

UE 28 Mémoire d'initiation à la démarche de recherche

Recherche clinique

Impact d'un programme de rééducation multimodale démarré précocement sur l'apparition de douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie et ses conséquences chez les patientes atteintes d'un cancer du sein : une revue systématique

Sous la direction de Marie-Cécile Niérat (MKDE, PhD)

Sous l'expertise de Christine Pelca Poivre (MKDE, membre du RKS)

Engagement de non-plagiat.

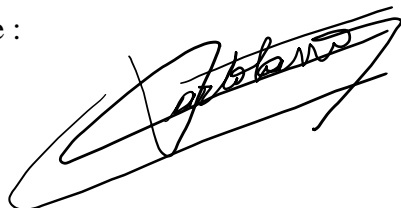
Je soussignée, CARTOLANO Valentine déclare avoir pris connaissance des modalités des contrôles des connaissances (MCC) et notamment du paragraphe spécifique aux fraudes et tentatives de fraude.

Je suis pleinement consciente que la copie d'une partie ou de l'intégralité d'un document publié sur toutes formes de support (ouvrages, articles, écrit d'étudiant, document sur Internet, etc.) sans appel de citation ni référence du document est un plagiat et constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je certifie que toutes les sources que j'ai utilisées pour rédiger ce mémoire sont correctement citées (appels de citation dans le texte et référence complète dans la bibliographie à la fin du mémoire).

Fait le 15/04/2023.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Valentine Cartolano', enclosed within a large, loopy, hand-drawn oval or scribble.

Résumé

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer féminin en fréquence en France. Différents traitements sont proposés aux patientes, pouvant engendrer divers effets secondaires. Environ 30% des patientes atteintes de cancer du sein sont traitées par chimiothérapie et sont à risque de développer une neuropathie périphérique induite par chimiothérapie (CIPN). Cette neuropathie se manifeste par des hypo/hyper esthésies, allodynies, dysesthésies au niveau des mains et des pieds, et impacte le contrôle postural, l'équilibre, la qualité de vie ainsi que le risque de diminution de dose de chimiothérapie. La prévalence de la CIPN est d'environ 70% lors du premier mois post chimiothérapie. Il s'agit d'un traitement présentant une toxicité dose-dépendante : plus les patientes reçoivent de doses de chimiothérapies, plus elles sont susceptibles de développer des effets secondaires importants. Il est recommandé d'adopter une prise en charge multidisciplinaire et précoce avec un programme de rééducation multimodale. On constate, cependant, un manque d'étude sur les effets des programmes physiques sur la prévention de la CIPN.

Objectif : Evaluer l'impact d'un programme de rééducation multimodale démarré précocement sur l'apparition des troubles liés à la CIPN (douleur, équilibre, posture, risque de chute) chez les patientes atteintes du cancer du sein.

Méthode : Ce travail est présenté conformément aux lignes directrices PRISMA. Les recherches ont été effectuées via les bases de données PubMed, PEDro, CINAHL et Embase. Les critères d'éligibilité ont été définis via le système PICOS. La qualité méthodologique et le risque de biais des études ont été évalués par les outils PEDro et Rob2. La qualité méthodologique de ce travail de synthèse a été évaluée via la grille R-AMSTAR.

Résultats : Au total, sept articles ont été inclus dans la synthèse qualitative (quatre essais contrôlés randomisés (ECR) et trois études ancillaires). Aucune des sept études ne présente un risque faible de biais.

Conclusion : Un programme de rééducation multimodale démarré précocement semble améliorer à court terme certains symptômes de CIPN et l'équilibre unipodal, mais pas à long terme. A long terme, le programme de rééducation multimodale améliore la qualité de vie et la RDI (dose intensité relative). Une méta analyse n'a pu être faite en raison de l'hétérogénéité des études.

Mots clés : cancer du sein, neuropathie, chimiothérapie, prévention, exercice.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer among women in France. Different treatments are suggested to patients, which can cause several side effects. About 30% of breast cancer patients are treated with chemotherapy and are at risk of developing Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). This neuropathy manifests as hypo/hyper-aesthesia, allodynia, dysesthesia in the hands and feet, and impacts postural control, balance, quality of life and risk of chemotherapy dose reduction. The prevalence of CIPN is about 70% during the first month of chemotherapy. This is a treatment with a dose-dependent toxicity: the more doses of chemotherapy patients receive, the more they can develop significant side effects. Early multidisciplinary management with a multimodal rehabilitation program is recommended. There is, however, a lack of studies on the effects of physical programs on the prevention of CIPN.

Purpose: To evaluate the impact of an early-started multimodal rehabilitation program on the development of CIPN related disorders (pain, balance, posture, fall risk) for breast cancer patients.

Methodology: This work is presented according to PRISMA guidelines. Searches have been done via PubMed, PEDro, CINAHL, and Embase databases. Eligibility criteria were defined via the PICOS system. The methodological quality and risk of bias of the studies were assessed by the PEDro and Rob2 tools. The methodological quality of this review was assessed via the R-AMSTAR grid.

Results: Seven articles were included in the qualitative synthesis (four randomized controlled trials (RCTs) and three ancillary studies). None of the seven studies had a low risk of bias.

Conclusion: An early-started multimodal rehabilitation program appears to improve some CIPN symptoms and unipodal balance in the short term, but not in the long term. In the long term, the multimodal rehabilitation program improves quality of life and RDI (relative dose intensity). A meta-analysis could not be performed because of the heterogeneity of the studies.

Key words: Breast cancer, neuropathy, chemotherapy, prevention, exercise

Remerciements

C'est avec cette production écrite que s'achèvent mes quatre années passées au sein de l'EFOM. Ce travail a été rendu possible par l'encadrement de ma directrice de mémoire Marie-Cécile Niérat. Elle m'a permis de pousser ma réflexion, d'organiser au mieux ma pensée, de rendre ce travail intelligible. Je la remercie également de sa disponibilité et de sa capacité à corriger rapidement les rendus.

Je remercie également mon experte de mémoire Christine Pelca Poivre qui m'a apporté son expertise sur le sujet du cancer du sein. Elle m'a permis de prendre du recul sur mon travail, et d'y trouver un intérêt supérieur à celui de juste produire un devoir pour l'école. Elle m'a permis de comprendre que mon sujet faisait sens et qu'il pouvait intéresser des kinésithérapeutes.

Je remercie également l'équipe pédagogique de l'école d'avoir accompagné les étudiants dans leur travail de mémoire.

Je remercie mes camarades d'écoles et amis, ainsi que Sham Gunnoo qui ont également contribué à l'avancée de mon mémoire par des discussions, des conseils, ainsi que des aides techniques.

Enfin, je remercie mes parents de m'avoir encouragé dans ces études de kinésithérapie, de m'avoir soutenu pendant mes cinq années d'études (surtout lors de la PACES), et d'avoir facilité mon quotidien durant les périodes les plus dures.

Table des matières :

1	Contexte de ma recherche	1
2	Introduction scientifique	1
2.1	Quelques chiffres	1
2.2	Les différents types de cancer du sein	1
2.3	Le traitement	2
2.4	Le syndrome de neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie	4
2.5	Recommandations	13
3	Perspectives.....	16
4	Méthodologie de recherche.....	18
4.1	Protocole et enregistrement	18
4.2	Critères d'éligibilité	18
4.3	Sources d'information	19
4.4	Stratégie de recherche.....	19
4.5	Sélection des études	20
4.6	Extraction des données	20
4.7	Risque de biais.....	20
4.8	Synthèse des résultats	21
5	Résultats	21
5.1	Sélection des études	21
5.2	Caractéristiques des études sélectionnées.....	23
5.3	Risque de biais relatif aux études	26
5.4	Résultats par critères de jugement	26
6	Discussion	31
6.1	Interprétation des résultats	31
6.2	Risque de biais transversal aux études	35
6.3	Limites	37
6.4	Perspectives cliniques et scientifiques.....	39
7	Conclusion	41
8	Intérêt personnel et mise en perspectives professionnelles.....	42
9	Conflits d'intérêts.....	43
10	Bibliographie.....	44
11	Annexes.....	47

Table des figures :

Figure 1 : coupe d'un canal : différence entre un cancer canalaire in situ et infiltrant.....	1
Figure 2 : traitements proposés aux patientes selon les données de l'Institut National du Cancer	3
Figure 3 : physiologie du contrôle postural.....	10
Figure 4 : Diagramme du flux PRISMA traduction française d'après Gedda, 2014	22
Figure 5 : synthèse des risques de biais par l'outil Rob2.....	35

Tables des tableaux :

Tableau 1 : échelles pour évaluer les troubles liés à la CIPN	13
Tableau 2 : équation de recherche PubMed	20
Tableau 3 : type d'étude.....	23
Tableau 4 : caractéristiques des participants	23
Tableau 5 : caractéristiques de l'intervention	24
Tableau 6 : critères d'évaluation.....	24
Tableau 7: récapitulatif des études sélectionnées (cf. annexe 3 : tableau récapitulatif plus détaillé des études sélectionnées).....	25
Tableau 8 : qualité méthodologique des études (PEDro).....	26
Tableau 9 : résultats sur les douleurs neuropathiques	28
Tableau 10 : résultats sur l'équilibre.....	29
Tableau 11 : résultats sur la qualité de vie	30
Tableau 12 : résultats sur le taux d'achèvement de la chimiothérapie	31
Tableau 13 : items de la grille R-AMSTAR	38

Abréviations

AT : *Aerobic Training* : exercice aérobique

CIPN : *Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy* : neuropathie périphérique induite par chimiothérapie.

DE : *Deferred Exercise* : exercice différé

EORTC QLQ BR23 : *European Organisation For Research And Treatment Of cancer Quality Of Life Questionnaire BReast cancer 23*

EORTC QLQ C30 : *European Organisation For Research And Treatment Of cancer Quality Of Life Questionnaire C30*

EORTC QLQ CIPN 20, 15 : *European Organisation For Research And Treatment Of cancer Quality Of Life Questionnaire Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy 20, 15*

FES I : *Falls Efficacy Scale International*

HI : *High Intensity* : haute intensité

HRR : *Heart Rate Reserve* : réserve de fréquence cardiaque

IE : *Immediate Exercise* : exercice immédiat

LMI : *Low Moderate Intensity* : intensité basse à modérée

MCID : *Minimal Clinically Important Difference* : différence minimale cliniquement importante

MFI 20 : *Multidimensional Fatigue Inventory 20*

MSAS : *Memorial Symptom Assesment Scale*

PFS : *Piper Fatigue scale*

QOL : *Quality Of Life* : qualité de vie

RT : *Resistance Training* : exercice de résistance

RDI : *Relative Dose Intensity* : dose intensité relative

SMT : *Sensory Motor Training* : entraînement sensori moteur

TNSr : *Total Neuropathy Score reduced*

UC : *Usual Care* : soins habituels

AP : Activité Physique

ATCD : antécédents

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

MK : Masseur Kinésithérapeute

RM : résistance maximale

ROT : réflexe ostéotendineux

SNC ou SNP : Système Nerveux central ou Périphérique

1 Contexte de ma recherche

Lors de mon deuxième stage de deuxième année de kinésithérapie, au sein de l'Institut Curie de Saint Cloud, j'ai été sensibilisée à la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. Le rôle des kinésithérapeutes de l'institut était bien précis pour ces patientes-ci : réaliser un bilan de l'épaule trois semaines après leur mastectomie, faire de l'éducation thérapeutique quant aux interdits, favoriser le maintien d'une activité physique, et enfin réaliser un bilan des douleurs neuropathiques. Ce bilan est systématique, et j'ai pu constater que beaucoup de ces patientes se plaignaient de ce type de douleurs dans les trois semaines suivant l'opération.

Malheureusement, lors de ce stage, les kinésithérapeutes ne voyaient les patientes que pour une séance de bilan avant de les rediriger vers des kinésithérapeutes spécialisés dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein. Je n'ai donc pas pu observer ce que l'on pouvait leur proposer en termes de moyens kinésithérapiques pour limiter ces douleurs neuropathiques, ni observer l'évolution de ces douleurs au cours du temps.

N'ayant pu être témoin de rééducation pour ces douleurs et au vu de leur fréquence d'apparition chez les patientes rencontrées lors de mon stage, je me suis mise à effectuer quelques recherches sur les moyens dont disposeraient les MK pour limiter ces douleurs.

Lors de mon stage j'ai pu observer les kinésithérapeutes proposer du TENS, des poses de K Tape pour soulager momentanément ces douleurs, mais qu'en est-il sur le long terme et peut-on éviter ces douleurs neuropathiques en mettant en place des moyens de prévention ? Que peut-on proposer comme traitement aux patientes atteintes de douleurs neuropathiques liées à la chirurgie ou induites par la chimiothérapie ?

2 Introduction scientifique

2.1 Quelques chiffres

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en fréquence selon Santé Publique France : plus de 58.000 cas sont comptabilisés en France en 2018 [1]. Le cancer du sein se situe au premier rang des décès par cancer chez la femme avec un taux de mortalité standardisé à 14 pour 1000 en 2018, en France [1]. Une augmentation de l'incidence entre 1990 et 2018 a été observée avec presque un doublement du nombre de nouveaux cas (de 30.000 à 58.000 cas) [1]. Selon le rapport de Santé Publique France, cette hausse serait liée au vieillissement de la population, à l'augmentation de la consommation d'alcool, à la diminution du nombre d'enfant moyen par femme, à l'augmentation de l'âge moyen de la première grossesse... [1]. Le pronostic de survie de ce cancer est cependant favorable à long terme puisqu'il présente un taux de survie à 5 ans de 87% [1].

Les facteurs de risque de développer un cancer du sein sont l'âge (80% des patientes développant un cancer du sein ont plus de 50 ans) ; le tabac ; l'alcool ; le surpoids ; le manque d'activité physique ; les antécédents de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire ; les prédispositions génétiques et enfin les traitements hormonaux de la ménopause [2].

2.2 Les différents types de cancer du sein

Le cancer du sein compte deux grands types de cancer [2] : l'adénocarcinome *in situ* (qui représente 90% des cancers du sein) et l'adénocarcinome infiltrant. Adénocarcinome signifie qu'il se développe à partir des cellules épithéliales dans la glande mammaire. L'adénocarcinome *in situ* ne présente pas de franchissement de la membrane basale (il se situe dans les lobules et les canaux) tandis que l'adénocarcinome infiltrant peut se propager vers les ganglions, autour des canaux et des lobules. (cf. figure 1)

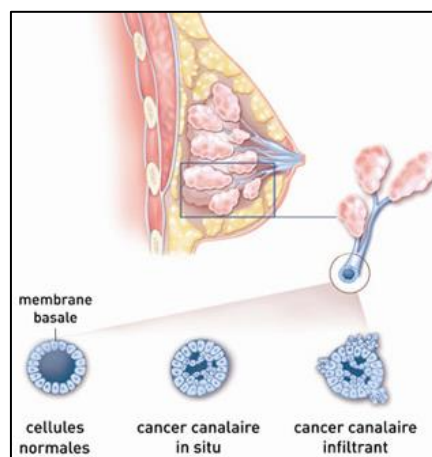


Figure 1 : coupe d'un canal : différence entre un cancer canalaire *in situ* et infiltrant

Il existe des sous types de cancer du sein classifiés en fonction de la mutation à l'origine du développement de la tumeur [2] :

- Il peut être lié à une hyperactivation des récepteurs aux œstrogènes (ER) ou à une hyperactivation des récepteurs à la progestérone (PR). Ces cancers sont dits « ER positifs » ou « PR positifs » [2].
- Il peut être HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) positif. Le récepteur HER2, à la surface des cellules est activé par les facteurs de croissance et se retrouve suractivé dans le cadre du cancer du sein. Il y a une multiplication des signaux de croissance transmis à la cellule qui va elle-même se multiplier de manière anormale [2].
- Il peut être triple négatif : les cellules tumorales n'expriment pas de récepteurs HER2, ni de récepteurs aux hormones (ER et PR). Il est plus fréquent chez la femme jeune [2].
- 5 à 10% des cancers du sein sont d'origine génétique. Dans ce cas, une mutation sur le gène BRCA 1 ou 2 (Breast Cancer) est retrouvée [3].

2.3 Le traitement

Une multitude de traitements existent pour traiter le cancer du sein : la chirurgie (avec la mastectomie partielle ou totale, le curage axillaire, la technique du ganglion sentinelle), la radiothérapie, la chimiothérapie et enfin l'hormonothérapie [4]. Le choix du traitement est fonction du type de cancer, sa localisation, son stade, son grade, des contre-indications aux traitements, de l'état de santé général et, enfin, de l'avis de la patiente.

La chirurgie mammaire est quasiment systématique [4]. Elle peut être conservatrice ou non. La tumorectomie a pour but de retirer la tumeur au niveau du sein, elle est dite conservatrice. La mastectomie consiste en l'ablation totale du sein, elle est non conservatrice.

L'intervention chirurgicale peut être accompagnée de l'exérèse du ganglion sentinelle [4]. La technique du ganglion sentinelle consiste à prélever les premiers ganglions lymphatiques de la chaîne ganglionnaire situés au niveau du creux axillaire pour pouvoir ensuite réaliser une analyse anatomopathologique [4]. Cette analyse permet de déterminer s'il y a une invasion de cellules cancéreuses au niveau des ganglions axillaires et de déterminer un traitement complémentaire pour traiter ces ganglions cancéreux [4]. Cette technique est réalisée chez les patientes présentant une tumeur infiltrante [4]. Le curage axillaire consiste en l'ablation d'une dizaine de ganglions axillaires [4]. Il est proposé chez les patientes présentant un ganglion sentinelle contenant des cellules cancéreuses ou lorsque l'exérèse du ganglion sentinelle n'est pas possible [4]. Le curage axillaire est plus invasif et moins ciblé que la technique du ganglion sentinelle.

L'hormonothérapie est un traitement médicamenteux ou non médicamenteux (ovariectomie ou radiothérapie au niveau des ovaires pour supprimer la production d'œstrogènes de manière définitive) qui est proposé aux patientes présentant un cancer ER positif ou PR positif [4].

Selon les recommandations de la HAS [2], concernant la chimiothérapie, elle n'est prescrite que lorsque le cancer du sein est infiltrant. Elle a pour but d'éliminer les cellules tumorales résiduelles et de prévenir le risque de récurrence. Il est proposé aux patientes une polychimiothérapie comportant des molécules appartenant à la classe des anthracyclines et des taxanes : du FEC 100 (du 5-FU, de l'épirubicine et du cyclophosphamide) ou du FAC (on remplace l'épirubicine par de l'anthracycline) ou du taxanes (taxotère®). Les protocoles de chimiothérapie peuvent varier d'un hôpital à un autre et d'une patiente à une autre, mais sont généralement mis en place entre trois et six semaines après la chirurgie. Les protocoles sont composés de quatre à six cures, espacées d'une à trois semaines. Le protocole peut être adapté en fonction de la tolérance de la patiente au traitement.

Voici un schéma récapitulatif du traitement proposé en fonction du type de cancer du sein [4]. (cf. figure 2)

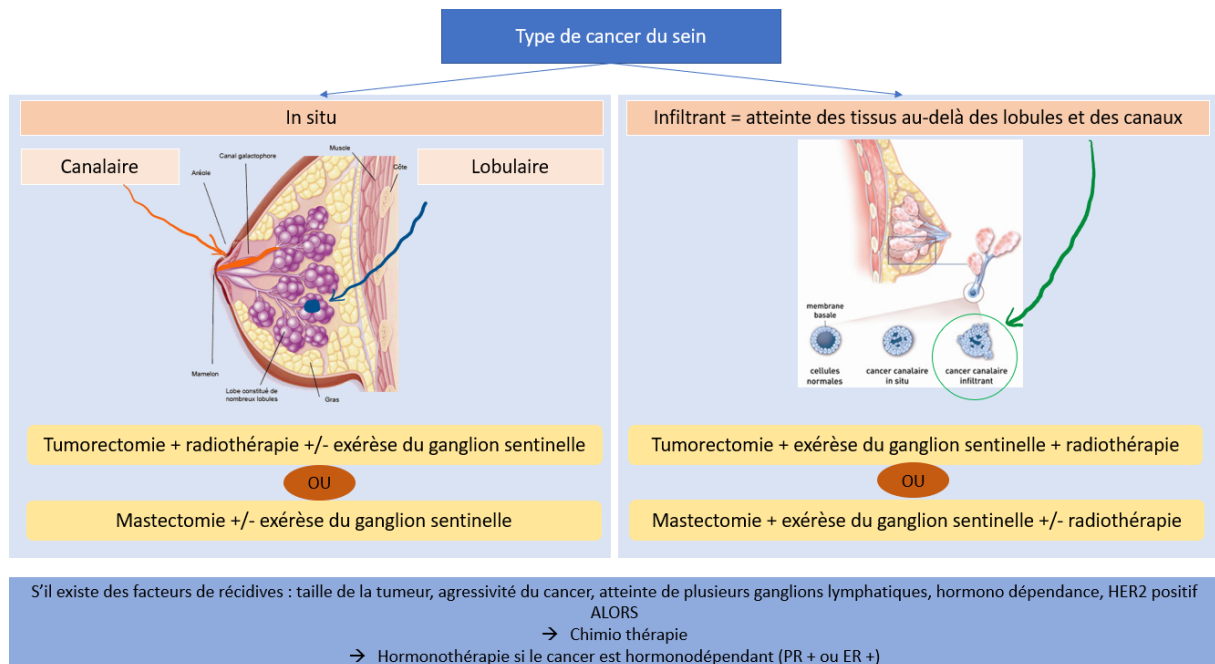


Figure 2 : traitements proposés aux patientes selon les données de l'Institut National du Cancer

2.4 Le syndrome de neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie

2.4.1 Les effets secondaires des traitements : l'apparition des douleurs neuropathiques

Ces traitements peuvent engendrer différentes complications, notamment l'apparition de douleurs neuropathiques à titre de « *fourmillement dans les extrémités et perte de sensibilité des extrémités* » [2]. Selon la synthèse de l'enquête nationale de 2010 sur la prise en charge des douleurs chez les patients atteints de cancer, dans 43% des cas, les patients développent des douleurs neuropathiques [5]. Selon une revue systématique avec méta analyse [6], la prévalence de la douleur pendant le traitement du cancer serait de 55 % et de 39% après le traitement. Selon l'enquête de l'institut national du cancer [7], la chronicisation de la douleur est plus importante chez les patients chez qui des douleurs neuropathiques ont été détectées avec le DN4 (questionnaire Douleur Neuropathique en 4 Questions) . Les femmes atteintes d'un cancer du sein depuis plus de 5 ans déclarent à 71,7% avoir des douleurs chroniques, et 30% d'entre elles ont un DN4 positif [7].

Différents types de traitements sont proposés aux patientes. Ces traitements sont à l'origine d'effets secondaires et notamment à l'origine de l'apparition de douleurs neuropathiques. Lors de la mastectomie, de la tumorectomie ou de la chirurgie axillaire, les patientes peuvent développer un lymphœdème, un syndrome douloureux régional complexe (SDRC), une douleur de sein fantôme, ou encore un syndrome douloureux post mastectomie [8]. Le syndrome douloureux post mastectomie se définit par la présence de sensations de brûlures, décharges électriques, paresthésies, allodynie dans la région axillaire ou dans la face interne du bras [9]. D'après les travaux de F. Clère, ce syndrome serait lié à la lésion du nerf intercostobrachial lors du curage axillaire [10].

La radiothérapie dans de rares cas, peut provoquer une myélopathie post radique (irradiation de la moelle épinière provoquant des paresthésies) [10].

Enfin, certaines chimiothérapies appartenant aux familles des vinca alcaloïdes, des sels de platines et des taxanes [10] sont susceptibles provoquer des douleurs neuropathiques (réversibles en quelques mois). Les douleurs neuropathiques liées à la chimiothérapie sont retrouvées dans la littérature sous le terme de CIPN : Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy.

Pour la suite, ce travail s'intéresse aux douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie.

2.4.2 Les voies de la douleur

Selon l'IASP (International Association for the Study of Pain) [11], la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ».

L'IASP distingue 3 types de douleurs : la douleur neuropathique, la douleur nociceptive et la douleur nociplastique.

- La douleur neuropathique est « une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel ». Le système somatosensoriel concerne toutes les informations sur le corps en lui-même et non sur l'extérieur. La douleur est déclenchée par des lésions du système nerveux périphérique ou central. On parle de douleurs neuropathiques, neurogènes, ou de désafférentation (par exemple un étirement de plexus, une polyneuropathie périphérique, une lésion nerveuse traumatique...).
- La douleur nociceptive est définie par « une douleur résultant d'une lésion réelle ou imminente des tissus non neuronaux et due à l'activation des nocicepteurs ». La douleur nociceptive est caractérisée par excès de stimulation des nocicepteurs. Cette douleur est provoquée par une réaction inflammatoire intense à la suite d'une lésion tissulaire (par exemple une douleur post-opératoire, post-traumatique, ou viscérale).
- Enfin, la douleur nociplastique se définit par « une douleur qui résulte d'une nociception altérée malgré l'absence de preuves claires de lésions tissulaires réelles ou menacées, ou de preuves d'une maladie ou d'une lésion du système somatosensoriel à l'origine de la douleur, provoquant l'activation des nocicepteurs périphériques ». Ces douleurs sont dysfonctionnelles (par exemple : une algodystrophie, une fibromyalgie).

Les douleurs mixtes (nociceptives et neuropathiques) sont les plus répandues [12].

La douleur est véhiculée par un système ascendant [13] qui fait remonter les informations sensorielles depuis de petits récepteurs (mécanorécepteurs, thermorécepteurs et nocicepteurs) localisés au niveau de la peau, des muscles et des articulations, jusqu'au cortex cérébral. Les premiers neurones de la voie de la douleur sont les nocicepteurs. Ils sont composés des fibres C (non myélinisées, envoyant des informations sur la chaleur et la douleur de type brûlure, lente et persistante) et des fibres A δ (peu myélinisées, informations sur la température froide, douleur de type piqûre, localisée, précise, transmise de manière rapide). D'autres fibres existent, les fibres A α envoient des informations sur la proprioception et les fibres A β envoient des informations sur le toucher, la pression et la vibration.

Les nocicepteurs envoient les informations douloureuses, via la racine dorsale, aux

couches I à V de Rexed de la corne postérieure de la moelle épinière. Plusieurs voies vont ensuite être empruntées selon la nature du message douloureux.

La voie spinothalamique ou extra lemniscale [12] (cf. *annexe 1*), située au niveau de la partie externe du cordon antérolatéral, permet d'envoyer les informations thermiques et algésiques. Cette voie est impliquée dans la composante sensori-discriminative de la douleur. Les fibres A δ et C font relais au niveau de la corne dorsale de la moelle avec un neurone qui décusse au niveau de la ligne médiane, et fait relai dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) du thalamus avant de se projeter via un 3^{ème} neurone sur les cortex somatosensoriel primaire (S1) et secondaire (S2, S3). Le cortex S1 reçoit les informations tactiles et proprioceptives et permet de discriminer les différentes propriétés de la douleur. Le cortex S2 reçoit les informations des noyaux thalamiques et du cortex S1 et participe à la reconnaissance de la douleur et au fait de se remémorer les douleurs passées. Seul le cortex S1 est organisé de manière somatotopique, permettant de localiser précisément la douleur. En effet, la voie spinothalamique présente des champs récepteurs précis qui sont responsables de la localisation et de la perception de la qualité physique de la douleur, c'est-à-dire l'intensité de la douleur. Le champ récepteur est une zone sensorielle, qui, lorsqu'il va être stimulé, va modifier l'activité neuronale. La voie spinothalamique conserve une légère somatotopie puisqu'elle permet en partie de discriminer la douleur.

La voie cordonale postérieure ou lemniscale [13] (cf. *annexe 1*) qui est surtout utilisée pour la proprioception (fibres A α , A β) peut être empruntée pour transmettre l'information discriminatoire de la douleur (fibre A δ). Elle passe par le cordon dorsal homolatéral de la moelle, puis par les faisceaux gracile et cunéiforme dans la moelle épinière (premier neurone). Elle poursuit son trajet vers les noyaux gracile et cunéiforme du bulbe rachidien avant de décusser, puis se dirige vers le lemnisque médian et enfin le thalamus (VPL) (deuxième neurone). Un troisième neurone permet de faire relais entre le thalamus et le cortex somatosensoriel primaire.

Deux faisceaux sont impliqués dans la composante motivo-affective de la douleur [12] : le faisceau spinoréticulaire et le faisceau spino-mésencéphalique.

Le faisceau spinoréticulaire peut être emprunté au niveau de la partie médiane du cordon antérolatéral de la moelle. Ce faisceau permet de transmettre les informations nociceptives somatiques et viscérales vers le thalamus médian. Il ne présente pas d'organisation

somatotopique. L'information est ensuite transmise au niveau de l'insula (mise en alerte) et du cortex frontal et préfrontal (anticipation et de mise en place des stratégies d'évitement de la douleur). Cette voie possède un faisceau descendant jouant un rôle dans le contrôle de la douleur après le traitement préalable des informations. D'autres systèmes comme le gate control et le système antinociceptif sont impliqués dans le contrôle de la douleur. Le gate control ou « théorie du portillon » [12] correspond au blocage du message nociceptif au niveau médullaire par les fibres tactiles A β qui transmettent un message non douloureux. Cette théorie explique la réaction naturelle de se frotter la zone douloureuse afin de diminuer la douleur. Le système antinociceptif [12] repose, quant à lui, sur les opioïdes endogènes. Ces molécules modulent le potentiel membranaire, provoquant ainsi une diminution de la transmission synaptique des entrées nociceptives dans la corne dorsale de la moelle.

Le faisceau spino-mésencéphalique se projette vers l'amygdale (peur) et l'hypothalamus (système endocrinien).

2.4.3 Le syndrome de neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie

Six groupes de substances utilisées dans les chimiothérapies endommagent les fibres A β , A δ et C et ganglions spinaux de la racine dorsale. Ces substances sont les sels de platine, les alcaloïdes de pervenche, les épothilones, les taxanes, les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs [14].

Cette atteinte des neurones sensoriels des ganglions de la racine dorsale est à l'origine d'une neuropathie sensorielle caractérisée par une paresthésie distale [14].

Les patients peuvent ainsi présenter différents symptômes sensoriels, par exemple :

- des paresthésie et dysesthésie (fourmillement, engourdissement, picotement au niveau des parties du corps où les axones sont les plus longs, soit au niveau des pieds et des mains),
- des douleurs produites par un stimulus non nociceptif (allodynie) avec hyperalgie mécanique et thermique.

Cette neuropathie, au-delà de provoquer une perturbation sensorielle, a pour conséquences secondaires une diminution du contrôle postural, une perte de la proprioception, une aréflexie et une ataxie sensorielle, une fatigue musculaire, des crampes musculaires, des fasciculations, une augmentation du risque de chutes et une diminution de la qualité de vie [15].

Différents mécanismes [14] sont décrits pour expliquer la neuropathie aigüe et/ou chronique provoquée par les chimiothérapies. La neuropathie aigüe [16] apparaît dès le premier

cycle de chimiothérapie et est réversible en quelques jours ou quelques semaines, ne réapparaissant pas lors des cycles suivants. La répétition des chimiothérapies peut induire des neuropathies chroniques [16] de durée variable avec une réversibilité totale chez 40% des patients 6 à 8 mois après l'arrêt du traitement. Les facteurs de risque de développer une neuropathie chronique sont : la présence d'une anémie, une hypo albuminémie, une hypomagnésémie, une consommation d'alcool avant le traitement, la durée de perfusion, l'existence préalable d'une neuropathie [16].

Les taxanes [16] peuvent impacter de différentes manières le système nerveux. Ils peuvent provoquer :

- Une axonopathie. Pour rappel, le nerf périphérique est constitué d'un ensemble d'axones nerveux moteurs, sensitifs ou végétatifs et d'enveloppes conjonctives [17]. L'axone est le long prolongement émergeant du corps cellulaire du neurone, et a pour rôle de transmettre l'influx nerveux [17]. Un flux axonal existe et permet la communication entre le neurone, l'axone et la cellule cible. Les synapses permettent la transmission de l'influx nerveux entre les neurones ou entre les neurones et les cellules effectrices. Les taxanes vont engendrer une altération du transport axonal, provoquant alors une interruption de l'approvisionnement en facteurs trophiques des neurones sensoriels, un déficit énergétique cellulaire, une perte de l'intégrité de l'axone, une dégénérescence axonale, ainsi qu'une perturbation du fonctionnement mitochondrial. Les mitochondries neuronales permettent la production d'énergie (ATP), le stockage du calcium, l'apoptose, la régulation du potentiel membranaire et la régulation du métabolisme cellulaire [14]. On retrouve un gonflement au niveau des mitochondries sensorielles induisant une perturbation de l'homéostasie calcique, modifiant alors l'excitabilité membranaire neuronale (l'ion calcium est un régulateur de nombreux processus cellulaires). La perturbation du fonctionnement mitochondrial provoque une augmentation du stress oxydatif (avec augmentation des composés pro inflammatoires) et une apoptose neuronale au niveau des ganglions de la racine dorsale de la moelle. L'augmentation du stress oxydatif [14] peut endommager les molécules intracellulaires, ce qui provoque une démyélinisation, une perturbation du cytosquelette des nerfs périphériques et une perturber le processus de transduction du signal. La perte de myéline et les modifications du cytosquelette axonal modifient la structure et la fonction des nerfs périphériques. Cela peut conduire au développement d'un trouble de la perception. Le stress oxydatif peut également provoquer l'activation des voies apoptotiques et endommager d'avantage les mitochondries et amplifier le processus de

stress oxydatif.

- Une ganglionopathie au niveau des corps cellulaires des ganglions de la racine dorsale [16]. Elle se caractérise par une diminution de la densité des fibres nerveuses, à l'origine d'une hyperalgie et de troubles de la perception du toucher.
- Une myélinopathie par démyélinisation [16]. La cellule de Schwann est atteinte. La cellule de Schwann permet la myélinisation, la dégénérescence Wallérienne grâce aux macrophages associés à la cellule de Schwann, la régénération axonale et de guider la croissance axonale. La myéline, quant à elle, joue un rôle sur la vitesse de propagation de l'influx en permettant sa transmission par conduction saltatoire. La myélinopathie provoque donc une diminution de la vitesse de propagation de l'influx nerveux.

Les chimiothérapies ont permis une augmentation du taux de survie des patients mais ont également conduit à une augmentation de la prévalence des douleurs neuropathiques. En effet, selon Starobova & Vetter [14], la neuropathie induite par chimiothérapie est un effet secondaire fréquent et dose dépendant. Dans la revue systématique avec méta-analyse de Seretny et al. [18], la prévalence de la neuropathie induite par chimiothérapie était de 68% lors du premier mois post chimiothérapie, de 60% à 3 mois et de 30% à 6 mois ou plus de la chimiothérapie. Cette revue ne s'intéresse pas spécifiquement aux patientes atteintes d'un cancer du sein mais à tout type de cancer traité par chimiothérapie.

Les stratégies de traitement de ces neuropathies sont principalement basées sur la modification de la cure de chimiothérapie (dose, cycle, posologie) [14]. Cependant, la réduction ou l'arrêt de la dose de chimiothérapie peuvent augmenter la morbidité et la mortalité liée au cancer [18]. Certains médicaments peuvent être proposés : des anticonvulsivants et des antidépresseurs, mais le niveau de soulagement des douleurs semble encore insatisfaisant pour les patients [14]. Des recherches pour apporter des approches préventives plus efficaces sont à développer [14].

2.4.4 Effet de la CIPN sur la posture et l'équilibre

2.4.4.1 Physiologie et voies du contrôle postural

Selon Thierry Paillard [19], la posture correspond à « *l'agencement des segments corporels les uns par rapport aux autres et par rapport à la verticale à un moment donné* ». L'équilibre est quant à lui « *la fonction qui permet de maintenir une posture stable en dépit des circonstances qui tendent à le perturber* ».

Le contrôle de la posture est effectué grâce à un ensemble d'éléments permettant la transmission d'informations (cf. figure 3).

Tout d'abord, différentes afférences vont donner des informations [19] : le système visuel, le système vestibulaire, les récepteurs somesthésiques cutanés, les récepteurs articulaires dans les capsules et ligaments des articulations, et les propriocepteurs myoarticulaires. Parmi les propriocepteurs myoarticulaires, les fuseaux neuro musculaires (FNM) sont des mécanorécepteurs situés dans le muscle qui réagissent aux changements de longueur et de vitesse. Les organes tendineux de Golgi (OTG) sont également des mécanorécepteurs, situés dans le tendon, qui réagissent aux changements de longueur.

L'information sensorielle est ensuite intégrée et traitée par le SNC [19] : par le niveau segmentaire de la moelle épinière, par le tronc cérébral, par le cervelet, par les noyaux gris de la base et par le cortex cérébral. Le rôle du SNC est de réaliser à tout moment une correction et un ajustement de la posture : le feedback ou le rétrocontrôle. Le système extra pyramidal est chargé de traiter le contrôle de la posture, du tonus et de l'équilibre.

Ensuite, l'information d'ajustement postural est transmise au niveau de l'effecteur [19] : le muscle strié squelettique. Deux types de fibres peuvent composer ce muscle. Il y a d'abord les fibres I, impliquées dans le maintien d'une posture, qui sont des fibres myélinisées, fonctionnant avec le métabolisme aérobie, une vitesse de contraction lente et qui résistent à la fatigue. Puis, les fibres de type II, qui sont aussi myélinisées, qui sont peu résistantes à la fatigue, elles permettent l'activité musculaire phasique (contraction brève, permettant le déplacement rapide du segment) et qui fonctionnent avec le métabolisme anaérobie.

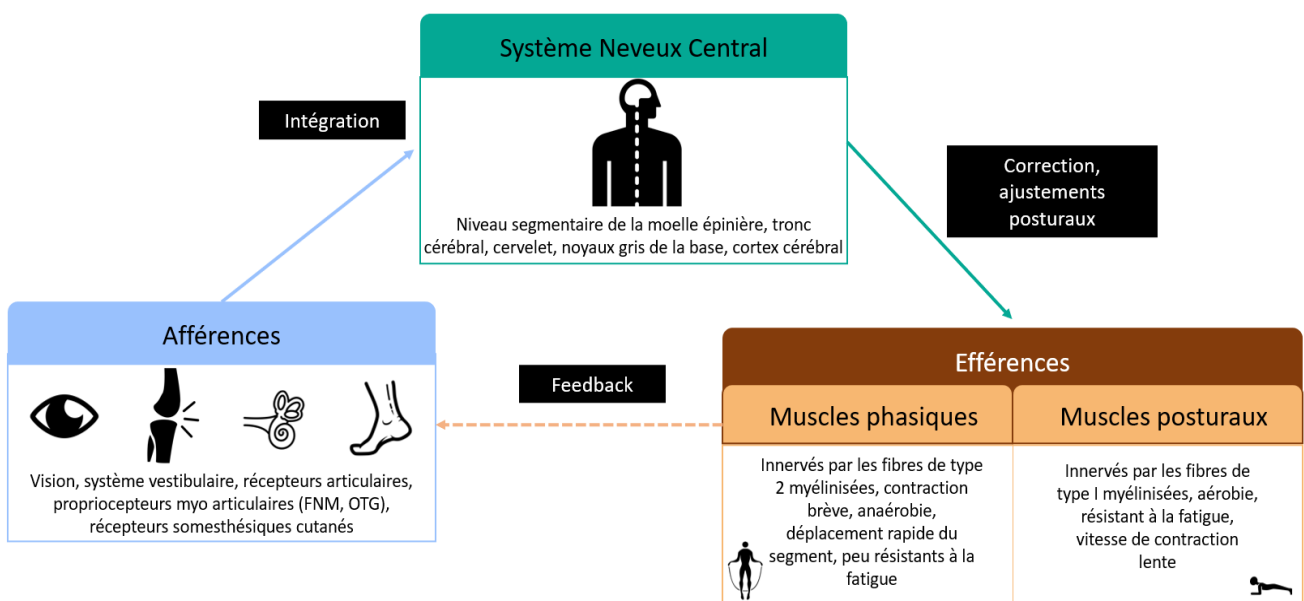


Figure 3 : physiologie du contrôle postural

2.4.4.2 Contrôle postural chez les patients atteints de douleurs neuro périphériques induites par la chimiothérapie

La CIPN est causée par des agents neurotoxiques lors du traitement du cancer [20]. Ces agents s'attaquent aux grosses fibres Ia responsables de la posture, elles provoquent des lésions du système nerveux périphérique et une inflammation de la racine dorsale de la moelle. Tout cela entraîne une perturbation du traitement de l'information sensorielle [21]. Cette perte d'informations somatosensorielles affecte les stratégies posturales et augmente l'instabilité posturale car la rétroaction sensorielle des fuseaux neuromusculaires transmise par la voie Ia est plus lente et moins fiable après un traitement de taxanes [21]. Pour compenser ce déficit, les patients s'adaptent en augmentant l'activation des muscles antagonistes afin de leur assurer une raideur articulaire. Cette stratégie leur permet de répondre à la diminution du feedback (capacité à réagir à une perturbation soudaine) [21].

2.4.5 Effet de l'activité physique sur la CIPN

Des travaux sur modèles animaux [22] ont montré que l'exercice aérobie et le mouvement neuronal ont un impact sur la réduction de l'allodynie et l'hyperalgésie thermique par le système opioïdes endogènes. Ce système est un système antinociceptif : les opioïdes diminuent la transmission synaptique des entrées nociceptives dans la corne dorsale de la moelle et bloquent alors le potentiel d'action des fibres C.

L'exercice physique permet d'augmenter le nombre d'axones et le taux d'allongement axonal (augmentation de la ramification des fibres nerveuses intradermiques) [22]. Si l'exercice physique est mis en place avant la survenue d'une blessure, il peut aider le système nerveux à se préconditionner afin de mieux réagir et de mieux s'adapter au moment de la blessure. L'activité physique semble donc avoir un impact neuroprotecteur.

L'exercice physique a des effets anti inflammatoires sur le système nerveux qui provoque une diminution des symptômes de douleur neuropathique [22].

Dans leurs travaux, Mustafa et al. [23] ont trouvé une association entre les femmes atteintes de cancer du sein déclarant faire au moins 30 minutes d'exercices par jour et le risque de neuropathie périphérique. En effet, le risque de développer une neuropathie périphérique était inférieur à 12% chez ces patientes-là.

2.4.6 Effet de l'activité physique sur l'équilibre et la posture chez les patients atteints de douleurs neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie

Streckmann et al. [24], dans un premier essai clinique, ont trouvé des résultats prometteurs avec une intervention d'exercice d'endurance, de force et sensorimoteur. En effet, il a été constaté une augmentation de la sensibilité profonde, ainsi qu'une augmentation de l'équilibre sur surface statique. Cependant, dans cet essai contrôlé, l'échantillon était trop petit pour constater des résultats significatifs. Bien que l'activité physique semble avoir un impact sur le contrôle postural, des recherches supplémentaires sont nécessaires. Dans une autre étude, Streckman et al. [20] souhaitent aller plus loin en évaluant le potentiel de l'entraînement sensorimoteur associé à un traitement à base de vibrations pour prévenir l'apparition de la neuropathie périphérique. Le but est de déterminer s'il est possible d'influencer la progression des douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie, ainsi que les troubles de l'équilibre, de coordination, de sensibilité, de proprioception. Ils s'attendent à retarder l'incidence de la neuropathie et réduire la gravité des symptômes (sensibilité profonde, réflexes, équilibre, douleur). Bien que cette étude suggère que l'apparition des symptômes liés à la neuropathie périphérique pourrait être retardée, les résultats n'ont pas encore été publiés et cette conclusion est donc à prendre avec précaution.

2.4.7 Echelles de mesure et tests pour mesurer l'impact de la CIPN

La chimiothérapie peut donc provoquer l'apparition d'une neuropathie périphérique à l'origine de douleurs, de troubles de la sensibilité, d'une diminution de l'équilibre et de la posture, ainsi qu'une altération de la qualité de vie des patientes. Différents tests et échelles existent selon le critère d'évaluation que l'on recherche. Le tableau 1 associe le critère d'évaluation (lié à la neuropathie) à l'outil de mesure proposé par les études.

Tableau 1 : échelles pour évaluer les troubles liés à la CIPN

Douleur neuropathique	DN4	Il s'agit d'un questionnaire composé de 4 questions et de 10 propositions. Le patient répond par oui ou par non. Si le score est supérieur ou égal à 4/10, le test est positif : la présence de douleur neuropathique est suspectée.
	EORTC QLQ CIPN 20 ou 15	EORTC QLQ CIPN : European Organisation For Research And Treatment Of cancer Quality Of Life Questionnaire Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy. Il s'agit d'un questionnaire spécifique à la CIPN. Cette échelle permet d'évaluer les symptômes sensoriels, moteurs et autonomes associés à la CIPN. Chaque item est mesuré par une échelle allant de 1) pas du tout à 4) tout à fait. Les scores sont rapportés sur une échelle de 100 points. Plus le score est élevé plus il y a de plaintes associées à la neuropathie induite par la chimiothérapie.
	MSAS	MSAS : Memorial Symptom Assesment Scale. Il s'agit d'un instrument conçu pour évaluer les symptômes des patients atteints de cancer.
	Total neuropathy score	Il s'agit d'une échelle dont le score est sur 24. Entre 0 et 8 : il y a une légère neuropathie, entre 9 et 16 : il y a une neuropathie modérée et enfin, entre 17 et 24 : il y a une neuropathie sévère. Ce score relève les symptômes sensitifs, moteurs et autonomes.
Sensibilité	Conduction nerveuse, sensibilité profonde, tests de réflexes ostéo tendineux, piqûre, vibration avec diapason.	
Qualité de vie	EORTC QLQ C30	EORTC QLQ C30 : European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Il s'agit d'un questionnaire spécifique à la cancérologie. Il est composé de 30 items sur la fonction, la santé globale, les symptômes. Pour chaque item 4 réponses sont possibles allant de 1) Pas du tout à 4) Beaucoup.
	EORTC QLQ BR23	Il s'agit d'une version de l'EORTC QLQ spécifique au cancer du sein composé de 24 questions.
Equilibre	FES I	FES I : Falls Efficacy Scale International. Il s'agit d'un score allant de 0 à 30. Le patient remplit le questionnaire composé de 16 questions. Chaque question est cotée de 1) pas du tout inquiet à 4) très inquiet. Un score supérieur à 23 indique une peur élevée de la chute.
	Fullerton Advanced Balance Scale	Ce test permet de déterminer le risque de chutes. Il est composé de 10 tests cotés de 0 à 4. Un individu présentant un score de 25 ou moins présente un risque de chute.
Posture	Plateforme de force.	

2.5 Recommandations

2.5.1 Recommandation de la HAS

Selon les dernières recommandations de la HAS, datant de 2010, pour le traitement de ces douleurs neuropathiques chez les patientes atteintes de cancer du sein, des antidépresseurs, des anti-épileptiques, la masso-kinésithérapie et la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) peuvent être utilisés [25]. Il est à noter que seul 11,2% des patients atteints de cancers en général consultent un masseur-kinésithérapeute pour la prise en charge des douleurs [5].

Or, dans leur revue systématique, Moisset et al. [26] relèvent une qualité modérée de

preuves sur l'efficacité du TENS sur les douleurs neuropathiques en général.

Ces recommandations sont assez anciennes (datant d'il y a plus de 12 ans) et le volet dédié à l'intervention masso-kinésithérapique est assez peu détaillé.

2.5.2 Effets généraux de l'activité physique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

Dans la mise à jour et revue de littérature de Desnoyer et al. (2016) [27], il a été établi que l'activité physique débutée avant ou après le diagnostic de cancer (pour tout type de cancer) a un effet positif sur la mortalité. 20% des cancers du sein sont imputables à la sédentarité. D'où l'intérêt de la prévention primaire sur la mise en place d'une activité physique en prévention de l'apparition du cancer du sein. La diminution de la mortalité était plus importante si les patientes avaient une activité physique avant le diagnostic du cancer du sein. Enfin, l'effet de l'activité physique sur la mortalité en post diagnostic du cancer semble plus bénéfique chez les femmes post ménopause.

Lorsque le diagnostic de cancer est posé, l'activité physique conduit à différents effets bénéfiques [27] :

- Une diminution du risque de récurrence,
- Une diminution de la mortalité,
- Une diminution des effets indésirables des traitements,
- Une augmentation des capacités physiques,
- Une diminution significative de 27% de la fatigue chez les patientes atteintes de cancer du sein, lors de leur traitement et grâce à une activité aérobie,
- Un impact positif sur les activités sexuelles,
- Un impact bénéfique sur l'anxiété, l'état émotionnel, l'estime de soi, la douleur et le sommeil chez les survivants d'un cancer,
- Un impact positif sur les symptômes de dépression : or chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, la dépression est associée à une diminution de la compliance aux traitements et à une diminution du taux de survie.

Les différents effets bénéfiques de l'activité physique commencent à s'établir au fil des études. Cependant Desnoyer et al. [27] constatent un manque de consensus quant à la posologie de l'activité physique. Les études sont hétérogènes au niveau des activités physiques proposées dans leurs protocoles : il est difficile de dégager un accord des différentes études sur le type, l'intensité et la fréquence de l'activité physique.

Dans une enquête qualitative de Yeon et al. [28], des entretiens avec 33 patientes survivantes d'un cancer du sein ont été analysés pour comprendre les obstacles et les facilitateurs de l'exécution des exercices physiques. Les patientes ont pointé différents obstacles à la réalisation d'exercices : la douleur, la diminution de l'amplitude du mouvement lié à la mastectomie, les croyances que l'activité physique peut être nocive, le manque de motivation et l'anxiété. Les éléments favorables à l'exécution des exercices ont été décrits par ces patientes : l'encouragement et le soutien (qu'il soit fait par les professionnels de santé, la famille, les autres patients, les amis) et le sens du but (attente de la diminution de la douleur, de récupération rapide, de diminution du risque de rechute et augmentation de la force physique). Cela témoigne de l'importance de la mise en place d'une éducation thérapeutique à propos des bienfaits de l'activité physique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein afin de les motiver à en faire.

L'activité physique semble donc être bénéfique sur de nombreux points chez les patients atteints de cancer en général et chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Mais qu'en est-il de l'impact de l'activité physique sur la diminution des effets indésirables ? Quelle activité physique ? Pour quel traitement ? Pour quels symptômes ?

2.5.3 Recommandations pour le traitement des neuropathies périphériques induites par chimio thérapie

Zhang et al. [29], dans une revue systématique et consensus d'expert de 2021, recommandent de proposer aux patients atteints de CIPN du « *renforcement musculaire et un entraînement à l'équilibre* » en tant que traitement ainsi que de « *l'exercice physique* » en tant que thérapie d'appoint (niveau de preuve II, grade B). Dans ce consensus, les recommandations sont qualitatives. Il n'a pu être établi de recommandations sur l'intensité, la fréquence, la durée précise des séances.

Guo et al. [30] évaluent les différents effets de l'exercice physique chez patients atteints de CIPN dans une revue systématique et méta-analyse de 2022. Ils entendent par exercice physique : exercice aérobique, entraînement en force, entraînement en endurance, exercice de glissement nerveux, exercice d'équilibre et entraînement par vibration chez les patients ayant terminé leur chimiothérapie ou étant encore en cours. Dans cet article, il a été montré que l'exercice combiné au renforcement musculaire et à l'équilibre soulage significativement les douleurs neuropathiques. Les auteurs suggèrent qu'un entraînement combiné d'exercices

d'équilibre, d'endurance et de force de 45 à 50 minutes par jour peut améliorer le contrôle de l'équilibre. Les exercices sensorimoteurs semblent également apporter une amélioration significative du contrôle de l'équilibre. Ils recommandent finalement une combinaison d'exercices de force, d'équilibre et d'exercices aérobie d'une durée d'au moins 10 semaines pour améliorer le contrôle de l'équilibre, la douleur neuropathique et la qualité de vie. Les auteurs mettent en avant quelques limites à cette étude : une absence de sélection du type de cancer qui conduit à une hétérogénéité de résultats, et une variabilité importante dans la posologie de l'exercice.

Bernetti et al. [31], dans une revue systématique sur les directives internationales de 2021, constatent que le plus grand consensus porte sur la recommandation d'une intervention multidisciplinaire impliquant une thérapie pharmacologique et une thérapie non pharmacologique comme la kinésithérapie. Dans cet article, il est également recommandé de proposer une prise en charge précoce de la douleur neuropathique pour obtenir de meilleurs résultats.

Enfin, dans une revue systématique avec méta-analyse datant de 2022, Lopez-Garzon et al. [32] font ressortir le manque de revues sur les effets des programmes physiques sur la prévention des douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie. Cependant, sur 4 études incluses pour la méta-analyse, les auteurs relèvent une différence moyenne standardisée significative entre les groupes (moy=14,62), avec un intervalle de confiance à 95% de [6,03 ; 23,20], ainsi qu'une grande taille d'effet ($g=0,83$), en faveur d'un programme d'exercices physiques par rapport aux soins habituels. En conclusion, Lopez-Garzon et al. [32] soulignent que l'exercice physique démarré au début de la chimiothérapie montre des effets prometteurs sur la prévention de la CIPN, et en particulier sur l'amélioration de la qualité de vie.

3 Perspectives

Au-delà de la douleur physique, de la fatigue induite par les traitements, de la douleur morale, des troubles du sommeil [2] ... les femmes atteintes d'un cancer du sein peuvent également souffrir de douleurs neuropathiques. La proportion des femmes touchées par les douleurs neuropathiques est conséquente, puisqu'environ 40% d'entre elles déclencheront des douleurs neuropathiques à la suite du traitement [5]. Il s'agit d'un véritable problème de santé. Les douleurs neuropathiques peuvent avoir différentes origines selon le traitement administré, et peuvent, notamment, apparaître avec la chimiothérapie. Cette neuropathie périphérique

engendre des conséquences sur le plan postural, la qualité de vie et l'équilibre.

Les recherches ont permis de montrer que :

- Les chimiothérapies à base de taxanes induisent progressivement une toxicité dose dépendante et sont responsables de l'apparition de douleurs neuropathiques [21]. L'apparition de ces douleurs neuropathiques a des conséquences : une diminution du contrôle postural, une diminution des boucles spinales de rétroaction, une augmentation du risque de chutes et une diminution de la qualité de vie [15].
- Les recommandations de la HAS [25] sur la prise en charge de ces douleurs sont anciennes et peu développées en ce qui concerne la masso-kinésithérapie.
- Le plus grand consensus porte sur une stratégie multidisciplinaire combinant des moyens pharmacologiques et non pharmacologiques [31].
- La prise en charge précoce de ces douleurs est suggérée [31].
- L'association d'un entraînement de renforcement musculaire à un travail d'équilibre [29] et à un travail aérobique [30] permettrait de diminuer les douleurs, d'améliorer le contrôle de l'équilibre et la qualité de vie [30].
- L'exercice est positivement liée à de moindres réductions de dose ou retards de chimiothérapie [33].
- Le nombre d'études sur les effets des programmes physiques sur la prévention de la CIPN est faible [32].

L'exercice physique semble avoir un impact sur les douleurs neuropathiques mais sa mise en place précoce peut-elle prévenir l'apparition des douleurs neuropathiques ?

Finalement, quel est l'impact d'un programme de rééducation multimodale démarré précocement sur l'apparition de douleurs neuropathiques induites par la chimiothérapie et ses conséquences chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ?

Une revue systématique avec méta analyse [32] sur l'exercice physique et la prévention de la douleur périphérique induite par chimiothérapie chez les patients atteints de cancer a été menée en 2022 par Lopez-Garzon et al. Cependant, cette revue a été menée sur une population générale de patients cancéreux et non spécifiquement sur les patientes atteintes de cancer du sein : aucune information n'est mentionnée sur le pourcentage de patientes atteintes de cancer du sein incluses dans chaque étude. Or, bien que la neuropathie induite par la chimiothérapie soit présente pour divers types de cancers (poumon, ovaire, prostate, sein, estomac...), ce travail

de synthèse s'intéresse spécifiquement aux patientes atteintes de cancer du sein. Ce choix a été fait car il s'agit du premier cancer féminin en fréquence [1] et environ 32% des patientes atteintes de cancer du sein sont traitées par des chimiothérapies neurotoxiques [2]. Bien qu'il n'existe pas de chiffre sur l'incidence et la prévalence de la neuropathie induite par chimiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein, la neuropathie périphérique induite par les taxanes est fréquente chez les survivantes du cancer du sein [34]. De plus, en analysant les études sur modèles animaux, Currie et al. [35] constatent une différence entre les modèles animaux et la population clinique à propos des effets de la neuropathie périphérique et notamment des comportements liés à la douleur. Il est relevé que la population animale analysée était essentiellement masculine alors qu'en clinique, la majorité des patients traités par chimiothérapie étaient des femmes (cancer du sein, carcinome de l'ovaire...). Cette différence de sexe semble être à l'origine d'une hétérogénéité de résultats sur le comportement lié à la douleur. Le genre semble donc important à prendre en compte sur le comportement lié à la douleur.

De plus, dans cette revue systématique avec méta analyse [32], il y a un manque d'informations sur le début de l'intervention par rapport aux cycles de chimiothérapie : dans une étude, les patients n'étaient pas naïfs de chimiothérapie et avaient pu recevoir un premier traitement de chimiothérapie complet avant de participer à l'étude.

C'est pourquoi ce travail va s'intéresser spécifiquement aux patientes atteintes de cancer du sein n'ayant pas encore commencé la chimiothérapie.

4 Méthodologie de recherche

4.1 Protocole et enregistrement

Ce travail de mémoire s'inscrit dans la démarche de la revue systématique. Il est présenté conformément aux lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses guidelines) qui permettent l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta analyses. La traduction française de la grille PRISMA réalisée par Michel Gedda en 2014 a été utilisée. Ce travail n'a pas fait l'objet d'un enregistrement sur un registre national ou international.

4.2 Critères d'éligibilité

L'outil PICOS a permis d'établir les critères d'éligibilité suivants :

- Population : les études portant sur des femmes diagnostiquées d'un cancer du sein non métastasé ont été incluses. Les sujets sont des femmes qui doivent recevoir un traitement

de chimiothérapie pour traiter leur cancer du sein, elles n'ont encore jamais eu de chimiothérapie dans leur vie et ne présentent pas de douleurs neuropathiques.

- Intervention : toute étude comprenant un programme de renforcement musculaire et/ou d'exercices d'équilibre et/ou d'endurance, dont le programme est démarré avant le début du traitement de chimiothérapie et jusqu'à la deuxième cure. La durée totale du protocole n'est pas limitée en temps. Le traitement est démarré le plus précocement possible car la toxicité est dose dépendante [21]. Le choix d'agir avant la deuxième cure a été fait afin que le programme d'exercices ait démarré avant la seconde moitié de la chimiothérapie [2].
- Comparateur : tout comparateur.
- Outcomes (critères d'évaluation) : le critère principal est la douleur neuropathique. Les critères secondaires sont la posture, l'équilibre et la qualité de vie.
- Schéma d'étude : les essais randomisés contrôlés et les essais cliniques ont été inclus.

4.3 Sources d'information

Les recherches documentaires ont été effectuées via différentes bases de données : PubMed, Embase, CINAHL et PEDro. La recherche documentaire a été menée du 12 octobre au 16 octobre 2022. Une notification d'alerte automatique pour les nouvelles publications a été mise en place jusqu'à mars 2023.

4.4 Stratégie de recherche

La recherche a été menée grâce l'utilisation de mot clés dans le moteur de recherche des bases de données citées précédemment. L'outil de recherche avancée a permis de sélectionner directement les essais randomisés contrôlés et les essais cliniques sur les bases de données PubMed, Embase et CINAHL. Une limite temporelle a également été fixée en choisissant des études publiées il y a moins de 10 ans.

L'équation de recherche a été établie grâce aux mots clés suivants : « cancer du sein », « chimiothérapie », « renforcement musculaire », « kinésithérapie », « activité physique », « équilibre », « douleur neuropathique induite par chimiothérapie », « qualité de vie ». Cette équation a été traduite en anglais grâce à l'outil MeSH et a ainsi permis de faire ressortir les synonymes de ces mots. La liste des synonymes trouvés est présentée dans l'*annexe 2*. Le tableau 2 présente l'équation de recherche utilisée dans le moteur de recherche PubMed, les équations de recherche des autres bases de données sont retrouvées en *annexe 3*.

Tableau 2 : équation de recherche PubMed

PubMed	<p>(“breast neoplasm”[Mesh] OR “breast neoplasm*” OR “breast cancer*” OR “breast tum*” OR “breast carcinoma*” OR “mammary cancer*” OR “mammary carcinoma*” OR “mammary neoplasm*”) AND</p> <p>(“drug therapy”[Mesh] OR “chemotherapy*” OR “neoadjuv*” OR “anti-cancer” OR “antineoplastic*” OR “drug therap*” OR “neoadjuvant therap*”) AND</p> <p>(“reinforcement schedule”[Mesh] OR “reinforcement schedule*” OR “strength training*” OR “resistance training*” OR “strengthening program*” OR “muscular exercise*” OR “strengthening exercise*” OR “muscle strengthening exercise*” OR “muscle* strengthening” OR</p> <p>“postural balance*” OR “postural balance”[Mesh] OR “postural balance exercise*” OR “sensorimotor exercise*” OR “equilibrium exercise*” OR “equilibrium*” OR “balance training*” OR “balance activit*” OR “stability exercise*” OR “stability training*” OR “stabilization exercise*” OR “stabilization training*” OR</p> <p>“exercise*” OR “exercise therapy”[Mesh] OR “physical activit*” OR “physical therap*” OR “exercise therap*” OR “exercise training*” OR “fitness activit*” OR “regular exercise” OR</p> <p>“active therap*” OR “rehabilitation*” OR “rehab*” OR “remedial exercise*” OR “rehabilitation exercise*” OR “physiotherap*” OR “active training*”) AND</p> <p>(“neuralgia*” OR “neuralgia”[Mesh] OR “neuropath*” OR “neurodynia*” OR “neuropathic pain*” OR “chemotherapy induced peripheral neuropath*” OR “CIPN” OR “chemotherapy induced peripheral neurotoxicit*” OR “chemotherapy induced neuropathic pain” OR “chemotherapy induced neuropath*” OR “cancer neuropath*” OR</p> <p>“postural balance*” OR “postural balance”[Mesh] OR “posture balance*” OR “posture equilibrium*” OR “equilibrium” OR “quality of life OR life quality”[Mesh] OR “quality of life OR life quality” OR “HRQOL” OR “health related quality of life”)</p> <p>+ après 2013 + essai Clinique Ou ECR</p>
--------	---

4.5 Sélection des études

La recherche documentaire a été effectuée par un seul examinateur (VC). Les articles ont d’abord été filtrés grâce à l’équation de recherche dans les différentes bases de données. Les articles répondants à l’équation de recherche ont été sélectionnés et placés dans Zotero pour chaque base de données. Les articles doublons ont été retirés grâce à au logiciel Excel. Puis une sélection des articles par leur titre puis par leur résumé a été réalisée. Enfin, une lecture complète des articles restant a permis de les sélectionner ou non pour la revue. Toutes les étapes de sélection des articles sont rentrées dans un tableur Excel qui répertorie en liste les articles restants à chaque étape.

4.6 Extraction des données

Les données récoltées par la lecture des articles sont rapportées dans un tableur Excel dans lequel figurent : le titre de l’étude, les auteurs, la date, le type d’étude, la population (nombre, type de cancer, traitement), l’intervention (durée, fréquence, type, intensité), les comparateurs, les critères d’évaluation (fonctions évaluées et outils de mesure) et les résultats. L’extraction a été réalisée par un seul examinateur (VC).

4.7 Risque de biais

Une analyse de la qualité méthodologique des essais cliniques randomisés est réalisée à partir de la grille PEDro (Physiotherapy Evidence Database Scale). Cette échelle comprend 11 critères : un critère évaluant la validité externe, huit critères évaluant la validité interne et deux

évaluant la déclaration statistique. L'échelle permet l'obtention d'un score sur 10 : l'item sur les critères d'éligibilité n'est pas intégré à la note finale. Un score obtenu inférieur ou égal 3 correspond à une étude de mauvaise qualité méthodologique, un score entre 4 et 5 à une étude de qualité modérée et enfin, un score entre 6 et 10 à une étude de haute qualité.

Le niveau de preuve de chacune des études est déterminé grâce à l'échelle Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM).

L'analyse de la qualité méthodologique et des niveaux de preuves a été faite par un seul examinateur.

4.8 Synthèse des résultats

Le choix de ne réaliser qu'une analyse qualitative des résultats a été fait. En effet, les interventions, les comparateurs, la population et les échelles utilisés sont hétérogènes entre chacune des études sélectionnées. La réalisation d'une méta analyse n'a pas été envisagée.

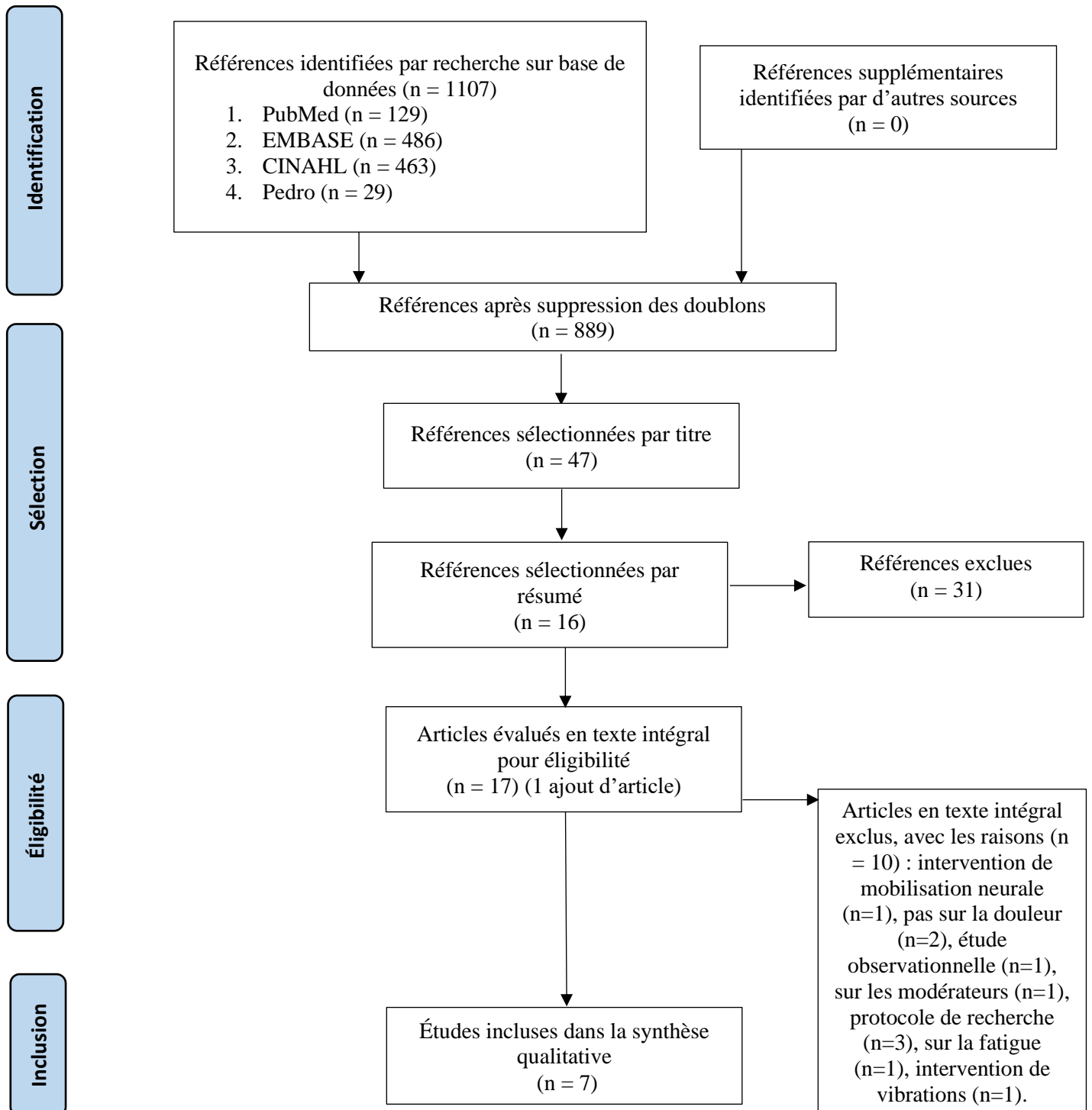
5 Résultats

5.1 Sélection des études

1107 études ont été identifiées dans les différentes bases de données mentionnées précédemment à partir de l'équation de recherche. Après suppressions des doublons, 889 études étaient encore à trier. Ensuite, 47 références ont été sélectionnées par lecture des titres puis 16 par lecture des résumés. Deux articles proposaient une intervention différente de celle souhaitée (mobilisation neurale, vibrations), deux articles n'évaluaient pas la douleur, trois études étaient fictives, une étude était observationnelle et enfin, une étude s'intéressait à la fatigue.

Le diagramme de flux (cf. figure 4) a été construit selon les lignes directrices PRISMA. Il permet de résumer l'ensemble des étapes qui ont permis la sélection finale des études incluses dans la revue.

Figure 4 : Diagramme du flux PRISMA traduction française d'après Gedda, 2014



5.2 Caractéristiques des études sélectionnées

Au total, sept études ont donc été sélectionnées pour la synthèse qualitative. Quatre études sont des ECR [36] [37] [38] [39] et trois sont des études ancillaires [40] [41] [42]. (cf. tableau 3).

Tableau 3 : type d'étude

	Mijwel et al. 2018 [36]	Vollmers et al. 2018 [37]	Bland et al. 2019 [38]	Müller et al. 2021 [39]	Kleckner et al. 2018 [40]	Kirkham et al. 2020 [41]	Ax et al. 2022 [42]
Type étude	ECR	ECR	ECR	ECR	étude ancillaire	étude ancillaire	étude ancillaire

Le nombre de patients inclus dans les études varie de 31 [38] à 666 patients [42], avec une inclusion de patientes atteintes de cancer du sein variant de 74% [40] à 100% [38] [36] [41] [37] (cf. tableau 4). Dans toutes les études, les patients devaient recevoir une chimiothérapie mais n'en n'avait encore jamais reçu.

Tableau 4 : caractéristiques des participants

	Mijwel et al. 2018 [36]	Vollmers et al. 2018 [37]	Bland et al. 2019 [38]	Müller et al. 2021 [39]	Kleckner et al. 2018 [40]	Kirkham et al. 2020 [41]	Ax et al. 2022 [42]
Participants	N=240	N=43	N=31	N=170	N=456	N=158	N=666
Pourcentage de patientes atteintes de cancer du sein	100%	100%	100%	74%	79%	100%	80%

Concernant l'intervention, toutes les études mentionnent la présence d'un groupe comparateur. Dans quatre études, le groupe comparateur reçoit les soins standards [36] [39] [40] [42]. Une étude propose au groupe comparateur une information sur l'activité physique [37]. Dans une seule étude le groupe comparateur démarre le protocole d'exercices de manière différée (après la fin du protocole de chimiothérapie) [38]. Et enfin dans l'étude de Kirkham et al. [41], il est seulement mentionné que le groupe contrôle ne recevait pas d'exercices.

Trois protocoles mentionnent la présence de deux sous-groupes dans leurs groupes d'intervention [36,39,42].

Les sept études proposent dans leur protocole différents types d'intervention. Seule une étude utilise un type d'intervention unique [39], tandis que les autres études combinent plusieurs types d'activités : exercices aérobiques, de résistance, d'équilibre, sensorimoteurs.

La fréquence d'intervention varie selon les études. Un protocole détaille peu la fréquence d'intervention [40] en proposant un programme de marche quotidien accompagné d'un programme personnalisé dont la fréquence n'est pas précisée. Deux études s'accordent à proposer leur intervention deux fois par semaine [36] [37]. Une étude propose un programme d'intervention décroissant : la fréquence passe de 3 à 1 intervention par semaine à la fin du protocole [41]. La durée d'intervention varie de 5 à 29 semaines. (cf. tableau 5)

Tableau 5 : caractéristiques de l'intervention

	Type d'intervention	Comparaison	Fréquence	Durée d'intervention
Mijwel et al. 2018 [36]	Exercices de résistance + aérobie de haute intensité OU aérobie modérée + intervalles à hautes intensité.	Soins habituels, pas d'exercices	2X/sem.	6 sem.
Vollmers et al. 2018 [37]	Exercices physiques + exercices sensorimoteurs.	Infos sur l'AP pour le cancer.	2X/sem.	Du début de la chimio jusqu'à 6 sem après l'arrêt.
Bland et al. 2019 [38]	Exercices aérobiques + exercices de résistance + exercices d'équilibre.	Exercices différés (à la fin de la chimio).	3X/sem d'exercices multimodaux + 2X/sem d'exercices aérobie.	Durée de la chimio + 2 ou 3 sem.
Müller et al. 2021 [39]	Exercices sensorimoteurs OU Exercices de résistance.	Soins habituels sans infos sur l'AP.	Groupe sensorimoteur : 3X/sem Groupe résistance : 2X/sem sur machine + 1X/sem à domicile.	5 sem.
Kleckner et al. 2018 [40]	Soins standards + marche + exercices de résistance.	Soins habituels, pas d'exercices.	Marche tous les jours + programme personnalisé.	6 sem.
Kirkham et al. 2020 [41]	Nutrition + exercices aérobiques + exercices de résistance.	Pas d'exercice.	3X/sem pdt 9 sem puis 2X/sem pdt 10 sem puis 1X/sem pdt 10 sem.	29 sem.
Ax et al. 2022 [42]	Exercices aérobiques + exercices de résistance (2 groupes : haute / intensité modérée).	Soins habituels, pas d'exercices.	Résistance 2X/sem pour les 2 groupes + 2X/sem d'endurance pour le groupe haute intensité et 150min/sem d'endurance pour le groupe intensité modérée.	6 mois.

Au total, trois études utilisent le questionnaire ***EORTC OLO CIPN*** pour évaluer les symptômes de la CIPN [38] [39] [37], tandis qu'une étude utilise l'échelle ***MSAS*** [36] et une autre une échelle de cotation sur 10 des symptômes d'engourdissements, de picotement, de chaleur [40]. La qualité de vie est mesurée dans cinq études par le questionnaire ***EORTC OLO C30*** [38] [36] [39] [37] [42]. Deux études s'intéressent au taux d'achèvement de la chimiothérapie [38] [41]. Enfin, deux études utilisent une plateforme de force pour évaluer l'équilibre de leurs patients [39] [37]. Les évaluateurs ont réalisé entre 2 et 4 mesures selon les études pour évaluer leurs différents critères. (cf. tableau 6)

Tableau 6 : critères d'évaluation

	Mijwel et al. 2018 [36]	Vollmers et al. 2018 [37]	Bland et al. 2019 [38]	Müller et al. 2021 [39]	Kleckner et al. 2018 [40]	Kirkham et al. 2020 [41]	Ax et al. 2022 [42]
Critères et outils d'évaluation	Fatigue liée au cancer : PFS ; QOL : EORTC QLQ C30 ; Symptômes : MSAS.	Equilibre : oscillation par posturométrie, Fullerton Advanced Balance Scale ; Force : dynamomètre ; QOL et événements indésirables : EORTC QLQ C30, CIPN 20, BR23, MFI20.	CIPN : EORTC QLQ CIPN 20 ; Sensibilité : diapason (vibration), piqure ; QOL : EORTC QLQ C30 ; Taux d'achèvement de la chimio : diminution ou ajustement de dose.	CIPN : Total neuropathy score, conduction nerveuse, EORTC QLQ CIPN 15, sensibilité profonde, ROT, force, piqure ; Posture : plateforme AMTI ; Force : dynamomètre ; Qualité de vie : EORTC QLQ C30 ; Peur de tomber : FES I, nombre de chutes.	Engourdissement/ picotement : cotation sur 10 ; Sensation de chaleur (mains et pieds) : cotation sur 10.	Taux d'achèvement de la chimio : diminution ou ajustement de la dose.	QOL : EORTC QLQ C30.
Moments de l'évaluation	2 mesures : Avant la chimio, 6 sem après.	3 mesures : Avant la chimio, après la dernière dose (à 12 sem), suivi (6 sem plus tard).	4 mesures : Avant le 1 ^{er} cycle de chimio, après 3 cycles (pré cycle 4), à la fin de la chimio, 10 à 15 sem après la chimio.	4 mesures : Avant, à 5 sem, à 3 mois, à 6 mois.	2 mesures : Pré intervention, post intervention (6 sem après).	2 mesures : Avant et après chaque cycle de chimio.	4 mesures : Avant la chimio, à 3 mois, à 6 mois, à 18 mois.

Un tableau récapitulatif des études est présenté dans le tableau 7 (cf. tableau 7).

Tableau 7: récapitulatif des études sélectionnées (cf. annexe 4 : tableau récapitulatif plus détaillé des études sélectionnées)

Article	Participants	intervention	Comparaison	Outcomes
Mijwel, et al. 2018 [36]	RT HIIT : N=79, AT HIIT : N=80, UC : N=81.	Type Groupe 1 : RT HIIT (resistance training) = exercices de résistance + aérobiques à haute intensité ; Groupe 2 : AT HIIT (aerobic training) = aérobie d'intensité modérée + intervalle à haute intensité. Fréquence 2X/sem, 60min. Durée 6sem.	Soins habituels sans exercice.	2 mesures : avant la chimio et à 6 sem. Fatigue liée au cancer : PSF. QOL : EORTC QLQ C30. Symptômes : MSAS.
Vollmers et al. 2018 [37]	Intervention N= 21 et contrôle N=22.	Type Exercices physiques + exercices sensorimoteurs. Fréquence 2X/sem. Durée 6 du début de la chimio jusqu'à 6sem après la chimio.	Infos sur l'AP dans les maladies malignes.	3 mesures : Avant la chimio, après la dernière dose (T1 : à 12 sem) et suivi (T2 : à 18sem). Equilibre : Oscillation par posturométrie + Fullerton Advanced Balance Scale. Force : dynamo à main + test assis debout. QOL + évènements indésirables : EORTC QLQ C30, BR23 CIPN20, MFI20.
Bland et al. 2019 [38]	Intervention N=15, contrôle N=16.	Type Exercices aérobiques + exercices de résistance + exercices d'équilibre. Fréquence 3X/sem d'exercices multimodaux + 2X/sem d'exercices aérobiques. Durée Durée du protocole de chimio + 2 ou 3 sem.	DE : Exercice différé : après fin de la chimio.	4 mesures : avant le 1 ^{er} cycle de taxanes, après 3 cycles de taxanes, à la fin de la chimio, lors du suivi (10 à 15 sem après la chimio). Symptômes de la CIPN : EORTC QLQ CIPN 20. Tests sensoriels : vibration par diapason, piqûre. QOL : EORTC QLQ C30. Taux d'achèvement de la chimio : réduction ou ajustement de doses.
Müller et al. 2021 [39]	SMT : N=52, RT : N=60, UC : N=58.	Type Groupe SMT : (Sensorimotor Exercise Training) = exercices sensorimoteurs 3X/sem, 35 min ; Groupe RT : (Resistance Training) entraînement en résistance 2X/sem, 45 min + 15min 1X/sem à domicile. Fréquence Groupe SMT : 3X/sem, 35 min ; Groupe RT : 2X/sem, 45 min + 15min 1X/sem à domicile. Durée 5sem.	Soins habituels sans infos sur l'AP.	4 mesures : avant l'intervention, à 5 sem, à 3 mois et 6 mois après l'intervention. CIPN : TNSr, piqûre d'épingle, ROT, force, sensibilité profonde, conduction nerveuse, EORTC QLQ CIPN 15. Contrôle postural : plateforme de force AMTI. Force : quadriceps par dynamomètre iso. QOL : EORTC QLQ C30. Peur de tomber : FES I, nombre de chutes.
Kleckner et al. 2018 [40]	Intervention : N=231 ; contrôle : N=225.	Type Soins standards + marche + exercices de résistance. Fréquence Marche tous les jours + programme personnalisé. Durée 6sem.	Soins standards sans exercice.	2 mesures : Evaluation pré intervention et post intervention (à 6 semaines). Engourdissement et picotements : échelle de 0 à 10 (0 = absent). Sensation de chaleur / froid dans les mains et pieds : échelle de 0 à 10.
Kirkham et al. 2020 [41]	NExT : N=73, contrôle : N=85.	Type Nutrition + exercices aérobiques + exercices de résistance. Fréquence 3X/sem pdt 9 sem puis 2X/sem pdt 10 sem puis 1X/sem pdt 10 sem. Durée 29sem.	Pas d'exercice.	2 mesures : Avant et après chaque cycle de chimiothérapie. Réduction de dose : retard de réception, réception de moins de 85% de la dose.
Ax et al. 2022 [42]	HI : N=288 ; LMI : N=289 ; UC : N=89.	Type Exercices aérobiques + exercices de résistance (2 groupes : haute intensité et intensité modérée). Fréquence Exercices de résistance 2X/sem pour les 2 groupes + 2X/sem d'endurance pour le groupe haute intensité et 150min/sem d'endurance pour le groupe intensité modérée. Durée 6mois.	Soins habituels sans exercice.	4 mesures : avant la chimio, à 3 mois, à 6 mois et à 18 mois. QOL : EORTC QLQ C30.

5.3 Risque de biais relatif aux études

L'analyse de la qualité méthodologique des essais cliniques randomisés a été réalisée à partir de la grille PEDro (Physiotherapy Evidence Database Scale) présentée dans le tableau 8.

Un article est de qualité médiocre [37], trois sont de qualité modérée [38] [41] [42], et, enfin, les trois autres articles sont de qualité élevée [36] [39] [40]. Tous les articles présentent leurs critères d'éligibilité et montrent dans leurs statistiques la comparaison entre les groupes et les estimations des effets de la variabilité. Aucune étude n'a placé ni ses sujets, ni ses thérapeutes en aveugle. Une seule étude a placé ses évaluateurs en aveugle [39]. Une seule étude présente des résultats sur plus de 85% des sujets initialement répartis dans les groupes [41]. (cf. tableau 8)

Tableau 8 : qualité méthodologique des études (PEDro)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	SCORE
Mijwel et al. 2018 [36]	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI	6/10
Vollmers et al. 2018 [37]	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	OUI	OUI	3/10
Bland et al. 2019 [38]	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	NON	OUI	OUI	5/10
Müller et al. 2021 [39]	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	7/10
Kleckner et al. 2018 [40]	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI	6/10
Kirkham et al. 2020 [41]	OUI	NON	NON	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	5/10
Ax et al. 2022 [42]	OUI	OUI	NON	OUI	NON	NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI	5/10

Items de l'échelle PEDro : 1 : critères d'éligibilité ; 2 : répartition aléatoire ; 3 : assignation secrète ; 4 : comparabilité de base ; 5 : sujets aveugles ; 6 : thérapeutes aveugles ; 7 : évaluateurs aveugles ; 8 : suivi adéquat ; 9 : analyse en intention de traiter ; 10 : comparaison entre groupes ; 11 : estimations des effets et de la variabilité.

Le niveau de preuve concernant le bénéfice de l'intervention de chacune des études est déterminé grâce à l'échelle Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM). Il s'agit du niveau 2 pour les essais cliniques randomisés.

5.4 Résultats par critères de jugement

5.4.1 Les douleurs neuropathiques

Au total, cinq études ont évalué les douleurs neuropathiques au décours de la chimiothérapie (cf. tableau 9).

Effets à court terme :

Après 3 cycles de chimiothérapie, Bland et al.[38] constatent une diminution significative des symptômes d'engourdissements modérés à sévères sur l'échelle EORTC QLQ CIPN 20 en faveur du groupe intervention par rapport au groupe contrôle ($p=0,04$). Ils relèvent également une amélioration significative de la sensibilité vibratoire du gros orteil pour le groupe intervention ($p<0,01$).

Müller et al. [39], rapportent après 5 semaines de traitement, une diminution significative

des symptômes au niveau des pieds pour le groupe intervention par rapport au groupe contrôle sur l'échelle EORTC QLQ CIPN 15 ($p=0,039$).

Dans l'étude de Mijwel et al. [36], aucune différence significative n'est retrouvée entre les groupes pour le critère de la douleur de l'échelle EORTC QLQ C30. Mais ils constatent à 6 semaines de traitement, une réduction significative du score MSAS pour le groupe RT HIIT par rapport au groupe contrôle ($p<0,05$). Cette différence n'est pas retrouvée pour le groupe AT HIIT par rapport au groupe contrôle.

Enfin, dans l'étude de Kleckner et al. [40], à 6 semaines, il a été noté une amélioration significative des symptômes de chaud/froid en faveur du groupe exercice par rapport au groupe contrôle ($p=0,045$).

Aucune étude ne met en avant de changement significatif entre les groupes sur le résultat global de l'échelle mais les auteurs montrent des différences significatives sur certains items.

Effets à long terme :

A long terme, pour la totalité des études, sauf celle d'Ax et al., aucune différence significative entre les groupes intervention et contrôle n'est retrouvée, quelle que soit l'échelle ou le critère d'évaluation utilisé.

Ax et al. [42] observent une amélioration de la douleur sur l'échelle EORTC QLQ C30 en faveur du groupe haute intensité par rapport au groupe intensité modérée ($p=0,02$) à 6 mois. Mais les résultats ne sont pas retrouvés à 18 mois.

Tableau 9 : résultats sur les douleurs neuropathiques

Article	Critère d'évaluation	Intervention	Groupe contrôle	Effet intergroupe p à court terme	Effet intergroupe p à long terme
Mijwel et al. 2018 [36]	MSAS	Exercices de résistance + aérobie de haute intensité (RT HIIT) OU aérobie modérée + intervalles à hautes intensité (AT HIIT).	Soins standards sans exercices.	A 6sem : RT HIIT vs UC : $p < 0,05$.	Non étudié.
	EORTC QLQ C30 : douleur			AT HIIT vs UC : $p > 0,05$. RT HIIT vs AT HIIT : $p > 0,05$.	
Vollmers et al. 2018 [37]	EORTC QLQ CIPN 20	Exercices physiques + exercices sensorimoteurs.	Infos sur l'AP.	« non significatif » (pas de données).	
Bland et al. 2019 [38]	EORTC QLQ CIPN 20	Exercices aérobiques + exercices de résistance + exercices d'équilibre.	Exercices différés.	Après 3 cycles de chimio : engourdissement modéré à sévère : $p = 0,04$.	A la fin de la chimio : $p = 1$ pour l'engourdissement.
	Sensibilité vibratoire			Du gros orteil : $p < 0,01$ après 3 cycles de chimio.	Du gros orteil : à la fin de la chimio et lors du suivi : $p = 0,13$. Pour la malléole et la rotule : pas de diff significative.
	Sensibilité à la piqûre			$p > 0,05$.	$p > 0,05$.
Müller et al. 2021 [39]	EORTC QLQ CIPN 15	Exercices sensorimoteurs OU exercices de résistance.	Soins standards sans infos sur l'AP.	A 5 sem : pour le score sur les symptômes des pieds : exercices vs contrôle : $p = 0,039$.	$p > 0,05$ pour le score total entre exercices et contrôle.
	Total Neuropathy Score			$p > 0,05$ à 5 sem.	$p > 0,05$ à 3 et 6 mois.
Kleckner et al. 2018 [40]	Engourdissement / picotement sur 10	Soins standards + marche + exercices de résistance.	Soins standards sans exercices.	A 6 sem : $p = 0,061$	Non étudié.
	Chaud/froid sur 10			A 6 sem : $p = 0,045$	Non étudié.
Ax et al. 2022 [42]	EORTC QLQ C30 : douleur	Exercices aérobiques + exercices de résistance (2 groupes : haute intensité (HI) et intensité modérée (LMI)).	Soins standards sans exercices.	$p > 0,05$	HI vs LMI : $p = 0,02$ à 6 mois et $p = 0,09$ à 18 mois. HI vs UC : $p = 0,95$ à 6 mois et $p = 0,74$ à 18 mois. LMI vs UC : $p = 0,14$ à 6 mois et $p = 0,19$ à 18 mois.

5.4.2 Equilibre

Seules deux études s'intéressent à l'évaluation de l'équilibre (cf. tableau 10).

Effets à court terme :

Seule l'étude de Müller et al. [39] étudie les effets à court terme d'un programme d'exercices sensorimoteurs ou de résistance sur l'équilibre. Concernant l'équilibre bipodal, aucune différence significative n'est retrouvée entre les groupes. Cependant, à 5 semaines, Müller et al. relèvent une amélioration significative de l'équilibre unipodal en faveur du groupe sensorimoteur par rapport au groupe contrôle ($p = 0,045$), et de même, une amélioration significative de l'équilibre unipodal en faveur du groupe résistance par rapport au groupe contrôle ($p = 0,023$). (cf. tableau 10)

Effets à long terme :

Müller et al. [39] n'observent aucune différence significative à long terme entre les 2 groupes intervention et le groupe contrôle pour le FES I, la posturométrie en unipodal et en bipodal. Vollmers et al. [37], quant à eux, constatent une amélioration significative de l'équilibre unipodal à 12 semaines ($p<0,001$) et à 18 semaines ($p<0,01$) en faveur du groupe intervention. De même, pour l'équilibre bipodal à 12 semaines, où une amélioration significative de l'équilibre ($p=0,039$) pour le groupe intervention a été notée. Enfin, sur l'échelle d'équilibre Fullerton Advanced Balance Scale, à 12 semaines, une amélioration significative du score pour le groupe intervention apparaît ($p=0,004$).

En raison d'un grand nombre de perdus de vue, Müller et al. [39] n'observent pas de différence significative sur le nombre de chute entre les patients des deux groupes intervention et du groupe contrôle. (cf. tableau 10)

Tableau 10 : résultats sur l'équilibre

Article	Critère d'évaluation	Intervention	Groupe contrôle	Effet intergroupe p à court terme	Effet intergroupe p à long terme
Vollmers et al. 2018 [37]	Posturométrie (zones d'oscillation) en unipodal	Exercices physiques + exercices sensorimoteurs.	Infos sur l'AP.	Non étudié.	A 12 sem $p<0,001$. A 18 sem : $p<0,01$.
	Posturométrie (zones d'oscillation) en bipodal			Non étudié.	A 12 sem : $p=0,039$.
	Fullerton advanced balance scale			Non étudié.	A 12 sem : $p=0,004$.
Müller et al. 2021 [39]	Plateforme de force en bipodal	Exercices sensorimoteurs OU exercices de résistance.	Soins standards sans infos sur l'AP.	Pas de diff significative à aucun moment : $p=0,907$ à 3 mois.	
	Plateforme de force en unipodal			A 5 semaines : SMT vs UC : $p=0,045$, RT vs UC : $p=0,023$.	Pas de diff significative aux autres moments.
	FES I			Pas de diff significative à aucun moment : $p=0,36$ à 3 mois.	
	Nombre de chutes			Non étudié.	Grand nombre de perdus de vue. $p=0,280$ à 3 mois et $p=0,047$ à 6 mois.

5.4.3 Qualité de vie

Cinq études ont évalué la qualité de vie via le questionnaire EORTC QLQ C30. (cf. tableau 11)

Effets à court terme :

Deux études ne trouvent pas de différence significative à court terme : celle de Mijwel et al. [36] et celle de Vollmers et al. [37]. Deux autres études relèvent des différences significatives à court terme entre leurs groupes. D'une part, Bland et al. [38] montrent une qualité de vie globale significativement plus élevée pour le groupe intervention après 3 cycles de chimiothérapie. D'autre part, Müller et al.[39] constatent à 5 semaines de traitement une amélioration significative du score de qualité de vie EORTC QLQ C30 pour les deux groupes

intervention par rapport au groupe contrôle ($p=0,005$).

Effets à long terme :

A 6 mois, Müller et al. [39] ainsi qu’Ax et al. [42] s’accordent en constatant une amélioration significative du score de qualité de vie EORTC QLQ C30, d’une part en faveur du groupe sensorimoteur par rapport au groupe d’exercices de résistance dans l’étude de Müller et al. ($p=0,032$), et d’autre part en faveur des deux groupes interventions par rapport au groupe contrôle pour Ax et al. (IH/UC : $p<0,01$ et LMI/UC : $p<0,001$). A 18 mois, Müller et al. [39] font la même constatation pour leur groupe d’exercices d’intensité modérée par rapport au groupe contrôle ($p=0,01$).

Bland et al. [38] soulignent un score de qualité de vie significativement plus élevé dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle à la fin de la chimiothérapie ($p=0,05$) et une absence de significativité lors du suivi ($p=0,29$).

Tableau 11 : résultats sur la qualité de vie

Article	Critère d'évaluation	Intervention	Groupe contrôle	Effet intergroupe p à court terme	Effet intergroupe p à long terme
Mijwel et al. 2018 [36]	EORTC QLQ C30	Exercices de résistance + aérobique de haute intensité (RT HIIT) OU aérobique modérée + intervalles à hautes intensité (AT HIIT).	Soins standards sans exercices.	A 6 sem : $p>0,05$ entre tous les groupes.	Non étudié.
Vollmers et al. 2018 [37]	EORTC QLQ C30	Exercices physiques + exercices sensorimoteurs.	Infos sur l’AP.	« non significatif » (pas de données).	« non significatif » (pas de données).
Bland et al. 2019 [38]	EORTC QLQ C30	Exercices aérobiques + exercices de résistance + exercices d’équilibre.	Exercices différés.	Après 3 cycles de chimio : $p<0,05$.	A la fin de la chimio : $p=0,05$. Lors du suivi : $p=0,29$.
Müller et al. 2021 [39]	EORTC QLQ C30	Exercices sensorimoteurs (SMT) OU exercices de résistance (RT).	Soins standards sans infos sur l’AP.	A 5 sem : RT vs UC : $p=0,018$. Exercices vs contrôle : $p=0,005$.	A 6 mois : SMT vs RT : $p=0,032$.
Ax et al. 2022 [42]	EORTC QLQ C30	Exercices aérobiques + exercices de résistance (2 groupes : haute intensité (IH) et intensité modérée (LMI)).	Soins standards sans exercices.	Non étudié.	A 6 mois : HI vs UC : $p<0,01$, LMI vs UC : $p<0,01$, HI vs LMI : $p=0,7$. A 18 mois : LMI vs UC : $p=0,01$, pas de diff significative entre IH vs LMI et IH vs UC.

5.4.4 Taux d’achèvement de la chimiothérapie

Aucune différence significative n’a été trouvée entre les groupes intervention et contrôle en ce qui concerne la réduction de dose ou le retard de chimiothérapie [38] [41]. Les résultats montrent une différence significative, entre les groupes, du seuil cliniquement pertinent à 85% de la dose intensité relative (RDI) dans les études de Bland et al. ($p<0,05^*$) [38] et de Müller et al. ($p=0,032^*$) [39]. La RDI correspond à la dose de traitement optimale à visée curative : c’est

l'intensité de la dose utilisée par rapport à la dose standard. (cf. tableau 12)

Tableau 12 : résultats sur le taux d'achèvement de la chimiothérapie

Article	Critère d'évaluation	Intervention	Groupe contrôle	Effet intergroupe p
Bland et al. 2019 [38]	Réduction de dose de taxane d'au moins 10% ou annulation complète de dose pour 1 ou plusieurs traitements.	Exercices aérobiques + exercices de résistance + exercices d'équilibre.	Exercices différés.	Intervention : n=2,20%. Contrôle : n=8,53%. $p=0,06$.
	Seuil cliniquement pertinent de 85% de la RDI (dose intensité relative).			Intervention : n=100%. Contrôle : n=67%. $p<0,05$.
	RDI moyen (dose intensité relative) de la chimio.			$p=0,31$.
Müller et al. 2021 [39]	RDI moyen.	Exercices sensorimoteurs OU exercices de résistance.	Soins standards sans infos sur l'AP.	Pas de diff significative entre les groupes : $p=0,461$ sauf entre groupes exercices vs contrôle : $p=0,045$.
	Seuil cliniquement pertinent à 85% de la RDI.			Groupes exercices : 94%. Contrôle : 76%. $p=0,032$.
Kirkham et al. 2020 [41]	Réduction de dose.	Nutrition + exercices aérobiques + exercices de résistance.	Pas d'exercices.	$p=0,170$.
	Retard de chimiothérapie.			$p=0,845$.
	Réduction de la dose de chimio < 85% de la RDI.			$p=0,274$. (en analyse per protocole : $p=0,073$)

6 Discussion

6.1 Interprétation des résultats

6.1.1 La douleur neuropathique

A court terme, il est donc possible de retrouver des améliorations significatives grâce à la mise en place d'un programme précoce sur : la sensation d'engourdissement [38], la sensation vibratoire du gros orteil [38], les symptômes de douleur neuropathique au niveau du pied [39] et la sensation de chaud/froid au niveau des pieds [40].

Les études sélectionnées dans ce travail de synthèse s'accordent sur les effets à long terme d'un programme précoce d'exercices sur les douleurs neuropathiques périphériques. En effet, il a été constaté pour la totalité des études, sauf celle d'Ax et al. [42], une absence de différence significative entre les groupes intervention et contrôle sur les douleurs neuropathiques, quelle que soit l'échelle ou le critère d'évaluation utilisé.

Au-delà des différences statistiquement significatives, il est intéressant d'interpréter les résultats selon la valeur du score minimal de différence minimale cliniquement importante (MCID pour *Minimal Clinically Important Difference*) pour chaque test. La MCID représente la « plus petite différence de score dans le domaine d'intérêt que les patients perçoivent comme bénéfique et qui imposerait, en l'absence d'effets secondaires gênants et de coût excessif, un changement dans la prise en charge du patient » [43]. Certaines valeurs de MCID ont été étudiées dans la littérature. Concernant le score de neuropathie EORTC QLQ CIPN, la MCID

fixée à 5,9 est dépassée dans l'étude de Müller et al. [39] pour les symptômes des pieds entre les groupes exercices et le groupe contrôle après 5 semaines d'intervention (la différence de score entre les groupes est de 8,3). Les patients ont donc pu percevoir une différence importante pour ce critère d'évaluation, à cette temporalité précise et avec l'intervention d'exercices sensorimoteurs ou de résistance.

La mise en place précoce d'exercices semble donc diminuer la sévérité de certains symptômes de neuropathie périphérique à court terme de manière clinique (MCID) et statistique (p-value). Cette constatation n'est, cependant, pas retrouvée à long terme puisque les études s'accordent à montrer une absence de différence significative de résultats entre les groupes intervention et contrôle.

Cette absence de résultats sur la diminution de la douleur neuropathique peut s'expliquer du fait de la toxicité dose-dépendante de la chimiothérapie [14]. La répétition des chimiothérapies peut induire des neuropathies chroniques [16] de durée variable avec une réversibilité totale chez 40% des patients 6 à 8 mois après l'arrêt du traitement. Après un certain nombre de chimiothérapies, la toxicité de la chimiothérapie est telle, que les effets secondaires sur l'apparition de la douleur neuropathique périphérique sont certainement trop importants pour observer les effets de l'intervention. En effet, les exercices semblent retarder l'apparition des troubles mais ne semblent avoir pour vocation d'empêcher leur apparition.

6.1.2 L'équilibre

Une seule étude évalue les effets à court terme d'un programme d'exercices précoce sur l'équilibre [39]. Un programme d'exercices sensorimoteurs ou d'exercices de résistance ne semble pas améliorer l'équilibre bipodal, mais semble améliorer de manière significative l'équilibre unipodal à court terme.

A long terme, les études de Müller et al. [39] et de Vollmers et al. [37] n'aboutissent pas aux mêmes conclusions que ce soit pour les programmes d'exercice en bipodal ou en unipodal. En effet, à 3 mois Vollmers et al. [37] constatent une amélioration significative de l'équilibre bipodal et unipodal, tandis que Müller et al. [39] ne concluent à aucune différence significative. Il est cependant à noter que l'étude de Vollmers et al. [37] qui conclut à une amélioration significative de l'équilibre bipodal est de moins bonne qualité méthodologique (3/10 score PEDro) par rapport à l'étude de Müller et al. [39] (7/10 score PEDro).

Enfin, il est difficile d'émettre une conclusion quant au risque de chute pour Müller et al. [39], en vue du grand nombre de perdus de vue dans leur étude.

Concernant les effets à court terme sur l'équilibre, il est difficile de conclure à des effets positifs du fait du manque de données (un seul article, Müller et al. [39] bien que la qualité méthodologique de cet article soit

bonne). A long terme, il est également difficile de conclure aux vues de l'hétérogénéité des résultats entre Müller et al. [39] et Vollmers et al. [37]. De même, il est difficile d'émettre une conclusion quant au risque de chute pour Müller et al. [39], du fait du grand nombre de perdus de vue dans leur étude.

De même que pour les symptômes de douleurs neuropathiques, les exercices semblent retarder l'apparition des troubles d'équilibre mais il est difficile de conclure. Il est possible de supposer que l'effet sur l'équilibre à long terme sera limité en raison de la toxicité dose-dépendante de la chimiothérapie [14].

6.1.3 La qualité de vie

Les résultats sur la qualité de vie à court terme sont contradictoires. En effet, deux études constatent une absence d'amélioration significative de la qualité de vie par la mise en place d'un programme d'exercices précoce [36] [37], tandis que Bland et al. [38] et Müller et al. [39] relèvent une amélioration significative de la qualité de vie sur l'échelle EORTC QLQ C30.

Il est possible d'interpréter les résultats retrouvés à court terme en prenant en compte la posologie des exercices. Dans leur revue systématique avec méta analyse, Lopez Garzon et al. [32] émettent des recommandations sur la posologie de l'activité physique pour observer une amélioration de la qualité de vie : ils recommandent un minimum de deux séances par semaine, avec de l'exercice multimodal, pendant au moins une heure, durant 8 à 12 semaines. A court terme, sur quatre études, deux études ne retrouvent pas d'amélioration significative de la qualité de vie [36] [39]. Mijwel et al. [36] proposent un programme d'une durée inférieure aux 8 à 12 semaines recommandées par Lopez Garzon et al. [32] en mettant en place un programme d'exercices de 6 semaines (*annexe 5*). Vollmers et al. [39] ne retrouvent pas non plus une amélioration significative de la qualité de vie à court terme, bien qu'ils proposent 18 semaines d'exercices (*annexe 5*). Ces résultats pourraient être interprétés en vue de la faible qualité méthodologique de cette étude (3/10 au score PEDro).

Sur le long terme (entre la fin de la chimiothérapie et 6 mois après le début), Bland et al. [38], Müller et al. [39], et Ax et al. [42] s'accordent sur une amélioration de la qualité de vie de leurs groupes intervention par rapport aux groupes contrôle.

La MCID fixée à 7,4 pour l'EORTC QLQ C30 est dépassée dans les études de Bland et al. [38] (11,7 en post chimiothérapie), Ax et al. [42] (11 à 6 mois), et Müller et al. [39] (17,2 à 5 semaines). Les effets ont donc pu être ressentis par les patientes pour ces trois études, ce qui suggère une pertinence clinique à ces interventions.

Une conclusion à propos des effets à court termes sur la qualité de vie d'un programme d'exercices précoce semble donc difficile à émettre vue de l'hétérogénéité des résultats. Cependant, à long terme, les programmes d'exercices et l'activité physique en général semblent améliorer de manière statistiquement et cliniquement significative la qualité de vie des patientes ayant subi une chimiothérapie.

Dans leur étude sur la dynamique de la qualité de vie rapportée après la chimiothérapie (à long terme) par les patientes atteintes d'un cancer du sein, Di Meglio et al. [44] relèvent différents facteurs susceptibles de détériorer la qualité de vie de ces patientes. L'excès de poids, la diminution de l'activité physique, l'exposition au tabac pendant la chimiothérapie, ainsi qu'un âge jeune, des comorbidités, des revenus faibles et un traitement d'hormonothérapie sont des facteurs contributifs à une dégradation de la qualité de vie après la chimiothérapie. De plus, dans la mise à jour et revue de littérature de Desnoyer et al. [27] de 2016, il a été montré que l'activité physique mise en place pour les patientes atteintes de cancer du sein permet, de manière générale, d'améliorer la fatigue, l'anxiété, l'état émotionnel, l'estime de soi, le sommeil, la dépression. L'activité physique semble donc jouer un rôle important sur la qualité de vie des patientes.

Les résultats retrouvés dans ce travail d'analyse de la littérature semblent donc être en accord avec les études sur la qualité de vie chez les patientes atteintes de cancer du sein et l'activité physique.

6.1.4 Effets sur d'autres paramètres

Les différents protocoles d'activité physique précoce ne permettent pas de réduire de manière significative les diminutions de dose ou les reports de chimiothérapie par rapport aux groupes contrôle. Mais ces protocoles permettent d'atteindre le seuil cliniquement pertinent de 85% de la RDI [38] [39] [41].

Les protocoles d'exercices multimodaux ne semblent pas réduire les diminutions de dose ou les reports de chimiothérapie, mais permettent d'atteindre le seuil cliniquement pertinent des 85% de la RDI. Or la RDI correspond à la dose de traitement optimale à visée curative : c'est l'intensité de la dose utilisée par rapport à la dose standard. Il s'agit d'une mesure qui associe la dose totale administrée de chimiothérapie avec le calendrier de traitement prévisionnel [45]. Sedrak et al. [45] font la constatation que par rapport aux femmes recevant plus de 85% de la RDI, les femmes atteintes de cancer du sein précoce et recevant moins de 85% de la RDI ont une augmentation de 57% du risque de récurrence de la maladie à 10 ans [45]. Cette mesure de la RDI joue donc un rôle important et semble être en lien avec une diminution de la mortalité et du risque de récurrence du cancer du sein. Sedrak et al. [45] ont identifié des facteurs de risque associés à une faible RDI : un âge avancé, une durée de traitement prévue supérieure à 12 semaines, une fonction hépatique initiale anormale, une faible fonction rénale, des antécédents de maladie cardio-vasculaire et enfin une mauvaise fonction physique. La fonction physique a donc un impact sur la RDI et doit donc être stimulée lors de la

6.2 Risque de biais transversal aux études

Le risque de biais [46] de chaque essai randomisé a été évalué par la version 2 de l'outil Cochrane de risque de biais pour les essais randomisés (RoB 2) (cf. figure 5). Cet outil questionne sur la conception, la conduite et la notification de l'essai randomisé. Un jugement sur le risque de biais est généré par un algorithme, basé sur les réponses aux questions. Le jugement peut présenter un risque de partialité « faible » ou « élevé », ou peut exprimer « quelques préoccupations ». Cinq domaines sont questionnés par cet outil : le processus de randomisation, l'écart par rapport à l'intervention intentionnelle, les données manquantes, la mesure du résultat, et enfin, la sélection du résultat rapporté.




Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Mijwel et al.	+	!	-	-	!	-	 Low risk  Some concerns  High risk
Vollmer et al.	+	!	-	-	!	-	
Bland et al.	+	!	-	-	!	!	
Müller et al.	+	!	-	+	!	!	D1 Randomisation process D2 Deviations from the intended interventions D3 Missing outcome data D4 Measurement of the outcome D5 Selection of the reported result
Kleckner et al.	+	!	-	-	!	-	
Kirkham et al.	!	!	+	-	!	!	
Ax et al.	-	!	-	-	!	-	

Figure 5 : synthèse des risques de biais par l'outil Rob2

Les résultats de ces études sont à interpréter avec précaution puisque 4 études présentent un risque important de biais et 3 autres présentent quelques préoccupations sur la présence de biais.

Le processus de randomisation présente un faible risque de biais pour 5 études. Le risque de biais est élevé pour l'étude d'Ax et al. [42] concernant le processus d'allocation du bras de traitement puisque l'attribution de la séquence n'était pas aléatoire. Cette absence de génération d'une séquence de randomisation peut être à l'origine d'un biais de sélection.

Concernant le domaine des écarts par rapport à l'intervention intentionnelle, des préoccupations sont émises pour tous les articles puisqu'aucun n'a pu mettre en aveugle ses participants et ses intervenants dans leurs protocoles.

Pour le troisième domaine d'évaluation qui traite les données manquantes, pour six études le risque de biais est élevé. Cela s'explique par un nombre important de perdus de vue (cf. annexe 6). Le manque de données sur les critères de jugement peut être à l'origine de biais de migration. Il est en effet possible que les patientes ayant perçu un bénéfice au protocole ou

n'ayant pas fait de complications aient participé au suivi contrairement aux autres patientes.

Seule une étude (Müller et al. [39]) présente un faible risque de biais sur le domaine de la mesure des résultats puisque c'était la seule à avoir placé leurs évaluateurs en aveugle. Les évaluateurs des autres études, n'étant pas en aveugle, ont pu influencer les résultats par connaissance de l'intervention reçue, ce qui constitue un biais. Lorsque l'insu n'est pas mis en place pour les évaluateurs, il y a un risque de biais de détection : les personnes analysant les résultats peuvent être influencées.

D'autres biais sont également retrouvés au sein des études sélectionnées dans ce travail de synthèse. En effet, les études de Vollmers et al. [37], Bland et al. [38], Müller et al. [39] et enfin Kirkham et al. [41] présentent une faible taille d'échantillon. Dans l'étude de Bland et al. [38] certaines femmes (pas de précisions sur le pourcentage dans l'article) avaient déjà reçu 3 ou 4 cycles de chimiothérapie avant le recrutement et ils ont éprouvé une difficulté à contrôler les effets individuels de chaque composante de l'intervention. Müller et al. [39] ont constaté que beaucoup de séances de l'intervention avaient été manquées par les patientes lors du déroulé du protocole. En effet, pour le groupe d'exercices de résistance, 19% des patientes ont eu des interruption d'exercices, et 23% pour le groupe d'exercices sensorimoteurs [39]. Ax et al. [42] soulignent une différence entre la taille de leur groupes contrôle et intervention. Enfin, dans l'étude de Kleckner et al. [40], les résultats comportent peu d'informations sur les doses de chimiothérapie reçues.

Des biais cognitifs peuvent être retrouvés en plus des biais méthodologiques présentés précédemment. En effet, le fait que les thérapeutes n'aient été placé en aveugles dans aucune des études (cf. item 6 de la grille PEDro) constitue un effet expérimentateur [47]. L'attitude du thérapeute peut être influencée par la connaissance du groupe intervention. Le thérapeute aura tendance à valider de manière consciente ou non l'hypothèse en sachant qu'un groupe est mieux traité qu'un autre.

L'effet Hawthorne peut être observé chez les patients [47]. Le comportement des sujets peut être influencé par le simple fait d'être conscient de participer à une expérience ou à être observé (ce qui est le cas puisque les patients ne sont en aveugles dans aucune des études : item 5 de la grille PEDro). La supervision et la prise en charge en activité physique peuvent influencer le comportement et impacter les résultats de questionnaires subjectifs comme ceux sur la qualité de vie. De plus, l'absence de mise en aveugle des patients pourrait induire un biais d'optimisme [47]. Les patientes des groupes intervention pourraient percevoir une chance de

résultats positifs supérieurs à d'autres patients (le groupe comparateur). Cela engendre une conviction personnelle d'obtenir des meilleurs résultats en faisant parti du groupe traitement et influencer les réponses à certains questionnaires.

Enfin, les effets Golem et Pygmalion peuvent être retrouvés dans les études [47]. Ces deux effets dépendent de la relation patient-thérapeute. Si le thérapeute croit en la réussite des patients du groupe intervention, cela peut conduire à une amélioration des performances des patients de ce groupe. Croire en la réussite de quelqu'un peut améliorer les probabilités de succès. A l'inverse, en mettant peu d'espoir dans le groupe comparateur, le thérapeute peut conditionner le patient à une diminution du sentiment d'efficacité personnelle et de sa performance personnelle. Le fait que les thérapeutes ne soient mis en aveugles dans aucune des études (item 6 de la grille PEDro) rend possible l'apparition de ces deux phénomènes.

6.3 Limites

L'ensemble de ce travail à propos de la prévention des douleurs neuropathiques chez les patientes atteintes de cancer du sein, traitées par chimiothérapie présente des limites.

La qualité méthodologique de ce travail d'initiation à la revue systématique a été évaluée par la grille Revised Assessment Of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR). Cette grille se compose de 11 items, côtés de 1 à 4. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité méthodologique de la revue systématique. La qualité de la revue est considérée comme insuffisante de 11 à 18 points, faible de 19 à 27, moyenne de 28 à 35 et bonne de 36 à 44.

Le score obtenu pour ce travail d'initiation à la revue systématique est de 30 sur 44 (cf. tableau 13). La qualité méthodologique est donc considérée comme moyenne. Les points forts de cette revue sont la recherche documentaire exhaustive, la liste des études incluses et exclues (via le diagramme de flux), l'évaluation de la qualité des études primaires (via l'outil PEDro) et enfin l'absence de conflits d'intérêts. Ce travail présente des faiblesses : le protocole de recherche n'a pas été publié (item 1), la sélection et l'extraction des données n'ont pas été effectuées à 2 personnes (item 2), aucune comparaison de l'homogénéité par méta analyse des études n'a été faite (item 9), et enfin aucun test de régression d' Egger ou de digramme de dispersion n'a été fait pour évaluer la probabilité de biais de publication (item 10).

Tableau 13 : items de la grille R-AMSTAR

N° de l'item	Items de la grille R-AMSTAR											Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Réponse	A-B	/	A-B-C-D-E	B-C	A-B-C-D	A-C	A-B-C-D	A-C	C	/	A-B-C	30/44
Score	3/4	1/4	4/4	3/4	4/4	3/4	4/4	2/4	1/4	1/4	4/4	

Items grille R-AMSTAR : 1 : plan de recherche à priori établi ; 2 : sélection des études et extraction des données confiées à au moins deux personnes ; 3 : recherche documentaire exhaustive ; 4 : inclusion de la littérature grise ; 5 : listes des études incluses et exclues fournies ; 6 : caractéristiques des études incluses ; 7 : évaluation de la qualité des études primaires ; 8 : utilisation appropriée de la qualité scientifique des études incluses dans la formulation des conclusions ; 9 : pertinence des méthodes utilisées pour combiner les résultats des études ; 10 : biais de publication ; 11 : conflit d'intérêts

De plus, l'évaluation de la qualité de ce travail de synthèse présente un biais : il a été évalué par l'auteur du travail. Or cette personne n'a aucune expérience préalable de la réalisation d'une revue et elle n'a jamais utilisée les outils R-AMSTAR, rob2, PEDro.

L'objectif principal de ce mémoire était d'observer les conséquences d'une mise en place précoce de l'activité physique. La littérature sur le cancer du sein et la kinésithérapie dans les bases de données est importante. Cependant, il est plus difficile de trouver des articles sur la prévention des douleurs neuropathiques via la kinésithérapie. Il s'agit d'un sujet d'intérêt relativement récent, puisque les études incluses dans ce travail de synthèse datent de 2018 à 2022. Cet intérêt se traduit également par de nombreux articles présentant les protocoles d'études à venir (cf. figure 4). C'est pour cela que le choix d'intégrer toute étude présentant une mise en place précoce d'exercices durant la chimiothérapie a été fait, bien que ces études ne soient pas similaires dans leurs protocoles. En effet, il est possible de constater que les études sont relativement différentes : elles présentent des populations différentes (les études n'ont pas toutes 100% de patientes atteintes de cancer du sein [39] [40] [42]), des modes d'intervention différents, des groupes comparateurs différents, des modalités d'évaluations différentes, des critères d'évaluation différents. Il est difficile d'en faire une comparaison précise en vue du manque d'équivalence entre toutes ces études. Les résultats sont hétérogènes.

L'interprétation des résultats peut être mise en cause par l'absence de précisions, dans les études sélectionnées, sur le programme reçu par les groupes contrôles. En effet, les groupes comparateurs des études de Mijwel et al. [36], Müller et al. [39], Kleckner et al. [40] et Ax et al. [42] ont tous reçu des soins standards. Mais qu'est-ce que sont les soins standards ? Une absence totale de soins masso-kinésithérapiques, d'activité physique en général, d'exercices

physiques ? Une absence partielle de soins masso-kinésithérapiques ? Des informations sur l'activité physique et le cancer ? Une certaine dose d'exercices physiques ? Les soins standards sont-ils tous les mêmes entre chaque étude ? Dans leur revue critique sur les conditions de soins habituels en psycho-oncologie, Arch et al. [48] soulèvent la problématique de la compréhension des soins habituels dans les essais cliniques. Un soin habituel peut être interprété comme un soin de routine, un soin de référence (défini par les lignes directrices), des soins variables, une absence de soin ou même des soins reçus en dehors de l'étude. Arch et al. [48] ont soulevé une problématique quant à la disponibilité et l'accès des données sur les soins habituels. De nombreuses recommandations sur le cancer en général sont émises, ce qui peut engendrer une grande variabilité au niveau des soins habituels de référence. De plus, le choix du soin habituel peut être influencé par les préférences du praticien et du patient, augmentant encore la variabilité du soin habituel choisi. Il semble donc difficile d'émettre une interprétation des résultats en ne sachant pas plus précisément ce que les groupes contrôles ont reçu en termes de traitements. De plus, pour des raisons de clarté du propos, il a été considéré dans ce travail que les soins usuels ne comportaient pas d'activité physique.

6.4 Perspectives cliniques et scientifiques

Le but de ce travail était de relever les effets d'une mise en place précoce d'un programme multimodal pendant la chimiothérapie sur l'apparition des douleurs neuropathiques, l'équilibre, la posture et la qualité de vie. Il a été montré qu'un programme multimodal peut améliorer la qualité de vie à long terme des patientes atteintes d'un cancer du sein pendant la chimiothérapie. De plus, il a été relevé une amélioration significative de la RDI. A court terme, il est difficile d'émettre des conclusions sur l'équilibre, la qualité de vie et l'apparition des douleurs neuropathiques.

Or, l'activité physique présente peu de risques pour ces patientes [49]. En effet, Rock et al. [49] ont émis en 2012 des recommandations sur la nutrition et l'activité physique chez les survivants de cancers. Les exercices pendant la chimiothérapie sont sûrs et faisables. Ils permettent d'améliorer la fatigue, la qualité de vie, ainsi que le taux d'achèvement de la chimiothérapie. L'exercice physique n'interfère pas avec l'efficacité de la chimiothérapie et il n'y a pas d'effet négatif de l'exercice sur la réponse à la chimiothérapie. La mise en place d'activité physique pendant la chimiothérapie ne semble donc pas présenter beaucoup de risques mais plutôt de nombreux avantages. En effet, il est à rappeler que l'activité physique en général chez les patientes atteintes de cancer du sein permet de diminuer la mortalité, de diminuer le risque de récurrence, d'augmenter les capacités physiques, d'améliorer l'état

psychologique et le sommeil [27].

Ces conclusions constituent un argument en plus en faveur de la mise en place d'une activité physique précoce durant le traitement chimiothérapique du cancer du sein. Ces arguments pourraient faire partie du discours d'éducation en faveur de la pratique d'une activité physique aux patientes entamant leur chimiothérapie.

Il pourrait également être intéressant de proposer à ces patientes d'ajouter un programme de glissement neural au cours de la chimiothérapie. En effet, dans un ECR de 2020 de Hammond et al. [33], un programme de glissement neural semble permettre d'améliorer les douleurs de patientes atteintes de cancer du sein.

Ce travail permet de faire le point sur l'impact d'un traitement masso-kinésithérapique sur la prévention des douleurs neuropathiques. Il est constaté que la kinésithérapie semble avoir un faible impact sur l'apparition des douleurs neuropathiques à long terme mais qu'il est possible d'observer un impact positif sur la RDI et la qualité de vie des patientes sur le long terme. Cet impact sur la RDI est significatif et semble être en lien avec une diminution de la mortalité et du risque de récurrence du cancer du sein. Ces constatations permettent de faire le point sur ce qu'il est possible ou non de traiter via les moyens masso-kinésithérapiques.

Ce travail s'inscrit dans une lignée d'un sujet d'intérêt récent. D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation. Il sera donc à mettre à jour régulièrement. Les futurs essais cliniques réalisés permettront peut-être de réaliser une synthèse sur l'impact d'un programme d'activité physique multimodal mis en place précocement chez des patientes atteintes de cancer du sein n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie, par rapport à un groupe témoins démarrant ce même programme d'exercices de manière différée.

7 Conclusion

L'objectif de ce travail d'initiation à la recherche était d'évaluer l'impact d'un programme de rééducation multimodale démarré précocement sur l'apparition des troubles liés à la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie (douleur, équilibre, posture, risque de chute) chez les patientes atteintes du cancer du sein.

La mise en place précoce d'exercices lors du traitement de chimiothérapie des patientes atteintes de cancer du sein semble donc permettre à court terme une amélioration significative de certains symptômes de douleurs neuropathiques périphériques (les engourdissements, la sensation de chaud et froid au niveau des pieds, la sensibilité vibratoire du gros orteil), ainsi qu'une amélioration significative de l'équilibre unipodal (une seule étude a étudié ce paramètre). Ces observations ne sont pas retrouvées sur le long terme en raison d'une toxicité trop importante des traitements qui s'accumulent. Les exercices semblent retarder l'apparition de ces deux troubles mais ne peuvent avoir pour vocation d'empêcher leur apparition au fil des cures de chimiothérapie.

La qualité de vie, quant à elle, s'améliore de manière significative sur le long terme dans les groupes interventions. Ce qui est en accord avec les travaux déjà faits sur l'amélioration de la qualité de vie par la pratique d'une activité physique chez les patientes atteintes de cancer du sein.

Enfin, la mise en place d'exercices semble permettre une amélioration significative de la RDI au cours de la chimiothérapie. Cette constatation laisse supposer qu'un programme d'exercices mis en place lors de la chimiothérapie pourrait diminuer la mortalité ainsi que le risque de récurrence du cancer du sein.

La neuropathie périphérique induite par chimiothérapie reste une complication réversible (en partie) du traitement oncologique. En effet, la neuropathie chronique [16], induite par la répétition des chimiothérapies, est de durée variable avec une réversibilité totale chez 40% des patients 6 à 8 mois après l'arrêt du traitement.

Il s'agit d'un sujet d'intérêt récent, avec des protocoles en cours de réalisation. Une mise à jour de ces conclusions sera à faire à mesure que les résultats des futurs ECR seront publiés.

Une synthèse de ce travail de mémoire est présentée en *annexe 7*.

8 Intérêt personnel et mise en perspectives professionnelles

Au cours de la réalisation de ce travail d'initiation à la recherche, j'ai pu apprendre à organiser et répartir la quantité de travail sur des brèves périodes avec des objectifs à court et long terme. J'ai réussi à maintenir le rythme de travail tout le long de l'année et surtout pendant la période de clinicat, durant laquelle chaque jour de travail au cabinet j'avais un peu sur le travail de mémoire, ce qui me permettait d'avoir le week-end de libre pour faire autre chose que la rédaction du mémoire. Il n'y a pas eu un seul moment où j'ai réellement eu marre de mon sujet ou bien de ce travail d'initiation à la recherche. J'ai été fière de moi de pouvoir observer la progression de ma réflexion et d'être allée au bout d'une simple question que je m'étais posée en stage de deuxième année de kinésithérapie.

La communication avec ma directrice de mémoire Marie-Cécile Niérat s'est bien passée, et a largement pu m'aider à approfondir des questions, à mieux structurer mon travail. Sa relecture et ses remarques ont été très importantes pour la construction de mon mémoire. De même, la discussion avec mon experte de mémoire Christine Pelca Poivre m'a permis de réaliser que mon sujet de mémoire avait un intérêt supérieur à celui de juste produire un devoir d'école, et pouvais aider les kinésithérapeutes et les patientes à mieux comprendre ces troubles liés à la chimiothérapie.

J'ai rencontré quelques difficultés avec la méthodologie même de la revue systématique : la rédaction de l'équation de recherche, l'utilisation des outils pour évaluer les biais des études, la présentation de mes résultats. C'était une première pour moi d'utiliser la grille PEDro, le logiciel Rob2, la grille R-AMSTAR, le diagramme de flux PRISMA et Zotero.

Le travail de recherche en kinésithérapie est important puisque le métier de kinésithérapeute repose sur l'Evidence Based Practice et évolue donc au fil des avancées des recherches scientifiques. Réaliser un travail de recherche est important, selon moi, pour comprendre la conception, la réalisation, la méthodologie des articles scientifiques que je serais susceptible de lire dans ma future vie de kinésithérapeute diplômée. La recherche en matière de kinésithérapie va vite, beaucoup de recherches sont menées sur de nombreux sujets différents. Dans ma vie professionnelle prochaine, il sera important pour moi de me maintenir à jour dans mes connaissances. Cette mise à jour des connaissances passera par la lecture d'articles scientifiques et par la participation à des formations continues pour me permettre d'offrir les meilleurs soins possibles (en regard des avancées de la science) à mes futurs patients.

Ce travail d'initiation à la recherche m'a permis d'améliorer mes connaissances générales

sur la pathologie du cancer du sein et plus spécifiquement sur les neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie. Ce travail me permet de mieux comprendre les mécanismes des effets secondaires des traitements et va me permettre de pouvoir expliquer aux patientes les symptômes qu'elles décrivent, dans ma future vie professionnelle. Les recherches effectuées me permettent d'avoir un argument en plus en faveur de l'activité physique à transmettre à mes futures patientes atteintes du cancer du sein.

J'ai pu réaliser que les moyens masso-kinésithérapiques présentent des limites et ne permettent pas forcément de résoudre toutes les problématiques. En effet, avec les connaissances actuelles, il est difficile d'empêcher l'apparition des douleurs neuropathiques et les troubles de l'équilibre sur le long terme.

Je compte traiter au mieux mes futures patientes au regard des avancées de la littérature, en me mettant à jour régulièrement.

Ce travail pourrait déboucher sur un livret de recommandations pour les patientes et les masseurs-kinésithérapeutes avec des exemples d'exercices, sur un programme de plusieurs semaines. Pour cela, il faudrait pouvoir comparer les études par une méta analyse, ce qui permettrait d'établir des recommandations FITT (fréquence, intensité, type, temps) pour permettre aux masseurs-kinésithérapeutes d'établir un programme le long de la chimiothérapie de leurs patientes. Pour l'instant, seule une analyse qualitative a pu être faite en raison de l'hétérogénéité des études.

9 Conflits d'intérêts

L'auteure déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

10 **Bibliographie**

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. juill 2019;372.
2. HAS H. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé : Dépistage et prévention du cancer du sein. févr 2015;
3. Prédispositions génétiques - Facteurs de risque [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
4. Traitements - Cancer du sein [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>
5. Institut national du cancer. Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer. 2010.
6. 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*. 6 juin 2016;51(6):1070-1090.e9.
7. Marc-Karim BEN DIANE, Anne-Déborah BOUHNİK, Patrick PERETTI-WATEL, Julien MANCINI. La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Institut National du cancer; 2018.
8. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *PAIN*. juill 2003;104(1):1-13.
9. Vulser C. Ces douleurs qui survivent au cancer – Survival pain after cancer. mars 2010;5.
10. Clère F. Douleurs neuropathiques liées aux traitements du cancer du sein : classification et prise en charge - Breast cancer-related neuropathic pain: classification and management. 2004;4.
11. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
12. Item n°131: Bases neurophysiologiques, mécanismes physiopathologiques d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique. In: Référentiel de : anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire. 2013. p. 400.
13. Pocock, Gillian. Physiologie humaine et physiopathologie Chapitre 13, Le système somatosensoriel (somesthésie). 2019. 209-225 p.
14. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017;10.
15. Lin WL, Wang RH, Chou FH, Feng IJ, Fang CJ, Wang HH. The effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 4 mars 2021;29(9):5303-11.
16. Fayolle. Stratégie thérapeutique des neuropathies périphériques chimio-induites. *Sci Vivant*. 2018;
17. Rigoard P, Buffenoir K, Wager M, Bauche S, Giot JP, Robert R, et al. Organisation anatomique et physiologique du nerf périphérique. *Neurochirurgie*. 1 mars 2009;55:S3-12.
18. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *PAIN®*. 1 déc 2014;155(12):2461-70.
19. Paillard T. Posture et équilibration humaines. Paris: De Boeck supérieur; 2016. 260 p. (Posture, équilibre & mouvement).

20. Streckmann F, Balke M, Lehmann HC, Rustler V, Koliymitra C, Elter T, et al. The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies - STOP. *BMC Cancer*. 10 janv 2018;18(1):62.
21. Kneis S, Wehrle A, Freyler K, Lehmann K, Rudolphi B, Hildenbrand B, et al. Balance impairments and neuromuscular changes in breast cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 1 févr 2016;127(2):1481-90.
22. Hammond EA, Pitz M, Shay B. Neuropathic Pain in Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Evidence for Exercise in Treatment. *Neurorehabil Neural Repair*. oct 2019;33(10):792-9.
23. Mustafa Ali M, Moeller M, Rybicki L, Moore HCF. Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. nov 2017;166(2):519-26.
24. Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, Baumann FT, Kleber M, Ihorst G, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol*. 1 févr 2014;25(2):493-9.
25. HAS. Guide affection longue durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer du sein. janv 2010;
26. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 1 mai 2020;176(5):325-52.
27. Desnoyers A, Riesco E, Fülöp T, Pavic M. Activité physique et cancer : mise au point et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2016;37(6):399-405.
28. Yeon S, Jeong A, Min J, Byeon J, Yoon YJ, Heo J, et al. Tearing down the barriers to exercise after mastectomy: a qualitative inquiry to facilitate exercise among breast cancer survivors. *BMJ Open*. 27 juill 2022;12(7):e055157.
29. Zhang YH, Hu HY, Xiong YC, Peng C, Hu L, Kong YZ, et al. Exercise for Neuropathic Pain: A Systematic Review and Expert Consensus. *Front Med*. 24 nov 2021;8:756940.
30. Shaoning Guo, Wenwen Han, Pengju Wang, Xue Wang, Xuedong Fang. Effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. 11 févr 2022;
31. Bernetti A, Agostini F, de Sire A, Mangone M, Tognolo L, Di Cesare A, et al. Neuropathic Pain and Rehabilitation: A Systematic Review of International Guidelines. *Diagnostics*. 5 janv 2021;11(1):74.
32. Lopez-Garzon M, Cantarero-Villanueva I, Postigo-Martin P, González-Santos Á, Lozano-Lozano M, Galiano-Castillo N. Can Physical Exercise Prevent Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients With Cancer? A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 7 mars 2022;
33. Andersen Hammond E, Pitz M, Steinfeld K, Lambert P, Shay B. An Exploratory Randomized Trial of Physical Therapy for the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Neurorehabil Neural Repair*. 1 mars 2020;34(3):235-46.
34. Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: Prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat*. sept 2016;159(2):327-33.
35. Currie GL, Angel-Scott HN, Colvin L, Cramond F, Hair K, Khandoker L, et al. Animal models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A machine-assisted systematic review and meta-analysis. *PLoS Biol*. 20 mai 2019;17(5):e3000243.
36. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during

- chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):79-93.
37. Vollmers PL, Mundhenke C, Maass N, Bauerschlag D, Kratzenstein S, Röcken C, et al. Evaluation of the effects of sensorimotor exercise on physical and psychological parameters in breast cancer patients undergoing neurotoxic chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* sept 2018;144(9):1785-92.
 38. Bland KA, Kirkham AA, Bovard J, Shenkier T, Zucker D, McKenzie DC, et al. Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy–Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clin Breast Cancer.* 1 déc 2019;19(6):411-22.
 39. Müller, Weiler, Schneeweiss et al. Preventive effect of sensorimotor exercise and resistance training on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomised-controlled trial | *British Journal of Cancer.* Br J Cancer [Internet]. 2021 [cité 13 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41416-021-01471-1>
 40. Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2018;26(4):1019-28.
 41. Kirkham AA, Gelmon KA, van Patten CL, Bland KA, Wollmann H, McKenzie DC, et al. Impact of exercise on chemotherapy tolerance and survival in early-stage breast cancer: A nonrandomized controlled trial. *JNCCN J Natl Compr Netw.* 2020;18(12):1670-7.
 42. Ax AK, Johansson B, Lyth J, Nordin K, Börjeson S. Short and long term effect of high versus low to moderate intensity exercise to optimise health related quality of life after oncological treatment results from the Phys-Can project. *Support Care Cancer.* 2022;30(7):5949-63.
 43. Cook CE. Clinimetrics Corner: The Minimal Clinically Important Change Score (MCID): A Necessary Pretense. *J Man Manip Ther.* 2008;16(4):E82-3.
 44. Di Meglio A, Havas J, Gbenou AS, Martin E, El-Mouhebb M, Pistilli B, et al. Dynamics of Long-Term Patient-Reported Quality of Life and Health Behaviors After Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2022;385.
 45. Sedrak MS, Sun CL, Ji J, Cohen HJ, Gross CP, Tew WP, et al. Low-Intensity Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Older Women: Results From the Prospective Multicenter HOPE Trial. *J Clin Oncol.* 10 janv 2023;41(2):316-26.
 46. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | *Cochrane Bias* [Internet]. [cité 24 févr 2023]. Disponible sur: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
 47. Delbègue, Longeot, Guiot, De la Grandière, Claire. *Codex des biais cognitifs.* Traduction française du travail de John Manoogian III et Buster Benson. 2016;35.
 48. Arch JJ, Stanton AL. Examining the ‘usual’ in usual care: A critical review and recommendations for usual care conditions in psycho-oncology. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* mai 2019;27(5):1591-600.
 49. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):242-74.

11 Annexes

Table des annexes :

Annexe 1 : Trajet de la voie cordonale postérieure et de la voie spinothalamique

Annexe 2 : Synonymes des termes Mesh

Annexe 3 : Equations de recherches selon les bases de données

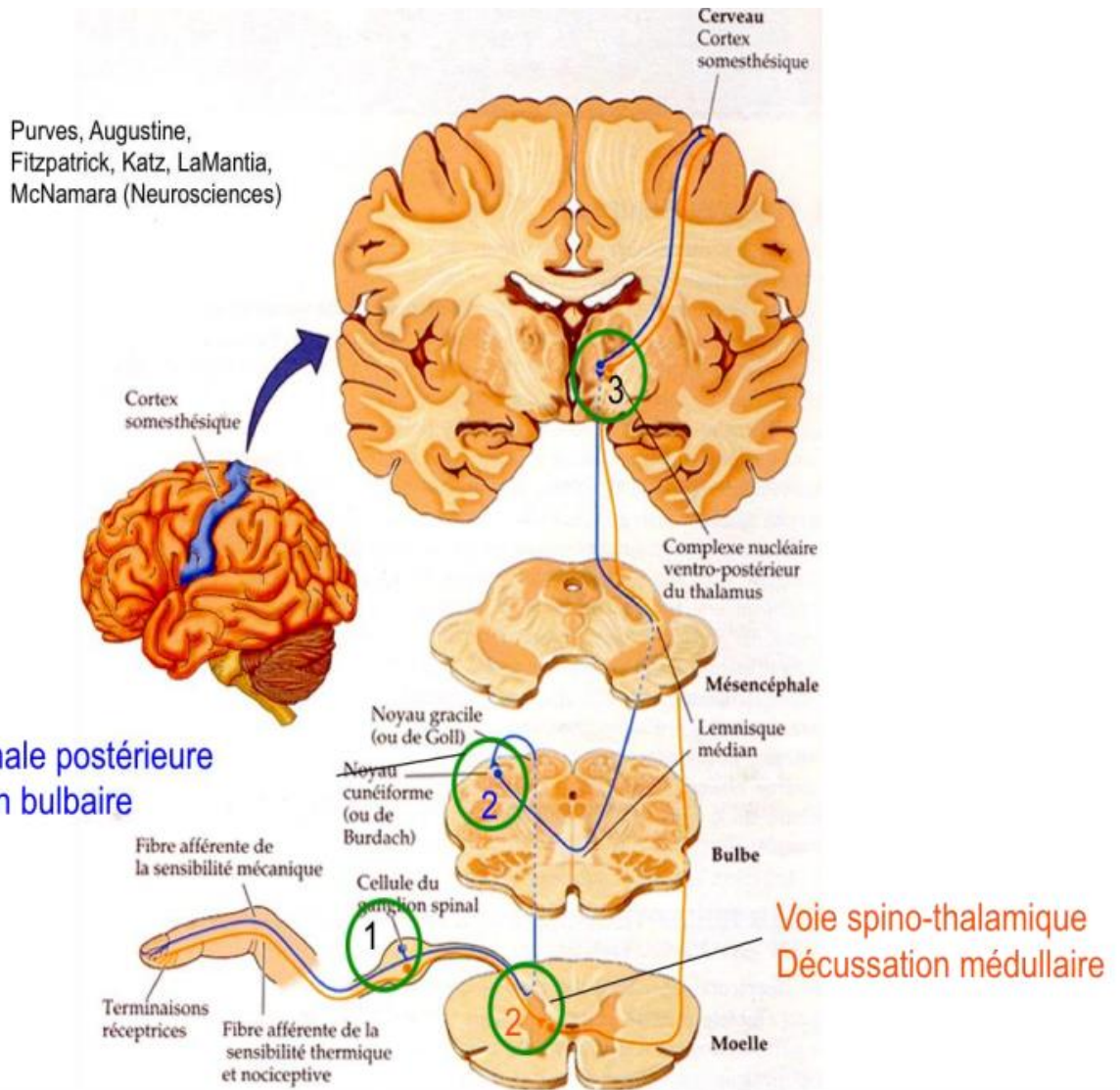
Annexe 4 : Tableau récapitulatif détaillé des études sélectionnées

Annexe 5 : Comparaison des résultats sur la qualité de vie de chaque étude par rapport à la durée d'intervention recommandée de Lopez Garzon et al.

Annexe 6 : Tableau des perdus de vue

Annexe 7 : synthèse du travail de mémoire

Annexe 1 : Trajet de la voie cordonale postérieure et de la voie spinothalamique



Annexe 2 : Synonymes des termes Mesh

Population	Cancer du sein (breast neoplasm Mesh), chimiothérapie (drug therapy Mesh)	<ul style="list-style-type: none"> - breast neoplasm*, breast cancer*, breast tum*, breast carcinoma*, mammary cancer*, mammary carcinoma*, mammary neoplasm* - chemotherapy*, neoadjuv*, anti-cancer, antineoplastic*, drug therap*, neoadjuvant therap*
Intervention	Renforcement musculaire (reinforcement schedule Mesh), exercice d'équilibre (postural balance Mesh), exercice physique (exercise therapy), kinésithérapie, thérapie active	<ul style="list-style-type: none"> - reinforcement schedule*, strength training*, resistance training*, strengthening program*, muscular exercise*, strengthening exercise*, muscle strengthening exercise*, muscle* strengthening - postural balance*, postural balance exercise*, sensorimotor exercise*, equilibrium exercise*, equilibrium*, balance training*, balance activit*, stability exercise*, stability training*, stabilization exercise*, stabilization training* - exercise*, physical activit*, physical therap*, exercise therap*, exercise training*, fitness activit*, regular exercise - active therap*, rehabilitation*, rehab*, remedial exercise*, rehabilitation exercise*, physiotherap*, active training*
Critère d'évaluation	Douleur neuropathique (neuralgia Mesh) Equilibre (postural balance Mesh) Qualité de vie (quality of life Mesh)	<ul style="list-style-type: none"> - neuralgia*, neuropath*, neurodynia*, neuropathic pain*, chemotherapy induced peripheral neuropath*, CIPN, chemotherapy induced peripheral neurotoxicit*, chemotherapy induced neuropathic pain, chemotherapy induced neuropath*, cancer neuropath* - postural balance*, posture balance*, posture equilibrium*, equilibrium - quality of life, life quality, HRQOL, health related quality of life

Annexe 3 : Equations de recherches selon les bases de données

PubMed	<p>(“breast neoplasm”[Mesh] OR “breast neoplasm*” OR “breast cancer*” OR “breast tum*” OR “breast carcinoma*” OR “mammary cancer*” OR “mammary carcinoma*” OR “mammary neoplasm*”) AND (“drug therapy”[Mesh] OR “chemotherapy*” OR “neoadjuv*” OR “anti-cancer” OR “antineoplastic*” OR “drug therap*” OR “neoadjuvant therap*”) AND (“reinforcement schedule”[Mesh] OR “reinforcement schedule*” OR “strength training*” OR “resistance training*” OR “strengthening program*” OR “muscular exercise*” OR “strengthening exercise*” OR “muscle strengthening exercise*” OR “muscle* strengthening” OR “postural balance*” OR “postural balance”[Mesh] OR “postural balance exercise*” OR “sensorimotor exercise*” OR “equilibrium exercise*” OR “equilibrium*” OR “balance training*” OR “balance activit*” OR “stability exercise*” OR “stability training*” OR “stabilization exercise*” OR “stabilization training*” OR “exercise*” OR “exercise therapy”[Mesh] OR “physical activit*” OR “physical therap*” OR “exercise therap*” OR “exercise training*” OR “fitness activit*” OR “regular exercise” OR “active therap*” OR “rehabilitation*” OR “rehab*” OR “remedial exercise*” OR “rehabilitation exercise*” OR “physiotherap*” OR “active training*”) AND (“neuralgia*” OR “neuralgia”[Mesh] OR “neuropath*” OR “neurodynia*” OR “neuropathic pain*” OR “chemotherapy induced peripheral neuropath*” OR “CIPN” OR “chemotherapy induced peripheral neurotoxicit*” OR “chemotherapy induced neuropathic pain” OR “chemotherapy induced neuropath*” OR “cancer neuropath*” OR “postural balance*” OR “postural balance”[Mesh] OR “posture balance*” OR “posture equilibrium*” OR “equilibrium” OR “quality of life OR life quality”[Mesh] OR “quality of life OR life quality” OR “HRQOL” OR “health related quality of life”) + après 2013 + essai Clinique Ou ECR</p>
CINAHL	<p>(‘breast neoplasm*’ OR ‘breast cancer*’ OR ‘breast tum*’ OR ‘breast carcinoma*’ OR ‘mammary cancer*’ OR ‘mammary carcinoma*’ OR ‘mammary neoplasm*’) AND (‘drug therapy’/exp OR ‘drug therapy’ OR ‘chemotherapy*’ OR ‘neoadjuv*’ OR ‘anti-cancer’ OR ‘antineoplastic*’ OR ‘drug therap*’ OR ‘neoadjuvant therap*’) AND (‘reinforcement schedule*’ OR ‘strength training*’ OR ‘resistance training*’ OR ‘strengthening program*’ OR ‘muscular exercise*’ OR ‘strengthening exercise*’ OR ‘muscle strengthening exercise*’ OR ‘muscle* strengthening’ OR ‘postural balance*’ OR ‘postural balance exercise*’ OR ‘sensorimotor exercise*’ OR ‘equilibrium exercise*’ OR ‘equilibrium*’ OR ‘balance training*’ OR ‘balance activit*’ OR ‘stability exercise*’ OR ‘stability training*’ OR ‘stabilization exercise*’ OR ‘stabilization training*’ OR ‘exercise*’ OR ‘physical activit*’ OR ‘physical therap*’ OR ‘exercise therap*’ OR ‘exercise training*’ OR ‘fitness activit*’ OR ‘regular exercise/exp OR ‘regular exercise’ OR ‘active therap*’ OR ‘rehabilitation*’ OR ‘rehab*’ OR ‘remedial exercise*’ OR ‘rehabilitation exercise*’ OR ‘physiotherap*’ OR ‘active training*’) AND (‘neuralgia*’ OR ‘neuropath*’ OR ‘neurodynia*’ OR ‘neuropathic pain*’ OR ‘chemotherapy induced peripheral neuropath*’ OR ‘cipn’ OR ‘chemotherapy induced peripheral neurotoxicit*’ OR ‘chemotherapy induced neuropathic pain’/exp OR ‘chemotherapy induced neuropathic pain’ OR ‘chemotherapy induced neuropath*’ OR ‘cancer neuropath*’ OR ‘postural balance*’ OR ‘posture balance*’ OR ‘posture equilibrium*’ OR ‘equilibrium’/exp OR ‘equilibrium’ OR ‘quality of life’/exp OR ‘quality of life’ OR ‘life quality’/exp OR ‘life quality’ OR ‘hrqol’ OR ‘health related quality of life’/exp OR ‘health related quality of life’) + après 2012 + essai contrôlé + ECR</p>
Embase	<p>(‘breast neoplasm*’ OR ‘breast cancer*’ OR ‘breast tum*’ OR ‘breast carcinoma*’ OR ‘mammary cancer*’ OR ‘mammary carcinoma*’ OR ‘mammary neoplasm*’) AND (‘drug therapy’/exp OR ‘drug therapy’ OR ‘chemotherapy*’ OR ‘neoadjuv*’ OR ‘anti-cancer’ OR ‘antineoplastic*’ OR ‘drug therap*’ OR ‘neoadjuvant therap*’) AND (‘reinforcement schedule*’ OR ‘strength training*’ OR ‘resistance training*’ OR ‘strengthening program*’ OR ‘muscular exercise*’ OR ‘strengthening exercise*’ OR ‘muscle strengthening exercise*’ OR ‘muscle* strengthening’ OR ‘postural balance*’ OR ‘postural balance exercise*’ OR ‘sensorimotor exercise*’ OR ‘equilibrium exercise*’ OR ‘equilibrium*’ OR ‘balance training*’ OR ‘balance activit*’ OR ‘stability exercise*’ OR ‘stability training*’ OR ‘stabilization exercise*’ OR ‘stabilization training*’ OR ‘exercise*’ OR ‘physical activit*’ OR ‘physical therap*’ OR ‘exercise therap*’ OR ‘exercise training*’ OR ‘fitness activit*’ OR ‘regular exercise/exp OR ‘regular exercise’ OR ‘active therap*’ OR ‘rehabilitation*’ OR ‘rehab*’ OR ‘remedial exercise*’ OR ‘rehabilitation exercise*’ OR ‘physiotherap*’ OR ‘active training*’) AND (‘neuralgia*’ OR ‘neuropath*’ OR ‘neurodynia*’ OR ‘neuropathic pain*’ OR ‘chemotherapy induced peripheral neuropath*’ OR ‘cipn’ OR ‘chemotherapy induced peripheral neurotoxicit*’ OR ‘chemotherapy induced neuropathic pain’/exp OR ‘chemotherapy induced neuropathic pain’ OR ‘chemotherapy induced neuropath*’ OR ‘cancer neuropath*’ OR ‘postural balance*’ OR ‘posture balance*’ OR ‘posture equilibrium*’ OR ‘equilibrium’/exp OR ‘equilibrium’ OR ‘quality of life’/exp OR ‘quality of life’ OR ‘life quality’/exp OR ‘life quality’ OR ‘hrqol’ OR ‘health related quality of life’/exp OR ‘health related quality of life’) + après 2012 + essai contrôlé + ECR</p>
PEDro	breast cancer chemotherapy pain

Annexe 4 : tableau récapitulatif détaillé des études sélectionnées

Article	Participants	intervention	Comparaison	Outcomes	Study design	Biais
Mijwel, et al. 2018 [36]	N = 240 (RT HIIT : N=79, AT HIIT : N=80, UC : N=81) Critères d'inclusion : femme, 18 à 70 ans, cancer du sein de stade I à IIIa, devant recevoir une chimio adjuvante. Critères de non-inclusion : maladie avancée, maladie cardiaque ou pulmonaire, dysfonctionnement cognitif ne parlent pas le suédois.	Exercices 2X/sem, 60min, supervisée avec échauffement de 5 min sur vélo ou tapis de course + 10 min d'étirements musculaires dynamiques à la fin. Groupe 1 : RT HIIT (resistance training) = exercices de résistance + aérobiques de haute intensité. Résistance : presse à quads, biceps, sauts, squats, triceps brachial, fentes, développé couché, abdos ; 2 à 3 séries de 8 à 12 rép à 70% de la RM puis jusqu'à 80% de la RM. Aérobie : 3X3 min d'exercices aérobie à haute intensité sur vélo avec un effort entre 16 et 18 sur l'échelle de BORG, entrecoupés d'1min d'exercices à faible intensité. Groupe 2 : AT HIIT (aerobic training) = aérobie d'intensité modérée + intervalle à haute intensité 20 min d'aérobie continue d'intensité modérée sur vélo ou elliptique ou tapis de course, suivi du même entraînement par intervalles à haute fréquence que le RT HIIT.	UC (usual care) = recevant les soins habituels sans programme d'exercice.	2 mesures : avant la chimio et à 6 semaines. Fatigue liée au cancer : PSF. QOL : EORTC QLQ C30. Symptômes : MSAS.	ECR	Taux d'abandons > 15%.
Vollmers et al. 2018 [37]	N = 43 (intervention N= 21 et contrôle N=22) Critères d'inclusion : cancer du sein primaire, de 18 à 75 ans, traitement primaire au paclitaxel pendant 12 semaines. Critères de non inclusion : maladies cardiopulmonaires, infarctus du myocarde récent, maladies neurologiques, maladies métaboliques, consommation importante d'alcool actuellement ou dans le passé.	Groupe expérimental : entraînement physique régulier + exercices sensori moteurs 2X/sem pendant tout le traitement de chimiothérapie et 6 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie.	Feuille d'instructions sur l'état actuel de la science concernant l'AP dans les maladies malignes.	3 mesures : Avant la chimio, après la dernière dose (T1 : à 12 sem) et suivi (T2 : à 18sem). Equilibre : Zones d'oscillation par posturométrie + échelle d'équilibre (Fullerton Advanced Balance Scale). Force des membres sup et inf : dynamo à main + test assis debout. QOL + évènements indésirables : EORTC, QLQ C30, CIPN20, MFI20, EORTC QLQ BR23.	ECR	Taille d'échantillon faible, taux d'abandons > 15%.
Bland et al. 2019 [38]	N = 31 (N=15 intervention, N=16 contrôle) Critères d'inclusion : femme, + 19 ans, cancer du sein stade I à III, devant recevoir une chimio au paclitaxel ou au docétaxel en cycle de 2 ou 3 semaines, capables de communiquer en anglais. Critères de non-inclusion : cancer de stade IV, problèmes de santé aigus ou non contrôlés, diabète, antécédents de troubles neurologiques,	Durée = durée du protocole de taxane (à partir d'une semaine avant le premier cycle de taxane ; fin : 2 ou 3 semaines après le dernier cycle). Exercices multimodaux supervisés 3j/sem + 2j/sem exercices aérobiques à domicile. IE = exercice immédiat : Exercices aérobiques : tapis roulant, vélo, elliptique + Exercices de résistance : machines, poids libres, bandes de résistance ; 1 série de 10 rép à 50% de la RM (résistance maximale), progressant en 2 séries de 10 à 12 répétitions à 65% de	DE : exercice différé : début 2 ou 3 semaines après le dernier cycle de taxanes.	4 mesures : au départ (avant le premier cycle de taxanes), pré cycle 4 (après 3 cycles de taxanes), à la fin de la chimio, lors du suivi (10 à 15 semaine après la chimio). Symptômes de la CIPN : EORTC QLQ CIPN 20. Tests sensoriels : vibration par diapason, aux membres inférieurs ; et	ECR	Incapacité de contrôler les diff effets individuels de chaque composante de l'intervention. Pas de contrôle de l'AP pratiquée en dehors de l'intervention. Petite taille

	IMC>40, chimio hebdomadaire, déjà eu un traitement pour diagnostic antérieur de cancer.	la RM + Exercices d'équilibre : surface stable avec support vers surface instable sans support.		sommatation temporelle de la douleur (piqûre). QOL : EORTC QLQ C30. Taux d'achèvement de la chimiothérapie : réduction ou ajustement de doses.		d'échantillon. Certaines femmes avaient déjà reçu de la chimio avant le recrutement, taux d'abandons > 15%.
Müller et al. 2021 [39]	74% de patientes atteintes d'un cancer du sein. N = 170 (SMT : N=52, RT : N=60, UC : N=58) Critères d'inclusion : +18 ans, devant recevoir une chimio neurotoxique qui n'avait pas commencé au moment de l'affectation, capacité à suivre le programme d'entraînement. Critères de non-inclusion : neuropathie périphérique connue, ATCD familiaux de neuropathie périphérique héréditaire, métastase du SNC ou SNP, handicap physique ou mental entravant la performance du programme d'entraînement, ACDT d'abus d'alcool/drogues.	Groupe expérimental : SMT (sensorimotor exercise Training) ou RT (Resistance Training). Groupe SMT : 3X/sem, 35 min, catalogue d'exercices avec le matériel, soit supervisé soit à la maison en autonomie, chaque exercice est réalisé 3X30 sec avec 30 sec de pause entre les séries. Groupe RT : entraînement en résistance : sur machine, 2X/sem, 45 min, 15min une fois par semaine à domicile, 8 exercices.	UC : soins habituels sans informations supplémentaires sur l'activité physique. Au cours du suivi, les patients atteints de CU ont eu la possibilité de participer à l'une des interventions pendant un maximum de 12 semaines.	4 mesures : avant l'intervention, juste après l'intervention (à 5 semaines), à 3 mois et 6 mois après l'intervention. CIPN : TNSr, piqûre d'épingle, réflexe, force, sensibilité profonde, étude de conduction nerveuse, EORTC QLQ CIPN 15. Contrôle postural : plateforme de force AMTI debout yeux fermés pendant 30 sec. Force : contraction iso max des quadriceps par dynamomètre iso. QOL : EORTC QLQ C30. Peur de tomber : FES I, calcul du nombre de chutes.	ECR	Nombre élevé de séances manquées, échantillon trop faible, taux d'abandons > 15%.
Kleckner et al. 2018 [40]	N = 456 (expérimental : N=231 ; contrôle : N=225); 281 patientes atteintes d'un cancer du sein sur les 355 patients qui ont terminé l'intervention. Critères d'inclusion : >21 ans, diagnostic primaire de cancer autre que la leucémie, sans métastase, jamais reçu de chimio, commencer la chimio après l'inscription, au moins 6 semaines de chimio avec des cycles de 2 ou 3 ou 4 semaines, indice de performance de Karnofsky>70, capable de lire l'anglais, ne recevant pas de radiothérapie concomitante, pas de limitation physique contre indiquant la participation au programme d'exercices.	Groupe expérimental : soins standards pour la chimio + exercices de marche et résistance. Durée : Programme personnalisé pendant 6 semaines en augmentant progressivement le nombre de rép et la résistance. Kit EXCAP : manuel + podomètre + 3 bandes de résistance + 60min de formation le premier jour de chimio. Marche : exercice aérobique d'intensité faible à modérée (60% à 85% de la fréquence cardiaque de réserve) quotidiennement pendant 6 semaines. Exercice de résistance : faible à modéré, squat, extension de jambe, presse pectorale, montée sur la pointe des pieds ...	6 semaines de soins standards pour la chimio sans programme d'exercice.	2 mesures : Evaluation pré intervention et post intervention (à 6 semaines). Engourdissement et picotements : échelle de 0 à 10 (0 = absent). Sensation de chaleur / froid dans les mains et pieds : échelle de 0 à 10 (0 = absent).	Etude ancillaire	Accès à des mesures relativement simples des symptômes de CIPN, manque d'infos sur la dose de chimio, taux d'abandons > 15%.

Kirkham et al. 2020 [41]	<p>N = 158 (NExT : N=73, contrôle : N=85)</p> <p>Critères d'inclusion : femme, + 18 ans, cancer du sein de stade I à IIIA, devant recevoir une chimio au centre de Vancouver de British Columbia.</p> <p>Critères de non-inclusion : IMC>40, mobilité réduite, maladie cardio vasculaire non contrôlée, diabète non contrôlé, réception de la première chimio après la date du recrutement, chimio déjà terminée</p>	<p>Groupe NExT (nutrition and Exercise during Adjuvant Treatment), inscription possible entre 2 semaines avant le premier traitement de chimio et la fin de plus de 50% de la chimio prévue. Entraînement supervisé, progressif d'exercices aérobiques + résistance 3X/sem. Aérobie : passe d'une intensité modérée à vigoureuse et de 20 à 30 min lors des 9 premières semaines de programme. Résistance : progresse de 1 à 2 séries de 10 à 12 rép de 50% à 75% de la RM. Puis réduction progressive de la fréquence (2X/sem pendant 10 semaines, puis 1X/sem pendant 10 semaines).</p>	Pas de programme d'exercice.	<p>2 mesures : Avant et après chaque cycle de chimiothérapie.</p> <p>Réduction de dose : retard de réception, réception de moins de 85% de la dose.</p>	Etude ancillaire	Non randomisé, taille d'échantillon relativement petite.
Ax et al. 2022 [42]	<p>80% de patientes atteintes du cancer du sein. N = 666 (HI : N=288 ; LMI : N=289 ; UC : N=89)</p> <p>Critères d'inclusion : diagnostic de cancer du sein, colorectal ou prostate, programmation d'un traitement oncologique néo adjuvant.</p> <p>Critères de non-inclusion : incapacité à effectuer les activités de base de la vie quotidienne, troubles cognitifs, instabilité émotionnelle.</p>	<p>2 groupes : HI : haute intensité et LMI : intensité faible à modérée. Avec +/- BCS : stratégie de changement de comportement autorégulatrice.</p> <p>Entraînement endurance + résistance pendant 6 mois à partir du début de la chimio.</p> <p>Endurance : à domicile. Les HI : 2X/sem, alternance 2 min de repos / 2 min d'exercice de 80 à 90% de la réserve de fréquence cardiaque (HRR), au début 5 intervalles puis max 10 intervalles. Les LMI : 150min/sem à intensité de 40 à 50% du HRR en période d'au moins 10 min.</p> <p>Résistance : supervisé, 2X/sem en groupe. HI : 6 rép X 3 séries 1X/sem et 10 rép X 3 séries 1X/sem. LMI : 12 répétitions X 3 séries et 10 répétitions X 3 séries.</p>	Soins habituels sans programme d'exercice.	<p>4 mesures : avant la chimio, à 3 mois, à 6 mois et à 18 mois (1 an après la fin de l'intervention).</p> <p>QOL : EORTC QLQ C30.</p>	Etude ancillaire	Petit groupe contrôle, non randomisé avant l'ECR, taux d'abandons > 15%.

Annexe 5 : comparaison des résultats sur la qualité de vie de chaque étude par rapport à la durée d'intervention recommandée de Lopez Garzon et al.

	Qualité de vie			Recommandation durée Lopez Garzon
	Effets à court terme	Effets à long terme	Durée intervention	
Mijwel et al. 2018 [36]	NON		6 sem	8 -12 sem
Vollmers et al. 2018 [37]	NON	NON	18 sem	
Bland et al. 2019 [38]	OUI	OUI	8 – 12 sem	
Müller et al. 2021 [39]	OUI	OUI	5 sem	
Ax et al. 2022 [42]		OUI	6 mois	

Annexe 6 : tableau des perdus de vue

	Miwel	Vollmers	Bland	Müller	Kleckner	Kirkham	Ax
Intervention	RT : 79 → 65	21 → 17	15 → 14 après 3 cycles 14 → 13 lors du suivi	SMT : 52 → 47 à 5 sem 47 → 42 à 3 mois 42 → 43 à 6 mois (perte de contact)	231 → 170	73 → 64	HI : 288 → 255 à 3 mois 255 → 243 à 6 mois 243 → 237 à 18 mois
	AT : 80 → 60			RT : 60 → 56 à 5 sem 56 → 51 à 3 mois 51 → 52 à 6 mois			LMI : 289 → 261 à 3 mois 261 → 254 à 6 mois 254 → 244 à 18 mois
Contrôle	81 → 57	22 → 19	16 → 13 après 3 cycles 13 → 12 lors du suivi	58 → 56 à 5 sem 56 → 49 à 3 mois 49 → 47 à 6 mois	225 → 185	85	89 → 79 à 3 mois 79 → 69 à 6 mois 69 → 63 à 18 mois
Total	240 → 182	43 → 36	31 → 25	170 → 142	456 → 355	158 → 149	666 → 544
% Perdus de vue	24%	16%	19%	17%	21%	6%	18%

Annexe 7 : synthèse du travail de mémoire

Etudes	intervention					Fréquence	Durée	Paramètres améliorés	Effets à		Biais
	R	AE	SMT	EQ	Autres				Court terme	Long terme	
Mijwel et al. 2018 [36]	✓	✓				2X/sem	6 sem	Symptômes globaux liés au cancer	✓ pour R		Pedro : 6/10, Rob2 : haut risque de biais, PDV >15%, Non aveuglés : intervenants, patients, évaluateurs.
Vollmers et al. 2018 [37]			✓		Exercices physiques	2X/sem	Début chimio → 6 sem après arrêt	Equilibre unipodal		✓	Pedro : 3/10, Rob2 : haut risque de biais, PDV >15%, Non aveuglés : intervenants, patients, évaluateurs.
								Equilibre bipodal		✓	
Bland et al. 2019 [38]	✓	✓		✓		Entre 3 et 2X/sem	Durée chimio + 2 ou 3 sem	Engourdissements	✓		Pedro : 5/10, Rob2 : quelques incertitudes, PDV >15%, Non aveuglés : intervenants, patients, évaluateurs, Taille de l'échantillon : faible Patientes avec déjà 3 ou 4 cycles de chimio.
								Sensibilité vibratoire du gros orteil	✓		
								QOL	✓	✓	
								Seuil cliniquement pertinent de 85% de la RDI		✓	
Müller et al. 2021 [39]	✓		✓			3X/sem	5 sem	Douleur neuropathique au niveau des pieds	✓		Pedro : 7/10, Rob2 : quelques incertitudes, PDV >15%, Non aveuglés : intervenants, patients, Taille de l'échantillon : faible Séances manquées : importantes
								Equilibre unipodal	✓		
								QOL	✓	✓ pour SMT	
								Seuil cliniquement pertinent de 85% de la RDI		✓	
Kleckner et al. 2018 [40]	✓				Soins standards + marche	Programme personnalisé	6 sem	Sensation de chaud/froid	✓		Pedro : 6/10, Rob2 : haut risque de biais, PDV >15%, Non aveuglés : intervenants, patients, évaluateurs, Pas d'infos sur les doses de chimio.
Kirkham et al. 2020 [41]	✓	✓			Nutrition	Entre 1 et 3X/sem	29 sem				Pedro : 5/10, Rob2 : quelques incertitudes, PDV <15% Non aveuglés : intervenants, patients, évaluateurs, Taille de l'échantillon : faible
Ax et al. 2022 [42]	✓	✓				2X/sem	6 mois	QOL		✓	Pedro : 5/10, Rob2 : haut risque de biais, PDV >15%, Non aveuglés : intervenants, patients, évaluateurs.

Exercices de résistance : R
Exercices aérobiques : AE
Exercices sensorimoteurs : SMT
Exercices d'équilibre : EQ

QOL : quality of life = qualité de vie
PDV : perdus de vue

Résumé

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer féminin en fréquence en France. Différents traitements sont proposés aux patientes, pouvant engendrer divers effets secondaires. Environ 30% des patientes atteintes de cancer du sein sont traitées par chimiothérapie et sont à risque de développer une neuropathie périphérique induite par chimiothérapie (CIPN). Cette neuropathie se manifeste par des hypo/hyper esthésies, allodynies, dysesthésies au niveau des mains et des pieds, et impacte le contrôle postural, l'équilibre, la qualité de vie ainsi que le risque de diminution de dose de chimiothérapie. La prévalence de la CIPN est d'environ 70% lors du premier mois post chimiothérapie. Il s'agit d'un traitement présentant une toxicité dose-dépendante : plus les patientes reçoivent de doses de chimiothérapies, plus elles sont susceptibles de développer des effets secondaires importants. Il est recommandé d'adopter une prise en charge multidisciplinaire et précoce avec un programme de rééducation multimodale. On constate, cependant, un manque d'étude sur les effets des programmes physiques sur la prévention de la CIPN.

Objectif : Evaluer l'impact d'un programme de rééducation multimodale démarré précocement sur l'apparition des troubles liés à la CIPN (douleur, équilibre, posture, risque de chute) chez les patientes atteintes du cancer du sein.

Méthode : Ce travail est présenté conformément aux lignes directrices PRISMA. Les recherches ont été effectuées via les bases de données PubMed, PEDro, CINAHL et Embase. Les critères d'éligibilité ont été définis via le système PICOS. La qualité méthodologique et le risque de biais des études ont été évalués par les outils PEDro et Rob2. La qualité méthodologique de ce travail de synthèse a été évaluée via la grille R-AMSTAR.

Résultats : Au total, sept articles ont été inclus dans la synthèse qualitative (quatre essais contrôlés randomisés (ECR) et trois études ancillaires). Aucune des sept études ne présente un risque faible de biais.

Conclusion : Un programme de rééducation multimodale démarré précocement semble améliorer à court terme certains symptômes de CIPN et l'équilibre unipodal, mais pas à long terme. A long terme, le programme de rééducation multimodale améliore la qualité de vie et la RDI (dose intensité relative). Une méta analyse n'a pu être faite en raison de l'hétérogénéité des études.

Mots clés : cancer du sein, neuropathie, chimiothérapie, prévention, exercice.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer among women in France. Different treatments are suggested to patients, which can cause several side effects. About 30% of breast cancer patients are treated with chemotherapy and are at risk of developing Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). This neuropathy manifests as hypo/hyper-aesthesia, allodynia, dysesthesia in the hands and feet, and impacts postural control, balance, quality of life and risk of chemotherapy dose reduction. The prevalence of CIPN is about 70% during the first month of chemotherapy. This is a treatment with a dose-dependent toxicity: the more doses of chemotherapy patients receive, the more they can develop significant side effects. Early multidisciplinary management with a multimodal rehabilitation program is recommended. There is, however, a lack of studies on the effects of physical programs on the prevention of CIPN.

Purpose: To evaluate the impact of an early-started multimodal rehabilitation program on the development of CIPN related disorders (pain, balance, posture, fall risk) for breast cancer patients.

Methodology: This work is presented according to PRISMA guidelines. Searches have been done via PubMed, PEDro, CINAHL, and Embase databases. Eligibility criteria were defined via the PICOS system. The methodological quality and risk of bias of the studies were assessed by the PEDro and Rob2 tools. The methodological quality of this review was assessed via the R-AMSTAR grid.

Results: Seven articles were included in the qualitative synthesis (four randomized controlled trials (RCTs) and three ancillary studies). None of the seven studies had a low risk of bias.

Conclusion: An early-started multimodal rehabilitation program appears to improve some CIPN symptoms and unipodal balance in the short term, but not in the long term. In the long term, the multimodal rehabilitation program improves quality of life and RDI (relative dose intensity). A meta-analysis could not be performed because of the heterogeneity of the studies.

Key words: Breast cancer, neuropathy, chemotherapy, prevention, exercise