

L'amitriptyline au secours des effets neurotoxiques de la chimiothérapie



louis.roy7@sympatico.ca

SOINS PALLIATIFS

Article de référence

Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E.

Amitriptyline in the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Symptoms.

J Pain Symptom Management, janvier 2008; 35: 35-39.

Référence

Hammack JE & coll. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Pain*, 2002; 98: 195-203.

RÉSUMÉ

Objectif

Comparer l'efficacité de l'amitriptyline avec celle du placebo pour soulager les symptômes associés à la neuropathie secondaire à la chimiothérapie.

Conception

Essai clinique randomisé à double insu avec groupe témoin placebo.

Contexte

L'étude a été réalisée de janvier 2002 à août 2004, au département d'oncologie du Helsinki University Central Hospital, en Finlande.

Participants

Quarante-quatre patients âgés de 20 à 65 ans ont été recrutés parmi ceux qui recevaient une chimiothérapie potentiellement neurotoxique (alcaloïdes de la vinca, cisplatine et ses dérivés, taxanes) et qui présentaient des symptômes neuropathiques secondaires à la chimiothérapie, tels que des engourdissements, des picotements ou une douleur d'intensité modérée ou plus ($\geq 3/10$ sur l'échelle numérique). De plus, les critères de sélection incluaient une survie attendue d'au moins trois mois et la poursuite pendant au moins deux mois de la chimiothérapie en cause. Les critères d'exclusion incluaient la présence d'une pathologie confondante en matière de symptômes neuropathiques (diabète, trouble thyroïdien, déficience en vitamine B12, abus d'alcool); la prise d'une médication pour le traitement de symptômes neuropathiques ou inhibant la recapture de la norépinéphrine; et les patients présentant une contre-indication à la prise de l'amitriptyline.

Interventions (si essai clinique)

Dans le groupe expérimental, les patients recevaient l'amitriptyline avec une dose de départ de 10 mg par jour et une augmentation hebdomadaire par paliers de 10 mg, jusqu'à la dose maximale prévue de 50 mg par jour. Advenant la survenue d'effets secondaires intolérables, le dosage était réduit de 10 ou 25 mg par jour selon la dose atteinte. La durée totale de l'essai était de huit semaines.

Principales mesures de résultats

Le critère principal d'évaluation était le soulagement global des symptômes neuropathiques (engourdissement, picotement, douleur). Toutefois, d'autres critères d'évaluation ont été inclus: 1) gravité des autres symptômes neuropathiques; 2) symptômes de dépression et d'anxiété; 3) sommeil; et 4) qualité de vie. La mesure des résultats a été effectuée à trois moments: 1) à l'inclusion dans l'étude, à quatre semaines et à huit semaines. Les patients remplissaient: 1) un journal deux fois par semaine pour noter l'intensité des symptômes à l'étude; 2) le *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* pour mesurer la gravité des atteintes neuropathiques sensorielles et motrices; 3) le *Neuropathic Pain Symptom Inventory*; 4) à la dernière visite, une échelle verbale en cinq points sur l'amélioration globale des symptômes (du soulagement complet à l'augmentation des symptômes); et 5) trois questionnaires portant sur la qualité de vie, l'anxiété et la dépression.

Résultats

Parmi les 44 patients randomisés, 42 ont commencé l'étude et 33 l'ont terminée (17 avec amitriptyline). Quinze parmi les 17 patients recevant la molécule à l'essai ont reçu la dose maximale de 50 mg par jour. Les auteurs ont constaté un soulagement global des symptômes neuropathiques (engourdissement, picotement, douleur) chez huit patients du groupe expérimental (47 %) et chez cinq patients du groupe placebo (31 %). Cette différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative. À la suite d'analyses supplémentaires, une différence significative ($p=0,038$) dans le questionnaire portant sur la qualité de vie a été observée après quatre semaines chez les participants recevant l'amitriptyline lorsqu'on les comparait aux patients du groupe placebo. Cependant, en fin d'étude (huit semaines), l'effet de l'amitriptyline sur la qualité de vie ne semblait pas se maintenir.

Conclusion

Comparativement au placebo, l'amitriptyline ne présente pas une efficacité supérieure pour soulager les symptômes associés à la neuropathie secondaire à la chimiothérapie (douleur, engourdissement, picotement).

COMMENTAIRE

Pertinence de l'étude

Dans le contexte actuel de l'augmentation du nombre de cancers et de l'augmentation de la survie à la suite du traitement de cette maladie, il devient primordial d'assurer à la personne traitée la meilleure qualité de vie possible à la suite des traitements reçus. Le défi devient d'autant plus grand lorsqu'il s'agit de traiter ou de maîtriser des symptômes interférant quotidiennement avec les activités courantes. La douleur et les symptômes neuropathiques chez les patients recevant la chimiothérapie perturbent leur qualité de vie et demeurent un défi pour les cliniciens. L'amitriptyline pourrait-elle être utilisée pour soulager les symptômes neuropathiques (engourdissement, picotement, douleur) associés à la chimiothérapie?

Importance des résultats

La proportion de sujets soulagés par l'amitriptyline est de 16 % (nombre de patients à traiter=6). Toutefois, ce résultat pourrait être le fruit du hasard. De plus, bien que les auteurs rapportent un résultat statistiquement significatif, soit l'amélioration globale de la qualité de vie à quatre semaines dans le groupe recevant l'amitriptyline, celui-ci ne se maintient pas à huit semaines.

Critique de la méthodologie

Cette étude randomisée montre de la part des investigateurs un certain souci de la qualité des mesures utilisées pour l'évaluation des symptômes présentés par les participants. Ils ont utilisé plusieurs outils validés pour l'évaluation des symptômes, comme le *Neuropathic Pain Symptom Inventory*, le *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, et ont eu recours à un journal devant être rempli par les sujets.

Par contre, l'étude souffre de certaines faiblesses. Le petit nombre de patients recrutés ne permet pas de produire de résultat significatif compte tenu de la différence que les auteurs ont utilisée afin de déterminer leur taille d'échantillon. L'objectif ultime était en effet de démontrer une amélioration de 30 % ou plus dans le groupe traité pour la principale mesure de résultats, avec une erreur alpha de 0,05 et une puissance de 0,80. Le nombre initialement prévu de 120 participants a dû être réduit considérablement malgré un temps de recrutement important (32 mois). Au total, seulement 33 patients ont terminé l'étude, soit à peu près un par mois. Cela correspond assez bien à la difficulté de recrutement que l'on connaît souvent dans les études portant sur la qualité de vie ou l'amélioration de symptômes non directement en rapport avec la survie de la personne.

De plus, la prudence est de mise dans le cas d'études dites « négatives ». En effet, généralement, les auteurs ont tendance à effectuer plusieurs tests statistiques et, ainsi, la probabilité de découvrir « par hasard » un test significatif n'en est qu'augmentée. Dans le cadre de cette étude, les auteurs sont peu loquaces quant à leur stratégie d'analyse statistique et ils ne fournissent aucune information sur: 1) analyses « *intention to treat* »; 2) correction dans l'analyse pour la valeur à l'entrée dans l'étude; et 3) mesures répétées dans le temps (à l'entrée, quatre et huit semaines). Bien que cette section soit celle qui est la plus ardue à évaluer, force est de constater que les auteurs s'en sont tenus au plus strict minimum. Puisque le type d'analyses statistiques est à l'origine des résultats, on peut certes s'interroger sur ceux qu'ont présentés les auteurs. De plus, on peut s'interroger sur les multiples chimiothérapies (trois différentes catégories de molécules) en cause, car celles-ci peuvent être à l'origine de différents mécanismes physiologiques des atteintes neuropathiques en fonction des molécules utilisées. Enfin, les auteurs ne font pas un bon schéma du déroulement de l'étude, surtout si l'on garde à l'esprit qu'il s'agit d'un essai clinique randomisé. Ils présentent un schéma qui englobe tous les participants dans un seul grand groupe, comme s'il s'agissait d'une étude de cohorte. Cela n'aide pas à la compréhension de leur analyse ni au suivi des perdus de vue.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Les symptômes neuropathiques causés par la chimiothérapie neurotoxique demeurent un défi pour les patients et leurs médecins qui, jusqu'à présent, ne disposaient que de peu de données sur l'efficacité des tricycliques dans leur traitement. La présente étude n'apporte malheureusement pas de réponse définitive à la question.



Décision



Bénéfice



Points forts



Points faibles

Tous les textes de
Critique et pratique
sur Internet

<http://machaon.fmed.ulaval.ca/medecine/ctep>



CONTRIBUTION À LA PRISE DE DÉCISION CLINIQUE

Il n'est pas établi que l'amitriptyline ait une efficacité supérieure au placebo pour soulager les symptômes associés à la neuropathie secondaire à la chimiothérapie (engourdissement, picotement, douleur).

Échelle de confort décisionnel

Très inconfortable Inconfortable Ni confortable confortable Très confortable
Ni inconfortable