



Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur



Association Francophone des
Soins Oncologiques de Support

Neuropathic Pain Box K

EDITORIAL

La commission Douleur et cancer de la SFETD est fière de présenter ce travail commun : la « neuropathic box, ou les douleurs neuropathiques en oncologie.

Deux ans de travail de coordination, réunissant également des experts de la SFAP et de l'AFSOS pour une mise à jour des plus récentes. C'est un document indispensable pour les professionnels qui prennent en charge les patients souffrants de cancer. Les douleurs neuropathiques induites par les tumeurs et surtout les traitements, doivent être prises en charge très tôt. C'est, sans aucun doute, un outil qui va devenir référent.

Cette neuropathic box offre les éléments indispensables de compréhension, de fréquence, de prévalence et de traitement de ces douleurs, avec les références bibliographiques les plus pertinentes.

La coordination de ce travail, effectuée par le Dr S Jubier-Hamon du CLCC Paul Papin d'Angers, a permis à une vingtaine d'experts de proposer un cadre de travail moderne et de lecture enrichissante.

La Commission Douleur et Cancer remercie vivement la Présidence de la SFETD pour son soutien ainsi que celle de la SFAP et de l'AFSOS pour leurs appuis et leurs expertises.

Laurent LABREZE



Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur

Face à leurs douleurs, qui tout au long de la vie surviennent à l'occasion d'accidents, de maladies, de soins, les êtres humains espèrent en la médecine une réponse efficace. La médecine de la douleur, transversale, multidimensionnelle, pratiquée par les soignants formés, offre des solutions et, en tout cas, des aides fondées sur les preuves et les pratiques. S'appuyant sur les acquis scientifiques fondamentaux et cliniques, la Commission Douleur et Cancer de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur, la SFETD, associée aux sociétés SFAP et AFSOS, a élaboré un outil de compréhension et gestion de l'antalgie en situation de cancer, ciblé sur le mécanisme douloureux neuropathique : la Neuropathic Pain Box.

Le mécanisme douloureux neuropathique est délicat à traiter, il explique nombre d'échecs ou d'insuffisances de l'antalgie, avec les inconforts qui en résultent chez le patient. Jusqu'à un tiers des patients concernés par une douleur liée à leur cancer éprouvent ce mécanisme. Et même dans l'après cancer. Mécanisme nociceptif et mécanisme neuropathique s'associent en une douleur mixte qui rend plus difficile l'analyse du médecin et de l'équipe soignante, notamment en phase de traitements oncologiques actifs. La douleur et son évolution s'intrique avec le cancer et son évolution. La douleur, multimorphe, se complique d'une sensibilisation due à la persistance de la douleur et même à certains médicaments antalgiques.

Dans son travail de mise au point, la Commission Douleur et Cancer de la SFETD définit précisément la douleur neuropathique en onco-hématologie. Elle détaille l'épidémiologie avec les facteurs de risque, la physiopathologie, la clinique, la démarche diagnostique étiologique, le traitement y compris préventif. Les auteurs passent en revue les situations carcinologiques génératrices de mécanisme neuropathique : les chirurgies du cancer, la radiothérapie, les chimiothérapies. La place des opioïdes est interrogée dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en oncologie. Les conséquences psychiques des douleurs induites par les traitements en cancérologie sont évoquées ainsi que des recommandations de prise en charge psychologique y compris dans l'après cancer.

La douleur en situation de cancer impose une démarche clinique et thérapeutique particulière que précise ce guide de compréhension de la douleur par mécanisme neuropathique dans le cancer.

La SFETD se félicite de ce nouveau travail collectif. Les points de vue différents ont enrichi le propos et enrichiront les évolutions attendues. Alors l'excellence de la Neuropathic Pain Box permettra son adaptation en anglais, pour une diffusion internationale, sous l'égide de la SFETD et de l'EFIC, fédération des sociétés européennes de la douleur.

Pr Eric Serra,

Président de la SFETD



« Sois sage, ô ma douleur, et tiens-toi plus tranquille ! » Charles Baudelaire.

Les soins palliatifs sont nés d'une révolte et d'une colère contre une médecine qui morcelle et qui divise l'homme : son foie, son cœur, sa rate et son cerveau, comme si tout cela n'avait rien en commun. Ils sont nés aussi d'une curiosité, de questions, d'une obstination : comment écouter l'homme souffrant, comment entendre la globalité de sa plainte, comment répondre sans enfermer, comment aider à vivre à l'ombre de la mort ?

Mais « paroles, paroles, paroles que tous ces mots » quand la douleur est là. La douleur est première dans l'ordre des urgences. Parce qu'elle envahit tout, prend tout l'espace et empêche de penser. Parce que tant qu'on souffre, rien n'est entendable et que tout le reste est superflu. Parce qu'elle enferme, isole et empêche de vivre.

La douleur prend des formes diverses qui nécessitent toutes une grande attention mais les douleurs neuropathiques sont singulières : complexes, et difficiles à soulager, elles altèrent gravement la qualité de vie. Cette boîte à outils dense, complète et accessible à tous est la première étape, incontournable, indispensable qui permettra ensuite d'écouter l'homme souffrant pour entendre la globalité de sa plainte.

Ce travail collectif vient nous aider à ne pas fuir, à chercher encore et toujours pour trouver des solutions et soulager le mieux possible. La SFAP, société savante pour faire progresser les connaissances en même temps que mouvement militant pour développer les soins palliatifs est fière d'être associée à ce travail qui sera utile à tous les soignants pour tenir une promesse qui remonte à Hippocrate : « Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours »

Dr Claire Fourcade,

Présidente de la SFAP



Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

Avec un peu plus de 433 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués en France métropolitaine en 2023, la France est en moins bonne position que ses voisins européens, avec une incidence de 618,9 pour 100 000 habitants versus 571,5. La France est aussi moins bien placée avec seulement 1,52 oncologues pour 100 000 habitants au lieu de 3,76 pour la moyenne européenne. Pourtant, la France est mieux placée en terme de mortalité avec 222,6 décès pour 100 000 habitants. En Europe, ce nombre moyen est de 242,1.

Baisse de la mortalité, y compris dans les formes métastatiques, accroissement de la durée de vie augmentent les files actives de médecins et d'équipes soignantes souvent débordés. Or, presque un quart des patients traités pour cancer vont être concernés par des douleurs neuropathiques ! Ces dernières ne sont pas seulement favorisées par le geste chirurgical, la radiothérapie ou certaines chimiothérapies. Les nouveaux traitements, qu'il s'agisse de thérapies ciblées, d'immunothérapie, de CAR-T cells sont aussi pourvoyeurs de douleurs neuropathiques. Ces traitements peuvent être associés entre eux, complexifiant encore le diagnostic et la prise en charge. Les comorbidités comme le diabète sont fréquentes et peuvent favoriser l'apparition plus précoce de cette neuropathie. Le zona ajoute aussi son fardeau chez certains patients. En outre, les malades eux-mêmes peuvent minimiser la symptomatologie, de peur que l'on diminue les doses ou que l'on arrête le traitement anticancéreux, entraînant ainsi une perte de chance. Dans la phase d'après cancer, la douleur neuropathique devient pour les patients un enjeu familial, sociétal, professionnel avec des conséquences parfois dramatiques, y compris au plan psychologique et financier, et un véritable risque de désinsertion.

Il est donc bien difficile, lors de consultations médicales ou d'Infirmiers de Pratique Avancée, dont la durée est presque toujours insuffisante, de correctement diagnostiquer, expliquer et débiter le traitement, même de première intention, des douleurs neuropathiques. L'accès à une consultation douleur peut être difficile : inégalités territoriales, longs délais d'attente tant la demande est supérieure à l'offre, ...

L'AFSOS, Association Francophone des Soins Oncologiques de Support, est très heureuse d'avoir participé à ce travail intersociétés savantes, pluridisciplinaire. Ce travail devrait servir de référence à tous les professionnels de santé impliqués en cancérologie, permettant d'obtenir une prise en charge plus précoce et de meilleure qualité des douleurs neuropathiques, rendant ainsi un service inestimable tout d'abord aux patients et à leurs proches. Il permettra peut-être aussi, qui sait, une meilleure utilisation des ressources humaines en santé tout en permettant des économies financières en limitant traitements inutiles, arrêts de travail, ... « Let us make a dream » !

Dr Didier Mayeur,

Président de l'AFSOS

UNE BOITE A OUTILS POUR LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES EN ONCOLOGIE, POURQUOI ?

L'idée de faire un outil sur les douleurs neuropathiques en oncologie est apparue en 2022 en plénière de la commission douleur et cancer de la SFETD. D'emblée, il y a eu la volonté d'associer les différentes sociétés savantes, ainsi dès le début la SFETD, la SFAP et l'AFSOS ont été sollicités pour participer aux groupes de travail. En effet, à la vue de l'étendue du sujet, il a été créé plusieurs groupes de travail correspondant aux différents chapitres de ce livre. Ensuite, un travail de relecture a été mis en place pour mise en forme et uniformisation du document.

Ce livre ne remplace pas les recommandations nationales ou internationales mais est bien conçu comme une « boîte à outils » pour des équipes « douleur » ou non qui souhaiteraient approfondir le sujet. Il est un outil indispensable pour les étudiants en médecine par exemple, de ce fait n'hésitez pas à le partager autour de vous.

Ce livre est composé de fiches pratiques déclinées en 5 chapitres :

- un chapitre sur les données générales : épidémiologie ; mécanismes, aspects diagnostiques et focus sur la douleur mixte

- un chapitre sur les douleurs post chirurgicales : données générales, chirurgie tête et cou, chirurgie thoracique, chirurgie mammaire, chirurgie viscérale, chirurgie pour amputation de membre, chirurgie pour tumeur cutanée, chirurgie des membres et tissus mous

- un chapitre sur les douleurs post radiothérapie : épidémiologie, physiopathologie, forme topographique, diagnostic et prise en charge

- un chapitre sur les douleurs post chimiothérapie : épidémiologie et diagnostic, physiopathologie, modèle clinique, prévention et prise en charge

- un chapitre plus transversal : place des opioïdes dans les douleurs neuropathiques, la prise en charge psychologique

De nouvelles fiches sont déjà en projet, n'hésitez pas à revenir régulièrement !

Les membres du groupe de travail « Boîte à outils douleurs neuropathiques » de la commission Douleurs et Cancer de la SFETD, de l'AFSOS et de la SFAP.

Sabrina Jubier-Hamon, Elisabeth Collin, Romain Chiquet, Philippe Poulain, Virginie Guastella, Homouan Alipour, Erwan Treillet, Sylvie Rostaing, Nathalie Michenot, Sebastien Faure, Thierry Delorme, Christine Villatte de Figueiredo, Franck Le Caer, Gwladys Fontaine, Antoine Boden, Antoine Lemaire, Ester Molina, Bruno Vincent, Marie Pechard, Laurent Labreze, Alexandre Leroy, Céline Dézauzier, Henri Truong Tan Trung, Christian Duale

Merci aux relecteurs :

Sabrina Jubier – hamon, Elisabeth Collin, Philippe Poulain, Virginie Guastella, Homouan Alipour, Erwan Treillet, Antoine Boden, Bruno Vincent, Céline Dézauzier, Christian Minello

TABLE DES MATIERES

Editorial.....	2
Préface	3
I Introduction : Définition, Mécanismes, Epidémiologie, Aspects Diagnostics	8
I.1 Douleur en onco-hématologie	9
I.2 Douleur neuropathique en onco-hématologie : Définition, mécanismes	10
I.3 Douleurs neuropathiques en onco-hématologie : Epidémiologie	13
I.4 Douleurs neuropathiques en onco-hématologie : Démarche diagnostique.....	16
I.5 Douleurs neuropathiques en onco hématologique : Démarche diagnostique étiologique.....	20
I.6 Douleur MIXTE liée au cancer	22
I.7 Introduction douleurs neuropathiques en onco-hématologie : messages importants	27
I.8 Bibliographie	28
II.1. Les douleurs neuropathiques après chirurgie : Données générales	32
II2 Douleurs neuropathiques chroniques post chirurgicales en oncologie : Chirurgie de la tête et du cou.....	35
II.3 Douleurs neuropathiques après chirurgie thoracique	37
II.4 : Douleurs neuropathiques après chirurgie mammaire	39
II4. Douleurs neuropathiques après chirurgie viscérale	41
II. 6 Douleurs neuropathiques après chirurgie des membres et tissus mous.....	43
II.7. Douleurs neuropathiques après amputation de membres	45
II.8. Douleurs neuropathiques après chirurgie cutané et mélanome	46
II.9. Bibliographie	47
III.1 Douleur neuropathique et radiothérapie : Epidémiologie, Physiopathologie et facteurs de risques	62
III.2. Douleurs neuropathiques et radiothérapie : Formes topographiques.....	64
III.3 Douleurs neuropathiques et radiothérapie : Diagnostic	67
III.4 Douleurs neuropathiques et radiothérapie : Prise en charge.....	68
III.5. Bibliographie	70
IV.1 Douleurs neuropathiques et chimiothérapie : Introduction	74
IV.2 Neuropathie Périphérique chimioinduite (CIPN) : Physiopathologie	76
IV.3 Modèles cliniques des CIPN liées aux principaux traitements neurotoxiques	78
IV.4. Prévention des CIPN	80
IV. 5 CIPN : Prise en charge médicamenteuse	82
IV. 6 Bibliographie.....	85
V.1 Place des opioïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en oncologie	88
Propos liminaires	88
V.2 Conséquences psychiques des douleurs induites par les traitements en cancérologie	92

I INTRODUCTION : DEFINITION, MECANISMES, EPIDEMIOLOGIE, ASPECTS DIAGNOSTICS

Préambule : Ce chapitre est la mise à jour d'une publication de 2019, dans le cadre de la mise à jour des recommandations des Standards Option Recommandation, par un groupe de travail AFSOS, SFAP, SFETD (Guastella et al 2019). Dans ce chapitre, sauf mentionné dans le texte, les douleurs neuropathiques qui peuvent être présentes mais sans relation avec le cancer ou les traitements du cancer ne sont pas abordées.

I.1 DOULEUR EN ONCO-HEMATOLOGIE

C'est un symptôme très fréquent, et pour une même personne plusieurs tableaux douloureux peuvent être présents simultanément.

Dans une démarche d'évaluation et de prise en charge, il est important pour chaque douleur d'identifier :

- Le caractère aigu (<3 mois) ou chronique (>3 mois).
- L'étiologie de la douleur notamment le lien de causalité avec le cancer (c'est-à-dire la tumeur primitive et/ou ses métastases), les traitements du cancer, ou autre
- Le mécanisme physiopathologique sous-jacent en particulier nociceptif et/ou neuropathique.

Dans le cas particulier de la Douleur Neuropathique :

- Lorsqu'elle est une composante de la douleur liée au cancer, elle rend plus complexe le soulagement (Bruera et al, 1995, Reis Pina et al, 2019) et peut représenter une part non négligeable de la problématique des Accès Douloureux Paroxystique (50% dans une étude exhaustive du point de vue diagnostic-(Canal Sotelo et al, 2018))
- En considérant l'ensemble de la population (cancer actif ou en rémission), elle altère de manière importante la qualité de vie (Oh et al 2017, Dupoirion et al, 2022).

I.2 DOULEUR NEUROPATHIQUE EN ONCO-HEMATOLOGIE : DEFINITION, MECANISMES

DOULEUR NEUROPATHIQUE (GUASTELLA ET AL, 2019)

Définition : douleur causée par une lésion ou une maladie du système nerveux somato-sensoriel (Taxonomie IASP).

- Le terme somato-sensoriel fait référence à des informations corporelles (y compris des viscères) par opposition à des informations relatives au monde extérieur (vision, audition, olfaction par exemple).
- Il reste difficile de fixer à ce système somato-sensoriel des limites anatomiques ou fonctionnelles précises, du fait de la complexité des interactions neurales sous tendant les différentes modalités sensitives dont la nociception, et plus largement tout phénomène subjectif (ressenti) issu d'une stimulation corporelle.
- Toutes les lésions du système somato-sensoriel ne seront pas nécessairement inductrices de douleur neuropathique (condition nécessaire mais non suffisante).

Pour aider le clinicien, des questionnaires et des outils diagnostiques existent ([cf. paragraphe diagnostic](#)).

La douleur neuropathique s'installe presque toujours de façon progressive pour devenir chronique (c'est à dire persistant plus de 3 mois).

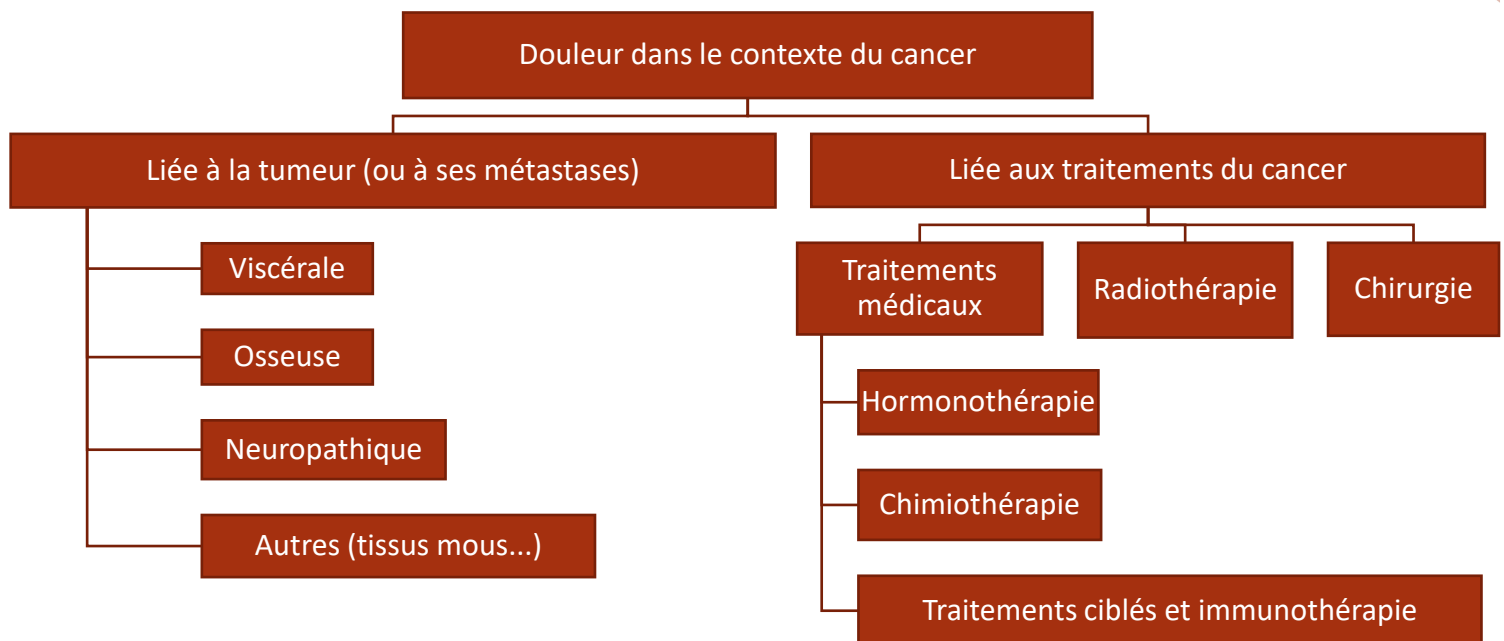
- Le délai de survenue de la douleur après la lésion causale (parfois avec un intervalle libre pouvant aller de quelques jours à quelques semaines voire plusieurs mois) s'explique par la mise en place des mécanismes de plasticité nerveuse suite à la lésion.

MECANISMES DES DOULEURS NEUROPATHIQUES EN ONCO-HEMATOLOGIE

De nombreuses causes peuvent être à l'origine de lésions du système somato-sensoriel.

Que ce soit en aigu ou pour une douleur chronique, la classification OMS-ICD11 (Benett et al 2019) peut être utilisée – Figure 1.

Figure 1 : classification des douleurs dans le contexte du cancer, adapté de ICD-11



Le cancer et ses métastases peuvent entraîner des lésions neurologiques périphériques ou centrales par envahissement/inflammation local(e) ou par une atteinte indirecte (syndromes paranéoplasiques).

- Il existe parfois une association entre douleur nociceptive et neuropathique (voir chapitre douleur mixte).
- Au-delà de l’envahissement des structures nerveuses « macroscopiques », les interactions entre la tumeur, les structures nerveuses péri-tumorales et le système nerveux sont complexes et contribuent à des phénomènes de sensibilisation en particulier médullaire. (Ceylan et al 2009, Falk et al 2014, Silverman et al 2021, zheng et al 2022).
- Ceci va rendre plus difficile le repérage et l’approche diagnostique de la composante neuropathique dans les lésions osseuses, des viscères, des séreuses ou des tissus mous ... lorsque des structures nerveuses « identifiables » (troncs, racines...) ne sont pas impliquées.

Certains traitements du cancer peuvent être à l’origine de lésions provoquant une douleur neuropathique.

- Les douleurs après chirurgie oncologique, dans la classification ICD11, ne sont pas rattachées aux douleurs en relation avec le cancer car le mécanisme est lié à l’acte chirurgical en lui-même. Toutefois dans la pratique, elles sont habituellement considérées comme une « séquelle » du traitement oncologique. Dans les faits, les chirurgies à visée curative nécessitent des sacrifices parfois importants des tissus sains de voisinage.
- La présence d’une possible composante neuropathique dans les douleurs chroniques post-chirurgicales est bien documentée.

- Les douleurs neuropathiques consécutives à certaines chimiothérapies neurotoxiques ([Chemotherapy Induced PolyNeuropathy : CIPN](#)) ou à la [radiothérapie \(plexites\)](#) sont bien connues.
- Les traitements d'hormonothérapie ne sont pas habituellement considérés comme pourvoyeurs de douleurs neuropathiques. Mais pour le tamoxifène, par exemple, au-delà des effets indésirables connus au niveau cérébral (Novick et al 2020), il est également décrit des troubles neurologiques sensoriels (paresthésies, dysesthésies, dysgueusies et neuropathies périphériques sensibles).
- Les douleurs neuropathiques en relation avec les immunothérapies (Haanen et al 2022) et les traitements ciblés sont une problématique émergente, encore mal connues.

La composante neuropathique est à distinguer de la composante nociplastique (régionale ou diffuse), également liée à des mécanismes de sensibilisation centrale, qui commence à être bien décrite dans les tableaux douloureux « après cancer », (Nijs et al 2016, 2023), et qui pourrait par ailleurs co-exister avec une douleur nociceptive tumorale.

DOULEUR MIXTE IL N'EXISTE PAS DE DEFINITION DE LA DOULEUR MIXTE SELON IASP

Pour certains groupes de réflexion, la douleur mixte (en général, mais pas spécifiquement dans le contexte du cancer et de ses traitements) est présente lorsqu'il existe une association d'au moins deux différents mécanismes parmi : nociceptif, neuropathiques, nociplastique (Fernandez-Fairen et al. 2023).

- Avec un questionnement sur le fait que ce soit une entité à part entière et pas seulement une association de différents mécanismes.

En onco-hématologie, il est habituel d'utiliser le terme « **douleur mixte** » lorsqu'il existe des **mécanismes nociceptifs et neuropathiques intriqués**. *C'est cette terminologie qui sera utilisée dans la suite du document*. Ceci va essentiellement concerner des douleurs liées à la tumeur ou aux métastases (Guastella et al. 2019).

- Par exemple :
- Un sarcome pelvien comprimant le tronc sciatique avec présence des critères pour une douleur neuropathique dans le territoire nerveux correspondant *est une douleur mixte*.
- Une métastase hépatique douloureuse d'un cancer digestif associée à une douleur de polyneuropathie des extrémités à l'Oxaliplatine sont deux tableaux douloureux différents chez une même personne. *Ce n'est pas une douleur mixte*.
- Dans certaines situations de douleur tumorale, la caractérisation du critère « topographique » de l'atteinte neurologique ne sera pas nécessairement possible (voir paragraphe mécanismes). Le caractère mixte et/ou la présence de phénomènes centraux similaires à ceux observés dans les douleurs neuropathiques pourra toutefois être suspecté (voir par ailleurs partie I.4).

I.3 DOULEURS NEUROPATHIQUES EN ONCO-HEMATOLOGIE : EPIDEMIOLOGIE

L'analyse de la littérature est rendue complexe par son hétérogénéité selon :

- La population étudiée : il s'agit soit de patients avec cancer actif (tout type de cancers ou limité à un seul type), soit de patients en rémission, soit un mélange de ces deux types de population, soit des études sans aucune précision concernant le statut oncologique.
- Le type d'étude : études monocentriques, multicentriques, nationales, continentales...
- Le recrutement des patients : prospectif (nouveaux patients pris en charge) ou dans le cadre d'une étude épidémiologique transversale.
- Les critères de recrutement liés à douleur : chronique ou non, seuil d'intensité ou nécessitant le recours aux antalgiques opioïdes, ...
- Les critères retenus pour le diagnostic de douleurs neuropathiques : utilisation de questionnaires validés, les critères du NeuPSIG (un clinicien ou un panel expert) ou simplement l'avis du clinicien, l'examen clinique n'étant pas toujours pris en compte.
- La prise en compte ou non d'une douleur « mixte » (problématique des critères).
- Si la douleur neuropathique identifiée correspond ou non à la douleur au premier plan.

Une sélection des principales études concernant en très grande majorité des personnes douloureuses avec un cancer actif est résumée dans le Tableau 1.

PREVALENCE : EN SITUATION DE CANCER ACTIF (QUEL QUE SOIT SON STADE)

Une douleur neuropathique est présente pour un quart à un tiers des patients douloureux

En prenant les études anciennes (revues de la littérature 1982-2014) et les études plus récentes, bien qu'il y ait eu de grands progrès dans le traitement du cancer, et même s'il est possible que les problématiques cliniques ne soient plus les mêmes, cette prévalence semble relativement stable au cours du temps.

Dans les situations où, avec les critères retenus, le diagnostic d'une douleur mixte est complexe (localisations osseuses, viscérales, tissus mous...), une sous-estimation de la prévalence de douleurs neuropathiques est une question qu'on peut se poser. Mais cela ne semble pas se confirmer dans deux publications récentes (Shkodra et al, 2021, Zinboonyahgoon et al, 2023).

- Par exemple, pour les douleurs tumorales d'origine osseuse la prévalence de la douleur neuropathique était respectivement : de 4,5% pour les atteintes limitées à l'os et de 97% lorsque les structures nerveuses de voisinages étaient touchées (Shkodra et al,2021).

Tableau 1 : Prévalence de la douleur neuropathique en situation de cancer actif.

Référence	Patients douloureux	Critère douleur neuropathique	Prévalence douleur neuropathique
Benett 2012 (revue)	11063	NeuPSIG	19% 39,1% si mixte
Roberto 2016 (Revue)	9766 (dans études prospectives)	Variables	31,2 %
INCA 2012	195 (curatif) ✕* 420 (palliatif) ✕*	DN4	16,9% 23,8%
Oosterling 2016	204 ✕**	DN4	19%
Bouhassira 2017	408 ✕@	DN4	25,9%
Reis Pina 2018	371 ✕	DN4 + clinique	32%
Shkodra 2021	350 ✕***	DN4 vs NeuPSIG (Panel expert)	DN4 : 20% Experts : 28,6% ^^
Baek 2021	2003 ✕	DN4	36%

✕ : uniquement patients avec cancer actif

@ : uniquement douleur chronique

^^ : uniquement douleur origine tumorale

* : douleur au premier plan d'intensité moyenne à forte (EVS).

** : douleur intensité modérée à sévère (EVS)

*** : recours aux antalgiques opioïdes nécessaire et douleur au premier plan

PREVALENCE : EN SITUATION DE CANCER EN REMISSION.

Pour les personnes en rémission, les données de qualité manquent.

- Il existe la possibilité d'analyser les études s'intéressant à un traitement oncologique en particulier (un type de chirurgie, un type de chimiothérapie) et d'observer la prévalence de la douleur chronique. A l'exception des traitements qui n'entraînent que des douleurs neuropathiques, ceci ne permet qu'une estimation très indirecte, car le mécanisme des douleurs n'est pas nécessairement renseigné et partiel.

- De nombreuses études dans l'inclusion des patients sélectionnent des « survivants du cancer » / « cancer survivors ». Cette population comprenant aussi bien les personnes avec un cancer actif (même s'il est contrôlé), que les personnes en rémission selon la définition de l'American Cancer Society, sans permettre de faire la distinction entre ces deux sous populations dans les résultats.
- En France, nous avons des données indirectes dans une enquête de l'INCa publié en 2018, « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer » (VICAN5 ; données de 2016 : référence bibliographique du chapitre dédié à la douleur : Alleaume et al 2018) :
 - Cette enquête exhaustive a été réalisée après un échantillonnage de la population à partir des données des différents systèmes d'assurance maladie.
 - Dans le chapitre dédié à la douleur, une partie concerne une sous population de 2981 personnes en rémission (sans diagnostic étiologique précis des douleurs) :
- Les résultats indiquent une prévalence de la douleur chronique et de douleur chronique associée à un DN4 positif dans ce groupe supérieur à celle de la population générale (Bouhassira et al 2008, Chenaf et al 2018).
- Prévalence de la douleur chronique : 62,6% des personnes interrogées.
- Prévalence de la douleur neuropathique chronique : 23,3% des personnes interrogées (vs 5 à 8% de la population générale).

I.4 DOULEURS NEUROPATHIQUES EN ONCO-HEMATOLOGIE : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

CONTEXTE GENERAL :

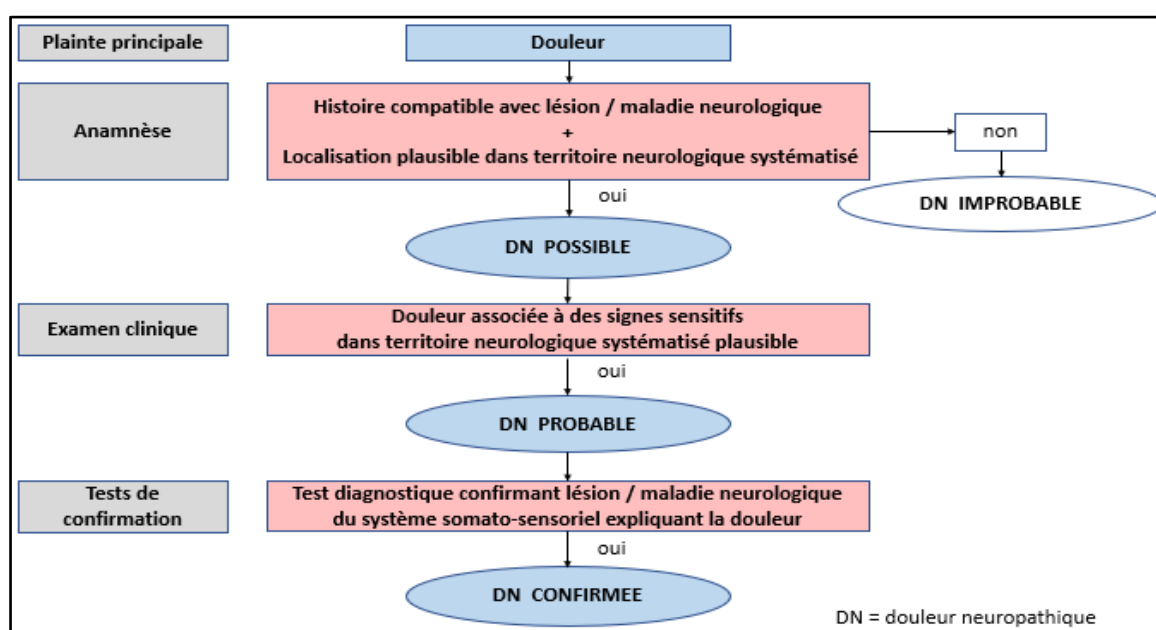
Repérer, diagnostiquer et prendre en charge une douleur neuropathique séquellaire des traitements du cancer chez un patient en rémission ou guéri s'apparente aux douleurs neuropathiques hors cancer.

En revanche, quand la douleur est d'origine cancéreuse, liée aux lésions du cancer ou à ses métastases (que la maladie soit évolutive ou stabilisée), la composante neuropathique peut être plus difficilement repérable ou passer inaperçue en raison de « l'ambiance nociceptive » bruyante avec des lésions tissulaires évidentes.

LE SYSTEME DE GRADATION DIAGNOSTIQUE DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE :

- Avec la définition internationale de la douleur neuropathique, il a été proposé en 2008 des critères de probabilité diagnostique selon une procédure (système de gradation).
- La dernière révision date de 2016, élaborée par un groupe d'experts du NeuPSIG dans un contexte hors cancer (Finnerup et al, 2016).
- Il n'existe pas de recommandations spécifiques concernant le diagnostic de douleur neuropathique en lien avec le cancer. Toutefois l'ESMO recommande d'appliquer ce système de gradation depuis 2018 (Fallon et al, 2018).
- Il est basé sur des critères de probabilité diagnostique de la douleur neuropathique : improbable, possible (grade 1), probable (grade 2) et confirmée (grade 3). Dans la plupart des études, la douleur est considérée neuropathique lorsqu'elle est à un niveau probable ou confirmée.

Figure 2 : Démarche diagnostic NeuPSIG



I.4 Douleurs neuropathiques en onco-hématologie : Démarche diagnostique

- Une approche également recommandée est d'utiliser des questionnaires de dépistage et d'aide au diagnostic. : DN4, LANSS, painDETECT, NPQ et ID Pain (Treede et al, 2008, Finnerup et al, 2016). Le DN4 semble être le plus robuste d'entre eux ; il doit s'appliquer aux douleurs localisées et non aux douleurs diffuses.
- Il associe symptômes ressentis par le patient (7 items) et signes de l'examen clinique (3 items). Figure 3.
- Le seuil de positivité est $\geq 4/10$ avec une sensibilité de 82,9% et une spécificité de 89,9% pour le diagnostic de douleurs neuropathiques dans l'étude de validation (douleurs en dehors du contexte du cancer) (Bouhassira et al, 2005).
- Pour les douleurs en lien avec le cancer, en tenant compte des faux négatifs, deux études retrouvent une sensibilité entre 82 et 87% (Mulvey et al, 2017, Zinboonyahgoon 2023), ce qui confirme son utilité.
- Pour les douleurs cancéreuses mixtes, d'intensité modérée à sévère, il est possible que le score du DN4 soit abaissé par les traitements antalgiques en cours (opioïde et co-antalgiques) (Shkodra et al, 2021).
- Dans certains syndromes douloureux spécifiques ou dans des douleurs cancéreuses d'origine profonde (osseuse ou viscérale notamment), le DN4 semble moins pertinent, probablement en partie du fait que l'examen clinique à la recherche des troubles sensoriels est impossible. (Shkodra et al, 2021)
- **Pour toutes ces raisons, en cancérologie, le DN4 doit donc venir appuyer la démarche NeuPSIG qui reste à privilégier.**

Figure 3 : questionnaire DN4

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?		
	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?		
	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :		
	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUI = 1 point NON = 0 point		Score du Patient : /10

EN PRATIQUE : L'EXAMEN CLINIQUE.

- L'examen clinique reste fondamental pour le diagnostic d'une douleur neuropathique.
- Il nécessite au préalable de se poser la question de la concordance entre la topographie douloureuse et un éventuel territoire neuroanatomique (siège de la lésion ou de la maladie du système somato-sensoriel) :
 - Il ciblera (mais pas exclusivement) ce territoire neuroanatomique.
 - Il peut s'agir de lésion au niveau du cortex, du thalamus, du tronc cérébral, de la moelle épinière, d'une racine nerveuse, d'un ganglion dorsal, d'un plexus, d'un tronc nerveux ou des fibres distales superficielles ou profondes (viscérales ou osseuses).
 - Il ne permet pas toujours de retrouver un territoire neuroanatomique complet, la douleur est dite tronquée rendant alors la nature neuropathique moins identifiable.
- Il recherchera des signes sensoriels positifs et négatifs, comme l'hypoesthésie, l'allodynie ou l'hyperalgésie dans le territoire douloureux et dans le territoire neuro anatomique suspecté.
- Il peut être réalisé selon une procédure simple décrite dans plusieurs publications. (Guastella et al, 2019). Figure 4

Figure 4 : Recherche pour la pratique des signes positifs et négatifs sensoriel

Examen sensoriel au chevet du patient	
Modalités	Examen du patient
Tact (tact fin)	Coton-tige, pinceau
Pression	Pulpe du doigt ou bord rond diapason
Piqûre (nociception)	Pointe émoussée
Vibration (sensibilité profonde)	Diapason neurologique
Température	Objet métallique
Allodynie	Coton-tige ou pinceau

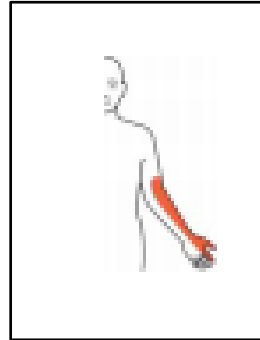
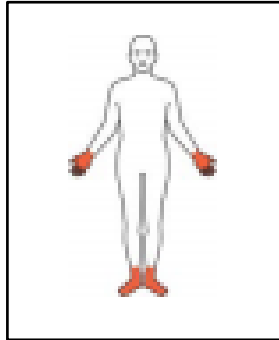
En répétant 3 fois chaque stimulation et en graduant chaque réponse : normale, diminuée, absente, augmentée. En cas de difficulté à graduer, il est possible de comparer avec une région anatomique homologue non douloureuse et située à distance.

- Dans plusieurs études portant sur une population atteinte de cancer, les signes cliniques évocateurs de douleurs neuropathiques les plus fréquemment rencontrés étaient l'hypoesthésie au tact et l'hypoesthésie à la piqûre. (Baek 2021, Jain 2009)

L'allodynie et l'hyperalgésie sont des douleurs provoquées. Si ces phénomènes de sensibilisation (périphérique et / ou centrale) suggèrent l'existence d'une douleur neuropathique, ils n'en sont pas pathognomoniques. Il faut penser qu'ils peuvent aussi être présents lors d'une situation douloureuse inflammatoire aiguë (sensibilisation périphérique) ou dans le cadre d'une douleur chronique nociplastique ou à composante nociplastique, sans lésion nerveuse évidente. C'est bien l'association à une lésion nerveuse dans un territoire cohérent qui orientera vers le diagnostic de douleur neuropathique (Guastella et al, 2019, Nijs 2023, Verspyck 2023).

EN PRATIQUE : REPERER AU MIEUX LA TOPOGRAPHIE DOULOUREUSE

Le dessin de la douleur par le patient est un bon outil pour localiser la douleur (Margolis, Treede et al. 2008, Finnerup et al. 2016). Le dessin des troubles sensoriels repérés par l'examineur peut aider à mieux visualiser le territoire neuro-compatible suggérant le caractère neuropathique.



Dans certains syndromes douloureux spécifiques ou dans les douleurs cancéreuses d'origine profonde (osseuse ou viscérale notamment), l'examen clinique à la recherche des troubles sensoriels est impossible. Ceci explique probablement en partie pourquoi le DN4 semble moins pertinent dans ces situations (Shkodra et al, 2021).

I.5 DOULEURS NEUROPATHIQUES EN ONCO HEMATOLOGIQUE : DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ETIOLOGIQUE

- Dans la pratique, chez un patient atteint de cancer, le tableau douloureux peut être particulièrement complexe avec la combinaison de plusieurs douleurs, aiguë et chronique, cancéreuse, iatrogène ou séquellaire et l'intrication des composantes nociceptive, neuropathique et nociplastique.
- L'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires ont une place déterminante dans la démarche diagnostique globale. Les diagnostics de la cause et du mécanisme de la douleur cancéreuse permettront en effet d'élaborer au mieux la stratégie thérapeutique antalgique et oncologique (Shkodra et al, 2021).
- Cette approche très clinique doit s'appuyer sur le statut oncologique du patient et la classification OMS-ICD11 (Bennett et al, 2019) ([voir chapitre I.2](#)).
- La place des examens complémentaires est très importante dans cette démarche étiologique. Ils permettent de préciser :
 - Le statut oncologique (rémission, récurrence, stabilité, progression).

On rappellera ici que toute nouvelle douleur ou modification d'une douleur préexistante doit faire rechercher une récurrence ou une progression.

- La cause de la douleur cancéreuse (quand la lésion est compatible avec le territoire douloureux), avec entre autres la présence ou non d'une lésion du système nerveux. A ce titre, électromyogramme et potentiels évoqués (Finnerup 2016) sont beaucoup moins pertinents que scanner, IRM et Pet-Scan par exemple, dans les douleurs neuropathiques en lien avec un cancer.

A titre d'exemple chez ce patient, l'interrogatoire et l'examen clinique font suggérer une douleur à forte composante neuropathique avec une allodynie dans un territoire métamérique T6-T10. Le scanner permet d'identifier des métastases hépatiques cohérentes avec la topographie douloureuse et de proposer le diagnostic de douleur cancéreuse viscéro-somatique à composante neuropathique.



- Si la démarche NeuPSIG permet d'affirmer l'existence d'une douleur neuropathique liée au cancer, elle n'exclut pas la présence d'une douleur mixte ou associée à une composante nociplastique. La démarche diagnostique étiologique vient donc compléter et préciser les mécanismes physiopathologiques mis en jeu. Il est souvent difficile de distinguer les composantes douloureuses neuropathique et nociplastique (impliquant toutes deux des mécanismes de sensibilisation centrale). En présence de douleurs provoquées (allodynie ou hyperalgésie), certains auteurs proposent d'étendre la démarche NeuPSIG à des critères diagnostiques de sensibilisation centrale pour affiner le diagnostic, mais ces critères ne sont pas validés en cancérologie (Nijs et al, 2023, Verspyck 2023).

I.6 DOULEUR MIXTE LIEE AU CANCER

INTRODUCTION

La douleur mixte est une affection mal définie, représentant un besoin non satisfait dans la pratique clinique.

L'opposition entre douleur neuropathique et nociceptive reste inexacte et simpliste.

La définition de la douleur neuropathique, comme « une douleur survenant en conséquence directe d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somatosensoriel » (Treede et al. 2008), qui a ensuite été adoptée par le conseil de l'IASP avec une annotation selon laquelle « la douleur neuropathique est une description clinique (et non un diagnostic), qui nécessite une lésion démontrable ou une maladie qui satisfait aux critères de diagnostic neurologique établis » (IASP Terminology, 2018).

La douleur nociceptive est définie par l'IASP comme « une douleur qui résulte d'une lésion réelle ou potentielle du tissu non neural et qui est due à l'activation des nocicepteurs » (la douleur associée à une inflammation active entre dans cette catégorie).

→ Cette classification binaire stricte de la douleur a laissé une proportion importante de patients non classés, en particulier : les patients qui présentent cliniquement un chevauchement substantiel de symptômes nociceptifs et neuropathiques et les patients qui ne présentent aucun signe ou symptôme de lésion tissulaire réelle ou imminente, ni de lésion ou de maladie du système somatosensoriel.

En 2017, l'IASP a adopté un troisième descripteur de mécanisme de la douleur : la « douleur nociplastique » comme « une douleur qui résulte d'une nociception altérée malgré l'absence de preuve claire de lésions tissulaires réelles ou imminentes causant l'activation des nocicepteurs périphériques ou de preuve d'une maladie ou d'une lésion du système somatosensoriel causant la douleur » (IASP Terminology, 2018).

Le terme « douleur mixte » – utilisé en référence à une catégorie physiopathologique de douleur – a été utilisé pour la première fois par Grond et al. en 1999 après avoir mené une enquête auprès de 593 patients cancéreux traités par un service spécialisé en douleur ; ils ont rapporté que 181 patients présentaient à la fois des douleurs nociceptives et des douleurs neuropathiques – ces patients ont été classés comme ayant des « douleurs mixtes ».

DEBUT DE DEFINITION

La douleur mixte est un chevauchement complexe des différents types de douleurs du cancer connus (nociceptive, neuropathique), dans n'importe quelle combinaison, agissant simultanément et/ou concurremment pour provoquer une douleur dans la même zone du corps. L'un ou l'autre mécanisme peut être plus prédominant cliniquement à tout moment. La douleur mixte peut être aiguë ou chronique (Freynhagen et al., 2019).

EPIDEMIOLOGIE EN CANCEROLOGIE

Comme expliqué précédemment, il semble largement admis que la douleur cancéreuse est souvent d'étiologie mixte (Fallon, 2013 – Mulvey et al., 2017).

Les effets directs de la tumeur au niveau local et les processus inflammatoires associés produisent cependant toujours des mécanismes nociceptifs significatifs, qui sont souvent expliqués par la prise en compte d'une physiopathologie mixte, à la fois nociceptive et neuropathique, dans la plupart des cas de douleur neuropathique liée au cancer (Mulvey et al., 2017- Shkodra et al., 2021- Freynhagen et al. 2019).

CLINIQUE

On constate un chevauchement substantiel des différents types de douleur connus de quelque manière que ce soit. De plus, il n'existe actuellement aucun outil de dépistage validé spécifique pour la détection de la douleur mixte. Le diagnostic de douleur mixte serait basé sur le jugement clinique après une anamnèse détaillée et un examen physique approfondi.

L'évaluation de la présence d'une douleur neuropathique liée au cancer est pertinente, car ses caractéristiques cliniques et sa prise en charge sont considérées comme différentes de la douleur neuropathique non cancéreuse et chronique (Fallon, 2013). Ces différences sont en partie liées au fait que la douleur neuropathique liée au cancer est souvent accompagnée d'une composante nociceptive pertinente, à la fragilité des patients oncologiques et des médicaments antalgiques utilisés (Piano et al., 2014).

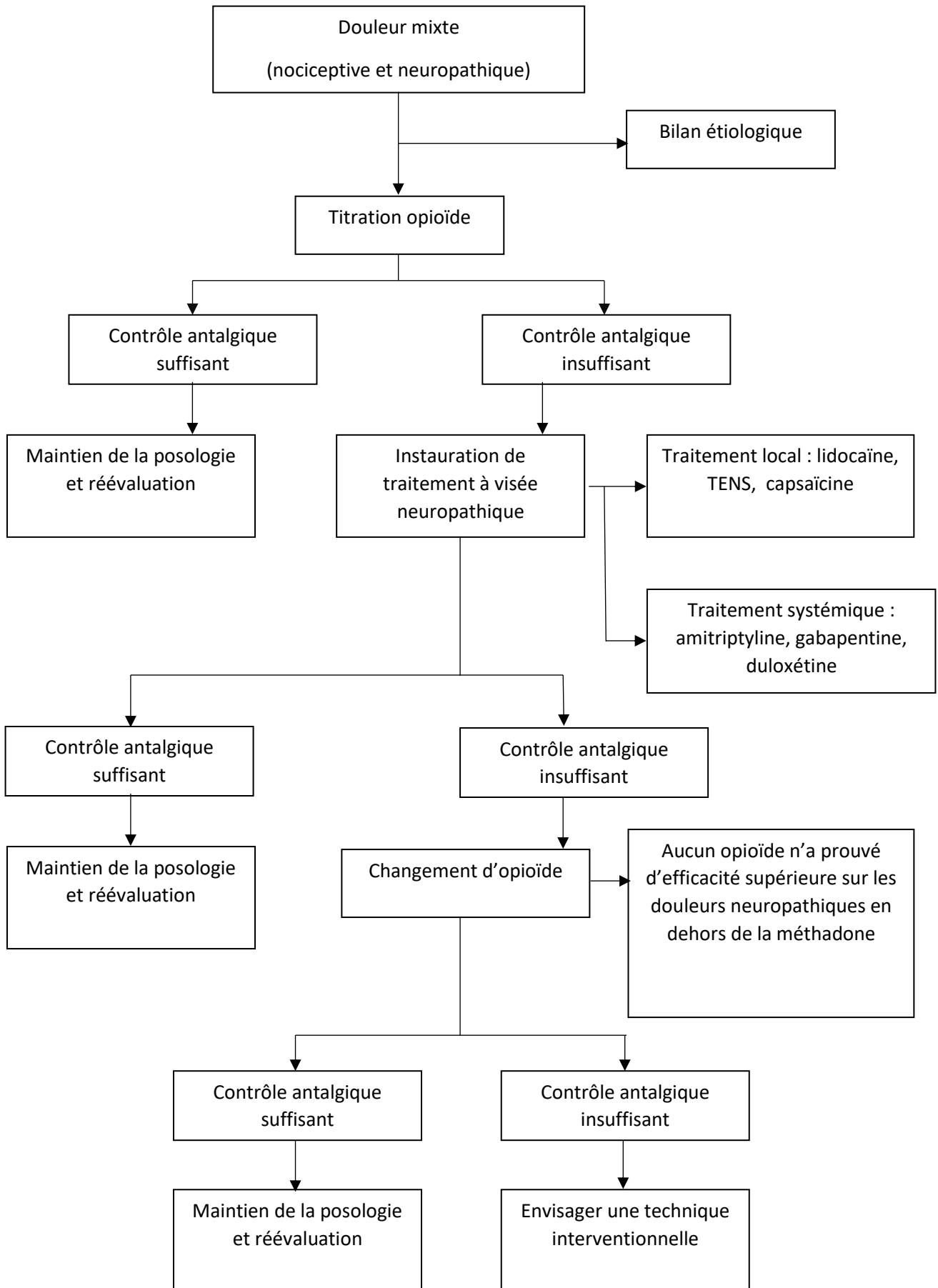
TRAITEMENT

Les patients souffrant de douleurs mixtes sont décrits comme ayant plus de comorbidités (dépression, anxiété et troubles du sommeil), comme ayant des présentations cliniques plus complexes, ceci contribuant aux problèmes psychosociaux. Du fait de ses comorbidités et des présentations cliniques plus complexes, on retrouve un impact négatif sur la réponse au traitement.

Dans l'ensemble, il existe peu de bonnes données d'essais cliniques sur l'utilisation des médicaments adjuvants et des approches thérapeutiques pour la douleur neuropathique liée au cancer. Cela est en partie lié aux caractéristiques uniques de ces patients. La complexité et l'hétérogénéité des caractéristiques de la douleur, y compris les différentes présentations cliniques de la progression de la maladie et la nécessité de traitements antinéoplasiques concomitants, peuvent toutes contribuer aux difficultés de réalisation d'essais dans des conditions expérimentales stables. De plus, les préoccupations éthiques pertinentes liées à des caractéristiques telles que la fragilité exigent une précision dans le choix des conceptions et des méthodologies les plus appropriées qui tiennent compte de ces caractéristiques spécifiques. Les lignes directrices thérapeutiques existantes dépendent fortement des essais chez les patients sans cancer, omettant souvent d'aborder des questions importantes telles que les effets secondaires et la cinétique altérée de ces médicaments chez les patients atteints de cancer. De plus, le choix des traitements est souvent guidé par la coexistence de symptômes supplémentaires (Shkodra, 2022).

La complexité phénotypique de la douleur mixte rend l'évaluation et le diagnostic du patient souffrant de ces douleurs considérablement difficiles pour le clinicien, et le traitement encore plus. Aucune directive claire spécifique à la douleur mixte n'est actuellement disponible et, par conséquent, les meilleures orientations sur la prise de décision en matière de traitement ne peuvent être dérivées que des recommandations de traitement de la douleur neuropathique (Binder, 2016).

Si l'on se réfère aux données récentes de la revue de Shkodra en 2022 sur la douleur neuropathique liée au cancer, on peut proposer un algorithme de traitement, ci-après.



CONCLUSION

La douleur mixte est-elle simplement l'addition de deux composantes ou plus, ou le mélange de différents types de mécanismes. Entraînent-ils l'émergence d'une véritable entité clinique qualitativement différente ? C'est alors que se chevauchent différents types de douleur connus : nociceptive, neuropathique voire même nociplastique pour les douleurs non liées au cancer.

Au-delà des types de douleurs, les douleurs liées au cancer sont bien plus complexes et mouvantes comme l'a démontré Lemaire en 2022 avec un nouveau concept de « douleur multimorphe ». Cette modélisation met en avant les spécificités de la douleur du cancer en tant qu'entité nosologique à part entière qui nécessite une approche interdisciplinaire, multimodale, dynamique (intégrant les différents éléments de rupture) et un management personnalisé. Les stratégies thérapeutiques, qu'elles soient médicamenteuses, non médicamenteuses ou interventionnelles, sont au service des équipes de soin et, in fine, du patient, dans l'objectif d'améliorer sa qualité de vie.

I.7 INTRODUCTION DOULEURS NEUROPATHIQUES EN ONCO-HEMATOLOGIE : MESSAGES IMPORTANTS

Qu'elle soit liée au cancer ou aux traitements du cancer, la douleur neuropathique est fréquente dans le contexte du cancer : il faut donc y penser systématiquement.

Cette douleur neuropathique est rarement « pure » c'est-à-dire le seul mécanisme dans le tableau douloureux : il faut savoir aller au-delà des présentations typiques ou évidentes.

Certaines situations doivent particulièrement faire rechercher une douleur neuropathique :

- La douleur n'est pas bien soulagée par les traitements antalgiques anti nociceptifs.
- La douleur survient dans un contexte de lésion neurologique connue ou fortement suspectée.
- La douleur présente des caractéristiques sémiologiques évoquant un mécanisme neuropathique.

La complexité des douleurs liées au cancer impose au praticien deux approches diagnostiques concomitantes et complémentaires :

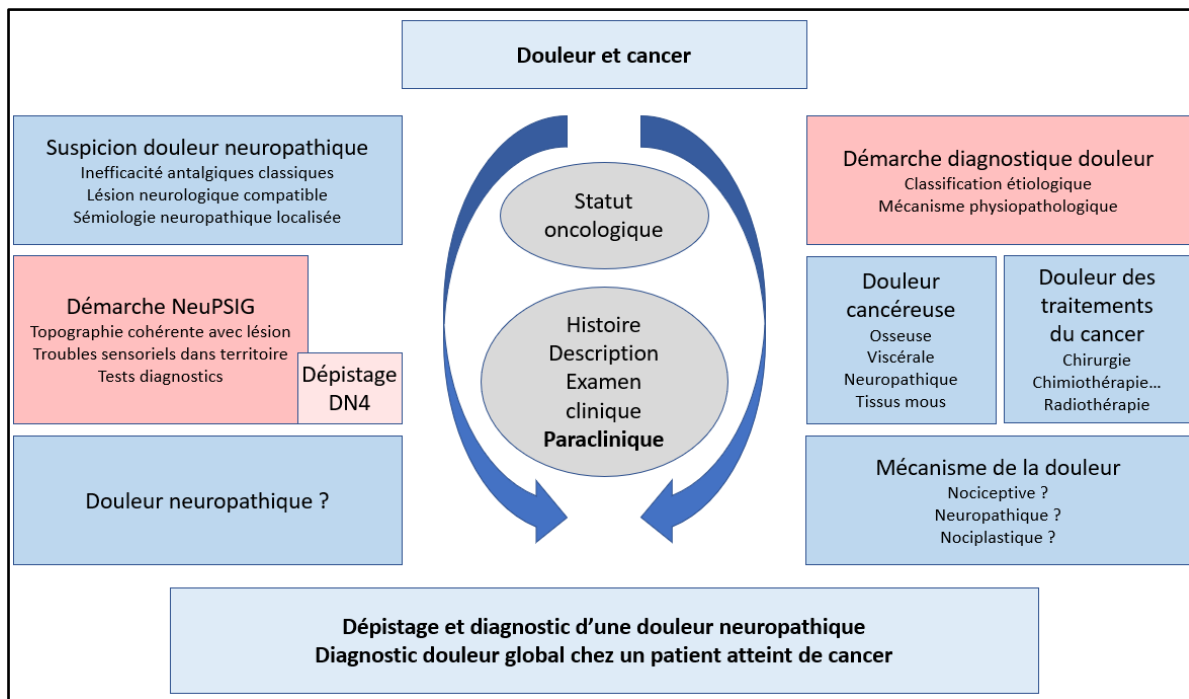
-La démarche NeuPSIG intégrant le DN4

-La recherche de la cause et du mécanisme de la douleur selon le statut oncologique.

Le tout s'intègre dans un comportement systématique d'analyse du/des tableaux douloureux (figure 6).

Gardons à l'esprit qu'une nouvelle douleur ou qu'une douleur qui se modifie doit faire rechercher une récurrence ou progression tumorale.

Figure 6 : Evaluation de la douleur dans le contexte de cancer avec prise en compte de la douleur neuropathique



I.8 BIBLIOGRAPHIE

Alleaume C., Ben Diane M.K., Bouhnik A.D., et al. (2018) Les douleurs récentes et leur Traitement. In : ©La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Editions INCa 2018 p104-118.

Baek S.K, Shin S.W., Koh S-J., Kim J.H., et al. (2021) Significance of descriptive symptoms and signs and clinical parameters as predictor of neuropathic cancer pain. PLoS ONE 16:e0252781.

Bennett M.I., Rayment C., Hjermstad, M., Aass N. et al (2012). Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. Pain 153:359–365.

Bennett M.I., Kaasa S., Barke A., Korwisi B., Rief W., Treed R-D, The IASP Taskforce for the classification of chronic pain.(2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. Pain, 160 : 38-44.

Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. Dtsch Arztebl Int. 2016;113:616–626. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0616>

Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N., Laurent B., Touboul C. (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain: 136 : 380-387.

Bouhassira D., Luporsi E., Krakowski I. (2017) Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer. Pain 158:1118–1125.

Bruera E, Schoeller T, Wenk R, et al. (1995). A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. J. Pain Symptom Manage. 10:348–55.

Canal-Sotelo J., Trujillano-Cabello J., Arraras-Torrelles N., Gonzalez-Rubio R. et al. (2018). BMC Palliative Care 17:81

Ceyhan G.O., Bergmann F., Kadihasanoglu M., Altinas B. et al. (2009) Pancreatic neuropathy and neuropathic pain- a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. Gastroenterology 136:177-186.

Chenaf C., Delorme J., Delage N. et al. (2018) Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture–recapture method: a population based study. Pain 159:2394-2402.

Dupoiron D., Brill S., Eeltnink C., Barragan B. et al. (2022) Diagnosis, management and impact on patient’s lives of cancer related neuropathic pain (CRPN): A European Survey.. Eur J Cancer Care 31:e13728.

Falk S., Dickenson AH. (2014) Pain and Nociception: Mechanisms of Cancer-Induced Bone Pain. J Clin Oncol 32:1647-1654.

Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. Br J Anaesth. 2013;111: 105–111.
<https://doi.org/10.1093/bja/aet208>

Fallon M., Giusti R., Aielli F., Hoskin P. et al. (2018) ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 29:iv166-iv191.

Fernandez-Fairen M., Calderon-Ospina C.A., Chen J., Vega M.D. et al. (2023) A Latin American consensus meeting on the essentials of mixed pain. Current Medical Research and Opinion 39:451-466.

Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P., Baron R. et al. (2016) Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 157:599-1606.

Freyenhagen, Rainer, et al. "Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review." Current medical research and opinion. 2019;35.6:1011-1018.
<https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1552042>

Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. Pain. 1999; 79:15–20. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00138-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00138-9)

Guastella V., Poulain P., Mick G. Principes du dépistage et du diagnostic d'une douleur neuropathique en cancérologie. (2019) Douleur analg. 32:13-20.

Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbonnel F. et al. (2022). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 33:1217-1238.

IASP (Taxonomie) www.iasp-pain.org/resources/terminology/

INCa Prise en charge de la douleur. In : ©Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer - INCa – mars 2012.

Jain P.N., Chatterjee A., Choudhary A.H., Sareen R. (2009) Prevalence, etiology, and management of neuropathic pain in an Indian cancer hospital. J Pain Palliat Care Pharmacother.23:114-9.

Lemaire, A. Prendre en charge la douleur multimorphe du cancer: quelle approche, du diagnostic au traitement? Bulletin du Cancer. 2022; 109:537-547. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.08.013>

Margolis R.B., Tait R ;C., Krause S.J. (1986) A rating system for use with patient pain drawings. Pain. 24:57-65.

Mulvey M.R., Boland E.G., Bouhassira D., Freyenhagen R. et al. (2017). Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. Br J Anaesth. 119:765-774.

Mulvey M.R., Rolke R., Klepstad P., Caraceni A. et al. (2014) IASP Cancer Pain SIG and the EAPC Research Network. Confirming neuropathic pain in cancer patients: applying the NeuPSIG grading system in clinical practice and clinical research. Pain.155:859-863.

Njijs J., Leyseb L., Andriaenssens N., Ferrandiz M.E.A et al. (2016) Pain following cancer treatment :
Delorme T, Le Caer F, Collin E, Guastella V, Villatte C et al

guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. *Acta Oncologica* 6:659-663.

Nijs J., Lahousse A., Fernandez-de-las-Penas C., Madeleine P. et al. (2023)17, Towards precision pain medicine for pain after cancer: the Cancer Pain Phenotyping Network multidisciplinary international guidelines for pain phenotyping using nociplastic pain criteria. *British Journal of Anaesthesia* 130: 611e621

Novick A.M., Scott A.T., Epperson C.N., Schneck C.D. (2020) Neuropsychiatric Effects of Tamoxifen: Challenges and Opportunities. *Front Neuroendocrinology*. 59:100869.

Oh S.Y., Shin S.W., Koh S.J., Bae S.B., et al. (2017) Multicenter, cross-sectional observational study of the impact of neuropathic pain on quality of life in cancer patients. *Support Care Cancer*. 25:3759-3767.

Oosterling A., te Boveldt N., Verhagen C., van den Graaf W.T. et al (2016). Neuropathic pain components in patients with cancer: prevalence, treatment, and interference with daily activities. *Pain Pract.* 16:413–421. Reis Pina P., Sabri E., Birkett N.J., Barbosa A. et al (2019) Cancer related pain : a longitudinal study of time to stable pain control and its clinicodemographic predictors. *J. Pain Symptom Manage.* 58 : 812-823.

Piano, V.; Verhagen, S.; Schalkwijk, A.; Hekster, Y.; Kress, H.; Lanteri-Minet, M.; Burgers, J.; Treede, R.; Engels, Y.; Vissers, K. Treatment for Neuropathic Pain in Patients with Cancer: Comparative Analysis of Recommendations in National Clinical Practice Guidelines from E Uropean Countries. *Pain Pract.* 2014, 14, 1–7.11. Davis, M.P. Cancer-Related Neuropathic Pain: Review and Selective Topics. *Hematol./Oncol. Clin.* 2018; 32:417–43. <https://doi.org/10.1111/papr.12036>

Reis Pina P., Acharya A., Lawlor P.G. (2018) Cancer pain with a neuropathic component: A cross-sectional study of its clinical characteristics, associated psychological distress, treatments, and predictors at referral to a cancer pain clinic. · *J. Pain Symptom Manage.* 55 :297-306.

Roberto A., Deandrea S., Greco M.T., Corli O., Negri E. et al. (2016) Prevalence of neuropathic pain in cancer patients : pooled estimates from a systematic review of published literature and results from a survey conducted in 50 Italian palliative care centers. *Journal Pain Symptom Manage* 51:1091-1102.

Silverman D.A., Martinez V.K., Dougherty P.M. et al. (2021) Cancer-associated neurogenesis and nerve-cancer crosstalk. *Cancer Res* 81:1431-1440.

Shkodra M., Brunelli C., Zecca E., Formaglio F., Bracchi P. et al. Neuropathic pain : clinical classification and assessment in patients with pain due to cancer. (2021) *Pain.* 162 :866-874.

Shkodra, M., Caraceni, A. Treatment of neuropathic pain directly due to cancer: an update. *Cancers.* 2022; 14:1992. <https://doi.org/10.3390/cancers14081992>

Smith, B.H.; Torrance, N.; Bennett, M.I.; Lee, A.J. Health and Quality of Life Associated with Chronic

Pain of Predominantly Neuropathic Origin in the Community. *Clin. J. Pain* 2007, 23, 143–149.13.
Binder A, Baron R. The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;
113:616–626. [10.1097/01.aip.0000210956.31997.89](https://doi.org/10.1097/01.aip.0000210956.31997.89)

Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., Cruccu G. et al. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 70:1630-1635.

Verspyck E, Attal N. (2023) Diagnosing nociplastic pain in cancer survivors: a major step forward. *Br J Anaesth.* 130:515-518.

Zheng X-Q. , Wu Y-H., J-F Huang J-F., Wu A-M. (2022) Neurophysiological mechanisms of cancer-induced bone pain. *Journal of Advanced Research* 35:117-127.

Zinboonyahgoon N., Luansritisakul C. (2023) Neuropathic pain feature in cancer-induced bone pain : does it matter ? a prospective observational study. *Korean J Pain* 36:253-267.

II.1. LES DOULEURS NEUROPATHIQUES APRES CHIRURGIE : DONNEES GENERALES

INTRODUCTION

La question de la douleur chronique post-chirurgicale (DCPC) dans le contexte du cancer s'inscrit dans celle plus générale de la DCPC :

- concernerait 10 à 30 % des patients après une intervention ordinaire, serait sévère chez 5 à 10 % des patients (Martinez et al, 2013) ;
- concerne 20% des patients consultant une structure douleur chronique.

Tout acte chirurgical est susceptible dans l'absolu d'entraîner des lésions nerveuses – ne serait-ce que minimales – mais toute lésion nerveuse ne donne pas forcément de douleur.

La composante neuropathique dans la DCPC varie de 6 à 69 % selon la chirurgie (Haroutiunian et al, 2013.).

La DCPC neuropathique peut avoir un retentissement important sur la vie des patients opérés. Un mécanisme neuropathique est par nature un facteur de gravité d'une douleur chronique. Or, si la prévalence de la DCPC tend à diminuer avec le temps, une douleur neuropathique tend à persister plus qu'une douleur nociceptive (VanDenKerkhof et al, 2012). La DCPC neuropathique, comme toute douleur chronique, entre dans un cadre de trouble bio-psycho-social qui se caractérise par ses dimensions plurielles (humeur, sommeil et qualité de vie) insuffisamment appréhendées par la seule mesure de la dimension douloureuse.

FACTEURS DE RISQUES

Les facteurs de risque de DCPC neuropathique seront repris par type de chirurgie, mais d'une façon générale, il faut distinguer les facteurs chirurgicaux et les non-chirurgicaux.

- Les premiers sont le fait direct de l'acte chirurgical et de la probabilité de lésion nerveuse, ce qui explique :
 - que certaines chirurgies soient plus pourvoyeuses que d'autres (p.ex. la thoracotomie ou la chirurgie mammaire) (Haroutiunian et al, 2013.), en lien avec des lésions nerveuses plus ou moins bien identifiées (nerf intercostal, intercostobrachial...) ;
 - que le remaniement cicatriciel (Maguire et al, 2006), la durée de la chirurgie (Peters et al, 2007) et la reprise chirurgicale soient aussi des facteurs aggravants (Martinez et al, 2013).
- Les facteurs de risque non-chirurgicaux peuvent être de nature psychologique (anxiété, dépression, catastrophisme...), la chirurgie oncologique est pratiquée dans un contexte anxiogène. L'âge jeune – peut-être en favorisant le développement de la neuropathie douloureuse – est aussi couramment retrouvé (Dualé et al, 2014). Les conditions hyperalgiques (sensibilisation par une douleur préopératoire, consommation d'opioïdes) aggravent une DCPC neuropathique, sans avoir forcément agi sur la lésion nerveuse. Enfin, l'intensité de la douleur postopératoire aiguë est prédictive de DCPC.

PREVENTION

Les modes d'action d'une prévention « médicale » (au sens de non chirurgicale) de la douleur persistante après chirurgie étant *a priori* indépendants du geste chirurgical lui-même. Toutes les chirurgies ont été regroupées dans un même chapitre, comme la plupart des méta-analyses publiées. Ces interventions médicales sont réalisées par les anesthésistes en charge du patient au stade de la chirurgie. Toutefois, la douleur neuropathique *stricto sensu* n'est quasiment jamais étudiée : on peut alors se permettre d'extrapoler, mais uniquement si la chirurgie est à fort risque de douleur neuropathique.

Anesthésie locale et locorégionale

Le mécanisme le plus probable est que le blocage complet des afférences nociceptives – particulièrement en cours de chirurgie – limite les effets de sensibilisation centrale incriminée dans la chronicisation de la douleur (Lavand'homme et al, 2005). En sus, ceci permet de diminuer les doses d'opiacés, incriminés dans des phénomènes d'hyperalgie résiduelle (Gayraud et al, 2020). L'anesthésie/analgesie locorégionale dans le cadre de la thoracotomie (3-18 mois) et de la chirurgie du cancer mammaire (3-18 mois) (Weinstein et al, 2018) permet, avec des niveaux de preuves modérés, une prévention de la DCPC neuropathique. Une revue systématique récente va dans le même sens (9), ainsi que deux études plus récentes en chirurgie du cancer mammaire (Fujii et al, 2019 ; Lin et al, 2020).

Les techniques de bloc les plus pratiquées sont :

- pour la chirurgie thoracique (thoracotomie et thoracoscopie) : le bloc péri-dural et le bloc paravertébral (Gayraud et al, 2013) ;
- pour la chirurgie du cancer mammaire : le bloc paravertébral et les blocs fasciaux antérieurs (PECS et grand dentelé), suivis du bloc des érecteurs du rachis (Gayraud et al, 2022).

Bien qu'il y ait eu des études publiées dans d'autres chirurgies du cancer (comme p.ex. prévention par bloc péri-dural dans la colectomie, (Lavand'homme et al, 2005), la méta-analyse Cochrane précitée n'a pas pu dégager des arguments suffisants (Weinstein et al, 2018) ; mais ceci ne doit pas décourager de pratiquer ces blocs, dont les bénéfices sur les suites immédiates ne sont plus à démontrer.

Anti-hyperalgésie par agents anti-NMDA

Ces médicaments sont connus pour limiter la sensibilisation centrale, qui peut participer au développement d'une douleur neuropathique. La kétamine est facilement administrable en péri-opératoire dans le cadre de l'anesthésie. Les agents anti NMDA sont très utiles pour prévenir la douleur immédiate, leurs effets préventifs sur le long terme sont plus controversés.

Les méta-analyses non spécifiques de la chirurgie suggèrent un effet préventif de la kétamine, mais faible (Doleman et al, 2023 ; Sun et al,), et disparaissant à partir du 6^{ème} mois (Carley et al, 2021). Une méta-analyse se focalisant sur trois chirurgies à fort risque neuropathique (amputation, thoracotomie, mastectomie) conclut à un non-effet (Humble et al, 2015) ; deux autres méta-analyses confirment ceci en chirurgie mammaire (Bi et al, 2021 ; Lepot et al, 2021). Une étude focalisée sur la douleur neuropathique post-thoracotomie n'avait pas retrouvé d'effet, même avec une administration per- et postopératoire (Dualé et al, 2009).

Gabapentinoïdes

Traitements symptomatiques utilisés dans la douleur neuropathique, ils ont été aussi testés en péri-opératoire. Il ressort de la littérature des résultats contrastés et peu favorables :

- revue systématique et méta-analyse : effet préventif mais avec une taille d'effet faible, sur des critères de douleur qui ne tiennent pas compte de la composante neuropathique (Clarke et al, 2012) ;
- groupe Cochrane : pas d'effet significatif de la gabapentine (5 chirurgies additionnées), effet faible de la prégabaline (4 chirurgies additionnées) (Chaparro et al, 2013) ;
- méta-analyse en réseau : effet préventif, inférieur à celui de la kétamine (Doleman et al, 2023) ;
- méta-analyses focalisées sur la prégabaline : pas d'effet (Lin et al, 2020 ; Bi et al, 2021), sauf si elle est administrée pendant plus de 24 heures (Carley et al, 2021).

Lidocaïne systémique

Thérapeutique antalgique utilisée par certaines équipes pour favoriser une épargne opioïde. Un effet préventif de la douleur persistante après diverses chirurgies est reporté par la littérature :

- une méta-analyse des effets préventifs au 3^{ème} mois (Bailey et al, 2018) et une méta-analyse en réseau (Doleman et al, 2023) ; l'effet est surtout rapporté en chirurgie du cancer mammaire (4 essais sur 6) ;
- une méta-analyse des effets préventifs au 6^{ème} mois (Weinstein et al, 2018) ;
- une méta-analyse ciblant la mastectomie, mais avec un niveau de preuve faible (Dualé et al, 2009) ; confirmé par une autre étude publiée depuis (Khan et al, 2019).

Soutien psychologique péri-opératoire

L'intérêt d'une psychothérapie de type cognitivo-comportementale et/ou relaxation a été étudié pour la prévention des douleurs persistantes post chirurgicales (Wang et al, 2018). Seuls deux des quinze essais cliniques recensés concernaient la chirurgie du cancer colorectal, la plupart des autres étant réalisés en chirurgie orthopédique ou cardiaque.

II2 DOULEURS NEUROPATHIQUES CHRONIQUES POST CHIRURGICALES EN ONCOLOGIE : CHIRURGIE DE LA TETE ET DU COU

INTRODUCTION

Environ 90 % des cancers de la tête et cou sont des carcinomes épidermoïdes, qui proviennent de la muqueuse épithéliale de la cavité buccale, du pharynx et du larynx (Sung et al, 2021). Il existe de nombreux types de cancers affectant la tête et le cou, qui sont classés en fonction de leur localisation anatomique à l'aide de la Classification internationale des maladies (ICD-10) du World Health Organisation WHO (Johnson et al, 2020).

LA PREVALENCE DE LA DOULEUR CHRONIQUE / DOULEUR CHRONIQUE NEUROPATHIQUE

La douleur chronique persistante au décours de la chirurgie tête et cou des patients atteints de cancer est un symptôme majeur. Néanmoins les informations sont très hétérogènes comme en atteste la revue de la littérature de Macfarlane (Macfarlane et al, 2012). Dans l'étude de Cramer et al (Cramer et al, 2018), parmi les survivants, 45,1 % ont signalé une douleur et 11,5 % une douleur intense. Dans l'étude VICAN (Dugué et al, 2021) cinq ans après le diagnostic, la douleur est une séquelle très fréquente, reportée par 72.6 % des participants à l'étude avec un impact significatif sur la qualité de vie des survivants sans pouvoir préciser le caractère neuropathique ou pas.

Chez ces patients, la douleur oro-faciale est généralement due à une lésion nerveuse, un névrome ou un désalignement entraînant des troubles fonctionnels, notamment pendant la mastication ou la déglutition. La majorité des écrits montrent également que les patients ayant subi des dissections du cou avaient une aggravation de l'intensité de la douleur postopératoire, une faiblesse et une perte globale de fonction. (Shah et al, 2001 ; Van Wilgen et al, 2004)

La douleur chronique chez les survivants à long terme d'un cancer de la tête et du cou peut être généralement classée comme suit : syndromes douloureux post-chirurgicaux avec troubles de la sensibilité et troubles fonctionnels, douleur induite par les radiations avec des lésions nerveuses et de l'ostéo-radionécrose et les douleurs induites par la chimiothérapie principalement dues à la neuropathie périphérique. (Cramer et al, 2018).

Il y a également la fibrose tissulaire avec des limitations d'ouvertures buccales et des douleurs des articulations temporo-mandibulaires associées.

La douleur neuropathique est un symptôme invalidant chez les survivants du cancer de la tête et du cou, bien que peu d'études à grande échelle rapportent sa prévalence et les facteurs de risque associés. Dans l'étude de Rojo et al de 2022, 45 % des patients (227/505) ont déclaré avoir des douleurs, dont 13,7 % (69/505) qui étaient positifs au S-LANSS. Les sites de douleur signalés se situaient dans les régions de la tête et de la cavité buccale (46,2 %) ainsi que du cou et de la gorge (41,5 %). Par ailleurs, malgré une utilisation déclarée par le patient comme plus élevée de

médicaments analgésiques (DN+ = 41,2 % ; DN- = 27,4 % ; p = 0,020) et de thérapies alternatives contre la douleur (DN+ = 19,1 % ; DN- = 8,4 % ; p = 0,009), une douleur intense était plus répandue chez les personnes atteintes de douleur neuropathique (DN+ = 23,2 % ; DN- = 13,3 % ; p = 0,004).

On peut également évoquer la chirurgie des cancers de la thyroïde. Une étude de 2008 (*Brogly et al.*) évoque 19% de DN4+ à 6 mois mais avec une cohorte de seulement 43 patients.

Une autre étude de 2016 (*Wattier JM et al*) présente une cohorte plus importante de 304 patients dont 251 qui ont rempli le DN4 et montre une incidence de DN4 ≥ 3 à 12 % à 3 mois et à 9 % à 6 mois.

FACTEURS DE RISQUE

Le traitement chirurgical provoque généralement des effets secondaires importants : tels qu'une déformation du visage, des difficultés d'élocution et de déglutition, et des douleurs dans la cavité buccale, le cou, le visage et l'épaule (Burton et al, 2014).

Perkins et al en 2000 ont identifiés plusieurs facteurs de risque prédisposant à la chirurgie :

- douleur préexistante
- chirurgie répétée, le type de reconstruction
- vulnérabilité psychologique, dépression, anxiété
- traitements complémentaires (radiothérapie/ chimiothérapie)

Sédentarité, niveau socio-économique bas, isolement social... sont des facteurs de risque de douleurs chroniques également identifiés.

Bossi et al en 2019 confirment ces données et préconisent une prévention de la douleur chronique et de surveiller les survivants.

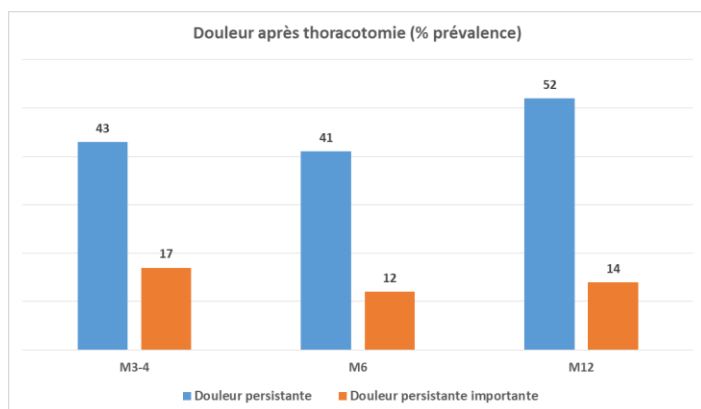
FACTEURS DE PREVENTION

Afin de prévenir et de réduire l'incidence et la gravité de la douleur chez les survivants à long terme, différentes recommandations ont été publiées (Blanchard et al, 2014 ; Paice et al, 2016). Dans ces dernières, est soulignée l'importance de fournir une combinaison de traitements contre la douleur : médicaments, physiothérapie, exercice, intervention psychosociale et thérapies complémentaires. Une prise en charge en structures douleurs chroniques pour les patients atteints de douleurs complexes nécessitant notamment des opioïdes à long terme peut être nécessaire.

II.3 DOULEURS NEUROPATHIQUES APRES CHIRURGIE THORACIQUE

EPIDEMIOLOGIE

La douleur chronique au décours de la thoracotomie est identifiée depuis longtemps. Les données de prévalence de la douleur persistante varient beaucoup entre les études, les contextes chirurgicaux ou les méthodes de recueil. On peut fournir des chiffres assez fiables sur la base des études les mieux dimensionnées, prospectives ou transversales avec exhaustivité forte (>80%) (*références bleues italiques*). La prévalence tend à rester stable avec le temps ; les données sont rares et trop imprécises au-delà de 12 mois :



NB : par « douleur persistante importante » on entend, soit « modérée ou sévère », soit ayant un impact significatif sur la qualité de vie du patient.

On retrouve un **mécanisme neuropathique** dans une proportion élevée de douleur chronique post-thoracotomie. Une méta-analyse de 2013 faisait état de prévalences allant de 27 à 37% selon que les méthodes diagnostiques étaient libérales ou conservatrices (Haroutiunian et al, 2013). Depuis, l'étude française EDONIS a rapporté une incidence cumulée sur 6 mois de 33% (Dualé et al, 2014). D'autres études le confirment (Montes et al, 2015 ; Laurent et al, 2022).

Les autres arguments pour un mécanisme neuropathique sont :

- zone douloureuse compatible avec le territoire du nerf intercostal concerné par la thoracotomie (Guastella et al, 2011 ; Ryu et al, 2011 ; Dualé et al, 2011) ;
- fréquence de l'allodynie dynamique (Ju et al, 2007 ; Ryu et al, 2011 ; Dualé et al, 2011) ;
- fréquence de l'hypoesthésie (Ryu et al, 2011 ; Sihoe et al, 2004 ; Khan et al, 2000) ;
- association des anomalies sensorielles et de la douleur, notamment de l'allodynie dynamique (Dualé et al, 2011 ; Wildgaard et al, 2011) ;
- altération fonctionnelle du nerf intercostal (EMG) au décours tardif de la chirurgie (Benedetti et al, 1998) ;
- anomalies de la paroi thoracique péri-cicatricielle (Quantitative Sensory Testing, QST), avec modification des seuils dans le sens d'un déficit pour le chaud, le froid et le toucher, et tendance à l'hyperalgie mécanique (Dualé et al, 2009 ; Miyazaki et al, 2011 ; Wildgaard et al, 2012 et 2013).

Comme souvent dans d'autres contextes, la sévérité de la douleur est liée à l'existence d'une neuropathie préalable (Dualé et al, 2014 ; Searle et al, 2009).

Sternotomies

La plupart des rares études relèvent des douleurs thoraciques persistantes à distance des sternotomies chez 20 à 30 % des patients, ces douleurs pouvant être sévères chez 2 à 4 % (Kalso et al 2001, Bruce et al 2003).

Un quart des patients (24,1 %) rapportaient une douleur au niveau de la sternotomie (F Renaudeau et al 2015). Pour 27,5 % d'entre eux la douleur était de type neuropathique (DN4 > 4).

FACTEURS DE RISQUE NON CHIRURGICAUX

La méta-analyse de Lim et al de 2022 qui s'intéressait à tous les types de chirurgies thoraciques et à tous les domaines de risque possible (k=143) a identifié les facteurs suivants : âge jeune, sexe féminin, et douleur préopératoire. La douleur postopératoire aiguë est aussi citée.

FACTEURS DE RISQUE CHIRURGICAUX

La même méta-analyse a également relevé que le type de chirurgie et les complications de cicatrice pouvaient influencer la survenue d'une douleur persistante (neuropathique ou non) (Lim et al de 2022). Notamment :

- le risque est plus élevé en cas de chirurgie thoracique majeure (bilobectomie, pneumonectomie, lobectomie avec résection en wedge, et pleurectomie (k=7; RR: 1,53) ;
- le risque est plus élevé en cas de thoracotomie, en comparaison avec la voie endoscopique (Video-Assisted Thoracic Surgery, VATS) (k=17; RR: 1,15). Une neuropathie intercostale est quand même possible au décours de la VATS, comme montré par des études de QST (Wildgaard et al, 2016 ; Wang et al, 2022 ; Wildgaard et al, 2012).

Ce point doit s'intégrer à l'évolution des pratiques chirurgicales des vingt dernières années, où l'on a vu le développement de chirurgies dites « conservatrices ». Toutefois, il est difficile de dire si les autres tendances de pratique chirurgicale pourraient modifier le risque de douleur persistante. Notamment, il n'y a pas eu en France de nouvelle grande étude de prévalence depuis EDONIS (Dualé et al, 2014). Or, à cette époque, la thoracotomie était prédominante, le plus souvent postéro-latérale, et laisserait plus de séquelles (Kampe et al, 2014 ; Benedetti et al, 1998).

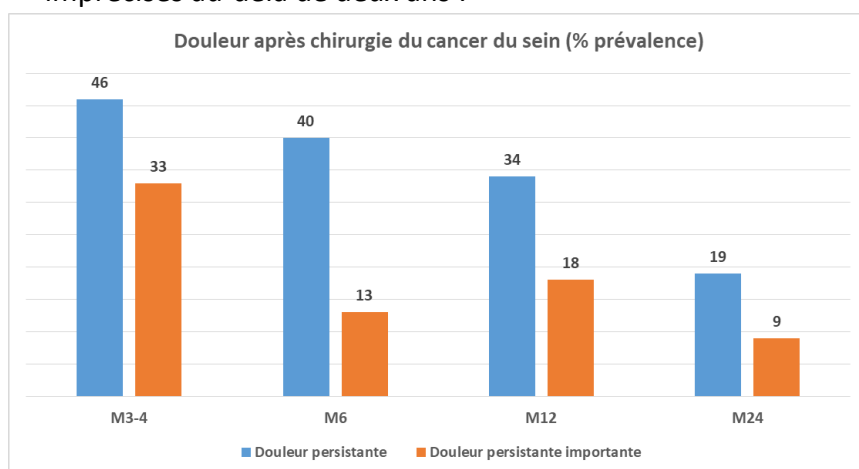
Parmi les autres techniques chirurgicales proposées pour prévenir la douleur persistante, on peut citer la résection costale (Richardson et al, 1995) et la suture intra-costale (Cerfolio et al, 2003), qui vise à éviter l'écrasement du nerf intercostal. Toutefois, la méta-analyse citée plus haut ne retrouvait pas d'effet significatif des techniques chirurgicales autres que la VATS (Lim et al, 2022).

II.4 : DOULEURS NEUROPATHIQUES APRES CHIRURGIE MAMMAIRE

EPIDEMIOLOGIE

La douleur chronique au décours de la chirurgie du cancer mammaire est une maladie clairement identifiée depuis longtemps, au point que le terme de « syndrome douloureux post-mastectomie » a été couramment cité par les cliniciens. Les données de prévalence de la douleur persistante varient beaucoup entre les études, les contextes chirurgicaux ou les méthodes de recueil, mais on peut fournir des chiffres assez fiables sur la base des études les mieux dimensionnées, prospectives ou transversales avec exhaustivité forte (>80%) (*références vertes italiques*).

La prévalence tend à diminuer avec le temps ; les données précises au-delà d'un an sont rares et trop imprécises au-delà de deux ans :



NB : par « douleur persistante importante » on entend, soit « modérée ou sévère », soit ayant un impact significatif sur la vie des patients.

Un **mécanisme neuropathique** est fréquemment évoqué pour une proportion élevée des cas de douleur persistante après chirurgie du cancer mammaire. Ceci est d'abord bien objectivé par les résultats d'une méta-analyse publiée en 2017 (N=3792 ; k=16) (Ilhan et al, 2017). Les prévalences (avec leur IC_{95%}) d'après les 13 études basées sur des questionnaires de dépistage étaient les suivantes :

	Avant le 6 ^{ème} mois	Après le 6 ^{ème} mois
Prévalence de la douleur neuropathique		
Questionnaire DN4	27,2% (24,7 – 88,4)	26,9% (23,5 – 30,5)
Questionnaire S-LANSS	–	14,2% (8,3 – 21,4)
Taux de neuropathie chez les cas douloureux		
Questionnaire DN4	58,2% (24,7 – 88,4)	55,5% (36,0 – 74,3)
Questionnaire S-LANSS	–	32,6% (24,2 – 41,6)

FACTEURS DE RISQUE NON CHIRURGICAUX

Une méta analyse de 2021 s'intéresse de manière focalisée aux facteurs de risque psychologique : anxiété, dépression, catastrophisme, détresse préopératoire (Moloney et al, 2021).

Une autre méta analyse de 2022 s'intéressent à tous les domaines de risque possible : anxiété, dépression pré opératoire toujours retrouvée mais aussi : âge jeune, surpoids, tabagisme, douleur préopératoire, radiothérapie (Lim et al, 2022). Des études prospectives, ont permis de rajouter d'autres facteurs de risque : mastite préopératoire, diabète et douleur post opératoire aigue (Wang et al, 2016 ; Fuzier et al, 2022 ; Leblanc et al, 2023 ; Wilson et al, 2022 ; Tan et al, 2023).

Parmi les facteurs génétiques – où l'on manque de données probantes – on signalera l'association à un variant de *CACNG2* codant pour une sous-unité du canal calcique, cible des gabapentinoïdes (Nissenbaum et al, 2010).

FACTEURS DE RISQUE CHIRURGICAUX

Les données de la littérature s'accordent à attribuer un rôle majeur au **curage axillaire** dans la genèse de douleur persistante après chirurgie du cancer mammaire. Toutes les méta-analyses d'études des facteurs de risque vont dans ce sens (Lim et al, 2022 ; Leysen et al, 2017 ; Wang et al, 2020 ; Che Bakri et al, 2023). La douleur est aussi très liée à la présence d'un lymphœdème brachial, complication imputée au curage (Leysen et al, 2017).

TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Il n'y a pas de traitements spécifiques aux douleurs induites par chirurgie mammaire. On se reportera à l'arbre décisionnel des douleurs séquellaires chirurgicales. On peut cependant noter l'intérêt particulier des traitements topiques et locaux dans les douleurs neuropathiques (Dupoirion et al, 2025)

II4. DOULEURS NEUROPATHIQUES APRES CHIRURGIE VISCERALE

INTRODUCTION

Les douleurs neuropathiques sont bien moins connues dans les suites de chirurgie pour cancer abdomino-pelvien, que pour les cancers broncho-pulmonaire et mammaire. Les études de douleur persistante sont bien plus rares, et s'intéressent encore plus rarement à la composante neuropathique. Les chirurgies étudiées ne sont souvent pas spécifiques du cancer (p.ex. chirurgie utérine pour hystérectomie ou césarienne), et on ne peut estimer des chiffres que par analogie. Les voies d'abord ne sont pas toujours précisées, voire sont mélangées. Néanmoins, en cumulant cinq études de chirurgie colorectale et une étude de chirurgies abdominales diverses, une méta-analyse de 2013 concluait à des taux de douleur neuropathique persistante proches de 11% (Haroutiunian et al, 2013).

Les études existantes dans les cancers oesophagiens, gastriques, hépatiques, coliques, utérins ne permettent pas de différencier les différents types de douleurs lorsque ces dernières sont persistantes (Lu et al, 2013 ; Gormsen et al, 2020 et 2021 ; Fukazawa et al, 2020 ; Zalon et al, 2004 ; Lavand'homme et al, 2005 ; Bruce et al, 2006 ; Vandenkerkhof et al, 2012 ; Lois et al, 2019 ; Strik et al, 2019; Joris et al, 2015 ; Sharma et al, 2022).

CANCER RECTAL

La chirurgie consiste en général à une amputation rectale, assez invasive. Une étude prospective de 2001 rapportait des taux de douleur de 13 et 7% respectivement 6 et 12 mois après chirurgie (Kock et al, 2001) ; une hyperalgie cutanée associée était relevée (non spécifique d'une neuropathie). Par contre, deux études anciennes (une rétrospective et une série de 22 cas) rapportaient des sensations résiduelles d'organe fantôme (Boas et al, 1993; Joris et al, 2015).

CANCER RENAL

La chirurgie de référence est la néphrectomie totale, qui se fait classiquement par lombotomie, mais les techniques laparoscopiques ont pris le pas. Les études disponibles ne concernent pas la néphrectomie pour cancer, mais pour don de rein. La méta-analyse de Haroutiunian et coll. de 2013 rapportait tout de même des taux de douleur neuropathique entre 9,6 et 21,3% (Haroutiunian et al, 2013).

CANCER PROSTATIQUE

La chirurgie de référence est la prostatectomie radicale associée à un curage. Ici aussi, l'amélioration des techniques a conduit à préférer la laparoscopie à l'abord direct par voie rétropubienne, et à recourir à l'assistance robotique. Une méta-analyse de 2022 (k = 4) rapporte des taux de douleur persistante de $20 \pm 9\%$ (Sharma et al, 2022). La méta-analyse de Haroutiunian et al en 2013 (k = 8, prostatectomie radicale) rapportait tout de même des taux de douleur neuropathique entre 14 et 21%.

CANCER UTERIN

En « chirurgie gynécologique », la méta-analyse de Haroutiunian et al de 2013 rapportait des taux de douleur neuropathique entre 13,7 et 17%.

Deux études d'une même équipe portugaise ont relevé des taux de douleur persistante à 50% et 17%, respectivement 4 et 60 mois après hystérectomie par laparotomie majeure (sans précision s'il s'agissait de cancers) (Pinto et al, 2012 et 2018). A 4 mois, le DN4 était positif dans 37% des cas.

II. 6 DOULEURS NEUROPATHIQUES APRES CHIRURGIE DES MEMBRES ET TISSUS MOUS

EPIDEMIOLOGIE

Park et al, en 2018 révèle que 25 % opérés d'une chirurgie de sarcome (pelvienne ou membre) présentaient une Douleur Neuropathique post-chirurgicale, avec des scores questionnaire PainDetect ≥ 13

Heinemann et al en 2021 constate que la douleur est plus fréquente en cas de combinaison chirurgie + radiothérapie chez les survivants du sarcome d'Ewing, ce qui avait déjà été retrouvé en 2017 (Angheliescu et al, 2017).

Dans le cadre d'hémipectomie osseuse, les douleurs neuropathiques post intervention sont rares (Sumitra et al, 2017).

FACTEURS DE RISQUES

Peu de publications spécifiques à ce type de chirurgie sont utilisables. Park JW, en 2018 suggère que les patients ayant subi une chirurgie pelvienne présentaient un risque significativement plus élevé de développer une douleur neuropathique post-chirurgicale que celles ayant subi une chirurgie des extrémités. Les sarcomes pelviens se présentent fréquemment avec des tumeurs plus grosses et nécessitent une dissection plus étendue et plus longue que les sarcomes des extrémités. L'article suggère qu'une dissection étendue et complexe peut être le facteur de risque le plus important de douleur neuropathique post-chirurgicale, plus que la taille de la tumeur ou la durée opératoire. Ces constatations sont en accord avec d'autres publications, dans d'autres localisations (Stegers et al, 2008 ; Valdes et al, 2014).

FACTEURS PREDICTIFS SPECIFIQUES A LA CHIRURGIE DES TISSUS MOUS :

D'après Park et al en 2018, parmi les facteurs prédictifs de douleurs chroniques post chirurgicales seule la localisation de la tumeur pelvienne et les interventions chirurgicales multiples sont significatives.

En conclusion, cette étude suggère que la prévalence de la douleur neuropathique après chirurgie du sarcome est considérable.

On sait par contre que l'amputation de membre nécessaire dans certaine localisation sarcomateuse est un facteur prédictif important de survenue de sensation et de douleurs fantômes.

Facteurs de prévention spécifiques

Aucune publication ne fait mention de facteur de prévention spécifique à ce type de chirurgie. Souvent nécessaire en termes de survie et souvent délabrante, la prévention de douleurs chroniques neuropathiques post interventionnelles repose sur les recommandations formulées pour tout type de chirurgie (voir paragraphe spécial). On propose, quand c'est possible, l'anesthésie locorégionale pré ou per opératoire et la gestion de l'anxiété péri-opératoire.

Traitements spécifiques

Il n'y a pas de traitement spécifique à la prise en charge des douleurs neuropathiques après chirurgie de sarcome. On se référera aux recommandations de prise en charge des douleurs neuropathiques qui combinent traitements locaux et généraux.

II.7. DOULEURS NEUROPATHIQUES APRES AMPUTATION DE MEMBRES

EPIDEMIOLOGIE

Les amputations sont responsables de sensations séquellaires fréquentes sous la forme d'algohallucinoses distales. On distingue les sensations fantômes (SF), des douleurs fantômes (DF) et des douleurs du moignon (DM).

Quelques études montrent des prévalences radicalement différentes pour les SF et des DM qui tendent à disparaître avec le temps, et les DF qui sont encore très présente à 12 mois (Ahmed et al, 2017 ; Buch et al, 2020 ; Probstner et al, 2010 ; Daigeler et al, 2009).

Les DF sont de type neuropathique, périphériques et qui peuvent être très invalidantes et perturbantes.

Les DM sont souvent mixtes et localisées (nociceptives et neuropathiques), pouvant être associées à des névromes post-opératoires.

FACTEURS DE RISQUES SPECIFIQUES

Pas de données spécifiques des douleurs neuropathiques après amputation des membres dans un contexte de cancer chez l'adulte. En oncologie pédiatrique, l'administration de chimiothérapie néo adjuvante est un facteur de risque qui sensibilise potentiellement le système nerveux et prédispose les patients pédiatriques atteints d'un cancer à développer une douleur neuropathique après amputation (DeMoss et al, 2018). Dans une étude portant sur 67 patients pédiatriques en oncologie, 76 % des amputés ayant reçu une chimiothérapie avant l'amputation ont développé une douleur neuropathique post-chirurgicale dans les 72 heures (Smith et al, 1995). Dans l'étude de Burgoyne et al en 2012, 76% souffrent de DF en post-opératoire mais moins de 10 % à 1 an. Pour eux, aucune association statistiquement significative n'est retrouvée avec l'âge ou la présence de douleurs avant l'intervention.

TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Plusieurs propositions de traitements spécifiques sont mises à jour pour cette forme de douleur neuropathique sur membre absent (Aternali et al, 2019 ; Modest et al, 2013 ; Urits et al, 2019). De nombreuses publications sur la thérapie miroir donne de bons résultats à long terme sur la douleur et la SF de membres (Anaforoğlu Külünkoğlu et al, 2019 ; Xie et al, 2022 ; Guémann et al, 2023 ; Campo-Prieto et al, 2022 ; Barbin et al, 2016). Des essais sur l'Imagerie motrice graduelle et la réalité virtuelle donnent des résultats prometteurs mais la plupart des publications restent au niveau de séries (Limakatso et al, 2020 ; Dunn et al, 2017 ; Herrador Colmenero et al, 2018 ; Vasantachart et al, 2022 ; Rajendram et al, 2022 ; Hoffman et al, 2020 ; Rothgangel et al, 2018 ; Eldaly et al, 2022).

D'après Rajendram et al en 2022, la thérapie par le miroir et la réalité virtuelle sont toutes deux efficaces pour soulager la DF, mais aucune n'est plus efficace que l'autre. On retrouve également des propositions de memantine en 2016.

II.8. DOULEURS NEUROPATHIQUES APRES CHIRURGIE CUTANE ET MELANOME

INTRODUCTION

Les cancers cutanés les plus fréquents sont les carcinomes baso-cellulaires et épidermoïdes. Ils touchent essentiellement les personnes âgées. De ce fait, leur incidence est en constante augmentation. Le mélanome est, quant à lui, une tumeur à haut potentiel métastatique qui concerne les personnes de tout âge (Dinulescu et al, 2018). La chirurgie est le traitement de premier choix, seule ou en association ou alternance avec la radiothérapie, les thérapies médicamenteuses, physiques et topiques (Lourari et al, 1983).

EPIDEMIOLOGIE

Très peu d'études s'intéressent au risque de survenue de douleur neuropathiques après chirurgie cancéreuse cutanée.

Il est relevé qu'après exérèse de mélanome 9,7 % des patients ont une douleur chronique persistante à la zone d'exérèse (Høimyr et al, 2012).

FACTEURS PREDICTIFS

Les facteurs prédictifs retrouvés sont la qualité de l'anesthésie locorégionale, l'anticipation douloureuse du patient, la profondeur de l'excision, la proximité d'une racine nerveuse, la dissection du ganglion lymphatique (Van Loo et al 2021, H. Høimyr et al, 2021).

PREVENTION

Il n'existe pas de publication faisant état de facteurs spécifiques limitant le risque de douleur neuropathique au niveau du site d'exérèse de la tumeur cutanée. On considérera les facteurs de prévention relatifs à toute chirurgie, en insistant sur l'analgésie préventive, la réduction de l'anxiété et le respect des marges d'exérèse (Van Loo et al, 2021 ; Kehlet et al, 2006 ; Martinez et al, 2013). On privilégiera la biopsie du ganglion sentinelle en amont de la résection lymphatique quand cela est possible, afin de limiter le risque de douleurs par atteinte plexulaire (Rowbotham et al, 2011).

TRAITEMENTS SPECIFIQUES

Il n'y a pas de traitements spécifiques aux douleurs induites par chirurgies des cancers cutanés. On se reportera à l'arbre décisionnel des douleurs séquellaires chirurgicales. On peut cependant noter l'intérêt particulier des traitements topiques et locaux dans les douleurs neuropathiques au niveau de la cicatrice d'exérèse (Laude-Pagniez et al, 2022).

II.9. BIBLIOGRAPHIE

GENERALITES

Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain* 2018 Sep;159(9):1696-704.

Bi Y, Ye Y, Zhu Y, Ma J, Zhang X, Liu B. The effect of ketamine on acute and chronic wound pain in patients undergoing breast surgery: a meta-analysis and systematic review. *Pain Pract* 2021 Mar;21(3):316-32.

Carley ME, Chaparro LE, Choiniere M, Kehlet H, Moore RA, Van Den Kerkhof E, et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2021 Aug 1;135(2):304-25.

Chang YC, Liu CL, Liu TP, Yang PS, Chen MJ, Cheng SP. Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on acute and chronic pain after breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Pract* 2017 Mar;17(3):336-43.

Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD008307.

Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review. *Anaesthesia* 2021 Jan;76 Suppl 1:8-17.

Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012 Aug;115(2):428-42.

Doleman B, Mathiesen O, Sutton AJ, Cooper NJ, Lund JN, Williams JP. Non-opioid analgesics for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth* 2023 Jun;130(6):719-28.

Dualé C, Ouchchane L, Schoeffler P, EDONIS Investigating Group, Dubray C. Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. *J Pain* 2014 Jan;15(1):24.

Dualé C, Sibaud F, Guastella V, Vallet L, Gimbert YA, Taheri H, et al. Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. *Eur J Pain* 2009 May;13(5):497-505.

Fujii T, Shibata Y, Akane A, Aoki W, Sekiguchi A, Takahashi K, et al. A randomised controlled trial of pectoral nerve-2 (PECS 2) block vs. serratus plane block for chronic pain after mastectomy. *Anaesthesia* 2019 Dec;74(12):1558-62.

Gayraud G, Bastien O, Taheri H, Schoeffler P, Dualé C. [A French survey on the practice of analgesia for thoracic surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013 Oct;32(10):684-90.

Gayraud G, DE CD, Perrier K, Molnar I, Duale C. A French nationwide survey on the practice of regional anesthesia for breast cancer surgery. *Minerva Anestesiol* 2022 Sep;88(9):668-79.

Gayraud G, Le Graverend S, Beguinot M, Pereira B, Dualé C. Analgesic and opioid-sparing effects of single-shot preoperative paravertebral block for radical mastectomy with immediate reconstruction: A retrospective study with propensity-adjusted analysis. *Surg Oncol* 2020 Sep;34:103-8.

S. Haroutiunian, L. Nikolajsen, N.B. Finnerup, T.S. Jensen. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*, 154 (2013), pp. 95-102

Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain* 2015 Apr;19(4):451-65.

Khan JS, Hodgson N, Choi S, Reid S, Paul JE, Hong NJL, et al. Perioperative pregabalin and intraoperative lidocaine infusion to reduce persistent neuropathic pain after breast cancer surgery: a multicenter, factorial, randomized, controlled pilot trial. *J Pain* 2019 Aug;20(8):980-93.

Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005 Oct;103(4):813-20

Lepot A, Elia N, Tramèr MR, Rehberg B. Preventing pain after breast surgery: A systematic review with meta-analyses and trial-sequential analyses. *Eur J Pain* 2021 Jan;25(1):5-22.

Lin ZM, Li MH, Zhang F, Li X, Shao CL, Li XY, et al. Thoracic paravertebral blockade reduces chronic postsurgical pain in breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Pain Med* 2020 Dec 25;21(12):3539-47.

M.F. Maguire, J.A. Latter, R. Mahajan, F.D. Beggs, J.P. Duffy. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29 (2006), pp. 873-879

V Martinez, S Baudic, D Fletcher. Douleur chronique post-chirurgicale .*Ann Fr Anesth Reanim* 2013 Jun;32(6):422-35.

Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2017 May;158(5):775-83.

M.L. Peters, M. Sommer, J.M. de Rijke, F. Kessels, E. Heineman, J. Patijn, *et al.* Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg*, 245 (2007), pp. 487-494

Sun W, Zhou Y, Wang J, Fu Y, Fan J, Cui Y, et al. Effects of ketamine on chronic postsurgical pain in patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2023 May;26(3):E111-E122.

E.G. VanDenKerkhof, W.M. Hopman, M.L. Reitsma, D.H. Goldstein, R.A. Wilson, P. Belliveau, *et al.* Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery. *Can J Anaesth*, 59 (2012), pp. 670-680.

Wang L, Chang Y, Kennedy SA, Hong PJ, Chow N, Couban RJ, et al. Perioperative psychotherapy for persistent post-surgical pain and physical impairment: a meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth* 2018 Jun;120(6):1304-14.

Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andraea DA, Chao JY, Johnson M, et al. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Jun 20;6:CD007105.

TETE ET COU

- Blanchard D, Bollet M, Dreyer C, Binczak M, Calmels P, Couturaud C, Espitalier F, Navez M, Perrichon C, Testelin S, Albert S, Morinière S; SFORL Work Group. Management of somatic pain induced by head and neck cancer treatment: pain following radiation therapy and chemotherapy. Guidelines of the French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014 Sep;131(4):253-6.
- Bossi P, Giusti R, Tarsitano A, Airoidi M, De Sanctis V, Caspiani O, Alterio D, Tartaro T, Alfieri S, Siano M. The point of pain in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019 Jun;138:51-59.
- Burton, A.W., Chai, T., Smith, L.S., 2014. Cancer pain assessment. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 8 (2), 112–116.
- Brogly N et al. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. *Anesth Analg* 2008 Nov;107(5):1720-5. Burton, A.W., Chai, T., Smith, L.S., 2014. Cancer pain assessment. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 8 (2), 112–116.
- Cramer JD, Johnson JT, Nilsen ML. Pain in Head and Neck Cancer Survivors: Prevalence, Predictors, and Quality-of-Life Impact. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Nov; 159 (5):853-858.
- Dugué J, Humbert M, Bendiane MK, Bouhnik AD, Babin E, Licaj I. Head and neck cancer survivors' pain in France: the VICAN study. *J Cancer Surviv.* 2022 Feb;16(1):119-131.
- Johnson D E, Burtness B, Leemans C R, Lui V W Y, Bauman J E, Grandis J R. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 92.
- Macfarlane TV, Wirth T, Ranasinghe S, Ah-See KW, Renny N, Hurman D. Head and neck cancer pain: systematic review of prevalence and associated factors. *J Oral Maxillofac Res.* 2012 Apr 1;3(1):e1.
- Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevillat A, Citron M, Constine LS, Cooper A, Glare P, Keefe F, Koyyalagunta L, Levy M, Miaskowski C, Otis-Green S, Sloan P, Bruera E. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 20;34(27):3325-45.
- Perkins, F.M., Kehlet, H., 2000. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology* 93, 1123–1133.
- Rojo RD, Ren JL, Lipe DN, Badr H, Shete S, Hanna EY, Reyes-Gibby CC. Neuropathic pain prevalence and risk factors in head and neck cancer survivors. *Head Neck.* 2022 Dec;44(12):2820-2833.
- Shah, S., Har-El, G., Rosenfeld, R.M., 2001. Short-term and long-term quality of life after neck dissection. *Head Neck* 23, 954–961.
- Sung H, Ferlay J, Siegel R L et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.
- Van Wilgen, C.P., Dijkstra, P.U., van der Laan, B.F., Plukker, J.T., Roodenburg, J.L., 2004. Morbidity of the neck after head and neck cancer therapy. *Head Neck* 26 (9), 785–791.
- Wattier JM, Caiazzo R, Andrieu G, Kipnis E, Pattou F, Lebuffe G. Chronic post-thyroidectomy pain: Incidence, typology, and risk factors. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016 Jun;35(3):197-201.

CHIRURGIE THORACIQUE

Bayman EO, Brennan TJ. Incidence and severity of chronic pain at 3 and 6 months after thoracotomy: meta-analysis. *J Pain* 2014 Sep;15(9):887-97.

Bayman EO, Parekh KR, Keech J, Selte A, Brennan TJ. A prospective study of chronic pain after thoracic surgery. Anesthesiology 2017 May;126(5):938-51.

Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Amanzio M, Bergamasco L, Casadio C, et al. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Apr;115(4):841-7.

Bruce J, Drury N, Poobalan AS, Jeffrey RR, Smith WC, Chambers WA. The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain*. 2003 Jul;104(1-2):265-73. doi: 10.1016/s0304-3959(03)00017-4. Erratum in: *Pain*. 2004 Dec;112(3):413. PMID: 12855337.

Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, Chouinard P, Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. Reg Anesth Pain Med 2015 May;40(3):262-9.

Cerfolio RJ, Price TN, Bryant AS, Sale BC, Bartolucci AA. Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2003 Aug;76(2):407-11.

Dualé C, Guastella V, Morand D, Cardot JM, Aublet-Cuvelier B, Mulliez A, et al. Characteristics of the neuropathy induced by thoracotomy: a 4-month follow-up study with psychophysical examination. Clin J Pain 2011 Jul;27(6):471-80.

Dualé C, Ouchchane L, Schoeffler P, EDONIS Investigating Group, Dubray C. Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. J Pain 2014 Jan;15(1):24.

Dualé C, Sibaud F, Guastella V, Vallet L, Gimbert YA, Taheri H, et al. Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. *Eur J Pain* 2009 May;13(5):497-505.

Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. Eur J Pain 2001;5(1):89-96.

Grosen K, Drewes AM, Hojsgaard A, Pfeiffer-Jensen M, Hjortdal VE, Pilegaard HK. Perioperative gabapentin for the prevention of persistent pain after thoracotomy: a randomized controlled trial. Eur J Cardiothorac Surg 2014 Jul;46(1):76-85.

Guastella V, Mick G, Soriano C, Vallet L, Escande G, Dubray C, et al. A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: incidence, clinical description, and diagnosis. Pain 2011 Jan;152(1):74-81.

Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013 Jan;154(1):95-102.

Hetmann F, Kongsgaard UE, Sandvik L, Schou-Bredal I. Prevalence and predictors of persistent post-surgical pain 12 months after thoracotomy. Acta Anaesthesiol Scand 2015 Jul;59(6):740-8.

Ju H, Feng Y, Yang BX, Wang J. Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for post-thoracotomy pain control. *Eur J Pain* 2007 Sep 14.

Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E. Chronic post-sternotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Sep;45(8):935-9. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.450803.x. PMID: 11576042.

Kamalanathan K, Knight T, Rasburn N, Joshi N, Molyneux M. Early versus late paravertebral block for analgesia in video-assisted thoracoscopic lung resection. a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019 Feb;33(2):453-9.

Kampe S, Luttecke D, Wolter K, Cheufou DH, Stamatis G. Minimal incidence of chronic and neuropathic postthoracotomy pain after anteroaxillary thoracotomy with consequent systemic pain therapy. *Eur J Anaesthesiol* 2014 Sep;31(9):508-11.

Katz J, Asmundson GJ, McRae K, Halket E. Emotional numbing and pain intensity predict the development of pain disability up to one year after lateral thoracotomy. *Eur J Pain* 2009 Sep;13(8):870-8.

Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996 Mar;12(1):50-5.

Khan IH, McManus KG, McCraith A, McGuigan JA. Muscle sparing thoracotomy: a biomechanical analysis confirms preservation of muscle strength but no improvement in wound discomfort. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 Dec;18(6):656-61.

Konstantatos AH, Howard W, Story D, Mok LY, Boyd D, Chan MT. A randomised controlled trial of peri-operative pregabalin vs. placebo for video-assisted thoracoscopic surgery. *Anaesthesia* 2016 Feb;71(2):192-7.

Laurent Q, Michel-Cherqui M, Szekely B, Glorion M, Sage E, Trichereau J, et al. Prevalence, characteristics and preoperative predictors of chronic pain after double-lung transplantation: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022 Feb;36(2):500-9.

Lim J, Chen D, McNicol E, Sharma L, Varaday G, Sharma A, et al. Risk factors for persistent pain after breast and thoracic surgeries: a systematic literature review and meta-analysis. *Pain* 2022 Jan 1;163(1):3-20.

Li XL, Zhang Y, Dai T, Wan L, Ding GN. The effects of preoperative single-dose thoracic paravertebral block on acute and chronic pain after thoracotomy: A randomized, controlled, double-blind trial. *Medicine (Baltimore)* 2018 Jun;97(24):e11181.

Miyazaki T, Sakai T, Tsuchiya T, Yamasaki N, Tagawa T, Mine M, et al. Assessment and follow-up of intercostal nerve damage after video-assisted thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 Jun;39(6):1033-9.

Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, Michel-Cherqui M, Dreyfus JF, Fischler M. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin J Pain* 2011 Oct;27(8):677-81.

Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, et al. Genetic and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy, and thoracotomy: a two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology* 2015 May;122(5):1123-41.

Renaudeau F, Mercier H, Fontainhas A, Rolland-Malecka C, ALepicier A, Ponsonnard S. Évaluation de la douleur chronique postopératoire quatre ans après une sternotomie. *Anesthésie & Réanimation*. Volume 1, Supplement 1, September 2015, Pages A399-A400

Richardson J, Sabanathan S. Pain management in video assisted thoracic surgery: evaluation of localised partial rib resection. A new technique. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995 Oct;36(5):505-9.

Rizk NP, Ghanie A, Hsu M, Bains MS, Downey RJ, Sarkaria IS, et al. A prospective trial comparing pain and quality of life measures after anatomic lung resection using thoracoscopy or thoracotomy. Ann Thorac Surg 2014 Oct;98(4):1160-6.

Ryu HG, Lee CJ, Kim YT, Bahk JH. Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. Clin J Pain 2011 May;27(4):304-8.

Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. J Cardiothorac Vasc Anesth 2010 Aug;24(4):608-16.

Searle RD, Simpson MP, Simpson KH, Milton R, Bennett MI. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009 Dec;9(6):999-1002.

Sihoe AD, Au SS, Cheung ML, Chow IK, Chu KM, Law CY, et al. Incidence of chest wall paresthesia after video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Jun;25(6):1054-8.

Song JG, Shin JW, Lee EH, Choi DK, Bang JY, Chin JH, et al. Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. Eur J Cardiothorac Surg 2012 May;41(5):1078-82.

Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, Kikutani T, Shimada Y, Sakamoto A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. Anesthesiology 2006 Jul;105(1):111-9.

Tiippana E, Nilsson E, Kalso E. Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: a prospective follow-up study. Acta Anaesthesiol Scand 2003 Apr;47(4):433-8.

Wang G, He M, Ji XL, Wang XL, Feng Y. Identifying patients at high risk of chronic pain after video-assisted thoracoscopic surgery using thermal quantitative sensory testing. J Cardiothorac Vasc Anesth 2022 Aug;36(8 Pt A):2406-11.

Wildgaard K, Ravn J, Nikolajsen L, Jakobsen E, Jensen TS, Kehlet H. Consequences of persistent pain after lung cancer surgery: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011 Jan;55(1):60-8.

Wildgaard K, Ringsted TK, Hansen HJ, Petersen RH, Kehlet H. Persistent postsurgical pain after video-assisted thoracic surgery - an observational study. Acta Anaesthesiol Scand 2016 May;60(5):650-8.

Wildgaard K, Ringsted TK, Hansen HJ, Petersen RH, Werner MU, Kehlet H. Quantitative sensory testing of persistent pain after video-assisted thoracic surgery lobectomy. *Br J Anaesth* 2012 Jan;108(1):126-33.

Wildgaard K, Ringsted TK, Ravn J, Werner MU, Kehlet H. Late sensory changes following chest drain insertion during thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013 Jul;57(6):776-83.

CHIRURGIE MAMMAIRE

Abdallah FW, Morgan PJ, Cil T, Escallon JM, Semple JL, Chan VW. Comparing the DN4 tool with the IASP grading system for chronic neuropathic pain screening after breast tumor resection with and without paravertebral blocks: a prospective 6-month validation study. Pain 2015 Apr;156(4):740-9.

Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme EE, Hamouda S, Motamed C, Dubois PY, Jouanneau L, et al. A double-blind randomized trial of wound and intercostal space infiltration with ropivacaine during breast cancer surgery: effects on chronic postoperative pain. Anesthesiology 2013 Feb;118(2):318-26.

Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. Clin J Pain 2010 Jun;26(5):381-5.

Andersen KG, Durlaud HM, Jensen HE, Kroman N, Kehlet H. Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery. Pain 2015 Dec;156(12):2413-22.

Baudry G, Steghens A, Laplaza D, Koeberle P, Bachour K, Bettinger G, et al. [Ropivacaine infiltration during breast cancer surgery: postoperative acute and chronic pain effect]. Ann Fr Anesth Reanim 2008 Dec;27(12):979-86.

Bruce J, Thornton AJ, Powell R, Johnston M, Wells M, Heys SD, et al. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. Pain 2014 Feb;155(2):232-43.

Carpenter JS, Andrykowski MA, Sloan P, Cunningham L, Cordova MJ, Studts JL, et al. Postmastectomy/postlumpectomy pain in breast cancer survivors. *J Clin Epidemiol* 1998 Dec;51(12):1285-92.

Caruso R, Ostuzzi G, Turrini G, Ballette F, Recla E, Dall'Olio R, et al. Beyond pain: can antidepressants improve depressive symptoms and quality of life in patients with neuropathic pain? A systematic review and meta-analysis. Pain 2019 Oct;160(10):2186-98.

Che Bakri NA, Kwasnicki RM, Khan N, Ghandour O, Lee A, Grant Y, et al. Impact of axillary lymph node dissection and sentinel lymph node biopsy on upper limb morbidity in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2023 Apr 1;277(4):572-80.

Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. Eur J Surg Oncol 2008 May;34(5):508-13.

Dams L, Van der Gucht E, Devoogdt N, Smeets A, Bernar K, Morlion B, et al. Effect of pain neuroscience education after breast cancer surgery on pain, physical, and emotional functioning: a double-blinded randomized controlled trial (EduCan trial). Pain 2023 Jul 1;164(7):1489-501.

De Oliveira GSJ, Bialek JM, Turan A, McCarthy RJ, Sessler DI. Perioperative dexamethasone and the development of chronic postmastectomy pain: a single-center observational cohort study. Reg Anesth Pain Med 2015 Sep;40(5):539-44.

Dereu D, Savoldelli GL, Combescure C, Mathivon S, Rehberg B. Development of a simple preoperative risk score for persistent pain after breast cancer surgery: a prospective observational cohort study. Clin J Pain 2018 Jun;34(6):559-65.

Dupoiron D, Bienfait F, Seegers V, Piloquet FX, Pluchon YM, Pechard M, Mezaib K, Chvetzoff G, Diaz J, Ahmeidi A, Mauriès-Saffon V, Lebrech N, Jubier-Hamon S. Evaluating Treatment Preferences and the Efficacy of Capsaicin 179 mg Patch vs. Pregabalin in a Randomized Trial for Postsurgical Neuropathic Pain in Breast Cancer: CAPTRANE. *Cancers (Basel)*. 2025 Jan 19;17(2):313. doi: 10.3390/cancers17020313. PMID: 39858095; PMCID: PMC11763653.

Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. Anesth Analg 2002 Oct;95(4):985-91.

Fassoulaki A, Triga A, Melemeni A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. Anesth Analg 2005 Nov;101(5):1427-32.

Fujii T, Shibata Y, Akane A, Aoki W, Sekiguchi A, Takahashi K, et al. A randomised controlled trial of pectoral nerve-2 (PECS 2) block vs. serratus plane block for chronic pain after mastectomy. Anaesthesia 2019 Dec;74(12):1558-62.

Fuzier R, Salvignol G, Gilbert O, Bremaud M, Bataille B, Izard P. Influence of deep serratus anterior plane block on chronic pain at 3 months after breast-conserving surgery: prospective, cohort study. Clin J Pain 2022 Jun 1;38(6):418-23.

Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009 Nov 11;302(18):1985-92.

Hickey OT, Burke SM, Hafeez P, Mudrakouski AL, Hayes ID, Shorten GD. Severity of acute pain after breast surgery is associated with the likelihood of subsequently developing persistent pain. Clin J Pain 2010 Sep;26(7):556-60.

Ilfeld BM, Finneran JJ, Swisher MW, Said ET, Gabriel RA, Sztain JF, et al. Preoperative ultrasound-guided percutaneous cryoneurolysis for the treatment of pain after mastectomy: a randomized, participant- and observer-masked, sham-controlled study. Anesthesiology 2022 Nov 1;137(5):529-42.

Ilhan E, Chee E, Hush J, Moloney N. The prevalence of neuropathic pain is high after treatment for breast cancer: a systematic review. *Pain* 2017 Nov;158(11):2082-91.

- Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. Anesth Analg 2006 Sep;103(3):703-8.*
- Kang C, Cho AR, Kim KH, Lee EA, Lee HJ, Kwon JY, et al. Effects of intraoperative low-dose ketamine on persistent postsurgical pain after breast cancer surgery: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. Pain Physician 2020 Jan;23(1):37-47.*
- Kärki A, Simonen R, Mälkka E, Selfe J. Impairments, activity limitations and participation restrictions 6 and 12 months after breast cancer operation. *J Rehabil Med 2005 May;37(3):180-8.*
- Karmakar MK, Samy W, Li JW, Lee A, Chan WC, Chen PP, et al. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. Reg Anesth Pain Med 2014 Jul;39(4):289-98.*
- Khan JS, Hodgson N, Choi S, Reid S, Paul JE, Hong NJL, et al. Perioperative pregabalin and intraoperative lidocaine infusion to reduce persistent neuropathic pain after breast cancer surgery: a multicenter, factorial, randomized, controlled pilot trial. J Pain 2019 Aug;20(8):980-93.*
- Knisely MR, Conley YP, Smoot B, Paul SM, Levine JD, Miaskowski C. Associations between catecholaminergic and serotonergic genes and persistent arm pain severity following breast cancer surgery. *J Pain 2019 Sep;20(9):1100-11*
- Kroner K, Knudsen UB, Lundby L, Hvid H. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. Clin J Pain 1992 Dec;8(4):346-50.*
- Kroner K, Krebs B, Skov J, Jorgensen HS. Immediate and long-term phantom breast syndrome after mastectomy: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-mastectomy breast pain. Pain 1989 Mar;36(3):327-34.*
- Lakdja F, Dixmieras F, Bussieres E, Fonrouge JM, Lobera A. [Preventive analgesic effect of intraoperative administration of ibuprofen-arginine on postmastectomy pain syndrome]. Bull Cancer 1997 Mar;84(3):259-63.*
- Langer I, Kocher T, Guller U, Torhorst J, Oertli D, Harder F, et al. Long-term outcomes of breast cancer patients after endoscopic axillary lymph node dissection: a prospective analysis of 52 patients. Breast Cancer Res Treat 2005 Mar;90(1):85-91.*
- Langford DJ, Paul SM, West C, Abrams G, Elboim C, Levine JD, et al. Persistent arm pain is distinct from persistent breast pain following breast cancer surgery. J Pain 2014 Dec;15(12):1238-47.*
- Langford DJ, Paul SM, West C, Levine JD, Hamolsky D, Elboim C, et al. Persistent breast pain following breast cancer surgery is associated with persistent sensory changes, pain interference, and functional impairments. J Pain 2014 Dec;15(12):1227-37.*
- Leblanc D, Guichoux A, Sail M, Bore F, Seegers V, Espitalier F. Unresolved early post-operative pain trajectory predicts moderate-to-severe persistent pain after breast cancer surgery-An observational cohort study. Acta Anaesthesiol Scand 2023 Apr;67(4):448-54.*
- Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von SK. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol 2005 Oct 1;92(1):23-31.*

Leysen L, Beckwee D, Nijs J, Pas R, Bilterys T, Vermeir S, et al. Risk factors of pain in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2017 Dec;25(12):3607-43.

Lin ZM, Li MH, Zhang F, Li X, Shao CL, Li XY, et al. Thoracic paravertebral blockade reduces chronic postsurgical pain in breast cancer patients: a randomized controlled trial. Pain Med 2020 Dec 25;21(12):3539-47.

Maycock LA, Dillon P, Dixon JM. Morbidity related to intercostobrachial nerve damage following axillary surgery for breast cancer. *Breast* 1998;7:209-12.

Mejdahl MK, Mertz BG, Bidstrup PE, Andersen KG. Preoperative distress predicts persistent pain after breast cancer treatment: a prospective cohort study. J Natl Compr Canc Netw 2015 Aug;13(8):995-1003.

Mendonça FT, Nascimento LFC, Veloso NM, Basto GCP. Long-term efficacy of pectoserratus plane block (PSPB) for prevention of post-mastectomy pain syndrome: extended follow-up from a randomized controlled trial. Clin J Pain 2023 Jul 1;39(7):334-9.

Meretoja TJ, Leidenius MH, Tasmuth T, Sipila R, Kalso E. Pain at 12 months after surgery for breast cancer. JAMA 2014 Jan 1;311(1):90-2.

Miaskowski C, Cooper B, Paul SM, West C, Langford D, Levine JD, et al. Identification of patient subgroups and risk factors for persistent breast pain following breast cancer surgery. J Pain 2012 Dec;13(12):1172-87.

Moloney NA, Pocovi NC, Dylke ES, Graham PL, De Groef A. Psychological factors are associated with pain at all time frames after breast cancer surgery: a systematic review with meta-analyses. *Pain Med* 2021 Apr 20;22(4):915-47.

Mustonen L, Aho T, Harno H, Sipila R, Meretoja T, Kalso E. What makes surgical nerve injury painful? A 4-year to 9-year follow-up of patients with intercostobrachial nerve resection in women treated for breast cancer. *Pain* 2019 Jan;160(1):246-56.

Nishimura D, Kosugi S, Onishi Y, Ihara N, Wakaizumi K, Nagata H, et al. Psychological and endocrine factors and pain after mastectomy. Eur J Pain 2017 Aug;21(7):1144-53.

Nissenbaum J, Devor M, Seltzer Z, Gebauer M, Michaelis M, Tal M, et al. Susceptibility to chronic pain following nerve injury is genetically affected by CACNG2. *Genome Res* 2010 Sep;20(9):1180-90.

Oh J, Page MG, Zhong T, McCluskey S, Srinivas C, O'Neill AC, et al. Chronic postsurgical pain outcomes in breast reconstruction patients receiving perioperative transversus abdominis plane catheters at the donor site: a prospective cohort follow-up study. Pain Pract 2017 Nov;17(8):999-1007.

Passavanti MB, Pace MC, Barbarisi A, D'Andrea F, Grella E, Nicoletti GF, et al. Pain and sensory dysfunction after breast cancer surgery: neurometer CPT evaluation. Anticancer Res 2006 Sep;26(5B):3839-44.

Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. Br J Cancer 2003 Aug 18;89(4):648-52.

Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. J Pain 2006 Sep;7(9):626-34.

Romundstad L, Breivik H, Roald H, Skolleborg K, Romundstad PR, Stubhaug A. Chronic pain and sensory changes after augmentation mammoplasty: long term effects of preincisional administration of methylprednisolone. *Pain* 2006 Sep;124(1-2):92-9.

Sagen A, Karesen R, Sandvik L, Risberg MA. Changes in arm morbidities and health-related quality of life after breast cancer surgery - a five-year follow-up study. *Acta Oncol* 2009;48(8):1111-8.

Sipilä R, Estlander AM, Tasmuth T, Kataja M, Kalso E. Development of a screening instrument for risk factors of persistent pain after breast cancer surgery. *Br J Cancer* 2012 Oct 23;107(9):1459-66.

Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002 Oct;9(8):745-53

Tan HS, Plichta JK, Kong A, Tan CW, Hwang S, Sultana R, et al. Risk factors for persistent pain after breast cancer surgery: a multicentre prospective cohort study. *Anaesthesia* 2023 Apr;78(4):432-41.

Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996 Dec;74(12):2024-31.

Torresan RZ, Cabello C, Conde DM, Brenelli HB. Impact of the preservation of the intercostobrachial nerve in axillary lymphadenectomy due to breast cancer. *Breast J* 2003 Sep;9(5):389-92.

Torres Lacomba M, Mayoral del Moral O, Coperias Zazo JL, Gerwin RD, Goni AZ. Incidence of myofascial pain syndrome in breast cancer surgery: a prospective study. *Clin J Pain* 2010 May;26(4):320-5.

Van Onselen C, Paul SM, Lee K, Dunn L, Aouizerat BE, West C, et al. Trajectories of sleep disturbance and daytime sleepiness in women before and after surgery for breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013 Feb;45(2):244-60.

Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug 7;349(6):546-53.

Wang L, Cohen JC, Devasenapathy N, Hong BY, Kheyson S, Lu D, et al. Prevalence and intensity of persistent post-surgical pain following breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Anaesth* 2020 Sep;125(3):346-57.

Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ* 2016 Oct 4;188(14):E352-E361.

Wilson JM, Colebaugh CA, Flowers KM, Overstreet D, Edwards RR, Maixner W, et al. Applying the Rapid OPPERA algorithm to predict persistent pain outcomes among a cohort of women undergoing breast cancer surgery. *J Pain* 2022 Dec;23(12):2003-12.

Xin L, Hou N, Zhang Z, Feng Y. The effect of preoperative ultrasound-guided erector spinae plane block on chronic postsurgical pain after breast cancer surgery: a propensity score-matched cohort study. *Pain Ther* 2021 Nov 26.

CHIRURGIE VISCERALE

Boas RA, Schug SA, Acland RH. Perineal pain after rectal amputation: a 5-year follow-up. *Pain* 1993 Jan;52(1):67-70.

Bruce J, Krukowski ZH. Quality of life and chronic pain four years after gastrointestinal surgery. *Dis Colon Rectum* 2006 Sep;49(9):1362-70.

De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001 Jun;92(3):373-80.

Fukazawa K, Rodriguez PJ, Fong CT, Gologorsky E. Perioperative opioid use and chronic post-surgical pain after liver transplantation: a single center observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020 Jul;34(7):1815-21.

Gormsen J, Burcharth J, Gogenur I, Helgstrand F. Prevalence and risk factors for chronic abdominal pain after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a cohort study. *Ann Surg* 2021 Feb 1;273(2):306-14.

Gormsen J, Gogenur I, Helgstrand F. Quality of life and occupational outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgery* 2020 Sep;168(3):471-7.

Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013 Jan;154(1):95-102.

Joris JL, Georges MJ, Medjahed K, Ledoux D, Damilot G, Ramquet CC, et al. Prevalence, characteristics and risk factors of chronic postsurgical pain after laparoscopic colorectal surgery: Retrospective analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2015 Oct;32(10):712-7.

Lois F, Lavand'homme P, Leonard D, Remue C, Bellemans V, Kartheuser A. Chronic post-surgical pain after colon surgery in patients included in an enhanced recovery program. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019 Aug;63(7):931-8.

Lu Q, Han Y, Cao W, Lei J, Wan Y, Zhao F, et al. Comparison of non-divided intercostal muscle flap and intercostal nerve cryoanalgesia treatments for post-oesophagectomy neuropathic pain control. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013 Mar;43(3):e64-e70.

Ovesen P, Kroner K, Ornsolt J, Bach K. Phantom-related phenomena after rectal amputation: prevalence and clinical characteristics. *Pain* 1991 Mar;44(3):289-91.

Pinto PR, McIntyre T, Araujo-Soares V, Almeida A, Costa P. Psychological factors predict an unfavorable pain trajectory after hysterectomy: a prospective cohort study on chronic postsurgical pain. *Pain* 2018 May;159(5):956-67.

Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, Almeida A, Araujo-Soares V. Risk factors for persistent postsurgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. *J Pain* 2012 Nov;13(11):1045-57.

Sharma LR, Schaldemose EL, Alaverdyan H, Nikolajsen L, Chen D, Bhanvadia S, et al. Perioperative factors associated with persistent postsurgical pain after hysterectomy, cesarean section, prostatectomy, and donor nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2022 Mar 1;163(3):425-35.

Strik C, van den Beukel B, van Rijckevorsel D, Stommel MWJ, Ten Broek RPG, van Goor H. Risk of pain and gastrointestinal complaints at 6 months after elective abdominal surgery. *J Pain* 2019 Jan;20(1):38-46.

Vandenkerkhof EG, Hopman WM, Reitsma ML, Goldstein DH, Wilson RA, Belliveau P, et al. Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery. *Can J Anaesth* 2012 Jul;59(7):670-80.

Zalon ML. Correlates of recovery among older adults after major abdominal surgery. *Nurs Res* 2004;53:99-106.
Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005 Oct;103(4):813-20.

CHIRURGIE MEMBRES ET TISSUS MOUS

Anghelescu DL, Steen BD, Wu H, Wu J, Daw NC, Rao BN, Neel MD, Navid F. Prospective study of neuropathic pain after definitive surgery for extremity osteosarcoma in a pediatric population. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Mar;64(3).

Heinemann M, Hoffmann C, Harges J, Guder W, Streitbürger A, Götte M, Welz TL, Jürgens H, Ranft A, Vieth V, Weckesser M, Schäfers M, Stegger L, Dirksen U. Pain in survivors of Ewing sarcoma: Prevalence, associated factors and prediction of recurrence. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Mar;68(3):e28801.

Park JW(1), Kim HS, Yun JY, Han I. Neuropathic pain after sarcoma surgery: Prevalence and predisposing factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(21)

Steegers MA, Snik DM, Verhagen AF, et al. Only half of the chronic pain after thoracic surgery shows a neuropathic component. *J Pain* 2008;9:955–61.

Sumitra Bakshi , Meenal Rana , Ashish Gulia , Ajay Puri , Tadala Ss Harsha , Shashank Tiwari , Aparna Gotur . Prevalence of chronic pain following resection of pelvic bone tumours: A single centre prospective observational survey. *Br J Pain*. 2022 Jun;16(3):263-269

Valdes AM, Suokas AK, Doherty SA, et al. History of knee surgery is associated with higher prevalence of neuropathic pain-like symptoms in patients with severe osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:588–92.

AMPUTATIONS

Ahmed A, Bhatnagar S, Mishra S, Khurana D, Joshi S, Ahmad SM. Prevalence of Phantom Limb Pain, Stump Pain, and Phantom Limb Sensation among the Amputated Cancer Patients in India: A Prospective, Observational Study. *Indian J Palliat Care*. 2017 Jan-Mar;23(1):24-35.

Anaforoğlu Külünkoğlu B, Erbahçeci F, Alkan A. A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain. *Turk J Med Sci*. 2019 Feb 11;49(1):101-109.

- Aternali A, Katz J. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Res*. 2019 Jul 23;8:F1000 Faculty Rev-1167.
- Barbin J, Seetha V, Casillas JM, Paysant J, Pérennou D. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Sep;59(4):270-5.
- Buch NS, Qerama E, Brix Finnerup N, Nikolajsen L. Neuromas and postamputation pain. *Pain*. 2020 Jan;161(1):147-155.
- Burgoyne LL, Billups CA, Jirón JL Jr, Kaddoum RN, Wright BB, Bikhazi GB, Parish ME, Pereiras LA. Phantom limb pain in young cancer-related amputees: recent experience at St Jude children's research hospital. *Clin J Pain*. 2012 Mar-Apr;28(3):222-5.
- Campo-Prieto P, Rodríguez-Fuentes G. Effectiveness of mirror therapy in phantom limb pain: a literature review. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Oct;37(8):668-681.
- Daigeler A, Lehnhardt M, Khadra A, Hauser J, Steinstraesser L, Langer S, Goertz O, Steinau HU. Proximal major limb amputations--a retrospective analysis of 45 oncological cases. *World J Surg Oncol*. 2009 Feb 9;7:15.
- DeMoss P, Ramsey LH, Karlson CW. Phantom Limb Pain in Pediatric Oncology. *Front Neurol*. 2018 Apr 9;9:219.
- Probstner D, Thuler LC, Ishikawa NM, Alvarenga RM. Phantom limb phenomena in cancer amputees. *Pain Pract*. 2010 May-Jun;10(3):249-56.
- Dunn J, Yeo E, Moghaddampour P, Chau B, Humbert S. Virtual and augmented reality in the treatment of phantom limb pain: A literature review. *NeuroRehabilitation*. 2017;40(4):595-601.
- Eldaly AS, Avila FR, Torres-Guzman RA, Maita KC, Garcia JP, Serrano LP, Emam OS, Forte AJ. Virtual and Augmented Reality in Management of Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *Hand (N Y)*. 2022 Nov 5.
- Guémann M, Olié E, Raquin L, Courtet P, Risch N. Effect of mirror therapy in the treatment of phantom limb pain in amputees: A systematic review of randomized placebo-controlled trials does not find any evidence of efficacy. *Eur J Pain*. 2023 Jan;27(1):3-13
- Herrador Colmenero L, Perez Marmol JM, Martí-García C, Querol Zaldivar MLÁ, Tapia Haro RM, Castro Sánchez AM, Aguilar-Ferrándiz ME. Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review. *Prosthet Orthot Int*. 2018 Jun;42(3):288-298.
- Hoffman HG, Boe DA, Rombokas E, Khadra C, LeMay S, Meyer WJ, Patterson S, Ballesteros A, Pitt SW. Virtual reality hand therapy: A new tool for nonopioid analgesia for acute procedural pain, hand rehabilitation, and VR embodiment therapy for phantom limb pain. *J Hand Ther*. 2020 Apr-Jun;33(2):254-262.
- Limakatso K, Madden VJ, Manie S, Parker R. The effectiveness of graded motor imagery for reducing phantom limb pain in amputees: a randomised controlled trial. *Physiotherapy*. 2020 Dec;109:65-74.
- Memantine. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016 Dec;30(4):276-283. doi: 10.1080/15360288.2016.1241334. Epub 2016 Nov 4.
- Modest JM, Raducha JE, Testa EJ, Ebersson CP. Management of Post-Amputation Pain. *R I Med J (2013)*. 2020 May 1;103(4):19-22.

Rajendram C, Ken-Dror G, Han T, Sharma P. Efficacy of mirror therapy and virtual reality therapy in alleviating phantom limb pain: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Mil Health*. 2022 Apr;168(2):173-177.

Rothgangel A, Braun S, Winkens B, Beurskens A, Smeets R. Traditional and augmented reality mirror therapy for patients with chronic phantom limb pain (PACT study): results of a three-group, multicentre single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018 Dec;32(12):1591-1608
Smith J., Thompson M.J. Phantom limb pain and chemotherapy in pediatric amputees. *Mayo Clinic Proceedings*. Volume 70, Issue 4, April 1995, Pages 357-364.

Urits I, Seifert D, Seats A, Giacomazzi S, Kipp M, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. Treatment Strategies and Effective Management of Phantom Limb-Associated Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Jul 9;23(9):64.

Vasantachart AY, Yeo E, Chau B. Virtual and Augmented Reality-based Treatments for Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2022 Oct-Dec;19(10-12):48-57.

Xie HM, Zhang KX, Wang S, Wang N, Wang N, Li X, Huang LP. Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 May;103(5):988-997.

CHIRURGIE CUTANEE ET MELANOME

Dinulescu, M., & Russo, D. (2018). Non-pharmacological strategies for the treatment of carcinomas and melanomas. *ACTUALITES PHARMACEUTIQUES*, 57(581), 27-31.

Høimyr, H., von Sperling, M. L., Rokkones, K. A., Stubhaug, A., Finnerup, K., Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2012). Persistent pain after surgery for cutaneous melanoma. *The clinical journal of pain*, 28(2), 149-156.

Høimyr, H., Rokkones, K. A., von Sperling, M. L., Finnerup, K., Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2011). Persistent pain after lymph node excision in patients with malignant melanoma is neuropathic. *Pain*, 152(12), 2721-2728.

Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The lancet*, 367(9522), 1618-1625.

Laude-Pagniez, E., Leclerc, J., Lok, C., Chaby, G., & Arnault, J. P. (2022). Capsaicin 8% patch as therapy for neuropathic chronic postsurgical pain after melanoma excision surgery: A single center case series. *JAAD Case Reports*, 30, 70-75.
monocentrique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC*, 2(8), A166.

Lourari, S., Paul, C., & Meyer, N. (2011). Non-surgical treatment of skin carcinomas and their precursors. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 40(7-8), 690-696.

Martinez, V. A. L. É. R. I. A., Baudic, S., & Fletcher, D. (2013, June). Douleurs chroniques postchirurgicales. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* (Vol. 32, No. 6, pp. 422-435). Elsevier Masson.

Rowbotham, M. C., & Leong, S. P. (2011). How to reduce the incidence of neuropathic pain: sentinel node biopsy for diagnosis of metastatic malignant melanoma. *Pain*, 152(12), 2681-2682.

Schug, S. A., Lavand'homme, P., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*, 160(1), 45-52.

Van Loo, E., Westerveld, G., Nelemans, P. J., & Kelleners-Smeets, N. W. (2021). Pain in dermatologic surgery: A prospective quantitative study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(2), 536-538.

III.1 DOULEUR NEUROPATHIQUE ET RADIOTHERAPIE : EPIDEMIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES

EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de la douleur neuropathique séquellaire en oncologie est située entre 40 et 80% (Kurita et al., 2012). Ces estimations ne font pas la différence entre douleurs neuropathiques pures et mixtes (incluant une composante nociceptive).

Etiologie des douleurs

-48 % à 64 % résultent du cancer (Bouhassira et al, 2017 ; Bennet et al.2012) -
-20 % à 28 % sont induites par les traitements anticancéreux (Bennet et al., 2012 ; Bouhassira et al.,2017)

Focus sur la radiothérapie

La prévalence de la douleur neuropathique post radiothérapie est difficile à évaluer car les études sont peu nombreuses et il existe peu de données sur le caractère neuropathique de la symptomatologie.

La douleur après la radiothérapie est possible à deux temps : une douleur transitoire liée à toxicité aigüe de la radiothérapie et une douleur neuropathique post-radiothérapie retardée de plusieurs mois voire de plusieurs années pour les plexopathies (jusqu'à 30 ans). Ce caractère tardif rend malaisé les études prospectives et rend compte d'une sous-estimation possible de la survenue de douleurs post-radiques.

La radiothérapie est rarement utilisée seule, elle est souvent associée à la chimiothérapie ou à la chirurgie, ainsi la prévalence des douleurs neuropathiques retrouvée dans les études est donc globale post traitement.

Les protocoles sont très différents en fonction des études et du type de tumeurs traitées les rendant difficile à comparer.

Les techniques actuelles très innovantes peuvent rendre obsolètes certains résultats d'études anciennes.

PHYSIOPATHOLOGIE

Phase aigüe

-Il existe des anomalies transitoires du SNP (axone, cellules de Schwann, endonèvre) associées à une altération de la perméabilité vasculaire (Delanian et al., 2012).

-On retrouve des plexopathies radio induites transitoires et précoces du membre supérieur dans l'année suivant la radiothérapie liée à l'effet toxique direct : paresthésies, douleurs neuropathiques et plus tardivement un déficit moteur. Le déficit régresse totalement après une période de stabilité dans la majorité des cas. Il n'existe pas de données concernant l'évolution de la douleur.

Phase tardive

-Cette phase est liée à l'effet direct de la radiothérapie sur les structures nerveuses (axone, cellules de Schwann, myéline) et à des phénomènes vasculaires avec des lésions des vaisseaux sanguins par ischémie suite à une défaillance du réseau capillaire. Il existe également un effet indirect compressif lié à la fibrose radio-induite (Pradat et al., 2012, Cross et al., 2003).

-La prévalence est inconnue pour ces lésions ou pour les douleurs neuropathiques associées.

Ceci est à différencier de l'apparition d'une artériopathie radio-induite (>10ans). La radiothérapie va entraîner un vieillissement précoce des artères (athérosclérose). Les douleurs sont alors d'origine vasculaire. Le diagnostic peut être fait par un écho doppler, scanner des troncs supra aortique, IRM, angiographie. La prise en charge spécifique comprend : anti agrégant plaquettaire et éventuellement un traitement chirurgical avec revascularisation (Delanian, 2021).

FACTEURS DE RISQUES

-Type de radiothérapie, dose utilisée.

-Traitements concomitants : traitements oncologiques neurotoxiques (platines, taxanes, ...), chirurgie.

-Liés au patient : facteurs de risque cardiovasculaire, diabète, préexistence d'une neuropathie d'une autre origine (Saito et al., 2018).

III.2. DOULEURS NEUROPATHIQUES ET RADIOTHERAPIE : FORMES TOPOGRAPHIQUES

ATTEINTE DES NERFS CRANIENS

-Après irradiation de la tête et du cou : la toxicité neurologique est tardive (3 à 7 ans après une radiothérapie à visée curative seule). Si l'atteinte des paires crâniennes (paralysie notamment) est rapportée, il est très peu mentionné ni encore moins décrit la survenue de douleur, mais il s'agit de données anciennes avec des protocoles obsolètes (Kong et al, 2011 ; Tuan et al, 2012). Une toxicité tardive (dysphagie, neuropathies) est plus fréquente à dosimétrie élevée (Awan et al, 2014) et si associée à une chimiothérapie avec cisplatine (Taberna et al, 2015).

-L'atteinte du nerf optique survient après la radiothérapie des tumeurs intracrâniennes, ORL ou orbitaire (surtout la partie postérieure du nerf optique et du chiasma). On retrouve 11% de neuropathies optiques chez 75 patients traités pour une tumeur ORL ou de la base du crâne par irradiation de type proton et ion carbone soit 8 patients, mais la douleur n'est pas mentionnée (Demizu et al. 2009). Cette atteinte est aussi possible après radio chirurgie stéréotaxique : 2 % des cas sur une série de 215 patients traités pour une tumeur de la région sellaire (Stafford et al., 2003).

☞ A différencier des douleurs liées à l'ostéoradionécrose de la mandibule après irradiation de la tête et du cou. Non abordé ici.

ATTEINTE AXIALE

-Les irradiations en mantelet (cervicales et médiastinales) pour les lymphomes de Hodgkin sont susceptibles de donner des douleurs cervicales 5 à 30 ans après le traitement par atteinte nerveuse et musculaire (Furby et al, 2010).

ATTEINTE DES MEMBRES SUPERIEURS

Le plus grand nombre d'études concerne le traitement du cancer du sein. Néanmoins, certaines études étudient la survenue de plexopathie suite au traitement d'un cancer de la tête et du cou ou du poumon.

-La plexopathie apparaît entre 6 à 23 mois après le début du traitement par radiothérapie stéréotaxique (dose totale médiane de 57 Gy) chez 19% des patients. Chez 16 % de ces patients atteints de lésions apicales de cancer du poumon (non à petites cellules et à un stade précoce), les douleurs sont de caractéristique neuropathique. Parmi les patients douloureux, 10% avaient une plexopathie grade II résolutive dans les 10 mois suivant le début des symptômes. Ceux dont les douleurs ont persisté au-delà de l'étude présentaient une plexopathie grade III et IV nécessitant des opioïdes forts et de la gabapentine (Forquer et al., 2009).

- L'incidence d'une plexopathie brachiale chez les femmes traitées pour un cancer du sein était de 39 % à 5 ans et approchait les 50 % parmi les survivantes 25 ans plus tard (Johansson et al, 2000). De façon similaire, Bajrovic et al. rapportent que le développement d'une plexopathie brachiale chez les femmes ayant subi une radiothérapie supra-claviculaire de 60 Gy pour un cancer du sein était de 4 % à 5 ans mais augmentait à 24 % à 10 ans.

→ Le développement de lésions nerveuses post radiques est un processus très lent et la mise en évidence de plexopathie dans les études augmente avec la durée du suivi.

-Une plexopathie brachiale est aussi possible après le traitement des cancers de la tête et du cou : 12% des patients traités ont une symptomatologie neurologique qui, chez la moitié d'entre eux, est une douleur ipsilatérale au traitement (à type de picotement et d'engourdissement). Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés : dose délivrée élevée >70Gy, chirurgie du cou et/ou chimiothérapie multiplient par 2.43 le risque de développement d'une plexopathie brachiale (Chen et al, 2012).

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

Facteurs influençant la symptomatologie

Il existe des facteurs liés à l'irradiation :

-fonction de la zone irradiée sur les différentes parties du plexus brachial, surtout au niveau du creux sus-claviculaire (Recht et al, 2001),

-fonction des doses utilisées : doses fractionnées supérieures à 2,5 Gy et des doses totales supérieures à 40 Gy entraînent un risque significatif de lésion du plexus brachial (Galecki et al, 2006),

-fonction du volume irradié.

Il existe également des facteurs extrinsèques à l'irradiation :

-chirurgie dans le même territoire,

-et/ou chimiothérapie (Galecki et al, 2006).

Incidence

Elle est en moyenne de 2% par an après radiothérapie des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires pour un cancer du sein (Bajrovic et al., 2004).

Symptomatologie

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 plexopathie radio-induite est marquée par une aggravation progressive avec une extension du déficit, pouvant conduire à une paralysie complète du membre supérieur (Fathers et al, 2002). Une aggravation rapide et brutale peut être observée après le port d'une charge lourde entraînant un étirement du membre supérieur concerné (Pradat et al, 1994).

Diagnostic :

L'électroneuromyogramme va confirmer l'origine plexique. La diminution du potentiel sensitif du nerf médian au niveau des doigts est un signe précoce qui écarte une compression radiculaire liée à une discopathie ou une arthrose cervicale. Des décharges myokimiques sont très évocatrices d'une atteinte radio-induite, même si nous ne disposons pas d'étude systématique permettant d'en évaluer la fréquence.

ATTEINTE DES MEMBRES INFERIEURS

Moins étudiée et moins fréquente que celle des membres supérieurs, elle fait le plus souvent suite soit aux traitements par radiothérapie des cancers du testicule ou certains lymphomes donnant une radiculoplexopathie, soit à l'irradiation localisée à dose élevée de sarcomes à l'origine d'une mononeuropathie.

Comme dans les atteintes du plexus brachial, il peut exister une radiculoplexopathie lombosacrée transitoire et précoce. Dans ce cas, les troubles peuvent être mixtes (sensitivo-moteurs) et régressent le plus souvent complètement. Les mécanismes sont probablement les mêmes (démýélinisation ou œdème post-radique compressif).

Les radiculoplexopathies radio-induites lombosacrées tardives surviennent plusieurs dizaines d'années après le traitement. 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. L'atteinte initiale est principalement motrice. La survenue des signes sensitifs, lorsqu'ils existent, est tardive.

MUCITE

Le plus souvent, elle apparaît après un traitement oncologique systémique et/ou radiothérapie (surtout radiothérapie tête et cou).

Elle se caractérise par une douleur mixte de la muqueuse buccale : neuropathique et nociceptive. La composante neuropathique est liée à la sensibilisation neuronale de la chimiothérapie et par la sécrétion de médiateurs inflammatoires : glutamate, substance P, cytokines pro-inflammatoires sur le site des lésions muqueuses (Guerrini-Rousseau et al, 2019).

III.3 DOULEURS NEUROPATHIQUES ET RADIOTHERAPIE : DIAGNOSTIC

Diagnostic d'une douleur neuropathique post radique : avant tout éliminer une récurrence tumorale

Il n'y a pas de difficulté particulière ni spécifique à faire le diagnostic de la douleur neuropathique mais la rapporter à un antécédent de traitement par radiothérapie peut être plus complexe étant donné les délais, l'absence de spécificité et même leur similitude avec des pathologies neurologiques (Delanian et Pradat, 2010, Pradat et al, 2012). Le diagnostic se fera sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques en sachant qu'avant tout il s'agit d'éliminer une récurrence tumorale.

CLINIQUE

A l'examen clinique, il convient de rechercher l'existence d'une atrophie sous cutanée avec fibrose, un point de tatouage. Cela nécessite une collaboration étroite avec les radiothérapeutes pour déterminer si la symptomatologie peut être reliée à l'atteinte de structures nerveuses effectivement incluses dans le volume irradié. Les territoires douloureux sont hétérogènes, fonction des structures nerveuses irradiées (plexus, racine, tronc nerveux, petites fibres).

PARACLINIQUE

L'électroneuromyogramme peut aider à l'orientation mais pour avoir le diagnostic définitif, il faut une IRM axillaire, lombaire ou pelvienne. En cas de doute persistant, un PET-scan à la recherche d'une zone hypermétabolique suggérant une progression tumorale voire des métastases disséminées associées peut être intéressant.

III.4 DOULEURS NEUROPATHIQUES ET RADIOTHERAPIE : PRISE EN CHARGE

TRAITEMENT PREVENTIF

Comme pour toutes les prises en charge antalgique, la prévention consiste en le contrôle des facteurs de risques de développer une douleur chronique neuropathique : stabilisation du diabète, contrôle de l'HTA, éviter l'abus alcool, éviter les médicaments fibrinogènes et les statines (toxicité neuromusculaire) (Delanian S et al, 2012).

Depuis plusieurs années, l'évolution des protocoles de radiothérapie permet une nette diminution de la toxicité:

- Fractionnement des séances,

- Diminution des doses : 66 % de plexopathie brachiale radio induite avec 60 Gy en fractions de 5 Gy dans les années 1960 à moins de 1 % avec 50 Gy en fractions de 2 Gy (Delanian S et al, 2012),

- Ciblage des zones irradiées avec diminution du volume irradié avec +/- stéréotaxie.

Focus sur la mucite

L'hygiène bucco-dentaire est indispensable. L'utilisation de solution bicarbonate de sodium ou autres bains de bouche standardisés (sans alcool) aide au bon maintien d'une hygiène orale et au confort du patient. Il n'y a pas de composition spécifique à recommander (Saunders et al, 2013).

Pour les patients allant recevoir une radiothérapie <50Gy pour un cancer tête et cou, il est recommandé (Elad et al, 2020) :

- l'utilisation de bain de bouche de benzydamine,

- la photo biomodulation,

- la morphine topique 0.2%, glutamine orale et miel en cas de radiochimio concomitante.

TRAITEMENT CURATIF

Traitement standard des douleurs neuropathiques

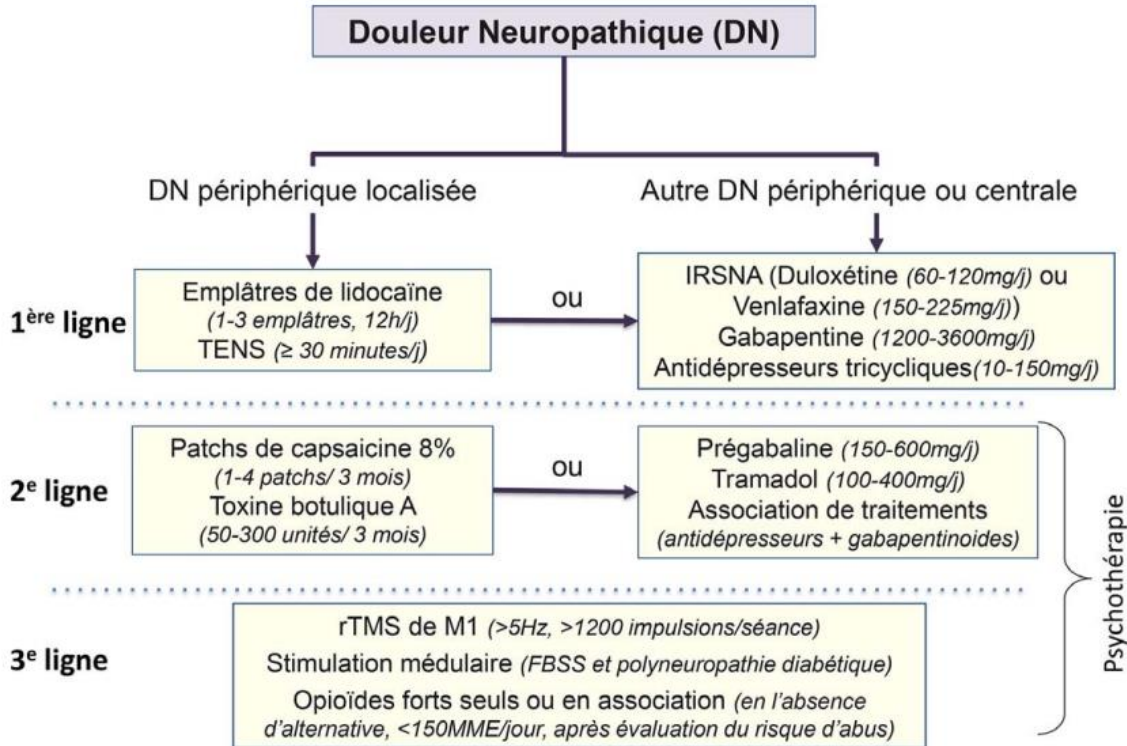


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : *transcutaneous electrical nerve stimulation* ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : *repetitive transcranial magnetic stimulation*

(Moisset et al., 2020)

Traitements spécifiques

Les traitements physiques ont fait leur preuve, comme le travail sur la fibrose en kinésithérapie avec thérapie manuelle ou mécanique (Bourgeois et al, 2008)

Plexopathie :

-Protocole PENTOCLO (pentoxifylline, tocopherol et clodronate): données encore insuffisantes (Delanian et al, 2020)

Mucite

-Traitement local : bain de bouche avec anesthésiants locaux (prise en charge empirique, pas de preuves scientifiques) morphine orale 2%,

-Traitements antalgiques systémiques : opioïdes, kétamine (James et al, 2010)

-Traitements non médicamenteux : photobiomodulation,

-Autres mesures intégratives : distraction, relaxation, hypnose, ...

III.5. BIBLIOGRAPHIE

Awan, M. J., Mohamed, A. S., Lewin, J. S., Baron, C. A., Gunn, G. B., Rosenthal, D. I., Holsinger, F. C., Schwartz, D. L., Fuller, C. D., & Hutcheson, K. A. (2014). Late radiation-associated dysphagia (late-RAD) with lower cranial neuropathy after oropharyngeal radiotherapy: a preliminary dosimetric comparison. *Oral oncology*, 50(8), 746–752. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.05.003>

Bajrovic, A., Rades, D., Fehlaue, F., Tribius, S., Hoeller, U., Rudat, V., Jung, H., & Alberti, W. (2004). Is there a life-long risk of brachial plexopathy after radiotherapy of supraclavicular lymph nodes in breast cancer patients?. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 71(3), 297–301. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.03.005>

Bennett, M. I., Rayment, C., Hjerstad, M., Aass, N., Caraceni, A., & Kaasa, S. (2012). Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*, 153(2), 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.028>

Bouhassira, D., Luporsi, E., & Krakowski, I. (2017). Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer. *Pain*, 158(6), 1118–1125. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000895>

Bourgeois, J. F., Gourgou, S., Kramar, A., Lagarde, J. M., & Guillot, B. (2008). A randomized, prospective study using the LPG technique in treating radiation-induced skin fibrosis: clinical and profilometric analysis. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 14(1), 71–76.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2007.00263.x>

Chen, A. M., Hall, W. H., Li, J., Beckett, L., Farwell, D. G., Lau, D. H., & Purdy, J. A. (2012). Brachial plexus-associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 84(1), 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.019>

Cross, N. E., & Glantz, M. J. (2003). Neurologic complications of radiation therapy. *Neurologic clinics*, 21(1), 249–277. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(02\)00031-2](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(02)00031-2)

Delanian S. Is radiation-induced arteriopathy in long-term breast cancer survivors an underdiagnosed situation?: Critical and pragmatic review of available literature. *Radiother Oncol.* 2021 Apr;157:163-174. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.009. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33515666.

Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother Oncol.* 2012 Dec;105(3):273-82. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.012. PMID: 23245644.

Delanian, S. E., Lenglet, T., Maisonobe, T., Resche-Rigon, M., & Pradat, P. F. (2020). Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial Combining Pentoxifylline-Tocopherol and Clodronate in the Treatment of Radiation-Induced Plexopathy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 107(1), 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.002>

Demizu, Y., Murakami, M., Miyawaki, D., Niwa, Y., Akagi, T., Sasaki, R., Terashima, K., Suga, D., Kamae, I., & Hishikawa, Y. (2009). 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 75(5), 1487–1492. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.068>

Elad, S., Cheng, K. K. F., Lalla, R. V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Saunders, D. P., Zadik, Y., Ariyawardana, A., Correa, M. E., Ranna, V., Bossi, P., & Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 126(19), 4423–4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>

Fathers, E., Thrush, D., Huson, S. M., & Norman, A. (2002). Radiation-induced brachial plexopathy in women treated for carcinoma of the breast. *Clinical rehabilitation*, 16(2), 160–165. <https://doi.org/10.1191/0269215502cr470oa>

Forquer, J. A., Fakiris, A. J., Timmerman, R. D., Lo, S. S., Perkins, S. M., McGarry, R. C., & Johnstone, P. A. (2009). Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: dose-limiting toxicity in apical tumor sites. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 93(3), 408–413. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.018>

Furby, A., Béhin, A., Lefaucheur, J. P., Beauvais, K., Marcorelles, P., Mussini, J. M., Bassez, G., Créange, A., Eymard, B., & Pénisson-Besnier, I. (2010). Late-onset cervicospinal muscle atrophy and weakness after radiotherapy for Hodgkin disease: a case series. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(1), 101–104. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.167577>

Gałecki, J., Hicer-Grzenkiewicz, J., Grudzień-Kowalska, M., Michalska, T., & Załucki, W. (2006). Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer--a review. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 45(3), 280–284. <https://doi.org/10.1080/02841860500371907>

Guerrini-Rousseau, Léa, Perrine Marec-Berard, Stéphanie Bolle, et Sophie Laurent. « Traitement des douleurs de mucite : actualités et perspectives ». *Bulletin du Cancer* 106, n° 9 (1 septembre 2019): 776-83. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.03.022>.

James, P. J., Howard, R. F., & Williams, D. G. (2010). The addition of ketamine to a morphine nurse-or patient-controlled analgesia infusion (PCA/NCA) increases analgesic efficacy in children with mucositis pain. *Paediatric anaesthesia*, 20(9), 805–811. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03358.x>

Johansson, S., Svensson, H., Larsson, L. G., & Denekamp, J. (2000). Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients--a long-term follow-up. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 39(3), 373–382. <https://doi.org/10.1080/028418600750013140>

Kong, L., Lu, J. J., Liss, A. L., Hu, C., Guo, X., Wu, Y., & Zhang, Y. (2011). Radiation-induced cranial nerve palsy: a cross-sectional study of nasopharyngeal cancer patients after definitive radiotherapy.

International journal of radiation oncology, biology, physics, 79(5), 1421–1427.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.002>

Kurita, G. P., Ulrich, A., Jensen, T. S., Werner, M. U., & Sjøgren, P. (2012). How is neuropathic cancer pain assessed in randomised controlled trials?. *Pain*, 153(1), 13–17.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.013>

Moisset, X., Bouhassira, D., Avez Couturier, J., Alchaar, H., Conradi, S., Delmotte, M. H., Lanteri-Minet, M., Lefaucheur, J. P., Mick, G., Piano, V., Pickering, G., Piquet, E., Regis, C., Salvat, E., & Attal, N. (2020). Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Revue neurologique*, 176(5), 325–352.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361>

Pradat, P. F., Maisonobe, T., Psimaras, D., Lenglet, T., Porcher, R., Lefaix, J. L., & Delanian, S. (2012). Neuropathies post-radiques: un dommage collatéral chez les patients cancéreux long-survivants [Radiation-induced neuropathies: collateral damage of improved cancer prognosis]. *Revue neurologique*, 168(12), 939–950. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.11.013>

Pradat, P. F., Poisson, M., & Delattre, J. Y. (1994). Neuropathies radiques. Données expérimentales et cliniques [Radiation-induced neuropathies. Experimental and clinical data]. *Revue neurologique*, 150(10), 664–677.

Recht, A., Edge, S. B., Solin, L. J., Robinson, D. S., Estabrook, A., Fine, R. E., Fleming, G. F., Formenti, S., Hudis, C., Kirshner, J. J., Krause, D. A., Kuske, R. R., Langer, A. S., Sledge, G. W., Jr, Whelan, T. J., Pfister, D. G., & American Society of Clinical Oncology (2001). Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(5), 1539–1569.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.5.1539>

Saito T, Tomitaka E, Toya R, Matsuyama T, Ninomura S, Watakabe T, Oya N. A neuropathic pain component as a predictor of improvement in pain interference after radiotherapy for painful tumors: A secondary analysis of a prospective observational study. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018 Aug 13;12:34-39. doi: 10.1016/j.ctro.2018.08.002. PMID: 30148216; PMCID: PMC6105926.

Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, van de Wetering MD, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(11): 3191–207.

Stafford, S. L., Pollock, B. E., Leavitt, J. A., Foote, R. L., Brown, P. D., Link, M. J., Gorman, D. A., & Schomberg, P. J. (2003). A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 55(5), 1177–1181. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04380-8](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04380-8)

Taberna, M., Rullan, A. J., Hierro, C., Navarro, V., Vázquez, S., Lozano, A., Vilajosana, E., Maños, M., Marí, A., Viñals, J., & Mesía, R. (2015). Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral oncology*, 51(8), 795–799. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.002>

Tuan, J. K., Ha, T. C., Ong, W. S., Siow, T. R., Tham, I. W., Yap, S. P., Tan, T. W., Chua, E. T., Fong, K. W., & Wee, J. T. (2012). Late toxicities after conventional radiation therapy alone for nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 104(3), 305–311. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.028>

IV.1 DOULEURS NEUROPATHIQUES ET CHIMIOThERAPIE : INTRODUCTION

GENERALITES ET EPIDEMIOLOGIE

Les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie ou chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) sont un effet indésirable commun à de nombreux agents antinéoplasiques.

L'estimation de la prévalence de cette complication est complexe du fait de la grande hétérogénéité des études, en particulier en ce qui concerne les critères d'évaluation des CIPN (Seretny M et al, 2014). Néanmoins, au cours des dernières années, il a pu être constaté une augmentation de cette prévalence du fait de l'incidence croissante du cancer, mais également du fait de l'amélioration du taux de survie et de l'efficacité des traitements (Colvin LA, 2019). Pour tout traitement neurotoxique et type de cancer confondu, on estime qu'environ 68.1% des patients présenteront une CIPN à 1 mois de la fin du traitement, 60% à 3 mois et 30% à 6 mois ou plus (Seretny M et al, 2014).

Le type de chimiothérapie influence la survenue d'une CIPN. Parmi les agents les plus neurotoxiques, on retrouve 6 groupes principaux (Brown MR et al, 2016 ; Colvin LA, 2019 ; Zajączkowska R et al, 2019) :

- Sels de platine : oxaliplatine, cisplatine, carboplatine,
- Taxanes : paclitaxel, docetaxel,
- Alcaloïdes de la pervenche : vincristine, vinblastine,
- Epothilones : ixabepilone,
- Inhibiteurs de protéasome : bortézomib,
- Traitements immunomodulateurs : thalidomide.

Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés, notamment (Jordan B et al, 2020 ; Hertz DL et al, 2023) :

- Age \geq 75 ans,
- Tabagisme,
- Exposition à d'autres traitements neurotoxiques,
- Neuropathie pré-existante,
- Pathologies prédisposantes : diabète, insuffisance rénale, hypothyroïdie, HIV, pathologies rhumatologiques auto-immunes,
- Intoxication éthylique chronique,
- Carences vitaminiques,
- Diminution de la masse musculaire,
- Exercice physique insuffisant.

La neurotoxicité des agents antinéoplasiques peut également s'exprimer sous la forme de troubles cognitifs chimio-induits, ou « chemobrain » (Lv L et al, 2020). La prise en charge de ce type de trouble ne sera toutefois pas traitée dans ce document.

TABLEAU CLINIQUE

L'apparition d'une CIPN est influencée par l'agent chimique incriminé mais également par la dose cumulée reçue. Typiquement, la symptomatologie apparaît durant les 2 premiers mois de traitement, progresse durant son administration et peut se stabiliser ou s'améliorer après son arrêt (Jordan B et al, 2020). Cependant, l'arrêt du traitement neurotoxique ne garantit pas l'amélioration des symptômes. En effet, ceux-ci peuvent apparaître ou s'aggraver après l'arrêt de la chimiothérapie, phénomène appelé effet de « coasting » ou « roue libre » (Cavaletti G et al, 2010). Ainsi, la symptomatologie peut persister des mois voire des années.

Il s'agit d'atteintes essentiellement sensitives, se présentant sous forme de paresthésies, engourdissement, dysesthésies, allodynie, brûlures, altération de la perception vibratoire, thermique et proprioceptive. Ces symptômes sont symétriques, longueur-dépendants, commençant au niveau des extrémités c'est-à-dire au niveau des doigts et des orteils. Par la suite, la progression se fait de façon ascendante avec tableau caractéristique « en gants et en chaussettes » (Verstappen CC et al, 2003).

PLACE DES EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES

Le diagnostic de CIPN est essentiellement clinique (chronologie d'apparition, symptomatologie).

Actuellement il n'y a pas de biomarqueur utilisé en pratique clinique courante pour le diagnostic et le suivi des CIPN. Toutefois, il existe des perspectives intéressantes concernant le dosage sérique des neurofilaments à chaîne légère dans cette indication (Mortensen C et al, 2023).

La réalisation d'un électromyogramme (EMG) peut être complémentaire au diagnostic clinique, notamment en identifiant une éventuelle neuropathie préexistante asymptomatique ou sub-clinique (Jordan B et al, 2020). Cependant, il convient de noter que la sévérité de l'atteinte neurophysiologique est décorrélée de la sévérité des symptômes ressentis ainsi que de leur évolution. De plus, l'EMG peut ne pas détecter les anomalies des fibres C et A δ , le gold standard pour objectiver une atteinte des petites fibres étant la biopsie cutanée. Ainsi, l'EMG ne constitue pas un examen de suivi des CIPN (Jordan B et al, 2020).

IV.2 NEUROPATHIE PERIPHERIQUE CHIMIOINDUITE (CIPN) : PHYSIOPATHOLOGIE

MECANISME GENERAL

Selon les résultats des études électrodiagnostiques, une CIPN peut être caractérisée comme une neuropathie sensitivomotrice axonale longueur dépendante. Il s'agit donc d'une neuropathie à prédominance sensorielle qui peut s'accompagner de modifications motrices et autonomes.

Des études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié certains polymorphismes mononucléotidiques (SNP) associés à un risque plus élevé de CIPN.

Les mécanismes suggérés sont multifactoriels :

- l'absorption médiée par le transporteur de l'agent chimiothérapeutique,
- le stress oxydatif secondaire à des lésions mitochondriales,
- la perturbation des microtubules et la perte subséquente du transport axonal,
- la dégénérescence axonale,
- les dommages aux neurones sensoriels des ganglions radiculaires dorsaux ou dorsal root ganglion (DRG),
- la décharge anormale des fibres nociceptives (fibres A δ et C),
- la régulation positive des cytokines pro-inflammatoires,
- les modifications de la conductance ionique
- l'inhibition des facteurs de croissance.

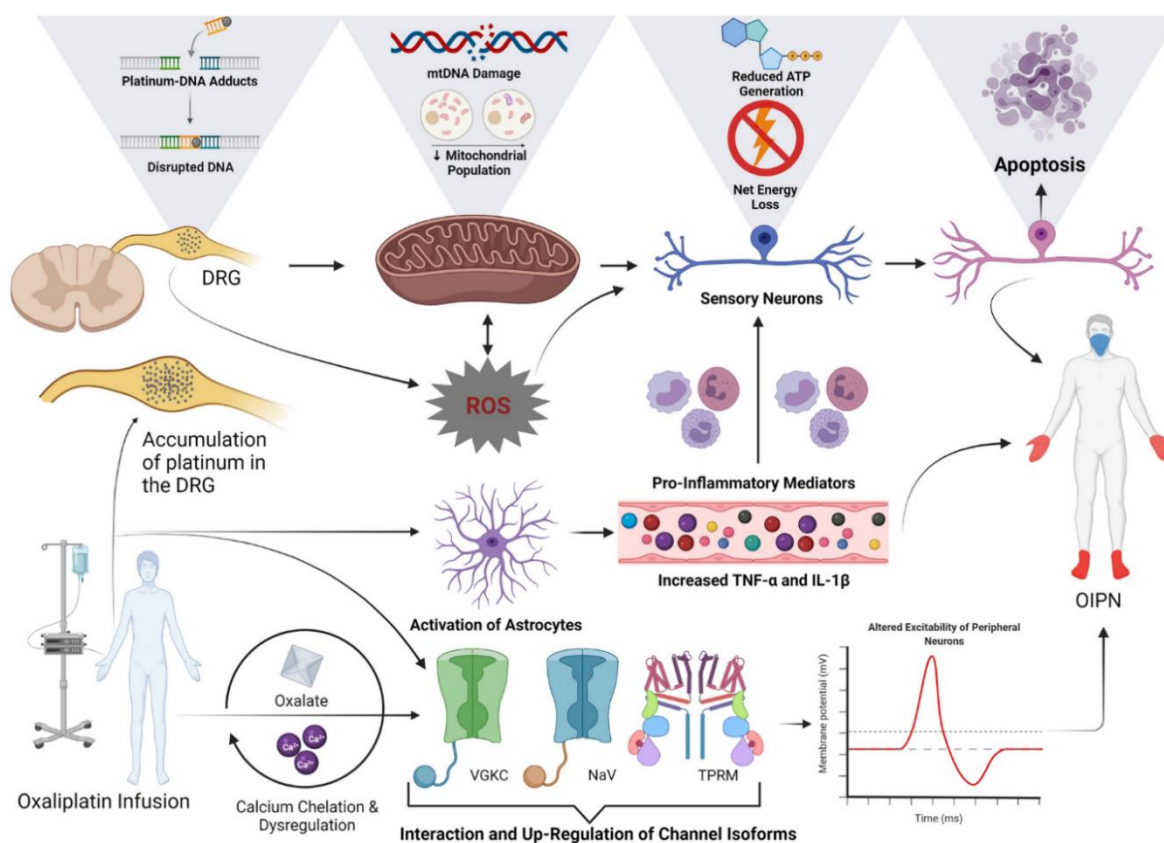
Une hyperexcitabilité neuronale par altération de l'expression de l'ion voltage-dépendant (Nav⁺, Kv⁺, Cav²⁺) et les canaux de potentiel récepteur transitoire (TRP) ont également été incriminés dans les CIPN. La dégénérescence axonale (appelée dégénérescence wallérienne ou dégénérescence axonale programmée) joue un rôle majeur dans la pathogenèse de nombreux troubles neurodégénératifs dont la CIPN.

Même si l'on parle de neuropathie périphérique, des changements dans le système nerveux central ne sont pas exclus. Par exemple, l'activation des cellules gliales (astrocytes) mesurée dans les centres de signalisation nociceptifs (substance grise périaqueducule ventrolatérale et noyau raphé magnus) et dans la moelle épinière ainsi qu'une sensibilisation et une transmission nociceptive ont été observées 21 jours après l'administration spinale d'oxaliplatine chez le rat, (Bae EH et al., 2021).

UN EXEMPLE AVEC L'OXALIPLATINE

L'accumulation d'oxaliplatine se produit dans les neurones DRG, où elle interfère avec la réticulation de l'ADN et de l'ADNmt. Il en résulte une toxicité dose-dépendante directe des neurones DRG et des mitochondries neuronales. Il y a une diminution subséquente de la respiration mitochondriale et de la production d'ATP. Le stress oxydatif qui en résulte contribue à perturber la réplication et la transcription de l'ADN et de l'ADNmt, ce qui entraîne une diminution de l'état énergétique et une augmentation de l'apoptose neuronale. L'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène ou reactive oxygen species (ROS) associée à l'activation des astrocytes provoque la libération de médiateurs pro-inflammatoires TNF- α et IL-1 β , ainsi qu'une diminution de l'expression des cytokines IL-10 et IL-4 ayant une fonction neuroprotectrice. Par la suite, les leucocytes sont activés et descendent un gradient chimiotactique jusqu'au ganglion de la racine dorsale et aux nerfs périphériques, ce qui entraîne une neuroinflammation. La neuroinflammation et les ROS endommagent les neurones ganglionnaires de la racine dorsale, conduisant à l'apoptose, ce qui contribue à la dérégulation du calcium, à l'épuisement de l'énergie axonale et aux dommages aux organites neuronaux. Les ROS et la neuroinflammation sont toutes deux impliquées dans la sensibilisation des nocicepteurs, l'hyperalgésie mécanique et l'allodynie au froid dans des modèles précliniques.

L'oxaliplatine interagit directement avec les isoformes VGKC, NaV et TRPM dans les neurones sensoriels, ce qui contribue à l'hyperalgésie/allodynie au froid et à l'hyperexcitabilité des neurones périphériques. De plus, un métabolite de l'oxaliplatine, l'oxalate, chélate les ions Ca²⁺ dans la phase aiguë, contribuant à l'excitabilité neuronale et à l'augmentation de l'activité spontanée des neurones (Burgess J et al., 2021).



ATP : adénosine triphosphate, Ca²⁺ : calcium, ADN : acide désoxyribonucléique, DRG : ganglion de la racine dorsale, NaV : sodium voltage-dépendant, ADNmt : ADN mitochondrial, ROS : espèces réactives de l'oxygène, IL-1 β : interleukine 1 β , IL-4 : interleukine 4, IL-10 : interleukine 10, TRPM : potentiel de récepteur transitoire à la métastatine, TNF- α : facteur de nécrose tumorale α , VGKC : canal potassique voltage-dépendant

Boden A, Lemaire A, Molina E, Vincent B, Pechard M, Labreze L, Fontaine G, Alipour H, Leroy A, Dezaudier C, Villate C et al.

IV.3 MODELES CLINIQUES DES CIPN LIEES AUX PRINCIPAUX TRAITEMENTS NEUROTOXIQUES

Les caractéristiques des CIPN induites par les principaux traitements neurotoxiques sont résumées dans le tableau ci-dessous (Brown MR et al., 2016 ; Jordan B et al., 2020).

Chimiothérapie	Classe thérapeutique	Incidence	Caractéristiques de la CIPN	Physiopathologie supposée	Début des symptômes	Récupération potentielle
Oxaliplatine	Sel de platine	90% en aiguë 40% en chronique	Neuropathie périphérique sensitive aiguë : paresthésies, dysesthésies mains / pieds, ainsi que la région péri-orale notamment provoquées par le froid Neuropathie périphérique sensitive chronique (30 – 50% des patients) : paresthésies et engourdissements mains / pieds, ataxie sensitive, déficit fonctionnel	↑ TRPV1, TRPA, et TRPM8 Activation de P38 MAPK et ERK ½ ↓ canaux K ⁺ membranaires, TREK1, et TRAK Effets sur les récepteurs NMDA Mitotoxicité	Début brutal, 2-3 jours	50 – 80% à 3 mois
Cisplatine Carboplatine	Sel de platine	40 – 50%	Idem oxaliplatine	↑ TRPV1, TRPA, et TRPM8 Activation de la MAPK p38 et ERK 1 et 2 Effets sur les récepteurs NMDA Mitotoxicité	A partir de 1 mois, pic à 3 mois ++	80% à 12 mois (partielle en générale)
Paclitaxel Docetaxel	Taxane	30 – 50%	Neuropathie périphérique sensitive aiguë et chronique : engourdissements, fourmillements, brûlures, allodynie mains / pieds Neuropathie périphérique motrice : rares atteintes motrices avec faiblesse musculaire distale et myalgie Troubles neurovégétatifs : rares	Rupture des microtubules Neurotoxicité au niveau du ganglion de la racine dorsale	Parfois après la 1 ^{ère} dose Dans plus de 50% des cas après la 2 ^{ème} administration	44 – 59% en 12 mois (9 mois pour les formes modérées)
Bortezomib	Inhibiteur du protéasome	30 – 50%	Neuropathie périphérique sensitive : dysesthésies, brûlures, sensation de froid, engourdissement, hyperesthésie, et/ou picotements/fourmillements mains / pieds Troubles neurovégétatifs	Activation des capsases mitochondriales Démýélinisation	En fonction de la dose reçue et cumulée La plupart du temps après le 2 ^{ème} cycle	50 – 80% en 2 à 4 mois

Boden A, Lemaire A, Molina E, Vincent B, Pechard M, Labreze L, Fontaine G, Alipour H, Leroy A, Dezaudier C, Villate C et al.

IV.3 Neuropathie chimioinduite : Modèles cliniques

Thalidomide	Immuno-modulateur	20 – 70%	Neuropathie périphérique sensitive : picotements, fourmillements, dysesthésies et engourdissements mains / pieds Neuropathie périphérique motrice : troubles moteurs modérés Troubles neurovégétatifs : gastro-intestinaux (constipation, anorexie et nausée) et cardiovasculaire (hypotension et bradycardie)	Non élucidé	Fonction de la dose quotidienne, pas d'effet cumulatif	90% en 3 à 4 mois (partielle en générale)
Vincristine	Alcaloïde de la pervenche	35 – 45%	Neuropathie périphérique sensitive : des mains et pieds, incluant des engourdissement, picotements, fourmillements mains / pieds conduisant à des déficits fonctionnels (mouvements fins et marche) Neuropathie périphérique motrice : crampes, faiblesse musculaire distale Troubles neurovégétatifs : hypotension orthostatique, des troubles vésicaux et coliques	Changements dans les flux calciques cellulaires et mitochondriaux Effets sur les récepteurs NMDA Rupture des microtubules Activation des capsases mitochondriales	Dans les 3 mois	70% en 24 mois

IV.4. PREVENTION DES CIPN

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Plusieurs traitements pharmacologiques ont été étudiés en prévention des CIPN, mais, à ce jour, aucun n'a fait la preuve de son efficacité dans cette indication. Ainsi, aucune recommandation n'a pu être formulée par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'European Society for Medical Oncology (ESMO) concernant l'utilisation préventive des traitements suivants (Loprinzi CL et al., 2020 ; Jordan B et al., 2020) :

- Acides gras Oméga-3
- Acide tout trans-rétinoïque
- Amitriptyline
- Calcium magnesium
- Calmangafodipir
- Cannabinoïdes
- Carbamazépine
- L-carnosine
- Diéthylthiocarbamate
- Facteur inhibiteur de la leucémie d'origine recombinante humaine
- Gabapentine
- Glutamate
- Glutathion
- Goshajinkigan
- Metformine
- Prégabaline
- Minocycline
- N-acetylcystéine
- Nimodipine
- Org 2766
- Oxcarbazépine
- Venlafaxine
- Vitamine B
- Vitamine E

Plus spécifiquement, il existe une recommandation forte de l'ASCO contre l'utilisation préventive de l'acétyl-L-carnitine (Loprinzi CL et al., 2020). En effet, une étude randomisée double aveugle ainsi qu'une étude de suivi à long terme ont montré une aggravation statistiquement significative de la CIPN chez les patients traités préventivement par acétyl-L-carnitine en cours de chimiothérapie adjuvante par taxanes (Hershman DL et al., 2013 ; Hershman DL et al., 2018).

TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

Concernant les méthodes non médicamenteuses, l'ASCO ne formule aucune recommandation pour l'utilisation préventive de (Loprinzi CL et al., 2020) :

- Activité physique
- Acupuncture
- Cryothérapie
- Thérapie compressive

Toutefois, l'ESMO estime que la cryothérapie (gants et chaussettes réfrigérés) peut être considérée dans cette indication malgré des résultats hétérogènes (Jordan B et al., 2020).

Apport de la rééducation fonctionnelle

Un essai randomisé multicentrique récent semble en faveur d'un effet préventif de la rééducation fonctionnelle vis-à-vis de l'apparition d'une CIPN (Strekman F, et al., 2024).

L'étude a consisté en une intervention de rééducation fonctionnelle dans les 24-72h suivant l'introduction d'une chimiothérapie par oxaliplatine ou alcaloïde de la pervenche, et ce jusqu'à la fin du traitement neurotoxique. Elle comportait 3 bras distincts :

- Groupe témoin avec traitements usuels (n=50)
- Groupe rééducation sensitivo-motrice à raison de 2 séances par semaine (n=55)
- Groupe séances de vibrations corps entier à raison de 2 séances par semaine (n=53)

Dans les 2 groupes interventionnels, il a été mis en évidence une baisse significative de l'incidence des CIPN comparativement au groupe témoin. L'effet était plus marqué pour les patients traités par rééducation sensitivo-motrice. Le bénéfice était également plus important pour les patients recevant un alcaloïde de la pervenche, ce qui peut être expliqué par l'atteinte neurophysiologique centrale de l'oxaliplatine.

En particulier, pour le groupe rééducation sensitivo-motrice, il a été retrouvé :

- Une amélioration à la sensibilité vibratoire
- Une réduction des troubles de l'équilibre
- Une amélioration de la force musculaire des membres inférieurs
- Une diminution des douleurs et des sensations de brûlure
- Une réduction des concessions posologiques de chimiothérapie
- Une réduction de la mortalité.

Ces résultats encourageant concernant la prévention des CIPN n'ont pas fait l'objet de recommandations au moment de la rédaction de ce référentiel.

IV. 5 CIPN : PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE

PRISE EN CHARGE DES CIPN CHEZ LES PATIENTS EN COURS DE CHIMIOTHERAPIE NEUROTOXIQUE

L'apparition d'une CIPN en cours de chimiothérapie neurotoxique nécessitera une adaptation de celle-ci. En effet, il n'existe pas de recommandation formulée concernant l'utilisation d'un traitement antineuropathique dans cette situation (Loprinzi CL et al., 2020 ; Jordan B et al., 2020).

Ainsi la détection précoce d'une CIPN en cours de chimiothérapie est fondamentale, et il est communément admis que cela imposera de considérer :

- Une concession posologique,
- Un allongement du délai entre deux administrations,
- Un arrêt / substitution de la chimiothérapie en cause (Loprinzi CL et al., 2020).

PRISE EN CHARGE DES CIPN CHEZ LES PATIENTS AYANT TERMINE UNE CHIMIOTHERAPIE NEUROTOXIQUE

Les méta analyses montrent qu'un quart des patients sont répondeurs aux traitements standards (Finnerup NB et al., 2015). Un groupe d'experts français ont proposé des recommandations en 2020 sans méta analyse (Moisset X et al., 2020). L'algorithme français de la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques localisées ou non et centrales est le suivant :

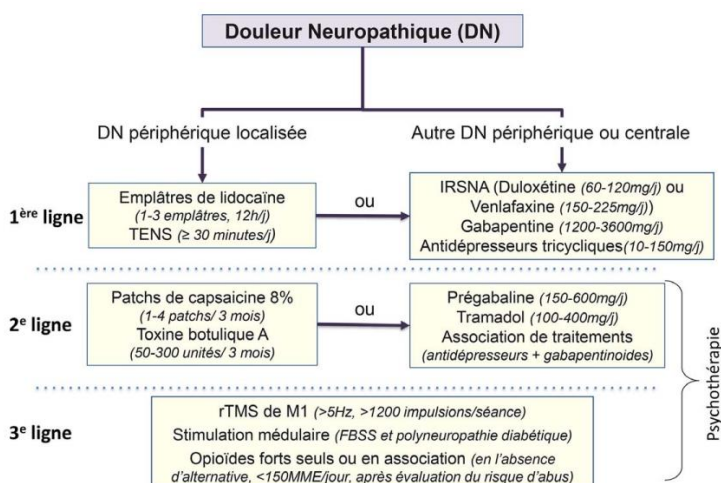


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : transcutaneous electrical nerve stimulation ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation

Dans le cas des CIPN, il s'agit le plus souvent de douleurs localisées que l'on pourrait donc traiter selon les recommandations par une neuro stimulation transcutanée ou des traitements topiques ou locaux (versatis, capsaïcine 8%, toxine botulinique A).

D'après les recommandations internationales de l'ASCO et l'ESMO, la duloxétine est le traitement de choix pour traiter les douleurs en lien avec une CIPN (Loprinzi CL et al., 2020 ; Jordan B et al., 2020). Néanmoins les autres traitements à visée neuropathique (venlafaxine, antiépileptiques et tricycliques) peuvent être utilisés chez les patients ayant des douleurs neuropathiques chimio induites notamment en cas d'échec de la duloxétine ou de contre-indications.

Essais randomisés évaluant l'efficacité des antidépresseurs tricycliques

Un essai randomisé en double aveugle a évalué l'efficacité de l'amitriptyline (jusqu'à 50 mg/J) contre placebo chez 44 patients ayant des CIPN pendant 8 semaines (Kautio AL et al., 2007). L'amitriptyline n'a pas amélioré les symptômes neuropathiques.

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle avec cross over a évalué l'efficacité de la nortriptyline (100 mg/J maximum) chez 51 patients atteints de douleurs neuropathiques induites par le cisplatine pendant 4 semaines (Hammack JE et al., 2002). Aucune différence n'a été observé sur les paresthésies dans les 2 groupes.

Essais randomisés évaluant l'efficacité des anti épileptiques inhibiteurs des canaux calciques

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle avec cross over a évalué l'efficacité de la gabapentine (2700 mg/J) chez 115 patients atteints de douleurs neuropathiques induites pendant 6 semaines (RAO RD et al., 2007). Aucune différence significative n'a été montrée entre les 2 groupes.

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle a évalué le profil somato-sensoriel de réponse à la prégabaline (dose maximale de 600 mg/J) chez 26 patients ayant des CIPN (oxaliplatine, paclitaxel et docetaxel) pendant 4 semaines (Hincker A et al., 2019). Aucune différence significative n'a été montré sur la réduction de la douleur moyenne.

Essais randomisés évaluant l'efficacité des anti épileptiques bloqueurs des canaux sodiques

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle a évalué l'efficacité de la lamotrigine (300 mg/J) chez 131 patients ayant des CIPN pendant 10 semaines (Rao RD et al., 2008). Aucune différence significative n'a été montrée entre les 2 groupes sur l'intensité de la douleur moyenne.

Essais randomisés évaluant l'efficacité des antidépresseurs IRSN

Un essai randomisé en double aveugle comparatif et de non infériorité a évalué l'efficacité de la venlafaxine (37.5 mg/J) comparé à la duloxétine (30 mg/J) et contre placebo chez 156 patients (ratio 1 :1 :1) pendant 4 semaines (Farshchian N et al., 2018). Le critère de jugement principal est un score composite. Les auteurs concluent à une meilleure efficacité de la duloxétine par rapport à la venlafaxine sur certains symptômes et inversement. La venlafaxine est donc recommandée par rapport à son cout inférieur à celui de la duloxétine.

Un essai randomisé en double aveugle avec cross over avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité sur les CIPN (paclitaxel / docétaxel et oxaliplatine / cisplatine) de la duloxétine (60 mg/J) contre placebo chez 231 patients (ratio 1 :1) pendant cinq semaines (Smith EM et al., 2013). Le critère de jugement principal était l'intensité de la douleur moyenne sur le Brief Pain Inventory. Le groupe recevant de la duloxétine comme traitement initial ont signalé une diminution significative de la douleur moyenne (1,06 ; IC à 95 % : 0,72, 1,40) par rapport au groupe traité par placebo (0,34 ; IC à 95 % : 0,01, 0,66) ($p = 0,003$) (taille de l'effet = 0,513). La différence observée sur le score de douleur moyenne entre les groupes était de 0,73 (IC à 95 % : 0,26, 1,20). La duloxétine semble avoir de meilleurs résultats dans le groupe oxaliplatine. Cet essai a montré une diminution significative mais très faible de la douleur d'environ 10% dans le groupe duloxétine. La duloxétine est contre indiquée avec le tamoxifène qui est un traitement majeur dans le cancer du sein pour éviter les rechutes ou en situation métastatique. En effet l'inhibition de l'enzyme CYP P450 2D6 induite par la duloxétine pourrait inhiber la conversion du tamoxifène en son métabolite actif, l'endoxifène.

De nombreux biais peuvent expliquer les résultats négatifs de ces essais randomisés notamment le critère de jugement principal qui est souvent un score composite (Gewandter JS et al., 2017).

Traitement local par capsaïcine

La capsaïcine 8% semble être un traitement intéressant pour traiter les CIPN. Son mécanisme d'action entraîne la destruction des petites fibres nerveuses dont le rôle dans la douleur est bien établi. Une étude a analysé la densité de fibres intradermiques en biopsie cutanée avant et après une application de capsaïcine 8%, chez 16 patients atteints de CIPN (Anand P et al., 2019). Les biopsies cutanées réalisées après une application de capsaïcine 8 % ont retrouvé une augmentation significative du nombre de fibres intra épidermiques tendant vers la normalisation. Les résultats ont également montré une réduction de la douleur spontanée (NPRS moyenne : -1,27; 95% CI (0,2409 ; 2,301); p=0,02), de l'allodynie mécanique (-1,823; p=0,03) et de celle évoquée par le froid (-1,456; p=0,03). Cependant, cette étude présentait plusieurs limites liées à la petite taille de l'échantillon mais aussi à l'absence de bras contrôle permettant de vérifier la spécificité des effets. Des études prospectives sont en cours.

Essai randomisé évaluant l'efficacité des topiques

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle a évalué l'efficacité du baclofène (10 mg) associé à l'amitriptyline (40 mg) et à la kétamine (20 mg) sous forme topique (biquotidienne) pendant 4 semaines chez 208 patients ayant des CIPN (Barton DL et al., 2011). Le critère de jugement principal est le EORTC QLQ-CIPN 20. Les résultats montrent une amélioration significative sur le plan sensoriel et moteur.

Prise en compte globale du patient

Il est important de prendre en compte le contexte du patient atteint de douleur chronique. En effet, les traitements systémiques peuvent avoir des effets bénéfiques sur d'autres aspects comme le sommeil, la composante émotionnelle des patients, la sensibilisation centrale. Le choix du traitement va donc tenir compte de tous ces aspects en pratique clinique. Il peut être intéressant de choisir les traitements selon les profils de réponse en fonction du type de cluster de douleur neuropathique permettant de prédire la réponse à certains traitements.

IV. 6 BIBLIOGRAPHIE

Anand P, Elsaifa E, Privitera R, Naidoo K, Yiangou Y, Donatien P, Gabra H, Wasan H, Kenny L, Rahemtulla A, Misra P. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res.* 2019 Jul 3;12:2039-2052. doi: 10.2147/JPR.S213912. PMID: 31308732; PMCID: PMC6613356.

Bae EH, Greenwald MK, Schwartz AG. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanisms and Therapeutic Avenues. *Neurotherapeutics.* 2021 Oct;18(4):2384-2396. doi: 10.1007/s13311-021-01142-2. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34676514; PMCID: PMC8804039.

Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, Bearden JD 3rd, Kugler JW, Hoff KL, Reddy PS, Rowland KM Jr, Riepl M, Christensen B, Loprinzi CL. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer.* 2011 Jun;19(6):833-41. doi: 10.1007/s00520-010-0911-0. Epub 2010 May 25. PMID: 20496177; PMCID: PMC3338170.

Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain.* 2014 Nov;8(4):139-53. doi: 10.1177/2049463714542605. PMID: 26516548; PMCID: PMC4616728.

Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, Mak T, Marshall A, Frank B, Malik RA, Alam U. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther.* 2021 Dec;9(2):385-450. doi: 10.1007/s40487-021-00168-y. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34655433; PMCID: PMC8593126.

Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol.* 2010 Dec;6(12):657-66. doi: 10.1038/nrneurol.2010.160. Epub 2010 Nov 9. PMID: 21060341.

Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain.* 2019 May;160 Suppl 1(Suppl 1):S1-S10. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001540. PMID: 31008843; PMCID: PMC6499732.

Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018 Nov;82(5):787-793. doi: 10.1007/s00280-018-3664-y. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105459.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25575710; PMCID: PMC4493167.

Gewandter JS, Dworkin RH, Finnerup NB, Mohile NA. Painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: lack of treatment efficacy or the wrong clinical trial methodology? *Pain.* 2017 Jan;158(1):30-33. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000653. PMID: 27564867; PMCID: PMC6784316.

Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, Tirona MT, Rowland KM Jr, Stella PJ, Johnson JA. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain.* 2002 Jul;98(1-2):195-203. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00047-7. PMID: 12098632.

Boden A, Lemaire A, Molina E, Vincent B, Pechard M, Labreze L, Fontaine G, Alipour H, Leroy A, Dezaudier C, Villate C et al.

Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, Hansen L, Lew DL, Greenlee H, Fehrenbacher L, Wade JL 3rd, Wong SF, Hortobagyi GN, Meyskens FL, Albain KS. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2627-33. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8738. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23733756; PMCID: PMC3699727.

Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Till C, Greenlee H, Minasian LM, Moinpour CM, Lew DL, Fehrenbacher L, Wade JL 3rd, Wong SF, Fisch MJ, Lynn Henry N, Albain KS. Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L-Carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst*. 2018 Jun 1;110(6):669-676. doi: 10.1093/jnci/djx259. PMID: 29361042; PMCID: PMC6005110.

Hertz DL, Lustberg MB, Sonis S. Evolution of predictive risk factor analysis for chemotherapy-related toxicity. *Support Care Cancer*. 2023 Sep 29;31(10):601. doi: 10.1007/s00520-023-08074-x. PMID: 37773300.

Hincker A, Frey K, Rao L, Wagner-Johnston N, Ben Abdallah A, Tan B, Amin M, Wildes T, Shah R, Karlsson P, Bakos K, Kosicka K, Kagan L, Haroutounian S. Somatosensory predictors of response to pregabalin in painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Pain*. 2019 Aug;160(8):1835-1846. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001577. PMID: 31335651; PMCID: PMC6687437.

Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, Le Rhun E, Preusser M, Scotté F, Taphoorn MJB, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EONS Education Working Group. Electronic address: eons.secretariat@cancernurse.eu; EANO Guideline Committee. Electronic address: office@eano.eu. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1306-1319. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.003. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32739407.

Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Jan;35(1):31-9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043. Epub 2007 Nov 5. PMID: 17980550.

Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA, Schneider BP, Lavoie Smith EM, Smith ML, Smith TJ, Wagner-Johnston N, Hershman DL. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3325-3348. doi: 10.1200/JCO.20.01399. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32663120.

Lv L, Mao S, Dong H, Hu P, Dong R. Pathogenesis, Assessments, and Management of Chemotherapy-Related Cognitive Impairment (CRCI): An Updated Literature Review. *J Oncol*. 2020 Jun 24;2020:3942439. doi: 10.1155/2020/3942439. PMID: 32684930; PMCID: PMC7333028.

Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 May;176(5):325-352. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32276788.

Mortensen C, Steffensen KD, Simonsen E, Herskind K, Madsen JS, Olsen DA, Iversen DB, Bergmann TK, Pottegård A, Stage TB. Neurofilament light chain as a biomarker of axonal damage in sensory neurons and paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with ovarian cancer. *Pain*. 2023 Jul 1;164(7):1502-1511. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002840. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36508173.

Boden A, Lemaire A, Molina E, Vincent B, Pechard M, Labreze L, Fontaine G, Alipour H, Leroy A, Dezaudier C, Villate C et al.

Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, Gross HM, Renno SI, Nashawaty M, Loprinzi CL. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer*. 2008 Jun 15;112(12):2802-8. doi: 10.1002/cncr.23482. PMID: 18428211.

Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, Warner DO, Novotny P, Kutteh LA, Wong GY; North Central Cancer Treatment Group. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer*. 2007 Nov 1;110(9):2110-8. doi: 10.1002/cncr.23008. PMID: 17853395.

Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2461-2470. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25261162.

Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359-67. doi: 10.1001/jama.2013.2813. PMID: 23549581; PMCID: PMC3912515.

Streckmann F, Elter T, Lehmann HC, Baurecht H, Nazarenius T, Oschwald V, Koliymitra C, Otten S, Draube A, Heinen P, Steinmetz T, Hallek M, Leitzmann M, Bloch W, Balke M. Preventive Effect of Neuromuscular Training on Chemotherapy-Induced Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2024 Sep 1;184(9):1046-1053. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2354. PMID: 38949824; PMCID: PMC11217888.

Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs*. 2003;63(15):1549-63. doi: 10.2165/00003495-200363150-00003. PMID: 12887262.

Zajęczkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 22;20(6):1451. doi: 10.3390/ijms20061451. PMID: 30909387; PMCID: PMC6471666.

V.1 PLACE DES OPIOÏDES DANS LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES EN ONCOLOGIE

PROPOS LIMINAIRES

1. Nous considérons que les traitements administrés aux patients pour l'antalgie ont été évalués et qu'ils sont adaptés et bien tolérés.
2. Nous ne remettons pas en cause le traitement opioïde de base s'il est prescrit au patient et considérons que son indication l'a été selon les dernières recommandations de l'HAS (2022)
3. Terminologie opioïde :
Le terme « opioïde » correspond à tout traitement « agoniste opioïde », activant, avec une affinité propre à chaque agoniste, les récepteurs des opioïdes (μ , δ , κ) avec ou sans autre 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.
4. Spécificités de la méthadone :
La méthadone est un agoniste opioïde qui a aussi une action antagoniste des récepteurs NMDA, d'où son intérêt pour des douleurs à composante neuropathique du cancer
La méthadone est mentionnée à part en raison :
 - de l'initiation du traitement plus complexe, nécessitant un suivi durant la première semaine (équilibration, titration) avec une variabilité interindividuelle
 - des interactions et toxicités particulières (allongement du QT, tolérance...)Zoryon[®] est la seule spécialité ayant l'AMM dans l'indication des douleurs modérées à sévère du cancer, en deuxième intention. Arrêt de la commercialisation par le laboratoire depuis novembre 2024.

INTRODUCTION

Les opioïdes sont efficaces pour traiter les douleurs neuropathiques dans une population hétérogène avec une douleur en lien ou non avec le cancer, le NNT=4,3 (N. Finnerup et al. 2015).

Le rapport bénéfice/risque de la prescription doit être :

Considéré en fonction de chaque situation clinique,
Envisagé avec prudence chez les patients à risque d'addiction,
Pondéré par le risque d'hyperalgésie induite.

D'autres traitements reconnus efficaces spécifiquement sur les douleurs neuropathiques (antiépileptiques, antidépresseurs, applications topiques...) peuvent être associés (X. Moisset 2020).

DOULEURS NEUROPATHIQUES SECONDAIRES AUX TRAITEMENTS DU CANCER

Patient naïf d'opioïde

- Opioïde en dernière intention après échec des traitements spécifiques non opioïdes
- Le tramadol et/ou la méthadone (*hors AMM en première intention*), du fait de leurs mécanismes d'actions auraient un intérêt théorique plus important.
- Lorsque le traitement par méthadone est indiqué, une équipe spécialisée est nécessaire pour sa mise en œuvre.

Patient déjà traité par opioïdes

- Augmentation de l'opioïde en 1^{ere} intention:
L'efficacité des interdoses d'opioïde prises par le patient serait un argument en faveur du maintien de la molécule en cours et de l'augmentation de sa dose.
- Introduction de la méthadone :
 - en 2^{ème} intention si échec de l'augmentation des opioïdes (soulagement insuffisant ou présence d'effets indésirables altérant la qualité de vie du patient)
 - ou en 3^{ème} intention après échec des traitements non opioïdes spécifiques des douleurs neuropathiques.

DOULEURS MIXTES EN LIEN AVEC LE CANCER

Patient non traité par opioïde

- Opioïde en 1^{ere} intention : titration
- Si patient insuffisamment soulagé ou traitement opioïde mal toléré, alternatives :
Introduction d'un traitement non opioïde spécifique des douleurs neuropathiques (antidépresseurs, antiépileptiques, topiques...)
Ou introduction de tramadol ou méthadone par une équipe spécialisée.

Patient déjà traité par opioïdes

- Augmentation de l'opioïde en cours
L'efficacité des interdoses d'opioïde prises par le patient serait un argument en faveur du maintien de la molécule en cours et de l'augmentation de sa dose.
- Si le patient est insuffisamment soulagé ou le traitement opioïde mal toléré, 2 alternatives :
On complète avec traitements non opioïdes spécifiques des douleurs neuropathiques (antiépileptiques, antidépresseurs, applications topiques...)
Ou on change par de la méthadone par une équipe spécialisée (hors AMM)
- Si la douleur répond aux opioïdes, mais qu'il faut augmenter rapidement la dose, l'introduction de la méthadone est à envisager.

V.1 Place des opioïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en oncologie

DOULEURS NEUROPATHIQUES SANS LIEN AVEC L'ÉVOLUTION DU CANCER OU SES TRAITEMENTS

Une douleur neuropathique sans lien avec le cancer nécessite une évaluation clinique et une réflexion autour de la mise en route de traitement(s) à visée antalgique dans le contexte.

Il faut alors suivre les recommandations de la SFETD sur les douleurs neuropathiques (X. MOISSET, 2020).

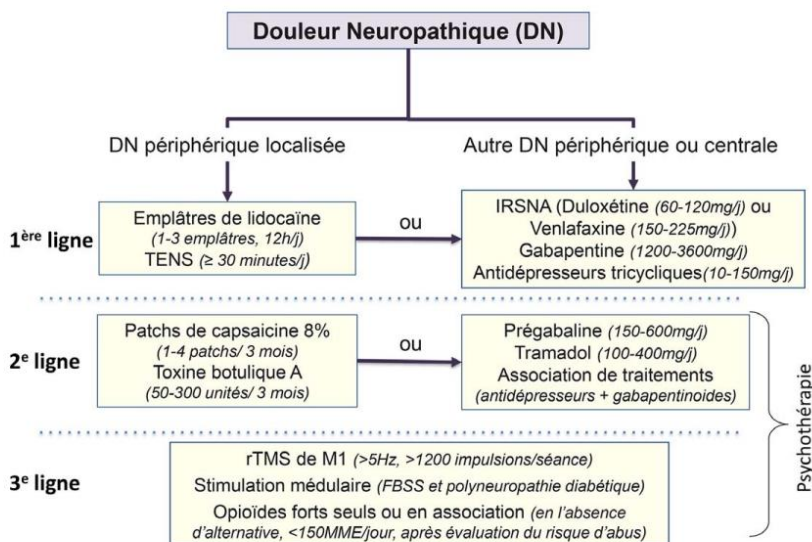


Fig. 1 Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte. TENS : transcutaneous electrical nerve stimulation ; IRSNA : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation

POINTS DE VIGILANCE

- La polymédication est source d'interactions médicamenteuses, ainsi toute modification des doses d'un traitement, ou introduction de nouvelle molécule, doit être évaluées (en particulier patient traité par méthadone). Il est préférable de se référer au thésaurus des interactions de l'ANSM pour détecter les interactions. Les bases de données de Thériaque (<https://www.theriaque.org>) et du Vidal (<https://www.vidal.fr>) peuvent aider à l'analyse des interactions éventuelles.
- Prudence avec les patients âgés et les patients fragiles surtout en cas de polymédication.
- En cas de prise d'opioïdes au long cours la pertinence de ce traitement sera à évaluer surtout lorsque l'indication de la prescription est autre que la douleur nociceptive.
- « Une prise en charge pluridisciplinaire, avec le concours d'un addictologue, est recommandée pour des patients présentant un trouble de l'usage de substances (cf. chapitre 2.2.2.3 pour les modalités du traitement antalgique chez un patient avec TUO), et souhaitable pour ceux ayant des antécédents d'addiction. », HAS 2022)
- Pour les patients substitués par méthadone, présentant des douleurs neuropathiques, une attention particulière sera portée lors de l'introduction de traitements non opioïdes spécifiques des douleurs neuropathiques :
 - interactions médicamenteuses
 - allongement de l'espace QT
 - induction d'un syndrome sérotoninergique.

BIBLIOGRAPHIE

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

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.

Moisset et al. : Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur analg.* 2020, 33 (2): 101-112.

V.2 CONSEQUENCES PSYCHIQUES DES DOULEURS INDUITES PAR LES TRAITEMENTS EN CANCEROLOGIE

La douleur est une sensation qui est repérée comme une menace de l'intégrité organique et en cela, elle est d'emblée une expérience d'angoisse par l'effraction qu'elle provoque. Au cours du temps de rémission, alors que la maladie est en veille, des manifestations de celle-ci et/ou des traitements spécifiques reçus peuvent persister et/ou apparaître notamment à travers des symptômes douloureux.

CONSEQUENCES PSYCHIQUES DE LA DOULEUR

La présence de douleurs séquellaires occupe toute l'attention du sujet capté par le corps réel au risque de conséquences psychiques majeures que nous allons développer :

- Il s'agit d'un signal d'alarme permanent, sur lequel toute l'attention est portée de façon encore plus intense lorsque cela a été à l'origine du diagnostic.
- C'est un rappel constant de la vulnérabilité provoquée par l'annonce d'une maladie létale (perte de l'illusion de l'immortalité). Cette vulnérabilité est renforcée et cristallise l'incertitude en ce qui concerne l'avenir. La projection dans un devenir est rendue plus difficile.
- La difficulté à reconnaître son corps ou à se reconnaître comme sujet du fait des transformations liées aux traitements et au surgissement de douleurs transmet des messages paradoxaux. Le corps est alors vécu comme une étrangeté (sentiment que ce n'est plus son corps) avec une sensation de détachement ou de distanciation, une perte d'identité, voire une dépersonnalisation (altération de la perception de soi-même, sentiment d'être observateur, spectateur externe de sa propre vie). Cela peut renforcer ou faire ressurgir un traumatisme déjà présent au moment du diagnostic ou même antérieur. Ce vécu d'étrangeté altère les capacités de pensée et menace l'équilibre interne du sujet.
- La continuité d'être, est un impératif de permanence de soi qui favorise la stabilité de l'identité. La perte de cette continuité, que peut constituer la maladie et/ou la douleur, confronte à une discontinuité psychique. Cette dernière vient entraver les capacités à se percevoir « le même autrement » et vient altérer la capacité d'inscrire cet événement dans son histoire.
- La peur de la récurrence peut être entretenue par ces douleurs et être elle-même un facteur de modulation de la douleur chronique. Les douleurs séquellaires de la maladie et/ou des traitements peuvent à leur tour susciter une peur de la récurrence. Ce sentiment d'insécurité permanent induit une circularité psychique autour des mêmes pensées. Ceci freine l'élaboration d'un nouveau contexte de vie qui prendrait en compte les séquelles et permettrait l'accès à un autre temps de vie.

- La perception de la douleur active la confrontation aux pertes qu'elle soient physiques, psychiques ou sociales. Ces pertes engagent à un travail de deuil. La douleur pouvant faire signe de l'épreuve traversée, a une fonction identificatoire qui peut entraver, éviter, ménager, temporiser un travail de deuil. Dans ce cas, des résistances à l'amélioration des douleurs peuvent être à l'œuvre.
- Anxiété/Dépression : anxiété, lorsque l'incertitude se pose face au devenir (accentuation de la perception de la douleur) et dépression, lorsque la douleur se chronicise avec perte d'intérêts, isolement, repli sur soi, retrait de l'intérêt pour le monde extérieur. Elles entravent l'engagement dans un travail de deuil.

« La douleur est un vécu dépressif car il s'origine du sentiment de perte de ce l'on pouvait faire avant, de ce que l'on ne pourra plus jamais faire et surtout de la perte de la possibilité d'investir autre chose que la douleur » G. Burloux.

- La perception du temps est rétrécie : la douleur qui surgit dans la suite d'une maladie vient la chroniciser.

Elle « est une pathologie du temps, au sens où elle semble interdire au malade de s'installer dans le temps ou, plus exactement, dans une représentation temporelle fixe et le condamne ainsi à une constante oscillation entre deux logiques bien différentes de la temporalité, celle de l'instant et celle de la durée. Le malade doit répondre à une injonction contradictoire : il lui faut à la fois savoir profiter du présent, des moments de répit que lui laisse la douleur, mais aussi rester constant dans l'effort thérapeutique, c'est-à-dire s'inscrire dans un temps plus long, dans la continuité. » (Marin, 2010).

Cela implique pour le sujet un travail psychique sur la représentation de soi pour faire coexister ces deux temporalités.

- Le sentiment d'abandon par les soignants peut apparaître à la fin des traitements, vécu comme un sentiment de vide. Il est susceptible de faire émerger une plainte ou d'exacerber une douleur venant maintenir une prise en charge institutionnelle contenante. La plainte douloureuse dans la période après cancer peut apparaître plus légitime, moins culpabilisante que l'angoisse (notamment de la récurrence).
- Le sentiment d'isolement apparaît par la difficulté de partager son vécu et d'être compris de l'entourage, pour qui il n'y a plus de raisons de se plaindre puisque les traitements sont terminés. Cela peut entraîner ou majorer un état dépressif.
- Le sentiment d'injustice, de double peine (être guéri d'une maladie létale mais continuer à subir les conséquences de la maladie) avec des ruminations peut avoir un rôle dans la chronicisation des douleurs séquellaires.

FONCTION DE LA PLAINTÉ

L'expression d'une plainte, c'est l'expression d'une souffrance, d'une protestation, d'une demande d'aide, d'un appel à un autre ou encore d'une demande de réparation (porter plainte). Cette plainte a une fonction pour le sujet, elle :

-permet le maintien d'un lien avec la structure soignante maternante et étayante évitant une déstructuration, un sentiment d'abandon. Elle est donc un moyen d'exister aux yeux des autres. Elle peut aussi favoriser la restauration de soi mise à l'épreuve dans la maladie et ses conséquences,

-garantit une relation (au monde médical, à l'entourage) puisqu'elle s'adresse à quelqu'un. C'est un appel à la reconnaissance d'un autre et l'invocation de celui-ci qui peut permettre de restaurer des liens face à l'expérience de l'isolement. C'est une première élaboration symbolique. Elle est essentielle dans l'humanisation. Le renoncement à la plainte est plus inquiétant (repli sur soi, mélancolie, syndrome de glissement, perte du lien à l'autre).

Une plainte répétée peut être une manifestation inconsciente de la difficulté à se confronter aux pertes, empêchant un travail psychique nécessaire pour faire face à soi-même, ce qui peut conduire à un enfermement sur soi.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE DANS L'APRES CANCER : (DE LA SFPO)

- Evaluation régulière de l'état psychologique des patients dans la phase d'après cancer, repose sur des compétences relationnelles des soignants, notamment sur la qualité d'écoute et la prise en compte de la parole du patient.
- Evaluation de l'état émotionnel de façon systématique devant tout symptômes physiques impactant le quotidien (douleur, fatigue). Il est possible de s'aider d'échelles spécifiques (type HADS).
- Questionner la fonction de la plainte du patient pour une meilleure orientation de l'accompagnement.
- Evaluation auprès d'un psychologue ou psychiatre devant :
 - Symptomatologie émotionnelle durable (humeur dépressive, anxiété)
 - Symptômes fonctionnels persistants (fatigue, douleur, autres)
 - Plainte cognitive
 - Difficulté familiale sévère ou difficulté de reprise des rôles sociaux et professionnels
- Être attentif pendant toute la prise en charge à certains facteurs de fragilité :
 - Jeune âge (inférieur à 50 ans)
 - Isolement social, faible soutien
 - Difficultés socio-économiques
 - Comorbidités médicales et/ou psychiatriques
 - Séquelles physiques
 - Détresse émotionnelle au début de la prise en charge et durant les traitements
- Proposition de soins psychiques (prise en charge psychothérapeutique et/ou médicamenteuse) doivent rester accessibles dans le temps de l'après cancer. Dans le cas de la nécessité d'une prise en charge psychologique à long terme, une réorientation vers un réseau permettant une continuité des soins doit être proposée.
- Les soins psychiques sont intégrés dans la prise en charge globale pluridisciplinaire, du patient avec la mise en œuvre possible de l'ensemble des soins de support (APA, sophrologie, soins esthétiques, diététique, méthodes psychocorporelles comme l'hypnose, la relaxation...) dans les soins oncologiques et inversement.

COMMENT ORIENTER VERS DES SOINS PSYCHIQUES ?

- Etablir une relation bienveillante et de confiance
- Inviter le patient à exprimer ce qu'il ressent
- Ecouter en laissant le patient aller au bout de ce qu'il souhaite dire
- Reconnaître et nommer la souffrance
- Légitimer la souffrance et en prendre acte
- Présenter l'intérêt de l'accompagnement psychologique, proposer les différents types d'aide (associations, médecins traitants, psychologues, psychiatres, groupe de patients...)
- Acceptation si refus du patient, mais la discussion peut se poursuivre et changer d'avis reste possible
- Insister sur la nécessité de prise en charge si :
 - La souffrance du patient est trop importante avec des retentissements majeurs sur le sommeil, la qualité de vie, l'état général
 - Expression d'idées suicidaires, trouble dépressif

BIBLIOGRAPHIE

S. Dauchy et al Quelle prise en charge psychologique dans l'après-cancer ? Les recommandations de la Société Française de Psycho-Oncologie SFPO). Psycho-Oncologie 2013 ; 7 : 4-17

Référentiel en Soins Oncologiques de Support Accompagnement psychologique et cancer : comment orienter ? AFSOS et SFPO

V. Barfety-Servignat, Séverine Conradi, Anne Masselin-Dubois Le psychologue en clinique de la douleur. Quelles expertises et quels enjeux éthiques ? Repères pour la pratique clinique

F. Barruel L'incertitude en clinique de la douleur. Douleurs, Evaluation-Diagnostic-Traitement 2016 ;17 : 122-127

G. Burloux Le corps et sa douleur. Paris : Dunod ; 2004

C. Marin La maladie chronique ou le temps douloureux. In Traité de bioéthique 2010, Erè
