



HAL
open science

Prise en charge médicamenteuse des douleurs neuropathiques périphériques liées au cancer : une revue systématique de la littérature

Jacques Medioni, Gisèle Pickering, Claire Delorme, Thibaud Lansaman, Michel Lanteri-Minet, Antoine Legras, Malou Navez, Michel Prudhomme, Alain Serrie, Éric Viel, et al.

► To cite this version:

Jacques Medioni, Gisèle Pickering, Claire Delorme, Thibaud Lansaman, Michel Lanteri-Minet, et al.. Prise en charge médicamenteuse des douleurs neuropathiques périphériques liées au cancer : une revue systématique de la littérature. *Bulletin du Cancer*, 2019, 106 (9), pp.784–795. 10.1016/j.bulcan.2019.04.009 . hal-02932236

HAL Id: hal-02932236

<https://hal.umontpellier.fr/hal-02932236>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Prise en charge médicamenteuse des douleurs neuropathiques périphériques liées au cancer : une revue systématique de la littérature

Drug management of cancer-related peripheral neuropathic pain: a systematic review of the literature

**Jacques MEDIONI^{1*}, Gisèle PICKERING², Claire DELORME³,
Thibaud LANSAMAN⁴, Michel LANTERI-MINET^{5,6}, Antoine LEGRAS⁷,
Malou NAVEZ⁸, Michel PRUDHOMME⁹, Alain SERRIE¹⁰, Eric VIEL¹¹,
Serge PERROT¹².**

¹ Service de Cancérologie Médicale, Centre d'Essais Précoces en Cancérologie (CEPEC), Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Européen Georges Pompidou - Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France

² Centre de Pharmacologie Clinique, CIC Inserm 1405, CHU de Clermont-Ferrand et Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

³ Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur (CETD) et réseau régional Douleur, Centre Hospitalier de Bayeux, Bayeux, France

⁴ Service de Médecine Physique et de Réadaptation, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Raymond Poincaré et Université de Versailles Saint Quentin, Paris, France

⁵ Département Evaluation et Traitement de la Douleur, CHU de Nice, Fédération Hospitalo-Universitaire InovPain Université Côte d'Azur, Nice, France

⁶ INSERM/UdA, U1107, Neuro-Dol, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France

⁷ Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

⁸ Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur (CETD) du CHU de Saint Etienne, Saint-Priest-en-Jarez, France

⁹ Département de chirurgie viscérale, CHU de Nîmes, Nîmes, France

¹⁰ Service de Médecine de la Douleur et de Médecine Palliative, Inserm UMR-S 1144, Universités Paris Descartes – Paris Diderot, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Lariboisière-Fernand Widal, Paris, France

¹¹ Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, CHU de Nîmes, et Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, Nîmes, France

¹² Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, INSERM U987, Paris, France.

* auteur correspondant : Jacques MEDIONI, Service de Cancérologie Médicale, Centre d'Essais Précoces en Cancérologie (CEPEC), Hôpital Européen Georges Pompidou. Faculté de médecine Paris Descartes, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France.

e-mail : jacques.medioni@aphp.fr

Résumé

Notre objectif était de faire un état des lieux des connaissances sur la prise en charge médicamenteuse des douleurs neuropathiques chez les patients avec cancer. Alors que le nombre de patients avec cancer ne cesse d'augmenter et que les douleurs sont très fréquentes lors de cancer, peu d'articles s'intéressent à la prise en charge médicamenteuse des douleurs, notamment neuropathiques, chez les patients ayant ou ayant eu un cancer. Cette revue systématique de l'ensemble des études publiées entre décembre 2012 et août 2018 devait permettre d'estimer l'ampleur du manque. Au total, 27 articles ont été identifiés sur la base d'une recherche systématique de la littérature (PubMed) et des connaissances des auteurs. Ces résultats confirment que peu de données ont été publiées. L'hétérogénéité des patients cancéreux, du cancer, et de la douleur expliquent en partie ce manque. Les recommandations, qui s'appuient sur des résultats obtenus auprès de patients généralement non-cancéreux, suggèrent l'utilisation des antidépresseurs tricycliques et des antiépileptiques ; les traitements locaux sont appréciés pour leur bonne tolérance systémique. Des études incluant un plus grand nombre d'individus et tenant compte de l'étiologie de la douleur neuropathique, de ses caractéristiques (neuropathiques ou mixtes), et de la place de l'individu dans le parcours de soins (patient devant être traité, patient sous traitement anticancéreux, survivant récent ou ancien, ou patient en phase terminale) sont nécessaires pour pouvoir améliorer la connaissance. Les résultats de cette analyse de la littérature peuvent guider les chercheurs pour leurs futures études.

Mots-clés : Cancer ; Revue systématique de la littérature ; Névralgie ; Thérapie

Summary

The objective of the present systematic literature review was to provide an update on medical treatment of neuropathic pain in cancer patients. The number of cancer patients is steadily increasing. Pain is frequent in cancer patients. Few studies have focused on medical treatment of pain, and especially of neuropathic pain, in current or former cancer patients. The present systematic review of all studies published between December 2012 and August 2018 was intended to estimate the scale of this lack. In all, 27 articles were identified on a systematic PubMed search and from the authors' personal knowledge, confirming that scant data have been published. The heterogeneity of cancer patients, of cancer, and of pain go some way toward explaining this scarcity. Guidelines, founded mainly on results from non-cancer patients, recommend tricyclic antidepressants and antiepileptic drugs; local treatments have the advantage of good systemic tolerance. Larger-scale studies taking account of the etiology of neuropathic pain, its characteristics (strictly neuropathic or mixed) and patient characteristics (awaiting treatment, under treatment, recent or non-recent survivor, or in terminal phase) along the care pathway are needed to improve knowledge. The results of the present literature analysis can help future research.

Key words (4/3-6): Neuralgia; Drug therapy; Neoplasms; Systematic literature review.

Introduction

L'augmentation du nombre de cancers liée notamment à l'augmentation de la population et son vieillissement et l'allongement de la durée de vie des patients atteints de cancer grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques [1, 2] entraînent une augmentation du nombre de personnes atteintes de cancer, c'est-à-dire pour lesquelles un diagnostic de cancer a été posé. Or, les patients avec un cancer rapportent plus fréquemment que les autres individus des douleurs [3-5]. En Europe, on estime qu'environ 56 % des patients avec un cancer présentent des douleurs modérées à sévères [6]. Selon l'enquête VICAN5 réalisée par l'Institut National du Cancer [5], cinq ans après le diagnostic, la douleur et la fatigue sont les deux principaux troubles spontanément cités comme responsables d'une gêne dans la vie quotidienne.

Les douleurs chez le patient atteint de cancer peuvent être nociceptives, neuropathiques, ou mixtes. Les douleurs neuropathiques sont causées par une lésion du système nerveux périphérique ou central [7]. Elles sont souvent décrites comme des sensations de brûlure ou de coups de poignards, et toujours associées à un trouble de la sensibilité [4]. Le dépistage des douleurs neuropathiques est facilité par l'utilisation de questionnaires comme le DN4 (Douleur Neuropathique en quatre questions). Selon l'enquête VICAN5 [5], 35,3 % des répondants qui déclaraient avoir ressenti des douleurs dans les 15 derniers jours avaient des douleurs ayant un caractère neuropathique, et dans 92,5 % des cas ces douleurs étaient présentes depuis plus de trois mois. En France, selon une étude publiée en 2017 [8], chez les patients avec un cancer vus en consultation dans une unité de soins oncologiques et suivis pendant six mois, la prévalence des douleurs chroniques (trois mois ou plus) variait entre 22,5 % et 35,4 % selon la localisation de la tumeur primaire ; 20,9 % de ces

patients avaient des douleurs présentant des caractéristiques neuropathiques. Selon la même étude, l'incidence des douleurs chroniques variait entre 13 % et 28 % selon la localisation de la tumeur primaire ; 19,9 % des patients déclarant des douleurs chroniques pendant l'étude avaient des douleurs présentant des caractéristiques neuropathiques.

Les douleurs chez les patients atteints de cancer sont source de détresse psychologique, d'une diminution des activités et des relations sociales, d'incapacité à retourner à l'emploi, d'une perte de motivation, et finalement d'une qualité de vie médiocre [4, 5, 9]. Soulager les douleurs chez les patients avec un cancer est donc une priorité pour le clinicien [10], notamment lorsque ces douleurs ont des caractéristiques neuropathiques car elles sont alors plus intenses et interfèrent davantage avec la vie quotidienne des patients [8].

Les douleurs neuropathiques périphériques chroniques chez les patients atteints de cancer sont d'étiologies variées, et parfois multifactorielles. Elles peuvent être liées à la compression ou l'envahissement de nerfs ou de racines nerveuses par la tumeur, à la chirurgie, ou aux traitements par chimiothérapie, et plus rarement à la radiothérapie [11-19]. Elles répondent peu aux antalgiques tels que le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [20, 21]. Les autres traitements sont modérément efficaces, soulageant seulement 50 % des patients [22]. En France, ces traitements sont le plus souvent des antidépresseurs tricycliques (ATC) tels que l'amitriptyline ou l'imipramine, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRS/IRSNa) comme la duloxétine, ou des antiépileptiques gabapentinoïques, gabapentine ou pregabaline, utilisés seul ou en combinaison, et parfois associés à un topique (par exemple emplâtre de lidocaïne ou patch de capsaïcine) [23]. Les opiacés, à l'exception du tramadol qui peut être utilisé en première intention en cas de crise douloureuse ou de douleur inflammatoire associée, ne sont utilisés qu'après échec des autres traitements [20]. Beaucoup de ces traitements n'ont pas été spécifiquement enregistrés en Europe pour traiter les douleurs neuropathiques liées au cancer

et sont donc utilisés hors indication [6]. Ils peuvent être mal tolérés, notamment chez ces patients dont l'état de santé est souvent déjà dégradé, induisant alors les effets indésirables suivants : bouche sèche, somnolence, vertige ou impression vertigineuse pour les antidépresseurs tricycliques, les ISRS/IRSNa, et les antiépileptiques ; céphalée, pour les antidépresseurs et les antiépileptiques ; anorexie pour les ISRS/IRSNa et les antiépileptiques ; constipation, dysurie, hypotension orthostatique, troubles de l'accommodation, troubles cardiovasculaires, et troubles cognitifs pour les antidépresseurs tricycliques ; insomnie et fatigue pour les ISRS/IRSNa ; prise de poids et œdèmes périphériques pour les antiépileptiques [20, 22]. La prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques chez le patient avec un cancer doit donc aussi tenir compte de l'état de santé du patient (comorbidités, contre-indications, traitements concomitants) [24]. Les patients cancéreux étant souvent âgés, la prise en charge doit souvent également reposer sur des recommandations adaptées au contexte clinique gériatrique [25, 26].

L'objectif de cet article est de présenter de façon systématique les recommandations, les résultats en termes d'efficacité et de toxicité des essais cliniques, et les résultats des études de cas, des traitements systémiques et locaux de la douleur neuropathique, chez les patients avec cancer.

Méthodes

[Stratégie de recherche et critères d'éligibilité](#)

La recherche a été effectuée dans la base de données PubMed. Les mots-clés liés à la douleur neuropathique, à la prise en charge médicamenteuse, et au cancer ont été identifiés dans la base MeSH : *Neuralgia*, *Disease management*, *Drug therapy*, et *Neoplasms*. Plusieurs combinaisons de ces mots-clés ont été utilisées, et des filtres ont été appliqués conduisant à l'équation de recherche suivante : `{["Neuralgia"][Mesh] AND "Disease`

Management"[Mesh]) OR ("Neuralgia"[Mesh] AND "Drug Therapy"[Mesh])] AND "Neoplasms"[Mesh]}.

La recherche était restreinte aux études concernant l'Homme ("*Species: Humans*"), comportant un résumé ("*Text availability: Abstract*"), et publiées en anglais ou en français ("*Languages: English or French*") ces 5 dernières années ("*Publication dates: 2012/12/31 to 2018/01/01*"). La recherche a ensuite été étendue à la période entre le 1^{er} janvier et le 31 août 2018 ("*Publication dates: 2018/01/01 to 2018/08/31*").

En parallèle, les recommandations sur la prise en charge des patients avec un cancer ayant des douleurs neuropathiques ont été recherchées à partir de la même base de données en restreignant la recherche non plus à l'espèce, la langue, ou la date, mais au type d'article : "*Article types: Guideline OR Practice Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Clinical conference*".

[Sélection des publications](#)

Après élimination des doublons, deux lecteurs indépendants ont sélectionné les publications à étudier sur la base de leur titre et leur résumé. Seules les publications comportant des données sur les traitements médicamenteux utilisés pour soulager les douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes avec un cancer ont été incluses. Les résultats des sélections ont été comparés et les discordances discutées entre les deux lecteurs et résolues par consensus. D'autres publications pertinentes, ajoutées par les experts, pouvaient venir enrichir la liste des publications retenues.

[Extraction des données](#)

Les données des publications sélectionnées ont été extraites par les auteurs dans un formulaire standardisé permettant de recueillir les différentes informations : liste des auteurs, titre, journal, année de publication, type de publication (article original, revue, recommandations), pays dans lequel l'étude a été conduite, dates de l'étude, type d'étude

(randomisée, observationnelle...), provenance des données, objectifs primaire et secondaire(s), critères se rapportant à ces objectifs, caractéristiques des patients (nombre, âge, sexe, état général), caractéristiques des cancers (localisation de la tumeur, stade), caractéristiques de la douleur (intensité, méthode d'évaluation), traitement à l'étude (nom, posologie, voie d'administration), traitements concomitants de la douleur, et résultats (efficacité du traitement, événements indésirables, satisfaction des patients).

Les données de cette revue systématique de la littérature sont rapportées selon les lignes directrices PRISMA (*Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis*) [27, 28].

Résultats

Sélection des publications

Les recherches dans la base de données PubMed ont identifié 79 articles, et trois articles ont été ajoutés par les experts. Après élimination de deux doublons, 37 des 80 articles restants ont été exclus suite à la lecture des titres et des résumés. Les 43 articles restants ont été lus dans leur intégralité ; 16 ont été exclus, et les raisons de leur exclusion ont été enregistrées. Au total, 27 publications répondaient aux critères d'inclusion et ont été analysées (Figure 1).

Caractéristiques des publications analysées

Sur les 27 articles analysés [29-43], 15 étaient des études cliniques (N=8) ou rapportaient des cas ou séries de cas (N=7). Toutes les études cliniques ou rapports de cas étudiaient l'efficacité et l'innocuité de traitements systémiques (N=9) ou locaux (N=6) chez des patients avec un cancer ayant des douleurs neuropathiques. Au total, ces études incluaient 488 patients (1 à 231 selon l'étude). Seules trois des huit études cliniques étaient randomisées [33, 34, 42].

Sur les douze publications restantes, cinq portaient sur des recommandations : quatre publications rapportaient les recommandations publiées en 2010, 2012, 2013, et 2014, en Europe, en Espagne, au Japon, et aux États-Unis, respectivement [24, 44-46] et une revue publiée en 2014 [6] reprenait l'ensemble des recommandations publiées entre 2006 et 2010 en Europe (Espagne, France, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni). Les sept autres revues de la littérature s'intéressaient à la prise en charge des douleurs chroniques (N=1) [47], à la prise en charge des douleurs neuropathiques chez les patients avec ou sans cancer (N=1) [48], ou à la prise en charge des douleurs chez les patients avec un cancer (N=5) [19, 49-52], que les douleurs aient un caractère neuropathique (N=2) [49, 52] ou pas (N=3) [19, 50, 51]. Sur ces sept publications, une s'intéressait exclusivement aux traitements systémiques [50], une autre exclusivement aux traitements locaux [47], les autres portant à la fois sur les deux types de traitements [19, 48, 49, 51, 52].

Traitements systématiques de la douleur

Les recommandations européennes, espagnoles, japonaises, et américaines [24, 44-46] préconisent l'utilisation des ATC et des antiépileptiques pour traiter les douleurs neuropathiques périphériques liées au cancer, en association aux opioïdes. Les recommandations d'utilisation des autres traitements varient selon la source des recommandations (Tableau 1). Les recommandations japonaises et américaines [45, 46] préconisent l'usage des ISRS/IRSNa (duloxétine) comme adjuvant aux opioïdes notamment pour traiter les douleurs neuropathiques chimio-induites [46]. Les recommandations espagnoles et japonaises [44, 45] préconisent l'usage des corticostéroïdes lors de douleur neuropathique causée par une compression ou une inflammation. Les recommandations japonaises préconisent l'utilisation de kétamine ou de lidocaïne par voie systémique [45]. Enfin, les recommandations européennes préconisent l'usage du tramadol [24]. Le valproate,

un antiépileptique de première génération, autrefois recommandé dans certains pays européens [6], n'est plus recommandé en Europe, son inefficacité ayant été démontrée [24].

Sur les neuf études cliniques ou rapports de cas étudiant l'efficacité et l'innocuité des traitements systémiques, trois s'intéressaient à la prégabaline (une en monothérapie [41] et deux en association avec un opioïde [33, 42]), deux s'intéressaient à la kétamine en association avec un opioïde [35, 36], une s'intéressait à la duloxétine [34], et enfin trois étudiaient l'efficacité de deux médicaments non cités dans les quatre recommandations : la méthadone [30, 31] et la dexmédétomidine [38] (Tableau 2).

En ce qui concerne la prégabaline, un rapport de cas montrait l'efficacité d'un traitement à raison de 100 puis 75 mg trois fois par jour lors de neuropathie bilatérale du nerf glossopharyngien, survenue 17 ans après le traitement par chimiothérapie et radiothérapie d'une tumeur neuro-ectodermique primitive [42]. Une étude clinique randomisée de phase II menée chez 75 patients avec un cancer confirmait l'efficacité et la tolérance de l'association prégabaline/oxycodone. Selon les résultats de cette étude, l'administration d'oxycodone à dose fixe combinée avec des doses croissantes de prégabaline pendant 15 jours était plus efficace et générait moins d'événements indésirables que l'administration de prégabaline à dose fixe combinée avec des doses croissantes d'oxycodone. L'augmentation progressive de la dose de prégabaline permettrait de diminuer le risque d'effets indésirables (étourdissements, nausées, malaise général) rapportés lors de l'utilisation trop rapide de doses élevées de prégabaline, cette amélioration attendue de la tolérance devant permettre de limiter les interruptions prématurées de traitement pour effets indésirables [33]. Une autre étude randomisée, contrôlée par placebo, et réalisée en double aveugle chez 40 patients montrait que la combinaison de prégabaline et de morphine permettait de réduire la dose de morphine administrée, réduisant le risque d'événements indésirables liés aux opioïdes (constipation). Cette combinaison améliorait également la qualité du sommeil. En revanche, les patients

traités avec la combinaison prégabaline/morphine rapportaient plus souvent avoir la bouche sèche et de la somnolence ; ces événements indésirables étaient cependant le plus souvent acceptables [42].

Pour les ISRS/IRSNa, une étude en cross-over, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez 231 patients, montrait l'efficacité et l'innocuité de l'administration de duloxétine sur des douleurs neuropathiques périphériques chimio-induites (oxaliplatine ou paclitaxel/autre taxane). L'utilisation concomitante d'opioïdes, de paracétamol, d'aspirine, et d'AINS était autorisée, mais seulement si des doses stables étaient administrées dans les deux semaines précédant la randomisation des patients. Après cinq semaines de traitement, le score à la question sur « la douleur en général » du questionnaire BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*) diminuait chez 59 % des patients traités par duloxétine versus 38 % des patients traités par placebo ; la diminution de score était de plus significativement plus importante chez les patients traités par duloxétine que par placebo. Le traitement par duloxétine avait également atténué les symptômes d'engourdissement et de picotement au niveau des pieds, et amélioré la fonction et la qualité de vie des patients. Les analyses exploratoires suggéraient une meilleure efficacité du traitement par duloxétine sur les douleurs induites par un traitement anticancéreux à base d'oxaliplatine que de paclitaxel [34]. Cette étude a servi de référence à la recommandation américaine de la duloxétine dans le traitement des douleurs neuropathiques chimio-induites [46].

L'administration de doses progressives de kétamine par voie intraveineuse (dose d'initiation de 10 mg puis augmentation par palier de 10 mg toutes les quatre à six heures jusqu'à atteindre la dose de 50 mg, puis augmentation par palier de 25 mg toutes les 12 à 24 heures jusqu'au soulagement de la douleur) s'est révélée efficace dans une étude incluant 46 patients recevant concomitamment du fentanyl (n=31), de la morphine (n=12) ou de l'oxycodone (n=3) [36]. L'intensité de la douleur mesurée sur une échelle numérique

diminuait de 50 % et plus chez 65,2 % des patients après traitement, le score moyen de la douleur diminuait de $7,3 \pm 2,0$ à $3,4 \pm 2,3$ ($p < 0,01$), et le nombre d'administrations de traitement de secours (opioïdes à action rapide) de $7,4 \pm 7,2$ à $3,9 \pm 5,9$ ($p < 0,01$). Cette étude montrait pour la première fois une relation dose-effet entre la dose de kétamine et ses effets psychotomimétiques. L'étiologie de la douleur chez ces 46 patients avec un cancer n'était pas précisée dans la publication [36]. Dans un rapport de cas [35], l'administration de kétamine, par voie intraveineuse pendant 3 jours puis par voie orale, à une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique s'est révélée efficace, réduisant les scores de douleur de 37 %. La consommation orale d'opioïdes avait également diminué de 39 % en 9 jours. Aucun effet indésirable n'était rapporté.

Concernant la méthadone, son administration s'est avérée efficace chez trois patients atteints d'un cancer avancé, dont un concomitamment traité par gabapentine et dexaméthasone et deux par prégabaline [30, 31]. L'un de ces patients était atteint d'un carcinome épidermoïde localement avancé de la langue et présentait des douleurs au niveau de l'oreille et de la mâchoire depuis deux mois. L'administration de méthadone, associée à un traitement par gabapentine et dexaméthasone, a permis de réduire de dix à deux-trois le score de la douleur mesuré par une échelle numérique (0, pas de douleur à 10, douleur maximale) [30]. Chez un autre patient, une femme atteinte d'un carcinome épidermoïde métastatique du col de l'utérus, l'administration de méthadone par voie orale puis en continu par voie sous-cutanée, en association avec de la prégabaline, a permis de bien contrôler la douleur. Enfin, le troisième de ces patients était atteint d'un cancer de la prostate avec métastases osseuses. Chez ce dernier, l'administration de méthadone par voie orale associée à de la prégabaline a permis de contrôler la douleur [31].

L'administration en continu par voie sous-cutanée de dexmédétomidine s'est révélée efficace pour soulager jusqu'au décès une patiente atteinte d'un cancer du col de l'utérus en

phase terminale. Ce sédatif alpha2-agoniste utilisé en anesthésiologie a permis un contrôle de la douleur sans plonger la patiente dans une sédation profonde [38].

Aucune des six revues portant sur les traitements systémiques [19, 48-52] n'apportait d'éléments nouveaux par rapport aux recommandations et études analysées, l'objectif de ces revues étant de faire le point sur l'état des connaissances sur la douleur et son traitement pour un lectorat particulier (par exemple les infirmiers pour les revues de Ghimouz [19] et Taverner [52]) ou sur les traitements utilisables chez ces patients.

Traitements locaux

Aucune des recommandations publiées depuis 2010 ne préconise l'utilisation de traitements locaux pour la prise en charge des patients avec un cancer souffrant de douleurs neuropathiques, à l'exception de la recommandation américaine [46] qui préconise l'application d'un gel topique contenant du baclofène, de la kétamine, et de l'amitriptyline dans le traitement des douleurs neuropathiques chimio-induites. Cette recommandation est basée sur une étude clinique contrôlée par placebo, réalisée en double-aveugle en 2011 chez 208 patients, et sur la preuve de l'efficacité des composés de ce gel dans le contrôle des douleurs neuropathiques liées à d'autres conditions [46]. Avant la recommandation européenne de 2010 [24], différentes recommandations nationales (Espagne, France, Pays-Bas, et Royaume-Uni) préconisaient l'utilisation de patchs de lidocaïne 5 % ou de capsaïcine pour traiter les douleurs neuropathiques localisées [6].

Sur les six études cliniques ou rapports de cas étudiant l'efficacité et l'innocuité des traitements locaux, trois s'intéressaient à la capsaïcine [29, 39, 43], deux aux propriétés antalgiques de la toxine botulinique [32, 40], et une aux propriétés anesthésiques du menthol [37] (Tableau 3).

Les trois études évaluant l'efficacité des patchs de capsaïcine 8 % étaient réalisées chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques consécutives à la

chimiothérapie ou à la radio-chimiothérapie après échec des traitements conventionnels [29, 39, 43]. Dans deux études [29, 39], menées chez respectivement chez 16 et 28 patients (21-83 ans) présentant un syndrome mains-pieds, un mois après l'application pendant 30 minutes d'un ou de plusieurs patchs de capsaïcine 8 %, les douleurs étaient significativement soulagées, avec une diminution des scores de douleur pouvant dépasser les 90 %. Dans l'étude de Bhaskar et al. [29], aucun patient ne recevait d'opioïde ou d'autre traitement analgésique pendant la période de traitement. Dans l'étude de Le Marec et al. [39], où les patients recevaient des antalgiques oraux, dix patients avaient réduit de plus de 50 % la dose d'antalgiques et quatre avaient stoppé le traitement. Dans l'étude de Filipczak-Bryniarska et al. [43], 12 semaines après l'application du ou des patchs de capsaïcine 8 % en monothérapie, l'intensité de la douleur mesurée par une échelle numérique diminuait de $7,45 \pm 1,14$ à $0,20 \pm 0,41$ chez les 18 patients âgés en moyenne de 62 ans, traités pour des douleurs neuropathiques périphériques séquellaires suite à un traitement par oxaliplatine [43].

En ce qui concerne la toxine botulinique de type A (BTX-A), deux publications rapportaient l'efficacité de son administration sous-cutanée et/ou intramusculaire chez des patients ayant des douleurs avec composante neuropathique, non contrôlées par des traitements analgésiques préalablement administrés. Dans une première étude [32], l'injection de 100 unités de BTX-A a réduit le score mesuré par une échelle visuelle analogique (EVA) de 50 % à cinq jours, et de 80 % à 15 jours et à 12 semaines chez un patient souffrant depuis deux ans de douleurs au niveau sa cicatrice de thoracotomie. Dans une étude incluant huit patients opérés ou traités par radiothérapie [40], six et douze semaines après administration de 80 à 100 unités de BTX-A, le score mesuré par une EVA était diminué de deux points ou plus, indiquant un soulagement de la douleur chez tous les patients et chez cinq des huit patients, respectivement. Les seuls événements indésirables rapportés lors de ces deux études de cas étaient de la nervosité dans les heures suivant l'injection et de l'inconfort au niveau de

la zone d'injection chez un patient [32], et une éruption cutanée maculo-papuleuse quelques jours après l'injection chez un autre patient, en dehors du site d'injection [40].

Dans une étude de preuve de concept [37], les patients inclus souffrant de douleurs neuropathiques chimio-induites ont appliqué deux fois par jour sur la zone douloureuse une crème contenant 1 % de menthol. Au bout de quatre à six semaines, 31 des 38 patients évalués (81 %) étaient soulagés ; le soulagement était complet pour quatre patients, et l'intensité de la douleur évaluée par les réponses à toutes les questions du questionnaire BPI-SF réduite d'au moins 30 % pour 19 patients. Après l'application, le score BPI total médian diminuait de 47 à 34, les scores d'anxiété et total mesurés avec l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) et le score de catastrophisme douloureux mesuré avec l'échelle PCS (*Pain Catastrophizing Scale*) diminuaient et la cadence de marche augmentait, indiquant une amélioration.

Aucune des six revues évoquant les traitements locaux [19, 47-49, 51, 52] n'apportait d'éléments nouveaux par rapport aux recommandations et études analysées, la plupart des revues portant essentiellement sur les traitements systémiques de la douleur. Certaines revues rapportaient cependant les résultats d'études publiées avant 2013 montrant l'efficacité de la lidocaïne.

Discussion

L'analyse des publications récentes sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur neuropathique chez les patients avec un cancer confirme les manques déjà rapportés dans le passé [6, 19, 24, 49-52] et l'absence de progrès majeurs [10]. En dehors des ATC, des antiépileptiques, et du tramadol, les recommandations de traitement pour la prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer s'appuient toujours sur des études menées chez des patients ayant des douleurs neuropathiques liées à d'autres conditions, comme la

neuropathie périphérique diabétique et les douleurs neuropathiques post-zostériennes [44-46]. Les études réalisées auprès de patients avec un cancer sont peu nombreuses et incluent peu de patients. La plupart sont issues de publication de rapport de cas. La diminution de la douleur rapportée dans ces rapports est peu différente de celle attendue avec un placebo [35]. Seules quatre des études analysées ici incluent 40 patients ou plus [33, 34, 36, 42]. Dans les essais cliniques, il n'existait pas de consensus dans le choix du critère de jugement, ni sur la façon de recueillir les données. Si certains auteurs utilisaient des autoquestionnaires (EVA ou BPI-SF) alors que d'autres privilégiaient l'évaluation clinique par la mesure des variations de consommation d'antalgiques. Pourtant, avec l'augmentation du nombre de cancers et l'augmentation de l'espérance de vie après le diagnostic, les patients avec un cancer rapportant des douleurs neuropathiques périphériques sont de plus en plus nombreux.

La difficulté pour obtenir des éléments de preuve de l'efficacité des traitements ou explorer d'autres modalités de traitement provient possiblement de l'hétérogénéité de la population des patients avec un cancer. Cette hétérogénéité repose sur l'âge et le sexe du patient, le type de cancer et son stade, l'état de santé du patient au moment du traitement qui peut être mesuré par un indice de performance ou sur les comorbidités, ou les traitements autres que ceux de la douleur reçus. Dans cette revue, lorsque cette information était disponible, toutes les études, sauf une où tous les patients étaient atteints d'un cancer du côlon [43], avaient inclus des patients avec différents cancers [33, 34, 36, 37, 40, 42] à différents stades [33, 37], quoique généralement avancés [33, 42]. L'état général des patients était rarement connu et, lorsqu'il était rapporté, était le plus souvent bon dans les études randomisées, l'indice de performance ECOG variant entre 84 % et 96 % [33, 34] ou le score de Karnofsky étant supérieur à 40 % [42], et au contraire très mauvais dans les études de cas [38]. Certains patients recevaient encore un traitement à visée anticancéreuse comme dans l'étude d'Okamoto et al. [36] (cancer actif) ou, à l'autre extrême, avaient été traités pour leur

cancer 17 ans plus tôt [41]. Or l'objectif du traitement varie probablement avec l'état général du patient ; le traitement de la douleur peut avoir pour objectif de soulager une douleur séquellaire, une douleur en période de traitement actif, ou simplement attendre une issue fatale sans entraîner le patient dans une sédation profonde.

En ce qui concerne les douleurs, la dichotomie douleur neuropathique/douleur nociceptive rapportée dans la littérature qui sert de base aux recommandations de traitement n'est pas aussi nette en pratique clinique, certains patients rapportant des douleurs mixtes [19, 52]. L'étiologie, la physiopathologie, et les signes cliniques des douleurs neuropathiques sont également variables. Récemment, trois profils cliniques de patients avec des douleurs ayant des caractéristiques neuropathiques ont été identifiés : patients avec une perte de sensibilité (42 %), patients avec une hyperalgésie thermique (33 %), et patients avec une hyperalgésie mécanique (24 %) [53]. Il est attendu que ces profils cliniques qui reflètent des mécanismes physiopathologiques différents permettent de mieux prédire la réponse aux différents traitements antidouleurs des patients. Chez les patients avec des douleurs neuropathiques liées au cancer, ces douleurs peuvent être dues à la tumeur (compression ou envahissement de nerfs ou de racines nerveuses, ou production d'anticorps anti-neurones comme les anticorps anti-CV2 associés au cancer du poumon à petites cellules) [54]. Elles peuvent également être provoquées par le traitement du cancer : chirurgie, radiothérapie, et surtout chimiothérapie. Les douleurs neuropathiques provoquées par la radiothérapie sont dues à une fibrose touchant les nerfs [18, 19]. Elles sont le plus souvent observées au niveau du plexus brachial suite à une irradiation pour une tumeur médiastinale, pulmonaire, mammaire, ou un lymphome. Leur survenue dépend de la dose, du fractionnement, et de l'association à une chimiothérapie [17, 18, 55]. La neurotoxicité est un événement indésirable majeur de la chimiothérapie, limitant la dose des agents anticancéreux pendant le traitement, et pouvant apparaître plusieurs années après l'arrêt du traitement [56, 57]. Les chimiothérapies les plus souvent incriminées dans ces

douleurs car connues pour être neurotoxiques sont les sels de platine (par exemple : cisplatine, oxaliplatine, carboplatine) [12, 13, 57], les taxanes (par exemple : paclitaxel, docétaxel) [14], les alcaloïdes de la pervenche (par exemple : vincristine, vinblastine, vinorelbine) [11], et certaines autres molécules comme le bortézomib, ou la thalidomide [15, 16]. Les douleurs neuropathiques chimio-induites affecteraient jusqu'à 96 % des patients recevant ces traitements [37]. Le développement de ces neuropathies serait dû à la dose cumulée d'agents anticancéreux et à la durée d'exposition. Dans le cas du cisplatine, la neuropathie affecterait majoritairement les grosses fibres myélinisées et perdurerait pendant plusieurs mois [12, 57]. Chez la majorité des patients traités par la vincristine ou le bortézomib, la neuropathie serait réversible au bout de plusieurs mois, voire plusieurs années [11, 16, 58]. Des études pourraient être conduites chez des patients atteints de cancer et souffrant de douleur neuropathique en fonction de l'atteinte nerveuse : douleurs quadri-distales post-chimiothérapie, névralgie intercostobrachiale après chirurgie mammaire...

Malgré cette hétérogénéité, il semblerait que l'utilisation des ATC et des antiépileptiques fasse l'unanimité dans la prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer. L'utilisation de ces traitements permet d'éviter l'utilisation des opiacés ou d'en diminuer les doses et les effets indésirables (nausée, constipation) en cas d'administration concomitante. Plus de 30 % des patients souffrant de douleurs neuropathiques ne répondant pas à la monothérapie, l'association d'opioïdes et d'adjuvants (gabapentine, prégabaline, antidépresseurs tricycliques, ISRS/IRSNa, ou lidocaïne) est courante [30]. Parmi les antiépileptiques, la prégabaline présente des avantages pharmacocinétiques par rapport à la gabapentine [24]. Une analyse systématique de la littérature de l'*European Association for Palliative Care* chez des patients douloureux atteints de cancer naïfs vis-à-vis des antalgiques de pallier III suggère que la morphine orale, l'hydromorphone, et l'oxycodone ont une efficacité et un profil de tolérance similaire ; des études bien conduites manquent cependant

pour comparer ces molécules aux anti-dépresseurs tricycliques ou aux neuroleptiques [59]. Les ATC soulèvent des problèmes de sécurité chez les personnes âgées lorsqu'ils sont administrés à fortes doses [26]. Ces médicaments peuvent avoir des indications différentes de l'analgésie ; ces indications devraient être prises en considération lors de la prescription [51]. Le traitement sera un antidépresseur lors d'état dépressif, un ATC ou un antiépileptique lors de troubles du sommeil, ou de la prégabaline lors d'anxiété [49]. Des données émergent sur les traitements locaux, qui peuvent être utilisés seuls ou en association avec un traitement systémique pour offrir des effets analgésiques synergiques [47]. Les traitements locaux présentent des avantages : administration locale spécifique, absence de l'effet de premier passage, diminution du risque d'interactions médicamenteuses et d'événements indésirables systémiques.

Dans cette analyse de la littérature, la prise en charge médicamenteuse de la douleur neuropathique chez le patient avec cancer était restreinte au traitement de la douleur. Or cette prise en charge ne doit pas s'arrêter au traitement mais également s'engager dans une démarche de prévention. Si, à ce jour, à notre connaissance, il n'existe pas de molécules (vitamines, minéraux, médicaments) permettant de prévenir les douleurs neuropathiques liées à la chimiothérapie [60], des résultats encourageants ont été obtenus pour prévenir et limiter l'intensité des douleurs neuropathiques post-chirurgicales [61-64]. De même, cet article ne s'intéresse qu'à la prise en charge médicamenteuse de la douleur, or les traitements non médicamenteux ont leur place dans la prise en charge des douleurs chroniques, notamment neuropathiques. Enfin sur le plan méthodologique, pour cet article, la recherche de la littérature reposait uniquement sur l'interrogation de la base PubMed et le vocabulaire contrôlé du MeSH. Ce choix exclut par définition tous les articles non référencés ou non indexés dans PubMed. Ainsi, les articles très récents, en cours d'indexation ou directement versés par l'éditeur dans la base n'ont pu être identifiés. Ce type de recherche a cependant été

préférée à celui utilisant des mots libres car à chaque mot du MeSH sont associés de très nombreux synonymes, ce qui n'est pas le cas pour les mots libres.

En conclusion, le but du traitement de la douleur chez le patient avec cancer est d'obtenir un soulagement de la douleur lui permettant de retrouver un niveau de qualité de vie suffisant pour lui permettre selon le cas de vivre normalement ou de partager ses derniers instants avec ses proches. Le patient doit donc être au centre du processus de choix du traitement, et ce d'autant plus qu'il n'existe pas de traitement universel des douleurs neuropathiques. Les résultats des études analysées dans cette revue peuvent guider les chercheurs dans la conception de leurs études : inclusion d'un plus grand nombre d'individus dans les études, meilleure identification de l'étiologie et des caractéristiques de la douleur neuropathique à soulager, détermination de l'objectif de la prise en charge tenant compte de la place de l'individu dans son parcours de soins (patient devant être traité, patient en cours de traitement, patient survivant récent ou ancien, patient en phase terminale).

Remerciements

Les auteurs remercient Grünenthal S.A.S. pour son soutien financier et Abelia Science pour son aide dans la rédaction de cette revue.

Conflits d'intérêts

JM : perception d'honoraires ou financements pour des activités consultatives de la part des laboratoires Grünenthal, Pierre Fabre, Clovis Oncology, Astra Zeneca, Pfizer ; GP : aucun lien d'intérêt ; CD : perception d'honoraires ou financements pour activités consultatives de la part des laboratoires Grünenthal et Mundipharma ; TL : liens d'intérêt avec les laboratoires Allergan, Grünenthal, Merz ; MLM : liens d'intérêts personnels ou pour le Département d'Evaluation et de Traitement de la Douleur du CHU de Nice et/ou le FHU InovPain avec les laboratoires Allergan, Amgen, Astellas, ATI, BMS, Boehringer, Boston Scientific, CoLucid, Convergence, Glaxo-SmithKline, Grünenthal, Lilly, Medtronic, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer, ReckittBenckiser, Saint-Jude, Sanofi-Aventis, Teva, UCB, Zambon ; AL : perception d'honoraires ou financements pour participation à des groupes d'experts de la part du laboratoire Grünenthal ; MN : liens d'intérêt pour activités consultatives et en tant qu'investigateur d'études multicentriques promues par les laboratoires Astellas, Grünenthal,

Lilly ; MP : perception d'honoraires ou financements pour des activités consultatives et conférencières lors de symposiums de la part des laboratoires Ethicon, Grünenthal, Medtronic ; AS : perception d'honoraires ou financements pour des activités consultatives de la part des laboratoires Grünenthal, Mundipharma, Mylan, Sanofi, Takéda ; EV : liens d'intérêt en tant qu'investigateur d'études multicentriques, de consultant ou de conférencier lors de symposiums avec Air Liquide Europe, Astellas, Genzyme, Grünenthal, Merz France, Mundipharma, Nordic Pharma et Pfizer North Africa ; SP : liens d'intérêt pour activités consultatives pour le laboratoire Grünenthal.

Légende de la figure :

Figure 1. Diagramme de flux PRISMA (d'après [27, 28])

Références

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides [Internet]; 2013 [cité 9 nov 2018. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>].
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
3. Mao JJ, Armstrong K, Bowman MA, Xie SX, Kadakia R, et al. Symptom burden among cancer survivors: impact of age and comorbidity. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(5):434-43.
4. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, Baker KS, Demark-Wahnefried W, et al., National Comprehensive Cancer Network. Survivorship: pain version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(4):488-500.
5. INCa. La vie cinq ans après un diagnostic de cancer [Internet]; 2018 [cité 9 nov 2018. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Rapport>].
6. Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A, Hekster Y, Kress H, et al. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Pract*. 2014;14(1):1-7.
7. IASP Terminology. [Internet] [cité 9 nov 2018. Disponible sur : <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Neuropathicpain>].
8. Bouhassira D, Luporsi E, Krakowski I. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer. *Pain*. 2017;158(6):1118-25.
9. Alleaume C, Bendiane MK, Bouhnik AD, Rey D, Cortaredona S, et al. Chronic neuropathic pain negatively associated with employment retention of cancer survivors: evidence from a national French survey. *J Cancer Surviv*. 2018;12(1):115-26.
10. Haumann J, Joosten EBA, Everdingen MHJVDB. Pain prevalence in cancer patients: status quo or opportunities for improvement? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017;11(2):99-104.
11. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol*. 1993;15(1):23-7.
12. Siegal T, Haim N. Cisplatin-induced peripheral neuropathy. Frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes, and muscle cramps. *Cancer*. 1990;66(6):1117-23.

13. Pachman DR, Qin R, Seisler DK, Smith EM, Beutler AS, et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3416-22.
14. Freilich RJ, Balmaceda C, Seidman AD, Rubin M, DeAngelis LM. Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology*. 1996;47(1):115-8.
15. Mileschkin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4507-14.
16. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3113-20.
17. Kori SH. Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients. *Oncology (Williston Park)*. 1995;9(8):756-60; discussion 765.
18. Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Dose response and latency for radiation-induced fibrosis, edema, and neuropathy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(5):1207-19.
19. Ghimouz A. Analgesic treatment of cancer pain. *Rev Infirm*. 2015 (210):16-8.
20. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M, pour la Société française d'étude et traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs* 2010;11(1):3-21.
21. OMÉDIT – Commission Douleur : Fiche de bon usage. Actualisation juin 2015. [Internet] [cité 9 nov 2018. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5185.pdf].
22. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
23. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2709-18.
24. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, et al., European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010. 17(9):1113-e88.
25. Capriz F, Chapiro S, David L, Floccia M, Guillaumé C, et al. Consensus multidisciplinaire d'experts en douleur et gériatrie : utilisation des antalgiques dans la prise en charge de la douleur de la personne âgée (hors anesthésie). *Douleurs Évaluation - Diagnostic – Traitement*. 2017;18, 234-47.
26. Pickering G, Marcoux M, Chapiro S, David L, Rat P, et al. An algorithm for neuropathic pain management in older persons. *Drugs Aging* 2016;33(8):575-83.

27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
28. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinesither Rev* 2015;15(157):39-44.
29. Bhaskar AK, England J, Lowe J. Chemotherapy-induced Painful Neuropathy (CIN): Treatment with the Capsaicin 8 % Patch. EAPC Congress, Trondheim, June 2012, P466.
30. Connolly I, Zaleon C, Montagnini M. Management of severe neuropathic cancer pain: an illustrative case and review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013. 30(1):83-90.
31. Kilonzo I, Twomey F. Rotating to oral methadone in advanced cancer patients: a case series. *J Palliat Med*. 2013. 16(9):1154-7.
32. Fabregat G, Asensio-Samper JM, Palmisani S, Villanueva-Pérez VL, De Andrès J. Subcutaneous botulinum toxin for chronic post-thoracotomy pain. *Pain Pract*. 2013. 13(3):231-4.
33. Garassino MC, Piva S, La Verde N, Spagnoletti I, Iorno V, et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One*. 2013;8(4):e59981.
34. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, et al., Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy (CIPN): a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(13):1359-67.
35. Amin P, Roeland E, Atayee R. Case report: efficacy and tolerability of ketamine in opioid-refractory cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(3):233-42.
36. Okamoto Y, Tsuneto S, Tanimukai H, Matsuda Y, Ohno Y, et al. Can gradual dose titration of ketamine for management of neuropathic pain prevent psychotomimetic effects in patients with advanced cancer? *Am J Hosp Palliat Care*. 2013;30(5):450-4.
37. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol--a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2769-77.
38. Hilliard N, Brown S, Mitchinson S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliat Med*. 2015;29(3):278-81.
39. Le Marec C, Berard J, Queneuille I, Mezaib K, Croixmarie F, et al. Improvement of chemotherapy induced neuropathy (CIN) in cancer patients using capsaicin 8 % patch. *J Clin Oncol*. 2016;34:15(suppl):e14031.
40. Rostami R, Mittal SO, Radmand R, Jabbari B. Incobotulinum Toxin-A Improves Post-Surgical and Post-Radiation Pain in Cancer Patients. *Toxins (Basel)*. 2016;8(1). pii: E22.

41. Heir GM, Masterson M. Bilateral glossopharyngeal neuropathy following chemo and radiation therapy for a primitive neuroectodermal tumour. *J Oral Rehabil.* 2016;43(2):154-8.
42. Dou Z, Jiang Z, Zhong J. Efficacy and safety of pregabalin in patients with neuropathic cancer pain undergoing morphine therapy. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13(2):e57-e64.
43. Filipczak-Bryniarska I, Krzyzewski RM, Kucharz J, Michalowska-Kaczmarczyk A, Kleja J, et al. High-dose 8 % capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. *Med Oncol.* 2017;34(9):162.
44. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P; SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin. Transl. Oncol.* 2012;14(7):499–504.
45. Yamaguchi T, Shima Y, Morita T, Hosoya M, Matoba M, Japanese Society of Palliative Medicine. Clinical guideline for pharmacological management of cancer pain: the Japanese Society of Palliative Medicine recommendations. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(9):896-909.
46. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, et al., American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1941-67.
47. Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad Med.* 2013;125(4 Suppl 1):25-33.
48. Eisenberg E, Suzan E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18(12):463.
49. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):105-11.
50. Kurita GP, Sjøgren P. Pain management in cancer survivorship. *Acta Oncol.* 2015;54(5):629-34.
51. Schug SA, Chandrasena C. Pain management of the cancer patient. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(1):5-15.
52. Taverner T. Neuropathic pain in people with cancer (part 2): pharmacological and non-pharmacological management. *Int J Palliat Nurs.* 2015;21(8):380-4.
53. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain.* 2017;158(2):261-72.
54. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché JP, Magistris M, Absi L, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol.* 2001;49(2):214-21.
55. Petit Lacour MC, Ducreux D, Adams D. [MRI of the brachial plexus]. *J Neuroradiol.* 2004 Jun;31(3):198-206.

56. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 2014; 22:2261-9.
57. Miaskowski C, Mastick J, Paul SM, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54:204-18.
58. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaleteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol* 2017;8:86.
59. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011;25(5):402-9.
60. Majithia N, Loprinzi CL, Smith TJ. New practical approaches to chemotherapy-induced neuropathic pain: prevention, assessment, and treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(11):1020-9.
61. Morel V, Joly D, Villatte C, Dubray C, Durando X, et al. Memantine before mastectomy prevents post-surgery pain: a randomized, blinded clinical trial in surgical patients. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152741.
62. Coriat R, Alexandre J, Nicco C, Quinquis L, Benoit E, et al. Treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy by intravenous mangafodipir. *J Clin Invest*. 2014;124(1):262-72.
63. Pachman DR, Dockter T, Zekan PJ, Fruth B, Ruddy KJ, et al. A pilot study of minocycline for the prevention of paclitaxel-associated neuropathy: ACCRU study RU221408I. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3407-16.
64. Glimelius B, Manojlovic N, Pfeiffer P, Mosidze B, Kurteva G, et al. Persistent prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using cal-mangafodipir (PledOx®): a placebo-controlled randomised phase II study (PLIANT). *Acta Oncol*. 2018;57(3):393-402.

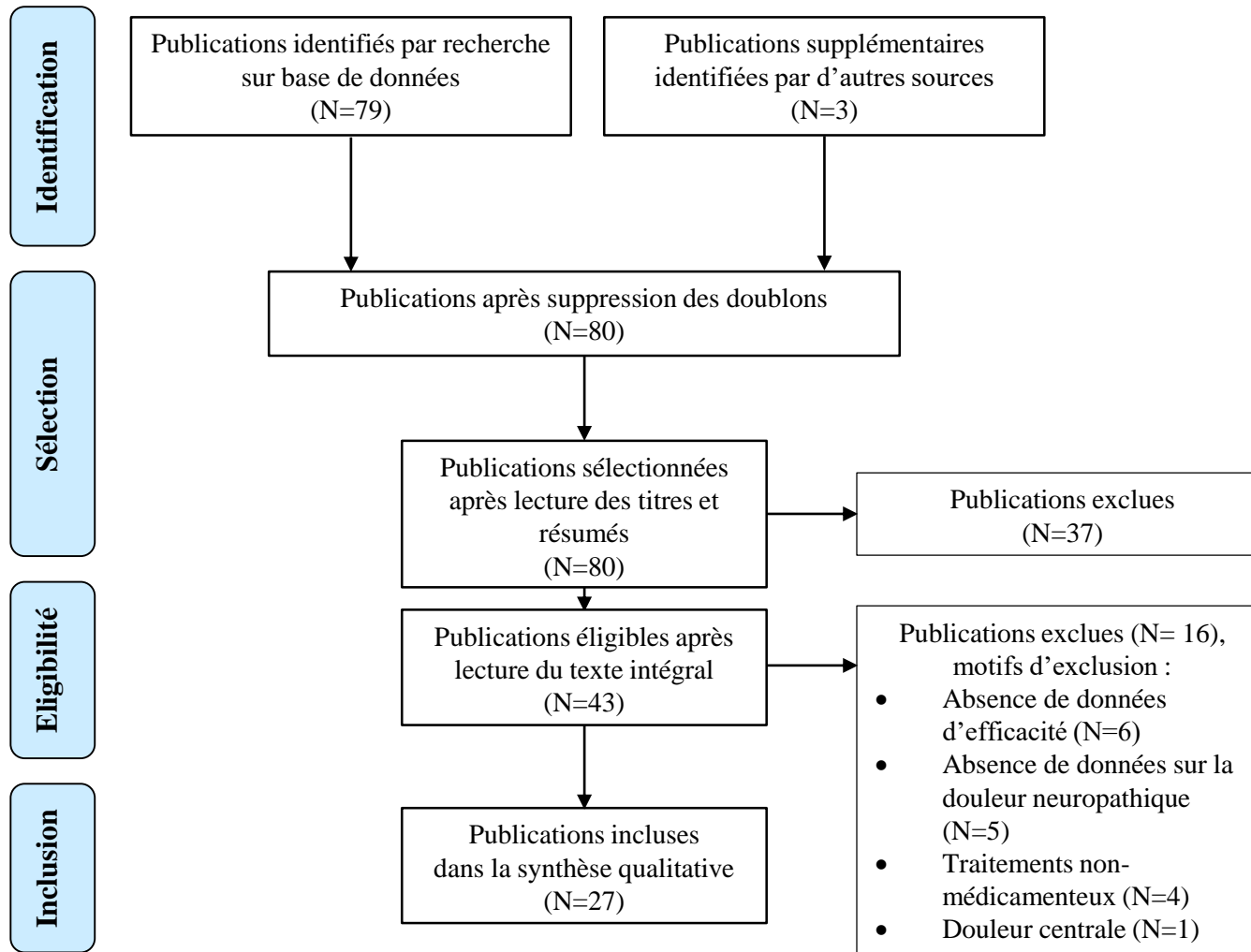


Tableau 1. Recommandations de traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les patients avec un cancer.

| Traitement | Europe 2010 [24] | Espagne 2012 [44] | Japon 2013 [45] | Etats-Unis 2014 [46] |
|--|------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------|
| ATC* (p. ex. : amitriptyline, nortriptyline) | + ^{†B} | + ^{†B} | + ^{†B} | + [‡] |
| IRSN/IRSNa* (p. ex. : duloxétine)* | / | / | + | + [†] |
| Antiépileptiques gabapentinoïques* (p. ex. : gabapentine, prégabaline) | + ^{†A} | + ^{†A} | + ^{†A} | + [‡] |
| Autres antiépileptiques (p. ex. : valproate) | - ^B | / | / | / |
| Opioides faibles (p. ex. : tramadol) | + [‡] | / | / | / |
| Corticoïdes* | / | + [§] | + [§] | / |
| Lidocaïne* (voie intraveineuse) | / | / | + [‡] | / |
| Kétamine* | / | / | + [‡] | / |
| Baclofène+amitriptyline+kétamine (gel topique) | / | / | / | + [‡] |

ATC : antidépresseurs tricycliques ; IRSN/IRSNa : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

+ : recommandé ; - : non recommandé ; / : non précisé – donnée manquante.

^A : niveau de preuve A ; ^B : niveau de preuve B.

* en adjuvant aux opioïdes ; [†] preuves solides chez les patients avec un cancer ; [‡] preuves insuffisantes chez les patients avec un cancer ; [§] pas de preuve chez les patients avec un cancer

Tableau 2. Liste des études cliniques et traitements systémiques de la douleur neuropathique périphérique chez les patients avec un cancer (2013-2018).

| 1^o Auteur, année [réf.] | Type d'étude | Traitement d'intérêt (voie) | Traitements concomitants (douleur) | Cancer (localisation, type, stade) | Etiologie de la douleur | Patients (N) |
|---|---|------------------------------------|--|--|--------------------------------|---------------------|
| Heir, 2016 [41] | Rapport de cas | Prégabaline (orale) | Aucun | Tumeur neuro-ectodermique | Chirurgie, CT ET RT | 1 |
| Smith, 2013 [34] | Etude croisée, randomisée, contrôlée vs placebo (phase III) | Duloxétine (orale) | Aucun | Sein (38%), gastrointestinal (56%) | CT [†] | 221 |
| Connolly, 2013 [30] | Rapport de cas | Méthadone | Gabapentine ET Dexaméthasone | Carcinome épidermoïde de la langue Localement avancé | Tumeur | 1 |
| Kilonzo, 2013 [31] | Série de cas | Méthadone (orale et SC) | Prégabaline +/- Fentanyl transmuqueux * | Carcinome épidermoïde du col de l'utérus métastatique OU cancer de la prostate métastatique | / | 2 |
| Amin, 2014 [35] | Rapport de cas | Kétamine (IV et orale) | Oxycodone ET Hydromorphone (IV) PUIS Oxycodone +/- Hydromorphone (IV) | Cancer du sein métastatique | / | 1 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|--|-------------------------|--|--|-------------------------------|----|
| Okamoto , 2014 [36] | Etude rétrospective (dossiers patients) | Kétamine (IV) | Morphine OU Oxycodone OU Fentanyl | Sein (17%), rectum (13%), muscle (11%), poumon (9%), estomac (9%), sang (9%) | / | 46 |
| Hilliard , 2015 [38] | Rapport de cas | Dexmédétomidine (SC) | Méthadone ET Kétamine ET Hydromorphone ET Sufentanil* | Cancer du col de l'utérus Phase terminale | / | 1 |
| Garassino , 2013 [33] | Etude randomisée | Prégabaline (orale) | Oxycodone | CBPNPC (32%), sein (19%), colorectal (13%) Stade avancé (95%) | Tumeur [‡] | 67 |
| Dou , 2017 [42] | Etude croisée, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo | Prégabaline (orale) | Morphine | Sein (28%), poumon (25%), colorectal (15%), sarcome (10%) Stade avancé (70%) | Tumeur ET/OU traitement | 40 |

/ : non précisé - donnée manquante.

* douleur paroxystique ; † oxaliplatine ou paclitaxel/autre taxane; ‡ infiltration ou compression nerveuse.

CBNPC : cancer pulmonaire non à petites cellules ; CT : chimiothérapie ; SC : sous-cutané ; IV : intraveineux ; RT : radiothérapie.

Tableau 3. Listes des études cliniques et des traitements locaux de la douleur neuropathique périphérique chez les patients avec un cancer (2013-2018).

| 1^e Auteur, année [réf.] | Type d'étude | Traitement d'intérêt (voie) | Traitements concomitants (douleur) | Cancer (localisation, type, stade) | Etiologie de la douleur | Patients (N) |
|---|----------------------------|------------------------------------|---|---|--------------------------------|---------------------|
| Bhaskar, 2012 [29] | Série de cas | Capsaïcine (patch 8%) | Aucun | / | CT* | 16 |
| Le Marec, 2016 [39] | Etude observationnelle | Capsaïcine (patch 8%) | Antalgiques oraux | / | CT* | 28 |
| Filipczak-Bryniarska, 2017 [43] | Etude observationnelle | Capsaïcine (patch 8%) | Aucun | Colon (100%) | CT | 18 |
| Fallon, 2015 [49] | Preuve de concept | Menthol (patch 1%) | / | Colorectal (43%), sein (23%) | CT OU chirurgie OU autre | 38 |
| Fabregat, 2013 [32] | Rapport de cas | Toxine botulinique (SC) | Aucun | Carcinome épidermoïde | Chirurgie | 1 |
| Rostami, 2016 [40] | Etude en ouvert (phase II) | Toxine botulinique (IM ou SC) | / | Sein (50%), carcinome épidermoïde (37,5%) | Chirurgie ET RT | 8 |

/ : non précisé - donnée manquante.

* syndrome mains-pieds.

CT : chimiothérapie ; IM : intramusculaire ; RT : radiothérapie ; SC : sous-cutanée.