

L'entraînement sensorimoteur et l'entraînement par vibration du corps entier peuvent-ils réduire l'incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie ?

Référence

Streckmann F, Elter T, Lehmann HC, et al. Preventive effect of neuromuscular training on chemotherapy-induced neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2024;184:1046-53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.2354

Analyse de

Ryan Tock, MSc
Infirmières.
Absence de conflits
d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les adultes recevant de l'oxaliplatine ou des alcaloïdes de la pervenche, un programme d'entraînement neuromusculaire supervisé deux fois par semaine, comparé aux soins oncologiques habituels, réduit-il l'incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie ?

Contexte

« Bien que de nombreuses personnes atteintes de cancer se rétablissent généralement bien après le diagnostic et les traitements, un nombre significatif continue à souffrir de problèmes physiques, émotionnels et sociaux persistants. Ces effets à long terme, qu'ils soient liés directement au cancer ou à son traitement, peuvent entraîner des limitations fonctionnelles qui impactent la vie » (1-4). La neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN) est aujourd'hui reconnue comme un effet indésirable majeur (5-8), à la fois dose-limitant et délétère pour la qualité de vie (9). Dans cette nouvelle analyse (10), Minerva s'intéresse à une étude traitant d'un entraînement neuromusculaire pour prévenir ou diminuer l'incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie.

Résumé

Population étudiée

- recrutement dans 4 centres : hôpital universitaire de Cologne, hôpital Saint Antonius Eschweiler, cabinet d'oncologie Sachsenring Cologne, cabinet d'oncologie interne et hématologie Cologne
- critères d'inclusion : adultes atteints de cancer (≥ 18 ans), chimiothérapie de première ligne à base d'oxaliplatine ou d'alcaloïdes de la pervenche, aptes mentalement et physiquement à donner un consentement écrit
- critères d'exclusion : neuropathie préexistante d'autre cause, traitements anticancéreux antérieurs, contre-indication aux vibrations du corps entier (métastases osseuses instables, thrombose aiguë jambe, prothèse de hanche), infarctus du myocarde/angor ou maladie cardiaque NYHA III–IV dans les 6 mois
- au total, 158 patients randomisés (55 avec entraînement sensorimoteur, 53 avec vibration corps entier, 50 avec traitement habituel) ; âge moyen de 49,1 ans (étendue 18–82) ; 93 hommes (58,9%) et 65 femmes (41,1%).

Protocole d'étude

Etude clinique randomisée multicentrique à 3 bras parallèles

- programme d'entraînement sensorimoteur (SMT) supervisé (SMT) (n = 55) : exercices d'équilibre sur surfaces instables avec progression individualisée
- entraînement par vibration du corps entier supervisé (*Whole-Body Vibration* ou WBV) (n = 53) : plateforme vibrante oscillante, fréquence et amplitude standardisées, exercices statiques/dynamiques
- comparateur : traitement habituel (TAU) (n = 50) : soins oncologiques standards sans programme structuré d'exercice

- le SMT et le WBV se déroulaient en séances de 15 à 30 minutes, 2 fois par semaine, sous la supervision par du personnel formé et en parallèle à la chimiothérapie.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie à la fin du traitement ; le diagnostic est basé sur :
 - batterie de tests cliniques : sensibilité aux vibrations, réflexes ostéotendineux profonds (Achille, rotulien, biceps), perception de la position du 1er et du 2e orteil, sens du toucher jambes/pieds, force du bas de la jambe (Conseil de Recherche Médicale)
 - présence définie si ≥ 2 des 3 paramètres principaux (réflexes, sensibilité vibratoire, perception de la position) pathologiques
 - confirmation par évaluations supplémentaires : perception du toucher, force musculaire, conduction nerveuse (nerfs tibial et sural) et questionnaire **FACT/GOG-Ntx** (score ≥ 2 = pathologique)
- critères de jugement secondaires :
 - symptômes subjectifs (échelle visuelle analogique : douleur, brûlure, engourdissement)
 - contrôle de l'équilibre (plateforme de force : bipodal yeux ouverts/fermés, unipodal)
 - niveaux d'activité physique (questionnaire d'activité physique de Fribourg, scores MET)
 - qualité de vie : **FACT/GOG-Ntx**, **EORTC QLQ-C30**
 - douleur neuropathique : questionnaire Pain-DETECT
 - paramètres cliniques : réductions de dose de chimiothérapie, interruptions de traitement, hospitalisations, rechute, mortalité
- le critère d'évaluation principal, l'incidence de la CIPN, et tous les critères d'évaluation secondaires qualitatifs ont été évalués par le **test exact de Fisher** dans chaque strate séparément, et par le **test de Mantel-Haenszel** (MH) entre les strates, afin de comparer les 3 sous-groupes ; des analyses en ITT et per protocole ont été réalisées.

Résultats

- les résultats du critère de jugement primaire montrent une incidence statistiquement plus faible de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN) avec l'entraînement sensorimoteur (SMT) et l'entraînement par vibrations (WBV) d'une part, par rapport aux soins habituels (TAU) d'autre part (*voir tableau 1*)

Tableau 1. Incidence de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN) dans les groupes de traitement (SMT, WBV, TAU) avec comparaison entre SMT et WBV d'une part et TAU d'autre part ; selon les analyses en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP).

Analyse	Groupe	Effectif (n)	Incidence CIPN (%)	IC 95%	p-value vs TAU
ITT	TAU	34	70,6%	58,0–83,2	—
ITT	SMT	40	30,0%	17,9–42,1	0,001
ITT	WBV	34	41,2%	27,9–54,5	0,03
PP	TAU	30	73,3%	61,1–85,6	—
PP	SMT	28	28,6%	16,6–40,5	0,002
PP	WBV	24	37,5%	24,4–50,5	0,01

ITT : analyse en intention de traiter ; PP : analyse per protocole.

- les résultats des critères de jugement secondaires montrent :
 1. résultats statistiquement significatifs
 - a. onctions neurosensorielles et motrices
 - sensibilité vibratoire : améliorée dans le groupe SMT (18/55 ; 32,7%) comparé au groupe TAU (25/50 ; 50,0%) ($p = 0,02$, test de Mantel-Haenszel)
 - sens du toucher : absence de déficit dans le groupe SMT (0/55) versus 4/50 (8,0%) dans TAU ($p = 0,04$)
 - force du membre inférieur : déficit observé chez 1/55 (1,8%) dans SMT contre 6/50 (12,0%) dans TAU ($p = 0,04$)
 - b. réduction des doses de chimiothérapie

- moins de réductions de dose dans SMT (12/38 ; 31,6%) comparé à TAU (22/39 ; 56,4%) et WBV (21/39 ; 53,8%) ($p = 0,04$)
- c. mortalité
- taux de mortalité significativement plus faible dans SMT (1/52 ; 1,9%) comparé à TAU (7/41 ; 17,1%) ($p = 0,04$)
- d. symptômes neuropathiques subjectifs
- les auteurs rapportent une amélioration significative pour le groupe SMT versus le groupe contrôle, mais ne rapportent pas de chiffres exacts; dans le groupe SMT, il n'y a pas de symptômes de douleur ou de sensation de brûlure (0,00 ; IC à 95% 0,00-0,00) après chimiothérapie, comparé à avant chimiothérapie
- e. contrôle postural
- amélioration du contrôle de l'équilibre en position bipédale avec yeux ouverts, yeux fermés, et en appui unipodal dans le groupe SMT
 - maintien des bénéfices en position bipédale yeux fermés jusqu'à 3 mois après la fin du traitement dans les deux groupes d'intervention
2. résultats non statistiquement significatifs pour les critères qualité de vie, niveau d'activité physique, questionnaire FACT/GOG-Ntx, durée d'hospitalisation (inpatient/outpatient days) et récurrence
3. sécurité : 7 événements indésirables (dont 1 grave) ont été rapportés, sans lien établi avec les interventions.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que "conformément à notre hypothèse formulée a priori, cet essai clinique randomisé fournit une première preuve que des entraînements spécifiques, stimulant le système neuromusculaire (entraînement sensorimoteur et entraînement par vibration du corps entier), réduisent l'apparition de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie de 50% à 70%".

Financement de l'étude

L'étude a été financée par la Deutsche Krebshilfe (Ligue allemande contre le cancer) ; le financeur n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte, l'analyse ou l'interprétation des données, ni dans la rédaction ou la décision de soumettre le manuscrit.

Conflits d'intérêts des auteurs

Deux auteurs ont reçu des honoraires comme conférencier de la part de BMS (Bristol Myers Squibb), et AbbVie/Allergan en dehors du cadre de cette étude.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cet essai clinique randomisé multicentrique a été conduit dans quatre centres allemands, ce qui réduit le risque de biais lié à un centre unique pouvant compromettre l'extrapolabilité. Le calcul de la puissance est bien détaillé. La randomisation a été réalisée de manière claire et les évaluateurs étaient maintenus à l'aveugle de l'affectation des participants pour toutes les mesures cliniques et électrophysiologiques, limitant ainsi le biais d'évaluation. L'étude a utilisé des outils de mesure validés, tels que des tests cliniques standards, des examens de conduction nerveuse et des questionnaires reconnus (FACT/GOG-Ntx, EORTC QLQ-C30, Pain-DETECT). Le critère de jugement principal était défini de manière précise et objectivé par un ensemble cohérent de mesures cliniques et paracliniques. Les analyses ont été menées à la fois en intention de traiter et per protocole, ce qui renforce la robustesse méthodologique. Certaines limites méthodologiques doivent cependant être soulignées. La taille relativement modeste de l'échantillon élargit les intervalles de confiance et réduit la précision des estimations. L'aveuglement des participants et des intervenants n'était pas possible en raison de la nature de l'intervention, ce qui expose à un biais de performance. La pandémie de covid 19 a perturbé le déroulement de l'étude, entraînant des retards, un taux d'abandon accru et des données manquantes pour plusieurs patients. De plus, certains questionnaires utilisés pour évaluer la qualité de vie et la douleur ne sont pas spécifiques à la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, ce qui pourrait réduire la sensibilité de la mesure. Une adaptation préalable de ces outils, suivie de la vérification de leur

cohérence interne à l'aide du coefficient alpha de Cronbach, aurait permis de renforcer leur validité dans ce contexte et d'obtenir une analyse plus précise.

Évaluation des résultats

Les résultats de cette RCT montrent que la thérapie par vibration peut réduire la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (CIPN), ainsi que maintenir et améliorer les résultats subjectifs et objectifs, tels que la sensibilité aux vibrations, le sens du toucher, la force des membres inférieurs, la douleur, la sensation de brûlure et le contrôle de l'équilibre. De plus, les patients ont nécessité moins de réductions de dose et ont présenté une mortalité moindre et un niveau d'activité physique plus élevé. Cependant, l'absence de groupe placebo ou intervention simulée limite la capacité à attribuer les effets uniquement à l'intervention. Le taux d'abandon est de 22% dans le groupe intervention versus 32% dans le groupe soins habituels, ce qui ne remet pas en question l'adhésion des patients à ce type de prise en charge. Les choix des auteurs de limiter les traitements étudiés à l'oxaliplatine et aux alcaloïdes de la pervenche est cohérents : ils figurent parmi les substances les plus fréquemment utilisées dans le traitement du cancer, avec une incidence élevée de CIPN (70%-90%) (7). Il convient toutefois de noter que l'étude n'a pas intégré l'âge des participants comme variable d'ajustement ou de stratification. Or, plusieurs travaux ont montré que l'âge avancé est associé à un risque accru de neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (11-14), tant pour son incidence que pour sa persistance. Une taille d'échantillon plus importante aurait permis de réaliser des analyses par sous-groupes d'âge et d'examiner si ce facteur influençait l'effet observé des interventions.

Que disent les guides de pratique clinique ?

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommande, dans ses directives de 2020, qu'aucun agent pharmacologique ne soit utilisé pour prévenir la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, et contre indique notamment l'acétyl L carnitine. Chez les patients présentant une neuropathie périphérique douloureuse, la duloxétine demeure le seul traitement pharmacologique recommandé, bien que son efficacité soit limitée, avec un bénéfice modeste et la possibilité d'effets indésirables. L'activité physique ou l'exercice ne sont pas, à ce jour, officiellement recommandés comme stratégie préventive ou curative, en raison de la faible qualité des preuves actuellement disponibles (15).

Conclusion de Minerva

Cette étude clinique randomisée multicentrique fournit une première preuve que des entraînements spécifiques, stimulant le système neuromusculaire (entraînement sensorimoteur et entraînement par vibration du corps entier), réduisent l'apparition de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie de 50% à 70%. Cette étude, de bonne qualité méthodologique, présente des résultats prometteurs qui soutiennent l'intérêt de mener des recherches complémentaires, idéalement avec des échantillons plus importants, afin de confirmer l'hypothèse formulée et de l'affiner, notamment par des analyses stratifiées selon l'âge des patients.

Références voir site web