



## **Douleurs neuropathiques en cancérologie**

**27/11/2024 - 13:30-15:00**

**Modérateur.rices : Sabrina JUBIER-HAMON, Virginie GUASTELLA**

**Physiopathologie des douleurs neuropathiques des patients cancéreux - Bernard CALVINO**

**Douleurs neuropathiques dans le cancer évolutif : place des opioïdes - Philippe POULAIN**

**Place des pompes intrathécales dans les douleurs neuropathiques de cancer - Anne BALOSSIER**



## Physiopathologie des douleurs neuropathiques des patients cancéreux

B. Calvino 1

1 Professeur De Neurosciences

Les douleurs du cancer reposent sur le constat que ces douleurs sont dites « mixtes », inflammatoires liées à l'inflammation générée par la tumeur, et neuropathiques liées aux compressions des tumeurs sur les nerfs alentour. Les traitements contre ces douleurs sont adaptés à cette conception. Cette stratégie évolue car depuis 2019 des travaux de recherche ont mis en évidence que les tumeurs présentent une innervation sensitive propre. Une tumeur fonctionne comme un organe différencié et est entourée d'un microenvironnement tumoral qu'elle génère : vascularisation de la tumeur pour nourrir ses cellules grâce aux facteurs de croissance endothéliaux quelle sécrète (comme le VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), développement de la croissance tumorale et développement d'un système nerveux végétatif qui contrôle le développement et la composition de ce microenvironnement.

Les interactions bilatérales entre cellules tumorales et cellules nerveuses constituent la pierre angulaire de la douleur du cancer. L'étude des mécanismes moléculaires sous-tendant les interactions tumeur-nerf constitue une voie de recherche prometteuse pour la compréhension et le traitement de la douleur du cancer.

La famille de molécules de signalisation du VEGF y joue un rôle fondamental : le VEGF joue un rôle crucial dans le développement vasculaire au cours de l'embryogenèse et de l'angiogenèse au cours du cancer, et dans la régulation de l'activité de nombreuses cellules non-endothéliales, en particulier les neurones en développement ou dans les tumeurs en développement.

La mise en évidence des récepteurs VEGFR exprimés par les neurones périphériques sensoriels a permis de comprendre leur rôle fonctionnel. Le blocage systémique du VEGFR empêche le remodelage des nerfs sensoriels induit par la tumeur et diminue la douleur du cancer dans des modèles de souris in vivo. Ces résultats mettent en évidence un potentiel thérapeutique pour des molécules inhibitrices de l'activité du VEGFR dans la douleur du cancer et suggèrent un effet palliatif pour les thérapies anti-angiogéniques tumorales ciblant la voie de signalisation VEGF/VEGFR.

Le travail actuellement poursuivi sur les anticorps anti-VEGFR bloquant l'activité biologique de VEGFR présente un intérêt thérapeutique dans le traitement de la douleur du cancer. L'administration du Bevacizumab, un anticorps monoclonal humanisé séquestrant un agoniste du VEGFR, le VEGF-A, permet une augmentation de la qualité de vie des patients cancéreux mais son efficacité sur le traitement de la douleur n'a pas été évaluée. On a montré que des anticorps monoclonaux qui se lient au domaine extracellulaire de l'EGFR, empêchent l'activation du récepteur, à l'origine de l'inhibition de l'EGFR ; parmi ces anticorps monoclonaux, le Cetuximab est actuellement le seul agréé par la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (Agence Européenne de Médecine) pour le traitement des cancers oraux en combinaison avec une radiothérapie.



## **Douleurs neuropathiques dans le cancer évolutif : place des opioïdes**

P. Poulain 1, E. Collin 2, S. Faure 3, V. Guastella 4, N. Michenot 5, S. Rostaing 6, E. Treillet 7

1 Had Resapy - Tarbes (France), 2 Ghu Aphp Nord - Paris (France), 3 Département Pharmacie - Angers (France), 4 Chu - Cebazat (France), 5 Ch - Versailles (France), 6 Institut Du Cancer Avignon Provence - Avignon (France), 7 Ch - Paris (France)

### **Propos Liminaires:**

- Nous ne remettons pas en cause le traitement opioïde de base prescrit, qui devrait être conforme aux recommandations de l'HAS [1].
- Le terme « opioïde » désigne tout traitement « agoniste opioïde », activant les récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) avec ou sans mécanisme d'action associé.
- L'opioïde sera choisi en fonction de l'intensité de la douleur : l'utilisation d'une faible dose d'opioïde dit fort peut être préférée d'emblée à l'utilisation d'une forte dose d'opioïde dit faible.
- La méthadone est mentionnée à part en raison de l'initiation du traitement plus complexe nécessitant un suivi durant la première semaine (titration), et des interactions et toxicités particulières (allongement QT, tolérance...)

### **Efficacité des Opioïdes:**

Les opioïdes sont efficaces pour traiter les douleurs neuropathiques: dans une population hétérogène le NNT est de 4,3 [2]. Toutefois, le rapport bénéfice/risque doit être évalué en fonction de chaque situation clinique, avec prudence chez les patients à risque d'addiction, tout en tenant compte du risque d'hyperalgésie induite. D'autres traitements spécifiques peuvent être envisagés en complément (antidépresseurs, antiépileptiques, topiques...) [3].

### **Douleurs Neuropathiques Secondaires aux Traitements du Cancer:**

#### **1- Patient naïf d'opioïdes :**

- Opioïde en dernière intention après échec des traitements non opioïdes spécifiques.
- Le tramadol et/ou la méthadone (hors AMM en première intention) peuvent être envisagés en raison de leurs mécanismes d'action spécifiques.
- La méthadone nécessite une équipe spécialisée pour sa mise en œuvre.

#### **2- Patient déjà traité par opioïdes :**

- Augmentation de l'opioïde en première intention : l'efficacité des interdoses prises, justifie le maintien et l'augmentation de la dose.
- Introduction de la méthadone : en deuxième intention si l'augmentation des opioïdes est insuffisante ou entraîne des effets indésirables, ou en troisième intention après échec des traitements non opioïdes spécifiques.

### **Douleurs Mixtes en Lien avec le Cancer:**

#### **1- Patient non traité par opioïdes :**

- Opioïde en première intention : titration nécessaire.
- En cas de soulagement insuffisant ou de mauvaise tolérance : introduction d'un traitement non opioïde spécifique ou tramadol/méthadone par une équipe spécialisée.

#### **2 - Patient déjà traité par opioïdes :**

- Augmentation de l'opioïde en cours : l'efficacité des interdoses soutient le maintien et l'augmentation de la dose.
- En cas d'insuffisance de soulagement ou de mauvaise tolérance, envisager :
  - . Complément par des traitements non opioïdes spécifiques des douleurs neuropathiques,
  - . Changement pour de la méthadone par une équipe spécialisée (AMM).



- Si la douleur répond aux opioïdes mais nécessite une augmentation rapide, l'introduction de la méthadone doit être envisagée.

Douleurs Neuropathiques Sans Lien avec le Cancer:

Une douleur neuropathique sans lien avec le cancer nécessite: évaluation clinique approfondie et réflexion sur les traitements antalgiques appropriés. Les recommandations de la SFETD sur les douleurs neuropathiques doivent être suivies [3].

#### Bibliographie

- [1] Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. Recommandations de Bonnes Pratiques 2022 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses)
- [2] Nanna Finnerup et al. : Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015, 14(2): 162–173.
- [3] Moisset et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. Douleur analg. 2020, 33 (2): 101-112.



## Place des pompes intrathécales dans les douleurs neuropathiques de cancer

A. Balossier 1

1 Ap-Hm La Timone - Marseille (France)

On dénombre à ce jour plus de 400 000 nouveaux cas de cancer/ an en France. 40 à 70% des patients atteints de cancer présenteront des douleurs au cours de leur maladie lors du diagnostic, de l'évolution, ou au stade terminal, dont 30% présenteront des douleurs décrites comme modérées à sévères. Malgré le développement de nouvelles molécules et formes galéniques, ces douleurs demeurent particulièrement réfractaires au traitement médical bien conduit, et la prise en charge de la douleur de cancer reste encore trop souvent sous-optimale. Ainsi 10 à 20% des patients présenteront des douleurs réfractaires invalidantes. Ces douleurs sont le plus souvent mixtes et la composante neuropathique est parfois plus difficile à soulager que la composante nociceptive qu'elle survienne au décours d'un cancer évolutif ou dans le cadre de douleurs séquellaires du cancer chez un patient en rémission ou guéri. L'amélioration de la qualité de vie et la prise en charge de la douleur constituent un des quatre points socles d'évolution des soins oncologiques de support.

L'analgésie intrathécale est une technique très efficace pour soulager les patients avec des douleurs rebelles en particulier en cancérologie. Cette technique invasive a montré sa supériorité en cas d'échec des traitements opioïdes forts ou encore en cas d'effets secondaires de ceux-ci. Le constat aujourd'hui en France est que l'analgésie intrathécale n'est regrettamment pas utilisée à la hauteur des indications douloureuses dont elle pourrait venir à bout.

Nous ferons une synthèse de la littérature sur l'intérêt de l'analgésie intrathécale spécifiquement dans les douleurs neuropathiques du cancer évolutif et dans les douleurs séquellaires et présenterons quelques vignettes cliniques permettant d'illustrer des situations pour lesquels l'apport de l'analgésie intrathécale a été majeure dans la gestion de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie.