



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

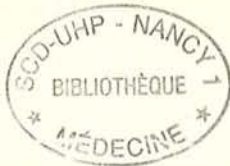
Double . 159 93

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

N° 71



THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par
Célia ROEMER-BECUWE
25 Juin 2002

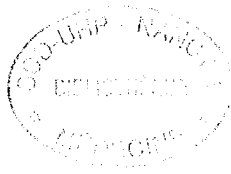
TRAITEMENTS ANTICANCEREUX ET DOULEURS
DANS LE CANCER DU SEIN
UNE REVUE DE LA LITTERATURE

Examineurs de la thèse:

Monsieur Pierre BEY	Professeur	Président
Monsieur Daniel MOLE	Professeur	} Juges
Monsieur Thierry CONROY	Professeur	
Monsieur Ivan KRAKOWSKI	Docteur	



2002



THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par
Célia ROEMER-BECUWE
25 Juin 2002

TRAITEMENTS ANTICANCEREUX ET DOULEURS
DANS LE CANCER DU SEIN
UNE REVUE DE LA LITTERATURE

Examineurs de la thèse:

Monsieur Pierre BEY	Professeur		Président
Monsieur Daniel MOLE	Professeur	}	
Monsieur Thierry CONROY	Professeur	}	Juges
Monsieur Ivan KRAKOWSKI	Docteur	}	

“L’honneur de la médecine et sa difficulté sont dans cette alliance du devoir de science et du devoir d’humanité”

Jean Bernard

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC

Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET

Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER

Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

A notre Maître et Président de jury,

Monsieur le Professeur Pierre BEY
Professeur de Radiothérapie,

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Trouvez dans ce travail le témoignage de notre très sincère gratitude.

A nos Juges,

à Monsieur le Professeur Daniel MOLE
Professeur de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique,

Soyez remercié d'avoir aussi spontanément accepté d'examiner ce travail et d'être membre du jury.

à Monsieur le Professeur Thierry CONROY
Professeur de Cancérologie clinique,

Soyez remercié pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, et votre présence tout au long de ma formation en oncologie médicale.

à Monsieur le Docteur Ivan KRAKOWSKI
Praticien Hospitalier
Chef de l'Unité Douleur et Soins de Support du Centre Alexis Vautrin,

Soyez remercié pour l'attention que vous avez portée à ce travail et votre disponibilité. Votre enthousiasme pour la recherche et votre souci du malade s'harmonisent subtilement.

A ma Famille

A mes Parents,

Pour votre accompagnement si généreux et discret à la fois, durant toutes ces années d'études.

Ce travail est aussi le fruit de votre amour et de votre foi en moi, soutiens au quotidien.

Avec toute mon affection.

A Philippe, mon Epoux,

Tu m'as soutenue et encouragée tout au long de l'élaboration de ce travail. Pour ta patience et ta confiance de tous les instants, Merci. Ta présence à mes côtés est infiniment précieuse.

Avec tout mon Amour.

A Léandre, mon Fils,

Pour la joie et la force de vivre que tu nous donnes chaque jour.

A mes soeurs et à mon frère, ainsi qu'à leurs familles,

Pour la fidélité de votre affection pour votre "petite soeur" tout au long de ces années.

A mes beaux-parents,

Recevez ma reconnaissance pour vos encouragements et votre sollicitude.

A mes amis,

Pour votre complicité, votre fidélité, votre écoute et vos attentions à mon égard,
en toutes circonstances, un grand Merci!

Aux services du Centre Alexis Vautrin, et de tous les lieux de stage durant mon internat,

Pour tout ce que vous m'avez partagé de vos compétences et donné de vous-mêmes. Recevez mes sincères remerciements.

Aux services du Palliative Care Programm d'Edmonton, Alberta, Canada,

Pour la simplicité et la sincérité de nos amitiés.

A tous mes patients et leurs familles,

Qui par leur confiance m'ont permis de grandir pour être à la hauteur de leurs attentes, et par leur courage m'ont donné des leçons de Vie.

Remerciements:

A Docteur Emmanuel DESANDES et Docteur Serge THEOBALD, pour leur contribution à la méthodologie de ce travail.

A Madame BELLISSON, Laboratoires Janssen, Madame DEBEUSSHER, Laboratoires Chugai, et Madame GUERARD, Laboratoires Aventis, pour leurs contributions à l'organisation du cocktail.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	15
II. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX SPECIFIQUES ET CANCER DU SEIN ..	17
II.1. Chirurgie	19
II.1.1. Chirurgie d'exérèse tumorale	20
II.1.1.1 Chirurgie radicale	20
II.1.1.2. Chirurgie conservatrice	20
II.1.1.3. Chirurgie de propreté	20
II.1.2. Au niveau des métastases	21
II.1.2.1. Métastases osseuses: chirurgie d'exérèse et de consolidation osseuse ..	22
II.1.2.2. Chirurgie et autres localisations métastatiques douloureuses	23
II.2. Radiothérapie	23
II.2.1. Au niveau de la tumeur primitive	24
II.2.2. Au niveau des métastases	25
II.2.2.1. Radiothérapie et métastases osseuses	25
II.2.2.1.1. Radiothérapie externe ou transcutanée	25
II.2.2.1.2. Radiothérapie métabolique	26
II.2.2.2. Radiothérapie et autres sites métastatiques douloureux	27
II.3. Traitement médicaux spécifiques	28
II.3.1. Les traitements médicaux en situation curative	28
II.3.2. Les traitement médicaux en situation palliative	28
II.3.2.1. Effet antalgique lié à l'effet antitumoral	28
II.3.2.2. Effet antalgique indépendant de l'effet antitumoral	29
III. DOULEURS ET CANCER DU SEIN: DOULEURS TUMORALES ET	
DOULEURS IATROGENES	31
III.1. Douleurs tumorales	31
III.1.1. La douleur liée à un processus pathologique osseux	31
III.1.1.1. Le syndrome de douleur vertébrale	32
III.1.1.2. La compression médullaire	34
III.1.1.3. L'atteinte osseuse des membres	36

<i>III.1.1.4. L'atteinte osseuse crânio-faciale</i>	37
III.1.1.4.1. Les lésions de la calotte crânienne	37
III.1.1.4.2. Les métastases maxillaires inférieures	37
III.1.1.4.3. Les lésions de la base du crâne	37
III.1.1.4.4. Le syndrome orbitaire.....	38
III.1.1.4.5. D'autres atteintes comme le sinus caverneux, la fosse crânienne moyenne, le foramen jugulaire, le clivus, le sinus sphénoïdal et éthmoïdal	38
III.1.2. La douleur liée à des lésions nerveuses d'origine tumorale	38
<i>III.1.2.1. Les métastases cérébrales</i>	38
<i>III.1.2.2. Les névralgies faciales</i>	39
<i>III.1.2.3. La plexopathie brachiale</i>	39
<i>III.1.2.4. Les radiculopathies</i>	40
<i>III.1.2.5. Les mononeuropathies</i>	41
<i>III.1.2.6. Les polyneuropathies</i>	41
<i>III.1.2.7. La méningite carcinomateuse</i>	41
III.1.3. La douleur d'origine viscérale	42
<i>III.1.3.1. Les hépatalgies et douleurs biliaires</i>	42
<i>III.1.3.2. Autres syndromes douloureux d'origine viscérale</i>	43
III.1.4. Douleur liée à une rechute loco-régionale	43
III.2. Douleurs iatrogènes dues aux traitements anticancéreux du cancer du sein 44	
III.2.1. Douleurs associées à la chirurgie	44
<i>III.2.1.1. Douleurs aiguës associées à la chirurgie</i>	44
<i>III.2.1.2. Douleurs chroniques associées à la chirurgie</i>	45
III.2.1.2.1. Douleurs post-mastectomie ou curage axillaire.....	45
III.2.1.2.2. Syndrome du "sein fantôme"	46
III.2.1.2.3. L'épaule "gelée" post-opératoire.....	46
III.2.1.2.4. Le lymphoedème	46
III.2.2. Douleurs associées à la radiothérapie	47
<i>III.2.2.1. Douleurs aiguës associées à la radiothérapie</i>	47
III.2.2.1.1. Douleurs par atteinte cutanée et muqueuse	47
III.2.2.1.3. Recrudescence douloureuse lors de radiothérapies métaboliques ..	48

III.2.2.2. Douleurs chroniques associées à la radiothérapie.....	48
III.2.2.2.1. La plexopathie brachiale radio-induite	48
III.2.2.2.2. L'ostéoradionécrose.....	49
III.2.2.2.3. Les ischémies vasculaires.....	49
III.2.3. Douleurs associées à la chimiothérapie.....	50
III.2.3.1. Douleurs aiguës associées à la chimiothérapie.....	50
III.2.3.1.1. Douleurs aiguës associées aux perfusions	50
III.2.3.1.2. Douleurs aiguës associées aux toxicités des agents chimiothérapeutiques.....	51
III.2.3.1.3. Douleurs aiguës associées à l'hormonothérapie.....	53
III.2.3.1.4. Douleurs aiguës associées à l'immunothérapie	53
III.2.3.1.5. Douleurs aiguës associées aux facteurs de croissance.....	53
III.2.3.2 Douleurs chroniques associées à la chimiothérapie	53
III.2.3.2.1. Polyneuropathies chroniques.....	53
III.2.3.2.2. Nécrose aseptique (ou avasculaire) de la tête fémorale ou de la tête humérale	54
III.2.3.2.3. Plexopathie	54
III.2.3.2.4. Syndrome de Raynaud.....	54
IV. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX SPECIFIQUES ET DOULEURS DANS LE CANCER DU SEIN: DOULEURS TUMORALES ET IATROGENES.....	55
<i>IV.1. Buts de l'étude</i>	<i>55</i>
<i>IV.2. Méthodologie</i>	<i>56</i>
IV.2.1. Recherche d'articles dans la littérature.....	56
IV.2.2. Critères d'exclusion	56
IV.2.3. Critères d'inclusion	57
IV.2.4. Analyse descriptive et comparative.....	57
<i>IV.3. Résultats</i>	<i>58</i>
IV.3.1. Description des articles exclus	58
IV.3.2. Description des articles inclus.....	58
<i>IV.3.2.1. Douleurs tumorales (295 articles)</i>	<i>59</i>
<i>IV.3.2.1.1. Analyse descriptive</i>	<i>59</i>

IV.3.2.1.2. Analyse comparative	69
IV.3.2.2. Douleurs iatrogènes (254 articles)	72
IV.3.2.2.1. Analyse descriptive	72
IV.3.2.2.2. Analyse comparative	83
IV.4. Discussion	86
V. CONCLUSION.....	91
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	93

I. INTRODUCTION

La douleur est une complication majeure de certains cancers à la fois par sa fréquence élevée et par son impact sur la qualité de vie d'un grand nombre de malades. Plus de 70% des patients avec un cancer métastatique présentent un état algique dans l'étude de Janjan ¹. Dans d'autres études, un tiers des patients en phase de traitement spécifique, et deux tiers de ceux dont la maladie est en phase métastatique se plaignent de douleurs nécessitant le recours aux antalgiques ^{2,3,4}.

Plusieurs enquêtes réalisées au Memorial Sloan Kettering Cancer Center montrent que la douleur chez les patients cancéreux est liée à une tumeur (75 à 80% des cas), mais qu'elle peut être provoquée par les traitements anticancéreux (15 à 19%), ou bien n'avoir aucun lien ni avec le cancer ni avec ses traitements (3 à 5%)⁵. La douleur varie en fonction du type de tumeur mais la fréquence augmente avec la dissémination de la maladie ⁶. Si l'on considère la maladie cancéreuse tout au long de son évolution, quel que soit le type de cancer, son stade, ou la thérapeutique proposée, les malades auront au moins une expérience douloureuse dans la totalité des cas. La physiopathologie de la douleur cancéreuse a été étudiée et est de mieux en mieux comprise ⁷, mais cet aspect ne sera pas abordé dans ce travail.

Aux douleurs tumorales s'ajoutent des douleurs iatrogènes. Ponctions, biopsies, actes chirurgicaux, examens à visée diagnostique sont inacceptablement douloureux et pérennisent crainte et anxiété ⁸.

La douleur doit toujours être traitée sans retard par tous les moyens médicamenteux ou autres à disposition, afin de prévenir la survenue de troubles de la thymie, de l'appétit, du sommeil, de la mobilité...qui y sont liés. En ce qui concerne la douleur tumorale, il ne faut pas omettre de proposer un traitement spécifique anticancéreux, c'est-à-dire étiologique de la douleur, chaque fois que possible.

Ce n'est que depuis ces dernières années que l'on s'attache à obtenir des données sur l'intensité de la douleur, son degré de soulagement, la détresse psychologique et la répercussion sur la qualité de vie qui lui sont attachés, mais aussi aux relations qui existent avec l'histoire naturelle des différentes tumeurs ⁴.

Cette revue de la littérature a pour but de faire un état des lieux de la prise en compte de la douleur dans les publications concernant le cancer du sein (de la femme) en rapport avec ses traitements anticancéreux spécifiques, que sont la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicaux spécifiques.

Pourquoi avoir focalisé ce travail sur le cancer du sein? Le cancer du sein, en Occident, constitue l'affection tumorale maligne la plus fréquente chez la femme. Son incidence croît avec l'âge pour atteindre son maximum entre 50 et 54 ans avec un taux de 151/100000 et il est la première cause de mortalité chez la femme. Le cancer du sein est très algogène par son évolution naturelle à disséminer en de multiples sites métastatiques, en particulier au niveau osseux. En effet les localisations secondaires les plus fréquentes sont osseuse (43%), pleuro-pulmonaire (29%), hépatique (17%), ganglionnaire (14%), mammaire controlatéral (11%), cutanée (6%) et cérébrales (5%). Les traitements spécifiques sont richement décrits dans la littérature, et permettent ainsi l'observation d'une certaine évolution historique de la question.

Enfin, la relation entre traitements spécifiques et douleurs est ici abordée sous deux angles complémentaires: les douleurs tumorales et leur prise en charge par les traitements spécifiques, et les douleurs iatrogènes générées par ces mêmes traitements.

Après quelques généralités rappelant les différents traitements spécifiques du cancer du sein, et une revue des différents syndromes douloureux pouvant survenir au cours de l'évolution de la maladie, l'“inter-relation” douleurs- traitements spécifiques sera abordée en considérant 2 questions:

- Quelle est, dans la littérature, la place des traitements spécifiques dans la prise en charge de la douleur des patientes ayant un cancer du sein?
- Quelle est, dans la littérature, la prise en compte des douleurs générées par les traitements spécifiques du cancer du sein (douleurs iatrogènes)?

II. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX SPECIFIQUES ET CANCER DU SEIN

Par traitements “spécifiques” on entend ceux qui ont une action antitumorale et qui sont donc à même de réduire les douleurs, directement dues au phénomène cancéreux. Ces traitements peuvent s’appliquer en phase curative ou en phase palliative dans certaines conditions [Figure 1].

Pendant la période de soins curatifs il est essentiel d’assurer le traitement des symptômes par des traitements non spécifiques: troubles digestifs d’origine iatrogène, douleurs par la maladie, les examens ou les traitements, anxiété...Il s’agit de limiter au maximum les séquelles somatiques et psychologiques.

Pendant la période de rémission (qui précède s’il y a lieu la guérison), qui est une période de surveillance, certaines séquelles somatiques et ou psychologiques doivent être reconnues et traitées (lymphoedème, neuropathies, syndrome du survivant...).

La durée de chaque période (curative, palliative) peut être très variable d’un type de malade à l’autre. Pour les malades qui ne seront pas guéris d’emblée par le traitement (environ 50%, toutes tumeurs et tous stades confondus), la période dite curative correspond, pour la plupart des cancers, à la période comprise entre la date du diagnostic et celle d’évolution locale incurable ou de métastase. Aujourd’hui un cancer du sein métastatique est encore incurable. La période dite palliative, qui suit la période curative jusqu’au décès, peut durer plusieurs années. Cette période palliative peut se subdiviser en deux périodes:

- la période où l’on espère une rémission voire un prolongement de la vie, qui va de la date de rechute au moment de l’entrée en phase terminale, et où les indications des traitements spécifiques doivent être posées avec discernement et précautions.
- la période où le confort est le seul objectif et qui succède à la précédente. C’est la phase terminale.

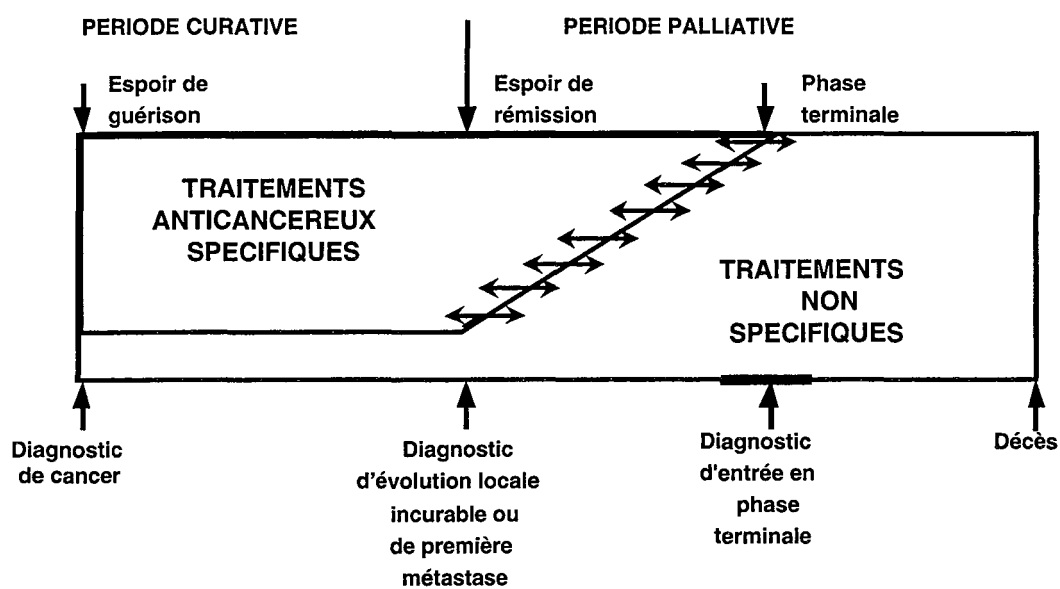


Figure 1: Le traitement permanent des symptômes chez les malades cancéreux qui ne guériront pas (les soins continus) ¹¹.

II.1. Chirurgie

La chirurgie était pendant longtemps le seul moyen de guérir les malades atteints de tumeurs bénignes ou malignes. Les chirurgiens de la fin du XIX^{ème} siècle ont montré une créativité remarquable en techniques chirurgicales, ce qui a permis une grande avancée dans le domaine.

Actuellement, la place de la chirurgie reste importante. En 1983, De Vita estimait que 62 % des guérisons de cancers à 5 ans venaient de la seule chirurgie ⁹. Grâce aux techniques d'imagerie permettant des diagnostics précoces, à l'amélioration des techniques opératoires et anesthésiologiques et à l'efficacité accrue des autres modalités thérapeutiques, la gravité des gestes chirurgicaux s'est notablement réduite.

Dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein, la chirurgie tient une place importante du traitement initial à visée curative (mastectomie, curage axillaire...), aux traitements palliatifs de reconstruction et de consolidation osseuse.

La chirurgie des voies de la douleur n'est pas traitée dans ce travail. Il ne s'agit pas d'un traitement spécifique du cancer et ses indications sont exceptionnelles.

De nouvelles techniques, comme le curage axillaire limité ou la biopsie du ganglion sentinelle, sont évaluées afin de limiter la morbidité post-chirurgicale qui sera présentée ultérieurement (cf III.B.1.).

Grâce à l'avènement des traitements hormonaux médicamenteux - agonistes de la LHRH, anti-aromatases, anti-oestrogènes, et des traitements radiothérapiques hormonoprivatifs, la chirurgie hormonoprivative des cancers métastatiques hormonodépendants, efficace mais agressive, n'est plus d'actualité et ne sera pas traitée ici.

II.1.1. Chirurgie d'excision tumorale

II.1.1.1 Chirurgie radicale

La mastectomie radicale avec évidement axillaire et ablation du grand pectoral selon Halsted a été pratiquée depuis 1889 jusqu'à il y a une vingtaine d'années en routine. Elle n'est plus pratiquée que de façon exceptionnelle

Actuellement, c'est l'opération de Patey qui est réalisée et qui consiste en une mastectomie totale avec évidement ganglionnaire axillaire complet des 2 étages de Berg avec conservation du grand pectoral. Dans certains cas une reconstruction mammaire avec inclusion de prothèse inerte est envisagée, après un délai de 6 mois.

Les traitements spécifiques complémentaires sont abordés plus loin.

II.1.1.2. Chirurgie conservatrice

Il s'agit d'une mastectomie partielle ou tumorectomie qui est moins invasive. Celle-ci consiste en une excision large du foyer tumoral par une voie d'abord directe centrée sur la tumeur.

Un curage axillaire inférieur y est associé. Il consiste en un évidement ganglionnaire systématisé dans les limites du bord inférieur de la veine axillaire, du bord externe du petit pectoral et de la face antérieure du grand dorsal. Cette lymphadénectomie est curative dans ses limites et permet de limiter l'irradiation complémentaire à la seule région claviculaire, avec bien sûr toute la glande mammaire.

De nouvelles techniques, comme le curage axillaire limité ou la biopsie du ganglion sentinelle, sont évaluées afin de limiter les problèmes post-chirurgicaux qui seront présentés ultérieurement (cf. III.2.1.).

II.1.1.3. Chirurgie de propreté

La prétention de cette chirurgie est beaucoup moins souvent curative compte tenu de l'extension de la maladie. Il peut s'agir d'une tumeur localement avancée d'emblée, ou

d'une récurrence loco-régionale douloureuse et source de complications infectieuses ou hémorragiques. Cependant en cas de tumeur inflammatoire (classée en "PEV" pour "poussée évolutive") une chimiothérapie première est indiquée. L'indication est d'autant plus justifiée que la tumeur évolue lentement et que le malade conserve un bon état général.

La chirurgie peut apporter une solution antalgique, mais il faut que la douleur soit celle de l'inflammation et non d'une propagation nerveuse car une exérèse qui laisse un moignon nerveux infiltré ne soulage pas.

L'indication d'un geste de propreté doit être posée après avoir évalué la survie prévisible, l'effet antalgique espéré et sa durée, ainsi que le risque opératoire et les séquelles fonctionnelles. Après études des alternatives médicales disponibles et en considérant les réactions du malade à l'éventualité d'une telle intervention, une décision peut être prise.

Proposer une chirurgie mutilante à visée seulement palliative constitue une véritable épreuve pour le patient, son entourage et pour l'équipe. Pourtant, il faut savoir l'envisager à temps chez certains patients pour offrir une vie finissante la plus confortable et autonome possible. Il faut insister ici sur le fait que les malades sont prêts à accepter bien plus de contraintes pour guérir mais aussi pour simplement être soulagés que les bien-portants et en particulier les soignants ¹⁰.

II.1.2. Au niveau des métastases

Face à une évolution métastatique, ganglionnaire, viscérale ou osseuse, et bien que cette évolution soit exceptionnellement solitaire, l'indication de métastasectomie peut être portée, surtout en cas de métastases menaçantes ou symptomatiques et en fonction de l'évolution et de l'histologie. Il peut s'agir d'une métastase cérébrale solitaire, d'une métastase cutanée ou beaucoup plus rarement d'une métastase pulmonaire ou hépatique. Le plus souvent il s'agira d'un foyer osseux menaçant et/ou douloureux.

Certaines données cancérologiques, sans avoir valeur de critères absolus, incitent à l'ablation des métastases : guérison locale de la tumeur primitive et des prolongements ganglionnaires, métastase apparemment solitaire, métastase symptomatique, évolution

lente de la maladie et long intervalle libre, risque opératoire modéré, efficacité très probablement supérieure aux autres traitements spécifiques, efficacité probable des traitements spécifiques sur les micrométastases associées, séquelles chirurgicales acceptables pour le malade ¹¹.

II.1.2.1. Métastases osseuses: chirurgie d'exérèse et de consolidation osseuse

Le traitement chirurgical des métastases osseuses consiste en une exérèse tumorale ou en une simple consolidation qui seront le plus souvent suivis d'une irradiation complémentaire à visée antalgique et/ou consolidatrice.

Les patientes ayant une prédominance de métastases osseuses ont une survie presque doublée par rapport aux patientes ayant une prédominance de métastases viscérales ^{12,13}. En cas de métastases osseuses, des durées moyennes de survie de 38 à 28 mois sont rapportées ^{14,15}. Or, compte-tenu de la grande morbidité imputables aux métastases osseuses et à leurs complications, la place de la chirurgie, orthopédique et neurochirurgicale, est fondamentale dans la prise en charge de ces patientes. En effet la restitution ou la conservation du potentiel fonctionnel et de la mobilité permet le maintien ou une amélioration de la qualité de vie ¹⁶.

Le chirurgien est sollicité dans différentes situations douloureuses impliquant le squelette : menace de fracture ou fracture sur métastases des os plats ou longs, instabilité rachidienne et compression vertébrale des structures nerveuses. Les complications orthopédiques - fractures pathologiques et compressions médullaires - sont fréquentes dans les tumeurs ostéophiles comme le cancer du sein. Dans l'étude de Sherry ¹³, elles surviennent chez 36 % des patientes atteintes de métastases osseuses de cancer du sein. Mais, une revue systématique par des chirurgiens orthopédiques de patientes ayant un cancer du sein compliqué de métastases osseuses a montré que dans des situations cliniques où un avis spécialisé d'orthopédie aurait été indiqué, cet avis n'avait été demandé que dans 50% des cas ¹⁷.

La place du chirurgien orthopédique au sein de l'équipe pluridisciplinaire oncologique est fondamentale dans ces situations. Une enquête réalisée en Suède (pour 641 patients) révèle l'incidence accrue d'échecs thérapeutiques pour des patientes prises

en charge dans des hôpitaux ne traitant qu'un petit nombre de ces cas, aussi un avis spécialisé auprès d'un chirurgien ayant une bonne expérience carcinologique est essentiel¹⁸. Des référentiels ont été publiés comme par exemple les références des chirurgiens oncologiques britanniques¹⁹. Le réseau ONCOLOR prévoit aussi la mise en place de référentiels dans ces situations (www.oncolor.org).

Les différentes indications thérapeutiques sont traitées dans les chapitres concernés (cf III.1.1.).

II.1.2.2. Chirurgie et autres localisations métastatiques douloureuses

En cas de métastases ganglionnaires à distance du premier geste chirurgical, une réintervention avec lymphadénectomie peut être indiquée à visée symptomatique. Cependant une radiothérapie complémentaire expose alors à un risque accru de lymphoedème chronique.

L'indication d'exérèse de métastases viscérales dans le cancer du sein est extrêmement rare²⁰.

Dans certains cas la chirurgie est indiquée dans le traitement de récidives locales^{21,22,23} (cf III.1.4.).

II.2. Radiothérapie

Depuis l'avènement des rayons X à la fin du XIXème siècle, la radiothérapie est devenue une thérapeutique fondamentale dans la lutte contre le cancer.

Comme la chirurgie, la radiothérapie est un moyen thérapeutique local parfois général (radiothérapie métabolique) visant à contrôler l'évolution tumorale locorégionale, et ainsi à augmenter la survie sans récurrence. Qu'un meilleur contrôle local puisse diminuer la fréquence de survenue de métastases à distance, et ainsi diminuer la mortalité liée à la maladie est encore discuté²⁴.

Au cours de l'évolution d'un cancer du sein, en plus des indications de radiothérapie adjuvante, la radiothérapie tient une place fondamentale dans la prise en

charge palliative. Elle est un important moyen pour traiter les symptômes liés à une infiltration tumorale: radiothérapie transcutanée, curiethérapie, radiothérapie métabolique, photothérapie...).

Le choix de la technique d'irradiation, la dose, le fractionnement, les dimensions du champ sont fonction de la tolérance des tissus normaux et de la clinique. La dose optimale et le fractionnement ne font souvent pas l'objet de consensus. Des études sont nécessaires intégrant les principes de radiobiologie, contrôle tumoral, évaluation antalgique validée, consommation d'antalgiques, facteurs pronostiques afin de déterminer les protocoles thérapeutiques les plus efficaces ²⁵.

La radiothérapie peut conduire à des effets secondaires aigus et/ou chroniques au niveau des organes de voisinage à risque, comme le cœur, les poumons, le plexus brachial, la moëlle...^{26,27}. D'un point de vue physiopathologique, les effets secondaires immédiats sont dus au blocage de la division cellulaire de tous les tissus à renouvellement rapide, et les effets secondaires tardifs sont principalement liés à une atteinte des microvaisseaux, responsables de télangiectasies, d'une fibrose voire d'une nécrose. Ces lésions seront décrites ultérieurement (cf. III.2.2.). Il faut préciser que les doses maximales de tolérance des différents tissus sont bien connues et que la haute technicité actuelle permet de rendre exceptionnels les dépassements de doses dans les tissus sains. Les effets secondaires tardifs sont donc rares lorsque les bonnes pratiques sont respectées ²⁸.

II.2.1. Au niveau de la tumeur primitive

Il s'agit du traitement adjuvant postopératoire à visée curative. La radiothérapie est le moyen le plus efficace pour prévenir les récurrences loco-régionales après chirurgie d'un cancer du sein invasif ^{29,30}. Pour les patientes à haut risque de récurrence, qui ont un envahissement de la chaîne ganglionnaire axillaire, la radiothérapie permet d'augmenter la survie sans récurrence ^{29,31}.

Le plus souvent il s'agit d'une radiothérapie transcutanée, mais il existe aussi des indications de curiethérapie. La radiothérapie concerne la paroi thoracique, et les aires ganglionnaires (axillaire, mammaire interne, sus-et sous claviculaire). Les indications de

la radiothérapie à ce stade initial de la maladie, débordent l'objectif de ce travail et ne seront pas détaillées ici.

On parlera ultérieurement des effets secondaires de la radiothérapie, responsables de certaines douleurs d'origine iatrogène (cf.III.2.2.).

II.2.2. Au niveau des métastases

II.2.2.1. Radiothérapie et métastases osseuses

II.2.2.1.1. Radiothérapie externe ou transcutanée

La radiothérapie est très souvent utilisée pour le traitement palliatif des métastases osseuses ^{32,33,34}, notamment vertébrales, dans un but antalgique, mais aussi antitumoral, avec recalcification des lésions ostéolytiques et décompression des voies nerveuses atteintes.

Les métastases osseuses sont particulièrement sensibles à la radiothérapie, une rémission complète de la douleur est obtenue dans 71% des cas pour les métastases vertébrales, 56% au niveau des localisations aux membres, 68% des localisations au niveau du pelvis, et 61% pour les autres localisations. Le résultat antalgique peut apparaître en quelques jours, mais sera maximal après un délai de 4 semaines environ ³⁵. Le niveau de soulagement de la douleur après radiothérapie est un facteur prédictif important de la durée de la réponse antalgique. Les patients ayant une réponse partielle à la radiothérapie, ont un intervalle libre de 4 mois environ avant évolution des symptômes, alors que les patients ayant une résolution complète de la symptomatologie peuvent avoir des intervalles de temps sans douleurs jusqu'à 25 mois ³³.

De nombreux essais randomisés ont montré des taux de réponse de 70-80%, tout type de fractionnement confondu ^{36,37,38,39,40,41,42}. La notion de fractionnement est importante car vu la morbidité associée aux métastases osseuses il faut tenir compte du transport et des déplacements difficiles des patients, mais aussi du "temps-machine" et du coût plus important des irradiations étalées dans le temps. Cependant il semble que les fractionnements multiples permettent un meilleur effet carcinostatique et améliore la tolérance lorsque le champ est grand ⁴³.

L'effet antalgique intervient avec un délai variable (de quelques jours à quelques semaines), et il faut absolument couvrir ce temps par un traitement antalgique non spécifique, qu'il faudra réadapter par la suite.

Le mécanisme par lequel la radiothérapie a un effet antalgique est encore incomplètement compris. Au vue de certaines réponses très rapides, l'antalgie ne peut être expliquée par la fonte de la masse tumorale et l'effet décompressif ainsi obtenu, mais par un effet sur les médiateurs de la douleurs (prostaglandines, peptides...) ^{44,45,46}.

Dans certains cas de localisations multiples et disséminées des irradiations sur un large champ ou un hémicorps sont indiquées, et d'autant plus intéressantes que le résultat antalgique est souvent très rapide (un à quelques jours). Par rapport à l'irradiation focalisée, le mécanisme d'action semble différent, mais est là aussi mal connu, et les résultats varient selon l'histologie de la tumeur primitive ^{47,48}.

Une amélioration de données comme la durée moyenne jusqu'à apparition d'une nouvelle lésion, l'apparition de nouvelles lésions dans l'hémicorps traité à un an, ainsi que la nécessité de traiter à nouveau, ont été observés dans une étude randomisée comparant l'irradiation hémicorporelle à une irradiation standard localisée ⁴⁹.

Ici aussi différentes modalités thérapeutiques (fractionnement, dose, étalement, champ...) sont discutées, tenant compte des effets secondaires attendus (pancytopénies, troubles digestifs...).

Ces irradiations à champs élargis doivent être réfléchis en fonction des possibilités ultérieures de chimiothérapie et de complications hématopoïétiques.

II.2.2.1.2. Radiothérapie métabolique

La radiothérapie métabolique constitue une alternative intéressante à l'irradiation hémicorporelle, en cas de localisations métastatiques multiples et disséminées et lorsque la toxicité aux organes de voisinage serait trop importante.

Cette technique consiste en une administration intraveineuse d'un radio-isotope à tropisme osseux, ce qui permet l'irradiation sélective des métastases osseuses, en préservant les tissus normaux.

Le strontium 89 et le samarium lexidronam sont les radio-isotopes les plus fréquemment utilisés (ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché), mais beaucoup d'autres sont en cours d'études de phase II en France, comme l'iode 131, le phosphore 32, le rhénium 186 ^{50,51}, le samarium 153 ⁵², le rhénium 188, le strontium 85 ⁵³.

Plus de 80% des patients répondent au strontium-89 et la plupart des réponses durent 6 mois et plus ^{54,55}.

Les radioisotopes ne sont pas dépourvus de toxicité, et on peut leur reprocher le manque de précision de la délivrance de la dose et leur faible pénétration tissulaire ⁵⁶. Les résultats obtenus sont variables selon la pathologie cancéreuse initiale. Les premières études étaient principalement faites dans le cancer de la prostate, mais depuis une dizaine d'années des études ont été menées dans le cancer du sein ^{57,58,59,60...}. Mais seul un faible nombre d'entre elles sont des études de phase II bien conduites ⁵⁵.

La facilité d'administration en une seule injection intraveineuse et les faibles toxicités (insuffisance médullaire transitoire et modérée) sont les avantages du choix de cette option thérapeutique.

II.2.2.2. Radiothérapie et autres sites métastatiques douloureux

En cas de métastases viscérales, en particulier hépatiques, engendrant des syndromes douloureux, une radiothérapie externe peut être discutée au cas par cas selon la clinique et les autres options thérapeutiques envisageables. Cependant, la tolérance du tissu hépatique normal limite la dose de radiothérapie pouvant être administrée à une dose insuffisante pour contrôler la plupart des tumeurs solides ⁶¹. On peut proposer une radiothérapie sur une lésion périphérique, ou une radiothérapie hépatique totale en préservant un peu de parenchyme.

Dans le cas particulier des récurrences locales elles sont accessibles à une radiothérapie avec un rayonnement peu pénétrant (électrons de faible énergie), pouvant être potentialisée par une hyperthermie locale ^{62,63}.

L'émergence d'une nouvelle technique est en cours d'étude: la thérapie photodynamique. Elle consiste à induire une nécrose tumorale par l'utilisation d'un rayonnement lumineux de type laser, après avoir administré un photosensibilisant par

voie intraveineuse. Le sensibilisant, spécifique des cellules tumorales, est activé par l'application du faisceau lumineux, et entraîne un effet tumoricide ^{64,65}.

II.3. Traitement médicaux spécifiques

Les traitements médicaux spécifiques regroupent la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, et les thérapies géniques. Administrés de façon systémique ils vont traiter tous les sites cancéreux, et non seulement une lésion bien localisée.

L'une des particularités de ces traitements, dont il faut toujours tenir compte pour la prise de décision, est leur index thérapeutique (rapport efficacité sur toxicité) souvent faible.

II.3.1. Les traitements médicaux en situation curative

L'indication d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie adjuvante dans le cas du cancer du sein est bien définie, et on peut pour cela se référer aux protocoles de bonnes pratiques qui font état de consensus ^{66,67}.

Administrés pour traiter une maladie résiduelle possible, souvent microscopique et donc cliniquement muette, ces traitements ont des effets secondaires, responsables parfois de syndromes douloureux iatrogènes (cf.III.2.3.).

II.3.2. Les traitement médicaux en situation palliative

II.3.2.1. Effet antalgique lié à l'effet antitumoral

La douleur cancéreuse étant souvent directement liée à la croissance tumorale, par compression ou infiltration des structures adjacentes, en réduisant le volume tumoral par un traitement systémique, on obtient en général une amélioration des symptômes (dont un bénéfice antalgique) et une amélioration de la qualité de vie, même à un stade avancé de la maladie ^{68,69,70}.

Ce bénéfice antalgique est bien sûr plus attendu lorsque la tumeur est connue pour être chimiosensible. Le cancer du sein fait partie des tumeurs habituellement sensibles aux traitements médicaux spécifiques ¹¹, bien que les résultats soient très variables selon des paramètres comme le volume tumoral, le degré de différenciation tumorale, l'état général du patient, les traitements antérieurs... Plusieurs lignes de chimiothérapie, et d'hormonothérapie sont actuellement disponibles tout au long de l'évolution du cancer du sein. Le bénéfice antalgique se faisant avant tout au travers d'une éventuelle action antitumorale, il faut anticiper celle-ci et la confronter aux éventuels effets secondaires et au coût ⁷¹.

Le délai d'apparition du bénéfice antalgique étant le plus souvent lié à la réduction tumorale et variable, il ne faudra pas négliger les traitements antalgiques non spécifiques. D'autant que la compliance du patient à des traitements lourds d'effets secondaires pour certains, sera meilleure lorsque les symptômes sont contrôlés. Pour une chimiothérapie ce délai peut varier de quelques jours à quelques semaines. Pour l'hormonothérapie, le délai escompté est de 3 à 6 semaines au moins compte-tenu de l'action antitumorale beaucoup plus lente. Les indications d'immunothérapie sont plus rares et récentes pour le cancer du sein, et font encore l'objet de phases I ou II ^{72,73}.

L'hormonothérapie et la chimiothérapie peuvent donc avoir un effet palliatif important, mais souvent temporaire et limité par des effets secondaires intolérables. Une recrudescence douloureuse, souvent associée à une baisse de l'état général, signe le plus souvent une réévolution tumorale ⁷⁴ parfois encore invisible.

II.3.2.2. Effet antalgique indépendant de l'effet antitumoral

Dans certains cas, non exceptionnels, les patients signalent un effet antalgique plus rapide que ne pourrait l'expliquer la réduction de volume tumoral. Une théorie, rapportée par McDonald, explique ce phénomène par l'effet de la chimiothérapie sur les terminaisons nerveuses sensibles et une transmission de l'influx douloureux altérée. Bien que pour les chimiothérapies neurotoxiques (vinca-alcaloïdes, cisplatine, taxanes...) l'effet sur le système nerveux périphérique soit bien connu, pour d'autres agents cytotoxiques il n'y a rien de démontré dans ce sens. Une autre hypothèse, plus

vraisemblable, est un effet inhibiteur sur la libération de cytokines et de facteurs nociceptifs par les cellules tumorales et les cellules immunocompétentes autour de la tumeur lors de l'exposition aux cytotoxiques ⁷⁵.

Pour certains agents cytotoxiques comme le méthotrexate par exemple, l'effet antiinflammatoire est bien connu et utilisé en rhumatologie. Il serait lié à l'inhibition de la synthèse d'interleukine 1 et de la production de leucotriène et de prostaglandines ⁷⁶. Les corticoïdes sont connus pour leurs actions antiinflammatoires mais ont aussi une action antitumorale dans certaines tumeurs (sein, prostate, hémopathies...). Des taux de réponse objective de 25% ont été rapportés dans les métastases osseuses de tumeurs du sein par corticoïdes en monothérapie ⁷⁷. Les mêmes difficultés d'interprétations existent pour d'autres hormonothérapies et pour l'immunothérapie susceptibles d'intervenir sur les médiateurs cellulaires précités, telles les cytokines ⁷².

III. DOULEURS ET CANCER DU SEIN: DOULEURS TUMORALES ET DOULEURS IATROGENES

III.1. Douleurs tumorales

Comme nous l'avons déjà mentionné, une étude menée par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) montre que plus de 41% des patients présentant des tumeurs métastatiques solides se plaignent de douleurs en rapport avec la maladie, mais que seulement 58% d'entre eux bénéficient d'un traitement que l'on pourrait considérer comme satisfaisant, en se basant sur des critères reconnus au niveau international pour ce qui concerne le traitement de la douleur du cancer ⁷⁸. Quels sont les grands syndromes douloureux pouvant survenir lors d'un cancer du sein et de son évolution ?

III.1.1. La douleur liée à un processus pathologique osseux

La douleur osseuse est la source de douleur cancéreuse la plus fréquente. Les métastases osseuses surviennent chez 75% des patientes ayant un cancer du sein récurrent ^{79,80}. Elles sont particulièrement fréquentes au niveau du rachis ^{81,82} et la douleur en est souvent le premier symptôme.

Le mécanisme exact par lequel une tumeur osseuse est source de douleur n'est pas connu. Seuls vingt-cinq pour cent de toutes les métastases osseuses sont asymptomatiques ⁸³. Parmi les diverses hypothèses sur les mécanismes responsables d'une douleur osseuse, on peut citer le rôle des prostaglandines, les changements locaux dans le métabolisme osseux et le flux sanguin, une stimulation des terminaisons nerveuses par l'augmentation de la pression intra-osseuse, des cytokines et des neurotransmetteurs locaux ⁸⁴.

Les facteurs mécaniques constituent les principaux éléments influençant la capacité fonctionnelle de l'os. Une douleur aggravée par le poids du corps, un mouvement ou de l'exercice est le résultat d'un déséquilibre des propriétés structurelles de l'os responsable d'une activation des terminaisons nerveuses au niveau du périoste. Une douleur ressentie lors d'une activité doit toujours être considérée comme l'indice d'éventuelles anomalies osseuses structurelles, avec risque de fracture. La douleur

osseuse est normalement située dans une zone correspondant à la lésion sous-jacente, mais elle peut avoir des schémas de projection caractéristiques vers des zones cutanées non contiguës (par exemple une douleur de la hanche se projette au niveau du genou) ⁸⁵. On pense que cette douleur projetée est similaire à une douleur viscérale projetée et qu'elle partage des mécanismes physiopathologiques similaires, c'est-à-dire la même projection nerveuse métamérique.

III.1.1.1. Le syndrome de douleur vertébrale

Les vertèbres sont le site le plus fréquent des localisations tumorales métastatiques. En général, la tumeur secondaire atteint le corps vertébral et se propage vers l'arrière. Dans plus de deux tiers des cas, la colonne thoracique est atteinte, dans 20% la colonne lombo-sacrée, et dans 10% la colonne cervicale. Des lésions vertébrales multiples sont fréquentes ⁸⁶. La propagation hématogène est le mode de diffusion le plus fréquent.

Une douleur osseuse locale est sourde, continue et profonde; elle peut être aggravée par le mouvement et par certaines postures. La douleur due aux métastases vertébrales avec ou sans compression de la moelle épinière épidurale, est de type inflammatoire plutôt que mécanique. On peut trouver une sensibilité particulière au niveau de la colonne vertébrale associée à des contractures musculaires de la région atteinte.

Les complications principales d'un envahissement vertébral tumoral sont: un tassement vertébral, une radiculopathie, une compression de la moëlle épinière.

Le tassement des corps vertébraux de la colonne thoracique est particulièrement fréquent. Ces derniers peuvent aggraver de façon aiguë le syndrome douloureux en comprimant les racines nerveuses et peuvent être responsables de déformations squelettiques, ce qui augmente le risque de compression médullaire. Des radiculopathies peuvent se produire à tout niveau: la douleur est ressentie au niveau de la colonne vertébrale, profondément dans les muscles innervés par la racine atteinte et sur le dermatome correspondant. Elle est aggravée par les positions qui augmentent la compression tumorale de la racine, comme la position couchée. La douleur est exacerbée

par un effort physique, une toux, un éternuement. Le test de Lasègue direct n'est pas spécifique, mais un test de Lasègue croisé positif est souvent le signe d'une radiculopathie ⁸⁷. Selon le niveau de la lésion du corps vertébral il existe des caractères spécifiques de la douleur, bien décrits dans la littérature ², que nous ne détaillerons pas ici.

La place de la vertébroplastie transcutanée peut être discutée devant une métastase vertébrale douloureuse avec risque de tassement et de compression médullaire, à condition qu'il n'y ait pas d'envahissement épidural ^{88,89,90}. Elle s'adresse aux douleurs rachidiennes mécaniques. La vertébroplastie percutanée consiste en une injection intracorporelle de ciment acrylique, qui va consolider et stabiliser le corps vertébral pathologique. L'effet antalgique provient aussi de la consolidation de microfractures de l'os sain avoisinant la tumeur et de la nécrose de contact des terminaisons nerveuses sensibles de l'os sain induite par la toxicité chimique et le dégagement thermique obtenu lors de la polymérisation du ciment ⁹⁰. Dans certains cas de lésion lytique vertébrale isolée et sans atteinte du mur postérieur une injection percutanée d'alcool ⁹¹ ou de ciment ⁹² peut être envisagée. Cette situation est rare.

Si l'état général le permet, la chirurgie est indiquée en cas de signes neurologiques, de douleurs incontrôlables ou de déformation vertébrale croissante. Après complément d'investigation par scanner, pour objectiver au mieux l'atteinte osseuse, et par résonance magnétique nucléaire, pour préciser le niveau et l'étendue de l'atteinte épidurale, il sera réalisé une laminectomie postérieure. La voie d'abord peut être antérieure, mais plus agressive et délicate, elle est préférée chez des malades correctement sélectionnés car elle permet dans le même temps d'une part de décompresser moëlle et racines nerveuses et d'autre part de réaliser une métastasectomie vertébrale satisfaisante avec reconstruction et stabilisation (corporectomie et reconstruction par ciment et/ou greffon osseux) ⁹³. Dans un but carcinologique, une radiothérapie complémentaire sera indiquée.

III.1.1.2. La compression médullaire

La compression médullaire est une complication rare (4 à 5% des cas) ^{94,95}, mais grave et redoutée, car elle engage le pronostic fonctionnel (risque de para- ou tétraplégie), et à terme le pronostic vital. Il s'agit de la complication la plus grave des métastases vertébrales. Si elle n'est pas rapidement diagnostiquée et traitée, elle aura une influence catastrophique sur la qualité de vie du patient.

Dans le cas des tumeurs solides, comme le cancer du sein, elle est en général provoquée par l'extension postérieure d'une métastase du corps vertébral ⁹⁶. Si elle n'est pas traitée, la compression médullaire aboutit à une paraplégie ou à une quadriplégie. Les facteurs pronostiques les plus pertinents en vue d'assurer le potentiel fonctionnel et la survie du patient, sont l'état neurologique au moment du traitement et l'histologie de la tumeur primitive ^{97,98}. La compression médullaire est une urgence diagnostique et thérapeutique pour laquelle chaque heure compte.

Les symptômes et signes douloureux ainsi que l'analyse de radiographies standard doivent permettre d'évaluer la situation. Il existe un certain nombre de facteurs faisant évoquer une probabilité plus ou moins forte d'envahissement péri-dural ^{99,100}: les caractéristiques cordonales de la douleur et le signe de Lhermitte peuvent être considérés comme des preuves d'atteinte médullaire, et justifient la réalisation d'imagerie complémentaires en urgence. La douleur cordonale provient d'une compression ou d'une lésion vasculaire des faisceaux spinaux ascendants. Le patient peut ressentir une sensation de froid au niveau des extrémités, ou de dysesthésie, mal localisée située bien en-dessous du niveau de compression. Le signe de Lhermitte est considéré comme le premier symptôme d'une atteinte médullaire, par compression, au niveau thoracique ¹⁰¹.

Une douleur locale ou radiculaire croissante, et aggravée par la position couchée, l'éternuement, la toux ou l'effort physique, est caractéristique d'une atteinte médullaire ⁸⁷.

Le meilleur examen complémentaire est l'IRM. Les radiographies et la scintigraphie osseuses sont des examens de dépistage utiles, mais non spécifiques et moins sensibles que l'IRM ou le scanner.

Le pronostic fonctionnel dépend du bilan neurologique au moment de la mise en route du traitement. Outre une corticothérapie à forte doses, un traitement antalgique adapté, voire une contention, la prise en charge thérapeutique sera chirurgicale, suivie d'une radiothérapie secondairement, ou d'une radiothérapie seule. La laminectomie avec fixation ¹⁰² reste le premier traitement à discuter en cas de compression médullaire rapidement progressive, d'instabilité rachidienne ou de compression médullaire en territoire irradié. Elle constitue le traitement de choix des compressions médullaires cervicales et doit être suivie d'une radiothérapie complémentaire. La radiothérapie exclusive s'adresse plutôt aux compressions médullaires d'installation lente, à multiples niveaux ou aux syndromes de la "queue de cheval". Elle donne des résultats comparables à ceux de la chirurgie suivie de radiothérapie, en termes d'antalgie et surtout d'autonomie et de contrôle sphinctérien ^{103,104,105}.

La supériorité de la chirurgie comparée à une radiothérapie, en terme de réponse symptomatique et/ou de survie n'a pu être montrée ^{106,107,108}. D'autres études trouvent une supériorité de la chirurgie lorsqu'elle est suivie de radiothérapie ¹⁰⁹. La divergence de ces résultats peut sans doute être rapportée à la diversité des situations cliniques considérées (compression médullaire avec ou sans tassement vertébral associé, importance des déficits neurologiques au moment du traitement...) et aux différentes modalités thérapeutiques. Des études contrôlées sont encore souhaitées ¹¹⁰.

Différentes techniques opératoires sont rapportées pour améliorer les résultats obtenus ^{111,112}, que nous ne détaillerons pas ici.

Parmi les diagnostics différentiels des dorsalgies et des cervicalgies avec atteinte médullaire, il faut citer les métastases piemériennes ou dures, les métastases intramédullaires, les myélites radiques, et d'autres causes plus rares comme des tumeurs secondaires post-radicales, ou la lipomatose périurale provoquée par l'administration de stéroïdes ¹¹³.

III.1.1.3. L'atteinte osseuse des membres

Le bassin, la hanche, le fémur sont des sites fréquents de métastases. L'impact de la fracture pelvienne ou fémorale sur la qualité de vie est comparable à la compression médullaire. L'articulation scapulo-humérale et l'humérus peuvent également être le site d'infiltration tumorale et doivent faire l'objet d'un diagnostic rigoureux afin d'éviter toute fracture.

Dans une série de 206 malades atteints de lésions des os longs, on met en évidence la fréquence des fractures fémorales (68 %) et on rappelle que le pronostic de ces patients reste dépendant du type de tumeur primitive avec la possibilité de survie prolongée après la fracture: 54 % des patients sont vivants à 3 mois et 23 % à 12 mois ; plusieurs malades atteints de cancer mammaire survivent plus de 5 ans ¹¹⁴.

Les méthodes chirurgicales et anesthésiologiques modernes permettent le traitement orthopédique de malades de plus en plus fragiles. Il ne s'agit pas d'acharnement thérapeutique dans la mesure où il s'agit du meilleur moyen pour leur assurer un maximum d'indépendance par la conservation d'une certaine mobilité, sans douleurs.

Dans certains cas une menace de fracture est reconnue assez précocément pour envisager un traitement orthopédique "prophylactique". Les avantages sont évidents dans la mesure où l'intervention est plus simple et la rééducation ainsi que la convalescence pourront être moins compliquées. Le geste chirurgical sera suivi d'une radiothérapie systématique.

Les lésions lytiques supérieures à 2,5 cm de diamètre ou plus sur les os des membres inférieurs exposent à un grand risque de fracture ¹¹⁵. Selon Fidler, si 50 % de la corticale d'un os long est atteinte, il existe 50 % de risque de fracture, si l'atteinte est de 75 %, le risque passe à 79 % ¹¹⁶. Il n'y a pas de preuve pour affirmer qu'un geste chirurgical peut aggraver la dissémination métastatique à partir du foyer osseux opéré. Cette dissémination est sans doute déjà réalisée au moment du diagnostic de métastase.

Classiquement, c'est un clou médullaire qui est mis en place pour les lésions diaphysaires des os longs tandis qu'un abord direct est souvent nécessaire pour la mise en place de plaques à proximité des épiphyses ou lors de lésions des os plats. Cet abord

rendra aisé la biopsie, si possible l'exérèse large du tissu tumoral, et le renforcement du montage par l'utilisation de ciment acrylique.

Le rôle carcinostatique de l'hyperthermie induite par la polymérisation du ciment est un avantage potentiel qui reste à démontrer formellement ¹¹⁷. La cryochirurgie par azote liquide est aussi utilisée dans ce but en particulier pour les lésions ayant récidivé en territoire irradié ¹¹⁸. Au niveau de la hanche, le remplacement prothétique, total ou partiel, est le plus souvent retenu.

III.1.1.4. L'atteinte osseuse crânio-faciale

III.1.1.4.1. Les lésions de la calotte crânienne

Elles se présentent souvent comme des tuméfactions asymptomatiques, mais parfois provoquent une douleur locale. Elles ont généralement un développement exophytique, mais peuvent se propager et envahir les méninges (dépôts durs ou diffusion méningée) et provoquer une thrombose du sinus sagittal, une hypertension intracrânienne et des convulsions.

III.1.1.4.2. Les métastases maxillaires inférieures

Elles peuvent être localement douloureuses et sont souvent annoncées par une hypoesthésie de la houppe mentonnière, témoin d'une atteinte du nerf dentaire inférieur.

III.1.1.4.3. Les lésions de la base du crâne

Elles sont fréquentes au cours du cancer du sein ¹¹⁹. Des céphalées modérées au niveau du site de la lésion ou référées au vertex ou à l'hémicrâne atteint sont plus habituellement rencontrées. Une atteinte des nerfs crâniens associée aux douleurs caractéristiques permettent le diagnostic.

III.1.1.4.4. Le syndrome orbitaire

Il est caractérisé par une douleur rétro-orbitaire progressive. Une vision floue et une diplopie peuvent s'y associer. Le syndrome s'accompagne à terme d'un chemosis, d'une exophtalmie, d'une ophtalmoplégie, d'un oedème papillaire ipsilatéral et d'une perte sensorielle dans une distribution trigéminal.

III.1.1.4.5. D'autres atteintes comme le sinus caverneux, la fosse crânienne moyenne, le foramen jugulaire, le clivus, le sinus sphénoïdal et éthmoïdal

Elles donnent lieu à des céphalées, des douleurs localisées, associées à des troubles oculaires ou d'autres symptômes spécifiques des structures nerveuses atteintes par contiguité. Ces diagnostics sont délicats. Un examen clinique soigneux est fondamental.

III.1.2. La douleur liée à des lésions nerveuses d'origine tumorale

III.1.2.1. Les métastases cérébrales

Les métastases cérébrales sont principalement dues au cancer du poumon, au cancer du sein et au mélanome ¹²⁰. Les métastases cérébrales secondaires à un cancer du sein sont typiquement à développement tardif, dans un tableau global de dissémination métastatique ¹²¹.

Les céphalées sont le symptôme inaugural le plus fréquent. Elles surviennent chez 50% des patients ayant une métastase unique, et presque tous ces patients auront d'autres symptômes ou signes cliniques (déficit moteur localisé, troubles du comportement...). En cas de métastases multiples ou cérébelleuses, l'incidence des céphalées est plus importante ¹²².

Elles sont souvent d'une intensité moyenne à forte, avec les caractéristiques de céphalées de tension. Les céphalées "classiquement" décrites dans les tableaux d'hypertension intracrânienne, à savoir plus intenses le matin, accompagnées de

vomissements et présentant des paroxysmes en rapport avec des variations de la pression intracrânienne, sont plus souvent rencontrées dans les localisations au niveau de la fosse postérieure. Elle dépend aussi de l'importance du syndrome tumoral et de sa vitesse évolutive.

Une exérèse neurochirurgicale peut être envisagée en cas de lésion solitaire et selon le pronostic. Mais le plus souvent on indiquera une radiothérapie externe cérébrale, sous couvert d'une corticothérapie, dont on peut attendre des résultats symptomatiques satisfaisants.

III.1.2.2. Les névralgies faciales

Elles peuvent, dans le cas d'extensions secondaires à un cancer du sein, témoigner de lésions de la base du crâne (cf ci-dessus) ou de localisations méningées plutôt que d'infiltration des nerfs crâniens par extension loco-régionale comme pour les cancers de la tête et du cou. L'examen clinique neurologique est fondamental.

Les métastases choroïdiennes sont souvent liées à un cancer du sein. Responsables de troubles visuels, elles sont aussi responsables de violentes douleurs dues à l'augmentation de la pression intraoculaire qu'elles entraînent. Dans 25% des cas elles sont bilatérales^{123,124}. Une corticothérapie peut apporter un bénéfice symptomatique.

III.1.2.3. La plexopathie brachiale

La plexopathie brachiale est à l'origine d'une grande morbidité. Le plexus brachial est soit comprimé, soit infiltré par un développement tumoral des structures contigues, comme des adénopathies axillaires ou susclaviculaires. La douleur est intense et, dans 85% des cas est le symptôme inaugural. Elle se manifeste quelques semaines voire quelques mois avant d'autres symptômes ou signes neurologiques¹²⁵.

Dans les évolutions tumorales du cancer du sein, c'est en particulier la partie basse du plexus qui est atteinte, ce qui se traduit par une symptomatologie en rapport avec une atteinte des racines C7-T1 (douleur au niveau du coude et du milieu de l'avant-bras, associée à des dysesthésies au niveau des quatrième et cinquième doigts). La nature

neuropathique de la douleur avec dysesthésies, allodynie et hyperesthésie, est tout à fait spécifique.

Le scanner et l'IRM sont les meilleures méthodes pour une étude neuroradiologique du plexus brachial ^{126,127}. Un avis spécialisé en neurologie ainsi qu'un électromyogramme peuvent être contributifs.

Le diagnostic différentiel avec la plexopathie radique, c'est-à-dire une fibrose post-radiothérapique est primordial et difficile au début de l'évolution (cf.III.2.2.2.1.). Par ailleurs, dans le cadre du diagnostic différentiel il faut connaître la plexopathie transitoire postradiothérapique ¹²⁸, et aussi les cas de plexopathies ischémiques post-radicales ¹²⁹.

Il est rare qu'il faille réaliser une nouvelle exploration chirurgicale du plexus pour éliminer la probabilité d'une tumeur radioinduite, ou d'une récurrence de cancer du sein ¹³⁰.

Lorsque l'origine tumorale est confirmée, une radiothérapie peut être discutée ¹³¹, qui pourrait être plus efficace qu'un traitement systémique.

Un envahissement péri-dural associé à une compression médullaire est une complication possible d'une plexopathie brachiale tumorale. Elle est alors souvent associée à un syndrome de Claude Bernard Horner, et à une pan-plexopathie.

Les plexopathies tumorales cervicales et lombo-sacrées peuvent également survenir au cours de l'évolution d'un cancer du sein, mais compte-tenu de leur survenue plus sporadique elles ne seront pas détaillées ici.

III.1.2.4. Les radiculopathies

La compression des racines nerveuses est habituellement due aux lésions vertébrales ou paravertébrales. Les atteintes méningées peuvent également se manifester similairement, mais elles s'accompagnent plus souvent d'une polyradiculopathie. La douleur d'une lésion radiculaire est normalement focale et irradie dans le territoire de distribution. Cliniquement il est parfois difficile de faire la part entre une polyradiculopathie et une lésion du plexus, et on peut alors avoir recours à des examens électrodiagnostiques, et à de l'imagerie scanner ou IRM.

Dans les radiculopathies, moins spécifiquement étudiées que les compressions médullaires proprement dites, la radiothérapie a aussi sa place, et on discute le meilleur schéma thérapeutique ¹³².

Il faut garder en mémoire la fréquence des névralgies herpétiques et post-zostériennes chez le patient cancéreux ¹³³ et savoir en tenir compte dans le diagnostic différentiel des radiculopathies douloureuses à la phase diagnostique initiale.

III.1.2.5. Les mononeuropathies

Les mononeuropathies douloureuses sont moins fréquentes que les plexopathies ou les douleurs radiculaires. Elles sont provoquées par une compression ou une infiltration d'un nerf par des lésions osseuses ou par des masses situées dans les tissus mous des membres. Elles peuvent aussi résulter d'un processus inflammatoire ou vasculaire. On peut voir des neuropathies intercostales provoquées par un envahissement de la paroi thoracique. Elles peuvent aussi être d'origine post-radique.

III.1.2.6. Les polyneuropathies

Les polyneuropathies douloureuses sont plus fréquemment induites par des chimiothérapies neurotoxiques (cf III.2.3.2.1.), mais peuvent aussi être en rapport avec des syndromes paranéoplasiques (plus rares dans le cancer du sein). Ces neuropathies périphériques douloureuses sont caractérisées par une distribution en chaussette ou en gant de symptômes sensoriels négatifs (hypoesthésie) et de symptômes sensoriels positifs (dysesthésies, allodynie, hyperpathie).

III.1.2.7. La méningite carcinomateuse

Une dissémination tumorale par les espaces sous-arachnoïdiens est responsable d'une méningite carcinomateuse. Le cancer du sein en est l'une des étiologies tumorales les plus fréquentes.

La présentation clinique est très variable, et débute souvent par des signes neurologiques mal systématisés.

Elle a un pronostic médiocre (survie médiane de 3 à 6 mois) ¹³⁴ et s'accompagne de douleurs dans 30 à 76% des cas ¹³⁵.

Des céphalées sont rapportées par un tiers des patients. Elles peuvent être frontales, diffuses ou occipitales irradiant dans la nuque. Il existe d'autres manifestations douloureuses comme des dorsalgies, des douleurs radiculaires, des symptômes liés à de multiples atteintes de nerf rachidiens et crâniens. D'autres manifestations cliniques sont fréquentes (troubles cognitifs, crises comitiales...).

L'analyse cytochimique du liquide céphalo-rachidien permet de faire le diagnostic. L'IRM sera contributive pour faire le diagnostic différentiel avec une épidurite.

Le traitement étiologique permettant une bonne amélioration de la symptomatologie est la chimiothérapie intrathécale, à base de méthotrexate, mais d'autres molécules ont aussi été testées avec des taux de réponse favorables ^{136,137}. L'indication de la mise en place d'un site implantable intrarachidien peut être discutée.

Une chimiothérapie intraveineuse à base de méthotrexate semble également efficace.

III.1.3. La douleur d'origine viscérale

III.1.3.1. Les hépatalgies et douleurs biliaires

Les métastases hépatiques sont associées à une hépatomégalie dans 70% des cas. La distension de la capsule de Glisson provoque alors une douleur habituellement décrite comme sourde et continue, dans l'hypochondre droit, avec une projection ipsilatérale vers l'omoplate, l'épaule et le cou. Cette douleur est retrouvée dans 34% des cas ¹³⁸.

La radiothérapie est un traitement facile à mettre en oeuvre et efficace sans complications majeures ^{139,140}. Mais la tolérance du tissu hépatique normal limite la dose de radiothérapie à une dose insuffisante pour contrôler la plupart des tumeurs solides ⁶¹.

Elle est indiquée dans des situations palliatives et lorsqu'il n'y a plus de possibilité de chimiothérapie systémique.

Dans certains cas précis, une chimiothérapie locale peut être indiquée ¹⁴¹.

Une hémorragie, spontanée ou lors d'une chimio-embolisation des métastases, peut engendrer des exacerbations aiguës des douleurs. Une atteinte des voies biliaires peut se manifester sous la forme de coliques biliaires.

III.1.3.2. Autres syndromes douloureux d'origine viscérale

Les autres symptomatologies douloureuses dépendent des organes concernés par les localisations métastatiques. Selon la survenue de complications, on a ainsi décrit des douleurs abdominales aiguës et chroniques en cas de métastases gastro-duodénales ¹⁴² et colo-rectales ¹⁴³, ou des douleurs à type de coliques néphrétiques en cas de métastases du tractus urinaire, en particulier urétérales ¹⁴⁴.

L'indication de traitements anticancéreux spécifiques, doit être discutée au cas par cas dans ces situations métastatiques peu fréquentes.

III.1.4. Douleur liée à une rechute loco-régionale

Les évolutions avancées et les récurrences locales du cancer du sein donnent lieu à des tableaux cliniques particulièrement difficiles à gérer, avec des douleurs mixtes rebelles, majorées par des surinfections...

En cas de tumeur évoluée et inopérable initialement, la radiothérapie permet une régression tumorale, pouvant rendre certaines tumeurs opérables ¹⁴⁵.

Des récurrences locales après mastectomie surviennent chez 10 à 30 % des patientes, selon le stade et le traitement de la maladie initiale ^{146,147}. Sans traitement efficace les complications sont graves, avec des plexopathies brachiales responsables de douleurs intenses, d'oedème brachial majeur, d'ulcérations locales, avec des complications infectieuses et septiques, des envahissements pariétaux plus ou moins étendus. Situations d'autant plus dramatiques que la survie de ces patientes peut être longue ¹⁴⁸.

Peu de traitements spécifiques peuvent être proposés à ce stade de la maladie, et dépendent des traitements antérieurs. En chirurgie, on propose des résections avec reconstruction pariétale qui ont des résultats tout à fait satisfaisant pour le traitement des douleurs à ces stades évolués de la maladie ^{22,23}. Des techniques originales sont à évaluer comme la chimiothérapie intra-artérielle ¹⁴⁹ et la thérapie photodynamique ^{64,65}.

III.2. Douleurs iatrogènes dues aux traitements anticancéreux du cancer du sein

Une partie importante des douleurs aiguës chez les patients cancéreux sont en rapport avec un geste diagnostique ou thérapeutique. Ces douleurs iatrogènes sont généralement prévisibles et permettent d'anticiper leur prise en charge par un traitement antalgique prophylactique. Mais un certain nombre de ces douleurs vont se pérenniser, et devenir chroniques.

L'objectif de ce chapitre est de décrire les principaux syndromes douloureux iatrogènes, en rapport avec une prise en charge thérapeutique anti-cancéreuse à différents stades du cancer du sein (nous ne décrivons pas les douleurs liées aux gestes à visée diagnostique).

III.2.1. Douleurs associées à la chirurgie

III.2.1.1. Douleurs aiguës associées à la chirurgie

Les douleurs aiguës post-opératoires étaient auparavant inévitables et universelles. Jusqu'à récemment, on notait, malgré la bonne disponibilité d'antalgiques, une sous-évaluation et une prise en charge de la douleur insuffisante, il y a actuellement une sensibilisation générale à ce problème ¹⁵⁰. Des douleurs post-opératoires qui durent anormalement, ou d'intensité inhabituelle doivent faire rechercher une infection ou d'autres complications.

Concernant plus spécifiquement la chirurgie mammaire, plusieurs études ont été menées à la recherche de stratégies chirurgicales et anesthésiques permettant un meilleur

contrôle antalgique en période aiguë, mais aussi un risque diminué de syndromes douloureux chroniques.

III.2.1.2. Douleurs chroniques associées à la chirurgie

III.2.1.2.1. Douleurs post-mastectomie ou curage axillaire

Les douleurs apparaissant secondairement à une mastectomie ou un curage axillaire sont pour la plupart expliquées par des lésions nerveuses, donnant lieu à des douleurs neuropathiques. Elles peuvent être associées à un déficit moteur plus ou moins important en particulier de l'abduction. Au moins 10% des femmes ayant subi une intervention de chirurgie mammaire présentent ces syndromes, qu'il s'agisse d'une tumorectomie ou d'une mastectomie radicale ¹⁵¹. Certaines séries ont décrit jusqu'à 27% de syndromes douloureux post-mastectomie chez des patientes ayant subi une mastectomie ou une tumorectomie ¹⁵². Des facteurs de risques ont été recherchés afin d'identifier les patientes prédisposées à de tels syndromes et d'en améliorer précocement la prise en charge thérapeutique ¹⁵³.

Cette douleur a un délai d'apparition variable, pouvant survenir immédiatement après l'intervention ou plusieurs mois après. Typiquement elle se présente sous forme d'une douleur neuropathique, avec sensation de brûlure, allodynie et hyperalgésie. Souvent s'y ajoute une hypoesthésie dans la région thoraco-axillaire (territoire D1-2). Chez certaines patientes on met en évidence une "trigger zone" dans la région axillaire ou au niveau de la paroi thoracique. Il s'agit en fait d'une lésion du nerf intercostobrachial, avec développement ultérieur d'un névrome ^{154,155}. Cependant la grande variabilité anatomique dans la distribution du nerf intercostobrachial semble expliquer la diversité clinique de la douleur décrite.

De nouvelles techniques chirurgicales pour les curages axillaires sont actuellement évaluées afin de réduire les lésions axillaires et la morbidité qui en est la conséquence. En effet les symptômes décrits et l'impotence fonctionnelle qui y est associée sont prédictifs, de façon significative, de la qualité de vie et de la "santé mentale" ("mental health") spécifiques en oncologie ¹⁵⁶.

Le prélèvement du ganglion sentinelle est associée à une morbidité négligeable comparée au curage axillaire complet standard, et les résultats semblent prometteurs ^{157,158,159}.

III.2.1.2.2. Syndrome du “sein fantôme”

Après mastectomie radicale, on a également décrit une douleur liée à un syndrome de “sein fantôme” chez 15 à 30% des patientes ¹⁶⁰. Dans une série, 55% des patientes signalent ce type de douleur après mastectomie ¹⁶¹.

Ce syndrome semble lié à l’existence d’une douleur préopératoire ^{162,163}.

Les caractéristiques de la douleur sont identiques à toute douleur de membre ou organe fantôme et donc de type neuropathique.

III.2.1.2.3. L’épaule “gelée” post-opératoire

Ce syndrome peut faire suite à un syndrome de douleur postmastectomie, mais peut se développer de façon indépendante, surtout s’il est compliqué d’un syndrome de dystrophie sympathique. Une analgésie post-opératoire adéquate ainsi qu’une mobilisation et une rééducation précoces sont indiquées ¹⁶⁴.

III.2.1.2.4. Le lymphoedème

L’incidence du lymphoedème est variable selon le type de chirurgie mammaire, entre 5% et 15% ¹⁶⁵. Il peut souvent être indolore.

D’un point de vue clinique on retrouve une augmentation du volume du membre supérieur, avec des douleurs de type et d’intensité variables (sensation de lourdeur, de tension dans le membre, ou douleur neuropathique intense). L’impotence fonctionnelle qui en résulte, en particulier en cas de compression de structures nerveuses, peut-être majeure.

Comme pour le syndrome douloureux post-chirurgie mammaire, des techniques chirurgicales comme la biopsie du ganglion sentinelle, ou le curage axillaire sélectif, sont

évaluées en alternative au curage axillaire standard. Ces techniques, comparées au curage axillaire standard, permettraient une diminution de la fréquence de survenue d'un lymphoedème. Une étude de qualité de vie a montré que bien qu'un lymphoedème post-chirurgical ne survienne que chez une minorité de patientes, il est, lorsqu'il apparaît, responsable d'une diminution significative de la qualité de vie. Ce qui justifie l'évaluation de nouveaux protocoles, comme la biopsie du ganglion sentinelle et le curage axillaire sélectif ¹⁷⁴.

III.2.2. Douleurs associées à la radiothérapie

III.2.2.1. Douleurs aiguës associées à la radiothérapie

III.2.2.1.1. Douleurs par atteinte cutanée et muqueuse

Les effets secondaires immédiats sont liés au blocage de la division cellulaire des tissus à renouvellement rapide. On observe alors une inflammation avec un érythème et jusqu'à des ulcérations du revêtement cutané dans le champ d'irradiation. Avec une irradiation cervicale par exemple on pourra observer une mucite pharyngée, avec une irradiation thoracique on pourra observer une oesophagite ¹⁶⁶. Les progrès balistiques de la radiothérapie ont permis de diminuer l'incidence de ces effets secondaires.

Les muqueuses sont abrasées au-delà de 20Gy environ.

III.2.2.1.2. Douleurs associées à des neuropathies radiques précoces

Il existe des neuropathies radiques précoces qui sont transitoires, à la différence des neuropathies tardives ¹⁶⁷.

Des plexopathies brachiales transitoires ont été décrites immédiatement après radiothérapie de la paroi thoracique et des aires ganglionnaires pour le traitement de cancers du sein. L'incidence de ce phénomène a été évaluée entre 1,4 et 20% dans des études rétrospectives ^{168,169}. Des paresthésies sont le symptôme inaugural le plus généralement retrouvé, les douleurs et une faiblesse musculaire sont moins fréquentes. Ce

syndrome ne prédispose pas au développement d'une plexopathie brachiale chronique et évolutive, qui sera décrite ultérieurement (cf. III.2.2.2.1.).

III.2.2.1.3. Recrudescence douloureuse lors de radiothérapies métaboliques

Lors d'administration de radio-isotopes dans le cadre de radiothérapies métaboliques pour le traitement antalgique de métastases osseuses étendues, on observe une acutisation des douleurs ("flare-response") chez 15 à 20% des patients, et même 50% dans une petite série où l'isotope utilisé était le rhenium-186-HEDP ¹⁷⁰.

Ce phénomène survient environ 1 à 2 jours après l'administration de l'isotope, et s'amenuise en 3 à 5 jours. La plupart de ces patients ont une bonne réponse antalgique ultérieure ¹⁷¹.

Cette même observation est faite en cas de radiothérapie externe focalisée.

III.2.2.2. Douleurs chroniques associées à la radiothérapie

III.2.2.2.1. La plexopathie brachiale radio-induite

La plexopathie brachiale et le diagnostic différentiel entre une origine tumorale et une origine iatrogène radio-induite ont déjà été décrits ci-dessus (cf. III.1.2.3.).

La plexopathie brachiale radio-induite est une complication d'incidence variable selon les séries étudiées (de 1-2% à 10-70% dans les séries les plus anciennes) ¹⁷². Il s'agit d'une complication grave d'irradiations dépassant le seuil de tolérance du plexus brachial, mais rare actuellement. Le mécanisme physiopathologique présumé est une compression nerveuse par une fibrose secondaire à la radiothérapie.

Le délai d'apparition est variable, de 6 mois à 20 ans après une radiothérapie incluant le plexus dans le champ d'irradiation. Contrairement à la plexopathie d'origine tumorale, la douleur est moins fréquemment retrouvée (18-20%) et moins sévère ¹⁷³. Un déficit moteur et des troubles sensitifs prédominent dans le territoire correspondant au plexus supérieur (C5-6) ¹⁷⁴.

Des modifications cutanées secondaires à la radiothérapie ainsi qu'un lymphoedème sont fréquemment associés.

L'imagerie par scanner montre habituellement une infiltration diffuse, qu'il est difficile voir impossible de différencier d'une infiltration tumorale. L'électromyographie peut apporter quelques indices pour le diagnostic différentiel, mais dans tous les cas des évaluations régulières sont nécessaires. La plexopathie brachiale radio-induite est habituellement d'évolution lentement progressive.

La prise en charge symptomatique est particulièrement difficile. L'oxygénothérapie hyperbare a été étudiée dans un essai randomisé de phase III, mais les résultats n'étaient pas significatifs ¹⁷⁵.

Des techniques chirurgicales, comme une radiculotomie postérieure, ont été évaluées, et semblent dans des cas particuliers être prometteuses ¹⁷⁶.

III.2.2.2.2. L'ostéoradionécrose

L'ostéoradionécrose est une complication osseuse de la radiothérapie, plus souvent rencontrée dans les tumeurs oro-faciales. Dans le cadre d'une radiothérapie pour un cancer du sein, on peut observer d'exceptionnelles atteintes du sternum. Avec ou sans douleurs, elle peut être très difficile à contrôler à cause de la nature progressive de la perte osseuse.

III.2.2.2.3. Les ischémies vasculaires

Certains cas rares et historiques d'ischémie brachiale tardive ont été décrits après radiothérapie pour un cancer du sein. Il s'agit alors d'artérite des gros vaisseaux, souvent associée à une plexopathie brachiale. D'un point de vue clinique on retrouve une douleur diffuse dans le membre supérieur concerné, avec parfois un déficit musculaire, et une acrocyanose. La symptomatologie peut être améliorée par un traitement antiagrégant plaquettaire ¹⁷⁷.

III.2.3. Douleurs associées à la chimiothérapie

III.2.3.1. Douleurs aiguës associées à la chimiothérapie

III.2.3.1.1. Douleurs aiguës associées aux perfusions

Les douleurs locales au niveau du site de perfusion sont un problème moins fréquents depuis l'avènement des voies centrales, mais restent d'actualité, en particulier si l'infrastructure et les moyens logistiques ne permettent pas la mise en place systématique de tels dispositifs de perfusion.

On rencontre alors des douleurs liées à 4 phénomènes:

- a) Le spasme veineux est responsable d'une douleur qui n'est pas associée à une inflammation ou à une phlébite, et qui peut être soulagée par l'application d'une compresse chaude, ou par la diminution du débit de perfusion ¹⁷⁸.
- b) La thrombophlébite chimio-induite peut être directement due à la perfusion de produits toxiques, comme elle peut être secondaire à la perfusion de chlorure de potassium ou de solutions hyperosmolaires ¹⁷⁹. La douleur est en général associée à un érythème linéaire sur le trajet veineux concerné.
- c) L'extravasation de la drogue perfusée, associe fréquemment une douleur intense et des signes cutanés, comme une desquamation suivie d'une ulcération ¹⁸⁰.
- d) Une douleur aiguë caractéristique de la perfusion d'anthracyclines, et en particulier de la doxorubicine. La douleur, parfois associée à des picotements au niveau du site de perfusion est alors typiquement associée à une réaction urticarienne locale ¹⁸¹.
- e) Des douleurs locales au niveau des organes surviennent selon les techniques utilisées pour les cas particuliers de chimiothérapies loco-régionales, telles les chimiothérapies intra-artérielles, notamment hépatiques ¹⁸², pleurales ou intra-péricardiques ¹⁸³ par exemples.

III.2.3.1.2. Douleurs aiguës associées aux toxicités des agents chimiothérapeutiques

a) Les mucites sont des effets secondaires quasi inévitables selon l'intensité de dose et le type de chimiothérapie utilisée. Il s'agit d'une atteinte douloureuse due à des lésions des muqueuses de la cavité buccale et du pharynx. Elle peut s'étendre à d'autres revêtements muqueux, notamment oesophagiens et gastro-intestinaux, ce qui se traduit par les symptômes correspondants: odynophagies, dyspepsie, diarrhées.... Ces muqueuses endommagées sont alors à risque de surinfection par des micro-organismes comme *Candida albicans* et *Herpès Simplex Virus*.

De nombreux traitements ont été évalués afin de réduire le risque de survenue et de gravité des mucites, tels par exemples la cryothérapie ¹⁸⁴, les bains de bouche désinfectants ¹⁸⁵, des agents topiques protecteurs ¹⁸⁶, des antiviraux et des antibiotiques.

Les mucites sévères nécessitent souvent des antalgiques locaux et systémiques, le recours aux opioïdes doit être envisagé en cas d'échec des autres traitements.

b) Les céphalées n'ont pas toujours une étiologie clairement définie. Les plus typiques sont sans doute celles secondaires aux injections de Méthotrexate pour chimiothérapie intra-thécale, dans le cadre de méningites carcinomateuses. Sur le plan clinique, il s'agit d'un syndrome méningé, et les céphalées peuvent être associées à des vomissements, une rigidité nucale, une irritabilité, voire une léthargie.

c) Les neuropathies périphériques algiques, sont habituellement associées aux vinca-alcaloïdes et au cisplatine, et peuvent être d'apparition aiguë. Les vinca-alcaloïdes, et en particulier la vincristine sont aussi associés à d'autres syndromes douloureux d'origine neuropathique présumée avec des douleurs des mâchoires, des jambes et des bras, qui peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours ¹⁸⁷. Une douleur spécifique induite par la vincristine est une douleur oro-faciale dans le territoire des nerfs trijumeau et glossopharyngien. Elle survient chez 50% des patients lors de l'initiation du traitement ¹⁸⁸.

d) Les douleurs osseuses ou musculaires diffuses sont en particulier décrites lors d'administration de facteurs de croissance. Ce sont des douleurs diffuses d'intensité

moyenne qui peuvent être réduites par la prise prophylactique systématique de paracétamol.

e) Les arthralgies aiguës induites par le paclitaxel ne sont pas clairement expliquées d'un point de vue physiopathologique. Un à 4 jours après administration de paclitaxel, des arthralgies diffuses apparaissent chez 10 à 20% des patients. Elles persistent 3 à 7 jours ¹⁸⁹.

f) Les douleurs angineuses associées au 5-fluorouracile et ses dérivés sont bien connues, et sans doute dues à un phénomène de vasospasme coronaire. Des enregistrements électrocardiographiques pendant des perfusions continues de 5-FU ont montré la survenue de 3 fois plus d'épisodes ischémiques, qu'en phase préthérapeutique ¹⁹⁰.

g) Le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire est classiquement associé aux perfusions de 5-fluorouracile. Il s'agit d'une éruption érythémateuse précédée de sensation de picotements et de brûlures au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds. Cet érythème est douloureux, à contours nets. En cas de poursuite du traitement il est suivi de lésions bulleuses, puis d'une desquamation qui précède la guérison. La physiopathologie de ce phénomène n'est pas connue. Des mesures symptomatiques sont requises et un traitement à base de pyridoxine doit permettre une résolution accélérée des lésions ¹⁹¹.

h) Le syndrome de Raynaud avec une ischémie transitoire des orteils est une complication décrite avec la bléomycine, la vinblastine, et le cisplatine.

i) Le pseudorhumatisme stéroïdien est mentionné ici compte-tenu de la fréquence d'administration de corticoides en oncologie ¹⁹². L'interruption plus ou moins brutale d'une corticothérapie peut induire un syndrome douloureux associant myalgies et arthralgies, ceci autant après des corticothérapies brèves que longues. Le mécanisme physiopathologique est peu connu, mais il pourrait s'agir d'une sensibilisation des mécanorécepteurs et des nocicepteurs musculaires et articulaires par les stéroïdes. Il faut alors réintroduire les corticoïdes et arrêter le traitement très progressivement.

III.2.3.1.3. Douleurs aiguës associées à l'hormonothérapie

Toute instauration d'une hormonothérapie peut être associée à une recrudescence douloureuse au niveau de sites métastatiques osseux, associées à des douleurs musculo-squelettiques, un érythème autour de métastases cutanées, une hypercalcémie, des troubles hépatiques¹⁹³.

III.2.3.1.4. Douleurs aiguës associées à l'immunothérapie

L'immunothérapie n'est pas un traitement anticancéreux standard du cancer du sein. Les syndromes douloureux iatrogènes alors décrits sont des myalgies et des arthralgies survenant dans le cadre de syndromes pseudo-grippaux¹⁹⁴.

III.2.3.1.5. Douleurs aiguës associées aux facteurs de croissance

Durant la période d'administration de facteurs de croissance, fréquemment associés aux protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein, peuvent survenir des douleurs osseuses diffuses modérément sévères, associées à des céphalées et à des myalgies¹⁹⁵. Ces manifestations sont efficacement prévenues par la prise systématique de paracétamol pendant le traitement.

III.2.3.2 Douleurs chroniques associées à la chimiothérapie

III.2.3.2.1. Polyneuropathies chroniques

Bien que la plupart des patients qui développent une atteinte neuropathique périphérique chimio-induite s'améliorent, certains développent un syndrome douloureux persistant et invalidant. Les caractéristiques de ces douleurs ont déjà été décrites (cf. III.1.2.6.).

Un syndrome de douleur de membre fantôme a été décrit après chimiothérapie par paclitaxel chez des patients ayant un antécédent d'amputation¹⁹⁶.

III.2.3.2.2. Nécrose aseptique (ou avasculaire) de la tête fémorale ou de la tête humérale

Associées à des corticothérapies continues ou intermittentes, ou de survenue spontanée, l'ostéonécrose de la tête fémorale ou de la tête humérale peut être unilatérale ou bilatérale. La douleur est de type mécanique et a la particularité de précéder de plusieurs semaines voir mois les modifications radiologiques ¹⁹⁷. La scintigraphie osseuse et l'IRM sont des examens complémentaires indiqués. Le traitement consiste en un traitement antalgique, une diminution ou l'arrêt de la corticothérapie, mais parfois il faut avoir recours à la chirurgie prothétique.

III.2.3.2.3. Plexopathie

Dans des cas particulier de chimiothérapie intra-artérielle axillaire à base de cisplatine, un plexopathie brachiale a été décrite, de type toxique ¹⁹⁸.

III.2.3.2.4. Syndrome de Raynaud

Un syndrome de Raynaud a été décrit dans certaines associations chimiothérapeutiques associant du cisplatine, de la vinblastine, et de la bléomycine ¹⁹⁹. Mais ces protocoles ne sont pas couramment utilisés pour le traitement du cancer du sein.

IV. TRAITEMENTS ANTICANCEREUX SPECIFIQUES ET DOULEURS DANS LE CANCER DU SEIN: DOULEURS TUMORALES ET IATROGENES

IV.1. Buts de l'étude

En cancérologie les douleurs sont tumorales, et les traitements spécifiques peuvent alors avoir une place dans leur prise en charge, et/ou les douleurs sont iatrogènes, c'est à dire générées par ces mêmes traitements spécifiques. L'objectif de cette revue de la littérature est d'étudier les 2 aspects de cette "inter-relation" douleurs- traitements spécifiques, en cherchant à répondre à 2 questions:

Quelle est, dans la littérature, la place des traitements spécifiques dans la prise en charge de la douleur des patientes ayant un cancer du sein ? C'est-à-dire quelles sont les caractéristiques des articles: s'agit-il d'études correctement menées ? Y-a-t-il une évolution dans le temps des publications: parle-t-on plus de la douleur ces dernières années ? Quelles sont les types de douleurs les plus décrites, de quelle origine ? Quels traitements spécifiques interviennent le plus ?

Quelle est, dans la littérature, la prise en compte des douleurs générées par les traitements spécifiques, et donc appelées "iatrogènes" ? C'est-à-dire étudie-t-on l'incidence des douleurs iatrogènes, et leur impact en terme de morbidité physique et psychologique ? Quelles types d'études sont consacrées à la question ? Les douleurs iatrogènes sont-elles aiguës ou chroniques, de quels types, de quelles origines ? Quel est le traitement anti-cancéreux qui en est la cause ? Observe-t-on une évolution de la question au cours du temps ?

IV.2. Méthodologie

IV.2.1. Recherche d'articles dans la littérature

Une recherche systématique a été menée grâce à la base de données MEDLINE de 1967 jusqu'au 10 Janvier 2002 afin d'obtenir une liste exhaustive des articles concernant des traitements spécifiques du cancer du sein et mentionnant la douleur. Les mots clés choisis étaient: chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux et douleur. Afin d'être le plus exhaustif possible pour chacun des traitements spécifiques considérés, trois recherches distinctes ont été effectuées, dont les associations de thèmes étaient : "breast cancer and chemotherapy and pain", "breast cancer and radiotherapy and pain", "breast cancer and surgery and pain". La recherche a été menée sans limite de domaine, d'auteurs, de date, de langue, ou de revue. Après avoir éliminé les articles redondants, car communs aux trois recherches, 1104 références ont été retenues pour la lecture du résumé ("abstract").

IV.2.2. Critères d'exclusion

L'étude des abstracts, a permis d'exclure les articles ne répondant pas à l'objectif de la recherche. Ont été éliminés les articles traitants de pathologies mammaires bénignes, de traitements antalgiques non spécifiques, de soins de support en général (traitements de divers symptômes: nausées, dyspnée...). Ont aussi été éliminés les articles sur les traitements spécifiques, mais qui ne mentionnaient pas de douleur. Les articles étudiant les biphosphonates ont également été exclus, car non considérés comme un traitement spécifique. Ainsi 555 articles ont été exclus.

IV.2.3. Critères d'inclusion

Nos critères d'inclusion ont été: la description d'un traitement spécifique (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie) dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein, et la mention de douleur(s) (douleur tumorale ou douleur iatrogène).

Les articles ainsi sélectionnés ont été triés selon les critères suivants:

- type d'article (étude de cohorte, étude de cas isolé, essai thérapeutique, revue ou méta-analyse),
- place de la douleur dans le développement de l'article (la douleur est-elle le ou l'un des objectifs principaux, un objectif secondaire, ou est-elle simplement mentionnée sans évaluation précise, correspondant respectivement aux catégories 1, 2, et 3),
- le stade de la maladie (stade local, loco-régional, ou métastatique),
- le type de douleur décrit et son caractère iatrogène s'il y a lieu (douleur aiguë, chronique, iatrogène),
- l'origine de la douleur (liée à la tumeur primitive, métastases osseuses, atteinte du système nerveux périphérique, du système nerveux central, viscérale, locale-pariétale, ou autre et alors précisée)
- le traitement spécifique (chirurgie, radiothérapie, ou traitement médical comprenant la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie)
- l'évaluation de la douleur faite dans le cadre d'une étude de qualité de vie

Au total, 549 articles ont été retenus.

IV.2.4. Analyse descriptive et comparative

L'analyse méthodologique a été effectuée grâce au logiciel SAS version 8.0. Une analyse bivariée, permettant de comparer la variable correspondant à la "catégorie d'article"(catégorie 1, 2, ou 3) avec l'année de publication, le type d'étude, ou le traitement spécifique, a été réalisée par un test exact de Fisher compte-tenu de faibles

effectifs pour certaines données. Cette analyse bivariée est considérée significative pour un $p < 0,05$.

IV.3. Résultats

IV.3.1. Description des articles exclus

Sur les 1104 articles trouvés par la recherche Medline, 555 articles ont été éliminés de l'étude, ne répondant pas aux critères d'inclusion.

Il s'agissait d'articles traitant:

- de pathologies bénignes ou hors-sujet compte tenu de la recherche faite (261 articles),
- de traitements spécifiques mais qui ne mentionnaient pas du tout de douleurs (ni tumorale, ni iatrogène) (35 articles),
- de traitements antalgiques non spécifiques (64 articles), comme par exemple les opioïdes et leurs effets secondaires...
- de soins de support en général c'est à dire concernant d'autres symptômes que la douleur (8 articles),
- et d'articles traitant des biphosphonates (104 articles), qui ne sont pas des molécules anti-tumorales spécifiques, malgré leur spécificité d'utilisation dans le traitements des métastases osseuses et bien que certaines études fassent mention d'un possible effet antitumoral, encore mal élucidé²⁰⁰,
- enfin, 82 articles n'ont pu être classés car n'ayant pas d'abstract publié.

IV.3.2. Description des articles inclus

549 articles ont été retenus. En analysant les "abstracts" de ces articles, on différencie ceux qui traitent des douleurs tumorales, soit 295 articles (53,7%), de ceux qui traitent des douleurs iatrogènes soit 254 (46,3%). Compte-tenu des différentes physiopathologies, conditions de survenue et modalités thérapeutiques de ces deux types de douleurs les résultats seront présentés distinctement.

IV.3.2.1. Douleurs tumorales (295 articles)

IV.3.2.1.1. Analyse descriptive

a) Année de publication: Les articles retenus ont été publiés de 1969 à 2001. Cette période a été divisée en 6 tranches, de 5 ans (1976-1980, 1981-1985, 1986-1990, 1991-1995) exceptées la plus ancienne, 7 ans (1969-1975) et la plus récente, 6 ans (1996-2001) [Figure 2].

Cent vingt quatre articles (42,0%) traitant des douleurs tumorales ont été publiés durant la période la plus récente (1996-2001) et 62 articles (21,0%) ont été publiés durant la deuxième période (1991-1995). Durant les 3 périodes quinquennales suivantes (soit entre 1976 et 1990) les proportions d'articles publiés sont semblables avec respectivement 11,2%, 11,9% et 11,5%. Seuls 7 articles (2,4%) datent de la période la plus ancienne (1969-1975).

Il est intéressant de remarquer l'évolution de la date de publication des articles traitant de douleurs tumorales et de traitements spécifiques, puisque près de deux tiers des articles (63,0%) ont été publiés ces 10 dernières années, entre 1991 et 2001.

b) Pays: 44 articles (14,9%) ont été publiés aux Etats-Unis, 38 au Japon (12,9%), 32 (10,8%) en Allemagne, et 9 (3,05%) en France. Les pays d'origine moins fréquemment représentés (Inde, Taiwan...) ont été regroupés sous l'intitulé "divers" (17,8%). Pour 77 articles (26,1%), le pays d'origine n'était pas précisé [Figure 3].

Les principaux pays d'origine des publications sont les Etats-Unis, le Japon et l'Europe occidentale. Cependant on remarque que certains pays aux infrastructures moins développées portent également un intérêt à la question de la place des traitements spécifiques dans le traitement des douleurs tumorales (Indes ²⁰¹, Taiwan ¹¹¹, Serbie ²⁰², Russie ²⁰³...). Le nombre important d'articles dont l'origine n'est pas précisée est lié aux informations manquantes dans Medline pour les articles les plus anciens.

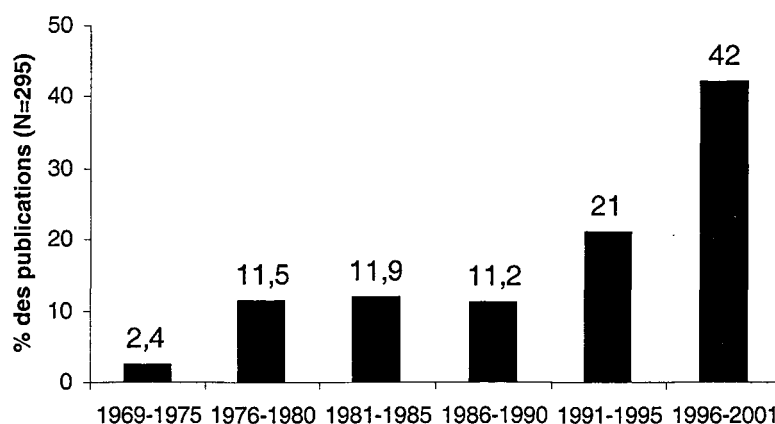


Figure 2: Classification des articles concernant les douleurs tumorales selon l'année de publication.

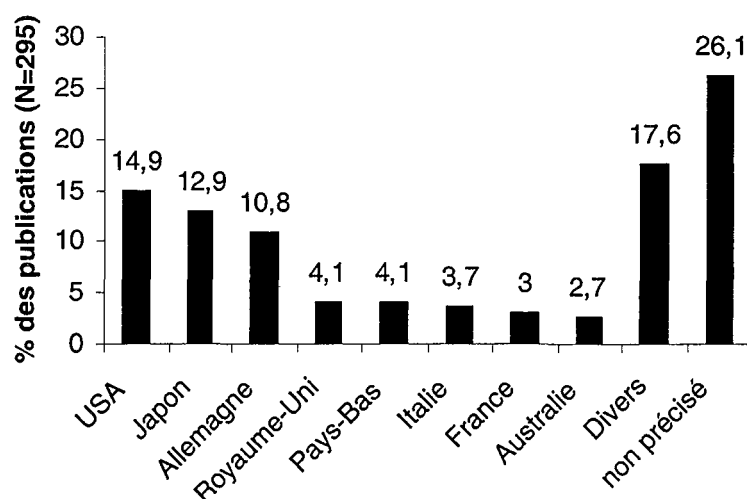


Figure 3: Classification des articles concernant les douleurs tumorales selon le pays de publication.

c) Types d'étude: 199 articles (67,5%) sont des études de cohortes. 47 (15,9%) sont des revues, 26 (8,8%) sont des essais thérapeutiques ou des métaanalyses, et 23 (7,8%) sont des études de cas isolés [Figure 4].

Des classifications selon des échelles de niveau de preuve ont été proposées pour la lecture des articles scientifiques, selon leur rigueur scientifique. On y distingue des études de niveau I (étude randomisée avec un faible risque de faux positifs et de faux négatifs), II (étude randomisée avec un risque élevé ou une puissance faible ou non précisée), III (étude non randomisée, avec un groupe de sujets témoins contemporains, grande étude de cohorte, étude "cas-témoins"), IV (étude non randomisée avec un groupe de sujets témoins historiques), et V (étude de cas, avis d'experts)²⁰⁴. On peut dire que trois quarts (75,3%) des articles retenus ici sont de niveau III, IV, ou V (étude de cohorte et étude de cas isolé). Seuls 8,8% des articles sont de niveaux I ou II, c'est à dire qu'il s'agit d'études menées selon une méthodologie type essai thérapeutique. Les autres articles (15,9%) sont des revues de la littérature. Il faut bien sûr nuancer ce jugement par la pertinence clinique et l'intérêt pratique que l'on peut tirer d'une étude, quelque soit son niveau "théorique".

d) Importance donnée à l'étude de la douleur (catégorie 1,2 ou 3): Chaque article, étude ou revue de la littérature a été classé dans l'une parmi trois catégories, selon l'importance qu'il attribuait à la douleur et la rigueur avec laquelle le sujet était traité. Ainsi on estime que pour 155 articles (52,5%) la douleur est un objectif principal, c'est à dire que la douleur est non seulement l'objectif principal de l'étude, mais qu'elle est caractérisée sur le plan séméiologique (type, intensité, localisation, durée, facteurs associés...) et qu'elle est évaluée de façon objective (échelles d'évaluation diverses: échelles visuelles analogiques, échelles numériques, consommation d'antalgiques...) par rapport au traitement spécifique en question.

D'autre part 122 articles (41,4%) sont classés comme ayant la douleur comme un objectif secondaire. Dans ce cas la douleur est l'un parmi d'autres objectifs de l'étude, ou une variable parmi d'autres facteurs physiques et/ou psychologiques d'une évaluation plus générale (études ayant pour objectif principal le "bien-être" ("well-being"), ou la qualité de vie...). La séméiologie peut être moins rigoureuse, le type d'évaluation non

précisé (par exemple, on dira que la douleur perçue aura “diminué”, sans plus de précision). Enfin, 18 articles (6,1%) sont classés dans une troisième catégorie, dans lesquels la douleur est certes mentionnée, mais où l’on ne trouve aucune précision séméiologique, et/ou il n’y a aucune évaluation de la douleur [Figure 5].

Concernant l’étude des douleurs tumorales, on remarque que pour une très nette majorité des articles, soit 93,9%, les douleurs tumorales sont le ou l’un des objectifs principaux (ensemble des 2 premières catégories). Ce qui ne doit pas être surprenant compte-tenu de la recherche bibliographique initiale dans ce sens.

Lorsque la douleur est évaluée, les principales échelles utilisées sont les échelles visuelles analogiques de façon générale, ou des échelles plus élaborées comme le “Memorial Pain Assessment Card”, “Brief Pain Inventory”, “Rotterdam Symptom Checklist”...

Cependant il faut remarquer que même si l’on donne de l’importance au facteur douleur, la caractérisation séméiologique et l’évaluation de la douleur sont encore souvent négligées, comme pour les articles classés comme ayant la douleur comme “objectif secondaire”, soit 41,4% des 295 articles pourtant sélectionnés sur les mots clés de “douleur” et de “traitement spécifique”. Il semble important d’insister sur le fait que cette classification des articles a été faite selon les critères de lecture énoncés ci-dessus et établis par l’auteur. Certains articles définissent la douleur comme “objectif principal”, mais en raison du manque de rigueur dans ces études, ils n’auront été classés que dans la deuxième catégorie d’articles.

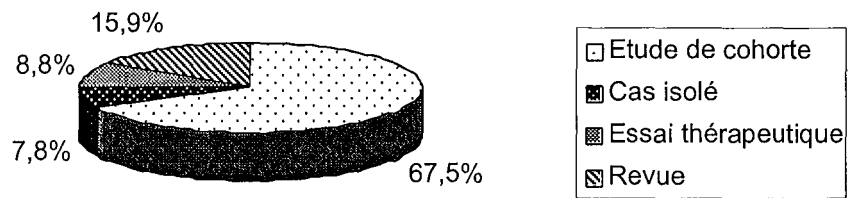


Figure 4: Classification des articles concernant les douleurs tumorales selon le type d'étude (N=295).

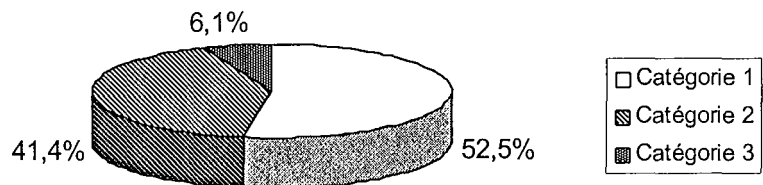


Figure 5: Classification des articles concernant les douleurs tumorales selon l'importance donnée à l'étude de la douleur (N=295).

e) Stade de la maladie: Presque tous les articles (98%) concernant les douleurs tumorales décrivent des maladies métastatiques ou loco-régionalement avancées. Pour 2% des articles le stade est précoce, ou non précisé [Figure 6].

Les douleurs tumorales sont principalement étudiées en phase métastatique ou d'évolution loco-régionale importante, ce qui semble cohérent avec l'histoire clinique puisque c'est à ces stades-là que leur incidence est la plus grande. Plus de 70% des patients avec un cancer métastatique signalent un état algique non contrôlé¹.

Quelques articles (2,0%) font mention de tumeurs mammaires douloureuses au diagnostic, et avant toute prise en charge.

f) Origine de la douleur, type de syndrome douloureux: Seuls 5 articles (1,7%) parlent de douleurs liées à la tumeur mammaire primitive, les autres décrivent des syndromes douloureux dus à des localisations métastatiques diverses. Ainsi 199 articles (67,5%) traitent des douleurs liées aux métastases osseuses, 29 articles (9,8%) parlent de douleurs d'origine neurogène, par atteinte neurologique centrale ou périphérique, 15 articles (5,1%) étudient les douleurs viscérales (pleurales, pulmonaires, gastroentérologiques...), 15 articles (5,1%) les douleurs loco-pariétales (récurrences locales...), et 3 articles (1,0%) regroupent divers syndromes douloureux (liés à des maladies polymétastatiques). Enfin, l'origine ou le type de la douleur ne sont pas précisés pour 29 articles (9,8%) [Figure 7].

Une grande majorité des articles étudient la douleur liée aux métastases osseuses (67,5%), et il faut rappeler que les articles traitant des biphosphonates n'ont pas été pris en compte. Cette proportion semble justifiée compte tenu qu'environ 75% des patientes ayant un cancer du sein récurrent vont développer des métastases osseuses durant l'évolution de leur maladie²⁰⁵ et que la cause la plus fréquente de douleur cancéreuse est la douleur liée aux métastases osseuses. D'autre part plus de 70% des patients avec des métastases osseuses vont être symptomatiques à un moment donné de l'évolution²⁰⁶.

Les douleurs par atteintes neurologiques centrales ou périphériques (9,8%) concernent principalement les douleurs par compression médullaire et les plexopathies brachiales d'origine tumorale.

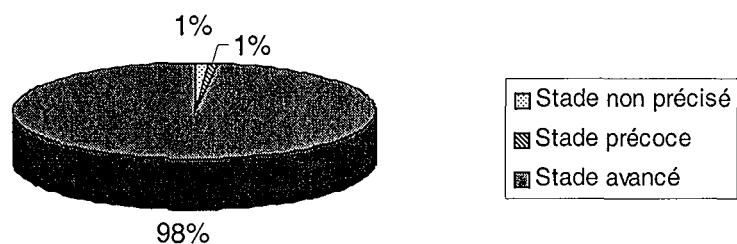


Figure 6: Classification des articles concernant les douleurs tumorales selon le stade de la maladie (N=295).

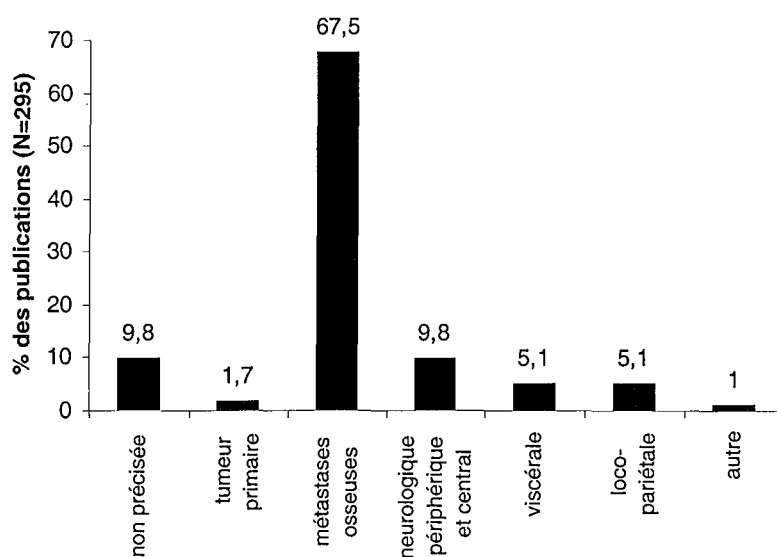


Figure 7: Classification des articles concernant les douleurs tumorales selon l'origine de la douleur.

g) Type de traitement spécifique: Plus d'un tiers des articles, 112, soit 38,0%, sont des articles traitant exclusivement de radiothérapie, 79 articles soit 26,8% concernent les traitements médicaux, et 62 (21,0%) concernent la chirurgie. Seuls 2 articles (0,7%) évoquent la radio-chimiothérapie concomittante, et un seul article (0,3%) propose de la radiologie interventionnelle, type vertébroplastie percutanée. Les autres articles associent les traitements: chirurgie et radiothérapie et traitements médicaux (5,1%), chirurgie et radiothérapie (3,7%), radiothérapie et traitements médicaux (3,4%), chirurgie et traitements médicaux (1,0%) [Figure 8].

La radiothérapie regroupe différentes modalités thérapeutiques: la radiothérapie externe, la radiothérapie métabolique, la photothérapie...La grande proportion des articles concernant la radiothérapie (38,0%) peut être mise en rapport avec la prédominance des douleurs liées à des sites métastatiques osseux, pour lesquels la radiothérapie est un traitement de choix. En effet, la pierre d'angle du traitement de la douleur osseuse maligne reste la radiothérapie. Selon la littérature, presque 90% des patients sont soulagés avec des radiothérapies brèves et de petites doses, et 50% ont une réponse complète^{56,207}.

Les traitements chirurgicaux concernent principalement la chirurgie orthopédique des métastases osseuses, et la neurochirurgie dans les compressions médullaires et/ou radiculaires. L'évaluation concerne souvent la douleur et la récupération ou la sauvegarde du potentiel fonctionnel après intervention.

Un article présentant une technique de radiologie interventionnelle pour le traitement percutané de métastases vertébrales a été retenu. D'autres articles traitent bien sûr de la technique, mais n'évaluent pas le bénéfice symptomatique escompté, à savoir l'efficacité sur la douleur et/ou la qualité de vie du patient. Cette remarque est aussi vraie pour les autres modalités thérapeutiques.

Les traitements médicaux regroupent la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Au fil de l'apparition des différentes molécules (aminoglutéthimide, acétate de médroxyprogestérone, tamoxifène...) l'hormonothérapie a été fortement étudiée dans ce sens. Il est reconnu que la chimiothérapie et l'hormonothérapie sont plus difficilement évaluables, sur un plan objectif et subjectif, en terme d'efficacité dans le traitement de la douleur liée à des lésions métastatiques, compte-tenu de leurs délais

d'action de plusieurs semaines. Ceci constitue une limite certaine à l'élaboration d'études plus précises.

h) Douleurs et qualité de vie: Certains articles parlent de la douleur dans un contexte d'étude de qualité de vie. Ces études se sont fortement développées ces dernières années. Vingt articles (6,8%) entrent dans ce cadre [Figure 9].

Certains articles (6,8%) étudient la douleur dans le cadre d'études de qualité de vie. A noter que seuls les articles donnant une évaluation précise de la qualité de vie par un score ("Quality of Life scores", "Linear Analogue Self Assessment"...) et/ou précisant l'outil d'évaluation utilisé pour évaluer les différentes variables entrant en compte dans la qualité de vie ("quality of life questionnaire core module" (EORTC QLQ-C30), "Rotterdam Symptom Checklist"(RSCL), "Functional Living Index-Cancer"(FLIC), "Memorial Symptom Assessment Scale"(MSAS), "Qualitator, daily diary card", "4-weekly Nottingham Health Profile" (NHP), "Quality-of Life Index",...) ont été retenus dans cette catégorie^{208,209,210}.

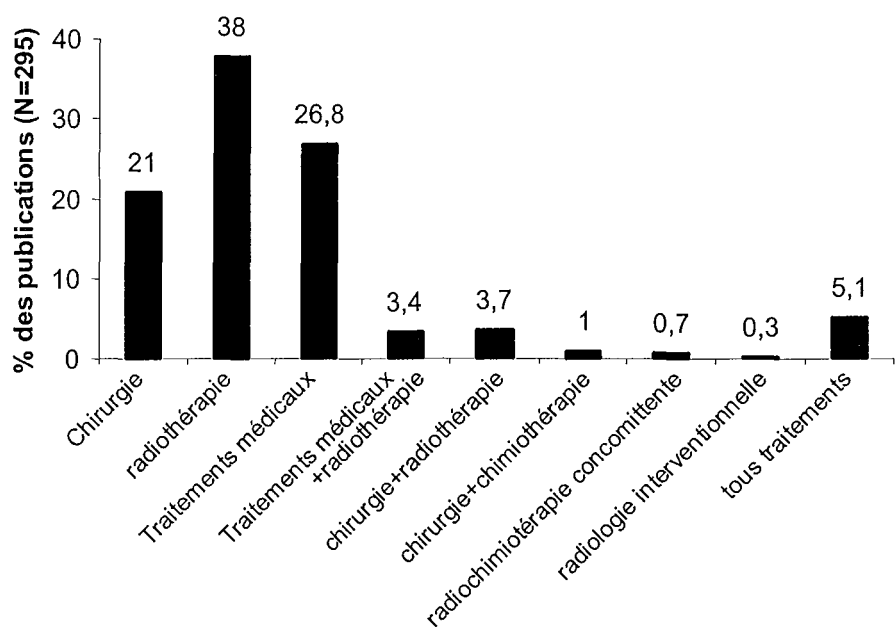


Figure 8: Classification des articles concernant les douleurs tumorales selon le type de traitement.

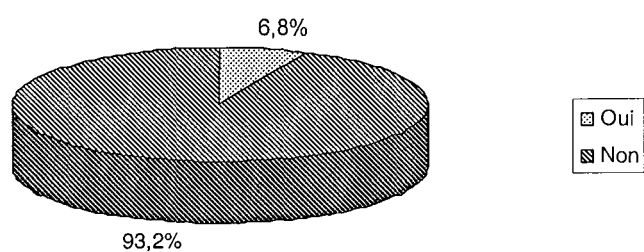


Figure 9: Classification des articles selon que les douleurs tumorales sont abordées dans le cadre d'études de qualité de vie (N=295).

IV.3.2.1.2. Analyse comparative

Une analyse bivariée a été réalisée entre les articles classés dans la première, la seconde ou la troisième catégorie et l'année de publication, le type d'étude ou le traitement spécifique dans le but d'affiner la caractérisation des articles [Tableau 1].

a) Catégorie de l'article et année de publication:

On remarque que les articles de première catégorie sont globalement plus récents avec 53,6% de ces articles publiés depuis 1995. Les articles de la catégorie 2, ont majoritairement (59,8%) été publiés avant 1995. Rappelons que les articles classés dans la première catégorie ont la douleur comme objectif principal, et surtout qu'elle est caractérisée sur le plan séméiologique (type, intensité, localisation, durée, facteurs associés...) et évaluée de façon objective (échelles d'évaluation diverses: échelles visuelles analogiques, échelles numériques, consommation d'antalgiques...). Pour les articles classés dans la deuxième catégorie la douleur est un objectif ou une variable parmi d'autres facteurs physiques et/ou psychologiques d'une évaluation plus générale (études de qualité de vie par exemple). La séméiologie peut être moins rigoureuse, le type d'évaluation non précisé (par exemple, on dira que la douleur perçue aura "diminué", sans plus de précision). Enfin, dans les articles classés dans la troisième catégorie, la douleur n'est que mentionnée, et sans aucune précision séméiologique.

Depuis 1995 il semble donc que l'on étudie "mieux" et plus précisément la douleur, sans doute cela est-il une conséquence de la sensibilisation des cliniciens à l'évaluation et à la prise en charge générale de la douleur. Des efforts restent à être fournis dans ce sens afin qu'une majorité d'articles répondent aux critères de précision de la catégorie 1, accroissant la pertinence des résultats.

b) Catégorie de l'articles et type d'étude

Quelque soit la catégorie dans laquelle a été classé l'article, il s'agit principalement d'études de cohorte, respectivement 73,5%, 63,1% et 44,4%.

Peut-être cela est-il une observation générale dans la littérature, ce type d'étude étant plus aisé à être mis en oeuvre tant sur le plan conceptuel que pratique. Il est

cependant souhaitable que la rigueur scientifique des études portant sur les traitements spécifiques dans la prise en charge des douleurs tumorales se développe, afin de permettre de répondre à des questions plus précises, telles que la place des traitements spécifiques les uns par rapport aux autres, les différents type de schémas thérapeutiques, leur utilité selon le stade de la maladie.... Dans l'idéal et sur la base d'un consensus, des protocoles de référence pourraient être établis, pouvant servir alors à la mise en place d'études comparatives plus élaborées.

c) Catégorie de l'article et type de traitement spécifique

Il faut préciser ici que l'effectif des articles considérés n'est pas le même, car seuls les articles étudiant un seul traitement (traitements médicaux ou radiothérapie ou chirurgie) ont été pris en compte.

Le traitement spécifique le plus souvent étudié dans les articles de première catégorie est la radiothérapie (66,7%), alors que les traitements médicaux défendent la première place pour les articles de la catégorie 2 (64,6%).

Cette différence semble expliquée par la place acquise de la radiothérapie dans le traitement des douleurs liées aux métastases osseuses, elles-mêmes très fréquentes, d'autant que le développement des radioisotopes renforce encore cette position. En effet 50,9% des articles recueillis pour la radiothérapie, concernent la radiothérapie métabolique et visent directement à étudier le bénéfice antalgique de l'utilisation de tel ou tel radioisotope.

Concernant la douleur tumorale, les traitements médicaux sont majoritairement étudiés dans des articles répondant aux critères de la deuxième catégorie. Deux explications sont proposées: d'une part, comme nous l'avons déjà mentionné, les traitements médicaux, principalement chimiothérapie et hormonothérapie, ont des délais d'action longs et sont donc plus difficilement évaluable en terme d'efficacité dans le traitement de la douleur tumorale. D'autre part il semble que l'effet antalgique attendu de ces traitements spécifiques soit corrélé à leur action antitumorale, qu'il sera donc justifié d'évaluer de façon principale, la douleur étant une variable subjective devient alors un objectif secondaire. Il faut aussi ici mettre à l'honneur les études de qualité de vie, en plein essor, et qui ont l'avantage de conduire à des études de synthèse, regroupant

des facteurs physiques (dont la douleur) et des facteurs psychosociaux. Cette approche semble d'autant plus juste que l'étude de la douleur devrait toujours être faite dans un contexte global. Enfin, la chirurgie ne doit pas être oubliée, compte-tenu de sa place fondamentale dans le traitement des métastases osseuses, et pourrait certainement être représentée de façon plus significative dans la littérature oncologique.

Tableau 1: Analyse comparative bivariée des catégories d'articles avec l'année de publication, le type d'étude, ou le traitement spécifique (douleurs tumorales)

Articles (douleurs tumorales, N=295)		Catégorie1 (n=155)	Catégorie 2 (n=122)	Catégorie 3 (n=18)	p*
Année de publication	<1995	46,4%	59,8%	44,4%	0,07
	>1995	53,6%	40,2%	55,6%	
Type d'étude	cohorte	73,5%	63,1%	44,4%	0,01
	Cas isolé	3,2%	12,3%	16,7%	
	Essai thérapeutique	9,7%	7,4%	11,1%	
	Revue	13,5%	17,2%	27,8%	
Traitement spécifique**	Traitements médicaux	6,9%	64,6%	53,8%	<0,01
	Radiothérapie	66,7%	13,5%	23,1%	
	Chirurgie	26,4%	21,9%	23,1%	

* test exact de Fisher (compte-tenu de faibles effectifs pour certaines données)

** effectif différent: catégorie 1, n=144; catégorie 2, n=96; catégorie 3, n=13 (les associations de traitements n'ont pas été prises en compte)

Cette analyse bivariée est considérée significative pour un $p < 0,05$.

IV.3.2.2. Douleurs iatrogènes (254 articles)

IV.3.2.2.1. Analyse descriptive

a) Année de publication:

Les articles retenus dans cette catégorie ont été publiés de 1975 à 2001. Cette période a été divisée en 5 tranches, de 5 ans (1981-1985, 1986-1990, 1991-1995) exceptées pour la plus ancienne, 6 ans (1975-1980), et la plus récente, 6 ans (1996-2001).

Cent trente quatre articles sur les 254 concernant les douleurs iatrogènes induites par des traitements anticancéreux spécifiques, soit 52,7%, ont été publiés durant la période la plus récente (1996-2001). Puis 53 articles (20,9%) ont été publiés durant la deuxième période (1991-1995), 40 articles (15,7%) ont été publiés durant la troisième période quinquennale (1986-1990). Seulement 15 articles (5,9%) datent de 1981-1985, et 12 articles (4,7%) de la période la plus ancienne (1975-1980) [Figure 10].

Comme pour les articles concernant les douleurs tumorales, on remarque l'évolution de la date de publication des articles traitant des douleurs iatrogènes induites par les traitements anticancéreux, puisque près de trois quarts des articles (73,6%) ont été publiés ces 10 dernières années, entre 1991 et 2001. Cette évolution témoigne sans doute non seulement de la sensibilisation des cliniciens à la prise en compte de la douleur et de la notion de qualité de vie, mais aussi des avancées scientifiques, technologiques (précision de la détermination des volumes cibles en radiothérapie par exemple...) et pharmacologiques (développement de l'utilisation des antalgiques...), qui pour des traitements d'efficacité égale (ou supérieure), ont permis un meilleur contrôle des effets secondaires.

b) Pays: 84 articles (33,1%) ont été publiés aux Etats-Unis, 18 articles (7,1%) en Italie, 15 au Japon (5,9%), et respectivement 13 (5,1%), 12 (4,7%), 11(4,3%), et 10 (3,9%) en Allemagne, au Canada, et au Royaume-Uni et Danemark. Respectivement 8 articles (3,1%) ont été publiés pour la France, la Finlande. Les pays d'origine moins fréquemment représentés ont été regroupé sous l'intitulé "divers" (12,6%). Pour 35 articles (13,7%) le pays d'origine n'était pas précisé [Figure 11].

Les principaux pays d'origine des publications sont les Etats-Unis, et l'Europe occidentale, là où existent les infrastructures et les moyens d'élaborer et d'évaluer de nouveaux traitements.

c) Types d'étude:

193 articles (76,0%) sont des études de cohortes, 34 (13,4%) sont des essais thérapeutiques, 15 (5,9%) sont des études de cas, et 12 (4,7%) sont des revues [Figure 12].

Nous ne reviendrons pas sur les classifications selon des échelles de niveau de preuve proposés pour la lecture des articles scientifiques, et que nous avons présentés en IV.3.2.1.1.c). On remarque une prédominance (82%) des articles de niveau III, IV, ou V (étude de cohorte et étude de cas isolé), pour les douleurs iatrogènes.

d) Importance donnée à l'étude de la douleur (catégorie 1, 2 ou 3):

La classification de ces articles a été effectuée selon le même principe que celle concernant les douleurs tumorales. Chaque article, étude ou revue de la littérature a été classée dans l'une parmi trois catégories, selon l'importance qu'il attribuait à la douleur et la rigueur avec laquelle le sujet était traité. Ainsi pour 91 articles (35,8%) la douleur est un objectif principal, c'est à dire qu'elle est décrite de façon précise sur le plan séméiologique et/ou évaluée de façon rigoureuse. Surtout, 146 articles (57,5%) sont classés dans la deuxième catégorie, c'est à dire ayant la douleur comme objectif secondaire. Dans ce cas la douleur est l'un parmi d'autres objectifs de l'étude, ou une variable parmi d'autres facteurs physiques et/ou psychologiques d'une évaluation plus générale (études ayant pour objectif principal le "bien-être ("well-being"), ou la qualité de vie...). La séméiologie peut être moins rigoureuse, le type d'évaluation non précisé (par exemple, on dira que la douleur perçue aura "diminué", sans plus de précision). Enfin, 17 articles sont classés dans une troisième catégorie, c'est à dire que la douleur n'y est que mentionnée, sans précision séméiologique [Figure 13].

Contrairement à ce qui a été observé dans le chapitre concernant les douleurs tumorales, on remarque ici une nette prédominance des articles pour lesquels la douleur est moins bien caractérisée (57,5%), et une part plus importante des articles dans

lesquels la douleur n'est que mentionnée (6,7%). Ceci s'explique par le fait qu'il existe une grande diversité parmi ces articles. En effet les articles concernant les douleurs tumorales sont centrés sur les thérapeutiques spécifiques, alors que les articles concernant les douleurs iatrogènes induites par les traitements spécifiques ont des thèmes variés comme le mécanisme étiologique, le diagnostic, la prévention ou le traitement de ces douleurs iatrogènes....

Certains articles sont centrés sur l'étude d'une douleur iatrogène, d'autres ne font que constater une douleur iatrogène parmi d'autres effets secondaires, le but de l'article ou de l'étude étant de mettre en évidence un effet antitumoral par exemple...

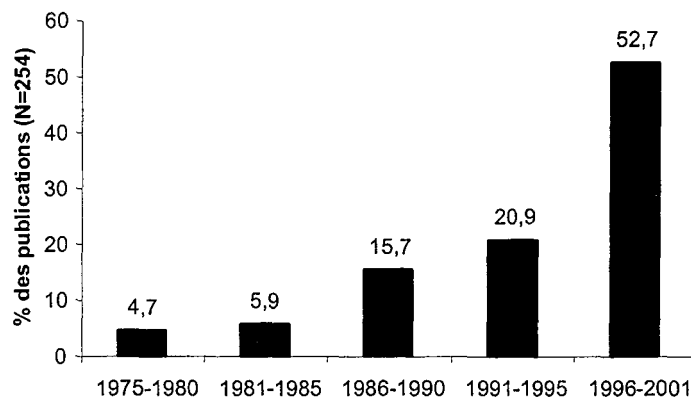


Figure 10: Classification des articles concernant les douleurs iatrogènes selon l'année de publication.

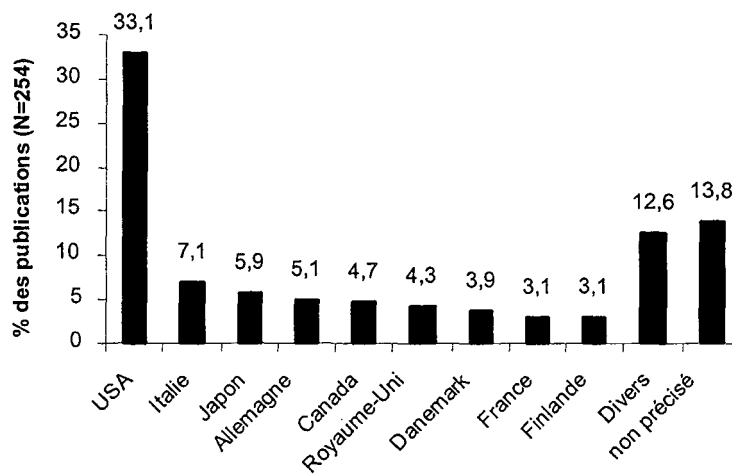


Figure 11: Classification des articles concernant les douleurs iatrogènes selon le pays de publication.

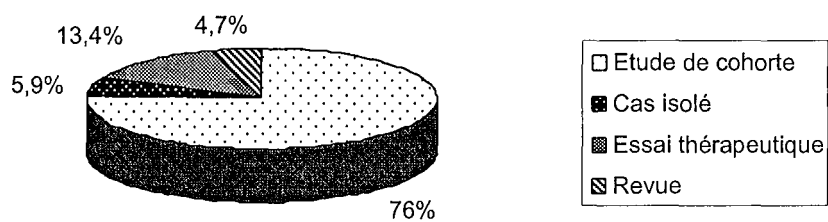


Figure 12: Classification des articles concernant les douleurs iatrogènes selon le type d'étude (N=254).

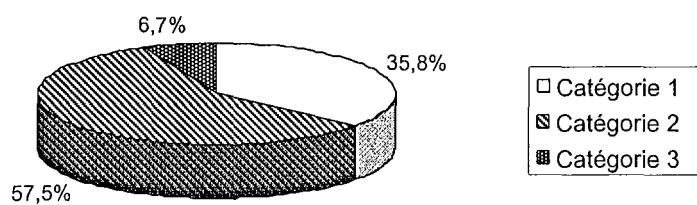


Figure 13: Classification des articles concernant les douleurs iatrogènes selon l'importance donnée à l'étude de la douleur (N=254).

e) Stade de la maladie :

83 articles (32,7%) concernent des douleurs iatrogènes survenant lors de traitements faits à des stades métastatiques ou loco-régionalement avancés, et 45 articles (17,7%) lors de traitements faits pour des maladies limitées à un stade local ou loco-régional (traitements adjuvants). Le stade de la maladie n'est pas précisé pour 126 articles soit 49,6% [Figure 14].

On remarque que les douleurs iatrogènes sont l'apanage de tout traitement quelque soit le stade de la maladie, donc des traitements curatifs et des traitements palliatifs. Cependant on peut regretter le manque de précision des articles quant au stade de la maladie (49,6%), alors que cette donnée semble fondamentale dans le choix d'une thérapeutique adaptée à la situation clinique.

f) Type de douleur:

Concernant les douleurs iatrogènes il semble important de différencier les douleurs aiguës des douleurs chroniques. Ainsi 144 articles (56,7%) mentionnent une douleur iatrogène aiguë (mucite, douleurs abdominales, douleurs musculaires...), et 107 articles (42,1%) parlent de douleurs chroniques (plexopathie brachiale, lymphoedème,...); quelques articles traitent des deux types de douleurs (1,2%) [Figure 15].

Selon la chronicité de la douleur, les conséquences pour le patient seront différentes, et sa qualité de vie en sera affectée. Pour le clinicien cette notion entre en compte dans la prise de décision.

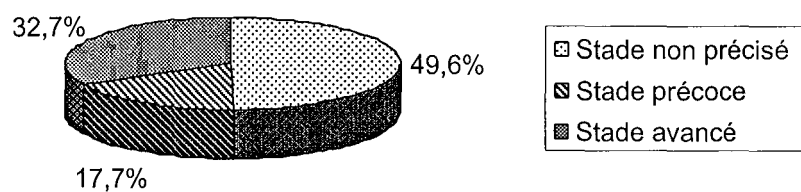


Figure 14: Classification des articles concernant les douleurs iatrogènes selon le stade de la maladie (N=254).

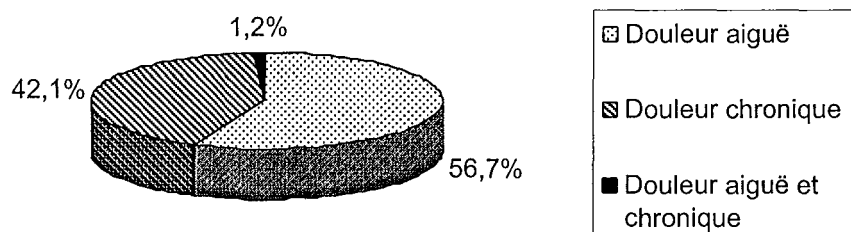


Figure 15: Classification des articles concernant les douleurs iatrogènes selon le type de douleur (N=254).

g) Origine de la douleur, type de syndrome douloureux:

39 articles (15,3%) concernent des douleurs neuropathiques d'origine centrale ou périphérique, 36 articles (14,2%) évoquent le problème de douleurs locales, c'est-à-dire mammaires ou pariétales après chirurgie mammaire, 4 articles (1,6%) traitent de douleurs osseuses, et 3 articles (1,2%) mentionnent des douleurs viscérales (pleurales, péricardiques...). Pour 17,3% des articles (regroupés sous l'intitulé "autre"), l'origine n'est pas précisée. Mais, pour un grand nombre d'articles, soit 128 (50,4%), on ne peut pas attribuer d'origine précise à la douleur [Figure 16].

Pour une majorité d'articles (50,4%) les douleurs décrites n'ont pu être classées comme ayant une origine osseuse, neurologique centrale ou périphérique, viscérale ou locale. Il s'agit alors d'autres types de douleurs: douleurs "musculaires", "abdominales"..., ou de douleurs dont la description séméiologique est très vague: douleurs "du bras", "du cou"....

On remarque l'importance donnée à l'étude des douleurs iatrogènes locales (mammaires, pariétales, axillaires...) suites à des traitements adjuvants locorégionaux (chirurgie et radiothérapie). Les articles concernant les douleurs d'origine neuropathique, décrivent principalement des atteintes du plexus brachial post-chirurgie, ou post-radiothérapie, et les "douleurs fantômes" ou cicatricielles....

h) Type de traitement spécifique:

On constate que les douleurs iatrogènes liées aux traitements médicaux prédominent avec 102 articles, (40,1%); 75 articles (29,5%) concernent la chirurgie, 44 articles (17,3%) la radiothérapie. Vingt-deux articles (8,7%) traitent des douleurs iatrogènes liées à l'association de la chirurgie et de la radiothérapie, 4 articles (1,6%) de l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie, 3 articles (1,2%) de l'association des 3 principaux types de traitements anticancéreux (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie), enfin 4 articles (1,6%) ne précisent pas le traitement spécifique, en disant "traitement anticancéreux" [Figure 17].

Les traitements médicaux regroupent la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Les douleurs iatrogènes sont essentiellement des douleurs aiguës de

type douleurs abdominales, musculaires, céphalées...et dont l'incidence est recensée avec beaucoup de rigueur dans tous les essais thérapeutiques.

Sous le terme de "chirurgie" on retrouve différentes techniques opératoires et/ou anesthésiques principalement pour la chirurgie mammaire et les curages axillaires. L'enjeu de ces études est de voir diminuer la morbidité chronique, tant physique que psychologique, de traitements locaux et locorégionaux pour des femmes potentiellement guéries ^{152,156, 160,162,165,211,212, ...}

La place de la radiothérapie en troisième position est honorable et sans doute à corréliser aux progrès techniques permettant une meilleure distribution des doses aux volumes cibles et un plus grand respect des tissus sains, diminuant ainsi les effets secondaires tels qu'ils ont été décrits précédemment.

i) Douleurs et qualité de vie:

Certains articles parlent de la douleur dans un contexte d'étude de qualité de vie. Ici, 18 articles (7,1%) entrent dans ce cadre [Figure 18].

Avec 7,1% des articles étudiant la douleur dans le cadre d'évaluation de la qualité de vie, on note une très légère prédominance par rapport aux douleurs tumorales.

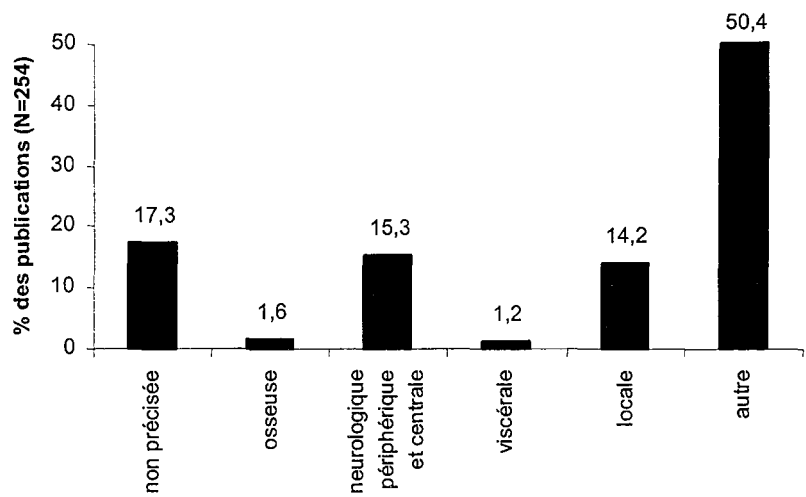


Figure 16: Classification des articles concernant les douleurs iatrogènes selon l'origine de la douleur (N=254).

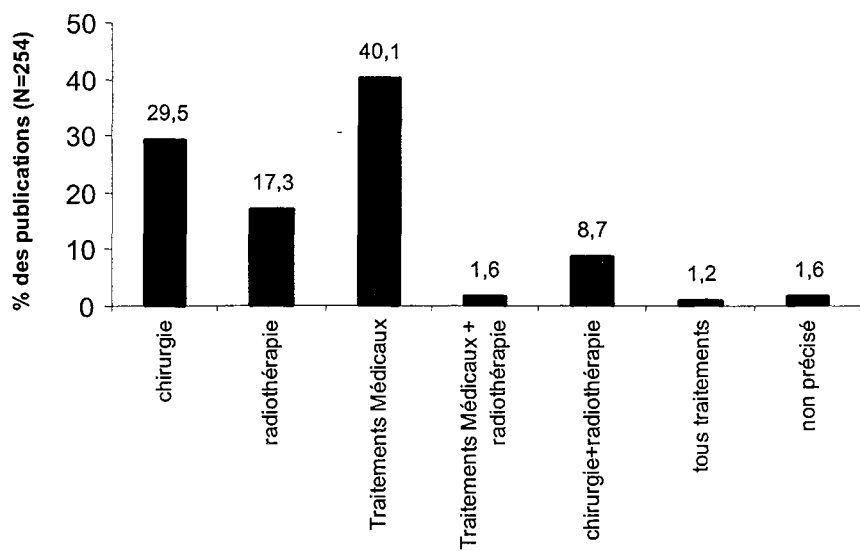


Figure 17: Classification des articles concernant les douleurs iatrogènes selon le type de traitement spécifique (N=254).

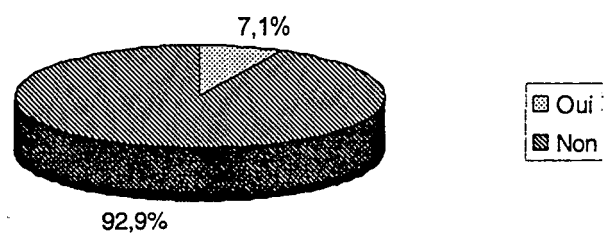


Figure 18: Classification des articles selon que les douleurs iatrogènes sont abordées dans le cadre d'étude de qualité de vie (N=254).

IV.3.2.2.2. Analyse comparative

Comme pour les douleurs tumorales, une analyse bivariée a été réalisée pour les douleurs iatrogènes, entre les différentes catégories d'articles et l'année de la publication, le type d'étude ou le traitement spécifique [Tableau 2].

a) Catégorie d'articles et année de publication

La majorité des articles (respectivement 63,7%, 53,4% et 82,3% pour chacune des 3 catégories), ont été publiés après 1995.

Le caractère récent des articles concernant la douleur iatrogène est sans doute attribuable à la sensibilisation des cliniciens à la douleur en général.

b) Catégorie d'articles et types d'étude

Les études de cohorte sont le type d'étude le plus fréquent, pour les 3 catégories d'articles considérées. On note cependant une proportion relative plus importante des essais thérapeutiques avec 13,2% et 14,4% respectivement pour les articles de première et de deuxième catégorie, contre 9,7% et 7,4% respectivement pour les mêmes catégories concernant les douleurs tumorales.

On observe ici la même prédominance des études de cohortes, donc d'un niveau de rigueur scientifique moyen (cf. 2.1.1.c), comme pour les articles concernant les douleurs tumorales. Il s'agit sans doute d'une observation générale.

c) Catégorie d'articles et type de traitement spécifique

Contrairement à ce qui a été observé pour les douleurs tumorales, ce sont les articles traitant de la chirurgie qui sont majoritairement (55,3%) représentés dans la première catégorie d'articles, les traitements médicaux tenant une place plus importante pour les articles de catégorie 2 et 3, avec respectivement 59,8% et 64,3%.

Les articles traitant de chirurgie présentent principalement des études visant à diminuer la iatrogénicité induite par la chirurgie mammaire et les curages axillaires.

La radiothérapie est concernée par une moindre proportion d'articles de catégorie 1 (27,6%) et 2 (15,7%). Ceci peut être lié au fait que la iatrogénicité de la

radiothérapie est bien connue, et diminue au fil des avancées technologiques.

Les traitements médicaux représentent la majorité des articles étudiant les douleurs iatrogènes, mais ce sont surtout des articles de deuxième et troisième catégorie. La douleur iatrogène est prise en compte dans les études de qualité de vie faites pendant la phase active de traitement, ou faites chez les patientes “ survivantes ” (“ survivors ”) à plus ou moins long terme, avec un ensemble d’autres facteurs tant physique que psychologiques^{220,221,224,213,214,215}

Tableau 2: Analyse comparative bivariée des catégories d'articles avec l'année de publication, le type d'étude, ou le traitement spécifique (douleurs iatrogènes)

Articles (douleurs iatrogènes, N=254)		Catégorie 1 (n=91)	Catégorie 2 (n=146)	Catégorie 3 (n=17)	p*
Année de publication	<1995	36,3%	46,6%	17,6%	0,03
	>1995	63,7%	53,4%	82,3%	
Type d'étude	cohorte	80,2%	73,3%	76,5%	0,51
	cas isolé	4,4%	6,8%	5,9%	
	essai thérapeutique	13,2%	14,4%	5,9%	
	revue	2,2%	5,5%	11,7%	
Traitement spécifique**	traitements médicaux	17,1%	59,8%	64,3%	<0,01
	Radiothérapie	27,6%	15,7%	21,4%	
	Chirurgie	55,3%	24,4%	14,3%	

* test exact de Fisher (compte-tenu de faibles effectifs pour certaines données)

** effectif différent: catégorie 1, n=76; catégorie 2, n=127; catégorie 3, n=14 (les associations de traitements n'ont pas été prises en compte)

Cette analyse bivariée est considérée significative pour un $p < 0,05$.

IV.4. Discussion

Dans les cancers évolutifs, 70 à 90% des patients ont des douleurs significatives. Or une douleur non contrôlée a des répercussions négatives sur les patients et leurs familles. Il est donc primordial que la prise en charge de la douleur soit une priorité pour les équipes soignantes ^{7,216,217}.

Dans la littérature on observe pour le cancer du sein une prise en compte progressive et croissante de la douleur en lien avec les traitements anticancéreux spécifiques, tant pour les douleurs tumorales que pour les douleurs iatrogènes, avec une évolution particulièrement surprenante au cours des 5 dernières années [Tableaux 1 et 2]. Le traitement étiologique de ces douleurs, ici antitumoral, même non curatif est obligatoire quand il est raisonnablement possible. Aux côtés des traitements spécifiques, l'utilisation des traitements dits "non spécifiques" s'avèrent indispensables. Cependant, l'emploi des opioïdes, entrés dans les pratiques, a été montré 10 fois plus cher que de brefs traitements de radiothérapie ²¹⁸, par exemple.

Dans la méthodologie des études considérées, on constate certaines lacunes au niveau de l'évaluation de la douleur. Ainsi l'intensité, la sévérité des douleurs exprimées par le patient, est une donnée fondamentale et complémentaire aux simples données d'"absence" ou de "présence" de douleurs. D'autres paramètres sont également importants, comme la réponse de cette douleur aux traitements antalgiques, la répercussions sur l'activité du patient ainsi que sur son humeur, le stade de la maladie...C'est ce que nous avons appelé la "caractérisation séméiologique" des douleurs, sur laquelle nous avons basé notre classification des articles en "catégorie 1, 2, ou 3". Or nous avons vu qu'une part importante des publications (48,8% de l'ensemble des articles, douleurs tumorales et douleurs iatrogènes confondues), sont classés dans la catégorie 2, c'est à dire avec une caractérisation et une évaluation de la douleur insuffisantes. L'une des difficultés majeures rencontrée dès le début de l'étude de la douleur cancéreuse, est le fait qu'elle soit considérée comme une variable subjective, et donc, a priori non évaluable sur un plan objectif. Par conséquent il fallait avoir recours à des approches approximatives et indirectes, telles la consommation d'antalgiques, ou les

consultations dans des services spécialisés en algologie. Bien sûr de tels paramètres sont très variables et imprécis. Depuis, des échelles d'évaluation de la douleur ont été élaborées et leur utilisation validée. Ces outils doivent permettre une meilleure homogénéité dans les études. De plus, l'évaluation de la douleur est encore compliquée par l'intrication de multiples modalités thérapeutiques qui rend difficile l'évaluation d'un type de traitement par rapport à un autre: chirurgie, traitements antitumoraux médicaux et radiothérapiques, antalgiques non spécifiques, techniques d'analgésie loco-régionale, prise en charge psycho-sociales ⁷.... Depuis ce bilan du début des années '80, une évolution lentement progressive s'est opérée. L'interaction entre la douleur et le moral des patients a été étudiée, et la nécessité d'ajouter aux facteurs physiques, des facteurs psycho-sociaux (tels que la façon de gérer la maladie, les troubles de l'humeur, le rôle social, le soutien familial, la spiritualité...) a été reconnue ²¹⁹.

Devant la volonté d'évaluer le bénéfice symptomatique apporté par des traitements anticancéreux, en particulier la chimiothérapie, à des stades avancés et/ou métastatiques de la maladie où l'on sait que l'objectif thérapeutique est palliatif et non plus curatif, il est apparu la notion de qualité de vie ^{69,220}. Alors que pendant longtemps la réponse thérapeutique n'était évaluée que par la mesure de la réduction du volume tumoral, la survie globale, la survie sans récurrence...dès le début des années 1990 l'évaluation du bénéfice symptomatique et de la qualité de vie sont proposés comme objectifs thérapeutiques. Il est suggéré qu'une amélioration de la qualité de vie peut être évaluée par comparaison directe avec un traitement standard dans des essais randomisés de phase III, ou en comparant l'évaluation de la situation pré- et postthérapeutique. En cas d'amélioration des symptômes, le résultat est alors considéré comme significatif ²²¹. Depuis, les études portant sur la qualité de vie sont nombreuses et diverses. Elles concernent la validation d'échelles de qualité de vie, l'évaluation d'un traitement par rapport à un autre...Elles étudient la qualité de vie à court ^{70,222,223}, à moyen ²¹⁰, ou à long terme ^{213,214}. Certaines études cherchent les liens entre l'amélioration de la qualité de vie et des variables objectives comme la réduction du volume tumoral ²²⁴ ou la survie ²²⁵. Il existe une prédominance de ces études pour les traitements médicaux, mais la qualité de vie est aussi évaluée en chirurgie ^{158,208,226}, et en radiothérapie ^{48, 209,227} ...

Dans ces études, on tient compte soit des douleurs tumorales, soit des douleurs iatrogènes. Néanmoins, certaines publications ne caractérisent pas la douleur sur un plan sémiologique, et il est impossible de savoir si la douleur étudiée comme variable dans l'évaluation de la qualité de vie est d'origine tumorale ou iatrogène...L'évaluation de la douleur dans un contexte plus vaste de qualité de vie est intéressante et plus juste de par son appréciation globale. Il reste cependant primordial d'évaluer chaque variable (dont la douleur) de façon la plus pertinente possible. En effet la diversité des échelles utilisées, des situations cliniques et des protocoles thérapeutiques évalués, rend difficile l'interprétation et l'extrapolation des résultats.

De façon globale, il ressort de cette étude bibliographique, la nécessité d'établir des projets de recherche clinique centrés sur l'étude de la douleur (et des autres symptômes) en cancérologie, compte-tenu de la rareté actuelle d'études contrôlées et devant une rigueur souvent insuffisante dans les méthodes de travail. En France, de tels travaux s'inscrivent dans la continuité d'un original et vaste projet qu'est le développement des Standards, Options et Recommandations (SOR). La méthodologie des SOR s'appuie sur la prise en compte et l'évaluation des preuves scientifiques les plus récentes par des groupes d'experts dirigés par un comité de pilotage. Le processus de développement des SOR repose sur trois types d'analyse: la recherche bibliographique et la revue de la littérature, l'évaluation de la validité des données retenues selon une échelle de valeur précise par rapport à la nature des questions posées, l'analyse des bénéfices et des inconvénients de chaque méthode proposée, sur un mode comparatif. Ces études nécessitent une grande collaboration entre les équipes oncologiques et algologiques autour de la réflexion, de la discussion et de l'organisation de la prise de décision.

La sensibilisation des professionnels de santé à la prise en charge de la douleur, renforcée par l'étude de la douleur au niveau scientifique, a suscité ces dernières années l'engouement des instances politiques pour la question (décrets et circulaires)^{228,229}. Un premier programme d'actions a été initié par le ministère de la santé dès 1998, afin d'améliorer la prise en compte et le soulagement de la douleur. Ce programme qui s'inscrit dans la politique d'amélioration de la qualité des soins dispensés aux malades s'est articulé autour de 3 axes : la prise en compte de la demande du patient ; le

développement de la lutte contre la douleur dans les structures de santé et les réseaux de soins ; l'information et la formation des professionnels de santé notamment pour mieux évaluer et traiter la douleur. En 2001, le ministère de la santé a confié à la Société Française de Santé Publique (SFSP) l'évaluation de ce programme triennal (1998-2000) de la lutte contre la douleur. Cette évaluation qualitative montre que l'objectif d'instaurer « une culture de lutte contre la douleur » a été en partie atteint : une prise de conscience a été engagée et une dynamique s'est créée, des changements notables sont intervenus dans la prise en charge thérapeutique notamment au niveau des médecins et des initiatives locales liées le plus souvent à des soignants très motivés ont pu être légitimées. De nombreuses actions ont ainsi été mises en place tant auprès des usagers que des professionnels de santé, renforcées, pour certaines, par des mesures réglementaires. Un nouveau plan de lutte contre la douleur quadriennal (2002-2005) a commencé, avec notamment pour objectif de poursuivre l'amélioration de la prise en charge de la douleur, en particulier les douleurs chroniques rebelles, dont les douleurs cancéreuses.

Cette prise en compte de la douleur aux différents niveaux, clinique, scientifique, et politique, est prometteuse pour les années à venir.

Cette étude de la littérature a ses limites. Premièrement, la recherche bibliographique initiale se limite à une seule banque de données, Medline, sans avoir été complétée par d'autres banques. Une recherche complémentaire avait été tentée avec Embase mais la sélection n'était pas pertinente et le nombre d'articles redondants était important. La recherche bibliographique très vaste au départ, et qui se devait d'être la plus exhaustive possible, était un défi à relever pour avoir une idée globale de la question. La méthodologie employée a permis une analyse complète pour l'ensemble des articles, sans restriction selon l'année de publication, le type d'étude, le type de traitement.... Alors que la diversité des articles peut être un facteur limitant avec l'impossibilité de faire une méta-analyse et d'approfondir le sujet, cette diversité semble ici être la richesse de ce travail. En effet, cette interrelation "douleur-traitements spécifiques" a été étudiée sous de multiples facettes: de l'efficacité de telles techniques ou tels traitements spécifiques systémiques, locaux-régionaux, ou locaux, aux problèmes d'évaluation, en

tenant compte de la psycho-oncologie, des répercussions fonctionnelles et professionnelles des douleurs iatrogènes chez les patientes “ survivantes ” (survivors),...

D’avoir étudié tous les types de traitements spécifiques était une difficulté volontairement prise en compte, mais qui donne l’originalité à ce travail. En effet la notion de pluridisciplinarité est fondamentale en oncologie, du début de la prise en charge de la maladie à la phase palliative. Il est donc nécessaire que toute décision soit prise après concertation pluridisciplinaire. L’intrication et l’interdépendance des différents traitements spécifiques à notre disposition dans la prise en charge de la douleur en oncologie a ainsi été mise en valeur.

V. CONCLUSION

L'étude de la douleur dans la littérature ces dernières années est réelle et prometteuse. La place des traitements anticancéreux dans la prise en charge symptomatique, et plus précisément de la douleur, au cours de l'évolution aux multiples présentations cliniques du cancer du sein, est indiscutable, tant pour la radiothérapie, que la chirurgie, et aussi les traitements médicaux.

Certes, des progrès peuvent être faits. Les difficultés rencontrées dans ces études sont la nécessité et l'obligation de prendre en compte la diversité des patientes et des situations cliniques, la multitude des paramètres psycho-sociaux, l'association à des traitements non spécifiques (opioïdes, biphosphonates...) nécessitant eux-mêmes des études approfondies... Pour relever ce défi et intégrer tous ces paramètres, la participation à l'élaboration d'études construites selon une méthodologie rigoureuse avec des évaluations précises s'impose. En effet, de nombreuses questions restent ouvertes quant à la place des différents traitements spécifiques les uns par rapport aux autres, et selon la situation clinique. La connaissance des répercussions des douleurs iatrogènes pouvant être engendrées par ces traitements, est également importante, car un élément fondamental pour la prise de décision.

Cette revue de la littérature a permis un état des lieux de la prise en compte des douleurs tumorales et des douleurs iatrogènes en lien avec les traitements spécifiques du cancer du sein. Très vaste et très globale elle permet d'avoir une vue d'ensemble de cette question, tant quantitative (nombre d'articles retenus) que qualitative (caractéristiques de ces articles). Elle ne constitue qu'un point de départ, une base sur laquelle fonder des études plus approfondies pour répondre à des questions précises quant à la stratégie décisionnelle concernant les divers traitements spécifiques (place de la radiothérapie métabolique par rapport à la radiothérapie standard, indications chirurgicales, optimisation des traitements médicaux...) et pouvant être étendues à d'autres pathologies cancéreuses. L'objectif à atteindre est d'établir des schémas thérapeutiques qui tiennent compte de concertations pluridisciplinaires consensuelles regroupant oncologues médicaux, radiothérapeutes, chirurgiens, médecins spécialistes en algologie. Ces schémas pourront servir de référence et de recommandations, même si, ultimement, la prise de

décision ne peut être faite qu'au cas par cas, tenant compte de l'individualité de chaque patient et de son histoire.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ JANJAN NA. Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. *Cancer* 1997;80:1628-1645
- ² FOLEY KM. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica J.J., Ventafridda V. (eds.), *Advances in Pain Research and Therapy* (vol.2). New York, Raven Press, 1979:pp.59-75
- ³ GREENWALD HP, BONICA JJ, BERGNER M. The prevalence of pain in four cancers. *Cancer* 1987;60:2563-2569
- ⁴ DAUT RL, CLEELAND CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-1918
- ⁵ CARACENI A, FOLEY KM. La douleur du cancer et les syndromes douloureux du cancer. In *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*/ éd. par BRASSEUR L, CHAUVIN M, GUILBAUD G. Paris:Maloine, 1997.-p.567-587.-
- ⁶ ASHBURN M.A., LIPMAN A.G., Management of pain in the cancer patient. *Anesth.Analg.*, 1993, 76:402-416
- ⁷ PORTENOY RK. Cancer Pain: Pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-1031
- ⁸ PICHARD-LEANDRI E. Evaluation de la douleur du malade cancéreux. In *Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*/ éd. par BRASSEUR L, CHAUVIN M, GUILBAUD G. Paris:Maloine, 1997.-p.589.-
- ⁹ DE VITA VT, Progress in cancer management. Keynote address. *Cancer* 1983;51:947-951
- ¹⁰ SLEVIN ML, PLANT H, LYNCH D, et al. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer* 1988;57:109-112

-
- ¹¹ KRAKOWSKI I, CONROY T, BEY P. Place des traitements anticancéreux dans la prise en charge de la douleur cancéreuse: chirurgie, radiothérapie et traitements médicaux spécifiques. In Douleurs, Bases Fondamentales, Pharmacologie, Douleurs aiguës, Douleurs chroniques,Thérapeutiques/ éd. par BRASSEUR L, CHAUVIN M, GUILBAUD G. Paris:Maloine,1997.-p.597-627.-
- ¹² LEONE BA, ROMERO A, RABENOVICH H, et al. Stage IV breast cancer: Clinical course and survival of patients with osseous versus extraosseous metastases at initial diagnosis. *Am J Clin Oncol* 1988;11:618-622
- ¹³ SHERRY MM, GRECO FA, JOHNSON DH, et al. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. *Am J Med* 1986;81:381
- ¹⁴ PEREZ JE, MACHIAVELLI M, LEONE BA, et al. Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. A GOCS study. *Am J Clin Oncol* 1990;13:294-298
- ¹⁵ TOMA S, VENTURINO A, SOGNO G, et al. Metastatic bone tumors. Non-surgical treatment. Outcome and survival. *Clin Orthop* 1993;295:246-251
- ¹⁶ HOFFMANN R, MELCHER I, WICHELHAUS A, et al. Surgical treatment of bone metastases in breast cancer. *Anticancer Res* 1998;18:2243-2250
- ¹⁷ O'DONOGHUE DS, HOWELL A, WALLS J. Orthopaedic management of structurally significant bone disease in breast cancer metastases. *J Bone Joint Surg (Br)* 1997 ;79B :98
- ¹⁸ WEDIN R, BAUER HCF, RUTQVIST LE. Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases A population-based study of 641 patients. *Cancer* 2001 ;92 :257-262
- ¹⁹ The management of metastatic bone disease in the United-Kingdom. The breast specialty group of the british association of surgical oncology. *Eur J Surg Oncol* 1999 ;25 :3-23
- ²⁰ MATTER M, DUSMET M, CHEVALLEY F. The place of surgery in the treatment of advanced localized, recurrent and metastatic breast cancer. *Rev Med Suisse Romande* 2000;120:485-490
- ²¹ ZOETMULDER FAN, van DONGEN JA. Chest wall resection in the treatment of local recurrence of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:127-132

-
- ²² HENDERSON MA, BURT JD, JENNER D, et al. Radical surgery with omental flap for uncontrolled locally recurrent breast cancer. *ANZ J Surg* 2001; 71:675-679
- ²³ WARZELHAN J, STOELBEN E, IMDAHL A, et al. Results in surgery for primary and metastatic chest wall tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:584-588
- ²⁴ LEVITT S. The role of radiation therapy as an adjuvant in the treatment of breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1986;12:843-844
- ²⁵ JANJAN NA, WEISSMAN DE. Primary Cancer Treatment: Antineoplastic. In *Principles and Practice of Supportive Oncology/ éd. par BERGER AM, PORTENOY RK, WEISSMAN DE*. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven, 1997.-p.43-59.-
- ²⁶ HAYBITTLE JL, BRINKLEY D, HOUGHTON J, et al. Postoperative radiotherapy and late mortality: evidence from the Cancer research Campaign trial for early breast cancer. *Br Med J* 1989;298:1611-1614.
- ²⁷ OLSEN NK, PFEIFFER P, MONDRUP K, et al. Radiation induced brachial plexus neuropathy in breast cancer patients. *Acta Oncol* 1990;29:885-890
- ²⁸ BEY P, GABORIAUD G, PFEIFFER D, et al. Standards, options et recommandations pour une bonne pratique en radiothérapie externe et en curiethérapie en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*, 1995;82:811-822
- ²⁹ RUTQVIST LE, CEDERMARK B, GLAS U, et al. Radiotherapy, chemotherapy and tamoxifen as adjuncts to surgery in early breast cancer: a summary of three randomized trials. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1989;16:629-639
- ³⁰ STEWARD HJ, PRESCOTT RJ, FORREST PA. Conservation therapy of breast cancer. *Lancet* 1989;2:168-169
- ³¹ OVERGAARD M, JUUL CHRISTENSEN J, JOHANSEN H, et al. Postmastectomy irradiation in high-risk breast cancer patients. Present-status of the Danish Breast Cancer Cooperative Group trials. *Acta Oncologica* 1988;27:707-714
- ³² EDGAR BJ et al. Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:915-921
- ³³ ARCANGELI G, MICHELI A, ARCANGELI G, et al. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology, and radiation on the pain relief. *Radiother Oncol* 1989;14:95-101

-
- ³⁴ KANTOR G, SIMON JM. Traitement des métastases osseuses. Bull Cancer Radioth 1996;83:275-276
- ³⁵ PRICE P, HOSKIN PJ, EASTON D. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol 1986;6:247
- ³⁶ HOSKIN PJ, PRICE P, EASTON D, et al. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. Radiother Oncol 1992;23:74-78
- ³⁷ RASMUSSEN B, VEJBORG I, JENSEN AB, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: A randomized study with one year follow-up. Radioth Oncol 1995;34:179-184
- ³⁸ NIEWALD M, TKOCZ HJ, ABEL U, et al. Rapid course radiation therapy vs more standard treatment: A randomized trial for bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:1085-1089
- ³⁹ GAZE MN, KELLY CG, KERR GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: A randomized trial of two fractionation schedules. Radiother Oncol 1997;45:109-116
- ⁴⁰ NIELSEN OS, BENTZEN SM, SANDBERG E, et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. Radiother Oncol 1998;47:233-240
- ⁴¹ Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of follow-up. Radiother Oncol 1999;52:111-121
- ⁴² The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: A global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol 1999;52:101-109
- ⁴³ FORD HT, YARNOLD JR. Radiation therapy- Pain relief and recalcification. In Bone metastasis monitoring and treatment/ éd. par STOLL BA, PARBHOO S. New-York: Raven Press,1983.-p343-354.-
- ⁴⁴ BATES T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:217-221

-
- ⁴⁵ McQUAY HJ, CARROLL D, MOORE RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systemic review. *Clin Oncol* 1997;9:150-154
- ⁴⁶ NIELSEN OS, MUNRO AJ, TANNOCK IF. Bone metastases-pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;9:509-524
- ⁴⁷ KUBAN DA, SCHELLHAMMER PF, EL-MAHDI AM. Hemibody irradiation in advanced prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991;18:131-137
- ⁴⁸ SALAZAR OM, SANDHU T, DA MOTTA NW, et al. Fractionated half-body irradiation for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:765-75
- ⁴⁹ POULTER CA, COSMATOS D, RUBIN P, et al. A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:207-215
- ⁵⁰ KOLESNIKOV-GAUTHIER H, CARPENTIER P, DEPREUX P, et al. Evaluation of toxicity and efficacy of ¹⁸⁶Re-hydroxyethylidene diphosphonate in patients with painful bone metastases of prostate and breast cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1689-1694.
- ⁵¹ KUCUK NO, IBIS E, ARAS G, et al. Palliative effect of Re-186 HEDP in various cancer patients with bone metastases. *Ann Nucl Med* 2000;14:239-245
- ⁵² RESCHE I, CHATAL JF, PECKING A, et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33:1583-1591
- ⁵³ GIAMMARILE F, MOGNETTI T, BLONDET C, et al. Bone pain palliation with ⁸⁵Sr therapy. *J Nucl Med* 1999;40:585-590
- ⁵⁴ ROBINSON RG, PRESTON DF, SCHIEFELBEIN M, et al. Strontium-89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995; 274:420-424
- ⁵⁵ SCIUTO R, FESTA A, PASQUALONI R, et al. Metastatic bone pain palliation with ⁸⁹Sr and ¹⁸⁶Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66(2):101-109

-
- ⁵⁶ HOEGLER D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997;21:129-183
- ⁵⁷ BERNA L, CARRIO I, ALONSO C, et al. Bone pain palliation with Strontium-89 in breast cancer patients with bone metastases and refractory bone pain. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1101-04.
- ⁵⁸ PIZZOCCARO C, PANAROTTO MB, De AGOSTINI A, et al. Experience with 89-Strontium treatment of painful osseous metastases from breast cancer. *Tumori* 1997;83:558-59
- ⁵⁹ BAZIOTIS N, YAKOUMAKIS E, ZISSIMOPOULOS A, et al. Strontium-89-chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 1998;55:377-81
- ⁶⁰ HAN SH, ZONNENBERG BA, De KLERK JMH, et al. 186 Re-Etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med* 1999;40:639-42
- ⁶¹ KINSELLA TJ. The role of radiation therapy alone and combined with infusion of chemotherapy for treating liver metastases. *Sem Oncol* 1983;10:215-222
- ⁶² MATSUDA T, KIKUCHI M, TANAKA Y. Clinical research into hyperthermia treatment of cancer using a 430 MHz microwave heating system with a lens applicator. *Int J Hyperthermia* 1991;7:425-440
- ⁶³ SEEGENSCHMIEDT MH, KLAUTKE G, WALTHER E. Water-filtered infrared-A-hyperthermia combined with radiotherapy in advanced and recurrent tumors. Initial results of a multicenter phase I-II study. *Strahlenther Onkol* 1996;172:475-484
- ⁶⁴ WYSS P, SCHWARZ V, DOBLER-GIRDZIUNAITE D, et al. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer. *Int J Cancer* 2001 ;93:720-724
- ⁶⁵ MANG TS, ALLISON R, HEWSON G, et al. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1998;4:378-384
- ⁶⁶ Opération "standards, options et recommandations"(I). *Bull Cancer* 1995;82:747-889
- ⁶⁷ Opération "standards, options et recommandations"(II). *Bull Cancer* 1995;82,Suppl 4:245s-315s

-
- ⁶⁸ BAUM M, PRIESTMAN T, WEST R, et al. A comparison of subjective response in a trial comparing endocrine versus cytotoxic treatment in advanced carcinoma of the breast. In Proceedings of the second EORTC Breast Cancer Working Conference. Oxford: Pergamon Press, 1980.-p.223-226.-
- ⁶⁹ COATES A, GEBSKI V, BISHOP J, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer: a comparison of intermittent and continuous treatment strategies.N Engl J Med 1987;317:1490-1495
- ⁷⁰ RAMIREZ AJ, TOWLSON KE, LEANING MS, et al. Do patients with advanced breast cancer benefit from chemotherapy? Br J Cancer 1998;78:1488-1494
- ⁷¹ McDONALD N. Principles governing the use of cancer chemotherapy in palliative medicine. In Oxford Textbook of Palliative Medicine/ éd. par DOYLE D, HANKS GW, McDONALD N. Oxford:Oxford University Press, 1993.-p105-117.-
- ⁷² ELKORDY M, CRUMP M, VREDENBURGH JJ, et al. A phase I trial of recombinant human interleukin-1 beta (OCT-43) following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997;19:315-322.
- ⁷³ ADKINS JC, SPENCER CM. Edrecolomab (monoclonal antibody 17-1A). Drugs 1998;56:619-626
- ⁷⁴ COLLIN E, POULIN P, PIQUARD-GAUVAIN A, et al. Is disease progression the major factor in morphine tolerance in cancer pain treatment? Pain 1993;55:319-26
- ⁷⁵ McDONALD N. The role of medical and surgical oncology in the management of cancer pain. In Advances in Pain Research and Therapy, vol16/ New York: Raven Press, 1990.-p27-39.-
- ⁷⁶ JOHNSON WJ. Methotrexate inhibits macrophage activation as well as vascular and cellular inflammatory events in rat in adjuvant- induced arthritis. J Rheumato 1988;15:745-49
- ⁷⁷ HANKS GW. The pharmacological treatment of bone pain. Cancer Surveys 1988;7:87-101
- ⁷⁸ CLEELAND C.S., GONIN R., HATFIELD A.K., PANDYA K.J. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer.N.Engl.J.Med., 1994;330:592-596

-
- ⁷⁹ BANNING A, SJOGREN P, HENRIKSEN H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;45:45-48
- ⁸⁰ TWYXCROSS RG, FAIRFIELD S. Pain in far-advanced cancer. *Pain* 1982;14:303-310
- ⁸¹ CONROY T, MALISSARD L, DARTOIS D, et al. Histoire naturelle et évolution des métastases osseuses. A propos de 429 observations. *Bull Cancer* 1988;75:845-857
- ⁸² HORTOBAGYI GN. Bone metastases in breast cancer patients. *Semin Oncol* 1991;18:11-15
- ⁸³ WAGNER G. Frequency of pain in patients with cancer. *Recent Results Cancer Res* 1984;89:64-71
- ⁸⁴ HEALEY J. The mechanism and treatment of bone pain. In: *Management of cancer-related pain/ éd. par ARBIT E.* New York, Futura, 1993:515-526
- ⁸⁵ KELLGREN JG. On distribution of pain arising from deep somatic structures with charts of segmental pain areas. *Clin. Sci.* 1939;4:35-46
- ⁸⁶ CONSTANS JP, DE VITIS E, DONZELLI R. Spinal metastases with neurological manifestations: review of 600 cases. *J Neurosurg* 1983;59:111-118
- ⁸⁷ POSNER JB. Back pain and epidural spinal cord compression. *Med Clin North Am* 1987;71:185-206
- ⁸⁸ DERAMOND H, DEPRESTER C, TOUSSAINT P. Vertébroplastie et radiologie interventionnelle percutanée dans les métastases osseuses: techniques, indications et contre-indications. *Bull Cancer Radiother* 1996;83:277-282
- ⁸⁹ KAEMMERLEN P, THIESSE P, BOUVARD H, et al. Vertébroplastie percutanée dans le traitement des métastases. Techniques et résultats. *J Radiol* 1989;70:557-562
- ⁹⁰ WEILL A, CHIRAS J, SIMON JM, et al. Spinal metastasis: Indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996;199:241-247
- ⁹¹ GANGI A, KASTLER B, KLINKERT A, et al. Injection of alcohol into bone metastases under CT guidance. *J Computer Assisted Tomography* 1994;18:932-935
- ⁹² GANGI A, KASTLER BA, DIETEMAN JL. Percutaneous vertebroplasty guided by a combination of CT and fluoroscopy. *Am J Neuroradiol* 1994;15:83-86

-
- ⁹³ SIEGAL T. Vertebral body resection of epidural compression by malignant tumors. Result of forty-seven consecutive operative procedures. J Bone Joint Surg 1985;67:375-382
- ⁹⁴ BOOGERD W. Central nervous system metastasis in breast cancer. Radioth Oncol 1996;40:5-22
- ⁹⁵ COLEMAN RE, RUBENS RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987;55:61-66
- ⁹⁶ CONSTANS JP, DE VITIS E, DONZELLI R. Spinal metastases with neurological manifestations: review of 600 cases. J Neurosurg 1983;59:111-118
- ⁹⁷ BARCENA A, LOBATO RD, RIVAS JJ, et al. Spinal metastatic disease: analysis of factors determining functional prognosis and choice of treatment. Neurosurgery 1984;15:820-827
- ⁹⁸ HACKING HG, VAN AH, LANKHORST G. Factors related to the outcome of inpatients with neoplastic epidural spinal cord compression. Paraplegia 1993;31:367-374
- ⁹⁹ BOOGERD W, VAN DER SANDE JJ. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. Cancer Treat Rev 1993; 19:129-150
- ¹⁰⁰ PORTENOY RK. Evaluation of back pain caused by epidural neoplasm. J Back Musculoskel Rehabil 1993;3:44-52
- ¹⁰¹ VENTAFRIDDA V, CARACENI A, MARTINI C, et al. On the significance of Lhermitte's sign in oncology. J Neurooncol 1991;10:133-137
- ¹⁰² VITAL JM. Chirurgie des métastases osseuses. Techniques et indications. Bull Cancer Radioth 1996;83:283-289
- ¹⁰³ LEVIOV M, DALE J, STEIN M, et al. The management of metastatic spinal cord compression: A radiotherapeutic success ceiling. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:231-234
- ¹⁰⁴ MARANZANO E, LATINI P, CHECCAGLINI F, et al. Radiation therapy in metastatic spinal cord compression: A prospective analysis of 105 consecutive patients. Cancer 1991;67:1311-1317

-
- ¹⁰⁵ MARANZANO E, LATINI P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;35:959-967
- ¹⁰⁶ HILL ME, RICHARDS MA, GREGORY WM, et al. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer* 1993;68:969-973
- ¹⁰⁷ FINDLAY GFG. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984;47:761
- ¹⁰⁸ COBB CA, LEAVENS ME, ECKLES N. Indications for nonoperative treatment of spinal cord compression due to breast cancer. *J Neurosurg* 1977;47:653-658
- ¹⁰⁹ MILROSS CG, DAVIES MA, FISHER R, et al. The efficacy of treatment for malignant epidural spinal cord compression. *Australas Radiol* 1997;41:137-142
- ¹¹⁰ SOLBERG A, BREMNES RM. Metastatic spinal cord compression: diagnostic delay, treatment, and outcome. *Anticancer Res* 1999;19:677-684
- ¹¹¹ CHEN LH, CHEN WJ, NIU CC, et al. Anterior reconstructive spinal surgery with Zielke instrumentation for metastatic malignancies of the spine. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:27-31
- ¹¹² HOSONO N, YONENOBU K, FUJI T, et al. Vertebral body replacement with a ceramic prosthesis for metastatic spinal tumors. *Spine* 1995;20:2454-2462
- ¹¹³ STRANJALIS G, JAMJOOM A, TORRENS M. Epidural lipomatosis in steroid-treated patients. *Spine* 1992;17:1268
- ¹¹⁴ GALASKO CSB. The role of the orthopedic surgeon in the treatment of bone pain. *Cancer Surveys* 1988;7:103-125
- ¹¹⁵ BATES T, YARNOLD JR, BLITZER P. Bone metastasis consensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:215-216
- ¹¹⁶ FIDLER M. Incidence of fractures through metastases in long bone. *Arch Orhtop Scand* 1981;52: 623-627
- ¹¹⁷ KOMIYA S, INOUE A. Cementation in the treatment of giant cell tumor of bone. *Arch Ortop Trauma Surg* 1993;112:51-55
- ¹¹⁸ MARCOVE RC. A 17-year review of cryosurgery in the teatment of bone tumors. *Clin Orthop* 1982;163:231

-
- ¹¹⁹ GREENBERG HS, DECK MDF, VIKRAM B. Metastasis to the base of the skull: Clinical findings in 43 patients. *Neurology* 1981;31:530-537
- ¹²⁰ ROUTH A, KHANSUR T, HICHMANN BT, et al. Management of brain metastases: past, present and future. *South Med J* 1994;87:1218
- ¹²¹ O'NEILL BP, RUCHNER JC, COTLEY RJ, et al. Brain metastatic lesions. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1062
- ¹²² SAWAYA R, LIGON BL, BINDAL RK. Management of metastatic brain tumors. *Annals of Surg Oncol* 1994;1:169
- ¹²³ DOBROWSKY W. Treatment of choroidal metastases. *Br J Radiol* 1988;61:140-142
- ¹²⁴ REDDY S, SAXENA VS, HENDRICKSON F, et al. Malignant metastatic disease of the eye: management of an uncommon complication. *Cancer* 1981;47:810-812
- ¹²⁵ KORI SH, FOLEY KM, POSNER JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer 100 cancer. *Neurology* 1981;31:45-50
- ¹²⁶ QAYYUM A, MACVICAR AD, PADHANI, et al. Symptomatic brachial plexopathy following treatment for breast cancer: utility of MR imaging with surface-coil techniques. *Radiology* 2000;214:837-842
- ¹²⁷ RAPPAPORT S, STACY C, FOLEY KM. Median nerve somato-sensory-evoked potentials are useful in the diagnosis of metastases to the brachial plexus and adjacent spinal roots and epidural space. *Ann Neuro* 1983;14:143
- ¹²⁸ SALNER AL, BOTNICK L, HERTZOG AG, et al. Reversible transient plexopathy following primary radiation therapy for breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1981;65:797-801
- ¹²⁹ GERARD JM, FRANCK N, MOUSSA Z, et al. Acute ischemic brachial plexus neuropathy following radiation therapy. *Neurology* 1989;39:450-451
- ¹³⁰ LEDERMAN RJ, WILBOURN AJ. Brachial plexopathy: Recurrent cancer or radiation? *Neurology* 1984;34:1331-1335
- ¹³¹ AMPIL FL. Radiotherapy for carcinomatous brachial plexopathy. *Cancer* 1985;56:2185-2188
- ¹³² ROOS DE, O'BRIEN P, SMITH J, et al. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:975-981

-
- ¹³³ RUSTHOVEN JJ, AHLGREN P, ELHAKIM T, et al. Varicella-Zoster infection in adult cancer patients. A population study. *Arch Intern Med* 1988;148:1561-1566
- ¹³⁴ SIEGAL T, LOSSOS A, PFEFFER MR. Leptomeningeal metastases. Analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994;44:1463-1469
- ¹³⁵ KAPLAN JG, DESOUZA TG, FARKASH A. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol* 1990;9:225-229
- ¹³⁶ JAECKLE KA, PHUPHANICH S, BENT MJ, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001;84:157-163
- ¹³⁷ NAKAGAWA H, YAMADA M, MAEDA N, et al. Clinical trial of 5-fluoro-2'-deoxyuridine for treatment of meningeal dissemination of malignant tumors. *J Neurooncol* 1999;45:175-183
- ¹³⁸ HOE AL, ROYLE GT, TAYLOR I. Breast liver metastases. Incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84:714-716
- ¹³⁹ EBLE MJ, GADEMANN G, WANNENMACHER M. The value of radiotherapy for liver metastases. *Strahlenther Onkol* 1993;169:459-468
- ¹⁴⁰ LEIBEL SA, PAJAK TF, MASSULLO V, et al. A comparison of misonidazole sensitized radiation therapy to radiation therapy alone for the palliation of hepatic metastases: results of a Radiation Therapy Oncology Group randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1057-1064
- ¹⁴¹ ZIMMERMAN T, PADBERG W, KELM C. Locoregional chemotherapy in the treatment of liver metastasis of breast carcinoma. *Zentralbl Chir* 1992;117:226-230
- ¹⁴² TAAL BG, PETERSE H, BOOT H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2214-2221
- ¹⁴³ TAAL BG, Den HARTOG JAGER FC, STEINMETZ R, et al. The spectrum of gastrointestinal metastases of breast carcinoma II. The colon and rectum. *Gastrointest Endosc* 1992;38:136-141

-
- ¹⁴⁴ KOPELSON G, MUNZENRIDER JE, KELLEY RM, et al. Radiation therapy for ureteral metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1981;47:1976-1979
- ¹⁴⁵ VAETH JM, CLARK JC, GREEN JP, et al. Radiotherapeutic management of locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1972;30:107
- ¹⁴⁶ MAGNO L, BIGNARDI M, MICHELETTI E, et al. Analysis of pronostic factors in patients with isolated chest wall recurrence of breast cancer. *Cancer* 1987;60:240-244
- ¹⁴⁷ SYKES HF, SIM DA, WONG CJ, et al. Local-regional recurrence of breast cancer after mastectomy and adriamycin-based adjuvant chemotherapy: evaluation of the role of postoperative radiotherapy. *INT J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:641-647
- ¹⁴⁸ SOLIN LJ. The treatment of loco-regional recurrence of carcinoma of the breast after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:473-475
- ¹⁴⁹ AIGNER KR, Intra-arterial infusion: overview and novel approaches. *Semin Surg Oncol* 1998;14:248-253
- ¹⁵⁰ Agency of Health Care Policy and Research: Acute Pain Management Panel. Acute Pain Management: operative or medical procedures and trauma. Washington,DC:U.S.Dept.Health and Human Services,1992 Clinical Practice Guideline
- ¹⁵¹ GRANEK I, ASHIKARI R, FOLEY KM. Postmastectomie pain syndrom: clinical and anatomic correlates. *Proccedings American Society of Clinical Oncol* 1983;3: abstract 122
- ¹⁵² CARPENTER JS, ANDRYKOWSKI MA, SLOAN P, et al. Postmastectomy/postlumpectomy pain in breast cancer survivors. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1285-1292
- ¹⁵³ CARPENTER JS, SLOAN P, ANDRYKOWSKI MA, et al. Risk factors for pain after mastectomy/lumpectomy. *Cancer Pract* 1999;7:66-70
- ¹⁵⁴ VECHT CJ, VAN DE BRAND HJ, WAJER OJ. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. *Pain* 1989;38:171-176
- ¹⁵⁵ WATSON CPN, EVANS RJ, WATT VR. The post-mastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain* 1989;38:177-186
- ¹⁵⁶ HACK TF, COHEN L, KATZ J, et al. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:143-149

-
- ¹⁵⁷ SCHRENK P, RIEGER R, SHAMIYEH A, et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-614
- ¹⁵⁸ VERVERS JM, ROUMEN RM, VINGERHOETS AJ, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:991-999
- ¹⁵⁹ MOSKOWITZ AH, ANDERSON BO, YEUNG RS, et al. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg* 2001;181:434-439
- ¹⁶⁰ STEVENS PE, DIBBLE SL, MIAKOWSKI C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. *Pain* 1995;61:61-68
- ¹⁶¹ KARYDAS I, FENTIMAN IS, HABIB F, et al. Sensory changes after treatment of operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8:55-59
- ¹⁶² KRONER K, KREBS B, SKOV J, et al. Immediate and long-term phantom breast syndrome after mastectomy: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-mastectomy breast pain. *Pain* 1989;36:327-334
- ¹⁶³ KRONER K, KNUDSEN UB, LUNDBY L, et al. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clin J Pain* 1992;8:346-350
- ¹⁶⁴ MAUNSELL E, BRISSON J, DESCHENES L. Arm problems and psychological distress after surgery of breast cancer. *Can J Surg* 1993;36:315-320
- ¹⁶⁵ VELANOVICH V, SZYMANSKI W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 1999;177:184-188
- ¹⁶⁶ SOFFER EE, MITROS F, DOORNBOS JF, et al. Morphology and pathology of radiation-induced esophagitis. Double-blind study of naproxen vs placebo for prevention of radiation injury. *Dig Dis Sci* 1994;39:655-660
- ¹⁶⁷ PRADAT PF, POISSON M, DELATTRE JY. Neuropathies radiques. Données expérimentales et cliniques. *Rev Neurol* 1994;150:664-677
- ¹⁶⁸ FULTON DS. Brachial plexopathy in patients with breast cancer. *Dev Oncol* 1987;51:249-257

-
- ¹⁶⁹ SALNER AL, BOTNICK L, HERTZOG AG, et al. Reversible transient plexopathy following primary radiation therapy for breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1981;65:797-801
- ¹⁷⁰ DeKLERK JM, VanHetSCHIP AD, ZONNENBERG BA, et al. Phase 1 study of rhenium-186-HEDP in patients with bone metastases originating from breast cancer. *J Nucl Med* 1996;37:244-249
- ¹⁷¹ ROBINSON RG. Strontium 89: Precursor targeted therapy for relief of blastic metastatic disease. *Cancer (suppl)* 1993;72:3433-3435
- ¹⁷² KILLER HE, HESS K. Natural history of radiation-induced brachial plexopathy compared with surgically treated patients. *J Neurol* 1990;237:247-250
- ¹⁷³ KORI SH, FOLEY KM, POSNER JB, et al. Brachial plexus lesions in patients with cancer 100 cases. *Neurology* 1981;31:45-50
- ¹⁷⁴ MONDRUP K, OLSEN NK, PFIFFER P, et al. Clinical and electrodiagnostic findings in breast cancer patients with radiation-induced brachial plexus neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1990;81:153-158
- ¹⁷⁵ Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. (PRITCHARD J, ANAND P, BROOME J, et al. *Radiother Oncol* 2001;58:279-286
- ¹⁷⁶ ZEIDMAN SM, ROSSITCH EJ, NASHOLD BS Jr. Dorsal root entry zone lesions in the treatment of pain related to radiation-induced brachial plexopathy. *J Spinal Disord* 1993;6:44-47
- ¹⁷⁷ RUBIN DI, SCHOMBERG PJ, SHEPHERD RF, et al. Arteritis and brachial plexus neuropathy as delayed complications of radiation therapy. *Mayo Clin Proc* 2001;76:849-852
- ¹⁷⁸ MOLLOY HS, SEIPP CA, DUFFEY P. Administration of cancer treatments: practical guide for physicians and oncology nurses. In DE VITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 3rd ed. Philadelphia: JB LIPPINCOTT, 1989;2369-2402
- ¹⁷⁹ MROZEC-ORLOWSKI M, CHRISITE J, FLAMME C, et al. Pain associated peripheral infusion of carmustine. *Oncol Nurses Forum* 1991;18:942

-
- ¹⁸⁰ SCHNEIDER SM, DISTELHORST CW. Chemotherapy-induced emergencies. *Semin Oncol* 1989;16:572-578
- ¹⁸¹ CURRAN CF, LUCE JK, PAGE JA. Doxorubicin-associated flare reactions. *Oncol Nurses Forum* 1990;17:387-389
- ¹⁸² ISAMBERT N, CORREIA M, CERCUEIL JP, et al. Hepatic arterial infusion of cisplatin diluted in hypotonic 25g/l glucose solution administered in balloon-occluded hepatic artery: experimental rationale and clinical pilot study. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:183-188
- ¹⁸³ MARTINONI A, CIPOLLA CM, CIVELLI M, et al. Intrapericardial treatment of neoplastic pericardial effusions. *Herz* 2000;25:787-793
- ¹⁸⁴ MAHOOD DJ, DOSE AM, LOPRINZI CL, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449-452
- ¹⁸⁵ FERRETTI GA, RAYBOULD TP, BROWN AT, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:331-338
- ¹⁸⁶ PFIFFER P, MADSEN EL, HANSEN O, et al. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. A randomized, double-blind cross-over study. *Acta Oncol* 1990;29:171-173
- ¹⁸⁷ McDONALD DR. Neurological complications of chemotherapy. *Neurol Clin* 1991;9:955-967
- ¹⁸⁸ MCCARTHY GM, SKILLINGS JR. Jaw and other orofacial pain in patients receiving vincristine for the treatment of cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:299-304
- ¹⁸⁹ MARKMAN M, KENNEDY A, WEBSTER K, et al. Use of low dose oral prednisone to prevent paclitaxel-induced arthralgias and myalgias. *Gynecol Oncol* 1999;72:100-101
- ¹⁹⁰ REZKALLA S, KLONER RA, ENSLEY J, et al. Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: a prospective study. *J Clin Oncol* 1989;7:509-514
- ¹⁹¹ FABIAN CJ, MOLINA R, SLAVIK M, et al. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990;8:57-63

-
- ¹⁹² TWYXCROSS R. The risks and benefits of corticosteroids in advanced cancer. *Drug Saf* 1994;11:163-178
- ¹⁹³ HENDERSON IC, HARRIS JR. Principles in the management of metastatic disease. In *Breast Diseases*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991;547-678
- ¹⁹⁴ QUESADA JR, TALPAZ M, RIOS A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J clin Oncol* 1986;4:234-243
- ¹⁹⁵ CHEVALLIER B, CHOLLET P, MERROUCHE Y, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1564-1571
- ¹⁹⁶ KHATTAB J, TEREBELO HR, DABAS B. Phantom limb pain as a manifestation of paclitaxel neurotoxicity. *Mayo Clin Proc* 2000;75:740-742
- ¹⁹⁷ FOLEY KM. Pain syndromes in patients with cancer. *Med Clin North Am* 1987;71:169-184
- ¹⁹⁸ KAHN CE, MESSERSMITH RN, SAMUELS BL. Brachial plexopathy as a complication of intrarterial cisplatin. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1989;12:47-49
- ¹⁹⁹ HANSEN SW, OLSEN N, ROSSING N, et al. Vascular toxicity and the mechanism underlying Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Ann Oncol* 1990;1:282-292
- ²⁰⁰ DIEL IJ, SOLOMAYER EF, COSTA SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *New Engl J Med* 1998;339:357-363
- ²⁰¹ SHARMA DN, GAIROLA M, MOHANTI BK, et al. Radiation therapy in skeletal metastases. *Med J Malaysia* 1999;54:210-5
- ²⁰² BOROJEVIC N, GOLUBICIC I, RADOSEVIC-JELIC Lj. Palliative irradiation in the treatment of breast carcinoma. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124:255-259
- ²⁰³ POLIAKOV Plu, LARIONOVA NA, BYCHENKOV OA, et al. An experience with combined therapy of radiation and Bonephos for osteolytic metastases of breast cancer. *Vopr Onkol* 1999;45:311-313
- ²⁰⁴ MALINOVSKY JM, PAIN L, JUVIN P, et al. Aide à la lecture d'une étude scientifique. Comité des référentiels cliniques de la Société française d'anesthésie et de réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000;19:209-216

-
- ²⁰⁵ STOLL B. Natural history, prognosis and staging of bone metastasis. In: Bone Metastasis: Monitoring and Treatment/ éd. par STOLL BA et PARBHOO S. New York: Raven Press,1983.-p.1-20
- ²⁰⁶ JANJAN N. Radiotherapy for cancer pain management. Hematol Oncol Ann 1994;2:432-442
- ²⁰⁷ STREENLAND E, LEER J, VAN HOUWELINGEN H, et al. The effect of single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: A global analysis of the Dutch bone metastases study. Radioth Oncol 1999;52:95-96
- ²⁰⁸ OKUYAMA T, KORENAGA D, TAMURA S, et al. Quality of life following surgery for vertebral metastases from breast cancer. J Surg Oncol 1999;70:60-63
- ²⁰⁹ STANTON AL, KRISHNAN L, COLLINS CA. Form or function? Part 1. Subjective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy. Cancer 2001;91:2273-2281
- ²¹⁰ KRISHNAN L, STANTON AL, COLLINS CA, et al. Form or function? Part 2. Objective cosmetic and functional correlates of quality of life in women treated with breast-conserving surgical procedures and radiotherapy. Cancer 2001;91:2282-2287
- ²¹¹ GOTTRUP H, ANDERSEN J, ARENDT-NIELSEN, et al. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. Pain 2000;87:275-284
- ²¹² TASMUTH T, von SMITTEN K, KALSO E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. Br J Cancer 1996;74:2024-2031
- ²¹³ GANZ PA, ROWLAND JH, MEYEROWITZ BE,et al. Impact of different adjuvant therapy strategies on quality of life in breast cancer survivors. Recent Results Cancer Res 1998;152:396-411
- ²¹⁴ GANZ PA, DESMOND KA, LEEDHAM B, et al. Quality if life in long term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. J Natl Cancer Inst 2002;94:39-49
- ²¹⁵ FERRELL BR, GRANT M, FUNK B, et al. Quality of life in breast cancer. Cancer Practice 1996;4:331-340
- ²¹⁶ TWICROSS R. Cancer pain classification. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:141-145
- ²¹⁷ FOLEY KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985;313:84-95

-
- ²¹⁸ MACKLIS RM, CORNELLI H, LASHER J. Brief courses of palliative radiotherapy for metastatic bone pain: A pilot cost-minimization comparison with narcotic analgesics. *Am J Clin Oncol* 1998;21:617-22
- ²¹⁹ SPIEGEL D, BLOOM JR. Pain in metastatic breast cancer. *Cancer* 1983;52:341:345
- ²²⁰ COATES AS, GLASZIOU P, McNEIL DR. On the receiving end III: Measurement of quality of life during cancer chemotherapy. *Ann Oncol* 1990;1:213-217
- ²²¹ O'SHAUGHNESSY JA, WITTES RE, BURKE G, et al. Commentary concerning demonstration of safety and efficacy of investigational anticancer agents in clinical trials. *J Clin Oncol* 1991;9:2225-2231
- ²²² COATES A, GEBSKI V, SIGNORINI D, et al. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1992 10:1833-1838
- ²²³ KRAMER JA, CURRAN D, PICCART M, et al. Randomized trial of paclitaxel versus doxorubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer: quality of life evaluation using the EORTC QLQ-C30 and the Rotterdam Symptom Checklist. *Eur J Cancer* 2000;36:1488-1497
- ²²⁴ GEELS P, EISENHAUER E, BEZJAK A, et al. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;12:2395-2405
- ²²⁵ KRAMER JA, CURRAN D, PICCART M, et al. Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:1498-1506
- ²²⁶ TASMUTH T, von SMITTEN K, HIETANEN P, et al. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6:453-459
- ²²⁷ WHELAN TJ, LEVINE M, JULIAN J, et al. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer* 2000;88:2260-6.
- ²²⁸ Circulaire DGS/DH n°98-586 du 22 septembre 1998.
- ²²⁹ Circulaire DGS/DH/DAS n°99/84 du 11 février 1999.



REFERENCES INTERNET:

www.oncolor.org

www.sante.gouv.fr

www.setd.org



VU

NANCY, le **13 mai 2002**

Le Président de Thèse

NANCY, le **16 mai 2002**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P. BEY**

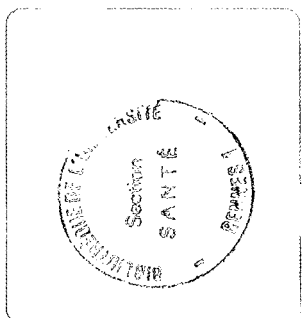
Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 mai 2002**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**



RESUME DE LA THESE

Le cancer du sein est la pathologie cancéreuse la plus fréquente, responsable d'une morbidité importante, en particulier par sa tendance à métastaser. La douleur est le symptôme le plus fréquemment expérimenté par ces patientes.

En plus des douleurs tumorales, les patientes expérimentent des douleurs iatrogènes générées par les traitements anticancéreux spécifiques (chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux).

L'objectif de cette revue de la littérature est d'étudier l'inter-relation douleur- traitement spécifique sous 2 aspects: place des traitements spécifiques dans la prise en charge de la douleur des patientes atteintes d'un cancer du sein, et prise en compte des douleurs iatrogènes générées par ces traitements.

La revue de 295 articles concernant les douleurs tumorales et 254 articles pour les douleurs iatrogènes montre une très nette évolution de l'étude de la douleur des années 1970 à 2000. Pour les douleurs tumorales, une majorité des articles concernent des stades avancés de la maladie, les douleurs liées aux métastases osseuses, et l'intérêt de la radiothérapie. Pour les douleurs iatrogènes, la majorité des articles concernent des douleurs aiguës, en rapport avec la chimiothérapie.

La plupart des articles manquent de rigueur scientifique (étude de cohorte et de cas isolé) et de précision séméiologique dans l'étude de la douleur.

En améliorant ces paramètres, des réponses plus précises et exploitables pourront être obtenues afin de déterminer la place des traitements spécifiques dans la prise en charge des syndromes douloureux du cancer du sein, en tenant compte des effets iatrogènes, et malgré la diversité et la complexité des situations cliniques.

TITRE EN ANGLAIS

**PAIN SYNDROMES IN BREAST CANCER AND ANTICANCER TREATMENTS
A LITERATURE REVIEW**

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2002

MOTS CLEFS:

Cancer du sein, douleurs, traitements anticancéreux

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.:

**Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex**