

Douleurs chroniques liées au cancer: physiopathologie et classification CIM-11

CYRIL CHAMS^{a,*}, Dr ANA BORDA DE AGUA REIS^{a,*}, Pr CHANTAL BERNA^{b,c} et Dr MARC R. SUTER^c

Rev Med Suisse 2022; 18: 1259-63 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.787.1259

La douleur chronique liée au cancer est l'un des symptômes les plus fréquents chez les patients oncologiques et survivants d'un cancer. L'évolution épidémiologique montre que sa reconnaissance et sa prise en charge représentent des enjeux grandissants. La CIM-11 (Classification internationale des maladies) permet une meilleure analyse de cette problématique en se basant sur les caractéristiques physiopathologiques de la douleur liée au cancer. Cet article propose de rappeler, à la lumière de cette classification, les mécanismes de la douleur associée à un cancer.

Chronic cancer pain: pathophysiology and ICD-11 classification

Chronic cancer pain is one of the most common symptoms affecting oncology patients and cancer survivors. Epidemiological trends show that its recognition and management are increasingly important. The ICD-11 provides a better analysis of this problem based on the pathophysiological characteristics of cancer-related pain. This article proposes to review the mechanisms of cancer-related pain in relation to this classification.

INTRODUCTION

Selon le rapport 2021 sur le cancer en Suisse, l'incidence de cancer augmente et le taux de survie s'améliore, reflétant à la fois une détection plus précoce et une amélioration dans le traitement. Cette incidence croissante témoigne également du vieillissement, la prévalence de cancer étant plus forte dans la population âgée.^{1,2} La gestion antalgique de ces patients représente ainsi un enjeu grandissant. Une prise en charge pertinente nécessite une compréhension claire des processus étiologiques de la douleur liée au cancer.

La Classification internationale des maladies (référence mondiale de classification pathologique éditée par l'OMS) en cours, CIM-10, contient plusieurs codes dédiés aux divers types de cancers. Toutefois, un seul (G89.3) désigne la douleur liée à un processus néoplasique, sans distinction notamment entre douleur aiguë ou chronique, ni selon les types de douleurs. Cela empêche l'acquisition de données épidémiologiques précises et entrave le développement de thérapies spécifiques. Le surcoût des soins lié à la douleur n'est pas visible.³ Dès 2015, l'International Association for the Study of Pain

(IASP) s'est associée à l'OMS pour réaliser une classification de la douleur chronique dans la CIM-11, comprenant une classification des douleurs liées au cancer.⁴

Nous proposons de présenter cette dernière en incluant les aspects de pathophysiologie spécifiques.

Classification CIM-11

La douleur chronique liée au cancer est l'une des sept catégories diagnostiques du chapitre de la douleur chronique.^{5,6} Elle est définie comme une douleur de plus de 3 mois, apparue en relation avec le cancer et elle est subdivisée en 2 catégories principales: la douleur causée par le cancer lui-même et celle causée par son traitement (**figure 1**).^{5,6}

DOULEUR CHRONIQUE CANCÉREUSE

Un tissu tumoral comporte 2 composantes. Il y a d'une part les cellules cancéreuses et d'autre part le stroma, contingent conjonctivovasculaire présent dans tous les types de cancers, de nature non tumorale mais servant de charpente et de tissu nourricier à la tumeur. Le stroma est dérivé de l'hôte et contient plusieurs types de cellules immunitaires, mésenchymateuses et endothéliales. Ces cellules sécrètent de multiples facteurs neurotrophiques qui, libérés dans l'environnement tumoral (ions hydrogènes, TNF α , TGF β , prostaglandines, IL-1 (interleukine-1) et IL-6), sensibilisent et stimulent les fibres sensitives et participent à la genèse de processus nociceptifs périphériques (**figure 2**).⁷ Les douleurs induites par le cancer sont causées par des lésions de tissus avoisinants ainsi que par la libération de médiateurs de l'inflammation.⁸ Ces douleurs peuvent survenir au niveau du site tumoral primaire ou de métastases et se manifester par un caractère tant inflammatoire que neuropathique.

La CIM-11 répartit la douleur chronique cancéreuse en 3 classes (**figure 1**). La première est la douleur viscérale, fréquemment référée (comme la douleur référée à l'épaule d'une métastase hépatique) et mal localisée. Elle regroupe des atteintes organiques du cou, du thorax, de l'abdomen et de la cavité pelvienne. La douleur viscérale issue d'un processus tumoral peut être provoquée par une irritation directe lors de distension ou de compression d'un organe. Elle est également issue de processus d'ischémie ou de nécrose, ainsi que de la libération de médiateurs inflammatoires.

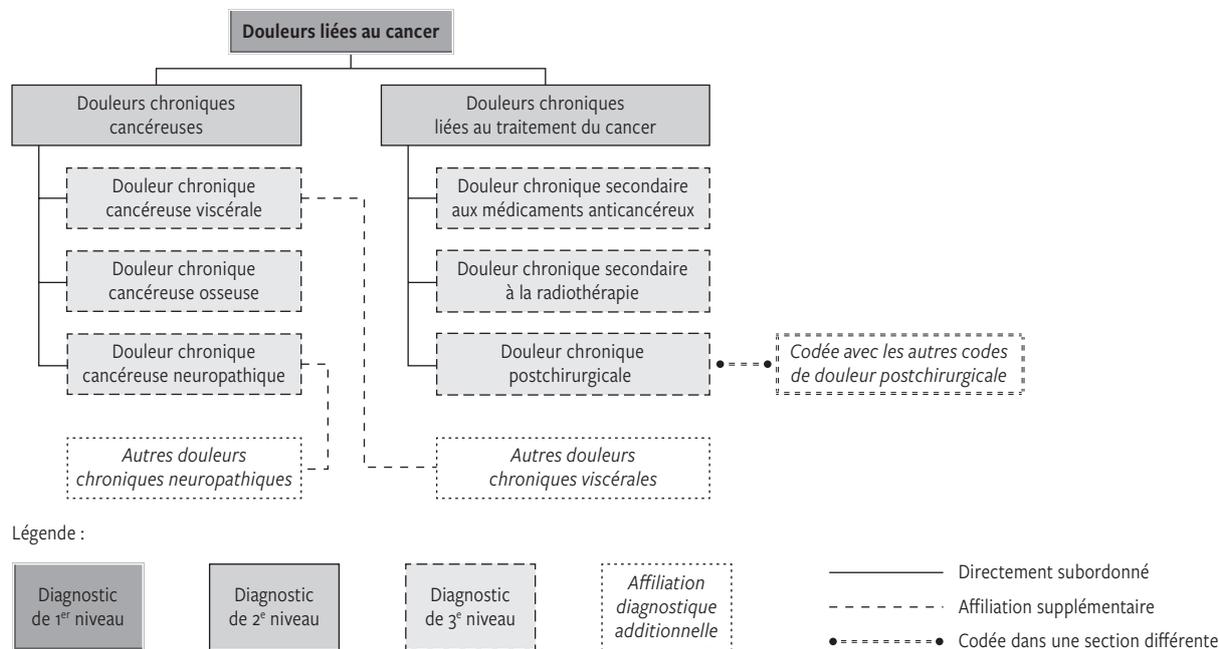
La deuxième est la douleur osseuse. Il peut s'agir de tumeurs osseuses primaires ou plus fréquemment de métastases dont les sites les plus courants sont les vertèbres, le bassin, les os

^aService d'anesthésiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bCentre de médecine intégrative et complémentaire, Service d'anesthésiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^cCentre d'antalgie, Service d'anesthésiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
cyril.chams@chuv.ch | ana.borda@chuv.ch | chantal.berna-renella@chuv.ch
marc.suter@chuv.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

FIG 1 Organisation des diagnostics de la CIM-11 relatifs à la douleur liée au cancer

Les différents niveaux permettent une granularité progressive du diagnostic. Selon le nouveau concept qu'une parentalité multiple est possible dans la CIM-11, une entité peut appartenir à plus d'un groupe de diagnostics. Les douleurs chroniques postchirurgicales sont codées avec toutes les autres douleurs chroniques postchirurgicales en fonction du type de chirurgie dans le chapitre correspondant.³ Attention: les traductions représentent une proposition par les auteurs en l'absence de version officielle de la CIM-11 en français.



(Modifiée selon réf.3).

longs et les côtes.⁹ Ces lésions peuvent provoquer des fractures pathologiques. La manifestation de la douleur osseuse prend habituellement 3 formes: une douleur de fond constante et sourde, des poussées de douleurs spontanées et une exacerbation induite par le mouvement. On observe des lésions du périoste ou des tissus locaux, des modifications de l'innervation ainsi que la libération de médiateurs inflammatoires. La libération de médiateurs comme RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand) provoque un recrutement et une activation des ostéoclastes qui détruisent et remodelent l'os. La libération de NGF (Nerve Growth Factor) des cellules stromales/tumorales provoque la création de microneuromes et la croissance pathologique de fibres nerveuses sensorielles. Ces dernières auront un seuil anormalement bas de stimulation en lien avec la présence de médiateurs proalgiques.¹⁰

La troisième est la douleur neuropathique, due à une lésion tumorale/métastatique du système nerveux périphérique ou central. Les caractéristiques de la douleur, souvent décrite comme une brûlure, un engourdissement ou des picotements peuvent aider à l'identification correcte de l'origine neuropathique. Cela est important car différentes approches thérapeutiques spécifiques sont souvent nécessaires pour obtenir un soulagement.¹¹

VIGNETTE CLINIQUE N° 1: DOULEUR CHRONIQUE CANCÉREUSE OSSEUSE

Un homme de 70 ans atteint d'un cancer de la prostate avec métastases vertébrales ressent des douleurs lombaires. Le

patient a subi une thérapie hormonale suivie d'une radiothérapie, mais la tumeur a progressé et ses lombalgies s'intensifient. La douleur est constante et décrite comme sourde, exacerbée par le mouvement et plus importante durant la nuit. L'intensité de la douleur est évaluée à 9/10 par le patient, handicapante au quotidien. Il rapporte une détresse émotionnelle liée à la douleur à 7/10. Le patient est traité avec de la morphine orale à libération prolongée à raison de 60 mg 2 fois par jour avec une moindre amélioration.

DOULEURS CHRONIQUES LIÉES AU TRAITEMENT DU CANCER

Les douleurs chroniques secondaires au traitement oncologique regroupent les douleurs chroniques liées à la thérapie médicamenteuse systémique ou à la radiothérapie.^{6,12}

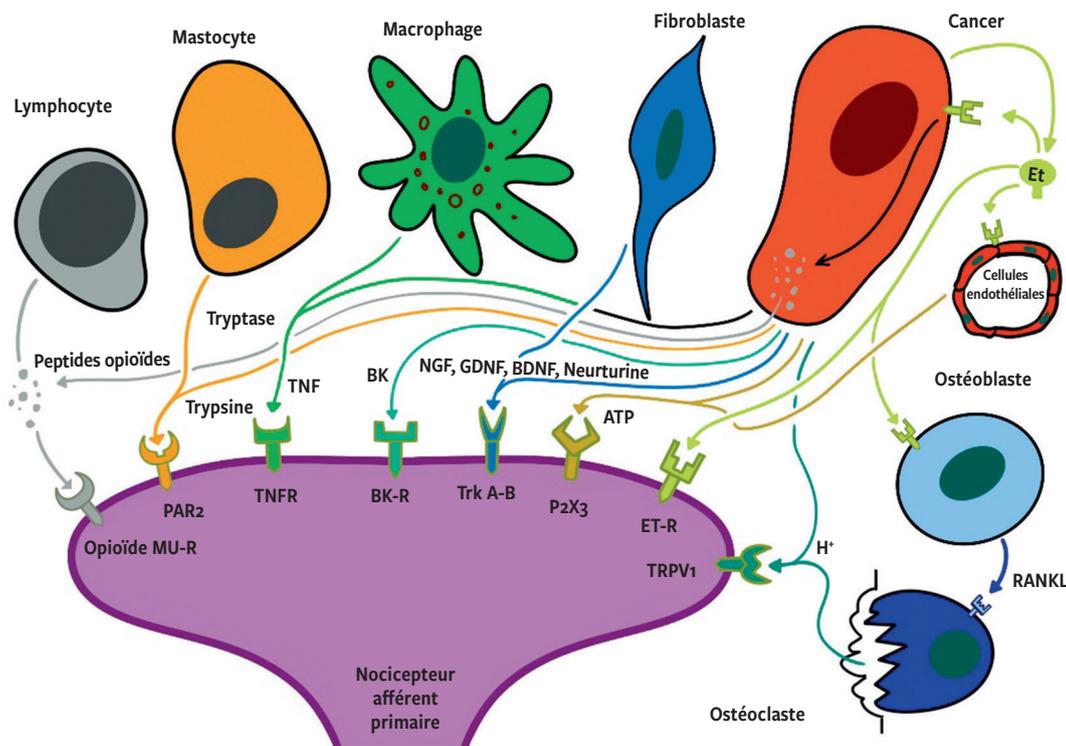
Les douleurs chroniques secondaires aux médicaments anticancéreux peuvent être induites par des chimiothérapies, des traitements hormonaux (par exemple les antiœstrogènes, les antiandrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et ceux de l'hormone lutéinisante), ainsi que les traitements biologiques comme les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de protéine kinase. On peut également inclure par extension des médicaments employés dans le contexte oncologique, les bisphosphonates et les corticoïdes qui peuvent provoquer respectivement des ostéonécroses douloureuses de la mandibule ou des nécroses avasculaires douloureuses de la tête fémorale.³

FIG 2 Un modèle du microenvironnement du cancer

La figure propose aussi des mécanismes possibles qui génèrent la douleur cancéreuse.

L'hypothèse principale qui sous-tend la douleur cancéreuse est que le cancer produit et sécrète des médiateurs qui sensibilisent et/ou activent les neurones afférents primaires au sein du microenvironnement. D'autres cellules constitutives, qui peuvent être recrutées par des agents chimioattractifs ou des médiateurs libérés par le cancer, notamment les lymphocytes, les mastocytes, les macrophages et les fibroblastes, sécrètent également des médiateurs qui modulent la douleur cancéreuse.⁷

ATP: adénosine triphosphate; BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor; BK: Bradykinine; BK-R: Bradykinine Receptor; ET-R: Endothelin Receptors; GDNF: Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor; H+: Protons H+; MU-R: Mu-opioid Receptor; NGF: Nerve Growth Factor; PAR2: Protease-Activated Receptor-2; P2X3: Purinergic 2X3; RANKL: Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand; TNF: Tumor Necrosis Factor; TNFR: Tumor Necrosis Factor Receptors; Trk A-B: tyrosine kinase A et B; TRPV1: Transient Receptor Potential Vanilloid 1.



Les mécanismes physiopathologiques sont multiples, spécifiques à l'action de chaque substance médicamenteuse. Ainsi, par exemple, les inhibiteurs de l'aromatase bloquent la biosynthèse des œstrogènes, de manière réversible ou non, induisent une suppression de l'effet trophique des œstrogènes sur le cartilage et une suppression de l'effet immunomodulateur de l'œstrogène provoquant des douleurs type polyarthralgie.¹³

Polynéuropathie douloureuse induite par la chimiothérapie

La polynéuropathie douloureuse induite par la chimiothérapie est également considérée comme un diagnostic propre de la CIM-11.⁶ Les atteintes des nerfs périphériques représentent la majorité des atteintes neurologiques liées à la toxicité des chimiothérapies. Elles sont dose-dépendantes et résultent d'une toxicité directe de l'axone ou d'une démyélinisation. Les agents chimiothérapeutiques courants responsables d'une neuropathie périphérique sont les taxanes, les médicaments à base de platine, les vinca-alcaloïdes, la thalidomide et les inhibiteurs du protéasome. Cette atteinte touche plus de 1 patient sur 2, 3 mois après le traitement.¹⁴ Les mécanismes physiopathologiques sont multiples (figure 3).

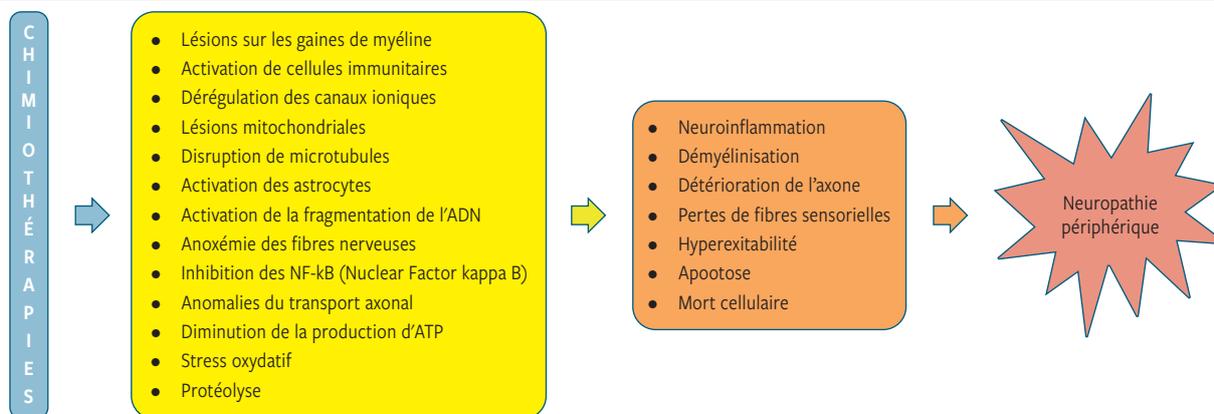
La neurotoxicité induite par les taxanes résulte des mécanismes comme la disruption des microtubules neuronaux, la modification de l'expression et de la fonction des canaux ioniques sodiques et potassiques dépendants du voltage et TRP (Transient Receptor Potential) et les lésions mitochondriales qui contribuent à l'augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène. Tous ces processus modifient l'excitabilité des neurones périphériques. L'activation des cellules immunitaires par les taxanes entraîne la libération et la hausse des cytokines pro-inflammatoires (interleukines et chimiokines), ce qui conduit à la sensibilisation des nocicepteurs et au développement de la neuroinflammation.¹⁵

Pour les vinca-alcaloïdes, on observe une activation des cellules immunitaires avec libération de substances pro-inflammatoires, une inhibition de la polymérisation dans les microtubules avec anomalies du transport axonal et une atteinte des neurones des ganglions spinaux provoquant des lésions sur les gaines de myéline et des anomalies des canaux sodiques et potassiques.¹⁵

L'utilisation de platines provoque une activation des cellules immunitaires périphériques qui libèrent des facteurs pro-inflammatoires. Ces facteurs entraînent l'hyperexcitabilité des neurones périphériques suite à des lésions mitochondriales,

FIG 3 Mécanismes physiopathologiques de la neuropathie périphérique liés à la chimiothérapie¹⁵

ATP: adénosine triphosphate.



une sensibilisation des récepteurs TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloïde), TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1), NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) ainsi que par une modification de l'activité des canaux sodiques, potassiques et calciques. Les inhibiteurs du protéasome présentent comme mécanismes neuropathiques une attraction et une activation des lymphocytes T et des monocytes avec une libération de substances pro-inflammatoires, des lésions mitochondriales et une sensibilisation des récepteurs TRPV1, TRPA1, NMDA. Une augmentation du métabolisme des sphingolipides dans les astrocytes augmente le relargage de glutamate au niveau présynaptique.¹⁵

La thalidomide est un immunomodulateur agissant comme antiangiogénique. Les mécanismes neuropathiques comprennent une baisse d'expression du TNF α , une ischémie et une hypoxie des cellules neuronales avec rupture de l'ADN et dégénérescence axonale par le métabolite dihydroxythalidomide.¹⁵

Radiothérapie

La radiothérapie est utilisée pour traiter la maladie cancéreuse ainsi que la douleur mais peut elle-même engendrer des douleurs chroniques qui sont cependant plutôt rares.³ Elles peuvent apparaître durant le traitement ou quelques mois, voire plusieurs années, après la fin de celui-ci. Les effets potentiellement dommageables dépendent non seulement de la dose et du volume de tissu affecté, mais également de la susceptibilité des tissus au rayonnement, ainsi qu'à un traitement combiné avec de la chirurgie ou de la chimiothérapie.³ La radiothérapie peut ainsi causer, entre autres, une mucosite, une ostéonécrose, une myélopathie ou une neuropathie.

Polyneuropathie douloureuse induite par radiothérapie

À noter que la CIM-11 propose un codage séparé pour la polyneuropathie douloureuse induite par radiothérapie.⁶ Ce type de douleur, due à des lésions locales retardées radio-induites, apparaît souvent progressivement après plusieurs années et de manière irréversible. Il s'agit d'une fibrose et d'une inflammation chronique du tissu conjonctif avoisinant les tissus nerveux, d'une ischémie suite aux lésions micro-

vasculaires et d'une démyélinisation.¹⁶ La neuropathie radio-induite du plexus brachial ou celle du plexus lombosacré en sont des exemples.

Douleurs chroniques secondaires à d'autres traitements

Dans la catégorie des douleurs chroniques secondaires à d'autres traitements, on regroupe celles qui ne correspondent à aucune des catégories précédentes. Si l'étiologie est inconnue, ou si elle en combine plusieurs, le diagnostic de « douleur chronique après le traitement du cancer » s'applique, au vu de l'impossibilité d'isoler une seule atteinte.⁶

VIGNETTE CLINIQUE N° 2: POLYNEUROPATHIE CHRONIQUE DOULOUREUSE INDUITE PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

Une femme de 56 ans, atteinte d'un cancer de l'ovaire, se plaint de douleurs aux pieds et aux mains en aggravation, 1 mois après une chimiothérapie à base de taxanes. La douleur est constante et décrite comme une sensation d'engourdissement, de picotement et de brûlures aux mains et aux pieds, bilatéralement. L'intensité de la douleur est évaluée à 4/10 par la patiente, avec un léger impact fonctionnel dans ses activités habituelles. Elle peine cependant à boutonner ses chemisiers et à reprendre son travail de couturière. Elle rapporte une détresse émotionnelle liée à la douleur et à l'impact fonctionnel de sa problématique de 5/10. Elle a été traitée avec de la prégabaline 75 mg, 2 fois par jour mais sans bénéfice.

DOULEURS CHRONIQUES CAUSÉES PAR LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER

La chirurgie représente l'une des options thérapeutiques pour le traitement du cancer. La douleur qui s'y réfère est codée avec les douleurs chroniques secondaires à la chirurgie. Elle est définie par une douleur qui se développe ou augmente en intensité après une chirurgie et persiste après le processus de guérison, c'est-à-dire au-delà de 3 mois. Elle dépendra ainsi du type de chirurgie et du site opératoire.¹⁷

PERSPECTIVES D'APPLICATION

La classification des douleurs chroniques selon la CIM-11 s'effectue selon leur étiologie. Les codes sont à considérer comme des codiagnosics des conditions oncologiques permettant la mise en évidence et la justification de soins médicaux spécifiques. Il est possible que la prise en charge des douleurs liées au cancer dépasse celle oncologique initiale et, non résolue, cette situation de douleur chronique peut devenir le code principal pour les patients et la suite de leur prise en charge.

À côté du code diagnostique, on peut de manière optionnelle ajouter un code d'extension spécifiant la temporalité (continu, épisodique récurrent ou continu avec exacerbations ponctuelles) et la sévérité. La sévérité est une mesure prenant en compte l'intensité de la douleur, la souffrance induite et l'interférence dans les activités. Elle permet de mieux appréhender l'impact global du diagnostic pour chaque patient.

CONCLUSION

L'évolution démographique force à penser que la prise en charge antalgique des patients souffrant de maladie oncologique représente un enjeu grandissant pour le médecin de

premier recours. L'évolution des systèmes de classification comme celui de la CIM-11 nous permettra d'améliorer l'identification, le suivi épidémiologique, la recherche et, au centre de tout cela, la qualité de la prise en charge des patients souffrant de douleurs chroniques liées au cancer.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La douleur chronique liée au cancer est définie comme une douleur de plus de 3 mois, apparue en relation avec le cancer ou son traitement
- La reconnaissance des différentes étiologies et des mécanismes physiopathologiques est essentielle pour améliorer la prise en charge individuelle
- L'utilisation de la classification selon la CIM-11 permettra une meilleure documentation de cette maladie et par conséquent des progrès dans le traitement et la recherche
- La prise en charge des douleurs chroniques représente des enjeux considérables, elle nécessite souvent un suivi spécialisé par des analgistes et/ou des palliatologues

1 Office fédéral de la statistique. Le cancer en Suisse, rapport 2021. Neuchâtel;2021. Disponible sur: www.bfs.admin.ch/bfsstatic/dam/assets/19305697/master
 2 Van Den Beuken-Van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51:1070–90.e9.
 3 **Bennett MI, Kaasab S, Barke A, et al. The IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11: Chronic Cancer-Related Pain. *Pain* 2019;160:38–44.
 4 **Treede RD, Rief W, Barke A, et al. A Classification of Chronic Pain for ICD-11. *Pain* 2015;156:1003–7.
 5 **Treede RD, Rief W, Barke A, et al.

Chronic Pain as a Symptom or a Disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019;160:19–27.
 6 *Organisation mondiale de la Santé. CIM-11: Classification internationale des maladies onzième révision [version 02.2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/fr>
 7 Schmidt BL. The Neurobiology of Cancer Pain. *Neuroscientist* 2014; 20:546–62.
 8 Shaiova L. Difficult Pain Syndromes: Bone Pain, Visceral Pain, and Neuropathic Pain. *Cancer J* 2006;12:330–40.
 9 Kane C, Hoskin P, Bennett MI. Cancer-Induced Bone Pain (Clinical Review). *BMJ* 2015;350:27–30.
 10 Falk S, Dickenson AH. Pain and

Nociception: Mechanisms of Cancer-Induced Bone Pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1647–54.
 11 Naleschinski D, Baron R, Miaskowski C. Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. *Pain Clin Updates* 2012;20:1–6.
 12 Paice JA. Chronic Treatment-Related Pain in Cancer Survivors. *Pain* 2011;152(Suppl.3):S84–9.
 13 Kwan ML, Roh JM, Laurent CA, et al. Patterns and Reasons for Switching Classes of Hormonal Therapy Among Women with Early-Stage Breast Cancer. *Cancer Causes Control* 2017;28:557–62.
 14 Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, Prevalence, and Predictors of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain* 2014;155:2461–70.
 15 **Zajackowska R, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019;20:1451.
 16 Delanian S, Lefaix JL, Pradat JP. Radiation-Induced Neuropathy in Cancer Survivors. *Radiother Oncol* 2012;105:273–82.
 17 *Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, et al. The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11: Chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 2019;160:45–52.
 * à lire
 ** à lire absolument