

Jean-Marc Stéphan

## Asthénie : intérêt de l'acupuncture au cours d'un protocole de chimiothérapie (carboplatine-paclitaxel)

**Résumé :** Les protocoles de chimiothérapie entraînent des effets secondaires difficiles à éviter, apparaissant dès le début du traitement anticancéreux et pouvant persister même des mois après la fin de ce traitement. Ainsi, qu'elle soit en rapport avec la chimiothérapie ou la radiothérapie, l'asthénie liée au cancer est un problème très fréquent. La description d'un cas clinique d'un cancer de l'ovaire suivi pendant quatre mois montre l'intérêt de l'acupuncture associée à la moxibustion et l'électroacupuncture sur la fatigue mais aussi les troubles neuropathiques et gastro-intestinaux en fonction de la différenciation des syndromes (*zheng*). Nous proposons un protocole de traitement acupunctural qui permet d'améliorer l'état du patient tout au long de son traitement chimiothérapique. Ainsi l'acupuncture qui objective dans des essais contrôlés randomisés préliminaires un bénéfice certain, nécessitant néanmoins la confirmation par des essais cliniques de grande puissance, semble efficace dans la fatigue liée au cancer quel que soit son stade et se doit donc d'entrer dans le panel de soins de santé que l'oncologue peut offrir à son malade. **Mots clés :** Acupuncture - cancer ovaire - fatigue liée au cancer - *zheng* - carboplatine - paclitaxel.

**Summary:** The protocols of chemotherapy have side effects difficult to prevent, occurring from the beginning of cancer treatment and may persist even for months after the end of this treatment. Thus, whether it is related to chemotherapy or radiation, cancer-related fatigue is a common problem. The description of a clinical case of an ovarian cancer followed-up for four months shows the value of acupuncture and moxibustion combined with electroacupuncture on fatigue but also neuropathic and gastrointestinal disorders according to differentiation of syndromes (*zheng*). We propose a protocol of acupuncture treatment that improves the patient's condition throughout his chemotherapy. So the acupuncture, which shows objective definite benefits in preliminary randomized controlled trials, appears to be effective in cancer-related fatigue regardless of its stage. However, it requires the confirmation by clinical trials of great statistical power, and therefore must be included in the panel of health care that the oncologist can provide to his patient. **Keywords:** Acupuncture - cancer - ovary - cancer-related fatigue - *zheng* - carboplatine - paclitaxel.

### Introduction

Une patiente de 55 ans présentant un adénocarcinome ovarien à cellules claires de type IIIC souhaite réaliser des séances d'acupuncture dans le but de limiter les effets secondaires d'un protocole de chimiothérapie. La recherche d'amélioration de la qualité de vie est effectivement une constante pour les patients souffrant de cancer comme le relève une étude sociologique réalisée en convention avec l'Institut national du cancer [1]. On relève ainsi que 69,9% des attentes des patients concernent la diminution des effets secondaires des traitements oncologiques, notamment les nausées et vomissements, le stress, la fatigue et les douleurs [2]. Parmi ces effets secondaires, la fatigue est la mieux soulagée (58,1% des cas) selon l'étude de Triadou et al. [3]. Il apparaît alors intéressant d'analyser durant toute la cure de chimiothérapie l'évolution de l'état de santé de la patiente. Par ailleurs à la lumière des données de la

littérature, l'intérêt de cette étude de cas est de déterminer si l'acupuncture peut réellement être une aide bénéfique autant pour le patient que pour l'oncologue.

### Observation

#### *Présentation du cas clinique*

Au décours d'une annexectomie bilatérale réalisée sous coelioscopie pour kyste de l'ovaire gauche chez une femme ménopausée depuis deux ans, l'examen histologique retrouvait, en fait, un adénocarcinome à cellules claires nécessitant une seconde intervention chirurgicale complète en février 2012 avec curage ganglionnaire. Du fait d'une atteinte péritonéale, l'adénocarcinome était classé au stade IIIC. Le CA125 est dosé à 9 U/mL après chirurgie. On objectivait dans les antécédents essentiellement une primo-infection tuberculeuse dans l'enfance, une co-nisation et une rupture du ligament croisé droit traité chirurgicalement en 2007.

En réunion de concertation pluri-disciplinaire, il était décidé d'entreprendre une chimiothérapie adjuvante associant carboplatine® et paclitaxel (taxol®) pour un total de six cures, par cycle de 21 jours.

### *Protocole de traitement acupunctural*

Lors de la première consultation d'acupuncture en mars 2012 qui a lieu quatre jours avant la première cure, Madame R.E présente un état général satisfaisant. Son poids est stable à 58kg pour 165cm. Pas de plainte algique. Elle se dit légèrement fatiguée avec évaluation estimée à 3 sur une échelle visuelle analogique (0 : aucune fatigue et 10 : fatigue maximale). Par contre, elle présente des troubles du sommeil, de l'angoisse. Les pouls sont fins (*xi*) et rapides (*shuo*). La langue est rouge et en particulier la pointe. Un Vide combiné de *yin* des Reins et de *yin* du Cœur est diagnostiqué selon la différenciation des syndromes (*zheng*).

En conséquence, les points puncturés pendant 20 mn sont : MC6 (*neiguan*), CO7 (*shenmen*), CO5 (*tongli*), PO7 (*lieque*), VE23 (*shenshu*) et RM4 (*guanyuan*) en moxibustion à l'armoise, RE3 (*taixi*), RE6 (*zhaohai*), RA6 (*sanyinjiao*), DM20 (*baihui*) et RM17 (*shanzhong*) en électroacupuncture à la fréquence de 100Hz (durée d'impulsion rectangulaire asymétrique de 0,5ms d'un courant pulsé alternatif à moyenne nulle) par l'intermédiaire d'un stimulateur électrique Agistim duo Sédatelec® à une intensité supportable par le patient. Par ailleurs, en raison de la présence du paclitaxel qui entraîne une neurotoxicité fréquente avec les neuropathies périphériques, une partie du traitement préconisé en préventif par Jeannin [4] est utilisé au niveau des mains, à savoir une aiguille au milieu de chaque dernière phalange des mains et des pieds. De même le RM14 (*chengjiang*) est puncturé en prévention de l'inflammation des muqueuses, en particulier pour éviter les aphtes comme l'indique aussi Jeannin [5].

La deuxième séance d'acupuncture est réalisée vingt-quatre heures après la première cure de chimiothérapie. Celle-ci a été bien supportée : pas de vomissements mais quelques nausées malgré l'aprépitant (Emend®) 125mg pris une heure avant la cure et l'ondansétron (zophren®) 8 mg pris le matin même. Pas de fatigue ni d'aphtes non

plus, pas de neuropathies. Cependant, outre l'inappétence et les selles devenues molles, son état psychologique s'est détérioré : anxiété avec idées noires, humeur dépressive avec insomnie et agitation mentale et fatigue plus marquée (4 à l'EVA). La langue a toujours la pointe rouge ; ailleurs elle est plus pâle. Les pouls sont toujours fins (*xi*), mais faibles (*ruo*). Son état correspond encore à un Vide de *yin* de Cœur auquel se surajoute un Vide de *qi* de Rate. Le traitement reprend les points précédents. Sont ajoutés ES36 (*zusanli*) et GI4 (*hegu*) stimulés en électroacupuncture à la fréquence de 2Hz.

La troisième séance d'acupuncture est réalisée en inter-cure de chimiothérapie, soit dix jours avant la deuxième cure de chimiothérapie. Une évaluation de sa fatigue est réalisée en utilisant l'échelle unidimensionnelle BFI (Brief Fatigue Inventory) qui analyse par un questionnaire neuf items (chiffré de 0 à 10 sur une échelle numérique) avec trois questions sur la sévérité de la fatigue et six questions sur le retentissement dans la vie quotidienne dans les 24 heures qui précèdent : activité générale, humeur, capacité de marche, travail, relations avec autrui, joie de vivre. La fatigue est considérée comme modérée pour des chiffres compris entre 4 et 6 ; et sévère si compris entre 7 et 10. Madame R.E évalue sa fatigue à 6,3.

Lors de la quatrième séance qui a lieu 24h après la date de sa deuxième cure de chimiothérapie, la fatigue s'est amendée, puisque chiffrée à 4,5 sur l'échelle BFI. Par contre, la deuxième cure a été reportée d'une semaine en raison de l'apparition d'une neutropénie à 1300/mm<sup>3</sup>. Le traitement de cette quatrième séance est identique à la précédente. La cinquième séance qui a lieu 48h avant la deuxième séance effective de chimiothérapie montre que la fatigue s'est bien stabilisée car évaluée à 3,5 sur l'échelle BFI.

La sixième séance, 24h après la deuxième cure retrouve à nouveau une fatigue très sévère à 8 sur l'échelle BFI. Les polynucléaires neutrophiles sont à 2800/mm<sup>3</sup> mais l'oncologue a prévu une injection de pegfilgrastim (neulasta®) à faire systématiquement 24h après chaque cure de chimiothérapie.

De ce fait, cette sixième séance s'intercale entre cure de chimiothérapie et l'injection de la cytokine (facteur de

croissance de la lignée granulocytaire, G-CSF Granulocyte-Colony Stimulating Factor humain). Madame R.E présente toujours un *zheng* combiné de Vide de *yin* de Cœur et Vide de *qi* de Rate et le traitement acupunctural reste identique aux trois précédentes séances. Cependant, du fait d'un début de paresthésies des doigts, le traitement concernant la neuropathie est intensifié avec ajout de nouveaux points selon le protocole de Jeannin [4].

La septième séance a lieu début mai en inter-cure et la huitième 24h avant la 3<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie. Durant cette période d'inter-cure, la fatigue s'est amendée complètement, car évaluée à 1,5 sur l'échelle BFI. Par contre, cette période est marquée par une diarrhée malgré la prise de loperamide (imodium<sup>®</sup>) et racécadotril (tiorfan<sup>®</sup>) et par des douleurs musculo-squelettiques à type de myalgies et d'arthralgies importantes évaluées à 7 sur l'échelle EVA en rapport aux injections de neulasta<sup>®</sup>. Le poids est à 53kg. L'examen clinique retrouve un Vide de *yang* des Reins avec une langue pâle, un pouls fin (*xi*) et profond (*chen*). Le traitement acupunctural reprend les mêmes points que les séances précédentes sauf RE6 et RM17. Sont ajoutés : FO13 (*zhangmen*) ; GI11 (*quchi*) ; RM6 (*qihai*), RM12 (*zhongwan*) et ES25 (*tianshu*) en moxibustion à l'armoise et TR5 (*waiguan*), IG3 (*houxi*), VE62 (*shenmai*) et VB41 (*zulingqi*), points clés des Merveilleux Vaisseaux [6].

La diarrhée a disparu lors de la neuvième séance, intercalée entre 3<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie et injection de neulasta<sup>®</sup>. Par contre, la fatigue est remontée à 5,2 au BFI, qui s'atténuera lors de dixième séance marquée par un début de reprise de ses activités professionnelles.

Et les séances d'acupuncture vont alterner jusqu'à la dernière cure de chimiothérapie en juillet 2012 sous le rythme d'une séance 48 à 72 heures avant la cure de chimiothérapie, une séance 24h après la cure de chimiothérapie, et une autre séance en inter-cure, vers le dixième jour du cycle. Les différents points sont utilisés en fonction des symptômes, mais aussi selon la différenciation des syndromes *zheng*.

### Résultats

Au terme des six cures de chimiothérapie, Madame R.E avait retrouvé la joie de vivre. L'anxiété et l'humeur dépressive avait disparu. A la dernière séance d'acupuncture,

24h après la dernière cure, la fatigue était évaluée à 4,8 sur l'échelle BFI alors que 72h avant la cure, elle était à 0. La neuropathie périphérique toujours au niveau des doigts n'avait jamais dépassé le stade de paresthésies non invalidantes. Quelques épisodes de diarrhées sont encore survenus, mais jamais autant qu'après la deuxième cure ; quelques aphtes sans caractère de gravité. Par contre l'alopecie était totale. Les arthralgies et myalgies en rapport avec le neulasta<sup>®</sup> qui avaient duré quatre à cinq jours lors de la première injection ne duraient plus que deux à trois jours.

### Discussion

#### *Définitions de la fatigue et modalités épidémiologiques*

L'asthénie liée au cancer est une sensation subjective, pénible et persistante de fatigue physique, émotionnelle et/ou cognitive, un épuisement en rapport avec le cancer ou le traitement du cancer, non proportionnelle à l'activité récente, non améliorée par le repos et qui interfère avec le fonctionnement habituel du malade [7]. La fatigue touche très fréquemment les patients cancéreux bénéficiant d'une chimiothérapie cytotoxique, de radiothérapie, de greffe de moelle osseuse ou de traitements avec des modificateurs de réponse biologique [8]. Elle affecte 70% à 100% des patients cancéreux selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Il faut distinguer la fatigue au cours de la prise en charge thérapeutique et celle qui survient après la fin du traitement.

Une revue de la littérature publiée entre 1989 et 2001 concernant le cancer du sein a objectivé que des taux élevés et fluctuants de prévalence de la fatigue sont trouvés non seulement pendant, mais aussi après l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Les études de la littérature montrent que l'intensité de la fatigue reste stable tout au long des cycles de traitement. Par contre, la fatigue qui suit les deux premiers jours après l'administration de la chimiothérapie semble être la pire [9]. La fatigue persiste aussi bien souvent alors que le traitement anticancéreux est terminé [10] et dans une étude

longitudinale, on objective que 34% des sept-cent-soixante patientes interrogées rapporte une fatigue importante cinq à dix ans après le diagnostic du cancer du sein [11]. L'évaluation de la fatigue doit se faire au cours du temps par des questionnaires spécifiques comme le MFI 20 (multidimensional Fatigue Inventory), le FACIT-F (Functional assessment of chronic illness-Fatigue subscale) ou le BFI (Brief Fatigue Inventory) [12].

### *La prise en charge préconisée habituelle*

La fatigue est un symptôme à la fois multifactoriel et multidimensionnel. Il s'agira tout d'abord de découvrir les causes réversibles facilement identifiables par un bilan biologique, comme une anémie, une infection, des troubles métaboliques, endocriniens, ou par une comorbidité : syndrome dépressif, dénutrition, causes iatrogènes, récurrence du cancer, douleurs chroniques etc.

Sans étiologie précise, il est recommandé en fonction de la prise en charge (durant le traitement par chimiothérapie/ radiothérapie etc., en post-thérapie ou en fin de vie) de favoriser les techniques d'économie d'énergie sans conseiller le repos et la sieste qui sont délétères, favoriser la réhabilitation physique (marche, jogging, natation) avec des exercices physiques modérés et réguliers [13], d'avoir une approche psychologique et/ou enfin d'intervenir par thérapeutiques purement pharmacologiques tels que les psychostimulants : méthylphénidate, modafinil, dexamphétamine, guarana. Cependant, même si ces psychostimulants augmentent la vigilance, le niveau de preuves est insuffisant pour qu'ils soient systématiquement recommandés, sans compter que les effets secondaires sont loin d'être négligeables [7,14].

Durant la phase de traitement anticancéreux, le NCCN [7] avait rapporté des effets positifs de l'acupuncture, mais du fait de la faible population étudiée, recommandait des ECR de plus grande puissance.

### *Prise en charge de la fatigue par acupuncture*

En effet, bien qu'une métaanalyse de la collaboration Cochrane réalisée à partir de cinq études (n=205) montre que le méthylphénidate puisse être efficace dans la fatigue, il a été conseillé de réaliser de plus grands essais [15]. De la même manière, même si quatre essais

d'acupuncture portant sur une population globale de 127 patients objectivent un certain bénéfice, il n'en demeure pas moins que la réalisation d'ECR de plus grande puissance est nécessaire.

### **Fatigue liée à la radiothérapie**

Une étude préliminaire a objectivé que douze séances d'acupuncture réalisées chez des patients (n=16) durant tout leur protocole de radiothérapie ont le potentiel de prévenir la fatigue liée à ce traitement [16].

Mieux, car dans cette étude toujours préliminaire mais en double aveugle et portant sur vingt-sept patients randomisés, il apparaît que le groupe de sujets recevant l'acupuncture ont une meilleure amélioration de la fatigue que dans celui du groupe acupuncture factice [17]. Il s'agit d'une étude pilote de bonne qualité méthodologique avec un score de Jadad à 5 (tableau I) [18]. On observe que l'acupuncture est plus efficace sur la fatigue, que l'acupuncture factice, même si la différence entre les deux n'est pas significative (p=0,37). En fait, les auteurs ont calculé que pour montrer une différence significative entre les deux groupes et objectiver un effet spécifique, il était nécessaire d'augmenter la puissance d'une étude future et d'inclure soixante-quinze patients par groupe. Quoi qu'il en soit les auteurs observaient que l'acupuncture véritable était plus bénéfique pour les patients que l'acupuncture factice.

**Tableau I.** Evaluation d'une qualité méthodologique de l'essai contrôlé randomisé de Balk.

#### **Score de Jadad :**

1. randomisation citée, décrite et appropriée : 2 points
  2. insu-patient prouvé par un questionnaire demandant à la 3<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> semaine de suivi dans quel groupe d'acupuncture le patient se situe : 1 point
  3. insu-évaluateur. L'évaluateur est une infirmière, donc différente du thérapeute, et ignore à quel groupe appartient la patiente dont elle recueille les informations : 1 point
  4. sorties d'essai : analyse en intention de traiter, car 27 patientes en début de traitement et 4 sorties d'essai décrits et incluses dans les calculs statistiques en fin d'essai : 1 point
- Score : 5/5, c'est à dire étude de haute qualité.*

### **Fatigue en post-chimiothérapie**

L'étude ouverte de Vickers et al. [19] a été conduite chez trente-sept sujets, dont trente et un ont bénéficié de l'évaluation complète (six perdus de vue). Il s'agis-

sait de patients ayant eu pour la plupart un cancer du sein (32%), mais aussi un cancer gynécologique (16%), poumon (23%), hématologique (16%) etc.

Ces malades avaient fini leur cure de chimiothérapie depuis plus de deux ans et avait une fatigue persistante évaluée au départ à 6,47 sur l'échelle BFI. Une première cohorte (n=25) avait bénéficié du traitement acupunctural deux fois par semaine pendant quatre semaines et la seconde (n=12), une fois par semaine pendant six semaines. La moyenne d'amélioration du niveau de fatigue a été de 31,1% et aucune différence entre les deux cohortes. Par contre, la réponse était moins bonne à partir de 65 ans. Cette étude de basse qualité méthodologique (Jadad=1) non contrôlée a le mérite de montrer que l'acupuncture peut entraîner une bonne amélioration de la fatigue, et, selon les auteurs, a le mérite d'attirer l'attention sur le fait que des ECR sont nécessaires pour le confirmer.

De ce fait, encouragés par ces résultats, Molassiotis et al. [20] ont réalisé un essai contrôlé randomisé contre placebo de haute qualité méthodologique (Jadad=5) à trois bras : un bras acupuncture (n=15), un autre acupression (n=16) et enfin un bras acupression factice « sham » (n=16) chez des patients cancéreux (lymphomes, cancers mammaires, cancer poumon, gastro-intestinaux etc.) souffrant de fatigue après avoir achevé un mois auparavant leur cycle de chimiothérapie (CHOP, anthracycline, cisplatine etc.). Par l'évaluation de la fatigue selon l'échelle MFI 20, ils confirment les résultats précédents en trouvant une moyenne d'amélioration à la fin du traitement de 36% des niveaux de fatigue dans le groupe acupuncture, 19% dans le groupe acupression et 0,6% dans le groupe placebo, le tout maintenu pendant deux semaines. L'acupuncture est plus efficace de manière statistiquement significative (p=0,01) que l'acupression ou l'acupression factice.

Deux semaines après la fin du traitement acupunctural, une seconde évaluation par MFI 20 a permis de constater que l'amélioration de la fatigue était moins forte qu'à la première évaluation (22% dans le groupe acupuncture, 15% dans le groupe acupression et 7% pour le groupe acupression placebo) et imposait donc

la nécessité de prolonger le traitement pour maintenir l'effet antifatigue de l'acupuncture. Malgré l'efficacité nette de l'acupuncture et dans une moindre mesure celle de l'acupression qui pourra être utilisée chez les personnes pusillanimes, cette étude préliminaire objective la nécessité d'un ECR de grande puissance.

Johnston et al. [21] ont étudié l'utilisation de l'acupuncture dans le cadre de la médecine intégrative, c'est à dire intégration de l'acupuncture à un programme de prise en charge à la fois physique, psychologique et diététique chez des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie pour cancer du sein. Elles souffraient d'une fatigue évaluée à une moyenne de 6,33 points selon l'échelle d'évaluation BFI. Les auteurs les ont randomisées en deux groupes : un groupe acupuncture intégré à la prise en charge habituelle (n=7) et un groupe uniquement de prise en charge habituelle (n=6). L'étude contrôlée randomisée préliminaire, de bonne tenue méthodologique (Jadad=3, car n'étant pas en insu) suit les recommandations CONSORT [22] et STRICTA [23]. On observe que l'intervention acupuncturale est associée à une baisse de 2,38 points (p=0,08) mesurée sur l'échelle BFI par rapport au groupe témoin. Ainsi du fait de la faible puissance de l'étude, les auteurs proposent de réaliser un ECR de plus grande taille pour confirmer l'efficacité de l'acupuncture.

Le tableau II récapitule les caractéristiques de ces études cliniques.

#### *Les principaux effets indésirables du traitement anticancéreux*

Outre l'action sur la fatigue, le traitement acupunctural devra essayer de limiter certains effets secondaires des différentes molécules utilisées durant le cycle de chimiothérapie. En particulier, l'acupuncture agira sur les douleurs musculo-squelettiques, les troubles gastro-intestinaux, les neuropathies périphériques et même la leucopénie comme le suggère la métaanalyse de Lu et al. [24].

#### **Le carboplatine**

Cette molécule présente essentiellement une toxicité rénale (néphropathie avec augmentation de la créati-

**Tableau II.** Caractéristiques des principales études cliniques d'acupuncture utilisée en cas de fatigue.

Auteurs	type d'étude et nombre de patients	Jadad Protocole	Points utilisés	Résultats
Balk (2009)	ECR en double aveugle préliminaire contre placebo à deux bras (n=27)	5 - durant période des six semaines de traitement de radiothérapie - séances de 30mn 2 fois par semaine - recherche du <i>deqi</i> . - évaluation : FACIT-F	- <b>groupe acupuncture</b> : <i>taixi</i> (RE3), <i>sanyinjiao</i> (RA6), <i>hegu</i> (GI4), <i>zusanli</i> (ES36), <i>qihai</i> (RM6). RE3 et ES36 : EA à 1Hz (30 mn) + RM6 est chauffé. - <b>groupe acupuncture factice</b> : idem mais aiguilles placebo de type Park + simulation d'électroacupuncture (EA) (électrodes non reliées) et simulation de chaleur avec une lampe à émission de chaleur.	acupuncture plus efficace sur la fatigue que l'acupuncture factice mais non significatif (p=0,37)
Vickers (2004)	Etude ouverte (n=37)	1 - 2 ans après fin de la cure de chimiothérapie - premier groupe : 2 fois par semaine (20 mn) - protocole modifié dans le deuxième groupe : acupuncture 1 fois par semaine - recherche du <i>deqi</i> - évaluation : BFI	<b>1<sup>er</sup> groupe</b> : <i>diji</i> (RA8), <i>yinlingquan</i> (RA9), <i>zusanli</i> (ES36), <i>guanyuan</i> (RM4), <i>qihai</i> (RM6) et <i>quchi</i> (GI11). <b>2<sup>ème</sup> groupe</b> : <i>taixi</i> (RE3), <i>sanyinjiao</i> (RA6), <i>zusanli</i> (ES36), <i>guanyuan</i> (RM4), <i>qihai</i> (RM6) et <i>shufu</i> (RE27)	- amélioration du niveau de fatigue : 31,1% (IC 95%, 20,6% à 41,5%) - pas de différence significative entre les deux cohortes
Molassiotis (2007)	ECR en double aveugle préliminaire contre placebo à trois bras (n=47)	5 - 1 mois après fin de la cure de chimiothérapie - 6 sessions de 20 mn pendant quinze jours (3 fois par semaine) - recherche du <i>deqi</i> - évaluation : MFI 20	<b>groupe acupuncture</b> : <i>hegu</i> (GI4), <i>zusanli</i> (ES36) et <i>sanyinjiao</i> (RA6) <b>groupe acupression</b> : mêmes points utilisés avec pression d'une minute par le patient lui-même tous les jours pendant quinze jours <b>groupe placebo</b> : utilisation de pression sur des points inactifs dans la fatigue : <i>zhouliao</i> (GI12), <i>xiyangguan</i> (VB33), <i>pucan</i> (VE61)	-amélioration du niveau de fatigue de 36% par acupuncture, 19% par acupression et 0,6% dans le groupe placebo -maintien pendant 2 semaines. -acupuncture plus efficace (p=0,01) que l'acupression ou l'acupression factice.
Johnston (2011)	ECR sans placebo à 2 bras (n=13)	3 - après fin de la cure de chimiothérapie - 8 sessions de 50 mn (1 fois par semaine) - recherche du <i>deqi</i> - évaluation : BFI	<b>groupe acupuncture et prise en charge habituelle</b> : <i>hegu</i> (GI4), <i>zusanli</i> (ES36), <i>sanyinjiao</i> (RA6) et <i>taixi</i> (RE3) + -en cas de symptômes gastro-duodénaux : <i>neiguan</i> (MC6), <i>gongsun</i> (RA4) - en cas de symptômes de la sphère psychologique : <i>lieque</i> (PO7), <i>dazhong</i> (RE4), <i>taichong</i> (FO3), <i>yintang</i> et <i>baihui</i> (VG20) - en cas de troubles du sommeil <i>shenmen</i> (CO7), <i>dazhong</i> (RE4) et <i>shenmai</i> (VE62); - en cas de symptômes douloureux et en fonction du site de la douleur : <i>fengchi</i> (VB20), <i>xiashi</i> (VB43), <i>juliao</i> (VB29), <i>huanbiao</i> (VB30), <i>qixu</i> (VB40), <i>shenmai</i> (VE62), <i>waiguan</i> (TR5) et <i>bouxu</i> (IG3) <b>groupe témoin (prise en charge habituelle seule)</b> : mêmes points utilisés avec pression d'une minute par le patient lui-même tous les jours pendant quinze jours	-acupuncture diminue la fatigue de 2,38 points versus groupe témoin (IC 90% 0,586-5,014 ; p=0,0776)

ninémie, diminution de la clairance de la créatinine, troubles hydroélectrolytiques), hématologique (risque d'anémie, de leucopénie, neutropénie), digestive (nausées, vomissements, diarrhées) et neurologique (neuropathie périphérique avec paresthésies), alopecie et altération de l'état général.

### Le paclitaxel

Avant l'administration du taxol® la prémédication préconisée à base de corticoïdes, d'antihistaminiques et d'antagonistes des récepteurs H2 est administrée systématiquement pour éviter les réactions d'hypersensibilité sévères, parfois fatales. Les autres effets secondaires rencontrés de manière très fréquentes sont : alopecie, neuropathies périphériques sévères (85% de neurotoxicité avec une perfusion de 175mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures), myalgies et arthralgies (60% des patients), myélosuppression (une neutropénie sévère (< 500 /mm<sup>3</sup>) a été observée chez 28 % des patients) et bien sûr les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, inflammation des muqueuses). L'asthénie est rapportée aussi mais non retrouvée de façon fréquente.

### Le pegfilgrastim

Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs osseuses, douleurs musculo-squelettiques (myalgies, arthralgies, douleurs des membres, dorsalgies, cervicalgies), céphalées, nausées.

### Conduite à tenir

L'efficacité de l'acupuncture dans la fatigue immédiate survenant en cours de traitement a été peu étudiée, excepté durant la période de radiothérapie [17] et dans certaines études de cas [5,25-27]. Ainsi, on s'aperçoit que ces différents protocoles de chimiothérapie ou de radiothérapie seront d'autant mieux supportés, d'un point de vue fatigue et qualité de vie, si le suivi par acupuncture se fait durant tout le cycle thérapeutique.

Ce qui a été réalisé dans ce cas clinique.

L'intervention acupuncturale a ainsi été réalisée en règle générale 24 à 48 heures avant la cure de chimiothérapie (séance de 20 mn), puis une autre le lendemain de la perfusion suivie d'une autre en inter-cure (en moyenne au 10<sup>ème</sup> jour pour un cycle de 21 jours de cure). Jean-

nin et al. préconisent une séance par semaine par exemple pendant toute la durée de la radiothérapie [5].

Lors de chaque consultation, le protocole du choix des points concernant la fatigue n'est pas rigide, mais est adapté en fonction de l'évolution ou de l'apparition de symptômes ou des effets secondaires. De ce fait cette souplesse permet également d'améliorer la qualité de vie des patients. Le tableau III récapitule un protocole de traitement à adapter en fonction du cadre clinique *zheng*.

**Tableau III.** Protocole de traitement de la fatigue lié au cancer et adapté aux *zheng* pour un cycle de chimiothérapie de 21 jours.

<b>Traitement commun à réaliser</b> 48 à 72h avant la cure de chimiothérapie, 24h après et au 10 <sup>ème</sup> jour du cycle	MC6, CO7, CO5, PO7, VE23 et RM4 en moxibustion, RE3, RE6, RA6, DM20, RM14, aiguilles des dernières phalanges mains et pieds
Si Vide de <i>yin</i> de Cœur et Vide de <i>qi</i> de Rate	ES36 ( <i>zusunli</i> ) et GI4 ( <i>hegu</i> ) stimulés en électroacupuncture à la fréquence de 2Hz.
Si Vide de <i>yang</i> des Reins	FO13 ( <i>zhangmen</i> ) ; GI11 ( <i>quchi</i> ) ; RM6 ( <i>qibai</i> ), RM12 ( <i>zhongwan</i> ) et ES25 ( <i>tianshu</i> ) en moxibustion à l'armoise et TR5 ( <i>waiguan</i> ), IG3 ( <i>houxi</i> ), VE62 ( <i>shenmai</i> ) et VB41 ( <i>zulingqi</i> ).

### Conclusions

Cette étude de cas montre que l'acupuncture peut apporter un bénéfice certain dans la fatigue persistante liée au traitement anticancéreux. En outre, l'acupuncture a l'avantage d'accompagner le patient tout au long de sa chimiothérapie et peut de ce fait anticiper et même améliorer nombre d'effets secondaires comme les troubles gastro-intestinaux et neurologiques. En ce qui concerne la fatigue, des études contrôlées randomisées de haute qualité méthodologique sont encore nécessaires. Mais il est clair, ainsi que le soulignent les différents auteurs, que ce n'est pas sans poser des problèmes pratiques. Il faudra bien sûr tenir compte de la difficulté de recrutement afin d'atteindre la population suffisante. En effet, Johnston et al. [28] montrent que pour obtenir une puissance statistique suffisante de l'ECR en phase III, il serait nécessaire de randomiser dans deux

bras au moins 101 sujets (52 par bras) si l'on s'attend à un effet important de l'acupuncture, voire 235 (118 par bras) si l'effet est supposé plus modéré. Il faudra aussi faire le choix du placebo, tenir compte de la variabilité des symptômes, du type d'acupuncture (moxibustion, auriculothérapie, électroacupuncture, acupression etc.) qui peuvent entraîner une certaine hétérogénéité des études. Quoi qu'il en soit, il en ressort qu'il y a très peu d'effets secondaires et pas de réelles contre-indications [29], surtout si l'on suit les recommandations émises par la Haute Autorité de Santé [30]. D'autre part, la recherche clinique ne faiblit pas si l'on en croit le méta-registre d'essais cliniques contrôlés (mRCT) qui comptabilise à ce jour cinq études en phase II ou III, et deux études préliminaires [31].

L'acupuncture se doit donc d'entrer dans le panel de soins de santé que l'oncologue peut offrir à son malade.



#### Dr Jean-Marc Stéphan

Co-directeur de la revue « Acupuncture & Moxibustion »

Co-coordonateur du DIU acupuncture obstétricale Lille 2

Chargé d'enseignement à la faculté de médecine Paris Sud XI et Rouen

Médecin acupuncteur attaché au CHG de Denain 59220

Secrétaire Général de l'ASMAF-EFA

✉ jm.stephan@acupuncture-medicale.org

Conflit d'intérêts : aucun

#### Références

1. Triadou P, Martin O, Amsellem Y et al. Les patients souffrant de cancers et la médecine traditionnelle chinoise (1). Qui sont-ils, pourquoi la MTC ? *Acupuncture & Moxibustion*. 2010;9(1):16-21.
2. Triadou P, Martin O, Amsellem Y et al. Les patients souffrant de cancers et la médecine traditionnelle chinoise (3). Expérience des patients de la MTC et définition de la complémentarité. *Acupuncture & Moxibustion*. 2010;9(3):157-162.
3. Triadou P, Martin O, Amsellem Y et al. Les patients souffrant de cancers et la médecine traditionnelle chinoise (4). Résultats de la MTC selon les patients. *Acupuncture & Moxibustion*. 2010;9(4):235-239.
4. Jeannin P. Traitement par acupuncture du syndrome mains-pieds chez les patients sous chimiothérapie. *Acupuncture & Moxibustion*. 2010;9(2):130-132.
5. Jeannin P. Patients cancéreux et acupuncture : synthèse de vingt-trois ans de recherche. *Acupuncture & Moxibustion*. 2006;5(1):38-43.
6. Stéphan JM. «Chevaucher les Merveilleux vaisseaux et pourfendre le Xie ». Etude d'un protocole de traitement acupuncture des algies rhumatologiques en pratique de ville. *Méridiens*. 1990;89:131-156.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology. Cancer-Related Fatigue. Version 1.2012. Available from: URL : <http://www.nccn.org>.
8. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer*. 2004;91(5):822-8.
9. de Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC. Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature. *Cancer Nurs*. 2002;25(4):283-97; quiz 298-9.
10. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1689-96
11. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006;106(4):751-8.
12. Stéphan JM. Intérêt de l'acupuncture dans la fatigue liée au cancer. *Le nouveau Cancérologue*. 2012;6(1):28-32.
13. Dimeo FC. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer*. 2001;92(6 Suppl):1689-93.
14. Référentiels interrégionaux (RIR) en soins oncologiques de support. Fatigue et cancer. 03/12/10. Available from: URL: [http://www.afsos.org/IMG/pdf/fatigue\\_et\\_cancer.pdf](http://www.afsos.org/IMG/pdf/fatigue_et_cancer.pdf).
15. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD006704.
16. Mao JJ, Styles T, Chevillat A, Wolf J, Fernandes S, Farrar JT. Acupuncture for nonpalliative radiation therapy-related fatigue: feasibility study. *J Soc Integr Oncol*. 2009;7(2):52-8.
17. Balk J, Day R, Rosenzweig M, Beriwal S. Pilot, randomized, modified, double-blind, placebo-controlled trial of acupuncture for cancer-related fatigue. *J Soc Integr Oncol*. 2009;7(1):4-11.
18. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
19. Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, Cassileth BR. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1731-5.
20. Molassiotis A, Sult P, Diggins H. The management of cancer-related fatigue after chemotherapy with acupuncture and acupressure: a randomised controlled trial. *Complement Ther Med*. 2007;15(4):228-37.
21. Johnston MF, Hays RD, Subramanian SK, Elashoff RM, Axe EK, Li JJ, Kim I, Vargas RB, Lee J, Yang L, Hui KK. Patient education integrated with acupuncture for relief of cancer-related fatigue randomized controlled feasibility study. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:49.

22. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Jama*. 1996;276(8):637-9.
23. MacPherson H, White A, Cummings M, Jobst KA, Rose K, Niemtow RC. Standards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture: the STRICTA recommendations. *J Altern Complement Med*. 2002;8(1):85-9.
24. Lu W, Hu D, Dean-Clower E, Doherty-Gilman A, Legedza AT, Lee H, Matulonis U, Rosenthal DS. Acupuncture for chemotherapy-induced leukopenia: exploratory meta-analysis of randomized controlled trials. *J Soc Integr Oncol*. 2007;5(1):1-10.
25. Desoutter B. Accompagnement par acupuncture des patients cancéreux en cours de traitement : 2e partie. *Acupuncture & Moxibustion*. 2008;7(2):119-124.
26. Jeannin P, Regard P, Piquemal M, Sautreuil P, Triadou P. Place de l'acupuncture dans le cancer du sein traité en médecine occidentale. *Acupuncture & Moxibustion*. 2008;7(4) :316-321.
27. Hawawini R. Acupuncture et suivi du traitement du cancer du sein. *Acupuncture & Moxibustion*. 2011;10(2):98-104.
28. Johnston MF, Hays RD, Hui KK. Evidence-based effect size estimation: an illustration using the case of acupuncture for cancer-related fatigue. *BMC Complement Altern Med*. 2009;9:1.
29. MacPherson H, Thomas K, Walters S, Fitter M. The York acupuncture safety study: prospective survey of 34 000 treatments by traditional acupuncturists. *BMJ*. 2001;323(7311):486-7.
30. HAS. Hygiène et prévention du risque infectieux en cabinet médical ou paramédical. France; Juin 2007. Available from : URL: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_607182/hygiene-et-prevention-du-risque-infectieux-en-cabinet-medical-ou-paramedical](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_607182/hygiene-et-prevention-du-risque-infectieux-en-cabinet-medical-ou-paramedical).
31. metaRegister of Controlled Trials. [www.controlled-trials.com/mrct/search.html](http://www.controlled-trials.com/mrct/search.html) (2012 july 15), date last accessed).