

DOULEURS NEUROPATHIQUES ET CANCER DE L'ENFANT

Dr Philippe LE MOINE

Département de Pédiatrie et Génétique Médicale
CHU MORVAN, BREST

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en terme d'un tel dommage »

Association Internationale pour l'Étude de la Douleur

Vécu de la douleur

mécanisme
générateur

nociception
neurogène
idiopathique
psychogène

douleur

composantes
sensori-
discriminative
émotionnelle
cognitive
comportementale

modulation

facteurs
psychologiques
environnementaux
familiaux
sociaux
culturels



Excès de nociception

- Douleurs les plus fréquentes
- Stimulation d'un nocicepteur
 - Peau, muscles, os, viscères
 - Mécanique, Thermique, Chimique
- Transmission au cerveau après relais au niveau de la moelle épinière
- Régulation de l'intensité par des mécanismes de contrôle
 - Segmentaires (contre stimulation, neurone à convergence)
 - Centraux : tronc cérébral, cortex cérébral

Douleurs neuropathiques

- Provoquées par une lésion nerveuse
 - Au niveau périphérique (exemple amputation)
 - Au niveau central
 - Moelle (exemple compression)
 - Cerveau (exemple accident vasculaire cérébral)
- Caractéristiques
 - Paresthésies : fourmillements, picotements
 - Fulgurances : décharges électriques, éclairs,
 - Chaleur ou froid, ...
 - Allodynie, Hyperpathie

Douleurs neuropathiques (2)

- Paresthésies : fourmillements, picotements, sensations bizarres
- Fulgurances : décharges électriques, éclairs,
- Allodynie : une stimulation non douloureuse provoque une douleur ou une sensation désagréable
- Hyperpathie : la perception de la stimulation est excessive en intensité et dans le temps

Mécanismes physiopathogéniques

- Périphériques
 - Perte d'inhibition segmentaire
 - Activités neuronales ectopiques anormales
 - Interactions entre fibres nerveuses (éphapses)
 - Sensibilisation des nocicepteurs
- Centrales
 - Activation de fibres C périphériques
 - Dépolarisation de courte durée des neurones de corne postérieure de la moelle/ acides aminés excitateurs
 - Remodelage « défectueux » par plasticité cérébrale

Evaluation

- Analyse sémiologique
 - Paresthésies
 - Fulgurances
- Évaluation quantitative
 - Auto-évaluation
 - Hétéro-évaluation
- Evaluation qualitative
 - Dessin
 - DN4
 - QDSA (58 items)

Auto-évaluation chez l'enfant

- Jetons dès 3 ans
- Échelle de visages révisée (dès 4 ans)



- EVA adaptée + + + (verticale, triangle, vocabulaire)


Hétéro-évaluation (DI Chronique)

- DEGR :
 - Élaborée 2-6 ans
 - Utilisable 9 mois – 10 ans
 - Signes directs de la douleur
 - Expression volontaire de la douleur
 - Atonie psychomotrice
- HEDEN :
 - forme abrégée rapide du DEGR
- EDIN
 - 0-6 mois
 - Seule échelle de douleur chronique du nouveau-né
 - Douleur probable si $\geq 5/15$

Echelle HEDEN

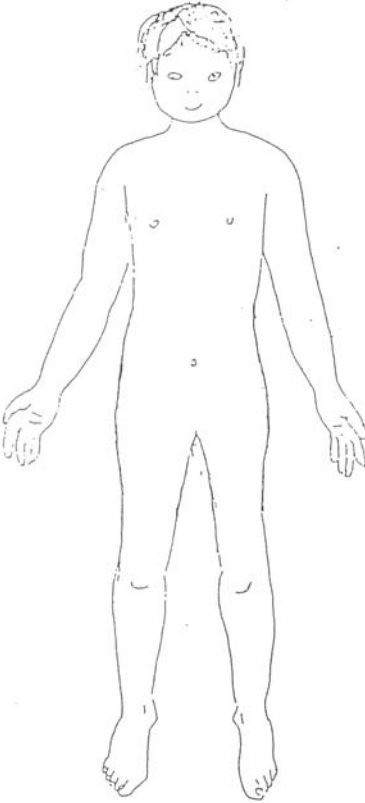
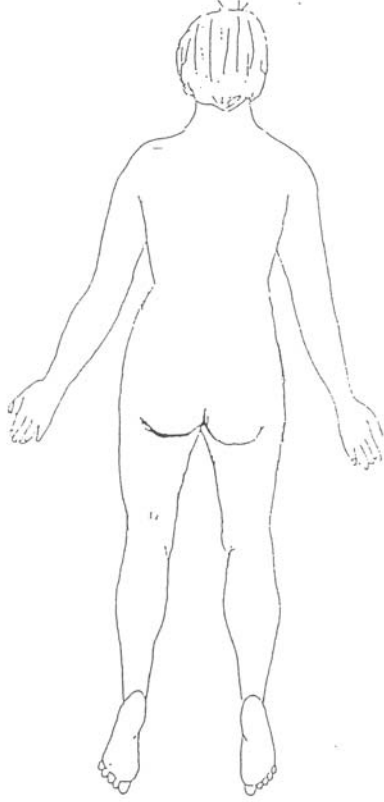
- Simplification de la DEGR (5 minutes)
 - 5 items (0-1-2)
 - Plaintes somatiques (EVD)
 - Intérêt pour le monde extérieur (APM)
 - Position antalgique (SDD)
 - Lenteur et rareté des mouvements (APM)
 - Contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise (SDD)
 - 5 minutes

- Dessin asexué
- Plusieurs couleurs au choix pour l'intensité
- Être présent au dessin
- Laisser faire
- « Dessine où tu as mal »
- DI NP :
 - Pointillés
 - Hachures


CONSULTATION D'ANALGESIE PEDIATRIQUE
DESSIN DE L'ENFANT

Médecin :

Date :

Ca fait mal ?

UN PEU	<input type="checkbox"/>	BEAUCOUP	<input type="checkbox"/>
MOYEN	<input type="checkbox"/>	TRES FORT *	<input type="checkbox"/>

DN4 – interrogatoire patient

- Le douleur présente-t-elle une des caractéristiques suivantes
 - Brûlures
 - Sensation de froid douloureux
 - Décharges électriques
- La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants
 - Fourmillements
 - Picotements
 - Engourdissement
 - Démangeaisons

DN4 – Examen clinique

- La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence
 - Hypoesthésie au tact
 - Hypoesthésie à la piquûre
- La douleur est-elle provoquée ou augmentée
 - par le frottement
- DN4 + si $\geq 4/10$

Douleurs neuropathiques liées au cancer

- Infiltration nerveuse plexique ou radiculaire
- Compression médullaire
- Envahissement méningé
 - Épidurite
 - Méningite
 - Par contiguïté (tumeur cérébrale, tumeur le long des racines nerveuses ou des nerfs crâniens,
 - Par extension hématogène (Leucémies)
- Tumeur thalamique

Symptômes associés

- Céphalées par HTIC
- Atteinte sensitive ou motrice des nerfs crâniens ou des racines
- Parfois atteinte plexique unilatérale ou à bascule par inflammation méningée du manchon à l'émergence des racines spinales
- Raideur de la nuque
- Douleurs en mosaïque ou diffuses (méninges)
- Allodynie sous occipitale ou bitemporale (méninges)

Douleurs neuropathiques liées au traitement

- Vincristine (alcaloïde de la pervenche)
 - Hyperalgésie et allodynie mécaniques
 - Dégénérescence et gonflement des fibres fines myélinisées A δ et A β (moins des fibres C)
 - Atteinte du cytoplasme
 - Efficacité de la morphine
- Sels de platine
 - Allodynie mécanique et thermique (froid et chaud)
 - Atteinte surtout des fibres C
 - Action de la tachykinine, et substance P très augmentée
 - Altération des nucléoles
 - Efficacité ++ de la carbamazépine

Douleurs neuropathiques liées au traitement

- Taxol
 - Allodynie et hyperalgésie mécaniques et thermiques surtout au froid
 - Altération d'un canal calcique surtout fibres gros et moyen diamètre ($A\beta$ et $A\delta$), les axones les plus longs sont les plus sensibles
 - Augmentation des macrophages dans les ganglions des racines dorsales
 - Efficacité ++ de la gabapentine
 - Peu répondeur à la morphine

Douleurs neuropathiques liées au traitement

- Neurotoxicité centrale des chimiothérapies
 - Ifosfamide
 - Busulfan
 - Méthotrexate
 - Cytarabine à fortes dose
- Pas de description de douleurs associées
 - Ne dominant pas le tableau?
 - Ne sont pas recherchées?
 - N'existent pas? Peu probable car arachnoïdites avec chimiothérapies IT

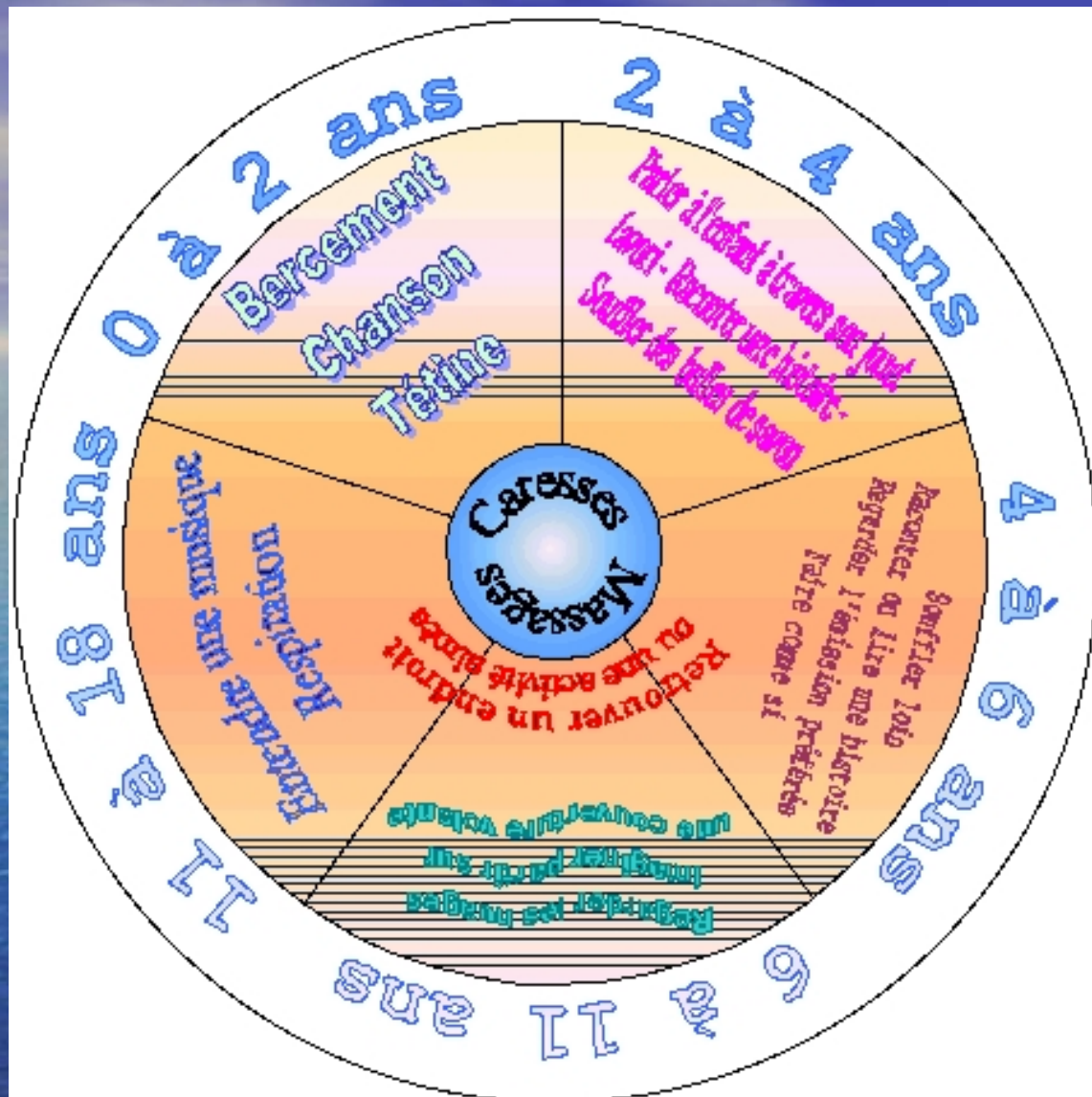
D. Orbach. Arch Pediatr. 2003; 10 (6):533-9

Douleurs neuropathiques liées au traitement

- Radiothérapie
 - A distance (éliminer une rechute)
 - Plexite, radiculite (lésion axonale)
- Chirurgie
 - Amputations : membre fantôme
 - Lésions racines
 - Section de petits filets nerveux (cutanés, thoraciques,... constitution de névromes)

TRAITEMENT

- Traitement de la cause si possible
- Prise en charge environnementale de comportementale
 - Information (cognition)
 - Amélioration du cadre de vie
 - Présence des parents
 - Locaux agréables, favoriser le domicile
 - ...
 - Distraction
 - Relaxation voire hypnose



- Schéma d'après Wood C, Leblanc V, Duprac-Allegria N. Sanofi-Aventis, éd. « Mieux vivre avec une Douleur » : Même pas mal. Techniques de relaxation et d'hypno-analgésie pour votre enfant . Éditions Scientifiques LC; 2004.

TRAITEMENT

- Limiter les stimulations
 - Appareillage adapté :
 - De soutien (écharpe, ...)
 - Prothèses
 - Vêtements adaptés ou pansement pour éviter frottement
- Rééducation des membres fantômes
- TENS : stimulation électrique transcutanée
 - Stimulation électrique des grosses fibres A pour diminuer la transmission nociceptive des fibres C
 - Sur douleur localisée (tronc nerveux, métamère, ...)
 - Sous évaluée et sous utilisée en pédiatrie
- Acupuncture et auriculothérapie

C. Cunin-Roy. Arch Pediatr 2007; 14 (12) : 1477-80

Traitement médicamenteux

- Aucune AMM de médicaments pour les douleurs neuropathiques chez l'enfant, et pas de publication
- Très peu d'AMM (et de publications) chez l'adulte
- Extrapolation à l'enfant des schémas de l'adulte
- Utilisation préférentielle des médicaments avec AMM pédiatrique dans d'autres indications
- Prescription fondée sur l'expérience...

Traitement médicamenteux

- Première ligne : classes thérapeutiques recommandées
 - Antidépresseurs tricycliques et IRSNA
 - Tricycliques : imipramine (Tofranil®), amitriptyline (Laroxyl®), clomipramine (Anafranil®)
 - IRSNA : duloxetine (Cymbalta®, Xeristar®), venlafaxine (Effexor®)
 - Inhibiteur des canaux calciques α_2 - δ :
 - Gabapentine (Neurontin®)
 - Prégabaline (Lyrica®)
 - Lidocaïne en compresse (emplâtre)
 - Versatis® en cours d'AMM (actuellement ATU)

RH Dworkin. Pain 2007; 132 (3) : 237-251

AS Golden. Pediatr Neurol. 2006; 34 (6) : 421-432

Traitement médicamenteux

- Deuxième ligne : Opioïdes
 - Morphine, oxycodone, méthadone. Posologies faibles, privilégier libération prolongée
 - Tramadol (CI association IRSNA)
 - En première ligne si
 - Pendant le titration d'un autre médicament
 - Exacerbation aiguë de la douleur
 - Douleur neuropathique aiguë
 - Douleur neuropathique liée au cancer

RH Dworkin. Pain 2007; 132 (3) : 237-251

AS Golden. Pediatr Neurol. 2006; 34 (6) : 421-432

Traitement médicamenteux

- Troisième ligne
 - Antiépileptiques
 - Carbamazépine : névralgies faciales
 - Acide valproïque, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate : options possibles
 - Antidépresseurs
 - IRS : citalopram (Seropram®), paroxétine (Deroxat®)
 - Bupropion (Zyban®)
 - Inhibiteurs NMDA (Kétamine)
 - Capsaïcine

RH Dworkin. Pain 2007; 132 (3) : 237-251

AS Golden. Pediatr Neurol. 2006; 34 (6) : 421-432

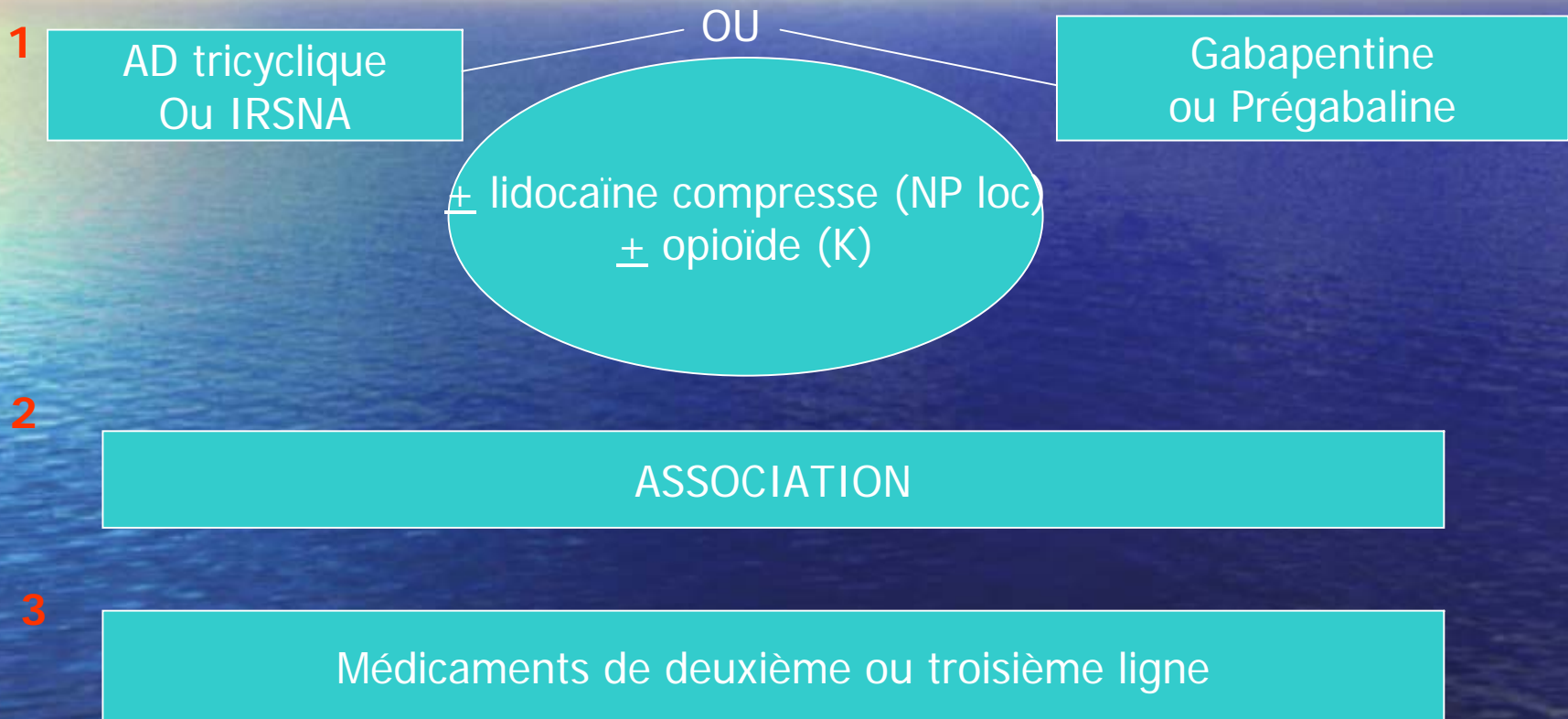
Traitement médicamenteux

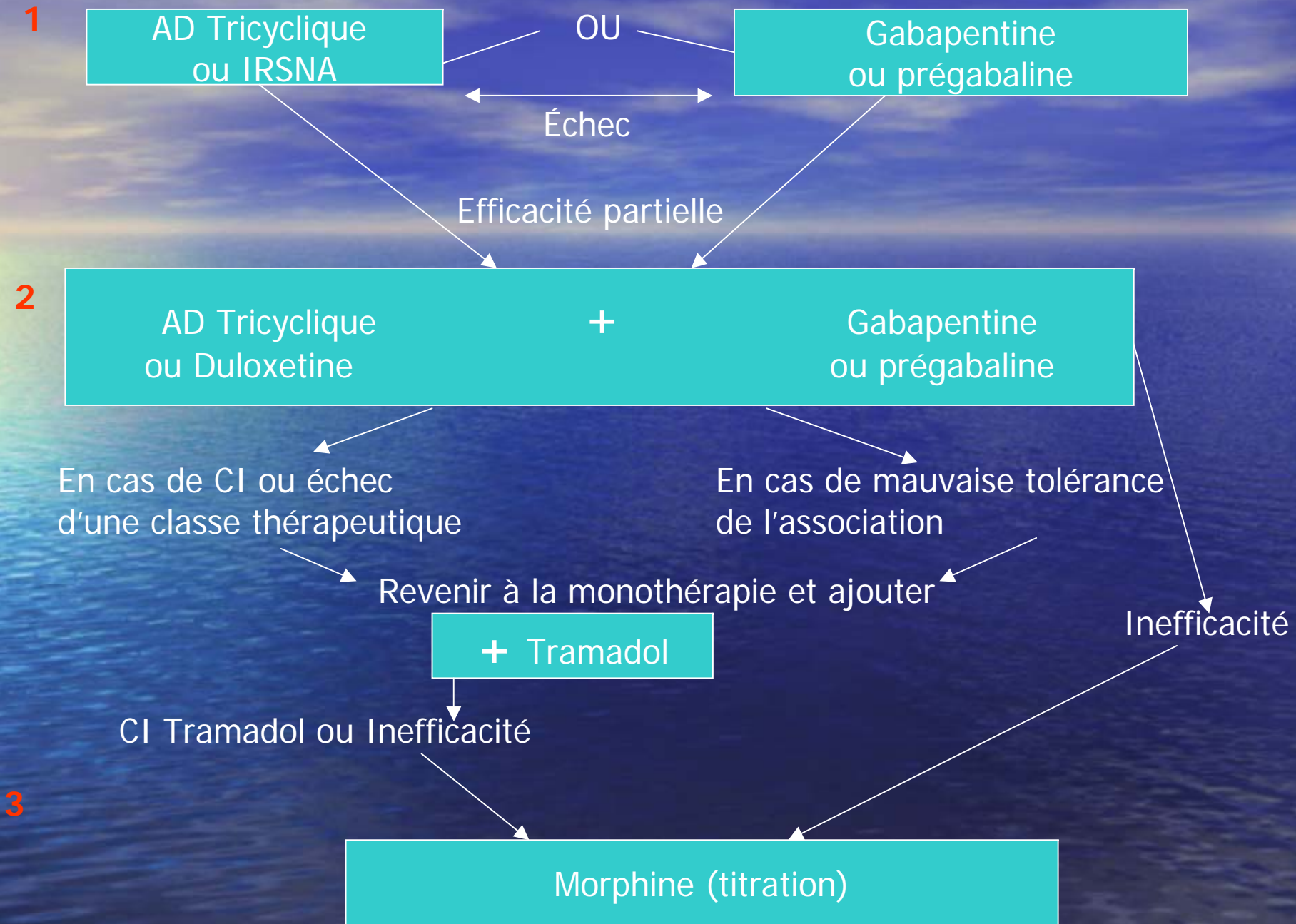
- Schéma classique pédiatrique français
 - Dysesthésies : amitriptyline (Laroxyl®)
 - 0,2 à 1 mg/kg/j en une prise le soir
 - Effet qui se met en place sur 8-10 jours, débuter doucement à 0,1 ou 0,2 mg/kg/j et augmentation très lente pour avoir dose minimale efficace
 - Fulgurances : clonazépam (Rivotril®)
 - 0,1 à 0,3 mg/kg/j en une prise le soir ou en fractionné
 - Débuter à 1 goutte pour 10 kg pour tester
 - Effet rapide donc bien pour les douleurs aiguës (méningite)

Traitement médicamenteux

- Alternatives
 - Gabapentine (Neurontin®) gélules 100, 300, 400 mg
 - 10 à 30 mg/kg/jour en deux à trois prises par jour
 - Effet en 3 jours environ, augmentation progressive des posologies
 - Prégabaline :
 - peu de recul, pas d'AMM pédiatrique
 - En deux prises
 - Effets similaires
- Kétamine (pour douleurs rebelles)
 - Inhibiteur des récepteurs NMDA
 - Utilisation en perfusion continue 0,5 à 2 mg/kg/jour
 - Effets secondaires : hallucinations, malaises

Schéma US, décembre 2007





Conclusion

- La douleur neuropathique doit être recherchée systématiquement dans les cancers de l'enfant
- La douleur neuropathique doit être évaluée avec des outils adaptés
- La thérapeutique est multimodale
- Les traitements doivent être évalués chez l'enfant

Remerciements

- Perrine Marec Bérard
(Lyon)
- Daniel Orbach (Curie)
- Pétronella Rachieru
(Angers)
- Claudine Schmitt
(Nancy)

