neuroprotecteur ne peut protéger contre la détérioration neurologique ultérieure ; des signes neurologiques peuvent apparaître de façon retardée (plusieurs mois ou années) après un traitement par Cisplatine.

- Neurotoxicité du Carboplatine (19, 25, 26, 32, 41) :

Aux doses habituellement utilisées, le Carboplatine est très peu neurotoxique. Et il est beaucoup moins neurotoxique que le Cisplatine.

Les neuropathies périphériques induites par le Carboplatine restent rares. Utilisé à des doses supérieures à 2.400 mg/m², aucune lésion neurologique n'a été observée.

L'incidence de sa neurotoxicité périphérique est estimée à 6%. Mais les débuts retardés de neurotoxicité après un traitement par Cisplatine et les polyneuropathies paranéoplasiques associées ont pu être comptabilisées dans ces cas.

Cependant, à forte dose (supérieure à 800 mg/m²), en particulier chez des patients préalablement traités par Cisplatine, le Carboplatine accentue la toxicité du Cisplatine en durée et en intensité.

- Neurotoxicité de l'Oxaliplatine (25, 41) :

Chez le rat, avec des concentrations tissulaires analogues de platine, cliniquement et histologiquement, l'Oxaliplatine apparaît moins neurotoxique que le Cisplatine.

D'un point de vue clinique, la neurotoxicité de l'Oxaliplatine est qualitativement différente de celle du Cisplatine :

- on décrit une neurotoxicité précoce, initialement rapidement réversible, caractérisée par des paresthésies intenses des extrémités et des lèvres et une sensation de laryngospasme, en particulier au froid. Ces manifestations peuvent se produire au cours de l'injection du produit et pendant plusieurs jours ;
- avec la répétition des cycles et des doses cumulatives progressivement croissantes (supérieures à 700 mg/m²), la toxicité neurologique devient plus durable, voire permanente. Et cette neuropathie périphérique est caractérisée par des dysesthésies dans les membres, la bouche et la gorge, des troubles de la sensibilité profonde et, secondairement, une gêne motrice ;
- la toxicité neurologique de l'Oxaliplatine semble réversible plus rapidement que celle induite par le Cisplatine.

- Pour mémoire :

- Le JM126 (complexe anticancéreux de platine pour une administration orale) ne produit ni néphrotoxicité, ni neurotoxicité périphérique, ni ototoxicité chez l'animal et chez l'homme ; en revanche, la leucopénie et la neutropénie induites sont majeures (41).
- L'Ormaplatine (tétraplatine) a été retiré des études cliniques en raison d'une neurotoxicité périphérique sévère (41).

III-3- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES TAXANES

Le mécanisme d'action des taxanes et leur toxicité sont semblables à ceux des agents vinca-alcaloïdes : après liaison à la tubuline et aux microtubules, ils en inhibent la dépolymérisation.

Cliniquement, la toxicité neurologique est qualitativement proche de celle décrite avec les vinca-alcaloïdes : ils induisent une polyneuropathie distale et symétrique, sensitivomotrice.

En revanche, cette polyneuropathie est très rarement retrouvée aux doses usuelles : rencontrée dans 4% des cas avec le Paclitaxel et 5% de neuropathies périphériques de grade 3 avec le Docetaxel. Elle est plutôt rencontrée avec des doses unitaires élevées (supérieures à 250 mg/m² pour le Paclitaxel).

Elle dépend aussi de la dose cumulative. Ainsi, aux doses habituellement administrées, cette neurotoxicité cumulative existe chez 30 à 50% des patients, mais entraîne peu de signes cliniques.

Elle est donc dose-dépendante et cumulative. (25, 26, 32).

- Nous allons nous intéresser à la neurotoxicité du Paclitaxel (Taxol*) (40, 50) :

La neurotoxicité de ce produit se manifeste essentiellement par une polyneuropathie sensitivomotrice. Cette neuropathie périphérique est le principal effet secondaire non hématologique avec des cycles répétés de Paclitaxel à des doses usuelles.

Des études histopathologiques suggèrent que le Paclitaxel induit un effet toxique neurologique par action soit sur les axones, soit sur les corps cellulaires, plutôt que par une myélinopathie. Comme les vinca-alcaloïdes, il entraîne une perturbation au niveau des microtubules neuronaux. Il a été démontré que le Paclitaxel inhibe la croissance neuronale probablement par action sur les microtubules dans les neurones, les cellules satellites et les cellules de Schwann des ganglions spinaux postérieurs. Quelques études ont suggéré que le Paclitaxel altère l'intégrité des microtubules dans les neurones, de façon indirecte en affectant les interactions vitales avec l'actine, les neurofilaments et les sites d'attachement. Le paclitaxel inhiberait également la régénération des axones et des cellules de Schwann après lésion nerveuse. En revanche, il n'a pas été montré que le Paclitaxel affectait le rôle des neurotransmetteurs, comme l'Acétylcholine, au niveau des synapses ou au niveau de la formation nerveuse (50).

Des essais de phase I, comparant des administrations courtes et longues de Paclitaxel, ont été abandonnés précocement, en raison de réactions d'hypersensibilité principalement induites lors d'infusions courtes. Il n'a donc pas été possible de déterminer l'incidence relative de la neurotoxicité induite des infusions courtes en comparaison à celle des infusions longues (50).

La neurotoxicité due au Paclitaxel a été initialement observée quand le produit était administré en 6 à 24 heures (50).

Bien que la neuropathie périphérique soit l'effet secondaire principal du Paclitaxel, elle est rarement significative cliniquement avec des doses comprises entre 170 et 200 mg/m² (50).

Dans une revue de 402 patients ayant participé à des essais de phases II et III, où le Paclitaxel était administré en infusion de 24 heures, des grades sévères 3 à 4 de neurotoxicité ont été provoqués chez 0%, 2% et 10% des patients avec des doses respectives de 150 mg/m², 151 à 190 mg/m² et 190 mg/m² (50).

L'incidence et la sévérité des manifestations de neurotoxicité semblent être doses-dépendantes.

Mais la neurotoxicité est rarement la toxicité limitant la dose quand le Paclitaxel est injecté seul à des doses ne nécessitant pas soutien hématologique par l'injection de facteurs de croissance hématopoïétique (135 à 250 mg/m² en 6 à 24 heures) (50).

Les patients déjà atteints d'une neuropathie périphérique (diabète, alcool) apparaissent particulièrement prédisposés à développer une neuropathie périphérique induite par le Paclitaxel (50).

En revanche, la neurotoxicité périphérique (et la neutropénie) empêche l'escalade de dose du Paclitaxel au-delà de 250 mg/m² en 24 heures associé à l'injection de facteurs de croissance hématopoïétique, selon une étude réalisée sur des patientes traitées pour cancer ovarien et traitées antérieurement par Cisplatine (50).

La neurotoxicité de haute dose de Paclitaxel (avec soutien hématologique par facteur de croissance hématopoïétique) a été évaluée au cours d'un essai de phase I : administration d'une haute dose de Paclitaxel (500 à 800 mg/m² par une injection de 24 heures sur un jour) suivie par une haute dose de Cyclophosphamide, Thiotépa et Carboplatine, et avec injection de facteurs de croissance hématopoïétique (Antman et coll., 1992) (40) :

- 18 patients avec un cancer métastatique ont été traités par des doses croissantes de haute dose de Paclitaxel : 3 patients par 500 mg/m², 3 patients par 600 mg/m², 3 patients par 650 mg/m², 6 patients par 700 mg/m² et 3 patients par 800 mg/m², puis Cyclophosphamide, Thiotépa et Carboplatine ; ils ont été évalués avant, pendant et après le traitement par un examen neurologique (critères cliniques de neuropathie, études des conceptions nerveuses et évaluation de la fonction végétative).
- 4 patients avaient été préalablement traités par une chimiothérapie neurotoxique (3 par Cisplatine, 1 par Vinorelbine et 1 par Paclitaxel) et ceux ayant déjà une neuropathie périphérique (de grade 2) ont été exclus.
- Tous les patients avaient des paresthésies distales. 5 avaient des troubles moteurs distaux. Aucun n'avaient de symptômes végétatifs et 2 avaient des anomalies à l'évaluation des fonctions végétatives.
- Les symptômes ont débuté 2,9 +/- 0,3 jours après l'administration de haute dose de Paclitaxel, se sont aggravés sur 9 +/- 0,8 jours et se sont améliorés à partir du 15,2 +/- 0,4 jour.
- L'escalade de la dose est corrélée avec la durée des symptômes et leur délai d'amélioration.

- Une chimiothérapie neurotoxique préalable, mais sans escalade de dose, est associée à une plus grande sévérité de la neuropathie périphérique.
- La neuropathie périphérique induite par de haute dose de Paclitaxel est réversible, avec une disparition des signes en moins de 2 à 4 mois et ne limite pas la dose utilisée, car l'augmentation de dose entraîne une neuropathie périphérique plus prolongée mais pas plus sévère.
- La neurotoxicité du Paclitaxel à haute dose est donc modérée, à l'exception des patients déjà atteints de neuropathie périphérique.

L'incidence et la sévérité des manifestations neuropathiques apparaissent donc être en relation avec de haute dose de Paclitaxel, la dose cumulative et l'éventuelle association au Cisplatine (40, 50).

Les manifestations cliniques de la neurotoxicité du Paclitaxel comprennent : une neuropathie sensitive et motrice qui ressemble à celle induite par les vinca-alcaloïdes, rarement une neuropathie végétative et une toxicité sur le système nerveux central, des signes myopathiques (50).

1 - La neuropathie sensitive :

La neuropathie sensitive est le plus fréquent effet neurotoxique du Paclitaxel. A des doses d'environ 250 mg/m², une neuropathie sensitive se produit invariablement, que le Paclitaxel soit utilisé en monothérapie ou en association au Cisplatine.

Initialement, les premiers signes habituels sont un engourdissement, un picotement et/ou une douleur à type de brûlure, avec une distribution en gants et en chaussettes. Les extrémités distales inférieures sont les premières affectées chez le plus grand nombre de patients, mais certains rapportent une atteinte simultanée dans les doigts et les orteils.

Les symptômes sont généralement symétriques, mais initialement ils peuvent être asymétriques avant d'évoluer vers une pathologie symétrique.

Les symptômes peuvent débuter dès la 24^{ème} ou 72^{ème} heure après le traitement avec une simple et unique haute dose (supérieure ou égale à 250 mg/m²), mais généralement la neurotoxicité est cumulative avec apparition progressive des symptômes après quelques traitements à hautes ou basses doses.

Habituellement, la neuropathie sensitive est tolérable, mais peut être handicapante, en particulier chez les patients traités par de hautes doses de Paclitaxel (supérieures ou égales à 250 mg/m²) seul ou en association au Cisplatine, et à des doses plus faibles de Paclitaxel chez des patients ayant un risque important de développer une neurotoxicité au Paclitaxel.

L'examen neurologique révèle une diminution de la sensibilité vibratoire de façon symétrique au niveau des extrémités avec une distribution en gants et en chaussettes. La proprioceptivité est également atteinte si la neuropathie est sévère (le plus souvent induite par une haute dose unique de Paclitaxel). Une diminution de la sensibilité des fibres larges (vibration et proprioception) apparaît plus fréquemment qu'une diminution de la sensibilité des fibres fines (douleur et température).

Les réflexes tendineux sont souvent diminués ou abolis, avec atteinte plus précoce des réflexes distaux. La diminution de tous les réflexes tendineux peut survenir après un traitement par haute dose.

On retrouve un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse et une baisse de l'amplitude des potentiels d'action sensitifs.

Le site d'action du Paclitaxel et sa pathogénie ne sont pas éclaircis : il semble que le Paclitaxel induise simultanément une axonopathie sensitive et une ganglionopathie, cette dernière étant provoquée par une dose unique haute et les doses cumulatives, ou dans les associations au Cisplatine. Les cellules de Schwann sont affectées in vitro, mais ceci n'est pas clair en clinique.

Différentes études de biopsies nerveuses surales chez des patients traités par Paclitaxel ont permis de conclure qu'une ganglionopathie (anomalie des corps cellulaires) est plus probablement le mécanisme de la neuropathie toxique causée par le Paclitaxel, plutôt qu'une axonopathie distale ou une anomalie des cellules de Schwann.

Généralement, les signes sensoriels et l'aréflexie s'améliorent ou s'amendent complètement après plusieurs mois d'arrêt du traitement. Cependant, quelques signes et déficits peuvent persister pendant une longue période après le traitement, notamment chez les patients ayant développé une neuropathie sévère.

Pour certains auteurs, un traitement par Amitriptyptiline serait utile pour l'amélioration des signes résiduels de neuropathie, mais pour d'autres non.

Des analgésiques narcotiques semblent plus fiables pour atténuer les dysesthésies induites par des médicaments.

La disponibilité de facteurs de croissance nerveuse et d'autres agents neuroprotecteurs, comme l'ORG2766 et le WR2721, représente une opportunité possible d'étudier la faisabilité d'une neuroprotection. Un facteur de croissance nerveuse (facteur neurotrophique) a montré l'atténuation des anomalies des microtubules et des effets neurotoxiques du Paclitaxel sur des cultures organiques.

2 - La neuropathie motrice :

Elle est rare. Une faiblesse distale faible affecte rarement la fonction motrice.

L'examen de 20 patients atteints d'une neuropathie sensitive induite par le Paclitaxel a montré une faiblesse modérée des muscles extenseurs distaux chez 16 d'entre eux. Et l'étude des vitesses de conduction nerveuse a montré une diminution de l'amplitude de conduction péronière.

L'atteinte distale et symétrique, la lente évolution avec les doses cumulatives, l'association à une neuropathie sensitive chez le plus grand nombre de patients et la diminution d'amplitude avec latence normale dans l'étude des vitesses de conduction sont en faveur d'une axonopathie comme processus primaire pathogénique de cette neuropathie motrice.

3 - Autres manifestations de la neurotoxicité :

Une neuropathie végétative peut également être retrouvée, avec des troubles identiques à ceux retrouvés lors d'un traitement par la Vincristine.

La toxicité sur le système nerveux central paraît exceptionnelle : 2 épisodes de crise comitiale ont été décrits ; le Paclitaxel n'était pas forcément en cause.

Les myalgies, et plus rarement une myopathie, peuvent être retrouvées.

Les facteurs de risque, c'est-à-dire pouvant prédisposer les patients à développer une neuropathie périphérique sévère au cours d'un traitement par Paclitaxel, sont (50) :

– un traitement préalable par une autre chimiothérapie neurotoxique :

- dans un groupe de 18 patients traités par des doses potentiellement neurotoxiques de Paclitaxel (170 à 265 mg/m² en 6 heures), dont 11 déjà traités par Cisplatine ou un vinca-alcaloïde, 9/11 ont développé une neuropathie symptomatique et 5/7 non traités préalablement ont développé une neuropathie ;

- et, dans une étude (Mc Guire et coll.), la majorité des patientes avec un cancer ovarien, traitées antérieurement avec du platine, n'ont pas développé de neuropathie ou ont développé une neuropathie faible après un traitement par Paclitaxel, mais à des doses limitées par la neutropénie de 110 à 170 mg/m² ;

- une autre étude a montré que des patientes en rechute d'un cancer ovarien, déjà traitées par du platine, n'ont pas développé ou ont développé une neuropathie faible après plusieurs cures de Paclitaxel à haute dose (170 à 250 mg/m²) associé à des facteurs de croissance hématopoïétique. Mais une neurotoxicité sévère est apparue pour des doses supérieures à 250 mg/m² (et dans ces cas, les patientes avaient une neuropathie de grade 0 ou 1 induite par le traitement préalable par platine, au moment du début du traitement par Paclitaxel) ;

– des antécédents d'alcoolisme, en particulier pour les patients ayant une neuropathie périphérique faible liée à l'alcool ;

– des antécédents de diabète.

III-4- TOXICITE NEUROLOGIQUE DES ASSOCIATIONS

L'évaluation de la neurotoxicité des associations d'agents neurotoxiques est plus difficile.

Cette neurotoxicité des associations de médicaments anticancéreux est retrouvée dans plus de 70 % des cas dans les cancers bronchiques et dans 20 à 30% des cas dans les adénocarcinomes ovariens ou mammaires (25).

– Neurotoxicité des associations Cisplatine-Vinca-alcaloïdes (25) :

Ces associations sont très largement prescrites dans les cancers bronchiques et sont dominées par les associations de Vindésine, Vinblastine ou Vinorelbine et de Cisplatine.

Dans toutes ces associations, la toxicité neurologique est plus précoce (souvent dès le 2^{ème} cycle du traitement), plus marquée et plus durable.

Elle est accentuée chez les patients ayant une neuropathie préexistante (essentiellement diabétique ou paranéoplasique).

– Neurotoxicité de l'association Paclitaxel-Cisplatine (25, 50) :

Les mêmes constatations ont été faites concernant cette association.

La dose maximale de Paclitaxel, en association à 75 mg/m² de Cisplatine, est de 225 mg/m².

Aux doses usuelles, la toxicité neurologique apparaît généralement dès le 2^{ème} cycle, mais ne devient gênante qu'après le 5^{ème} ou 6^{ème} cycle.

La neurotoxicité de cette association est très étudiée, essentiellement à cause de leur utilisation dans les cancers ovariens avancés et les cancers pulmonaires non à petites cellules.

Dans une étude de phase I, des patients ont reçu des séquences alternatives de Paclitaxel (110 à 220 mg/m²) et de Cisplatine (50 à 75 mg/m²) (50) :

- la neuropathie périphérique apparaît être un effet secondaire assez mineur aux doses utilisées, bien que la neurotoxicité de ces 2 agents soit bien connue (11 patients/41, soit 27%, ont développé une neuropathie périphérique, mais jamais sévère) ;
- la neurotoxicité était faible (grade 1) dans tous les cas, sauf pour 3 patients ayant des antécédents d'alcoolisme et une neuropathie périphérique induite par l'alcool (retrouvée sur les examens électrophysiologiques réalisés avant le traitement chimiothérapique) qui ont développé une toxicité neurologique modérée (grade 2) ;
- la neurotoxicité apparaît être en relation avec la dose et la dose cumulative des 2 médicaments. En effet, à part les 3 patients, elle ne s'est manifestée qu'après quelques cycles (plus de 4) aux doses de 110 à 135 mg/m² de Paclitaxel et 50 à 75 mg/m² de Cisplatine. Cependant, les signes de neurotoxicité étaient plus fréquents et plus importants après un nombre de cycles moindre (1 à 2) chez les patients traités par des doses plus élevées (170 à 200 mg/m² de Paclitaxel et 75 mg/m² de Cisplatine) ;
- et, en général, ces effets étaient aussi plus importants que ceux observés à des doses identiques de Paclitaxel ou de Cisplatine mais injectés seuls ;

- ces signes de neurotoxicité n'ont pas progressé et se sont amendés en quelques mois à l'arrêt du traitement ;
- quelques patients ont aussi présenté des symptômes orthostatiques dans la 1^{ère} semaine suivant le traitement, qui ont rapidement disparu et qui ne semblent pas liés à un dysfonctionnement du système nerveux sympathique.

Des essais de phases II et III avec une injection de 135 à 170 mg/m² de Paclitaxel suivie d'une injection de 75 mg/m² de Cisplatine ont été réalisés (50).

Les doses recommandées en essai de phase I étaient de 250 mg/m² de Paclitaxel avec 75 mg/m² de Cisplatine, associé à 5 µg/kg/jour de G-CSF : 21/32 patients avaient des signes électrophysiologiques et cliniques de neuropathie périphérique, et 20/21 ont développé une neuropathie (50).

Bien que la neurotoxicité soit cumulative pour des doses de Paclitaxel inférieures ou égales à 250 mg/m² associé à 75 mg/m² de Cisplatine et soit symptomatique pour une dose cumulée de Paclitaxel supérieure à 600 mg/m², la neurotoxicité sévère (grade 3 ou 4) n'est pas fréquente à ces doses (50).

Une neurotoxicité sévère a été observée chez tous les patients traités par 1 à 2 cycles de Paclitaxel à une dose supérieure à 250 mg/m² et de Cisplatine à une dose de 75 à 100 mg/m². A ces doses, les signes neurologiques sont apparus plus tôt et étaient plus sévères chez les patients déjà atteints d'une neuropathie périphérique (diabète, alcool) (50).

– Neurotoxicité de l’association taxanes-Vinorelbine (25) :

Cette association est actuellement en cours d’étude de phase I et II. Des cas de neurotoxicité sévère et précoce ont été rapportés et permettent de définir la neurotoxicité comme la toxicité limitant la dose.

– Neurotoxicité des associations séquentielles (25) :

C’est un problème fréquent. En effet, tout traitement préalable par un agent neurotoxique expose à un risque accru de neurotoxicité lors d’un traitement ultérieur par un autre agent neurotoxique.

En pratique, la période de « wash-out » doit certainement être supérieure à 12 mois.

– Toxicité neurologique des associations radiothérapie-chimiothérapie (19) :

Les associations radiothérapie-chimiothérapie peuvent être responsables d’une neurotoxicité plus sévère.

L’administration de Cisplatine immédiatement avant la radiothérapie entraîne une radiosensibilisation élective des cellules hypoxiques radiorésistantes, immédiatement après la radiothérapie entraîne une radiopotentialisation (inhibition de la réparation cellulaire des cellules radiosensibles). Et la radiothérapie initiale favoriserait la pénétration intracellulaire du Cisplatine ou de ses analogues.

Ces associations sont appliquées essentiellement aux tumeurs localement évoluées, sensibles à la radiothérapie et au Cisplatine, le plus souvent d’histologie épidermoïde

(cancers ORL, bronchiques, de l'œsophage, du col utérin, du vagin, de la vulve, mais aussi cancers de la vessie et tumeurs cérébrales). Et, ici, la radiothérapie peut aggraver une neurotoxicité due au Cisplatine.

III-5- TOXICITE NEUROLOGIQUE INDUITE PAR D'AUTRES AGENTS ANTICANCEREUX

– Neurotoxicité de l'immunothérapie (26) : avec l'Interféron alpha, une neuropathie périphérique sensitivomotrice distale de faible intensité a été parfois retrouvée. Elle est réversible.

– Neurotoxicité de l'Etoposide (19, 24, 32) : l'Etoposide est un alcaloïde, dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine. Il peut être responsable d'une toxicité neurologique périphérique en cas d'association à un autre agent neurotoxique. Par exemple, il est souvent associé au Cisplatine dans le traitement des cancers bronchiques et une neuropathie périphérique peut alors survenir de façon plus marquée.

– Neurotoxicité de la Cytarabine (26) : la Cytarabine est utilisée dans les traitements des lymphomes et de certaines leucémies. Rarement, des neuropathies périphériques induites par la Cytarabine ont été rapportées. Une myélopathie avec paraplégie ou un syndrome de la queue de cheval a été observé après injection intrathécale

de Cytarabine. Cette myélopathie se caractérise par une démyélinisation et une dystrophie axonale. Le risque d'une neurotoxicité sévère par injection intrathécale de Cytarabine semble moins important qu'avec le Méthotrexate administré en intrathécal. Une radiothérapie concomitante peut augmenter le risque de neurotoxicité de la Cytarabine.

– Neurotoxicité du Méthotrexate (26, 32) : occasionnellement, des injections intrathécales de Méthotrexate ont produit une myélopathie avec paraplégie ou syndrome de la queue de cheval.

– Neurotoxicité du Fluoro-Uracile (26) : rarement une neuropathie périphérique peut survenir.

– Neurotoxicité de la Procarbazine (26, 32) : aux doses usuelles par voie orale (60-150 mg/m²/j), une neuropathie périphérique peut apparaître chez environ 20% des patients, caractérisée par des paresthésies, une diminution de réflexes tendineux et des douleurs musculaires.

– Neurotoxicité du Misonidazole (26) : le Misonidazole est utilisé comme un sensibilisateur de la radiothérapie (sensibilisateur des cellules hypoxiques). Il peut être responsable d'une polyneuropathie distale et symétrique, sensitive plutôt que motrice, qui est dose-dépendante.

– Neurotoxicité de l'Hexaméthylmélamine (25, 26) : l'Hexaméthylmélamine est responsable en général d'une polyneuropathie sensitivomotrice. Cette toxicité neurologique est modérée et se manifeste chez des patients ayant déjà une toxicité neurologique patente ou infraclinique suite à un traitement antérieur avec du Cisplatine.

– Neurotoxicité d'autres agents (24) : l'Altrétamine (Hexastat*) peut être à l'origine d'une polynévrite ; la Fostémustine est rarement responsables de paresthésies ; la Fludarabine peut avoir une toxicité neurologique, mais essentiellement à forte dose.

EN CONCLUSION (25, 26) :

La toxicité neurologique des agents anticancéreux est un effet secondaire très fréquent, en particulier des associations d'agents tubulo-affines (vinca-alcaloïdes, taxanes) et d'organoplatines, notamment le Cisplatine. L'utilisation de haute dose, d'association avec la radiothérapie favorisent également la survenue d'une neurotoxicité plus importante.

Une myélopathie peut survenir après un traitement par Méthotrexate , Cytarabine ou Thiopépa, administré en intrathécal. Une neuropathie périphérique peut être secondaire à un traitement comprenant du Cisplatine, de la Vincristine et/ou du Paclitaxel surtout, mais parfois avec un traitement par d'autres agents cytotoxiques.

La toxicité neurologique périphérique se caractérise essentiellement par des dysesthésies douloureuses. Elle est invalidante pour les patients atteints. Elle est cumulative, y compris après une longue période de « wash-out ».

La prévention est essentielle, reposant : sur le respect des modalités d'administration des cytotoxiques (et, en particulier, du Cisplatine), sur l'utilisation éventuelle de donneurs thiols pour le Cisplatine ; éventuellement, dans l'avenir, sur l'utilisation de facteurs de croissance neuronale, d'IGF1, de neurotrophine.

Cette neurotoxicité induite par la chimiothérapie va devenir, avec l'utilisation de traitements plus agressifs (association de différents agents, chimiothérapie à haute dose, association à la radiothérapie), avec l'utilisation de nouvelles voies d'administration de ces agents et avec la survie plus longue des patients cancéreux, plus fréquente, plus sévère et plus complexe. Sa reconnaissance et son traitement vont devenir un problème clinique important pour beaucoup de médecins.

IV - SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES INDUITS PAR LA RADIOTHERAPIE

Le plus souvent, il existe une longue période de latence avant l'apparition de syndromes douloureux neurogènes faisant suite à un traitement par radiothérapie (20).

L'effet des radiations sur les nerfs périphériques est caractérisé par la plexite (ou plexopathie) radique. En effet, une fibrose radique des plexus brachial ou lombosacré, qui correspond à la lésion nerveuse provoquée par l'irradiation, peut entraîner des syndromes douloureux neurogènes (20, 30,43).

Il est indispensable et essentiel, dans un contexte de survenue d'un syndrome douloureux, de différencier ces plexopathies brachiales ou lombosacrées post-radiothérapeutiques des plexopathies malignes, c'est-à-dire dues à une récurrence tumorale (20, 30).

La survenue d'une myélite radique reste un événement rare. La démyélinisation est l'élément anatomopathologique le plus spécifique observé après irradiation de la moelle épinière (43).

Les manifestations précoces secondaires à l'irradiation des tissus sains surviennent au cours ou au décours immédiat de la radiothérapie, puis régressent habituellement sans laisser de séquelles, dans les mois suivant l'arrêt du traitement (36).

Les manifestations tardives débutent, par définition, plus de 6 mois après le début de l'irradiation, sans que des réactions précoces se soient nécessairement produites. Elles

s'installent progressivement et le délai d'apparition peut être très long, allant jusqu'à plusieurs années, voire plusieurs décennies. Elles évoluent spontanément vers la stabilisation (avec des séquelles plus ou moins importantes) ou l'aggravation (avec des complications), sans qu'il y ait une régression, même si le retentissement fonctionnel peut varier avec le temps. Et, par conséquent, la qualité de vie du patient va être compromise de façon durable (36).

L'évaluation des séquelles de l'irradiation apparaît comme indispensable (36, 44) :

- Actuellement, il n'existe pas d'échelle validée satisfaisante pour l'évaluation, afin de pouvoir comparer l'évolution de différentes études cliniques, en raison de l'absence d'un « langage commun en termes de toxicité ».
- Il est donc apparu nécessaire de mettre en place un système d'évaluation précis des effets tardifs dus aux irradiations : c'est le système SOMA-LENT (Subjective, Objective signs, Management et Analysis – Late Effects of Normal Tissues), qui est le résultat d'une collaboration internationale et qui a été élaboré pour décrire et évaluer la toxicité de la radiothérapie sur différents tissus sains de façon uniforme. Les tableaux 3 et 4 reprennent les échelles de toxicité neurologique SOMA-LENT, en sachant que le grade 1 de toxicité correspond à des symptômes mineurs ne nécessitant pas de traitement, le grade 2 à des symptômes ne nécessitant qu'un traitement conservateur, le grade 3 à des symptômes sévères avec un impact négatif sur les activités quotidiennes et pouvant nécessiter un traitement plus agressif, et le grade 4 à des dégâts fonctionnels irréversibles nécessitant des interventions thérapeutiques majeures. Mais cette échelle est en cours de validation et ne peut donc être utilisée que dans des conditions particulières.

TABLEAU 3: ECHELLE DE TOXICITE SOMA-LENT SUR LA MOELLE EPINIÈRE (44)

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
<i>SUBJECTIVE SIGNES SUBJECTIFS</i>				
PARESTHESIES (PICOTEMENTS, DOULEURS FULGURANTES, SYNDROME DE LHERMITTE	OCCASIONNELLES, MINIMES	INTERMITTENTES, TOLERABLES	TENACES, INTENSES	REBELLES, INTOLERABLES
DIMINUTION DE LA SENSIBILITE	MODIFICATIONS MINIMES	DEFICIT SENSITIF LEGER, GENE DANS LE TRAVAIL	DEFICIT SENSITIF PARTIEL, UNILATERAL, ASSISTANCE NECESSAIRE POUR LES SOINS PERSONNELS	PERTE TOTALE DE SENSIBILITE, DANGER D'AUTOBLESSURE
DIMINUTION DE LA MOTRICITE	MODIFICATIONS MINIMES DE LA FORCE MOTRICE	DEFICIT MOTEUR LEGER, GENE DANS LE TRAVAIL	DEFICIT MOTEUR SEVERE, ASSISTANCE POUR LES SOINS PERSONNELS	PARALYSIE
CONTRÔLE SPHINCTERIEEN	INCONTINENCE OCCASIONNELLE	INCONTINENCE INTERMITTENTE	INCONTINENCE TRES FREQUENTE	INCONTINENCE TOTALE ET PERMANENTE
<i>OBJECTIVE SIGNES OBJECTIFS</i>				
EVALUATION NEUROLOGIQUE	DIMINUTION MINIME DE LA SENSIBILITE OU DEFICIT MOTEUR UNILATERAL, SANS CONSEQUENCE FONCTIONNELLE	DIMINUTION FRANCHE DE LA SENSIBILITE OU DEFICIT MOTEUR UNILATERAL, AVEC CONSEQUENCE FONCTIONNELLE	SYNDROME DE BROWN-SEQUARD COMPLET, INCONTINENCE SPHINCTERIEENNE	SECTION COMPLETE, ASSISTANCE CONTINUE
<i>MANAGEMENT TRAITEMENT</i>				
DOULEURS	PRISE OCCASIONNELLE D'ANTALGIQUES NON MORPHINIQUES	PRISE REGULIERE D'ANTALGIQUES NON MORPHINIQUES, PRISE INTERMITTENTE DE CORTICOIDES A FAIBLES DOSES	PRISE INTERMITTENTE DE CORTICOIDES A FORTES DOSES	CORTICOTHERAPIE PERMANENTE A FORTES DOSES
FONCTION NEUROLOGIQUE	NECESSITE D'ADAPTATIONS MINEURES POUR CONTINUER A TRAVAILLER	KINESITHERAPIE REGULIERE	KINESITHERAPIE INTENSIVE ET SURVEILLANCE REGULIERE	NURSING INTENSIF ET/OU SOUTIEN DES FONCTIONS VITALES
INCONTINENCE	UTILISATION OCCASIONNELLE DE GARNITURES HYGIENIQUES	UTILISATION INTERMITTENTE DE GARNITURES HYGIENIQUES	UTILISATION REGULIERE DE GARNITURES HYGIENIQUES OU AUTOSONDAGE	UTILISATION PERMANENTE DE GARNITURES HYGIENIQUES OU SONDE URINAIRE A DEMEURE
<i>ANALYTIC EXPLORATION COMPLEMENTAIRE</i>				
IRM	OEDEME	DEMYELINISATION LOCALISEE	DEMYELINISATION ETENDUE	NECROSE
TDM	EVALUATION DE L'OEDEME ET DE L'ATROPHIE			
SPECTROGRAPHIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE	EVALUATION DES SPECTRES CHIMIQUES			
TEP •	EVALUATION DE L'ACTIVITE METABOLIQUE			
SERUM	DOSAGE DES PROTEINES MYELENIQUES			
LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN	DOSAGE DES PROTEINES TOTALES ET MYELENIQUES			
IRM: IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE; TDM: TOMODENSITOMETRIE; *TEP: TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITIONS				

TABLEAU 4: ECHELLE DE TOXICITE SOMA-LENT SUR LES NERFS PERIPHERIQUES (44)

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
<u>SUBJECTIVE: SIGNES SUBJECTIFS</u>				
DOULEUR	OCCASIONNELLE, MINIME	INTERMITTENTE, TOLERABLE	TENACE, INTENSE	REBELLE, INTOLERABLE
FORCE MUSCULAIRE		FAIBLESSE PERCEPTIBLE	FAIBLESSE MAJEURE	PARALYSIE
SENSIBILITE	DYSESTHESIES OCCASIONNELLES	DYSESTHESIES INTERMITTENTES	DYSESTHESIES PERMANENTES	ANESTHESIE
PARESIE	OCCASIONNELLE	DIMINUTION DE MOINS DE 50% PAR RAPPORT AUX CAPACITES HABITUELLES	DIMINUTION DE PLUS DE 50% PAR RAPPORT AUX CAPACITES HABITUELLES	PARALYSIE
<u>OBJECTIVE: SIGNES OBJECTIFS</u>				
FORCE MUSCULAIRE	PERTE < 20%	PERTE DE 21 A 30%	PERTE DE 31 A 50%	PERTE > 50%
TROUBLES SENSORIELS	PARESTHESIES	DIMINUTION DE LA SENSIBILITE VIBRATOIRE	DIMINUTION DE LA SENSIBILITE A LA PIQURE	ANESTHESIE
REFLEXES OSTEOTENDINEUX	DIMINUES	ABOLIS		
<u>MANAGEMENT: TRAITEMENT</u>				
DOULEUR	PRISE OCCASIONNELLE D'ANTALGIQUES NON MORPHINIQUES	PRISE REGULIERE D'ANTALGIQUES NON MORPHINIQUES	PRISE REGULIERE D'ANTALGIQUES MORPHINIQUES	CHIRURGIE
TROUBLES MOTEURS			KINESITHERAPIE OU TRAITEMENT MEDICAL	CHIRURGIE
TROUBLES SENSITIFS			KINESITHERAPIE OU TRAITEMENT MEDICAL	CHIRURGIE
<u>ANALYTIC: EXPLORATION COMPLEMENTAIRE</u>				
IRM	EVALUATION DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE			
EMG	EVALUATION DE LA CONDUCTION NERVEUSE			
IRM : IMAGERIE PAR RESSONANCE MAGNETIQUE; EMG: ELECTROMYOGRAMME.				

Cependant, dans certaines conditions, il peut être difficile, en termes de neurotoxicité, de faire la part de ce qui revient à l'irradiation, aux autres modalités thérapeutiques et à l'état antérieur des tissus avant le traitement (44).

L'irradiation d'un tissu biologique entraîne une cascade d'événements physiques, chimiques, puis moléculaires, qui en l'absence de réparations aboutissent à la mort des cellules ou à leur incapacité à se diviser (36).

Il existe de nombreux facteurs, biologiques, techniques et individuels, qui vont influencer la fréquence et la gravité des lésions radio-induites. Et certaines circonstances peuvent favoriser l'apparition ou l'aggravation de manifestations tardives dues à l'irradiation (36).

De multiples facteurs peuvent favoriser la survenue de ces complications (36) :

– le risque de complications ou de séquelles post-radiothérapeutiques dépend pour une part de facteurs individuels. Ainsi, le risque peut être augmenté chez un patient âgé, en cas de traitements associés (comme une chimiothérapie), en cas de tabagisme, en cas d'affections microvasculaires (comme le diabète ou l'hypertension artérielle), en cas d'antécédents de chirurgie, en cas de sclérodermie généralisée... Et certains patients atteints de maladies génétiques rares, où les mécanismes cellulaires de réparation des lésions moléculaires radio-induites sont altérés, ont une hypersensibilité aux radiations ;

- les modalités d'irradiation permettent de diminuer le risque de séquelles et de complications tardives sans compromettre le contrôle de la maladie cancéreuse :

- en-dessous d'une dose-seuil, variable selon les organes et tissus, les effets précoces et la plupart des effets tardifs de l'irradiation ne sont jamais observés. Quand cette dose-seuil est dépassée, le risque de lésions augmente avec la dose totale délivrée et la sévérité des atteintes augmente avec la dose totale reçue ;

- à dose totale égale, la réduction de la dose par séance (hyperfractionnement) permet de diminuer le risque de complications tardives : dose inférieure à 1,8 Grays par séance (dose comprise entre 1,8 et 2 Grays par séance dans l'irradiation classique). Mais ce fractionnement peut aggraver les réactions précoces.

- l'intervalle entre les fractions doit être suffisamment important pour que les réparations cellulaires (réparation de l'ADN) au niveau des tissus sains puissent être complètes afin de pouvoir bénéficier de l'effet protecteur du fractionnement. Il est admis que cet intervalle ne doit pas être inférieur à 6 ou 8 heures, mais doit être de 24 heures pour la moelle épinière (de nombreuses études expérimentales ont montré qu'une grande partie des réparations cellulaires après irradiation de la moelle épinière se fait au-delà de la 8^{ème} heure) ;

- l'étalement (durée totale du traitement) n'a qu'un rôle mineur sur le risque de lésions tardives

- le volume irradié a un rôle variable sur la tolérance selon les tissus irradiés. Pour la moelle épinière, dépasser la dose-seuil dans un faible volume d'irradiation peut suffire à entraîner une complication.

La diminution de l'incidence et de la sévérité des effets tardifs de la radiothérapie repose sur une précision de plus en plus importante dans la définition des volumes cibles, afin de diminuer la dose délivrée aux tissus sains environnants, et sur le recours préférentiel à utiliser de faibles doses par fraction, à condition que l'intervalle entre 2 séances soit supérieur à 6-8 heures (et 24 heures pour la moelle épinière). Cet hyperfractionnement permet de bénéficier de l'effet différentiel favorable, du fait des différences radiobiologiques entre tumeurs et tissus sains (les tumeurs ne sont pas protégées par ce fractionnement) (36).

IV-1- LES TUMEURS NEUROGENIQUES RADIO-INDUITES (36, 52)

La survenue d'une tumeur des nerfs périphériques, suite à une radiothérapie, est une complication tardive très rare. Et la période de latence est particulièrement longue, la tumeur neurogénique pouvant se développer progressivement de 4 à 41 ans après l'irradiation.

Pour les cancers radio-induits, on sait qu'il n'y a pas de dose-seuil (ou une dose-seuil très basse) et la gravité de ces tumeurs est indépendante de la dose délivrée. Par ailleurs, leur incidence est très probablement sous-estimée.

En cas de tumeur neurogénique radio-induite, on retrouve des douleurs à type de brûlures sévères siégeant sur la topographie radiculaire du nerf en cause.

IV-2- LA MYELOPATHIE RADIQUE (30, 43, 52)

Les lésions radiques de la moelle épinière sont rarement rencontrées, mais représentent une complication redoutable et redoutée pouvant conduire à une myélite (ou myélopathie) radique. Leur survenue est généralement différée par rapport au traitement radiothérapique.

Un syndrome douloureux n'existe que chez 20% des patients atteints. Et les douleurs, lorsqu'elles existent, sont soit localisées, soit de type référées, et ont les caractéristiques soit de douleurs radiculaires, soit de douleurs non radiculaires.

Scanner et IRM permettent le plus souvent d'éliminer une récurrence tumorale.

- Anatomopathologie (43) :

Sur le plan anatomopathologique, les lésions sont retrouvées surtout au niveau de la substance blanche, comprenant : une démyélinisation, une nécrose de coagulation, la présence d'une substance amorphe pseudo-amyloïde périvasculaire, une gliose, une altération des parois vasculaires avec épaissement et hyalinisation entraînant une réduction de la lumière vasculaire ou une thrombose. En général, la substance grise n'est pas atteinte, mais elle est refoulée.

– Signes cliniques (43, 52) :

Les signes cliniques précoces sont extrêmement rares après irradiation au niveau de la moelle épinière.

On distingue 2 formes principales de myélopathie radique : la myélopathie radique transitoire et la myélopathie radique évolutive :

– **la myélopathie radique transitoire** apparaît dans les 4 mois suivant une irradiation (en général pulmonaire et médullaire cervicale) et va régresser en 2 à 36 mois.

Les manifestations subaiguës des radiations sont méconnues et peuvent conduire à orienter le diagnostic, à tort, vers la présence d'une myélite radique. Ce sont des manifestations d'œdème médullaire, semblables probablement à celles rencontrées dans l'encéphale.

Cette myélopathie transitoire peut se traduire par un signe de Lhermitte, isolé ou souvent associé à des troubles sensitifs, sphinctériens et moteurs, un syndrome de Brown-Séquard.

Le scanner donne peu d'informations. L'IRM peut retrouver des signes d'œdème et de démyélinisation étagée, avec œdème médullaire et hypersignal en T2.

Une corticothérapie à doses élevées et prolongées permet de limiter ces phénomènes.

La résolution est lente, avec une amélioration progressive en quelques semaines à quelques mois et restitution ad integrum de toutes les fonctions antérieures.

Mais ces symptômes font redouter l'installation d'une myélopathie radique évolutive.

– la **myélopathie radique évolutive** est une complication tardive, redoutable et redoutée, qui survient en général dans les 10 mois à 2 ans après une irradiation (habituellement du crâne, du cou, du médiastin, des régions axillaires ou sus-claviculaires), avec des délais d'apparition allant de 4 mois à 13 ans.

Cette complication peut être évitée grâce à l'amélioration des techniques d'irradiation et de dosimétrie.

La douleur est souvent intense et c'est le 1^{er} signe clinique dans 15% des cas. Cette douleur est soit localisée au niveau des lésions médullaires, soit référée en dessous du niveau de la lésion.

Au début, il existe des paresthésies distales des membres inférieurs associées à des troubles sensitifs objectifs et souvent à un déficit moteur asymétrique. Et, le tableau clinique complet réalise une atteinte neurologique de type Brown-Séquard à limite supérieure peu précise. Des troubles sphinctériens apparaissent souvent. Et l'état grabataire résultant de l'ensemble de ces symptômes neurologiques va ensuite favoriser la survenue de différentes complications qui peuvent être létales.

Il n'y a aucun traitement curatif. Seuls les corticoïdes peuvent permettre une certaine amélioration.

Il est essentiel et nécessaire de différencier cette myélite radique d'une atteinte médullaire d'une autre nature (tumorale ou non).

Les critères diagnostiques en faveur d'une myélopathie radique associent :

- un champ d'irradiation qui comprend la moelle épinière ;
- un intervalle libre post-radiothérapique suffisamment long ;

- une coïncidence entre le niveau de l'irradiation et le niveau des signes neurologiques ;
- la négativité des explorations neuroradiologiques répétées (montrant l'absence de récurrence tumorale et l'absence de causes locales) ;
- une dose d'irradiation élevée, généralement supérieure à 45 Grays, avec un fractionnement classique, mais il faut savoir qu'une hypersensibilité individuelle (dont l'origine est inconnue) est suggérée.

- Doses de tolérance de la moelle épinière (43) :

Classiquement, on considère qu'une dose de 44 Grays en fractionnement normal (22 fractions) est la « dose de tolérance » pour l'irradiation de la moelle épinière, en absence de chimiothérapie associée.

Il semblerait qu'une dose de 57 à 61 Grays expose à une incidence de 5% de myélite. Mais ces chiffres doivent être considérés avec prudence et la dose doit être revue à la baisse en cas de chimiothérapie associée.

Par ailleurs, le volume irradié et la localisation (la moelle cervicale est plus résistante car mieux vascularisée) pourraient avoir une influence sur la tolérance médullaire. Mais ces éléments restent discutés pour certains, car aucune donnée récente ne permet de penser qu'un large volume d'irradiation réduirait la tolérance médullaire aux radiations.

L'hyperfractionnement trouve ici une de ses meilleures justifications théoriques, permettant la récupération du tissu médullaire irradié entre 2 séances d'irradiation. Cependant, le rôle protecteur de ce fractionnement n'est pas encore établi et la cinétique de

réparation du tissu médullaire pourrait être plus lente que prévu. On recommande d'attendre 24 heures entre 2 séances d'irradiation au niveau de la moelle épinière.

Actuellement, de nombreux travaux à ce sujet sont en cours et pourraient conduire à ne pas recommander cet hyperfractionnement qui semblerait, au contraire, réduire la dose de tolérance, mais à réaliser plutôt une seule fraction quotidienne de 2 Grays ou moins.

Et parmi les questions actuelles qui sont débattues, il y a celle concernant la capacité à réirradier la moelle épinière après avoir délivré une dose élevée : il semble qu'il soit dangereux de proposer la validation de cette proposition, et ce, en l'absence d'arguments solides, même si les résultats des études réalisées chez l'animal sont encourageants.

IV-3-LES EFFETS DE LA RADIOTHERAPIE SUR LES NERFS PERIPHERIQUES (2, 20, 30, 43, 52)

Plexite et névrite radiques sont des complications rares mais graves de l'irradiation.

Il est essentiel de faire le diagnostic différentiel entre ces atteintes post-radiques des nerfs périphériques et des séquelles chirurgicales et une reprise évolutive de la maladie cancéreuse.

Ces complications sont le plus souvent lentement évolutives, pouvant conduire à une perte totale de fonction d'un membre, sans aucun recours thérapeutique possible. La prévention est donc la meilleure arme thérapeutique actuellement.

D'un point de vue physiopathologique, une atteinte du noyau de l'axone est responsable de sa mort. Cependant, après une destruction d'une partie des fibres seulement, une réparation est possible, en particulier les cellules de Schwann prolifèrent lentement et peuvent réparer une démyélinisation.

Sur le plan anatomopathologique, il existe des remaniements scléro-hyalins des tissus conjonctif (épinèvre), musculaire et périnerveux, donnant une apparence de nerfs fibreux et un aspect d'endartérite des vaisseaux circulants dans ces tissus. Les fibres nerveuses peuvent être remplacées par de la fibrine.

La plexite radique est l'exemple-type de ces atteintes nerveuses périphériques post-radiothérapeutiques.

Les plexites radiques sont secondaires à une irradiation thoracique ou pelvienne où le plexus brachial ou lombaire est touché, l'irradiation étant responsable d'une fibrose plexique. La plexite radique reste une complication rare.

Les atteintes du plexus brachial sont plus fréquentes que celles du plexus lombaire. En effet, on retrouve une plexite radique généralement après l'irradiation d'un cancer du sein, et dans la série de Pierce et coll. (1992), 20 patientes sur 1.264 (soit 1,6%) ont présenté cette complication après irradiation pour un cancer du sein.

Les douleurs et la symptomatologie neurologique peuvent apparaître après une période de latence allant de 6 mois à 20 ans après l'irradiation, mais le plus souvent cette plexite radique survient vers la 4^{ème} année suivant la radiothérapie.

Initialement, les troubles sensitifs sont souvent dominants à type d'engourdissements, de paresthésies distales, de douleurs modérées mal systématisées. Puis, un déficit sensitif objectif peut apparaître et, plus rarement, un déficit moteur avec amyotrophie et fasciculations, aréflexie.

L'évolution se fait vers une stabilisation des lésions après plusieurs années, entraînant souvent une gêne fonctionnelle marquée.

L'EMG n'est pas caractéristique, mais un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse et une dénervation des muscles innervés par la branche nerveuse correspondante sont en faveur d'une lésion radique plutôt qu'une plexite maligne.

Scanner et IRM sont nécessaires et utiles, pouvant permettre d'éliminer une récurrence tumorale en mettant en évidence une masse tumorale compressive à l'origine de ces troubles.

a) **La plexite brachiale post-radique (20, 30, 43, 52)**

En cas de plexite brachiale post-radiothérapique, on retrouve des signes d'atteinte du plexus brachial supérieur (épaule, extrémité supérieure du bras) et des signes neurologiques de topographie C5-C6 : engourdissements et paresthésies distales souvent localisées au niveau du pouce et du 2^{ème} doigt, et une diminution ou abolition du réflexe bicipital. A l'examen, on retrouve également une induration ligneuse du creux sus-claviculaire.

En revanche, la plexopathie brachiale maligne se traduit par une atteinte du plexus brachial inférieur (extrémité distale du bras, avant-bras et main) et par des signes

neurologiques de niveau C8-D1 (anesthésie et engourdissements dans les 4^{ème} et 5^{ème} doigts, abolition du réflexe tricipital).

EMG, scanner et IRM permettent d'éliminer une récurrence tumorale. Et, l'EMG permet également de différencier une plexite brachiale radique d'une atteinte du canal carpien. Rarement, une exploration chirurgicale du plexus brachial est nécessaire pour éliminer le diagnostic de récurrence tumorale (nouvelle tumeur primaire, tumeur induite par la radiothérapie, ou récurrence d'un cancer du sein).

On distingue 3 types de plexopathie post-radiothérapique : la plexopathie post-radiothérapique chronique par fibrose, la plexopathie post-radiothérapique transitoire aiguë et la plexopathie post-radiothérapique aiguë d'origine ischémique.

Voir le tableau 5 qui rend compte des différents éléments cliniques et paracliniques pouvant aider au diagnostic différentiel entre une plexite brachiale radique et une plexite brachiale maligne.

Un intervalle libre long est plutôt en faveur d'une plexite radique, mais un bilan complet reste nécessaire pour affirmer la iatrogénicité. Et il ne faut pas oublier qu'un cancer radio-induit peut survenir au niveau des nerfs périphériques ou des tissus environnants plusieurs années après le traitement radiothérapique du cancer initial.

TABLEAU 5 : PLEXOPATHIE BRACHIALE: DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL, D'APRES CHERNY ET FOLEY (1996) (20)

	PLEXOPATHIE BRACHIALE PAR INFILTRATION TUMORALE	PLEXOPATHIE BRACHIALE PAR FIBROSE POST-RADIOTHERAPIQUE	PLEXOPATHIE BRACHIALE TRANSITOIRE PAR LESIONS RADIIQUES AIGUES	PLEXOPATHIE BRACHIALE PAR LESIONS AIGUES D'ORIGINE ISCHEMIQUE
FREQUENCE DE LA DOULEUR	89%	18%	40%	INDOLORE
INTENSITE DE LA DOULEUR	INTENSE CHEZ 98%	FAIBLE A MODEREE	FAIBLE	
DOSE DE L'IRRADIATION		> 6000 cGy FRACTIONNEMENTS IMPORTANTS (>1900 cGy/jrs)	?	4000 cGy
LATENCE		> 6 MOIS-< 5 ANS	APRES QUELQUES MOIS	APRES DES ANNEES
EVOLUTION	ATTEINTE NEUROLOGIQUE PROGRESSIVE PROGRESSION DE LA DOULEUR SUR LE MODE DYSESTHESIQUE DISTRIBUTION C7-T1 LE PLUS SOUVENT	PARESIE D'INSTALLATION PROGRESSIVE DISTRIBUTION C5-C6 STABILISATION DE LA DOULEUR A L'APPARITION DE LA PARESIE	PARESIE PASSAGERE ET ATROPHIE DISTRIBUTION C6-C7-T1 RECUPERATION COMPLETE	PARESIE AIGUE NON EVOLUTIVE ET DEFICIT SENSORIEL
CLAUDE-BERNARD-HORNER	PEUT ETRE PRESENT (TEMOIN DE L'EXTENSION AU SYMPATHIQUE CERVICAL)	ABSENT	ABSENT	ABSENT
DONNEES DU SCANNER	MASSE AVEC INFILTRATION TISSULAIRE	INFILTRATION DIFFUSE DES PLANS TISSULAIRES	NORMALES	NORMALES A L'ANGIOGRAPHIE, SUBOCCLUSION ARTERIELLE
DONNEES IRM	FREQUENCE ELEVEE DES SIGNAUX DE LA MASSE SUR LES IMAGES PONDEREES T2	FREQUENCE BASSE DES SIGNAUX DE LA LESION SUR LES IMAGES PONDEREES T2	?	NORMALES
RESULTATS EMG	DENERVATION SANS MYOKIMIE	MYOKIMIE	RALENTISSEMENT SEGMENTAIRE, PAS DE MYOKIMIE	RALENTISSEMENT SEGMENTAIRE

ATTENTION: AUCUN EXAMEN COMPLEMENTAIRE N'EST PARFAIT POUR DIFFERENCIER UNE FIBROSE D'UNE TUMEUR

b) **La plexite lombosacrée post-radiothérapique (2, 20, 52)**

Les plexopathies lombosacrées post-radiothérapiques sont des complications plus rares. Elles surviennent après une irradiation pelvienne.

D'après Thomas et coll. (1985), les plexopathies lombosacrées faisant suite à une radiothérapie pelvienne sont rarement douloureuses et elles surviennent en moyenne 5 ans après l'irradiation : l'atteinte motrice est bilatérale dans 80% des cas, à l'EMG il existe une myokymie (trémulation fasciculaire du muscle) dans 57% des cas et une dénervation musculaire dans 50% des cas.

L'EMG, le scanner et l'IRM sont essentiels pour le diagnostic différentiel avec une plexopathie lombosacrée maligne et d'autres diagnostics différentiels, comme une carcinomatose méningée, une compression de la queue de cheval, une plexopathie lombaire sans rapport avec le cancer (hémorragie ou abcès du muscle psoas-iliaque, un anévrisme aortique, une névrite lombosacrée idiopathique aiguë, des lésions compressives post-chirurgicales qui donnent souvent des mononeuropathies).

Différents éléments cliniques permettent de différencier une plexopathie lombosacrée post-radiothérapique d'une plexopathie lombosacrée maligne et sont résumés dans le tableau 6 qui suit :

TABLEAU 6: DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE PLEXOPATHIE LOMBOSACREE MALIGNE ET PLEXOPATHIE LOMBOSACREE RADIQUE

	PLEXOPATHIE MALIGNE LOMBOSACREE	PLEXOPATHIE POST RADIQUE LOMBOSACREE
DOULEUR	70 à 93 % DES CAS SEUL SIGNE CLINIQUE DANS 24% DES CAS	RARE
DEFICIT MOTEUR	LE PLUS SOUVENT UNILATERAL	BILATERALE DANS 80% DES CAS

Pour mémoire, l'annexe 3 comprend un tableau qui résume les symptômes de la plexopathie lombosacrée par envahissement tumoral.

c) Différents facteurs pouvant favoriser l'apparition d'une plexite radique (43) :

Une dose totale élevée d'irradiation accroît le risque de plexite radique. Emami et coll. (1991) ont estimé les risques de plexite radique à 5 ans à 5% après une dose de 60 Grays et à 50% après 75 Grays.

Une dose par fraction élevée est également un facteur favorisant la survenue d'une plexite radique. Dans la série de Mc Dermot (1971), le taux de plexite radique observée passe de 10% après des fractions de 3 Grays chacune à 25% pour des fractions de 4 Grays. Et dans la série de Powell et coll. (1990), ce taux passe de 1% avec des fractions de 1,8 Grays à 5,9% pour des fractions de 3 Grays.

L'association de la radiothérapie à une chimiothérapie augmente le risque de plexopathie. Dans la série de Pierce et coll. (1992), le taux de plexite passe de 0,6% sans chimiothérapie associée à 4,5% avec une chimiothérapie associée.

Un geste chirurgical favorise également l'apparition d'une plexite après irradiation.

Les recouvrements des différents champs d'irradiation accentue aussi ce risque.

V- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-CHIRURGICAUX

Les syndromes douloureux neurogènes post-chirurgicaux peuvent apparaître après n'importe quel acte de chirurgie.

Les plus fréquemment rencontrés en cancérologie sont les syndromes douloureux post-thoracotomie, post-mastectomie et après amputation. Mais ils peuvent également être retrouvés après une exérèse ORL, une néphrectomie, une exérèse inguinale, une laparotomie, une sternotomie, une crâniotomie. (30, 49).

Les douleurs faisant suite à une mastectomie et à une thoracotomie sont liées à des lésions partielles de filets nerveux sensitifs. Celles survenant après une amputation sont en rapport avec la section nerveuse complète (30, 49, 55).

Habituellement, il s'agit d'une douleur continue associée à des dysesthésies lancinantes.

Il est important de faire une évaluation (clinique et paraclinique) précise et de façon répétée, pour faire entre séquelle et récurrence tumorale. (30).

Nous allons nous intéresser aux syndromes douloureux neurogènes post-chirurgicaux les plus fréquemment rencontrés en cancérologie, que sont les syndromes douloureux neurogènes post-cervicotomie, post-mastectomie et post-curage axillaire, les post-thoracotomie et après amputation. Nous aborderons également les douleurs neurogènes faisant suite à des interventions neurochirurgicales.

V-1- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-CERVICOTOMIE (20)

La douleur neurogène, intense, faisant suite à une cervicotomie, est due à une lésion d'une branche du plexus cervical.

Le syndrome douloureux apparaît quelques semaines ou quelques mois après une intervention chirurgicale au niveau de la tête ou du cou. Il comprend des douleurs lancinantes et à type de brûlures, souvent associées à des zones « gâchettes », une allodynie et une hyperalgésie.

Souvent, 3 types de syndromes douloureux post-cervicotomie peuvent être associés, entraînant un syndrome douloureux complexe chez certains malades :

- une douleur neurogène après lésion d'une branche du plexus cervical,
- une douleur due au déséquilibre des muscles et de la ceinture scapulaire faisant suite à la dissection des muscles du cou et à la limitation de l'articulation scapulo-humérale, douleur pouvant être aggravée lorsque le nerf rachidien accessoire a été lésé,
- une douleur par induration des tissus du cou après radiothérapie.

En cas de réapparition d'une douleur d'intensité croissante au niveau de la tête ou du cou, il est important de toujours éliminer une récurrence tumorale et une infection. Scanner et IRM sont alors utiles, et doivent souvent être réalisés de façon répétée, afin de différencier une tumeur et les modifications postopératoires et/ou post-radiothérapeutiques.

V-2- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-MASTECTOMIE OU POST-CURAGE AXILLAIRE (20, 30, 52)

Après une intervention chirurgicale du sein, la persistance d'une douleur est le plus souvent en rapport avec l'acte chirurgical, due à l'étirement radiculaire postopératoire.

Les syndromes douloureux peuvent apparaître après n'importe quel type d'acte chirurgical sur le sein, que ce soit une tumorectomie ou une mastectomie radicale.

Ils sont peu fréquents, mais cependant au moins 5 à 10% des femmes opérées peuvent présenter un tel syndrome douloureux neurogène.

La douleur peut débuter en postopératoire immédiat, aussi bien qu'après un délai de plusieurs semaines à plusieurs mois, voire 1 an ou plus après.

Cette douleur a les caractères d'une douleur neurogène avec dysesthésies, sensations de brûlures, allodynie et hyperalgésie.

Elle siège le long de la paroi thoracique antérieure, dans le creux axillaire et sur la partie postérieure du bras, environ jusqu'au milieu du bras. Et elle est exacerbée au moindre mouvement du bras. A l'examen, en général, on retrouve une zone d'hypoesthésie ou d'anesthésie dans la région axillo-thoracique (distribution D1-D2).

L'extension douloureuse dans ce territoire est probablement en rapport avec une lésion chirurgicale du nerf intercostobrachial, branche cutanée de la réunion des 2 racines issues de D1 et D2.

Après une mastectomie radicale, le syndrome du « sein fantôme » a également été décrit. D'après Kroner et coll., ce syndrome du sein fantôme existe dans 15 à 30% des cas et semble lié à l'existence d'une douleur préopératoire.

V-3- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-THORACOTOMIE (20, 30, 52)

Après une thoracotomie, la douleur se développe sur le trajet d'un nerf intercostal, lésé partiellement ou totalement par la chirurgie.

La douleur apparaît 1 à 2 mois après l'intervention chirurgicale.

C'est une douleur constante, permanente, siégeant au niveau de la zone où l'on retrouve des troubles neurologiques déficitaires à type d'hypoesthésie ou d'anesthésie. Il peut s'y associer un syndrome épaule-main homolatéral, dont la physiopathologie fait intervenir le système nerveux sympathique.

La partie proximale du nerf lésé peut être le siège d'une régénération, à l'origine de phénomènes névromateux très sensibles aux stimulations mécaniques.

Cependant, après une thoracotomie, la persistance d'une douleur thoracique traduit le plus souvent un résidu tumoral ou une reprise évolutive de la maladie cancéreuse. Alors qu'après une mastectomie, la douleur est le plus souvent en rapport avec l'intervention chirurgicale.

Kanner et coll. ont réalisé une étude sur un groupe de 126 patients atteints d'un cancer pulmonaire et ayant subi une thoracotomie (20) :

- 63% d'entre eux ont eu une douleur postopératoire persistante qui a disparu environ 2 mois après l'intervention chirurgicale.
- Chez 13 patients, la douleur est réapparue après quelques temps, et elle était toujours liée à une récurrence tumorale.
- Dans 16% des cas, la douleur postopératoire a persisté et s'est aggravée, et la plupart du temps, on retrouvait soit une infection, soit une reprise évolutive de la maladie cancéreuse.
- Et dans un autre groupe de 18 patients, la douleur postopératoire s'est stabilisée, puis s'est atténuée progressivement en 8 mois. Quelques rares patients ont développé des névromes cicatriciels.

Aux lumières de cette étude, il apparaît qu'une douleur intense, prolongée ou bien récurrente, après une période de rémission, doit systématiquement et en priorité faire suspecter une récurrence tumorale. Un scanner des os et des parties molles permet d'évaluer ce syndrome douloureux et d'éliminer une récurrence.

V-4- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES APRES AMPUTATION (20, 30, 45, 55)

Après l'amputation d'un membre, on distingue 2 types de syndromes douloureux neurogènes : la douleur du moignon et la douleur fantôme (ou douleur du membre fantôme, ou encore halgohallucinoïse).

L'amputation est l'exemple type de lésion nerveuse qui est source de douleur neurogène (46). Après une amputation, les modifications anatomiques, neurochimiques et électrophysiologiques, dues à la section nerveuse, entraînent des manifestations psychophysiologiques : les sensations fantômes (c'est le membre fantôme) et les douleurs fantômes.

D'après la nouvelle classification de l'IASP des syndromes douloureux chroniques, la douleur fantôme se rapporte à une partie du corps disparue, après un traumatisme ou une chirurgie (Merskey, 1994). Et, on distingue 3 syndromes différents qui coexistent fréquemment chez un même patient amputé :

- la douleur fantôme qui correspond aux sensations douloureuses rapportées au membre manquant,
- la douleur du moignon qui est la douleur existant au niveau du site d'amputation,
- le membre fantôme qui comprend toute sensation non douloureuse rapportée au membre manquant.

L'examen clinique doit comprendre :

- un interrogatoire précis afin de connaître les différents antécédents médicaux, les pathologies existantes éventuelles et les traitements en cours, les informations concernant l'amputation (contexte, anesthésie, complications éventuelles) et les informations concernant la douleur (avant et après l'amputation, passée et actuelle),
- un examen soigneux du moignon : aspect cutané, température cutanée, qualité de la cicatrice, sensibilité, souplesse des masses musculaires, palpation du moignon osseux et du névrome, recherche des points d'appui de la prothèse,
- un examen du membre restant controlatéral, avec recherche d'une pathologie projetée ou référée.

Radiographies et thermographies peuvent parfois être nécessaires.

a) Le membre fantôme (ou hallucinose) (45, 55)

Ce phénomène de membre fantôme, appelé aussi hallucinose, est défini par la perception très intense de la présence du membre amputé.

Il atteint la quasi-totalité des amputés adultes.

Le fantôme est le siège de sensations non douloureuses, proprioceptives, extéroceptives et motrices. Ces sensations fantômes non douloureuses posent rarement des problèmes cliniques.

Elles surviennent chez 77 à 99% des patients amputés dans les jours et semaines suivant l'amputation.

Habituellement, ce sont des sensations tactiles ou thermiques, mais parfois de position, de taille ou de longueur. Et elles peuvent être tellement « réelles » que le patient oublie la perte de son membre. Le membre fantôme peut aussi prendre des positions « bizarres » qui peuvent être associées à des sensations de mouvements, qui diminuent avec le temps.

Initialement, longueur et volume sont normaux et la position est semblable à celle du membre avant l'amputation. Puis, le fantôme peut rester inchangé (5% des cas), s'effacer progressivement (20% des cas) ou se raccourcir jusqu'à ce que l'extrémité du fantôme rejoigne le moignon (25 à 75% des cas). Ce « télescopage », phénomène décrit initialement par Guéniot en 1861, sous le terme d'« hétérotopie subjective », est une sensation de raccourcissement du membre fantôme par lequel la main ou le pied se rapprochent progressivement du moignon et finissent par y être rattachés (Lunn, 1948, et Jensen et Rasmussen, 1994). Ce phénomène de télescopage semble être plus fréquent chez les patients porteurs d'une prothèse, et serait plus fréquent au niveau du membre supérieur qu'au niveau du membre inférieur.

La forme du fantôme varie de façon spontanée ou provoquée.

Certaines circonstances peuvent influencer sur les sensations du fantôme : variations climatiques, défécations, mictions et orgasmes sexuels pour le membre inférieur, pathologies à distance dans les mêmes myélomères, facteurs cognitifs (attention, distraction), manipulations thérapeutiques du moignon.

Les sensations extéroceptives peuvent être variables : chaleur, froid, pression, port de chaussure,...

Le fantôme peut également être le siège de mouvements volontaires et involontaires.

Cette sensation fantôme peut survenir après l'ablation d'autres parties du corps, comme un sein, les organes génitaux, le rectum, la langue et même les dents.

Ces sensations fantômes, tout comme les douleurs fantômes, diminuent progressivement en fréquence et en intensité après l'amputation. Mais d'après Lunn (1948), elles restent intenses chez 29% des amputés à 10 ans.

b) Les douleurs du moignon (20, 30, 45, 55)

Les douleurs du moignon seraient dues à la présence d'un névrome qui est localisé à l'extrémité distale du moignon, au niveau de la zone d'amputation du membre et de la section nerveuse ; elles sont caractérisées par l'existence de points gâchettes au niveau même du moignon.

On distingue cependant 2 types de douleurs au niveau du moignon :

– les douleurs du moignon, conséquences de l'amputation, qui comprennent :

- les douleurs liées à la section nerveuse et à ses conséquences : ce sont les douleurs du névrome, la causalgie du moignon, l'hyperalgésie du moignon et l'épilepsie du moignon ;

- et d'autres douleurs qui sont liées à des problèmes d'exostose ou d'adaptation du moignon à la prothèse.

– les autres douleurs du moignon qui sont dues soit à la poursuite évolutive du processus pathologique ayant conduit à l'amputation (cancer, artérite...), soit à une nouvelle pathologie (fracture, ostéome).

Dans une étude prospective (Parkes, 1973), cette douleur du moignon est retrouvée chez 50% des amputés en postopératoire immédiat et chez 13% après 13 mois.

Tout comme la douleur fantôme, cette douleur du moignon peut être induite par le contact, la pression, le froid, le pincement.

Par ailleurs, les malades ayant une douleur du moignon au long cours, ont plus fréquemment des douleurs fantômes. Sherman et coll. (1992) ont mis en évidence une relation entre, la tension musculaire et la température du moignon, et les douleurs fantômes.

Toutes les anomalies, comme des troubles cutanés et circulatoires, une infection, une hyperactivité sympathique, l'existence de névromes et/ou d'exostoses, peuvent être responsables d'une accentuation de la douleur du moignon, et peut-être également de la douleur du fantôme.

Chez les patients ayant des douleurs fantômes violentes, on retrouve des troubles sensitifs, comme une hypoesthésie ou une hyperalgésie, autour du moignon et quelquefois le long du dermatome dont ils dépendent. Mais, aucune étude ne permet de corréler douleur fantôme et importance des troubles sensitifs du moignon.

c) La douleur fantôme (20, 30,45, 55)

Les douleurs fantômes (on utilise également le terme d'allohallucinoïse) sont les douleurs ressenties dans le membre amputé comme s'il faisait toujours partie du corps, douleurs conséquences de l'amputation.

Ces douleurs fantômes ont été décrites après la perte d'un membre, mais également du sein (Kroner et coll., 1989), du rectum (Ovesen, Kroner et coll., 1991), du nez, des yeux et même des dents.

Le syndrome douloureux fantôme serait, au moins en partie, étroitement dépendant des conséquences neurochimiques et électrophysiologiques, périphériques et centrales, de la section nerveuse. Flor (1995) a trouvé une forte corrélation entre la réorganisation corticale et l'intensité de la douleur fantôme, en montrant que cette dernière est liée, et en est peut-être dépendante, à des changements plastiques du cortex somatosensoriel primaire.

Les douleurs fantômes sont un phénomène fréquent, sinon constant, après une amputation. Mais elles ne sont intenses que dans 10% des cas.

Elles paraissent plus fréquentes si des douleurs dans le membre sont présentes avant l'amputation et si celles-ci sont intenses et prolongées.

Elles semblent plus fréquentes chez les patients ayant des douleurs du moignon et paraissent atténuer par le port d'une prothèse. Il semble, en effet, exister un lien entre l'état cutané, circulatoire et musculaire du moignon et la présence de douleur dans le fantôme.

La douleur fantôme apparaît dans la première semaine après l'amputation chez 70 à 80% des patients.

Selon une étude prospective (Jensen, Krebs, Nielsen et Rasmussen, 1983), 48% des patients amputés ont des douleurs dans les premières 24 heures, 83% dans les 4 premiers jours, et seuls 10% ont des douleurs retardées de plus d'une semaine. (Mitchell, en 1872, a rapporté quelques observations où il existait un délai de plusieurs années). L'apparition des sensations fantômes non douloureuses (membre fantôme) suit le même schéma (Jensen, Krebs, Nielsen, Rasmussen, 1984).

Généralement, ce syndrome douloureux fantôme s'atténue avec le temps pour disparaître chez la plupart des patients en 1 à 2 ans, avec cependant la persistance de quelques poussées douloureuses distales.

D'après Parkes (1973), 63% des amputés ont une douleur modérée ou intense dans l'immédiat, mais seuls 30% à 13 mois.

On décrit 3 formes cliniques principales de douleurs fantômes :

– La douleur fantôme qui reproduit la douleur qui existait au niveau du membre avant l'amputation : 36% en postopératoire immédiat et 10% à long terme.

En effet, la douleur présente avant l'amputation semble avoir un rôle dans l'apparition ultérieure de douleurs fantôme. Et de nombreuses observations suggèrent que cette douleur préopératoire puisse « survivre » sous forme de douleur fantôme.

Katz et Melzack (1990) ont comparé rétrospectivement les douleurs précédant l'amputation et les douleurs fantômes, et elles sont semblables dans 57% des cas.

Katz a proposé l'existence d'une « mémoire somatosensorielle », et il a observé, comme d'autres auteurs, que l'algohallucinoïse paraissait plus fréquente en cas de douleurs en préopératoire immédiat dans le membre à amputer. Et, la sédation de ces douleurs en pré et en peropératoire (par exemple, par un bloc nerveux) semble diminuer la fréquence de l'algohallucinoïse.

Cependant, il n'y a aucune preuve permettant d'affirmer que la douleur de préamputation laisse des « traces » dans la mémoire et que la douleur fantôme n'en est qu'une réminiscence.

Un travail effectué par Jensen et coll. (1985) a tenté de déterminer l'influence de la douleur préamputation sur l'apparition de la douleur fantôme, ses caractéristiques et ses localisations : la douleur fantôme immédiate apparaît semblable à la douleur la plus intense avant amputation chez 36% des patients et chez 10% après 2 ans. Mais ces chiffres sont différents de ceux de l'étude de Katz et Melzack.

Une étude prospective recueillant de façon précise les douleurs ressenties avant et après amputation paraît donc nécessaire pour confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une « trace douloureuse » dans le système nerveux central.

– La douleur fantôme qui est une douleur totalement nouvelle, à type de brûlures projetées sur différents points du membre fantôme.

– Le membre fantôme qui peut se présenter dans une posture inconfortable, gênante, douloureuse et peut sembler rétréci.

Et, une douleur fantôme peut également être le signe d'une récurrence de cancer sur le moignon d'amputation. Il faut donc toujours éliminer une récurrence tumorale, en particulier en cas de récurrence d'une douleur de membre fantôme, en cas d'apparition d'une nouvelle douleur dans un membre fantôme des années après l'amputation.

De la même façon, il est essentiel de différencier un syndrome douloureux d'anus fantôme (qui existe dans environ 15% des cas d'amputation du rectum) d'une douleur périnéale due à une récurrence d'une tumeur rectale.

La plupart des manifestations de l'algohallucinoïse sont des douleurs fantômes différentes des douleurs préopératoires.

La douleur est le plus souvent distale dans le membre fantôme. Mais la localisation varie dans le temps, et selon une étude de Jensen et coll.(1985) : une semaine après l'amputation, 59% des patients ont des douleurs distales et 41% des douleurs de la jambe ou de l'avant-bras, de la cuisse ou du bras, ou du membre entier. Chez ces derniers, après 2 ans, la douleur est devenue distale (main ou orteils).

Les douleurs fantômes empêchent ou retardent le phénomène de « télescopage », et un membre télescopé peut reprendre sa longueur au cours d'une poussée douloureuse.

Ces douleurs fantômes ont les caractéristiques des douleurs neurogènes. Mais les caractéristiques de la douleur varient d'un patient à l'autre, allant de sensations de picotements ou de piqûres à des douleurs à type de brûlures ou de compression.

Le tableau 8 résume les sensations des amputés recueillies avant et après amputation par un questionnaire standardisé.

Et, Sherman (1992) a décrit 3 catégories de douleurs :

- des douleurs à type d'élancements, de brûlures, de picotements, qui semblent inversement corrélées à la température du moignon ;
- une douleur gênante à type de compression, reliée à la tension dans la partie restante du membre ;
- et des douleurs en éclairs, sans aucun lien avec les phénomènes précédents.

Ces douleurs sont non constantes, mais répétitives, ce qui en fait des douleurs chroniques.

Pendant les périodes douloureuses, il existe un fond douloureux continu qui dure quelques heures ou quelques jours, et sur lequel se greffent des paroxysmes douloureux de quelques secondes survenant en train d'ondes répétitifs.

De nombreux facteurs peuvent modifier cette douleur fantôme, dont certains sont rapportés dans le tableau 9. Les mêmes facteurs qui modulent la sensation fantôme modulent le syndrome douloureux du fantôme.

L'amputation est toujours une expérience psychologique traumatisante, et les patients amputés sont fréquemment déprimés, anxieux, aigris, isolés. 20 à 40% des amputés présentent un syndrome dépressif, la proportion étant plus importante chez ceux qui ont des douleurs, quelles que soient les causes et les circonstances de l'amputation.

Tous ces symptômes psychologiques influencent le vécu douloureux et sont quelquefois les éléments dominants du syndrome douloureux.

Les études de Sherman ont montré que les amputés douloureux ne diffèrent en rien des autres patients douloureux chroniques. Et Sherman et coll. (1987) n'ont pas retrouvé dans la littérature de lien entre la survenue de douleurs fantômes et la présence de troubles psychologiques, y compris les réactions à l'amputation et les troubles de la personnalité. Et Sherman a également montré qu'il n'existe pas de troubles spécifiques de la personnalité qui différencient les amputés ayant un syndrome douloureux fantôme des autres amputés non douloureux.

Comme dans toute douleur chronique, la survenue et l'intensité de la douleur dépendent de la fatigue et du stress ; facteurs émotionnels et stress sont la plupart du temps des facteurs aggravants du syndrome douloureux.

TABLEAU 8: CARACTERES DE LA DOULEUR DU MEMBRE AVANT L'AMPUTATION ET 1 SEMAINE, 6 MOIS ET 2 ANS APRES. POURCENTAGES DE PATIENTS DECRIVANT UN TYPE PARTICULIER DE DOULEUR (SELON JENSEN ET COLL, 1985) (55)

CARACTERES	AVANT L'AMPUTATION	1 SEMAINE APRES	6 MOIS APRES	2 ANS APRES
COUP DE POIGNARD	35	55	27	20
PENETRANTE	32	36	9	10
ELANCEMENT	5	14	9	0
PIQURE	19	14	6	5
BRULURE	23	14	45	65
PINCEMENT	21	10	52	30
PULSATION	19	7	12	5
COMPRESSION	14	7	0	0
CRAMPE	0	5	3	0
COMME UNE SCIE	0	5	3	0
SOURDE	7	5	3	5
FROID	4	0	6	0
ECRASEMENT	2	0	6	15
AUTRE	5	7	6	0

TABLEAU 9: FACTEURS MODIFIANT LA DOULEUR FANTOME
 (TIRES DE LA LITTERATURE) (45, 55)

AUGMENTATION	DIMINUTION
PRESSION SUR LE MOIGNON	REPOS
REFROIDISSEMENT DU MOIGNON	SURELEVATION DU MOIGNON
PORT D'UNE PROTHESE	EFFLEUREMENT, MASSAGE DU MOIGNON
STIMULATION D'AUTRES PARTIES DU CORPS	RECHAUFFEMENT DU MOIGNON
REFLEXES AUTONOMES (TOUX, ETERNUEMENTS, DEFECATIONS, MICTIONS, DEGLUTITION)	DISTRACTION
CHANGEMENT DE PRESSION ATMOSPHERIQUE	
ATTENTION	
ANXIETE	
CHARGE EMOTIVE	

V-5- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES APRES INTERVENTIONS NEUROCHIRURGICALES (17)

Les douleurs centrales par lésions iatrogènes sont essentiellement celles dues à des interventions neurochirurgicales réalisées dans un but antalgique, en particulier dans les douleurs cancéreuses. Cependant, ces douleurs neurogènes centrales sont rares actuellement car la plupart de ces interventions ne sont pratiquement plus réalisées, du fait du développement de thérapeutiques antalgiques plus efficaces.

Des tableaux hyperpathiques souvent prolongés ont été observés après résection chirurgicale de tumeurs corticales.

Des syndromes douloureux neurogènes de type douleur centrale sont souvent observés après lésions neurochirurgicales au niveau médullaire :

- douleurs post-cordotomie antérolatérale : technique neurochirurgicale visant à sectionner le cordon antérolatéral de la moelle, la cordotomie antérolatérale a été largement utilisée dans le traitement des douleurs cancéreuses. Elle est responsable d'une anesthésie extra-lemnisciale croisée en dessous de la lésion, permettant un soulagement rapide de la douleur. Mais la durée de ce soulagement est parfois brève (dans 4 à 16% des cas, sensibilité et douleur réapparaissent quand la lésion du faisceau spinothalamique est incomplète), souvent temporaire avec apparition d'une douleur de type central dans la zone anesthésiée quelques jours, quelques semaines ou le plus souvent quelques mois après l'intervention (dans 0 à 63% des séries de cordotomies classiques, jusqu'à 100% dans une série commentée par Leriche, dans 3 à 5% des cordotomies percutanées réalisées par Tasker) ;

– douleurs après drezotomie : intervention proposée par Nashold, dérivée de la radiculotomie postérieure sélective proposée par Sindou, dans les douleurs par désafférentation périphérique (comme les avulsions du plexus brachial) ou centrale, la drezotomie consiste à réaliser une thermocoagulation de la zone d'entrée des racines dorsales dans la moelle. La douleur secondaire à cette intervention est rare et ne survient que si la lésion est trop étendue (ce qui est actuellement évitée avec les techniques de contrôle de la température appliquée ou le laser CO2).

CINQUIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE DES DOULEURS
NEUROGENES

Compte tenu de la physiopathologie particulière de ce type de douleurs, la prise en charge thérapeutique qui en découle va être différente de celle des douleurs par excès de nociception.

Classiquement, les douleurs neurogènes sont considérées comme résistantes aux antalgiques usuels périphériques ou centraux de l'échelle de l'OMS, bien qu'actuellement, la non réponse aux morphiniques soit controversée. Par conséquent, il apparaît nécessaire d'avoir recours à une stratégie thérapeutique particulière (2, 7, 34, 35, 37).

Malheureusement, aucun traitement curatif n'est possible, et les thérapeutiques permettant d'obtenir un soulagement de ces douleurs neurogènes découlent de leur physiopathologie : antidépresseurs tricycliques noradrénergiques et/ou sérotoninergiques, antiépileptiques, neurostimulation transcutanée, neurostimulation cordonale postérieure, plus rarement neurostimulation cérébrale, blocs anesthésiques locaux, anesthésiques locaux par voie générale, antagonistes des récepteurs NMDA (qui constituent actuellement une voie de recherche) (2, 7, 10, 21, 37, 54, 56).

Les neurolyses (par alcoolisation ou phénolisation) et les interventions chirurgicales de section des voies nociceptives sont contre-indiquées, car elles entraînent un risque important d'aggravation des douleurs neurogènes (7, 37).

Cependant, ces moyens thérapeutiques peuvent être utiles dans certaines circonstances de douleurs neurogènes (7) :

- en cas de causalgie, un bloc sympathique, voire une sympathectomie, peut améliorer le syndrome douloureux ;
- en cas de névrome, une résection chirurgicale avec ligature indépendante des fascicules du nerf serait bénéfique pour certains ;
- en cas de douleurs neurogènes avec une hyperpathie très importante qui interdit l'utilisation de la neurostimulation transcutanée (NSTC), on peut faire précéder cette NSTC d'une section sélective des voies nociceptives (radicellotomie postérieure sélective de Sindou ou drezotomie de Nashold, interventions qui interrompent les voies de la douleur à l'entrée dans la moelle). Mais cette indication reste exceptionnelle et reste limitée aux formes les plus rebelles de douleurs zostériennes.

En revanche, ces différentes techniques chirurgicales à visée antalgique (alcooolisation ou phénolisation des nerfs ou des racines, radicotomie postérieure, radicellotomie postérieure sélective et drezotomie, cordotomie antérolatérale, thermocoagulation des nerfs crâniens sensitifs...) sont assez souvent pratiquées dans les douleurs par excès de nociception au cours de la maladie cancéreuse, avec, bien sûr, le risque de faire apparaître un syndrome douloureux neurogène à moyen ou long terme.

Le tableau 1 résume les différences de prise en charge thérapeutique des douleurs neurogènes et des douleurs par excès de nociception.

TABLEAU 1: COMPARAISON DES EFFETS DES THERAPEUTIQUES DANS LA DOULEUR PAR DESAFFERENTATION ET PAR EXCES DE NOCICEPTION (D'APRES TASKER) (37)

THERAPEUTIQUES	TYPE DE DOULEUR	
	DESAFFERENTATION	EXCES DE NOCICEPTION
ANTALGIQUES	0	+
MORPHINE	0 OU FAIBLE (ACTUELLEMENT CONTROVERSE)	++
BLOC XYLOCAINE, NEUROTOMIE, CORDOTOMIE	VARIABLE SELON LES CAS*	++
NEUROSTIMULATION TRANSCUTANEE, MEDULLAIRE VOIRE THALAMIQUE	HAUTE FREQUENCE: ++ BASSE FREQUENCE: +/-	0 OU FAIBLE ++
ANTIDEPRESSEURS	++	0 OU FAIBLE (EN L'ABSENCE DE SYNDROME DEPRESSIF)

* 50% D'AMELIORATIONS TRANSITOIRES, 25% D'AMELIORATIONS PERSISTANTES ET 25% D'ABSENCE D'EFFETS OU D'AGGRAVATION.

I - TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Le traitement médicamenteux a pour but de renforcer un système analgésique central défaillant par des médicaments antiépileptiques, anxiolytiques, antidépresseurs, qui interfèrent avec le métabolisme de substances connues pour avoir une action analgésique (sérotonine, catécholamines, endorphines) (7).

I-1- LES ANTIDEPRESSEURS (2, 7, 15, 17, 21, 35, 37, 56)

Les plus utiles sont les antidépresseurs tricycliques du groupe des monoamines tertiaires non déméthylées, qui augmentent le taux central de sérotonine. Plusieurs antidépresseurs tricycliques (Imipramine, Clomipramine, Amitriptyline, Désipramine, Nortriptyline associée à la Fluphénazine, Paroxétine) ont fait la preuve de leur efficacité antalgique dans le traitement des douleurs neurogènes. Et cet effet antalgique est indépendant de leur effet thymoanaleptique.

La Fluvoxamine et la fluoxétine inhibent sélectivement la recapture de la sérotonine et pourraient alors avoir un intérêt dans le traitement des douleurs neurogènes.

Le plus souvent, ils sont efficaces sur les douleurs spontanées continues à type de dysesthésies, de sensations de brûlures, de fourmillements, mais également sur les douleurs paroxystiques (contrairement à ce qu'on a pensé pendant longtemps).

On utilise initialement de faibles doses, que l'on augmente progressivement. La dose antalgique est généralement plus faible que la dose thymoanaleptique, mais elle est différente d'un patient à l'autre.

Dans la majorité des cas, la sédation des douleurs est seulement partielle.

Le mécanisme d'action des antidépresseurs est mal élucidé : une action périphérique pourrait exister (diminution des décharges ectopiques ou blocage des récepteurs adrénergiques des bourgeons de régénération), mais l'hypothèse d'une action centrale est le plus souvent retenue, correspondant à un blocage de la recapture des monoamines (adrénaline et/ou sérotonine), ce qui renforcerait les contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques et/ou sérotoninergiques qui s'exercent sur la transmission médullaire des messages nociceptifs.

I-2- LES ANTIÉPILEPTIQUES (2, 15, 17, 21, 35, 37, 51, 56)

Les antiépileptiques semblent plus efficaces sur les douleurs paroxystiques que sur les douleurs continues des douleurs neurogènes périphériques. Parfois, ils peuvent avoir une efficacité sur les douleurs neurologiques centrales.

La Carbamazépine, le Valproate de sodium, le Clonazépam, la Phénytoïne sont les plus classiquement prescrits.

Les doses sont augmentées progressivement, en débutant par de faibles doses.

Les antiépileptiques « stabilisants de membrane » (Carbamazépine, Phénytoïne) agissent en bloquant la dépolarisation neuronale, les antiépileptiques de type GABAergique (Valproate de sodium) en renforçant la transmission synaptique inhibitrice.

I-3- LES NEUROLEPTIQUES SEDATIFS, LES ANXIOLYTIQUES

Les neuroleptiques sédatifs, notamment la Lévipromazine, peuvent être utiles par leur effet anxiolytique et sédatif, en intervenant sur le retentissement émotionnel et affectif de la douleur, sans que la composante sensorielle soit modifiée (37).

Les anxiolytiques de type benzodiazépines sont souvent utilisés dans les mêmes circonstances, mais leur efficacité antalgique semble moindre (37).

I-4- AUTRES MEDICATIONS POSSIBLES

– Le Baclofène (2, 15) :

Agoniste préférentiel des récepteurs GABA, le Baclofène a des propriétés antalgiques, mais ne semble efficace que sur la névralgie du trijumeau.

– La Clonidine (2) :

Les agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques, comme la Clonidine, pourraient avoir une efficacité antalgique, qui a été retrouvée dans des études réalisées chez l'animal.

Max et coll. ont montré une efficacité modérée de la Clonidine administrée per os chez des patients ayant des douleurs post-zostériennes.

Des applications topiques de Clonidine pourraient réduire l'hyperalgésie secondaire à des neuropathies traumatiques, selon des études récentes ; elles pourraient également atténuer les douleurs spontanées et provoquées des neuropathies diabétiques.

– La Capsaïcine (2, 15, 21) :

La Capsaïcine est une neurotoxine ayant des propriétés antalgiques.

En cas de douleurs neurogènes périphériques, l'application locale de Capsaïcine sur la peau ou les muqueuses induit initialement une sensation de brûlures et une hyperalgésie, puis, secondairement, avec des applications répétées, ces phénomènes s'estompent et laissent place en quelques jours à une insensibilité aux stimuli nociceptifs.

En théorie, l'indication idéale est représentée par les douleurs liées à une sensibilisation des nocicepteurs C, rencontrées dans les algies post-zostériennes et les douleurs cicatricielles.

– Les analgésiques périphériques (2, 37) :

Les analgésiques périphériques (antalgique du palier I de l'échelle de l'OMS), pourraient avoir parfois, en dehors d'un effet placebo, une action antalgique durable et spontanément découverte par le patient (automédication). Mais le mécanisme d'action, s'il existe, est mal compris, ou s'explique peut-être par une action sur certains facteurs périphériques des douleurs neurogènes. Cependant, en cas d'inefficacité (ce qui est le plus couramment observé), leur prescription est inutile compte tenu du risque d'apparition d'effets indésirables à long terme.

Les applications topiques d'Aspirine ont aussi été utilisées et semblent être efficaces dans les algies post-zostériennes.

I-5- LES NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

- Les anesthésiques locaux par voie générale (2, 15, 35, 56) :

Parmi les moyens thérapeutiques récemment proposés, l'administration systémique d'anesthésiques locaux est une solution qui paraît intéressante, mais de nombreuses incertitudes existent concernant leur utilisation : actuellement, l'efficacité de la Lidocaïne par voie intraveineuse dans le traitement des douleurs neurogènes n'est toujours pas établie en raison d'un nombre insuffisant d'études cliniques, et de nombreuses questions restent posées concernant son spectre d'efficacité, son mécanisme d'action, les constantes pharmacologiques et leur place réelle dans la stratégie thérapeutique.

On considère que les anesthésiques locaux peuvent avoir un effet antalgique bénéfique. Ils agissent probablement par leur effet stabilisateur de membrane, mais certainement aussi par des modifications centrales.

La Lidocaïne est utilisée en administration intraveineuse. Les doses nécessaires sont importantes. Le relais oral est effectué grâce aux anti-arythmiques (analogues structuraux des anesthésiques locaux) : Mélixitine, Flécaïnide. Ces médicaments seraient utiles dans le traitement antalgique des douleurs neurogènes périphériques, mais également centrales pour certains.

L'application topique d'anesthésiques locaux pourrait également avoir un intérêt.

- Les antagonistes des récepteurs NMDA (2, 21) :

Les antagonistes des récepteurs NMDA semblent être efficaces.

La Kétamine a été proposée pour le traitement des douleurs neuropathiques : l'administration systémique de doses infra-anesthésiques peut, chez des patients ayant des

douleurs liées à des lésions nerveuses périphériques traumatiques ou des douleurs post-zostériennes, réduire préférentiellement les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie ;

Les recherches s'orientent vers la synthèse d'antagonistes des récepteurs NMDA entraînant moins d'effets secondaires (effets psychodysléptiques surtout) : antagonistes non compétitifs agissant sur les sites modulateurs du récepteur NMDA, antagonistes des récepteurs non-NMDA.

I-6- LES MORPHINIQUES (2, 15, 34, 54)

Classiquement rejetés dans cette indication, les morphiniques semblent pouvoir apporter une amélioration chez certains malades ayant une douleur neurogène.

Les doses nécessaires sont souvent importantes par rapport aux doses nécessaires observées dans les douleurs par excès de nociception. Une titration rigoureuse est nécessaire, en tenant compte de l'apparition d'effets secondaires.

Les douleurs neurogènes sont classiquement considérées comme peu ou pas sensibles aux opiacés :

- Arner et coll. (1988) ainsi que Max et coll. (1988), par des essais contrôlés méthodologiquement satisfaisants, ont été les premiers auteurs à tenter de prouver la morphinorésistance des douleurs neurogènes. A leur suite, Kupers et coll. (1991) ont souligné la prévalence de l'efficacité de la morphine sur la composante affective et émotionnelle par rapport à la composante sensoridiscriminative. Mais ces études ont été réalisées avec des doses souvent faibles d'opiacés, ce qui amène à relativiser ces résultats ;
- en effet, dans certaines situations expérimentales, réalisées pour expliquer les mécanismes de cette résistance, un effet antalgique a pu être mis en évidence quand on augmentait la

posologie du morphinique administré, confirmant ainsi que l'absence de sensibilité des douleurs neurogènes aux opioïdes n'est que relative ;

– Portenoy et coll. (1990) et Zenz et coll. (1992) ont rapporté que les douleurs neurogènes pouvaient être améliorées par la morphine, à condition de pouvoir utiliser des doses suffisamment élevées.

Une série d'études témoigne du contrôle possible des douleurs neurogènes par des morphiniques :

– Rowbotham et coll. (1991) ont montré que la morphine administrée en perfusions lentes améliorait de façon significative les douleurs spontanées et l'allodynie chez des patients ayant des algies post-zostériennes ;

– Jadad et coll. ont montré l'efficacité de la morphine administrée de façon contrôlée par le patient pour des douleurs dues à une lésion nerveuse périphérique ;

– Jadad et coll. (1992), Mc Quay et coll. (1992), Portenoy et coll. (1990) et Urban et coll. (1986) ont retrouvé une sensibilité des douleurs neurogènes aux morphiniques si une titration initiale permet individuellement d'atteindre une dose suffisamment élevée ;

Une étude récente, réalisée par DelleMijn et Vanneste (1997), publiée dans le *Lancet*, et méthodologiquement correcte, a permis de conclure à la sensibilité des douleurs neurogènes aux morphiniques, aussi bien leur composante sensorielle que leur composante affective. Les résultats de cette étude démontrent, au moins pour le Fentanyl qui a été utilisé pour cet essai, une action antalgique intrinsèque, indépendante de son action sur l'humeur ou de ses effets sédatifs, et sont donc en faveur d'une amélioration de la composante sensoridiscriminative et pas seulement de la composante affective et émotionnelle des douleurs neurogènes. Cependant, cette étude ne permet pas d'affirmer que tous les types de douleurs neurogènes ont une sensibilité aux morphiniques et que toutes les composantes sémiologiques de ces douleurs sont sensibles, cette étude ayant été réalisée surtout sur des

patients avec une radiculopathie chronique. Par ailleurs, les effets indésirables ont été plus importants avec le Fentanyl qu'avec les autres traitements témoins (Diazepam et placebo actif).

Des travaux expérimentaux récents ont montré que l'administration intrathécale de morphine pourrait avoir également des effets bénéfiques sur les douleurs neurogènes.

Ainsi, en cas de douleurs neurogènes réfractaires à tous traitements, il est licite de tester leur morphinosensibilité par une administration intraveineuse de Fentanyl, relayée en cas de réponse positive par un traitement au long cours par du sulfate de morphine par voie orale ou par des patchs de Fentanyl transdermique.

II - TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX

II-1- LA NEUROSTIMULATION

Les techniques de stimulation ont pour objectif de rétablir le « gate control » sur la transmission nociceptive.

L'électroanalgésie par stimulation des afférences lemniscales peut se faire selon plusieurs modalités : la neurostimulation transcutanée (NSTC), la stimulation centrale médullaire et la stimulation centrale cérébrale. (37).

- La neurostimulation transcutanée (NSTC) (2, 15, 37, 51, 54) :

La NSTC est très utile dans la prise en charge des douleurs neurogènes, associée aux traitements médicamenteux habituellement prescrits (antidépresseur et/ou antiépileptique).

Elle a pour objectif de renforcer le fonctionnement des fibres inhibitrices de gros calibre des nerfs périphériques et à rétablir le contrôle de la « porte » sur la transmission nociceptive. En réalité, elle agirait par un effet de masquage, sinon de réel blocage, des influx nerveux nociceptifs véhiculés par ces nerfs périphériques.

Pour que la NSTC soit réalisable, différentes conditions sont nécessaires : la zone douloureuse doit être accessible à la pose des électrodes, doit être relativement limitée afin que la stimulation par 2 ou 4 électrodes puisse évoquer des paresthésies dans l'ensemble du territoire douloureux, ne doit pas être totalement désafférentée pour que l'information sensitive délivrée par la stimulation puisse gagner la moelle, et la coopération du patient est bien sûr indispensable.

Après échec ou insuffisance des traitements médicamenteux, la NSTC est le premier traitement à proposer, le plus souvent en association avec ces médicaments. Cependant, il

existe un échappement à long terme à ce type de traitement : 15 à 25% seulement des malades ont un effet persistant au-delà de 1 an.

Les douleurs neurogènes secondaires aux traitements anticancéreux sont une bonne indication de cette NSTC. Mais elle n'a évidemment aucune indication dans les douleurs centrales.

- La neurostimulation cordonale postérieure (2, 37, 54) :

Des électrodes sont implantées au contact direct des cordons postérieurs de la moelle après laminectomie ou par voie péridurale percutanée. Les électrodes ne peuvent être mises en place qu'en dessous de C3, donc cette technique de stimulation ne concerne que des douleurs pour lesquelles la lésion est en dessous de C4.

Cette neurostimulation cordonale postérieure a pour but de renforcer l'action modulatrice des voies cordonales postérieures. Elle ne peut être efficace que si les fibres des cordons postérieurs correspondant à la zone douloureuse sont intactes et que si la stimulation évoque des paresthésies dans le territoire douloureux.

A noter que la stimulation du système trigéminal est possible, mais reste exceptionnelle, pour les douleurs neurogènes touchant le territoire du nerf trijumeau ou des racines rachidiennes C1 et C2.

- La neurostimulation cérébrale (2, 37, 54) :

La stimulation cérébrale profonde, rendue possible grâce aux techniques stéréotaxiques, est d'indication exceptionnelle.

La stimulation du noyau ventropostérolatéral du thalamus (VPL) est utilisée dans les douleurs neurogènes les plus rebelles ayant échappé aux autres moyens thérapeutiques.

Les résultats sont variables selon les équipes : 85% d'amélioration pour Mazars, 60% pour Gybels dans les douleurs du syndrome thalamique et les douleurs du membre fantôme ; échec presque constant dans les polyradiculonévrites, les douleurs chroniques du cancer et les douleurs centrales.

La stimulation corticale appliquée à la région précentrale (par une électrode extra ou intradurale) tend à détrôner actuellement les indications de la stimulation thalamique, du fait de sa plus grande simplicité pour une même réponse analgésique.

II-2- AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES

Les moyens utilisant le principe de la contre-stimulation peuvent être utiles : les applications locales de froid ou de chaud, d'ultrasons ou de vibrations (2, 15).

D'autres moyens thérapeutiques non médicamenteux, tels que l'hypnose, les techniques de relaxation, la technique du biofeedback, l'acupuncture et l'électroacupuncture et la kinésithérapie, sont toujours indiqués à un moment de l'évolution de ces syndromes douloureux neurogènes, bien que peu développés (2, 15).

La prise en charge psychologique et sociale est indispensable et devrait être renforcée (2, 15, 37).

Les blocs nerveux locorégionaux sont considérés comme peu utiles. Cependant, les douleurs par envahissement plexique peuvent répondre de façon spectaculaire aux injections périurales associant anesthésiques locaux et corticoïdes (23).

III - QUELQUES CAS DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

III-1- LES NEUROPATHIES DOULOUREUSES (15, 37)

Le tableau 2 résume les moyens thérapeutiques dont on dispose pour le traitement des douleurs des neuropathies.

Concernant les polyneuropathies douloureuses, la NSTC n'est pas réalisable du fait de l'étendue de la zone douloureuse, et le traitement antidépresseur plus ou moins associé à un traitement par antiépileptique paraît donc utile.

En revanche, la NSTC est utile et bénéfique dans la prise en charge des douleurs des mononeuropathies et est habituellement associée au traitement médicamenteux.

TABLEAU 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DOULEUR DES NEUROPATHIES.

- **En première intention :**
 - traitement étiologique
 - antidépresseurs tricycliques
 - antiépileptique
 - prises en charge psychologique et sociale
 - kinésithérapie, acupuncture, NSTC
- **En deuxième intention :**
 - antidépresseurs +/- antiépileptiques
 - morphiniques
 - Mèxilétine (Mèxital*)
 - prises en charge psychologique et sociale
 - kinésithérapie, acupuncture, NSTC
- **En troisième intention :**
 - comme en deuxième intention, et :
 - capsaïcine locale
 - relaxation, biofeedback, hypnose, application de chaud ou froid
 - blocs nerveux sympathiques.

III-2- LES DOULEURS NEUROGENES POST-RADIOTHERAPIE

Les blocs nerveux sélectifs permettent une amélioration notable de la symptomatologie douloureuse dans ces cas, comme le montrent un certain nombre d'études récentes (57).

Souvent, le seul traitement possible est un traitement symptomatique, visant à améliorer la qualité de vie des patients. La corticothérapie est généralement utilisée à la phase aiguë du syndrome douloureux, mais son utilisation au long cours n'est pas la règle compte tenu de ses effets délétères. La kinésithérapie paraît utile (43).

Le meilleur traitement reste la prévention, par la qualité et la précision des techniques d'irradiation (43).

III-3- LES DOULEURS CENTRALES (17, 37, 56)

Le traitement médicamenteux repose sur diverses associations médicamenteuses, avec une efficacité toute relative dans ces douleurs souvent rebelles : antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, neuroleptiques et parfois L-Dopa.

Dans les formes hémialgiques avec dysrégulation sympathique, certains ont utilisé avec succès les blocs sympathiques à la Guanéthidine au niveau du membre particulièrement douloureux.

La stimulation cérébrale profonde (thalamus, capsule interne...) donnerait des résultats satisfaisants dans 20 à 30% des cas, mais bon nombre d'auteurs conteste ces résultats, et il semblerait qu'elle soit plus efficace en cas de syndrome thalamique dû à des lésions sous-thalamiques.

La stimulation précentrale (électrode au niveau de l'espace extradural en regard du cortex moteur) entraînerait une amélioration très nette dans près de 70% des cas. Par conséquent, elle pourrait représenter un moyen thérapeutique efficace pour ces douleurs rebelles, si ces premiers résultats sont confirmés.

III-4- LES DOULEURS NEUROGENES APRES CHIRURGIE

Concernant la prise en charge thérapeutique des syndromes douloureux neurogènes post-chirurgicaux, différentes thérapeutiques semblent avoir une place : les blocs sympathiques, l'injection aux points gâchettes d'anesthésiques locaux ou d'agents neurolytiques, la résection chirurgicale de névromes, la NSTC, l'utilisation des antagonistes NMDA, l'application topique de Capsaïcine (56).

Mais les thérapeutiques préventives précédant le geste chirurgical ont fait l'objet de travaux récents prometteurs (56).

Nous allons voir plus particulièrement la prise en charge des douleurs du moignon et des douleurs fantômes :

- En cas de douleur du moignon (37) :

En cas de névrome, où l'anesthésie locale est efficace, une résection chirurgicale du névrome semble utile et bénéfique. La protection et l'enfouissement des névromes dans les tissus profonds pourraient être efficaces, mais aucune étude contrôlée n'en a fait la preuve. Et, il en est de même pour les rhizotomies et les neurotomies dont les effets à long terme ne sont pas prouvés.

En cas de douleurs du moignon non liées au névrome (brûlures, paresthésies douloureuses), la NSTC est souvent utile, et son efficacité apparaît probable si le patient indique une amélioration des douleurs par la palpation profonde ou le mouvement du moignon. Un traitement médicamenteux sera quasi-systématiquement associé.

En cas d'épilepsie douloureuse du moignon, le traitement par antiépileptique, en particulier par le Tégrétol* (Carbamazépine) est indiqué et généralement efficace.

– En cas de douleurs fantômes (45, 55) :

Comme pour toutes les douleurs neurogènes, on ne dispose pas de traitement spécifique.

En 1980, Sherman a publié une liste comprenant une cinquantaine de traitements réputés efficaces dans les douleurs fantômes, mais sans que des études contrôlées aient été réalisées :

- la Calcitonine aurait une efficacité selon Jager et Maier (étude réalisée en double aveugle en 1992) ;
- les antidépresseurs tricycliques sont largement utilisés et semblent efficaces selon une étude (non contrôlée) réalisée par Iacono et coll. en 1987 ;
- les antiépileptiques sont également très utilisés, en particulier la Carbamazépine qui a fait l'objet d'une étude (non contrôlée) ayant montré son efficacité (Elliott et coll., 1976) ;
- les β -bloquants semblent être efficaces selon une étude (non contrôlée) de Marsland et coll. (1982) ;
- les morphiniques peuvent être indiqués dans les douleurs fantômes avec un risque faible de dépendance, et avoir une efficacité ;
- la Kétamine, qui agit comme un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, aurait, selon des observations récentes, un effet bénéfique (Stannard, 1993). Mais ses effets

secondaires psychodysléptiques gênent son utilisation en clinique. Cependant, la Kétamine est le seul antagoniste NMDA disponible actuellement qui soit efficace sur les douleurs fantômes ;

- les différentes interventions chirurgicales de section des voies nociceptives ne sont plus pratiquées, en raison d'une efficacité incertaine et non prouvée et du risque d'accentuation du syndrome douloureux qui a été rapportée dans de nombreuses observations. La drezotomie semble n'avoir qu'un effet limité.

- la stimulation médullaire serait utile : pour Krainick, chez 64 patients, la douleur était diminuée de 50 à 100% chez 45% ; cette diminution persistait à 5 ans chez 25% ;

- la stimulation thalamique, ou d'autres zones cérébrales profondes, semble diminuer la douleur de 50% chez plus de la moitié des patients ;

- NSTC, acupuncture, hypnose, application d'ultrasons, physiothérapie sont des moyens thérapeutiques utiles pouvant être utilisés avec un certain succès. Lundeberg, dans une étude contrôlée, a observé une diminution de la douleur chez 75% des patients utilisant la NSTC contre 44% utilisant une stimulation placebo. Mais Finsen a montré un épuisement de l'effet de la NSTC à 1 an. Cependant, il faut souligner l'innocuité de ce traitement (il n'a aucun effet secondaire et il peut être répété) ;

- il est important de noter que de nombreux traitements ont une efficacité seulement transitoire.

Le principe d'une analgésie préventive, qui serait efficace sur la survenue des douleurs fantômes, a été avancé mais reste encore à confirmer (55) :

- Woolf, et d'autres auteurs, ont montré que l'utilisation d'anesthésiques locaux ou de morphiniques avant l'amputation est plus efficace qu'un traitement antalgique postopératoire ;

- selon certaines études, l'analgésie préventive diminuerait la douleur postopératoire et les besoins en antalgiques. Et même, d'après certaines observations, le traitement antalgique préventif pourrait supprimer ou atténuer les douleurs fantômes ;
- une étude prospective de Jensen et coll. a montré que les patients très algiques avant l'amputation avaient plus de douleurs fantômes que les autres ;
- Bach et coll. ont trouvé que l'analgésie péridurale lombaire (par Bupivacaïne et morphine) pendant les jours précédant l'amputation, réduisait l'incidence des douleurs fantômes ;
- pour Jahangari, la perfusion périopératoire d'héroïne, de Clonidine et de Bupivacaïne est également efficace.

Mais il n'existe pas de travaux bien conduits avec une méthodologie précise, montrant qu'un traitement antalgique efficace et puissant avant l'amputation diminue le risque d'apparition des douleurs fantômes. Une étude est actuellement en cours.

CONCLUSION

Au terme de ce travail, il nous semble essentiel de souligner le risque important de handicap fonctionnel pouvant être induit par des douleurs neurogènes secondaires à des traitements anticancéreux, ce qui peut altérer considérablement la qualité de vie des patients.

En effet, une douleur survenant dans un contexte de cancer, alors même que les traitements anticancéreux ont permis une rémission partielle ou complète, plus ou moins prolongée de la maladie, est une source d'inquiétude et d'anxiété majeures pour le patient qui est toujours dans la crainte d'une récurrence. Les douleurs secondaires aux différents traitements anticancéreux qui ont été réalisés restent souvent difficiles à contrôler, obérant ainsi la qualité de vie, ou de survie, des patients.

Le traitement des douleurs neurogènes est loin d'être clairement établi, et on ne dispose actuellement d'aucune thérapeutique curative. Les différents moyens thérapeutiques utilisés ne permettent le plus souvent qu'un soulagement partiel.

Ceci souligne l'importance du traitement préventif dans la survenue de ces syndromes douloureux neurogènes induits par les différents traitements oncologiques. En effet, la prévention apparaît être le moyen thérapeutique le plus efficace, lorsqu'elle est possible.

Les techniques d'analgésie préventive avant une intervention chirurgicale semblent apporter, dans certains cas, un bénéfice en diminuant l'incidence des douleurs neurogènes induites par des actes chirurgicaux. Il semble essentiel de bien contrôler la douleur en pré, per et post-opératoire.

La plus grande précision et le meilleur contrôle des techniques d'irradiation rendent actuellement plus rares les séquelles douloureuses neurogènes, bien que les différentes modalités ne soient pas encore totalement définies.

En revanche, peu de solutions thérapeutiques préventives sont proposées afin de prévenir la survenue de polyneuropathies douloureuses chimio-induites. Ici, il apparaît essentiel et indispensable d'évaluer régulièrement la toxicité neurologique éventuelle en cas de traitement comportant un ou des agents neurotoxiques, et ce afin de pouvoir modifier le traitement (diminution des doses du médicament neurotoxique ou arrêt définitif, selon la sévérité des signes neuropathiques). Cependant, chez certains patients, malgré l'arrêt du traitement neurotoxique, les signes de neuropathie ne régressent pas et persistent, voire s'aggravent.

Il est à noter que tous les patients recevant le même traitement (chimiothérapie avec un ou des agents neurotoxiques, et/ou radiothérapie, et/ou chirurgie) ne développeront pas un syndrome douloureux neurogène. Il est tentant de supposer qu'il existe des facteurs individuels pouvant prédisposer certains sujets à la survenue de ces douleurs neurogènes.

Sélectionner les patients qui seraient susceptibles de développer ce type de douleurs au cours d'un traitement chimiothérapique neurotoxique pourrait être l'objet d'une future étude intégrant : examens cliniques et examens paracliniques (examen neurologique, évaluation psychologique et sociale, évaluation de la douleur, EMG, étude des conceptions nerveuses, étude des seuils somesthésiques), réalisés chez des malades cancéreux avant, pendant et après une chimiothérapie comportant un agent neurotoxique. Ce type de travail permettrait peut-être de repérer des facteurs prédictifs individuels prédisposant à la survenue d'algies neurogènes chimioinduites.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

ECHELLE ANALGESIQUE DE L'OMS

Une méthode simple et validée de prise en charge de la douleur cancéreuse a été proposée par l'OMS : l'échelle analgésique en 3 paliers.

Classiquement, si une douleur persiste ou s'accroît, on passe d'un niveau à l'autre. Cependant, devant une douleur intense et violente d'emblée, on peut être amené à passer immédiatement au niveau 3.

L'ECHELLE ANALGESIQUE DE L'OMS :

– **Le premier palier** est celui des douleurs d'intensité faible ou modérée : on a recours aux antalgiques non morphiniques, essentiellement les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et le paracétamol. Les produits « adjuvants » ou « co-analgésiques » (médicaments habituellement utilisés pour d'autres indications que la douleur, mais qui, dans certaines situations, ont un effet antalgique : antidépresseurs, antiépileptiques) peuvent également être prescrits selon la nature des phénomènes douloureux.

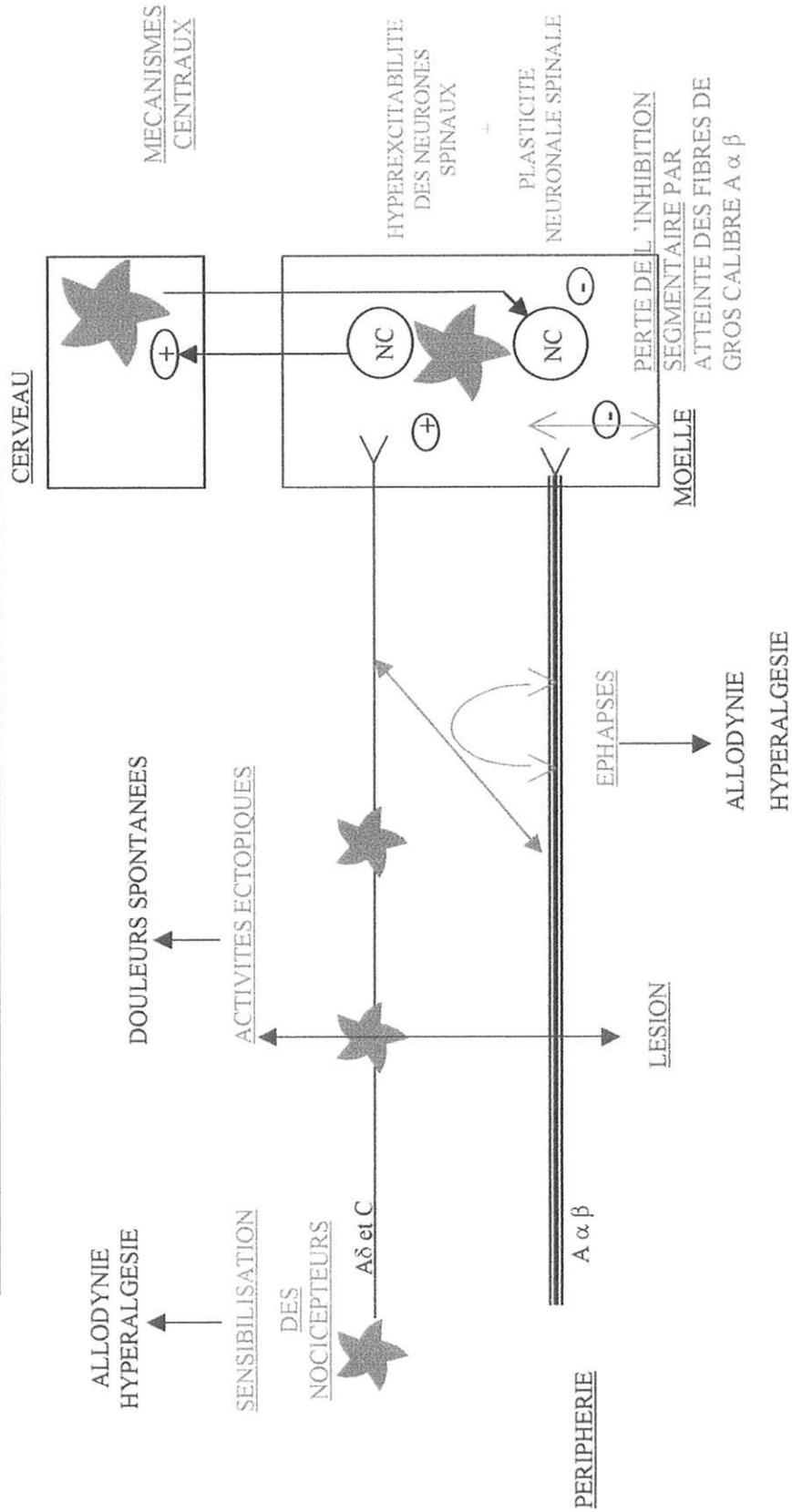
Le deuxième palier est celui des douleurs qui n'ont pas été soulagées avec des médicaments du 1^{er} palier ou d'emblée de celles considérées comme modérées à fortes : on utilise les morphiniques dits « faibles », souvent associés à des produits du 1^{er} palier (aspirine et codéine, paracétamol et codéine ou dextropropoxyphène). Les co-analgésiques pourront être associés.

Le troisième palier correspond à des douleurs fortes ou violentes d'emblée ou qui n'ont pas été soulagées par les produits des 2 premiers paliers : on utilise des morphiniques dits « forts » dont le produit de référence est la Morphine (mais d'autres molécules morphiniques peuvent être utilisées). Les co-analgésiques pourront aussi être associés.

ANNEXE 2

HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES DOULEURS NEUROGENES

(d'après M. LANTERI-MINET et A. ESCHALIER)



**ANNEXE 3 : PLEXOPATHIE LOMBOSACREE D'ORIGINE CANCEREUSE :
OBSERVATION CLINIQUE**

	PLEXOPATHIE SUPERIEURE (L1-L4)	PLEXOPATHIE INFERIEURE (L4-S1)	PAN-PLEXOPATHIE (L1-S3)
DOULEUR LOCALE	ABDOMEN BAS	PERINEE ET FESSES	LOMBOSACREE
DOULEUR PROJETEE	FLANC, CRETE ILIAQUE	HANCHE ET CHEVILLE	VARIABLE
DOULEUR RADICULAIRE	CUISSE ANTEROLATERALE	CUISSE POSTEROLATERALE, JAMBE	VARIABLE
PARESTHESIES	CUISSE (ANTERIEURE)	PERINEE, CUISSE, PLANTE DES PIEDS	CUISSE (ANTERIEURE) , JAMBE, PIED
ALTERATIONS MOTRICES ET ROT	L2-L4	L5-S1	L2-S2
PERTE SENSORIELLE	CUISSE ANTEROLATERALE	CUISSE POSTERIEURE, PLANTE DES PIEDS	CUISSE ANTERIEURE, JAMBE
SENSIBILITE	LOMBAIRE	ECHANCRURE SCIATIQUE, SACRUM	LOMBOSACREE
LASEGUE POSITIF			
DIRECT	50%	50%	83%
INVERSE	15%	50%	83%
OEDEME DE LA JAMBE	41%	37%	83%
MASSE RECTALE	25%	43%	15%
FAIBLESSE DU SPHINCTER ANAL	0	50%	0

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1 BESSON J.M., GUILBAUD G. : Mécanismes fondamentaux de la douleur. La Revue du Praticien, Paris, 1994, 44 : 1867-1873.

2 BOUHASSIRA D., ATTAL N. : Les neuropathies périphériques douloureuses, pp 425-426. In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G.. Douleurs, Bases fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Thérapeutiques, Maloine Ed., 1 vol., 851 p, Paris, 1997.

3 BOUHASSIRA D. : Physiopathologie des douleurs neuropathiques, pp39-49. Evaluation et traitement de la douleur, 39^{ème} Congrès national d'anesthésie et de réanimation, Elsevier Ed., Paris, 1997, et SFAR.

4 BOUHASSIRA D. : Techniques d'exploration des douleurs neuropathiques, pp 227-228. Eurocancer 98, John Libbey Eurotext, Paris, 1998.

5 BOUREAU F. : Dimensions de la douleur, pp 11-17. In : Boureau F.. Pratique du traitement de la douleur, Doin Ed., 1 vol., 402 p, Paris, 1988.

6 BOUREAU F. : Du symptôme au syndrome douloureux chronique, pp 71-79. In : Boureau F.. Pratique du traitement de la douleur, Doin Ed., 1 vol., 402 p, Paris, 1988.

7 BOUREAU F. : Evaluation des différentes composantes de la douleur, pp 29-37. Douleur et cancer, ESO 1998, Les Editions de l'Ecole Européenne d'Oncologie Expression Française.

8 BOUREAU F. : Evaluation globale du patient douloureux cancéreux : adulte, pp 29-37. Douleur et cancer, ESO 1997, Les Editions de l'Ecole Européenne d'Oncologie Expression Française.

9 BOUREAU F. : Physiopathologie de la douleur, pp 17-28. Douleur et cancer, ESO 1998, Les Editions de l'Ecole Européenne d'Oncologie Expression Française.

10 BOUREAU F., KOSKAS-SERGENT A.S. : Evaluation de la sévérité d'une douleur, pp 97-105. In : Boureau F.. Pratique du traitement de la douleur, Doin Ed., 1 vol., 402 p, Paris, 1988.

11 BOUREAU F., LUU M. : Les méthodes d'évaluation de la douleur clinique. Douleur et analgésie, 1988, 1 : 65-73.

12 BOUVENOT G. : Evaluation de la douleur : les méthodes, pp 53-59. In : Queneau P., Ostermann G. (eds). Le médecin, le patient et sa douleur (2^{ème} édition), Masson Ed., 1 vol., 408 p, Paris, 1994.

13 BRASSEUR L. : Douleur du cancer. Aspects épidémiologiques, pp 9-13. Douleur et cancer, ESO 1998, Les Editions de l'Ecole Européenne d'Oncologie Expression Française.

14 BRASSEUR L. : Douleur du cancer, douleur du SIDA : la médecine des symptômes, pp 209-238. In : Brasseur L.. Traitement de la douleur, Doin Ed., 1 vol., 227 p, Paris, 1997.

15 BRASSEUR L. : Quelques situations de douleurs chroniques, pp 173-208. In : Brasseur L.. Traitement de la douleur, Doin Ed., 1 vol., 227 p, Paris, 1997.

16 BRASSEUR L., MULLER J.C. : Epidémiologie de la douleur chez les cancéreux, pp 645-649. Revue Douleur et Cancer- Méd. Thérapeutique vol. 1, n°7, Novembre 1995.

17 BROCHET B. : Les douleurs centrales (Central Pains), pp 447-463. In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G.. Douleurs, Bases fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Thérapeutiques, Maloine Ed., 1 vol., 851 p, Paris, 1997.

18 CALVINO B. : Physiopathologie des douleurs neuropathiques, pp 217-218. Douleurs neuropathiques et cancer, Réunion de la Société Francophone d'Etude de la Douleur (SOFRED), Eurocancer 98, John Libbey Eurotext, Paris, 1998.

19 CALVO F. : Les médicaments anticancéreux, pp 129-146. In : Idées clefs en cancérologie, Jean-Pierre Goureau Ed., Laboratoires Sandoz, Rueil-Malmaison, 1991.

20 CARACENI A., FOLEY K.M. : La douleur du cancer et les symptômes douloureux du cancer, pp 567-587. In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G.. Douleurs, Bases fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Thérapeutiques, Maloine Ed., 1 vol., 851 p, Paris, 1997.

- 21 CESARO P. : Douleurs neuropathiques par atteinte périphérique, pp 167-172. In : Serrie A., Thurel C.. La douleur en pratique quotidienne. Diagnostic et traitements, Arnette Ed., 1 vol., 581 p, Paris, 1994.
- 22 CHAPMAN C.R., CASEY K.L., DUBNER R., FOLEY K.M., GRACELY R.H., READING A.E. : Pain measurement : an overview. In : Pain, 1985, 22 : 1-31.
- 23 CHARLTON J.E. : Les blocs nerveux : place des blocs thérapeutiques pronostiques et diagnostiques, pp 765-774. In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G.. Douleurs, Bases fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Thérapeutiques, Maloine Ed., 1 vol., 851 p, Paris, 1997.
- 24 COIFFIER B., TRILLET-LENOIR V. : Guide d'utilisation des agents antinéoplasiques.
- 25 COTTU P.H., CUVIER C., ESPIE M., MARTY M. : Douleurs neuropathiques iatrogènes en cancérologie, pp 221-224. Eurocancer 1998, John Libbey Eurotext, Paris, 1998.
- 26 DAVID R. MAC DONALD : Neurologic complications of chemotherapy. In : Neurologic complications of systemic cancer, Neurologic clinics, vol. 9, n°4, November 1991 : pp 955-967.
- 27 GUILBAUD G. : Bases physiopathologiques : douleur de nociception et douleur neurogène, pp 47-70. In : Boureau F.. Pratique du traitement de la douleur, Doin Ed., 1 vol., 402 p, Paris, 1988.

28 GYBELS J. : Les douleurs d'origine neurovégétative. La Revue du Praticien, Paris, 1994, 44 : 1899-1901.

29 HACPILLE L. : Bases physiologiques et psychologiques de la douleur, pp 67-87. In : Hacpille L.. La douleur cancéreuse et son traitement. Approche globale en soins palliatifs, Frison-Roche Ed., 1 vol., 238 p, Paris, 1994.

30 HACPILLE L. : Diagnostic de la douleur cancéreuse, pp 107-121. In : Hacpille L.. La douleur cancéreuse et son traitement. Approche globale en soins palliatifs, Frison-Roche Ed., 1 vol., 238 p, Paris, 1994.

31 JUSTINS D.M. : Syndromes douloureux régionaux complexes (SDRC), pp 519-527. In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G.. Douleurs, Bases fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Thérapeutiques, Maloine Ed., 1 vol., 851 p, Paris, 1997.

32 KHAYAT D., RIXE O. : Les médicaments anticancéreux, pp 1-53. In : Khayat D., Rixe O.. Chimiothérapie anticancéreuse. Protocoles et traitements des effets secondaires, Arnette Ed., 1 vol., 168 p, Paris, 1994.

33 KHAYAT D., RIXE O. : Traitements symptomatiques en cancérologie, pp 153-168. In : Khayat D., Rixe O.. Chimiothérapie anticancéreuse. Protocoles et traitements des effets secondaires, Arnette Ed., 1 vol., 168 p, Paris, 1994.

34 LANTERI-MINET M. : Morphine et douleurs non cancéreuses : douleurs neuropathiques, pp 54-56. In : Morphine et prise en charge de la douleur continue, Communication Partenaires Santé, Paris, 1998.

35 LANTERI-MINET M., MENETREY D. : Les douleurs neurogènes : les anesthésiques locaux par voie systémique au banc d'essai, pp 4-8. In : Houdé Magazine Médical, Douleur, n°30, Septembre 1997.

36 LARTIGAU E., DUBRAY B., MORNEX F. : Mécanismes biologiques des effets tardifs des radiations ionisantes, pp 669-676. In : Cancer Radiothérapie, vol. 1, n°6, 1997. Elsevier Ed., Paris, Décembre 1997.

37 LAURENT B., OLLAGNON-ROMAN E. : Douleurs par désafférentation, pp 323-339. In: Boureau F.. Pratique du traitement de la douleur, Doin Ed., 1 vol., 402 p, Paris, 1988.

38 LE BARS D., VILLANUEVA L., BOUHASSIRA D. : Les voies périphériques et spinales impliquées dans les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive (CIDN). Approche neurochirurgicale chez le rat, pp 265-272. In : Neurochirurgie, 1990, 36, Masson Ed., Paris, 1990.

39 LE BARS D., WILLER J.C. : Bases neurophysiologiques du phénomène de contre-irritation, pp 3-12. In : Douleur et analgésie, 2, 1989.

40 MAYORDOMO J.I. et coll. : Risk factors and reversibility of neurotoxicity induced by high-dose Paclitaxel. Poster, 15 Septembre 1997.

- 41 Mc KEAGE M.J. : Comparative adverse effect profiles of Platinum drugs. In : Drug safety 13 (4) : 228-244, 1995.
- 42 MELZACK R. : The measurement of pain experience. In : Lipton S., Miles J. (Eds). Persistent pain. Modern methods of treatment. London, Grune and Stratton, 1983, pp 173-191.
- 43 MORNEX F., BEAUVOIS S., VAN HOUTTE P. : Effets tardifs des radiations ionisantes sur le système nerveux central, la moelle épinière, les nerfs périphériques, pp 667-682. In : Cancer Radiothérapie, vol.1, n°6, 1997. Elsevier Ed., Paris, Décembre 1997.
- 44 MORNEX F., PAVY J.J., DENEKAMP J., BOLLA M. : Système d'évaluation des effets tardifs des radiations sur les tissus normaux : l'échelle SOMA-LENT, pp 622-627. In : Cancer Radiothérapie, vol. 1, n°6, 1997. Elsevier Ed., Paris, Décembre 1997.
- 45 MULLER A. : Douleur et amputation, pp 177-208. In : Serrie A., Thurel C.. La douleur en pratique quotidienne. Diagnostic et traitements, Arnette Ed., 1 vol., 581 p, Paris, 1994.
- 46 National Institutes of Health Consensus Development Conferences. The integrated approach to the management of pain. J. Pain Symptom Manag., 1987, 2 : 35-44.
- 47 OLLAT H. : Examen neurologique : données séméiologiques cliniques et paracliniques, pp 409-416. In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G.. Douleurs, Bases fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Thérapeutiques, Maloine Ed., 1 vol., 851 p, Paris, 1997.

48 PICHARD-LEANDRI E. : Evaluation de la douleur du malade cancéreux, pp 590-596.
In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G.. Douleurs, Bases fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Thérapeutiques, Maloine Ed., 1 vol., 851 p, Paris, 1997.

49 PICHARD-LEANDRI E. : La douleur du malade cancéreux. La Revue du Praticien, Paris, 1994, 44 : 1886-1891.

50 ROWINSKY E.K., CHAUDRY V., CORBALTH D.R., DONE HOWER R.C. : Neurotoxicity of Taxol, pp 107-115. In : Journal of the National Cancer Institute Monographs, n°15, 1993.

51 SALAMAGNE M. : Douleurs cancéreuses, pp 355-365. In : Boureau F.: Pratique du traitement de la douleur, Doin Ed., 1 vol., 402 p, Paris, 1988.

52 SERRIE A. : Douleurs des cancers. Physiopathologie et clinique, pp 415-428. In : Serrie A., Thurel C.. La douleur en pratique quotidienne. Diagnostic et traitements, Arnette Ed., 1 vol., 581 p, Paris, 1994.

53 SERRIE A., BRUXELLE J., LANGLADE A. : Psychopathologie et physiopathologie de la douleur. Nociception et désafférentation , pp 19-35. In : Serrie A., Thurel C.. La douleur en pratique quotidienne. Diagnostic et traitements, Arnette Ed., 1 vol., 581 p, Paris, 1994.

54 SINDOU M., MERTENS P., KERAVEL Y. : Traitements neurochirurgicaux de la douleur chronique. La Revue du Praticien, Paris, 1994, 44 : 1911-1917.

55 STAEHELIN JENSEN T., NIKOLAJSEN L. : Douleurs fantômes, pp 465-473. In : Brasseur L., Chauvin M., Guilbaud G.. Douleurs, Bases fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques, Thérapeutiques, Maloine Ed., 1 vol., 851 p, Paris, 1997.

56 THUREL C. : Douleurs neuropathiques par atteinte centrale : le syndrome thalamique, pp 173-176. In : Serrie A., Thurel C.. La douleur en pratique quotidienne. Diagnostic et traitements, Arnette Ed., 1 vol., 581 p, Paris, 1994.

57 VIEL E., DRAUSSIN D., ELEDJAM J.J. : Douleurs neuropathiques et cancer : perspectives thérapeutiques nouvelles. Eurocancer 98, John Libbey Eurotext, Paris, 1998, pp 229-230.

58 VUILLEMIN N. : Douleurs neuropathiques en rapport avec le cancer. Eurocancer 98, John Libbey Eurotext, Paris, 1998, pp 219-220.

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION	15
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	17
I- DEFINITIONS	17
II- LES DIFFERENTS MECANISMES DE LA DOULEUR	19
III- LES DIFFERENTES COMPOSANTES DE LA DOULEUR	22
IV- DOULEUR AIGUE ET DOULEUR CHRONIQUE	23
DEUXIEME PARTIE : DOULEURS ET CANCER	27
I- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	27
II- EVALUATION DE LA DOULEUR CANCEREUSE	34
II-1- ABORD CLINIQUE DU MALADE CANCEREUX DOULOUREUX	37
II-2- EVALUATION DE L'INTENSITE DE LA DOULEUR	37
a) Les échelles globales, unidimensionnelles	38
b) Les échelles multidimensionnelles	40
c) Evaluation psychologique, familiale et sociale	42
TROISIEME PARTIE : DOULEURS NEUROGENES	51
I- DEFINITION	51
II- DIAGNOSTIC DE DOULEUR NEUROGENE	52
II-1- EXAMEN CLINIQUE	53
II-2-EXAMENS COMPLEMENTAIRES	58
a) Examen électrophysiologique	58
b) Evaluation quantitative des seuils somesthésiques	59
III- PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS NEUROGENES	61
III-A- PHYSIOPATHOLOGIE DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES DOULOUREUSES	63
A-1- MECANISMES PERIPHERIQUES	63
a) Activités ectopiques	63
b) Sensibilisation des nocicepteurs	64

c) Interactions pathologiques entre les fibres	65
A-2- MECANISMES CENTRAUX	66
a) Sensibilisation centrale	67
b) Modifications histologiques	72
III-B- PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS CENTRALES	73

QUATRIEME PARTIE : LES SYNDROMES DOULOUREUX

NEUROGENES EN RAPPORT AVEC LES TRAITEMENTS

ANTICANCEREUX	77
I- DOULEURS IATROGENES AU COURS DE LA MALADIE CANCEREUSE	77
II- DOULEURS NEUROGENES DE LA MALADIE CANCEREUSE	80
III- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES INDUITS PAR UNE CHIMIOTHERAPIE	86
III-1- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES VINCA-ALCALOIDES	91
III-2- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES ORGANOPLATINES	94
III-3- NEUROTOXICITE INDUITE PAR LES TAXANES	101
III-4- TOXICITE NEUROLOGIQUE DES ASSOCIATIONS	110
III-5- TOXICITE NEUROLOGIQUE INDUITE PAR D'AUTRES AGENTS ANTICANCEREUX	114
IV- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES INDUITS PAR LA RADIOTHERAPIE	118
IV-1- LES TUMEURS NEUROGENIQUES RADIOINDUITES	124
IV-2- LA MYELOPATHIE RADIQUE	125
IV-3- LES EFFETS DE LA RADIOTHERAPIE SUR LES NERFS PERIPHERIQUES	129
a) La plexite brachiale post-radique	131
b) La plexite lombosacrée post-radiothérapique	134
c) Différents facteurs pouvant favoriser l'apparition d'une plexite radique	135
V- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-CHIRURGICAUX	137
V-1- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-CERVICOTOMIE	138
V-2- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST- MASTECTOMIE OU POST-CURAGE AXILLAIRE	139
V-3- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES POST-THORACOTOMIE	140
V-4- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES APRES AMPUTATION	142

a) Le membre fantôme	143
b) Les douleurs du moignon	145
c) La douleur fantôme	146
V-5- SYNDROMES DOULOUREUX NEUROGENES APRES INTERVENTIONS NEUROCHIRURGICALES	154
CINQUIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES DOULEURS NEUROGENES	156
I- TRAITEMENT MEDICAMENTEUX	159
I-1- LES ANTIDEPRESSEURS	159
I-2- LES ANTIEPILEPTIQUES	160
I-3- LES NEUROLEPTIQUES, LES ANXIOLYTIQUES	161
I-4- AUTRES MEDICATIONS POSSIBLES	162
I-5- LES NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	163
I-6- LES MORPHINIQUES	164
II- TRAITEMENT NON-MEDICAMENTEUX	167
II-1- LA NEUROSTIMULATION	167
II-2- AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES	169
III- QUELQUES CAS DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	170
III-1- LES NEUROPATHIES DOULOUREUSES	170
III-2- LES DOULEURS NEUROGENES POST-RADIOTHERAPIQUES	171
III-3- LES DOULEURS CENTRALES	171
III-4- LES DOULEURS NEUROGENES APRES CHIRURGIE	172
CONCLUSION	176
ANNEXES	178
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	182

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 72

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

VILLATTE Christine. – Douleurs neurogènes iatrogènes en cancérologie.-
(Thèse : Médecine ; Limoges, 1998.)

RESUME :

Les syndromes douloureux survenant au cours de la maladie cancéreuse sont fréquents, pouvant associer des douleurs de mécanismes et de localisations différents. L'évaluation de ces douleurs cancéreuses apparaît essentielle afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique. Le traitement des douleurs doit faire partie intégrante du traitement de la maladie cancéreuse.

Un certain nombre de ces douleurs fait suite aux différents traitements anticancéreux. Au cours de ce travail, nous nous sommes attachés à définir les différents syndromes douloureux neurogènes (par opposition aux douleurs nociceptives) et, en particulier, ceux induits par les traitements oncologiques (chimiothérapie, radiothérapie et/ou chirurgie).

Le traitement de ces douleurs neurogènes est souvent limité, ne permettant d'obtenir qu'un soulagement partiel. Ainsi, il est légitime de favoriser les manœuvres préventives, afin de réduire l'incidence de telles douleurs, qui altèrent considérablement la qualité de vie de ces patients.

MOTS-CLES : - cancer
 - douleurs
 - neurogène
 - iatrogène
 - évaluation
 - prévention

JURY : Président : Monsieur le Professeur Alain ESCHALIER
 Juges : Monsieur le Professeur Robert PLAGNE
 Monsieur le Professeur Pierre VERRELLE
 Mademoiselle le Docteur Pascale PICARD
 Membre invité : Monsieur le Docteur Jean-François BERDAH