

Jean-Lionel Bagot<sup>1</sup>

ID 0000-0003-4158-1369

1. Groupe Hospitalier Saint Vincent, Hôpital de jour de soins intégratifs, Clinique de la Toussaint, 11, rue de la Toussaint 67000 Strasbourg. Tél : +33 3 88 22 14 12 jlbagot@orange.fr



## Résumé

Les neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI) sont un effet secondaire fréquent et invalidant. Elles ont un effet limitatif sur la dose et la durée de la chimiothérapie représentant une perte de chance pour le patient. L'intensité des symptômes dépend du terrain et de la prédisposition génétique du patient. Il n'existe pas de traitement préventif ou curatif recommandé.

Il n'y a pas d'étude clinique évaluant l'intérêt d'un traitement homéopathique. Seule une recommandation d'expert a été publiée en prévention des NPCI. Le traitement préventif est essentiel car une fois installées, les NPCI demandent des traitements longs et d'efficacité aléatoire.

En s'appuyant sur la physiopathologie de la neurotoxicité à l'oxaliplatine et au paclitaxel, sur la toxicologie et sur la répertorisation informatique des symptômes, une liste de 14 médicaments candidats à visée préventive et curative est présentée avec leurs symptômes clés. Le choix du ou des médicaments s'effectuera selon le principe d'individualisation des symptômes spécifique à la méthode homéopathique.

En préventif, **Phosphorus**, **Arsenicum album**, **Rhus toxicodendron**, **Oxalicum acidum** et **Sulfur**, associés à l'organothérapie **Nerfs 4CH**, représentent les 5 médicaments les plus souvent indiqués.

## Traitement homéopathique des neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI)

Homeopathic treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)

En curatif, pour les séquelles tardives, aux médicaments cités plus haut peuvent être ajoutés **Secale cornutum**, **Lycopodium clavatum**, **Nux vomica**, **Silicea** et **Natrum muriaticum**. Les traitements devront être menés longtemps en raison de l'atteinte organique neuronale. Une prescription alternée des médicaments les plus « semblables » est possible pour tenter de déterminer avec le patient celui qui est le plus efficace. Une prise en charge intégrative est recommandée pour potentialiser l'action du traitement homéopathique. Ce travail théorique préliminaire, peut servir de base à l'élaboration de futures études cliniques.

## Abstract

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) are a common and disabling side effect. They have a limiting effect on the dose and duration of chemotherapy, representing a missed opportunity for the patient. The intensity of symptoms depends on the patient's background and genetic predisposition. There is no recommended preventive or curative treatment.

There is a lack of clinical study evaluating the benefits of homeopathic treatment. Only an expert recommendation has been published for the prevention of CIPN. Preventive treatment is essential because once established, CIPN requires lengthy and inconsistently effective treatments.

Based on the pathophysiology of neurotoxicity with oxaliplatin and paclitaxel, toxicology, and computerized symptom repertory, a list of 14 candidate homeopathic medicine for preventive and curative purposes is presented with their key symptoms. The choice of one or more drugs will be made according to the principle of individualization of symptoms specific to the homeopathic method.

In preventive care, **Phosphorus**, **Arsenicum album**, **Rhus toxicodendron**, **Oxalicum acidum**, and **Sulfur**, combined with organotherapy **Nerves 4c**, are the five most frequently recommended medicines.

For curative purposes, in the case of late sequelae, **Secale cornutum**, **Lycopodium clavatum**, **Nux vomica**, **Silicea** or **Natrum muriaticum** can be added to the previously mentioned medications. Treatments should be conducted for an extended period due to the neuronal organic involvement. Alternating prescriptions of the most "similar" medicines are possible to determine, along with the patient, which one is the most effective. Integrative care is recommended to enhance the action of homeopathic treatment. This preliminary theoretical work can serve as a foundation for the development of upcoming clinical studies.

**Mots clés :** homéopathie, neuropathie périphérique chimio-induite, oncologie intégrative, oxaliplatine, paclitaxel

**Key-words :** chemotherapy-induced peripheral neuropathy, homeopathy, integrative oncology, oxaliplatin, paclitaxel

## Introduction

Les neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI) représentent un problème thérapeutique pour les patients comme pour les soignants. En effet, leur incidence varie entre 30 et 90% selon les chimiothérapies et sont, après la toxicité hématologique, le 2<sup>e</sup> facteur limitant de la chimiothérapie [1]. Les mécanismes exacts de l'apparition de ces neuropathies ne sont pas complètement compris et il n'existe aucun traitement préventif ou curatif réputé efficace [2].

Plusieurs chimiothérapies sont neurotoxiques, les sels de platine (l'oxaliplatine surtout et dans une moindre mesure le cisplatine et le carboplatine), les poisons du fuseau (le paclitaxel surtout mais aussi le docétaxel, le cabazitaxel et l'erlotinib) ; les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar (la vincristine surtout, la vinorelbine, la vindésine et la vinblastine) et le bortézomib une thérapie ciblée [3].

Les NPCI sont responsables d'une altération de la qualité de vie et d'une perte de chance pour les patients en raison de l'arrêt prématuré des traitements. Elles représentent par ailleurs, une charge financière importante pour la société. Il n'existe pas d'étude clinique évaluant l'utilisation de l'homéopathie dans cette indication [4]. Seule une recommandation d'expert a été publiée par la Société Homéopathique

Internationale de Soins de Support en Oncologie (SHISSO) [5]. L'objectif de cet article est de présenter les médicaments candidats les plus fréquemment indiqués en préventif comme en curatif. L'objectif secondaire est d'aider le lecteur à une individualisation et une prescription la plus efficace possible.

## Méthodologie

Nous nous appuyons sur la physiopathologie des NPCI à l'oxaliplatine et au paclitaxel. Nous étudierons la symptomatologie clinique, la toxicologie, l'étude de la matière médicale et la répertoriisation électronique des symptômes afin de dégager les médicaments candidats les plus probants.

## Physiopathologie

La dose de chimiothérapie, la durée du traitement et la prédisposition génétique du patient, augmentent le risque de développer une neuropathie périphérique chimio-induite [6].

**L'oxaliplatine**, génère une apoptose dans le ganglion spinal par la formation d'adduits sur l'ADN nucléaire. Il génère également une interaction négative avec l'ADN mitochondrial. La production d'**oxalate** est responsable d'une dysfonction des canaux ioniques axonaux. D'autres lésions proviennent du stress oxydatif provoqué par la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Elles entraînent une sensibilisation des nocicepteurs, une dégénérescence axonale et la dérégulation des canaux calciques voltage-dépendants situés au niveau des nœuds de Ranvier. On suspecte également une toxicité sur la barrière sang-nerf représentée par le vasa nervosum favorisant la dysfonction neuronale et la neuro-inflammation à l'origine de séquelles tardives [3,6].

**Les taxanes** et les poisons du fuseau, inhibent la dépolymérisation des microtubules et donc la formation du fuseau mitotique lors de la division cellulaire des cellules cancéreuses. L'excès de formation de microtubules perturbe le transport axonal. Il s'y associe une altération du fonctionnement mitochondrial responsable d'un déficit énergétique cellulaire et d'une perte de l'intégrité de l'axone pouvant conduire à sa dégénérescence. La libération de cytokines pro-inflammatoires intervient également [3,6].

## Symptomatologie

Les NPCI suivent une distribution en « gants » et « chaussettes » avec par ordre croissant de gravité :

- L'allodynie qui est une douleur provoquée par un stimulus qui n'est habituellement pas douloureux.
- La paresthésie qui est une sensation anormale non désagréable, spontanée ou provoquée, comme des fourmillements ou des picotements.
- La dysesthésie qui est une sensation anormale désagréable, spontanée ou provoquée, avec des douleurs piquantes ou brûlantes.

En cas d'aggravation, peuvent survenir des symptômes moteurs (spasmes tétaniques, fasciculations) et des comorbidités comme l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, des chutes et des entorses.

Le questionnaire DN4 permet de quantifier les douleurs neuropathiques. Un score supérieur ou égal à 4 sur 10 est considéré comme positif<sup>[7]</sup>. Il existe également une graduation de 1 à 4 des symptômes<sup>[8]</sup>. Un grade 1 nécessite des mesures de protection, un grade 2 une diminution des doses, un grade 3 un arrêt temporaire voire définitif de la chimiothérapie, un grade 4 une prise en charge spécialisée.

### Les neuropathies à l'oxaliplatine (protocoles Folfox, Folfirinox, Flot)

Elles surviennent chez 90% des patients immédiatement après la perfusion de la chimiothérapie et sont déclenchées par le froid. Elles perdurent quelques jours puis s'atténuent voire disparaissent avant la chimiothérapie suivante. Il est vivement conseillé au patient d'éviter de toucher du froid, de respirer de l'air froid ou de boire du froid. Des douleurs à la mastication et des crampes peuvent survenir ainsi que des troubles de la parole.

### Les neuropathies aux taxanes : protocole Taxol, Carbo-Taxol ou Taxotère-Cyclophosphamide

La prévalence des symptômes est comprise entre 59 et 87% des patients. Il s'agit d'une paresthésie quadridistale avec une sensation d'engourdissement (dans 100% des cas), de picotement (80%), d'hypersensibilité au froid (60%) ou de douleurs neuropathiques (50%). Une perte d'équilibre survient chez la moitié des patients par altération des réflexes et de la proprioception.

Il n'y a pas de traitement curatif : seul l'arrêt ou la diminution de la chimiothérapie est thérapeutique. L'application de bracelets et de bottes réfrigérées avant et pendant la séance représente un intérêt préventif réel.

### Traitement homéopathique

La répertorisation systématique des symptômes spécifiques de la NPCI (Fig.1)<sup>[9]</sup>, la toxicologie et la physiopathologie nous indiquent 14 médicaments candidats :

- |                              |                                 |
|------------------------------|---------------------------------|
| 1. <b>Arsenicum album</b>    | 8. <b>Lycopodium clavatum</b>   |
| 2. <b>Phosphorus</b>         | 9. <b>Nux vomica</b>            |
| 3. <b>Causticum</b>          | 10. <b>Silicea</b>              |
| 4. <b>Sulfur</b>             | 11. <b>Natrum muriaticum</b>    |
| 5. <b>Rhus toxicodendron</b> | 12. <b>Aconitum napellus</b>    |
| 6. <b>Oxalicum acidum</b>    | 13. <b>Carboneum sulfuricum</b> |
| 7. <b>Secale cornutum</b>    | 14. <b>Thallium sulfuricum</b>  |

Des différents mécanismes physiopathologiques on évoquera **Phosphorus** pour son action anti-inflammatoire, **Oxalicum acidum** pour son action anti-oxalate et **Secale cornutum** pour son tropisme sur le *vasa nervosum*. De la toxicologie on retiendra **Arsenicum album**, **Phosphorus** et **Thallium sulfuricum**.

De la répertorisation on retiendra **Arsenicum album**, mais aussi, **Rhus toxicodendron**, **Sulfur**, **Silicea**, **Causticum** et **Phosphorus**.

En pratique, il faut différencier le traitement préventif, effectué pendant la chimiothérapie du traitement curatif, effectué après la chimiothérapie dans la prise en charge des séquelles tardives.

### En préventif

On suivra les recommandations de la SHISSO<sup>[5]</sup> :

- **Nerfs 8DH** ou **4CH**, 1 ampoule buvable dans un peu d'eau, à garder un peu en bouche avant d'avaler, matin et soir à J-1, J0, J1, J2 et plus longtemps si persistance des fourmillements ;
- **Phosphorus 15CH**, 3 granules le soir à J-1, J0, J1, J2 et plus longtemps si persistance des fourmillements ;
- **Oxalicum acidum 9CH** 3 granules le matin à J-1, J0, J1, J2 en cas de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine.

Ce traitement pourra bien sûr être modifié et adapté en fonction des symptômes présentés par le patient, **Phosphorus** pouvant alors être remplacé par **Arsenicum album** ou par **Rhus toxicodendron** le cas échéant en fonction des signes généraux, des modalités et des symptômes concomitants du patient<sup>[10]</sup>.

### En curatif

La première question à poser au patient concerne les modalités thermiques. En effet, les NPCI sont initialement aggravées par le froid et améliorées par la chaleur, indiquant **Arsenicum album** (sensation de plante des pieds épaisses, impression de marcher sur du bois), **Phosphorus**, **Rhus toxicodendron** et **Causticum** (faiblesse générale avec amaigrissement, raideurs articulaires avec atrophies musculaires, contraction des fléchisseurs et ankylose, parésie ou paralysie de territoires isolés : face, larynx, sphincters... aggravée par le froid sec).

Cette modalité peut s'inverser après quelques mois lors de la chronicisation. Les patients sont alors aggravés par la chaleur et recherchent le froid. Ils sont mieux en marchant pieds nus sur du carrelage froid et sortent les pieds du lit en dormant. Cela indique **Sulfur** mais aussi **Secale cornutum**. Ce dernier est mieux connu pour son indication dans les douleurs artéritiques. Pourtant ses symptômes caractéristiques correspondent aux NPCI. Le patient décrit des douleurs brûlantes et piquantes améliorées par le froid, une sensation de courant électrique dans les extrémités ; une hyperesthésie au toucher des doigts et des orteils ; une sensation d'engourdissement ou de picotement de la plante des pieds aggravée en marchant ou en position debout.

Lors de la répertorisation, on demandera au patient de préciser le lieu précis de l'atteinte au niveau des membres supérieurs (main, doigt ou bout des doigts) ou inférieurs (pied, plante des pieds ou orteils). Le type de sensation est également important à faire préciser : engourdissement, fourmillement, picotement ou brûlure.

Nous ajoutons systématiquement la rubrique « inflammation des nerfs » et demandons au patient si les objets lui tombent fréquemment des mains (rubrique : maladresse, laisse tomber

les choses des mains) et s'il a des déséquilibres à la marche (rubrique : trébucher en marchant, maladresse des membres). L'individualisation par la répertoriisation électronique permet de mieux identifier le ou les médicaments les plus « semblables » aux symptômes neuropathiques spécifiques du patient. L'ajout de symptômes mentaux, lorsqu'ils existent, précise le choix du médicament.

Si la prescription de l'isothérapie **Nerfs 4CH** est très efficace en prévention, elle l'est beaucoup moins en chronique. Elle mérite toutefois d'être essayée le premier mois. Pour augmenter son efficacité, une multiplication des prises dans la journée est parfois nécessaire. Pour ce faire, je recommande au patient de mettre une ampoule buvable dans un demi verre d'eau, de dynamiser le mélange en tournant avec une petite cuillère une cinquantaine de fois le mélange puis de prendre une cuillère à café plusieurs fois par jour.

J'utilise souvent selon la technique des expérimentations N-of-1 appliquée à l'homéopathie<sup>[11]</sup>. On prescrit en 9CH les 3 médicaments paraissant les plus « semblables ». Trois granules matin et soir du premier médicament jusqu'à ce que le tube soit vide (environ 12 jours). Le patient arrête tout traitement pendant 2 jours puis recommence avec le second médicament selon le même procédé puis fait de même avec le troisième médicament. Il lui est demandé de noter de 1 à 10 la douleur neuropathique en début de chaque tube. Le patient est revu après deux cycles de ce traitement (3 mois). En cas d'amélioration, on poursuit avec le ou les médicaments ayant donné les meilleurs résultats thérapeutiques en augmentant progressivement les dilutions au fil des mois. En cas d'échec, il faut revoir le cas, rechercher de nouveaux symptômes et prescrire 3 autres médicaments selon la même technique.

On préviendra le patient que le traitement sera long même en cas de médicament bien choisi. Il s'agit d'une pathologie

lésionnelle et la repousse des gaines de myélines, lorsqu'elle est encore possible est très lente.

Il est important de s'inscrire dans une démarche intégrative<sup>[12]</sup>. L'association du traitement homéopathique avec la prégabaline, la gabapentine ou la duloxétine est tout à fait possible. On y associera également lorsque cela est possible l'acupuncture, la réflexologie, l'ostéopathie et la micronutrition<sup>[4]</sup>. Une prise en charge par des kinésithérapeutes spécialisés est très importante avec des parcours de marche sur différents types de revêtements et l'apprentissage de l'automassage des paumes et des plantes avec des picots.

## Conclusion

On retiendra l'importance du traitement préventif des neuropathies en utilisant la recommandation de la SHISSO pour toute chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine, du paclitaxel ou de la vincristine. Dans les cas chroniques, l'individualisation des symptômes permettra de déterminer le ou les médicaments candidats les plus semblables qui devront être prescrits sur plusieurs mois avec une adaptation souvent nécessaire du traitement dans le choix du médicament et de sa dilution. **Phosphorus**, **Arsenicum album**, **Causticum** et **Sulfur**, une fois individualisés, seront souvent les plus utiles.

## Liens d'intérêt

L'auteur déclare des interventions ponctuelles en qualité d'expert et de conférencier pour le laboratoire Boiron sans rapport avec cet article.

## Financement

Cet article n'a fait l'objet d'aucun financement.

## Références

1. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. 2017 Jun;81(6):772-781.
2. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Opin Neurol*. 2015 Oct;28(5):500-7.
3. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 22;20(6):1451.
4. Bami C, Bao T, Deng G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Feb;98:325-34.
5. Bagot JL, Karp JC, Messerschmitt C et al. Recommandations thérapeutiques de la Société Homéopathique Internationale de Soins de Support en Oncologie (SHISSO). *revhom* 2017 Déc;8(4):183-191.
6. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017 May 31;10:174.
7. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1-2):29-36.
8. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol*. 2000;11:509-513.
9. Massonnat N. Répertoire électronique PCKent : version 2.2.M. St Just La Pendue : Evidence ;2020
10. Bagot JL. Approche moderne de la consultation homéopathique. *revhom* 2018 Juin;9 (2):80-85.
11. Berna FS, Bagot JL. Probabilistic Reasoning in Homeopathy Practice and its Implications for Clinical Research. *Homeopathy*. 2023 Oct 31.
12. Bagot JL, Theunissen I, Mouysset JL et al. La santé intégrative : définition et exemples de mises en œuvre en oncologie en France. *Revhom*. 2021 Déc ;12(4) : 215-21.