



Société Française de NeuroModulation | INS French Chapter

Douleurs neuropathiques et Cancer

Dr. Rita KORTBAOUI

Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur

Gustave ROUSSY

*VIII° Symposium | Vendredi 04 – Samedi 05 Octobre 2024,
Lorient*



Conflit d'intérêt

- Aucun

Douleur et Cancer – Epidémiologie



Prévalence de la douleur	Etude 2007	Etude 2012	2023
globale	53%	50,7%	50,3%
Pendant les traitements	59%	55%	
En phase avancée ou métastatique	64%	66,4%	54,6%
Après les traitements	33%	39%	35,8%

Systematic Review

Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis

Rolf A. H. Snijders ^{1,2,*}, Linda Brom ^{1,2}, Maurice Theunissen ^{3,4} 
and Marieke H. J. van den Beuken-van Everdingen ^{3,4} 

Tableau 1 Les principaux outils de dépistage des douleurs neuropathiques. Ces outils ont été validés sur de larges populations de patients neuropathiques et non neuropathiques [6]

	Douleur neuropathique en quatre questions (DN4)	LANSS et S-LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)	Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)	ID-Pain	PainDetect
Auteurs	Bouhassira et al., 2005 [10]	Bennett, 2001 [5] Bennett et al., 2003 [8]	Krause et Backonja, 2003 [30]	Portenoy, 2006 [37]	Freyenhagen et al., 2006 [19]
Nature de l'outil	Hétéroévaluation Autoévaluation (sept items)	Hétéroévaluation Autoévaluation (S-LANNS)	Autoquestionnaire	Autoquestionnaire	Autoquestionnaire
Cotation	Sur dix items positifs Un point par item positif Score $\geq 4/10$: DN	Sur 24 items positifs Pondération variable/item Score $> 12/24$: mécanismes neuropathiques probables	Coefficient de pondération variable/item Deux items négatifs Fonction discriminante ≥ 0 : prédiction de DN	Plus le score est élevé, plus grande est la probabilité de douleur neuropathique	< 12 : DN probable Entre 13 et 18 : origine douteuse > 19 : DN probable
Sensibilité	83 %	83 %	67 %	Non évaluée	85 %
Spécificité	90 %	87 %	74 %		80 %

Douleurs Neuropathiques – Evaluation

Questionnaire DN4

Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqure	☐	☐

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

Douleurs Neuropathiques - Traitement

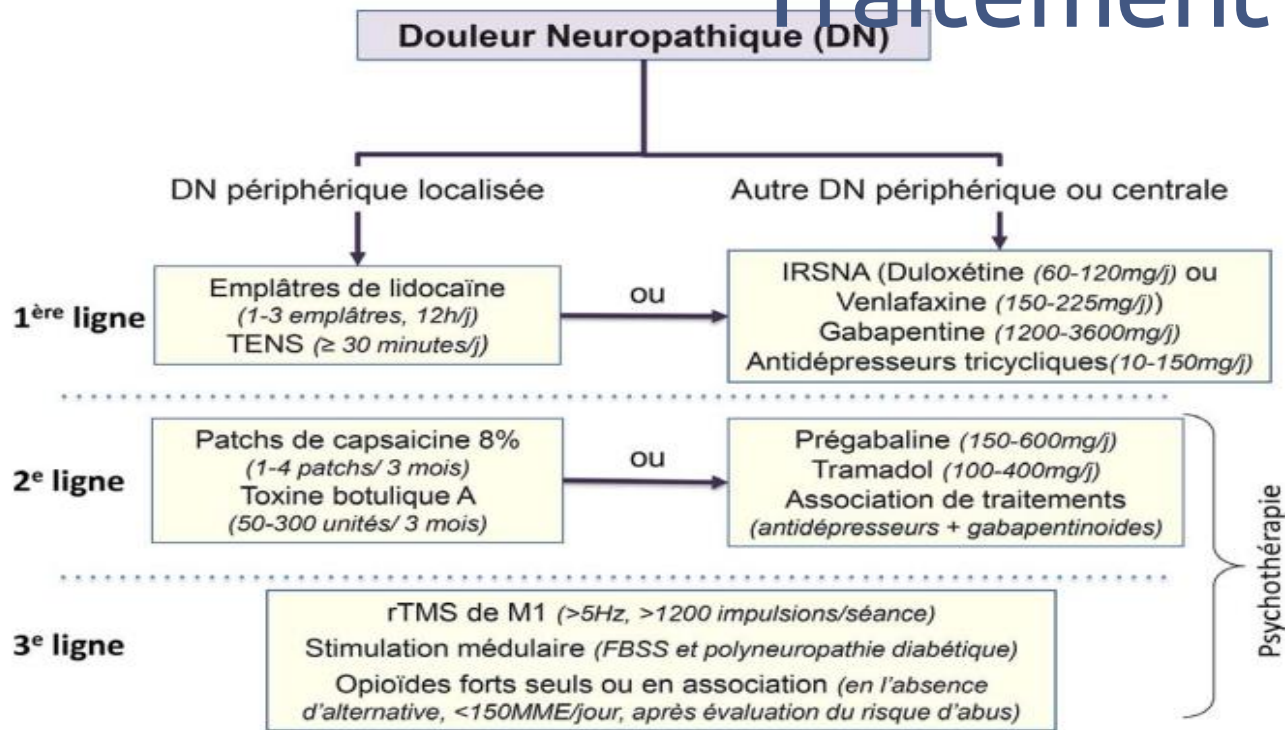


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : *transcutaneous electrical nerve stimulation* ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*

	Acute activity	Tissue injury	Nerve injury	Cancer types
Tumor erosion (bone/tissue)		x		
Tumor release factors	x	x		
Immune response			x	
Movement (incident pain)	x	x		
Tumor compression			x	
Radiation/ Chemotherapy			x	
Surgical Section			x	ov;8(4):154-62. II° Symposium 2024

Douleurs Neuropathiques et Cancer

- 19% à 39.1% des patients
- En lien avec le cancer ou ses traitements
- Les douleurs neuropathiques en lien avec le traitement du cancer sont plus fréquentes que celles en lien avec le cancer lui-même, tout type de cancer confondu.

Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee.
Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191.

Table 3. Chronic Pain Syndromes Associated With Cancer Treatment

Chemotherapy-related pain syndromes
Bony complications of long-term corticosteroids
Avascular necrosis
Vertebral compression fractures
Carpal tunnel syndrome
Chemotherapy-induced peripheral neuropathy
Raynaud's syndrome
Hormonal therapy-related pain syndromes
Arthralgias
Dyspareunia
Gynecomastia
Myalgias
Osteoporotic compression fractures
Radiation-related pain syndromes
Chest wall syndrome
Cystitis
Enteritis and proctitis
Fistula formation
Lymphedema
Myelopathy
Osteoporosis
Osteoradionecrosis and fractures
Painful secondary malignancies
Peripheral mononeuropathies
Plexopathies: brachial, sacral
Stem-cell transplantation-mediated graft-versus-host disease
Arthralgias/myalgias
Dyspareunia, vaginal pain
Dysuria
Eye pain
Oral pain and reduced jaw motion
Paresthesias
Scleroderma-like skin changes
Surgical pain syndromes
Lymphedema
Postamputation phantom pain
Postmastectomy pain
Postradical neck dissection pain
Postsurgery pelvic floor pain
Post-thoractomy pain/frozen shoulder
Postsurgery extremity pain (eg, sarcoma)

Douleurs Neuropathiques et Cancer – Evaluation

> [Br J Anaesth](#). 2017 Oct 1;119(4):765-774. doi: 10.1093/bja/aex175.

Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles

LANSS et PDQ: sensibilités inférieures à celles rapportées dans les études de développement. En revanche, les valeurs de spécificité étaient élevées pour tous les outils (77 à 100 %).

Sensibilité et spécificité du DN4 étaient similaires à celles rapportées dans l'article de validation original.

Dans l'ensemble, performances des trois outils de dépistage variaient entre 73 et 94 %.

Mulvey MR, Boland EG, Bouhassira D, Freynhagen R, Hardy J, Hjermstad MJ, Mercadante S, Pérez C, Bennett MI. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1;119(4):765-774.

Douleurs Neuropathiques et Cancer – Evaluation

Jusqu'à la standardisation du diagnostic clinique pour la douleur neuropathique liée au cancer, les outils de dépistage représentent un outil pratique pour la clinique et la recherche.

C'est particulièrement pertinent pour les non-spécialistes.

➤ [Br J Anaesth.](#) 2017 Oct 1;119(4):765-774. doi: 10.1093/bja/aex175.

**Neuropathic pain in cancer: systematic review,
performance of screening tools and analysis of
symptom profiles**

Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain

- La douleur liée au cancer a de multiples étiologies, notamment le cancer lui-même et les traitements contre le cancer (Bennett, 2017).
- Mécanismes nociceptifs, neuropathiques ou inflammatoires (Falk et Dickenson, 2014 ; Knudsen et coll., 2009).
- Une douleur cancéreuse persistante peut induire le développement de douleurs chroniques induites par des modifications de la plasticité du système nerveux somatosensoriel (Kosek et al, 2016).

TABLE 2 Structured pain assessment

History	Pain location, onset, duration, severity, quality, alleviating and aggravating factors. Special emphasis on episodic pain
	Impact on mood, usual activities, function, quality of life and sleep
	Previous pain and treatment history
	Ongoing response to treatment, adverse effects
	Comorbidities impacting pain (e.g., chronic disease, surgery, trauma, mood, cognitions, substance use disorder, medications)
	Personal characteristics (e.g., age, sex, race, religion, culture, language)
	Expectations of pain management and current understanding of the condition, including what significance the patient attaches to the pain
Physical examination (focused according to the presenting condition)	Relevant, physical, neurological and musculoskeletal assessment
Review of clinical records	Comorbid diseases, previous chronic pain history, age-related frailty
Investigations	Laboratory tests
	Imaging studies
	Neurophysiological evaluations

TABLE 3 Essential analgesic drugs

Drug class	Examples
Simple analgesia	Paracetamol Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including coxibs
Opioids	<i>Opioids for moderate intensity pain:</i> Codeine, dihydrocodeine, tramadol <i>Opioids for moderate to severe intensity pain:</i> Immediate release opioids as oral and injectable formulations (morphine, oxycodone, hydromorphone); Sustained release opioids as oral (morphine, oxycodone, tapentadol, hydromorphone;) and transdermal (fentanyl, buprenorphine) formulations, <i>Opioids for specialist use only</i> Rapid onset transmucosal fentanyl based formulations Methadone
Antidepressants	Amitriptyline, imipramine, duloxetine, venlafaxine
Antiepileptics	Gabapentin, pregabalin, carbamazepine
Corticosteroids	Prednisolone, dexamethasone
Bisphosphonates	Pamidronate, Zoledronate
Monoclonal antibodies	Denosumab, Tanezumab
Other	Topical lidocaine; ketamine (<i>specialist use only</i>)

WHO GUIDELINES FOR THE PHARMACOLOGICAL AND RADIOTHERAPEUTIC MANAGEMENT OF CANCER PAIN IN ADULTS AND ADOLESCENTS

Table 1. Cancer pain may be classified according to neural mechanisms

TYPE		NEURAL MECHANISM	EXAMPLE	
Nociceptive	Visceral	Stimulation of pain receptors on normal sensory nerve endings	Hepatic capsule stretch	
	Somatic		Bone metastases	
Neuropathic	Nerve compression		Sciatica due to vertebral metastasis with compression of L4, L5 or S1 nerve root	
	Nerve injury	Peripheral	Lowered firing threshold of sensory nerves (deafferentiation pain)	Tumour infiltration or destruction of brachial plexus
		Central	Injury to central nervous system	Spinal cord compression by tumour
		Mixed	Peripheral and central injury	Central sensitization due to unrelieved peripheral neuropathic pain
	Sympathetically maintained		Dysfunction of sympathetic system	Chronic regional pain syndrome following fracture or other trauma

Douleurs Neuropathiques – Evaluation

1. BRIEF PAIN INVENTORY

One of the most commonly used tools for assessing pain in adults and adolescents pain scales is the brief pain inventory or BPI (3). The BPI (**Figure A1.2**) concisely registers pain location and treatments and also measures pain intensity and the effect of pain on activities of daily life. The inventory has been validated in many languages and with both malignant and non-malignant pain.

Douleurs Neuropathiques – Traitement

- Les corticostéroïdes sont parmi les médicaments adjuvants les plus couramment utilisés pour la gestion des douleurs cancéreuses de plusieurs types : douleurs osseuses métastatiques, douleurs neuropathiques et douleurs viscérales.
- Recommandation Chez les adultes (y compris les personnes âgées) et les adolescents souffrant de douleurs liées au cancer, des corticostéroïdes doivent être administrés pour contrôler la douleur lorsque cela est indiqué. (Recommandation forte)

Douleurs Neuropathiques - Traitement

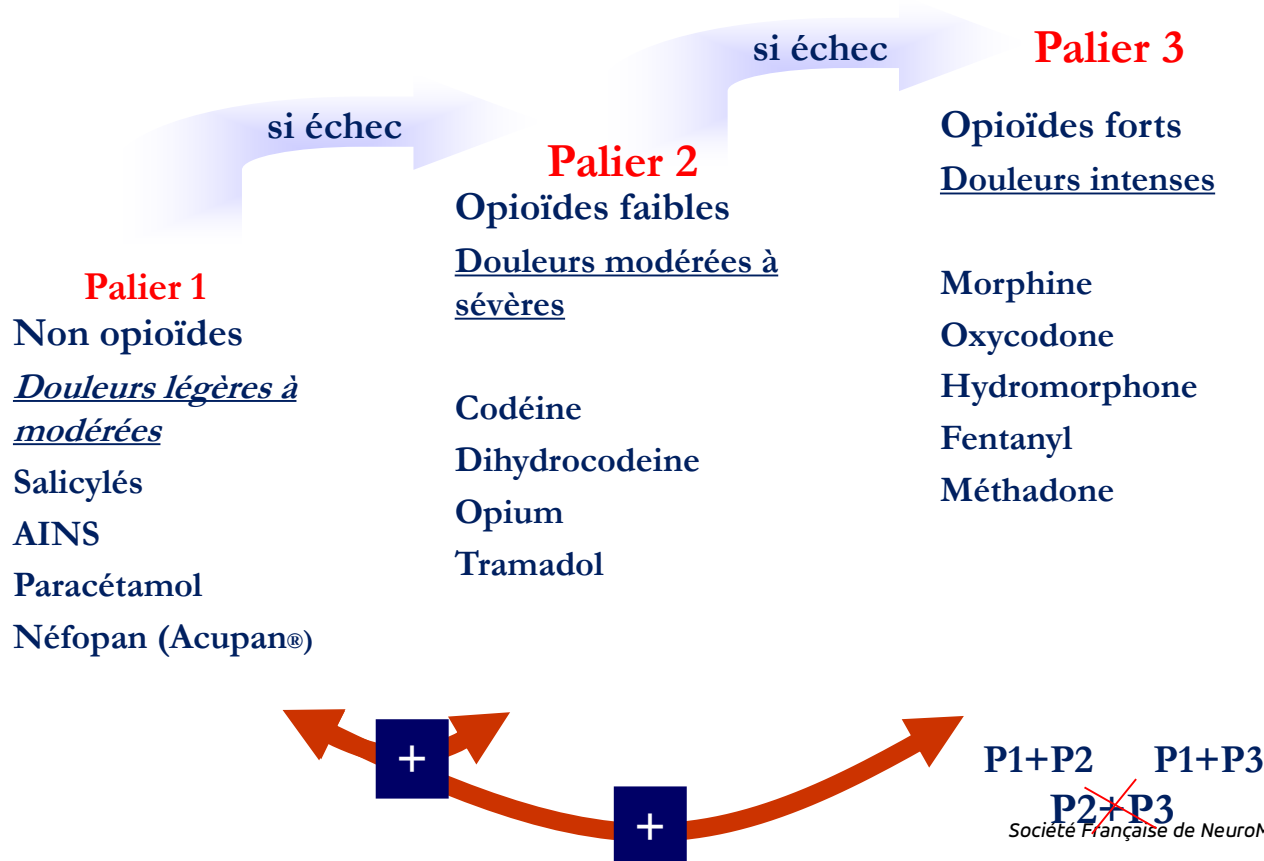
6.4.2. ANTIDEPRESSANTS

Cancer-related neuropathic pain is common and can be caused either by the disease or by cancer treatment. Two classes of antidepressants, tricyclic antidepressants (TCAs) and selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), are commonly used as adjuvant medicines to treat neuropathic pain.

No recommendation

WHO makes no recommendation for or against the use of antidepressants to treat cancer-related neuropathic pain.

Paliers de l'OMS pour la douleur du cancer



NOUVELLE CLASSIFICATION DES ANTALGIQUES

DE LUSSIER ET BEAULIEU

Les antinociceptifs

Diminue l'intensité du message douloureux

Non opioïde
Opioïde faible
Opioïde fort

Les bloqueurs de la transmission et/ou de la sensibilisation périphériques

Bloque le message douloureux vers le SNC
Diminue les phénomènes d'hypersensibilité périphérique

Anesthésiques locaux
La Capsaïcine

Les antihyperalgésiques

Diminue les phénomènes d'hypersensibilité centrale et d'amplification du message douloureux

Gabapentinoïdes
Kétamine
Nefopam
MEOPA

Les modulateurs des contrôles descendants

Renforce le contrôle inhibiteur de la douleur

Antidépresseurs
Tricycliques
IRSNA

Douleurs Neuropathiques – Evaluation

Évaluer la qualité de la douleur: Caractéristique de la douleur neuropathique:

Brûlure chaude douloureuse

Crampes Coupures

Épingles et aiguilles

Picotements aigus

Coups de Poignards

Engourdissement lancinant

Décharges électriques

Rayonnant

Coups de couteau

Facteurs de risque de douleurs mal contrôlées:

- Âge avancé
- Douleurs intenses
- Déficience cognitive
- Antécédent de mésusage
- Présence de douleurs neuropathiques

CANCER PAIN MANAGEMENT

**Cancer pain management in adults
clinical guidelines**

Douleurs Neuropathiques – Traitement

CANCER PAIN MANAGEMENT

Cancer pain management in adults clinical guidelines

Evidence-based recommendation

P12. For patients with **neuropathic** pain that persists despite non-opioid and opioid analgesia consider the following options ([EAPC](#), [ESMO](#), [NCCN](#), [SIGN](#)):

- Anticonvulsant agents (gabapentin or pregabalin)
- Antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, duloxetine or venlafaxine).

Douleurs Neuropathiques – Evaluation

- Évaluer et réévaluer la douleur
- Description de la qualité de la douleur :
 - Douleurs, battements, pression : souvent associés à des douleurs somatiques au niveau de la peau, des muscles et des os
 - Douleurs, crampes, rongements, coups aigus : souvent associés à des douleurs viscérales au niveau des organes ou des viscères
 - Elancements, décharges, coups de couteau, picotements : souvent associés à une NP provoquée par une lésion nerveuse

Management of cancer pain in adult patients: ESMO
Clinical Practice Guidelines[†]

Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee.

Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191.

Société Française de NeuroModulation | VIII° Symposium 2024

Douleurs Neuropathiques – Evaluation

Système d'évaluation proposé par le NeuPSIG: Quatre critères :

- Critère 1 : distribution neuro-anatomique de la douleur
- Critère 2 : antécédents évocateurs d'une lésion ou d'une maladie du système nerveux
- Critère 3 : signes sensoriels négatifs ou positifs dans le territoire correspondant à la lésion
- Critère 4 : confirmation de la lésion par un test diagnostique.

Une douleur neuropathique probable peut être diagnostiquée si les critères 1, 2 et 3 ou les critères 1, 2 et 4 sont présents.

Un douleur neuropathique certaine est définie par la présence de tous les quatre critères.

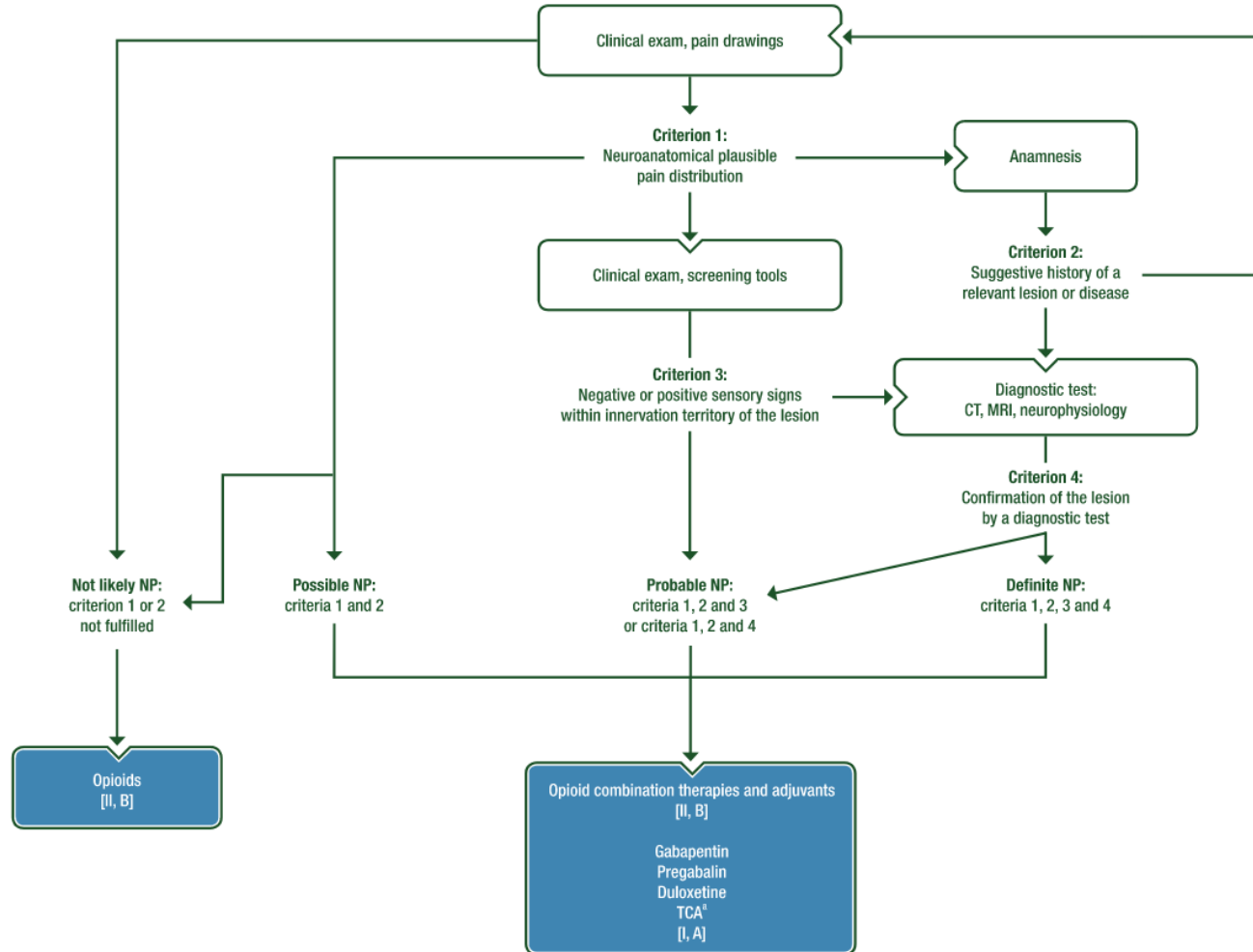


Figure 5. Assessment and treatment of cancer-related NP.

^aDoses ≤ 75 mg/day.

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; NP, neuropathic pain; TCA, tricyclic antidepressant.

Douleurs Neuropathiques - Traitement

- Extrapolation des résultats de traitement à partir d'études sur les douleurs neuropathiques non cancéreuses: les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants sont efficaces.
- Le nombre de sujets à traiter (NNT) pour ces médicaments est de 3 à 7,7.
- Amélioration du contrôle de la douleur en 4 à 8 jours lorsque ajouté aux opioïdes. Les preuves les plus solides: Gabapentine.
- Cependant, une réduction de la douleur supérieure à 1 point, sur une EN de 0 à 10, était peu probable pour ce type de combinaison alors qu'en revanche, une augmentation des événements indésirables était probable.
- D'autres adjuvants tels que les corticoïdes sont indispensables si compression nerveuse.

Table 1

Published randomized placebo-controlled trials in neuropathic pain excluding trigeminal neuralgia, radiculopathies, complex regional pain syndrome, and cancer-related neuropathic pain. The table indicates the number of positive (+) and negative (–) trials, combined numbers needed to treat (NNT) (with 95% confidence interval) to obtain one patient with more than 50% pain relief for drugs or drugs classes where the majority of studies show a pain-relieving effect, and the combined numbers needed to harm (NNH) for one drop out due to adverse effects. Please note that the differences in study design and patient populations preclude a direct comparison of NNT values across drug classes (see text).

	Painful poly-neuropathy	Postherpetic neuralgia	Peripheral nerve injury ^a	HIV neuropathy	Central pain	Mixed neuropathic pain	Combined NNH
Antidepressants							
TCAs	11+ 2.1 (1.9-2.6)	4+ 2.8 (2.2-3.8)	1+/1–	2–	2+ 2.7 (1.7-6.1)	2+ NA	15.9 (11-26)
SNRIs	5+ 5.0 (3.9-6.8)		1–			1–	13.1 (9.6-21)
SSRIs	3+/1– 6.8 (3.9-27)						ns
Anticonvulsants							
Gabapentin	3+/1– 6.4 (4.3-12)	2+ 4.3 (3.3-6.1)	1+/2–	1–	1+/1–	1+/1–	32.5 (18-222)
Pregabalin	5+ 4.5 (3.6-5.9)	4+ 4.2 (3.4-5.4)	1+ ns	1–	2+ 5.6 (3.5-14)	1+ 3.8 (2.6-7.3)	10.6 (8.7-14)

Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS.
The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain.
Pain. 2010 Sep;150(3):573-581

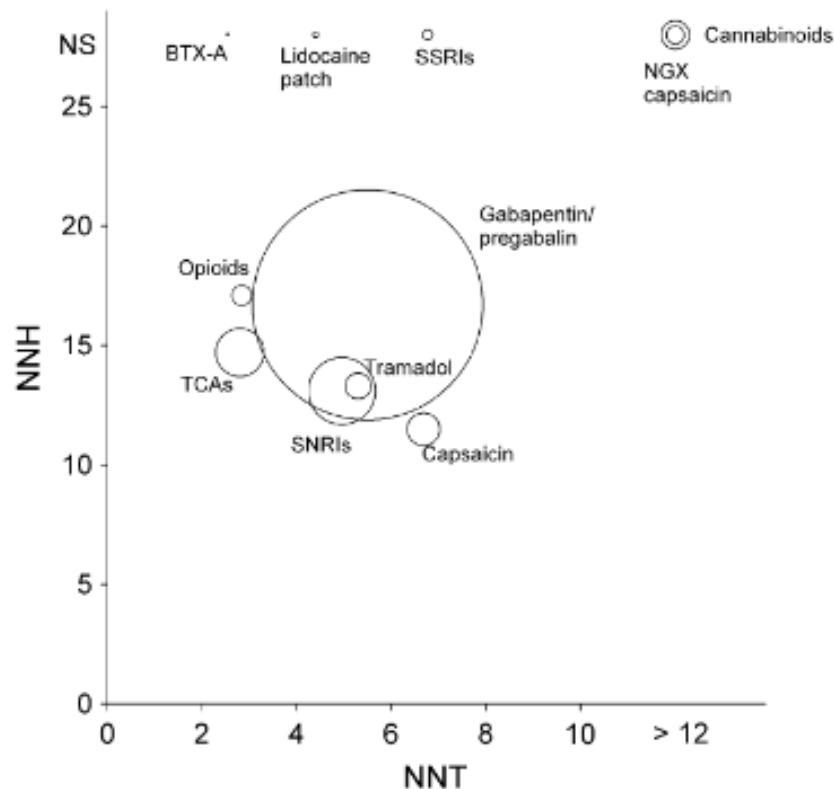


Fig. 3. It shows the relationship between the combined numbers needed to treat (NNT) values for 50% pain relief and numbers to harm (NNH) values for the number of patients to drop out of the study due to side effects. Please note that there are differences in study design and placebo responses that may influence NNH and NNT values, e.g. short-term trials and single drug applications may have higher NNH values (fewer dropouts due to side effects) than the long-term trials. The circle sizes and the related numbers indicate the number of patients who received active treatment drugs in trials for which the dichotomous data were available.

Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS.
The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain.
Pain. 2010 Sep;150(3):573-581

Douleurs Neuropathiques – Recommandations

- Quand les opioïds sont insuffisants, l'association à des adjuvants est nécessaire pour le contrôle des douleurs neuropathiques en lien avec un cancer [II, B]
- Gabapentine, prégabaline, duloxétine, et les ADT (doses 75 mg/ jour) sont recommandés en première intention [I, A].
- Peu ou pas de preuves pour le traitement interventionnel des douleurs neuropathiques:
A privilégier chez les patients ayant des DN non liées au cancer [II, C]

Douleurs Neuropathiques – Traitement

- La kétamine est un antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui a été utilisé comme adjuvant dans la lutte contre la douleur cancéreuse, en particulier en cas de DN.
- Les preuves sur le bénéfice de la kétamine en tant qu'adjuvant des opioïdes dans la DN sont de très de mauvaise qualité.
- Cependant, il peut y avoir des sous-groupes de patients atteints de DN liée au cancer pour lesquels la kétamine pourraient être utiles, comme ceux qui ont une sensibilisation centrale.

Recommandation:

Il y a un manque de preuves pour soutenir l'utilisation systématique de kétamine dans la DN du cancer NP [II, D].

Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee.

Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166-iv191.

Société Française de NeuroModulation | VIII° Symposium 2024

Douleurs Neuropathiques et Cancer – Conclusions

- La douleur neuropathique affecte jusqu'à 40% des patients ayant un cancer.
- Facteur de risque de douleurs intenses, mal contrôlées, impact plus important sur la qualité de vie.
- Des recherches sont nécessaires pour standardiser l'évaluation clinique des patients. Les outils de dépistage offrent une approche pratique pour identifier des cas potentiels de douleur neuropathique

Douleurs Neuropathiques et Cancer – Conclusions

- Forte suspicion clinique:
 - Si le traitement opioïde en cours malgré une titration bien conduite n’a qu’une efficacité partielle
 - Devant une modification des caractéristiques sémiologiques de la douleur et/ou de l’examen neurologique (apparition d’un déficit sensitif, allodynie,...)