



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Revue générale

## Neuropathies post-radiques : un dommage collatéral chez les patients cancéreux long-survivants

### Radiation-induced neuropathies: Collateral damage of improved cancer prognosis

P.-F. Pradat<sup>a,\*,b</sup>, T. Maisonobe<sup>c</sup>, D. Psimaras<sup>d</sup>, T. Lenglet<sup>c</sup>, R. Porcher<sup>e</sup>,  
 J.-L. Lefaix<sup>f</sup>, S. Delanian<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Département des maladies du système nerveux, hôpital Pitié-Salpêtrière, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>b</sup>UMR 678, Inserm-UPMC, université Pierre-e-Marie-Curie – Paris-06, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>c</sup>Département d'exploration fonctionnelles neurologiques, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>d</sup>Département de neurologie Mazarin, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>e</sup>Département de biostatistiques et informatique médicale, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

<sup>f</sup>Commissariat à l'énergie atomique, direction des sciences du vivant, institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire, LARIA/CIMAP-GANIL, boulevard Becquerel, 14070 Caen cedex 5, France

<sup>g</sup>Oncologie-radiothérapie-radiopathologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 7 septembre 2011

Reçu sous la forme révisée le

28 octobre 2011

Accepté le 28 novembre 2011

Disponible sur Internet le

27 juin 2012

Mots clés :

Radiothérapie

Neuropathie périphérique

Fibrose radio-induite

Sclérose latérale amyotrophique

Système nerveux périphérique

Keywords:

Radiotherapy

Radiation damage

Neuropathy

#### RÉSUMÉ

**Introduction.** – Avec l'amélioration du pronostic de nombreux cancers, les complications tardives des traitements deviennent un enjeu de santé publique. Les neuropathies post-radiques, en dehors des plexopathies brachiales faisant suite à l'irradiation de cancers du sein, sont toutefois mal connues. Cet article a pour objectif de clarifier, par une revue actualisée, les principales atteintes du système nerveux périphérique liées à la radiothérapie.

**État des connaissances.** – Des formes cliniques nouvelles de neuropathies post-radiques ont été décrites, soulignant leur hétérogénéité. Cette hétérogénéité est topographique, liée à la diversité des sites anatomiques irradiés qui peuvent inclure les racines, plexus ou troncs nerveux. Elle est également évolutive avec une différence entre des formes précoces d'évolution souvent favorable et des formes tardives progressives. L'amélioration des méthodes d'investigation constitue un progrès majeur pour le diagnostic différentiel grâce à l'apport de l'IRM, du PET-scan et plus récemment, de la radiothérapie conformationnelle a posteriori.

**Perspectives et conclusions.** – L'importance de diagnostiquer précocement les complications tardives de la radiothérapie est soulignée par l'émergence de nouveaux traitements, agissant notamment sur le processus fibrotique. C'est le cas de l'association pentoxyfilline-tocophérol-clodronate (PENTOCLO, NCT01291433) pour laquelle un essai de phase III dans les neuropathies post-radiques est en cours.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [pierre-francois.pradat@psl.aphp.fr](mailto:pierre-francois.pradat@psl.aphp.fr) (P.-F. Pradat).

0035-3787/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2011.11.013>

## A B S T R A C T

Radiation-induced fibrosis  
Amyotrophic lateral sclerosis  
Peripheral nerve system

*Introduction.* – Because of the improvement of cancer prognosis, long-term damages of treatments become a medical and public health problem. Among the iatrogenic complications, neurological impairment is crucial to consider since motor disability and pain have a considerable impact on quality of life of long cancer survivors. However, radiation-induced neuropathies have not been the focus of great attention. The objective of this paper is to provide an updated review about the radiation-induced lesions of the peripheral nerve system.

*State of the art.* – Radiation-induced neuropathies are characterized by their heterogeneity in both symptoms and disease course. Signs and symptoms depend on the affected structures of the peripheral nerve system (nerve roots, nerve plexus or nerve trunks). Early-onset complications are often transient and late complications are usually progressive and associated with a poor prognosis. The most frequent and well known is delayed radiation-induced brachial plexopathy, which may follow breast cancer irradiation. Radiation-induced lumbosacral radiculoplexopathy is characterized by pure or predominant lower motor neuron signs. They can be misdiagnosed, confused with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or with leptomeningeal metastases since nodular MRI enhancement of the nerve roots of the cauda equina and increased cerebrospinal fluid protein content can be observed. In the absence of specific markers of the link with radiotherapy, the diagnosis of post-radiation neuropathy may be difficult. Recently, a posteriori conformal radiotherapy with 3D dosimetric reconstitution has been developed to link a precise anatomical site to unexpected excess irradiation.

*Perspectives and conclusion.* – The importance of early diagnosis of radiation-induced neuropathies is underscored by the emergence of new disease-modifying treatments. Although the pathophysiology is not fully understood, it is already possible to target radiation-induced fibrosis but also associated factors such as ischemia, oxidative stress and inflammation. A phase III trial evaluating the association of pentoxifylline, tocopherol and clodronate (PENTOCLO, NCT01291433) in radiation-induced neuropathies is now recruiting.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Avec l'amélioration actuelle du pronostic de nombreux cancers, liée certes à un dépistage plus précoce mais surtout aux progrès thérapeutiques en oncologie, les complications iatrogènes à long terme de la radiothérapie, de la chirurgie ou de la chimiothérapie, constituent un problème médical d'actualité chez ces patients long-survivants.

La connaissance des neuropathies post-radiques s'est enrichie dans les deux dernières décennies, avec la description de formes cliniques nouvelles soulignant leur hétérogénéité topographique et évolutive. L'hétérogénéité topographique est liée à la diversité des sites anatomiques irradiés qui peuvent concerner les racines, les plexus ou encore des troncs nerveux. L'importance de faire précocement le diagnostic de neuropathies post-radiques est souligné par l'émergence de nouvelles thérapies susceptibles de ralentir l'évolution voire d'améliorer certains symptômes. L'expérience montre que le lien entre des signes neurologiques et une radiothérapie très ancienne est fréquemment établi tardivement, au prix de consultations multiples sur de longues périodes et d'exams invasifs.

Dans cette revue nous résumerons les principales données expérimentales, cliniques et thérapeutiques dans le champ des neuropathies post-radiques.

## 2. Pathophysiologie

La fibrose radio-induite joue un rôle prédominant dans la genèse puis la progression des complications systémiques de la radiothérapie (Delanian et Lefaix, 2004). Le processus fibrotique est un phénomène dynamique résultant de plusieurs déséquilibres entre l'état prolifératif et quiescent des fibroblastes, d'une part, et la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire, d'autre part, ce phénomène étant amplifié par l'action de facteurs de croissance, principalement le Transforming Growth Factor beta (TGF $\beta$ ). La fibrose radio-induite évolue schématiquement en trois phases évolutives de l'inflammation à la sclérose. La phase initiale préfibrotique est caractérisée par une inflammation chronique aspécifique où la cellule endothéliale joue un rôle prédominant. La deuxième phase est la phase fibreuse constituée, où le tissu fibreux très dense en cellules, est constitué principalement de cellules de la réaction inflammatoire et de fibroblastes. Enfin, une troisième phase avec une densification du tissu fibreux vieillissant établie par remodelages successifs de la matrice extracellulaire déposée. L'atteinte combinée de l'endothélium et des cellules conjonctives amplifiée par l'action de facteurs de croissance sont à l'origine et du remodelage du tissu fibreux et assurent sa pérennité. Un point central de ce processus fibrotique est la production excessive de radicaux libres oxygénés.

Au-delà du rôle central joué par la compression des nerfs par la fibrose des tissus environnant, les facteurs intrinsèques au système nerveux qui conditionnent sa radiosensibilité restent mal connus. Les données provenant essentiellement d'expérimentations animales anciennes, ont consisté en une irradiation unique à forte dose (pour revue voir Pradat et al., 1994). Il est essentiel de prendre en compte dans l'interprétation de ces données les modalités d'administration de cette radiothérapie et leur évaluation à court terme chez l'animal, car elles sont très éloignées des conditions cliniques observées chez l'homme. Ainsi, ces premières données ont conduit à la notion que le nerf périphérique était radiorésistant après une exposition chez le rat de 40 à 100 Gy et une évaluation à huit semaines qui ne montrait pas d'anomalie (Janzen, 1942). Il a ensuite été montré qu'une parésie était observée et que son délai d'apparition dépendait à la fois de la dose par fraction et de la longueur de nerf irradiée (Bergstrom, 1962). Les doses susceptibles d'induire des anomalies des cellules de Schwann apparaissent comme inférieures à celles qui affectent les neurones (Cavanagh, 1968). À la phase aiguë, l'irradiation entraîne des anomalies transitoires des axones, des cellules de Schwann, de l'endonevrie ainsi qu'une altération de la perméabilité vasculaire (Hassler et al., 2011). Au stade des complications tardives, les lésions nerveuses présentent une structure désorganisée et hétérogène conditionné :

- par un effet direct de l'irradiation sur les axones, les cellules de Schwann et la myéline ;
- par une ischémie induite par des lésions vasculaires compensées par une néovascularisation ;
- par un effet indirect lié à la fibrose radio-induite à l'intérieur et autour des nerfs.

Enfin, un autre facteur direct majeur, est la toxicité de l'irradiation sur le muscle lui-même, inclus dans le champ de radiothérapie. Des travaux récents montrent notamment une sensibilité particulière à la radiothérapie des cellules souches musculaires (également appelées cellules satellites) qui sont positionnées le long des fibres musculaires dans un état de dormance (Caiozzo et al., 2010 ; Cho-Lim et al., 2011) : une dose unique de 5 Gy est suffisante pour induire une déplétion en cellules satellites de 70 %, par des mécanismes faisant intervenir l'apoptose et le stress oxydant. Il est donc probable que l'atteinte des capacités de régénération des muscles irradiés soit également impliquée dans la progression du déficit moteur des neuropathies post-radiques, comme cela a été montré dans des affections neurodégénératives du système nerveux périphérique (Pradat et al., 2011).

### 3. Facteurs de risque

La question de savoir pourquoi seulement une partie des patients traités par radiothérapie va développer des complications radio-induites a été largement débattue. Un grand nombre de facteurs de risque ont été individualisés à ce jour, mais il reste une part d'ombre, sans doute liée à des facteurs intrinsèques pour rendre compte complications survenant chez des patients ayant bénéficié d'une irradiation

conventionnelle réalisée dans les règles de l'art actuelle et qui ne présentent pas de co-morbidités.

#### 3.1. Facteurs liés à la radiothérapie

Il y a de cela quelques décennies, les appareils de radiothérapie utilisaient des machines de rayons X de basse énergie puis du cobalt (alors qu'aujourd'hui ce sont des accélérateurs linéaires de haute énergie). La source délivrant les rayons était placée proche de la peau entraînant des gradients d'irradiation marqués dans le corps. Les champs étaient positionnés de façon alternée en demandant au patient de changer de position ou de soulever le bras entre deux champs traités (les machines ne pouvaient alors pas tourner autour du patient), ce qui a favorisé un recouvrement involontaire des champs d'irradiation. Par ailleurs, les doses utilisées étaient concentrées avec des doses totales (plus de 50 Gy au plexus brachial) et des doses par fractions (plus de 2,5 Gy par jour) élevées, délivrées dans de larges volumes contenant des fibres nerveuses sur un long trajet. Des zones anatomiques avec des points « chauds » d'irradiations « hot spots » ont alors pu exister, notamment dans les zones de jonction entre les champs, ou en cas de réirradiation dans un même volume, avec les sources de radium intracavitaire utérin, ou encore après des doses uniques « boost » délivrées en peropératoire.

#### 3.2. Facteurs liés à des traitements concomitants

L'association d'une chimiothérapie potentiellement neurotoxique, comme le cisplatine, les vinca-alcaloïdes (vincristine) ou les taxanes (Taxol<sup>®</sup>), avec la radiothérapie qu'elle soit concomitante ou néoadjuvante, majore les risques de radio-neurotoxicité (Croisile et al., 1990 ; Wilson et al., 1987). Par ailleurs, le facteur de risque chirurgical est surtout lié à un curage ganglionnaire étendu, aussi bien pour les ganglions axillaires que lombo-iliaques. De plus, une complication postopératoire, d'origine hémorragique ou infectieuse majore le risque de fibrose radio-induite.

#### 3.3. Facteurs liés au patient

Ont été décrits l'existence de facteurs de risque vasculaires, comme l'hypertension artérielle, un diabète déséquilibré ou encore une dyslipidémie (Delattre et al., 1986 ; Fitzgerald et al., 1981 ; Habrand et al., 1989). Bien que ce facteur ne soit pas documenté dans la littérature, il est aussi avancé que le risque de survenue d'une neuropathie post-radique soit majoré par l'existence d'une neuropathie périphérique concomitante d'autre nature, qu'elle soit d'origine diabétique, alcoolique ou encore génétique. Le poids de ces facteurs de risque potentiels nécessiterait ainsi d'être évalué par des études systématiques prospectives.

## 4. Diagnostic

Chez un patient dont l'antécédent de radiothérapie est ancien, l'expérience montre que le diagnostic de complication reliée à cette radiothérapie est souvent difficile, porté tardivement et fréquemment après un long parcours médical comprenant des



**Fig. 1 – Fibrose cutanée post-radique. Patiente traitée pour maladie de hodgkin par chimiothérapie et radiothérapie sus et sous-diaphragmatique de 40 Gy et qui a développé des séquelles radio-induites différées associant une atrophie sous-cutanée, une radiculopathie lombaire évoluée bilatérale asymétrique et une cardiopathie ischémique.**

*Patient treated by chemotherapy followed by 40 Gy mantle then lumbar radiation for Hodgkin's disease who developed radiation-induced complications associating cutaneous atrophy, lower-limb radiculopathy and ischemic heart disease.*

avis médicaux et des examens complémentaires nombreux dont certains sont invasifs (examen du liquide céphalorachidien, biopsie nerveuse...). La symptomatologie neurologique n'ayant pas de spécificité, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. L'existence d'autres complications radio-induites extraneurologiques, telle l'entérite radique, est inconstante. En revanche, l'existence d'une atrophie sous-cutanée avec fibrose (Fig. 1) permet de déterminer le territoire antérieurement irradié (dessin des champs d'irradiation par l'atrophie), mais leur intensité n'est pas liée à l'existence d'une complication neurologique associée. Enfin, le relevé de points de tatouages punctiformes cutanés peut permettre aussi d'identifier l'étendue de territoires irradiés.

Le diagnostic repose ainsi sur un faisceau d'argument où l'expertise neurologique est primordiale, basée sur l'analyse des symptômes, des résultats d'examens radiologiques et électrophysiologiques. La collaboration avec le radiothérapeute permet de déterminer si la symptomatologie neurologique peut être reliée à l'atteinte de structures nerveuses effectivement incluses dans le volume irradié.

Le bilan consiste essentiellement à éliminer une atteinte tumorale, qui reste un diagnostic différentiel majeur, mais les neuropathies post-radiques peuvent mimer un grand nombre d'autres pathologies neurologiques, comme la sclérose latérale amyotrophique pour les neuropathies post-radiques motrices pures des membres inférieurs (Delanian et Pradat, 2010).

Récemment, le diagnostic positif d'une atteinte post-radique a été grandement facilité par l'introduction d'une nouvelle technique de « radiothérapie conformationnelle a posteriori ». En pratique, on réalise un scanner de dosimétrie en radiothérapie afin de déterminer les isodoses dans les 3 plans de l'espace à partir des données recueillies sur la fiche de radiothérapie pratiquée dix à 30 ans auparavant. Cette approche a pu révéler des zones limitées sur-irradiées au niveau d'un plexus de façon inattendue. Dans un cas publié, la patiente traitée pour lymphome avait développé un déficit moteur pur évolutif des membres inférieurs pour lequel le diagnostic initial avait été celui d'une sclérose latérale amyotrophique. Après reconstruction dosimétrique 3D, il s'est avéré qu'une partie de la moelle épinière et des racines lombosacrées avaient reçu une dose d'irradiation de 52 Gy sur 7 cm à distance du plan de calcul existant lors du traitement (Delanian et Pradat, 2010).

## 5. Formes topographiques

Toutes les structures anatomiques du système neuromusculaire, qu'il s'agisse des racines, des plexus, des troncs nerveux et des muscles peuvent être concernées par des séquelles de radiothérapie. La localisation des champs d'irradiation antérieure est bien sur le facteur déterminant qui conditionne l'atteinte possible des structures anatomiques considérées.

### 5.1. Atteinte des nerfs crâniens

Des atteintes de tous les nerfs crâniens ont été décrites après irradiation de la tête et du cou. Dans une série de 317 patients par radiothérapie externe pour un carcinome nasopharyngé, 31 % des patients avaient développé une paralysie d'une ou plusieurs nerfs crâniens après un délai médian de 7,6 ans (Kong et al., 2011). Il faut cependant prendre en compte que cette série analysait des patients irradiés entre 1962 et 1995 traités suivant des modalités anciennes, ce qui surestime l'incidence des complications après une radiothérapie moderne de type conformationnelle.

### 5.2. Atteinte du nerf optique

Les complications de la radiothérapie peuvent toucher toutes les structures du système visuel de la chambre antérieure de l'œil au cortex visuel, mais nous nous limitons ici aux atteintes du nerf optique. Elles surviennent après radiothérapie de tumeurs intracrâniennes (tumeur de l'hypophyse principalement, craniopharyngiome, tumeur gliale, méningiome), ORL (cavité nasale, nasopharynx, sinus ethmoïdaux ou maxillaire) ou orbitaire.

Dans une série récente de 75 patients avec tumeur ORL ou de la base du crâne et incluant les nerfs optiques, traités par irradiation de type proton et ion carbone entre 2001 et 2006, l'incidence de neuropathies optique était de 11 % (Demizu et al., 2009). Les neuropathies optique radio-induites sont également observées après radiochirurgie stéréotaxique dans 2 % des cas sur une série de 215 patients traités pour une tumeur de la région sellaire (Stafford et al., 2003). Exceptionnellement, les neuropathies optiques ont été décrite après

radiothérapie locale par plaque de Cobalt 60 suturée à la sclère (Char et al., 1977).

Outre les facteurs de risque généraux précédemment décrits favorisant les neuropathies post-radiques, des facteurs de risque spécifiques au nerf optique ont été évoqués : une compression préexistante du nerf optique par la tumeur (Danesh-Meyer, 2008), une radiothérapie pour un syndrome de cushing (Aristizabal et al., 1977a, b ; Ballian et al., 2010) ou encore l'administration de chimiothérapie par méthotrexate intrathécal (Fishman et al., 1976). Les délais par rapport à la radiothérapie rapportés dans la littérature sont de trois mois à 25 ans.

Les neuropathies optiques post-radiques touchent le plus souvent la portion postérieure du nerf optique et le chiasma, décrivant un tableau de neuropathie optique postérieure rétrobulbaire. La baisse d'acuité visuelle s'installe progressivement en quelques semaines, conduisant à une atrophie du nerf optique. L'IRM peut montrer des signes directs tel un élargissement du nerf optique ou du chiasma ainsi que des anomalies de signal habituellement rehaussées après injection de gadolinium (Guy et al., 1991 ; Hudgins et al., 1992 ; Young et al., 1992 ; Zimmerman et al., 1990). Le diagnostic différentiel avec une extension tumorale peut être difficile et une exploration chirurgicale peut s'avérer nécessaire. L'atteinte peut parfois concerner la partie antérieure du nerf optique, réalisant un tableau de neuropathie optique antérieure ischémique aiguë. Le fond d'œil permet alors de faire le diagnostic en révélant un œdème papillaire accompagné d'exsudats et d'hémorragies. Le diagnostic est confirmé par l'angiographie à la fluorescéine qui objective une ischémie avec des zones de non-perfusion intéressant la tête du nerf optique.

#### 5.2.1. Déficit neurologiques en rapport avec l'atteinte d'autres nerfs crâniens

L'agueusie survenant immédiatement après une irradiation est fréquente, transitoire et en rapport avec l'atteinte directe des bourgeons du goût (Nelson, 1998). Les modifications de l'odorat après irradiation de cancers de la tête ou du cou sont moins prononcées et également réversibles. Elles peuvent être mises en relation avec une atteinte directe de l'épithélium olfactif, même si a été parfois évoqué le rôle associé d'une atteinte centrale au niveau du bulbe olfactif ou du cortex orbito-frontal (Holscher et al., 2005). Les mécanismes à l'origine d'une hypoacousie après irradiation sont multiples. Une hypoacousie transitoire survenant en cours ou peu de temps après une radiothérapie traduit une otite moyenne post-radique. Les surdités tardives semblent essentiellement en rapport avec une endartérite cochléaire mais le rôle de lésions de l'oreille moyenne et du nerf auditif a également été discuté. Dans tous les cas, il s'agit d'un diagnostic rare qui ne doit être porté qu'après avoir formellement éliminé une extension tumorale (Gibb et Loh, 2000).

Des atteintes de chacun des autres nerfs crâniens peuvent survenir après irradiation de tumeurs ORL et de la base du crâne (Berger et Batani, 1977). Parmi celle-ci, des paralysies faciales peuvent ainsi survenir après radiothérapie localisée des tumeurs malignes de la parotide (Borthne et al., 1986 ; Rampling et Catterall, 1984). En rapport souvent avec un surdosage, elles peuvent alors s'associer à des lésions

cutanées et sous-cutanées en regard de la parotide. Des paralysies récurrentielles ont été rapportées après traitement de goitre multinodulaire.

#### 5.2.2. Neuromyotonie des nerfs crâniens

Il s'agit de manifestations évocatrices d'une origine post-radique et qui sont en rapport avec une hyperexcitabilité neuronale à l'origine également des décharges myokimiques observées dans les radiculo-plexopathies post-radiques (cf. infra). La neuromyotonie des nerfs oculomoteurs est la plus souvent décrite dans la littérature (Bacskulin et Guthoff, 1999 ; Barroso et Hoyt, 1993 ; de Saint et al., 2008 ; Ela-Dalman et al., 2007 ; Fricke et al., 2002 ; Fu, 1995 ; Hauptert et Newman, 1997 ; Jensen et Young, 2002 ; Lessell et al., 1986 ; Miller et Lee, 2004 ; Much et al., 2009 ; Oohira et Furuya, 2006 ; Yee et al., 1996). Si l'on se base sur le nombre de publications, elle semble plus fréquente que les paralysies oculomotrices. Elle se traduit par des mouvements involontaires et paroxystiques d'un globe oculaire qui entraîne des épisodes de diplopie transitoire pendant moins d'une minute. Les phénomènes de neuromyotonie peuvent toucher d'autres nerfs crâniens, comme la branche motrice du trijumeau (Diaz et al., 1992 ; Marti-Fabregas et al., 1997), le nerf facial (Liu et al., 2007 ; Marti-Fabregas et al., 1997), le nerf hypoglosse (Liu et al., 2007 ; Wang et al., 1993) ou le nerf spinal (Weiss et al., 2011). Les symptômes peuvent être améliorés par des médicaments stabilisant de membrane comme la carbamazépine (Diaz et al., 1992).

### 5.3. Atteinte axiale

Un tableau de tête tombante, associé à une atrophie des muscles scapulaires, survenant cinq à 30 ans après irradiation en mantelet pour un lymphome a été décrit dans une trentaine de cas de la littérature (Furby et al., 2010 ; Rowin et al., 2006). En dehors de douleurs cervicales, ce tableau ne s'accompagne pas de troubles sensitifs. Les études électrophysiologiques et les biopsies musculaires n'ont pas permis de trancher entre une atteinte primitivement myopathique ou neuropathique. En fait, l'hypothèse retenue est une association de ces deux facteurs, puisque le champ d'irradiation en mantelet inclut aussi bien les muscles cervicaux et scapulaires, que les racines nerveuses et les cornes antérieures de la moelle. Ces observations sont à rapprocher du tableau de camptocormie post-radique tardive que nous avons décrit après irradiation d'un lymphome par une radiothérapie en mantelet et Y inversé (Psimaras et al., 2011).

### 5.4. Atteinte des membres supérieurs

Le tableau le plus fréquent est la plexopathie brachiale qui depuis les années 50 est connue comme une complication possible survenant après une irradiation d'un cancer du sein.

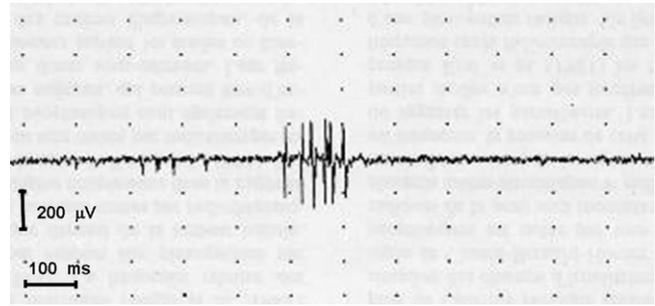
#### 5.4.1. Plexopathie radio-induite (PRI) tardive progressive du membre supérieur

La PRI brachiale radio-induite tardive survient après radiothérapie des aires ganglionnaires axillo-sus-claviculaires pour un cancer du sein, de façon retardée de quelques années à plusieurs décades, avec une incidence moyenne de 1,8 à 2 % par an (Bajrovic et al., 2004 ; Powell et al., 1990). Même s'il

n'existe pas d'études épidémiologiques systématiques, l'incidence actuelle maximale est estimée à 1-2 % chez des patients recevant une irradiation locorégionale de 50 Gy délivrés en cinq semaines en 2 Gy par fraction.

Une atteinte cutanée radio-induite peut être associée chez des patients irradiés il y a deux ou trois décennies avec un aspect poikilodermique superficiel et une induration sous-cutanée par fibrose de la région axillo-sus-claviculaire. Des calcifications sous-cutanées peuvent apparaître, alors associées à une ostéonécrose sterno-claviculaire fermée, voire fistulisée à la peau chez la femme âgée. L'existence d'un lymphœdème du membre supérieur homolatéral dépend certes de la radiothérapie reçue, mais également de l'étendue du curage ganglionnaire axillaire (en général plus de dix adénopathies prélevées). Il n'existe pas en revanche de parallélisme entre l'importance de ces complications extra-neurologiques et la survenue d'une PRI, mais un lymphœdème volumineux homolatéral est un facteur de compression supplémentaire local qui contribue à aggraver la symptomatologie neurologique, en particulier au décours d'un épisode de lymphangite fébrile.

Dans sa forme classique, les signes révélateurs les plus fréquents de PRI sont les troubles sensitifs (Beghi et al., 1985) marqués par des paresthésies, des dysesthésies voire une hypoesthésie. Le déclenchement de paresthésies le long du membre supérieur jusqu'à la main par la palpation sus-claviculaire indurée homolatérale est pathognomonique (signe de Tinel). Des douleurs neuropathiques peuvent être observées bien que rares, mais lorsqu'elles sont intenses elles doivent conduire à éliminer une plexopathie par infiltration néoplasique. Les troubles moteurs surviennent concomitamment ou après quelques mois s'installant de façon insidieuse. L'amyotrophie est différée et son intensité dépend du degré de dénervation : on peut ainsi observer un déficit moteur important contrastant avec l'absence d'amyotrophie, ce qui évoque un bloc de conduction proximal sans perte axonale. Fasciculations et/ou myokimies (Fig. 2) sont fréquemment associées. Les myokimies cliniques se traduisent chez certaines patientes par des petits mouvements involontaires et non rythmiques de flexion des doigts de la main, phénomène alors très évocateur d'une PRI (signe de Poisson). La topographie des symptômes dépend des paramètres de l'irradiation, qu'il s'agisse de la dose et du volume, sur les différentes parties du plexus brachial. Une symptomatologie débutant par un déficit sensitif puis moteur dans le territoire du nerf médian est fréquente, et parfois rattachée à tort à une compression au niveau du canal carpien. L'évolution de la PRI est marquée par une aggravation progressive par paliers avec une extension du déficit, pouvant conduire à une paralysie



**Fig. 2 – Électro-neuromyogramme : décharges myokimiques dans le biceps.**

**Electroneuromyography: myokimic discharges in the biceps.**

complète du membre supérieur (Fathers et al., 2002 ; Match, 1975). Une aggravation rapide brutale peut être observée après un effort « violent » entraînant un étirement du membre supérieur concerné, notamment après le port d'une charge lourde (Pradat et al., 1994).

L'électro-neuromyogramme tient une place essentielle dans le diagnostic topographique, en permettant de confirmer l'origine plexique du déficit neurologique. Une anomalie souvent précoce est une diminution de potentiel sensitif du nerf médian au niveau des doigts, ce qui signe une atteinte distale par rapport au ganglion rachidien postérieur et écarte une compression radiculaire liée à une discopathie ou une arthrose cervicale. La diminution des potentiels moteurs est généralement d'abord observée au niveau de l'éminence thénar. La présence d'un bloc de conduction proximal après stimulation au niveau du point d'Erb constitue le reflet de la compression du plexus par la fibrose (Soto, 2005). Des décharges myokimiques sont très évocatrices d'une atteinte radio-induite, même si nous ne disposons pas d'études systématiques permettant d'en évaluer la fréquence.

L'élimination d'une récurrence tumorale avec infiltration du plexus est parfois difficile (Tableau 1). Les données cliniques et électromyographiques permettent une bonne orientation, mais le diagnostic définitif nécessite la réalisation d'une IRM axillaire et, en cas de doute persistant, d'un PET-scan à la recherche d'une zone hypermétabolique suggérant une progression tumorale voire des métastases disséminées associées.

#### 5.4.2. Plexopathie radio-induite transitoire précoce du membre supérieur

Elle se distingue du type de plexopathie abordé précédemment par sa survenue subaiguë dans l'année suivant la

**Tableau 1 – Diagnostic différentiel entre plexopathie post-radique et néoplasique.**  
**Differential diagnosis between post-radiation and neoplastic plexopathies.**

	Plexopathie radio-induite	Plexopathie néoplasique
Évolution	Lente (années)	Rapide (semaines ou mois)
Symptômes précoces	Paresthésies	Douleurs
Signes sensitifs	Modérés	Intenses
Signes moteurs	Retardés et progressifs	Initiaux et importants
Signe de Claude Bernard Horner	< 10 %	Fréquents 30-50 %
Myokymies	Fréquentes 60 %	Absentes
Neuroradiologie (IRM, PET-scan)	Fibrose	Masse tumorale

radiothérapie et par son caractère réversible. Dans une série de patientes traitées pour un cancer du sein entre 1968 et 1979, elles survenaient dans huit sur 565 cas (1,4 %), après un délai médian de 4,5 mois (extrêmes deux à 14 mois) après une radiothérapie sur la région axillo-sus-claviculaire à la dose moyenne de 50 Gy en cinq semaines (Salner et al., 1981). Par ailleurs, deux cas de plexopathies brachiales transitoires ont été décrits après une irradiation en mantelet pour une maladie de Hodgkin (Churn et al., 2000). Les signes révélateurs sont le plus souvent des paresthésies, parfois des douleurs neuropathiques associées à un déficit moteur modéré simultané ou différé de quelques semaines ou mois. Après une phase de stabilité s'étendant de trois à six mois, le déficit neurologique régresse, de façon complète dans la majorité de cas. Le mécanisme pourrait être un effet direct des rayons sur les cellules de schwann, entraînant une démyélinisation réversible, ou une compression nerveuse causée par un œdème post-radique transitoire.

#### 5.4.3. Plexopathie radio-induite aigüe du membre supérieur

Il s'agit d'une entité exceptionnelle dont le mécanisme est une ischémie par artérite radio-induite sans aggravation secondaire. Seuls deux cas de plexopathies brachiales aiguës liées à une occlusion de l'artère sous-clavière homolatérale ont été décrits dans la littérature (Gerard et al., 1989 ; Mumenthaler et al., 1984) de survenue brutale quelques années après une radiothérapie.

#### 5.4.4. Mononeuropathies du membre supérieur

Des mononeuropathies tronculaires post-radiques ont été rapportées chez deux enfants sur 33 (6 %) traités pour des sarcomes distaux. Dans un cas, il s'agissait d'un déficit sensitif du nerf cubital apparu 11 ans après une dose de 25 Gy délivrée en peropératoire et dans l'autre d'une paralysie radiale survenue trois ans après une radiothérapie postopératoire (Paulino, 2004).

### 5.5. Atteinte des membres inférieurs

Les neuropathies post-radiques des membres inférieurs sont moins fréquentes et surviennent principalement dans deux circonstances. La première est une irradiation à dose modérée, mais dans un volume important après cancer du testicule ou lymphome, le tableau clinique étant alors celui d'une radiculo-plexopathie lombo-sacrée. La seconde circonstance est une irradiation localisée à dose élevée après sarcome qui peut être à l'origine d'une mononeuropathie. Les complications nerveuses de la radiothérapie peropératoire ont fait l'objet d'études expérimentales et cliniques déjà anciennes. Il a bien été montré que l'utilisation d'un complément d'irradiation par électrons à dose unique élevée de 20-25 Gy en peropératoire entraînait un risque non négligeable de lésions du plexus lombo-sacré ou encore du nerf sciatique ou fémoral (Kinsella et al., 1985, 1991).

#### 5.5.1. Radiculo-plexopathie lombo-sacrée progressive tardive

Le terme de plexopathie lombo-sacrées post-radiques est utilisé par analogie avec les PRI brachiales. En fait le volume d'irradiation après cancer du testicule ou lymphome a longtemps intéressé la moelle, les racines et le plexus

lombo-sacré. Aussi s'agissant de troubles périphériques des membres inférieurs, il est préférable d'utiliser la dénomination de radiculo-plexopathie radio-induite (RPRI) lombo-sacrée.

Les RPRI surviennent plusieurs dizaines d'années après une irradiation étendue pour cancer testiculaire ou lymphome. La « sur-représentation » actuelle de ces patients est liée à l'efficacité des traitements oncologiques qui ont permis une survie à long terme de plusieurs décennies, les exposant potentiellement à la survenue de complications tardives iatrogènes. Le délai très long de survenue est expliqué par l'utilisation de doses modérées (en moyenne 40-45 Gy en 2 Gy/fraction) mais semble-t-il suffisantes pour induire une toxicité en raison de l'étendue du volume total irradié qui expose les structures nerveuses sur une longueur importante. Des données expérimentales ont en effet montré que l'étendue irradiée des structures nerveuses était un élément déterminant dans leur sensibilité excessive à la radiothérapie (Bergstrom, 1962). Elles ont été également rapportées après une radiothérapie à forte dose (plus de 60 Gy) pour des cancers pelviens (Chen, 2011). Par ailleurs, des cas de radiculopathies ont été décrits après une irradiation intra-utérine par radium (Pettigrew et al., 1984). Enfin, après une irradiation à forte dose pour des sarcomes rétropéritonéaux paraspinaux, une atteinte neurologique périphérique était observée dans 25 % des cas après une durée médiane de sept ans (Pieters et al., 2006).

L'intervalle entre l'irradiation et la survenue des symptômes peut s'étaler d'un à 30 ans. En règle générale, la survenue est précoce lorsque l'irradiation a été délivrée à forte dose dans un faible volume, alors qu'elle est tardive lorsqu'une dose modérée est délivrée dans un volume étendu. Bien que ces irradiations soient centrales en lombaire de part et d'autre de la ligne médiane, le déficit neurologique est fréquemment asymétrique et parfois même unilatéral (Lamy et al., 1991). La survenue des symptômes est insidieuse, avec une atteinte initiale purement ou à prédominance motrice, associant un déficit moteur, une amyotrophie et parfois des fasciculations. Contrairement aux PRI brachiales, les signes sensitifs, notamment les paresthésies, sont absentes ou tardives. Il n'existe pas de signes centraux, sauf en cas de myélopathie post-radique associée. Des troubles sphinctériens peuvent être observés, notamment après irradiation des cancers pelviens (utérus, vessie, prostate, rectum) par vessie neurologique ou fibrose pelvienne radio-induite.

L'histoire naturelle de la RPRI est peu décrite dans la littérature. Le déficit moteur des membres inférieurs s'aggrave progressivement avec souvent une progression par paliers. Puis, après une période de quelques années pendant laquelle la marche avec appuis reste possible, la dépendance au fauteuil roulant s'installe. Une aggravation neurologique brutale associée à des douleurs lombaires, doit faire rechercher un tassement vertébral en raison du risque de chute lié au déficit neurologique et au risque de fracture élevé compte tenu d'une ostéoporose rachidienne radio-induite.

Le diagnostic nécessite l'élimination d'une rechute tumorale en région irradiée, cependant bien improbable en raison du très long délai de survenue, mais également d'autres causes d'atteinte radiculaire, au premier rang desquelles un canal lombaire étroit (Thomas et al., 1985) ou une tumeur nerveuse radio-induite. Ce bilan nécessite la réalisation

d'examen de neuro-imagerie comme le scanner, IRM ou encore une tomographie par émission de positons (PET-scan). Dans les formes motrices pures, devant un déficit moteur évolutif amyotrophiant s'accompagnant de fasciculations est souvent évoquée une sclérose latérale amyotrophique dans une forme à expression périphérique. C'est devant l'absence d'extension à d'autres territoires bulbaire ou respiratoire que le diagnostic de RPRI sera finalement porté.

L'électro-neuromyogramme démontre une dénervation touchant généralement plusieurs territoires radiculaires. Il existe parfois une préservation relative des potentiels sensitifs dépendante du siège anatomique (pré ou post-ganglionnaire) de l'atteinte. L'altération des potentiels sensitifs est par ailleurs parfois attribuable à une séquelle d'agents de chimiothérapie neurotoxiques, comme le cisplatine ou le taxol. L'enregistrement de myokymies, traduisant une hyperexcitabilité nerveuse, est évocatrice d'une origine post-radique de la souffrance neurogène.

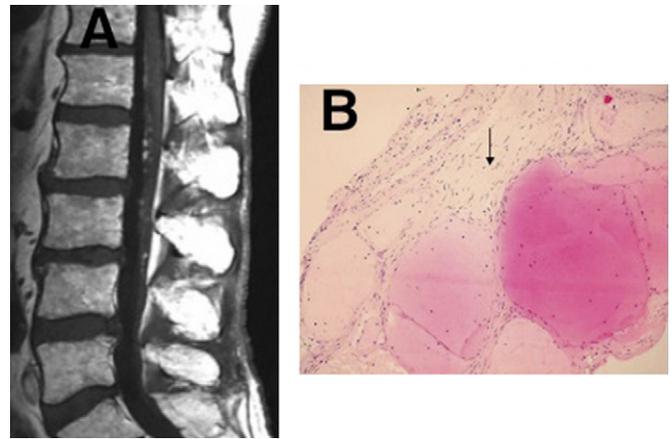
L'IRM lombaire montre souvent une ostéoporose avec dégénérescence des corps vertébraux, ce qui permet d'établir que les racines nerveuses adjacentes ont bien été incluses dans le volume irradié. L'IRM lombaire ou pelvienne est indispensable aussi pour éliminer une invasion tumorale ou une compression de la queue de cheval. Il est à connaître le possible rehaussement des racines de queue de cheval dans les atteintes radiculaires post-radiques (Ducray et al., 2008 ; Hsia et al., 2003 ; Labauge et al., 2006), qui associé à un aspect nodulaire et à une hyperprotéïnorrhachie, constituent des éléments pouvant faire évoquer à tort des métastases leptoméningées (Fig. 3). Ces derniers éléments ont ainsi conduit à réaliser des biopsies des racines de la queue de cheval qui n'ont pas révélé d'invasif tumoral mais de la fibrose radio-induite associée à des dilatations vasculaires à type de cavernomes (Ducray et al., 2008).

#### 5.5.2. Radiculo-plexopathie lombosacrée transitoire précoce

Cette entité a été rapportée récemment chez 11/346 (3,2 %) patients traités pour un cancer du testicule après radiothérapie modérée (moins de 40 Gy) délivrée entre les vertèbres T12 et L5 (Brydoy et al., 2007). Les troubles sensitifs (sept cas) et/ou moteurs (trois cas) s'aggravaient sur une période de quelques mois suivie d'une régression le plus souvent complète. Cette symptomatologie comporte donc des similarités avec les plexopathies brachiales post-radiques subaiguës et pourrait être lié à des mécanismes similaires à type de démyélinisation ou compression transitoire par un œdème post-radique.

#### 5.5.3. Mononeuropathies des membres inférieurs

Deux cas d'atteinte post-radique sévère motrice du tronc du nerf sciatique après irradiation externe de la cuisse ont été rapportés (Gikas et al., 2008 ; Pradat et al., 2009). Dans une observation, les facteurs de risque identifiés étaient l'existence d'une résection chirurgicale large et profonde de la tumeur de la cuisse exposant le nerf sciatique à la surface du volume irradié, ainsi qu'une irradiation du nerf à dose élevée (66 Gy) sur une longueur étendue (25 cm) (Pradat et al., 2009). Enfin, après irradiation d'une tumeur prostatique peuvent



**Fig. 3 – Radiculopathie lombosacrée associée à des cavernomes de la queue de cheval mimant une méningite néoplasique. L'atteinte des membres inférieurs était bilatérale, proximale et purement motrice. A. IRM sagittale, pondérée en T1 avec injection de gadolinium, montrant un rehaussement nodulaire des racines de la queue de cheval. B. Biopsie de racine montrant des cavités remplies de sang et entourées de cellules endothéliales (hématoxyline-éosine,  $\times 40$ ). Les fibres nerveuses apparaissent comme comprimées par la malformation vasculaire (flèche).**

*Post-radiation lumbosacral radiculopathy with spinal root cavernomas mimicking neoplastic meningitis: patient exhibited a purely motor involvement of the lower limbs. A. Post-gadolinium sagittal T1-weighted MRI demonstrating nodular enhancement of cauda equina nerve root. B. Biopsy of the spinal root shows blood-filled caverns, lined with a single layer of endothelial cells (hematoxylin and eosin,  $\times 40$ ). Adjacent nerve fibers appear to be compressed by the cavernous malformations (arrow).*

survenir, outre d'exceptionnelles douleurs sciatiques, une incontinence sphinctérienne d'origine neurogène périphérique par atteinte distale de tronc nerveux à destinée vésicale ou rectale (Russell et al., 1990).

## 6. Traitements symptomatiques

Les traitements antalgiques sont ceux habituellement utilisés dans les douleurs neuropathiques (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, voire antidépresseurs mixtes...). La carbamazépine est susceptible de diminuer l'hyperexcitabilité nerveuse et a montré, sur la base de quelques observations, un effet sur les myokimies (Diaz et al., 1992). Une seule série de la littérature plaide en faveur de l'efficacité d'une neurolyse de la racine nerveuse dorsale chez des patients souffrant de plexopathies post-radiques (Teixeira et al., 2007). Les interventions visant à décompresser le plexus brachial de la fibrose post-radique ont été proposées mais n'ont jamais fait la preuve de leur efficacité. La fragilité des tissus en zone irradiée doit rendre extrêmement prudent quant au recours à ce type de thérapeutique chirurgicale.

Les corticostéroïdes sont utiles et utilisés depuis longtemps pour limiter les phénomènes inflammatoire aigus associés à la fibrose radio-induite (Evans et al., 1987 ; Roden et al., 1990). Il n'a toutefois jamais été démontré d'action directe sur la régression du volume de fibrose radio-induite elle-même ni sur les lésions nerveuses. La kinésithérapie permet de maintenir la fonction neuromusculaire et de prévenir les complications musculotendineuses susceptibles de majorer les douleurs et/ou la gêne motrice. En revanche, il est impératif de proscrire tous mouvements d'étirement ou de traction forcée du membre car ils sont susceptibles du fait d'une élévation du plexus de majorer de façon aiguë majeure et définitive le déficit neurologique.

---

## 7. Agents modificateurs de la maladie

### 7.1. Cibler les anomalies vasculaires

Le traitement par oxygène hyperbare a été, et reste utilisé dans le traitement des fibroses radio-induites bien que son efficacité clinique n'ait jamais été prouvée (Annane et al., 2004 ; Bennett et al., 2012). Ce traitement qui a pour but de diminuer l'hypoxie en tissus irradiés a également comme propriétés de stimuler l'angiogénèse, la prolifération fibroblastique et la formation de collagène, ce qui paradoxalement pourrait majorer la fibrose. Dans une étude chez 34 patientes avec PRI brachiale traitées par oxygène hyperbare, il n'était pas observé après 12 mois de suivi d'effet sur les symptômes mais seulement, à l'examen, une élévation du seuil de sensibilité à la chaleur (Pritchard et al., 2001).

Une autre approche visant les phénomènes vasculaires avec ischémie nerveuse est l'utilisation d'anticoagulants qu'il s'agisse d'héparine ou d'antivitamine K (Glantz et al., 1994). Les auteurs ont rapporté le cas d'une patiente souffrant d'une plexopathie brachiale post-radique traitée trois mois par antivitamine K qui avait eu une régression de la faiblesse du membre supérieur et la disparition de blocs de conduction à l'EMG, mais qui a toutefois présenté une nouvelle aggravation à distance du traitement (Soto, 2005).

### 7.2. Cibler le processus de fibrose

En raison de son effet causal direct de compression neurologique, la fibrose radio-induite constitue une cible thérapeutique privilégiée (Delanian et Lefaix, 2007). Il a été montré depuis une vingtaine d'années que l'association pentoxifylline-tocophérol (PE) par son effet synergique, réduisait de façon significative la fibrose radio-induite (Delanian et al., 2003 ; Lefaix et al., 1999). Cette association PE est également efficace dans la prise en charge de radionécrose cérébrale survenant après radiothérapie stéréotaxique (Williamson et al., 2008).

Plus récemment, cette association PE a été enrichie par l'adjonction de clodronate (ou PENTOCLO) (Delanian et Lefaix, 2007). En effet, le clodronate, médicament de la famille des biphosphonates qui inhibe la destruction osseuse des macrophages osseux (ostéoclastes), possède également une activité sur l'inflammation chronique.

Expérimentalement chez l'animal, il possède une action antifibrosante (Kushiyama et al., 2011). Par ailleurs, il a été montré que qu'il inhibait la destruction de la myéline par les macrophages (Jung et al., 1993). Chez l'homme, le traitement par clodronate administré avec l'association PE, permet dans un délai médian de neuf mois d'obtenir la cicatrisation des ostéonécroses radio-induites réfractaires (Delanian et al., 2005, 2011). Plus récemment, nous avons obtenu avec cette association PENTOCLO une régression significative des symptômes neurologiques chez trois patients présentant une radiculoplexopathie des membres inférieurs (Delanian et al., 2008). Ces résultats très encourageant nous ont conduit à mettre en place un protocole thérapeutique de phase III (NCT01291433), financé par un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), étude dont les premières inclusions ont débuté en mars 2011.

---

## 8. Tumeurs radio-induites

Les tumeurs nerveuses périphériques, essentiellement de type schwannome, apparaissant en volume irradié sont une complication rare, tardive survenant deux à 30 ans après une radiothérapie. Des localisations radiculaires, plexiques et tronculaires sont décrites. Le signe révélateur peut être l'apparition d'une masse douloureuse associée à un déficit neurologique progressif. Le traitement consiste essentiellement en une exérèse chirurgicale large lorsqu'elle est possible, sachant que le pronostic reste mauvais en raison du caractère métastatique rapide. Un facteur de risque essentiel est l'existence d'une neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen (Ducatman et Scheithauer, 1983 ; Foley et al., 1980). Chez ces patients, le risque à long terme de survenue de schwannome radio-induit doit être pris en compte surtout chez l'enfant, et nécessite une surveillance particulière à long terme.

---

## 9. Conclusion

Les neuropathies post-radiques constituent donc une entité certes hétérogène mais dont les sous-groupes sont mieux individualisés. Grâce aux progrès thérapeutiques en oncologie, l'amélioration du pronostic vital conduit à une augmentation du nombre de patients long-survivants, susceptibles donc de développer ces complications tardives. La prévention passe naturellement désormais par une radiothérapie individualisée optimale. L'amélioration des méthodes diagnostiques, notamment grâce à l'apport de la radiothérapie conformationnelle a posteriori, devrait en faciliter le diagnostic sous réserve de son accessibilité. L'enjeu est capital puisque de nouvelles thérapeutiques laissent entrevoir des traitements sans doute d'autant plus efficaces qu'ils seront institués précocement.

---

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Remerciements

Nous remercions l'Association pour la recherche sur les séquelles de la radiothérapie (ARSeR), et particulièrement son président Monsieur Hervé Lionel Marie, pour son engagement dans la recherche sur les complications de la radiothérapie.

## RÉFÉRENCES

- Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004;22:4893-900.
- Aristizabal S, Caldwell WL, Avila J. The relationship of time-dose fractionation factors to complications in the treatment of pituitary tumors by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977a;2:667-73.
- Aristizabal S, Caldwell WL, Avila J, Mayer EG. Relationship of time dose factors to tumor control and complications in the treatment of Cushing's disease by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977b;2:47-54.
- Bacskulin A, Guthoff R. Neuromyotonia of the abducens nerve after hypophysectomy and radiation. *Strabismus* 1999;7:37-40.
- Bajrovic A, Rades D, Fehlaue F, Tribius S, Hoeller U, Rudat V, et al. Is there a life-long risk of brachial plexopathy after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients? *Radiother Oncol* 2004;71:297-301.
- Ballian N, Androulakis II, Chatzistefanou K, Samara C, Tsiveriotis K, Kaltsas GA. Optic neuropathy following radiotherapy for Cushing's disease: case report and literature review. *Hormones (Athens)* 2010;9:269-73.
- Barroso L, Hoyt WF. Episodic exotropia from lateral rectus neuromyotonia - appearance and remission after radiation therapy for a thalamic glioma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:56-7.
- Beghi E, Kurland LT, Mulder DW, Nicolosi A. Brachial plexus neuropathy in the population of Rochester, Minnesota, 1970-1981. *Ann Neurol* 1985;18:320-3.
- Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smees R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD005005. PMID 16034961.
- Berger PS, Bataini JP. Radiation-induced cranial nerve palsy. *Cancer* 1977;40:152-5.
- Bergstrom R. Changes in peripheral nerve tissue after irradiation with high-energy protons. *Acta radiol* 1962;58:301-12.
- Borthne A, Kjelleveid K, Kaalhus O, Vermund H. Salivary gland malignant neoplasms: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:747-54.
- Brydoy M, Storstein A, Dahl O. Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy for early stage testicular seminoma. *Radiother Oncol* 2007;82:137-44.
- Caiozzo VJ, Giedzinski E, Baker M, Suarez T, Izadi A, Lan M, et al. The radiosensitivity of satellite cells: cell cycle regulation, apoptosis and oxidative stress. *Radiat Res* 2010;174:582-9.
- Cavanagh JB. Effects of x-irradiation on the proliferation of cells in peripheral nerve during Wallerian degeneration in the rat. *Br J Radiol* 1968;41:275-81.
- Char DH, Lonn LI, Margolis LW. Complications of cobalt plaque therapy of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1977;84:536-41.
- Chen Y. LDT. Peripheral nerves. In: Shrieve DC, Loeffler JS, editors. Human radiation injury. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2011. p. 236-45.
- Cho-Lim JJ, Caiozzo VJ, Tseng BP, Giedzinski E, Baker MJ, Limoli CL. Satellite cells say NO to radiation. *Radiat Res* 2011;175:561-8.
- Churn M, Clough V, Slater A. Early onset of bilateral brachial plexopathy during mantle radiotherapy for Hodgkin's disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12:289-91.
- Croisile B, Piperno D, Bascoulergue Y, Romestaing P, Trillet M, Aimard G, et al. Radionécrose chiasmatique après irradiation de la selle turcique à doses conventionnelles. Apport de l'imagerie par résonance magnétique. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146:57-60.
- Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2008;15:95-100.
- de Saint SA, Vincent A, Aroichane M, Ospina LH. Ocular neuromyotonia in a 15-year-old girl after radiation therapy. *J AAPOS* 2008;12:616-7.
- Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:832-9.
- Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck* 2005;27:114-23.
- Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73:119-31.
- Delanian S, Lefaix JL. Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:99-107.
- Delanian S, Lefaix JL, Maisonobe T, Salachas F, Pradat PF. Significant clinical improvement in radiation-induced lumbosacral polyradiculopathy by a treatment combining pentoxifylline, tocopherol, and clodronate (Pentoclo). *J Neurol Sci* 2008;275:164-6.
- Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:2545-50.
- Delanian S, Pradat PF. Posteriori conformal radiotherapy using three-dimensional dosimetric reconstitution in a survivor of adult-onset Hodgkin's disease for definitive diagnosis of lower motor neuron disease. *J Clin Oncol* 2010;28:e599-601.
- Delattre JY, Poisson M, Pertuiset BF, Touati M, Duyckaerts C, Hauw JJ. Nécrose des voies optiques, de l'hypothalamus et du tronc cérébral après irradiation d'un adénome hypophysaire à doses conventionnelles. *Rev Neurol (Paris)* 1986;142:232-7.
- Demizu Y, Murakami M, Miyawaki D, Niwa Y, Akagi T, Sasaki R, et al. Analysis of vision loss caused by radiation-induced optic neuropathy after particle therapy for head-and-neck and skull-base tumors adjacent to optic nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1487-92.
- Diaz JM, Urban ES, Schiffman JS, Peterson AC. Post-irradiation neuromyotonia affecting trigeminal nerve distribution: an unusual presentation. *Neurology* 1992;42:1102-4.
- Ducatman BS, Scheithauer BW. Postirradiation neurofibrosarcoma. *Cancer* 1983;51:1028-33.
- Ducray F, Guillemin R, Psimaras D, Sanson M, Mokhtari K, Delanian S, et al. Post-radiation lumbosacral radiculopathy with spinal root cavernomas mimicking carcinomatous meningitis. *Neuro Oncol* 2008;10:1035-9.
- Ela-Dalman N, Arnold AC, Chang LK, Velez FG, Lasky 3rd JL. Abducens nerve ocular neuromyotonia following non-sellar or parasellar tumors. *Strabismus* 2007;15:149-51.
- Evans ML, Graham MM, Mahler PA, Rasey JS. Use of steroids to suppress vascular response to radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:563-7.

- Fathers E, Thrush D, Huson SM, Norman A. Radiation-induced brachial plexopathy in women treated for carcinoma of the breast. *Clin Rehabil* 2002;16:160-5.
- Fishman ML, Bean SC, Cogan DG. Optic atrophy following prophylactic chemotherapy and cranial radiation for acute lymphocytic leukemia. *Am J Ophthalmol* 1976;82:571-6.
- Fitzgerald CR, Enoch JM, Temme LA. Radiation therapy in and about the retina, optic nerve, and anterior visual pathway. Psychophysical assessment. *Arch Ophthalmol* 1981;99:611-23.
- Foley KM, Woodruff JM, Ellis FT, Posner JB. Radiation-induced malignant and atypical peripheral nerve sheath tumors. *Ann Neurol* 1980;7:311-8.
- Fricke J, Neugebauer A, Kirsch A, Russmann W. Ocular neuromyotonia: a case report. *Strabismus* 2002;10:119-24.
- Fu ER. Ocular neuromyotonia - an unusual ocular motility complication after radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24:895-7.
- Furby A, Behin A, Lefaucheur JP, Beauvais K, Marcorelles P, Mussini JM, et al. Late-onset cervicospinal muscle atrophy and weakness after radiotherapy for Hodgkin disease: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:101-4.
- Gerard JM, Franck N, Moussa Z, Hildebrand J. Acute ischemic brachial plexus neuropathy following radiation therapy. *Neurology* 1989;39:450-1.
- Gibb AG, Loh KS. The role of radiation in delayed hearing loss in nasopharyngeal carcinoma. *J Laryngol Otol* 2000;114:139-44.
- Gikas PD, Hanna S, Aston W, Kalson NS, Tirabosco R, Saifuddin A, et al. Post-radiation sciatic neuropathy: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2008;6:130.
- Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold Jr SC. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994;44:2020-7.
- Guy J, Mancuso A, Beck R, Moster ML, Sedwick LA, Quisling RG, et al. Radiation-induced optic neuropathy: a magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 1991;74:426-32.
- Habrand IL, Austin-Seymour M, Birnbaum S, Wray S, Carroll R, Munzenrider J, et al. Neurovisual outcome following proton radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1601-6.
- Hassler CS, Schoemann V, Nichols CM, Butler EC, Boyd PW. Saccharides enhance iron bioavailability to Southern Ocean phytoplankton. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:1076-81.
- Haupt CL, Newman NJ. Ocular neuromyotonia 18 years after radiation therapy. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1331-2.
- Holscher T, Seibt A, Appold S, Dorr W, Herrmann T, Huttenbrink KB, et al. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005;77:157-63.
- Hsia AW, Katz JS, Hancock SL, Peterson K. Post-irradiation polyradiculopathy mimics leptomeningeal tumor on MRI. *Neurology* 2003;60:1694-6.
- Hudgins PA, Newman NJ, Dillon WP, Hoffman Jr JC. Radiation-induced optic neuropathy: characteristic appearances on gadolinium-enhanced MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:235-8.
- Janzen AH. Effects of roentgen rays on the peripheral nerve of the rat. *Radiology* 1942;38:333-7.
- Jensen AA, Young TL. Inferior oblique muscle palsy following maxillectomy for squamous cell carcinoma. *J AAPOS* 2002;6:51-3.
- Jung S, Huitinga I, Schmidt B, Zielasek J, Dijkstra CD, Toyka KV, et al. Selective elimination of macrophages by dichloromethylene diphosphonate-containing liposomes suppresses experimental autoimmune neuritis. *J Neurol Sci* 1993;119:195-202.
- Kinsella TJ, DeLuca AM, Barnes M, Anderson W, Terrill R, Sindelar WF. Threshold dose for peripheral neuropathy following intraoperative radiotherapy (IORT) in a large animal model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:697-701.
- Kinsella TJ, Sindelar WF, DeLuca AM, Pezeshkpour G, Smith R, Maher M, et al. Tolerance of peripheral nerve to intraoperative radiotherapy (IORT): clinical and experimental studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1579-85.
- Kong L, Lu JJ, Liss AL, Hu C, Guo X, Wu Y, et al. Radiation-induced cranial nerve palsy: a cross-sectional study of nasopharyngeal cancer patients after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1421-7.
- Kushiyama T, Oda T, Yamada M, Higashi K, Yamamoto K, Oshima N, et al. Effects of liposome-encapsulated clodronate on chlorhexidine gluconate-induced peritoneal fibrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3143-54.
- Labauge P, Lefloch A, Chapon F, Castelnovo G, Maubon A, Rigau V, et al. Post-irradiation spinal root cavernoma. *Eur Neurol* 2006;56:256-7.
- Lamy C, Mas JL, Varet B, Ziegler M, de Recondo J. Postradiation lower motor neuron syndrome presenting as monomelic amyotrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:648-9.
- Lefaix JL, Delanian S, Vozenin MC, Leplat JJ, Tricaud Y, Martin M. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:839-47.
- Lessell S, Lessell IM, Rizzo 3rd JF. Ocular neuromyotonia after radiation therapy. *Am J Ophthalmol* 1986;102:766-70.
- Liu LH, Chen CW, Chang MH. Post-irradiation myokymia and neuromyotonia in unilateral tongue and mentalis muscles: report of a case. *Acta Neurol Taiwan* 2007;16:33-6.
- Marti-Fabregas J, Montero J, Lopez-Villegas D, Quer M. Post-irradiation neuromyotonia in bilateral facial and trigeminal nerve distribution. *Neurology* 1997;48:1107-9.
- Match RM. Radiation-induced brachial plexus paralysis. *Arch Surg* 1975;110:384-6.
- Miller NR, Lee AG. Adult-onset acquired oculomotor nerve paresis with cyclic spasms: relationship to ocular neuromyotonia. *Am J Ophthalmol* 2004;137:70-6.
- Much JW, Weber ED, Newman SA. Ocular neuromyotonia after gamma knife stereotactic radiation therapy. *J Neuroophthalmol* 2009;29:136-9.
- Mumenthaler M, Narakas A, Gilliatt R. Brachial plexus disorders. In: *Peripheral neuropathy*. Philadelphia: Saunders, ed; 1984. p. 1383-424.
- Nelson GM. Biology of taste buds and the clinical problem of taste loss. *Anat Rec* 1998;253:70-8.
- Oohira A, Furuya T. Ocular neuromyotonia with spastic lid closure. *J Neuroophthalmol* 2006;26:244-7.
- Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:265-74.
- Pettigrew LC, Glass JP, Maor M, Zornoza J. Diagnosis and treatment of lumbosacral plexopathies in patients with cancer. *Arch Neurol* 1984;41:1282-5.
- Pieters RS, Niemierko A, Fullerton BC, Munzenrider JE. Cauda equina tolerance to high-dose fractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:251-7.
- Powell S, Cooke J, Parsons C. Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1990;18:213-20.
- Pradat PF, Barani A, Wanschitz J, Dubourg O, Lombes A, Bigot A, et al. Abnormalities of satellite cells function in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12:264-71.
- Pradat PF, Bouche P, Delanian S. Sciatic nerve mononeuropathy: an unusual late effect of radiotherapy. *Muscle Nerve* 2009;40:872-4.
- Pradat PF, Poisson M, Delattre JY. Neuropathies radio-induites : données expérimentales et cliniques. *Rev Neurol (Paris)* 1994;150:664-77.
- Pritchard J, Anand P, Broome J, Davis C, Gothard L, Hall E, et al. Double-blind randomized phase II study of hyperbaric

- oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol* 1992;58:279-86.
- Psimaras D, Maisonobe T, Delanian S, Leclercq D, Lenglet T, Feuvret L, et al. Late onset radiation-induced camptocormia. *J Neurol* 2011;258:1723-5.
- Rampling R, Catterall M. Facial nerve damage in the treatment of tumours of the parotid gland. *Clin Oncol* 1984;10:345-51.
- Roden D, Bosley TM, Fowble B, Clark J, Savino PJ, Sergott RC, et al. Delayed radiation injury to the retrobulbar optic nerves and chiasm. Clinical syndrome and treatment with hyperbaric oxygen and corticosteroids. *Ophthalmology* 1990;97:346-51.
- Rowin J, Cheng G, Lewis SL, Meriggioli MN. Late appearance of dropped head syndrome after radiotherapy for Hodgkin's disease. *Muscle Nerve* 2006;34:666-9.
- Russell KJ, Laramore GE, Krieger JN, Wiens LW, Griffeth JT, Koh WJ, et al. Transient and chronic neurological complications of fast neutron radiation for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 1990;18:257-65.
- Salner AL, Botnick LE, Herzog AG, Goldstein MA, Harris JR, Levene MB, et al. Reversible brachial plexopathy following primary radiation therapy for breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1981;65:797-802.
- Soto O. Radiation-induced conduction block: resolution following anticoagulant therapy. *Muscle Nerve* 2005;31:642-5.
- Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, Foote RL, Brown PD, Link MJ, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1177-81.
- Teixeira MJ, Fonoff ET, Montenegro MC. Dorsal root entry zone lesions for treatment of pain-related to radiation-induced plexopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:E316-9.
- Thomas JE, Cascino TL, Earle JD. Differential diagnosis between radiation and tumor plexopathy of the pelvis. *Neurology* 1985;35:1-7.
- Wang V, Liao KK, Ju TH, Lin KP, Wang SJ, Wu ZA. Myokymia and neuromyotonia of the tongue: a case report of complication of irradiation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1993;52:413-5.
- Weiss N, Behin A, Psimaras D, Delattre JY. Postirradiation neuromyotonia of spinal accessory nerves. *Neurology* 2011;76:1188-9.
- Williamson R, Kondziolka D, Kanaan H, Lunsford LD, Flickinger JC. Adverse radiation effects after radiosurgery may benefit from oral vitamin E and pentoxifylline therapy: a pilot study. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008;86:359-66.
- Wilson WB, Perez GM, Kleinschmidt-Demasters BK. Sudden onset of blindness in patients treated with oral CCNU and low-dose cranial irradiation. *Cancer* 1987;59:901-7.
- Yee RD, Purvin VA, Azzarelli B, Nelson PB. Intermittent diplopia and strabismus caused by ocular neuromyotonia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:207-23.
- Young WC, Thornton AF, Gebarski SS, Cornblath WT. Radiation-induced optic neuropathy: correlation of MR imaging and radiation dosimetry. *Radiology* 1992;185:904-7.
- Zimmerman CF, Schatz NJ, Glaser JS. Magnetic resonance imaging of radiation optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1990;110:389-94.