

# **PROJET D'ÉRUDITION: LA FATIGUE EN FIN DE VIE**

**MAI 2021**

PAR FLORENCE GODIN  
CUMF NOTRE-DAME  
SUPERVISÉE PAR DRE EVA OUEDRAOGO



# **CONFLIT D'INTÉRÊT**

AUCUN

# INTRODUCTION

- Définition de l'OMS :

« Les soins palliatifs améliorent la qualité de vie des patients et de leur famille confrontés aux problèmes associés à des maladies potentiellement mortelles, qu'ils soient d'ordre physique, psychosocial ou spirituel<sup>1</sup> »

# INTRODUCTION

- Estimation : environ 40 millions de personnes dans le monde ont besoin de soins palliatifs
- 78% de ces personnes vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire
- À l'échelle mondiale : environ 14% des personnes ayant besoin de soins palliatifs en bénéficient
- Besoins en soins palliatifs continuent de croître à l'échelle mondiale en raison de la population vieillissante et des maladies non transmissibles
- Ex : maladies cardiovasculaires (38,5%), cancers (34%), maladies respiratoires chroniques (10,3%), le sida (5,7%), le diabète (4,6%) et de nombreuses autres

# INTRODUCTION

- La douleur : un des symptômes principaux chez les patients en fin de vie
- Autre symptôme très débilitant pour les patients : la fatigue !
- Fatigue : effets néfastes au niveau physique, cognitif, émotif et social
- Énorme impact sur la qualité de vie
- Physiopathologie mal comprise (surtout chez patients atteints de cancer)
- Traitement ?

# QUESTION PICO

Chez les patients en soins palliatifs, devrions-nous prescrire des psychostimulants tels que le méthylphénidate pour traiter leur fatigue et améliorer leur niveau d'énergie en fin de vie ?

**P** : Patients en soins palliatifs / fin de vie / atteints de cancer terminal

**I** : Prescription de méthylphénidate

**C** : Placebo

**O** : Amélioration de la fatigue



# CONTEXTE ...

- Pourquoi ce sujet ? Grand intérêt pour les soins palliatifs
- Plusieurs recettes vues en pratique : décadron, méthylphénidate, dexamphétamine, etc.
- Pas de lignes directrices claires !
- Quelles sont les preuves ?



# MÉTHODOLOGIE

Première recherche PubMed :  
((palliative care) AND (fatigue [MeSH])) AND  
(treatment [MeSH])

544 articles

183 articles avec filtres :  
ECR, revues, méta-analyses

2<sup>e</sup> recherche PubMed MESH ((palliative care)  
AND (fatigue [MeSH])) AND (methylphenidate  
[MeSH]) + filtres ECR, revues, méta-analyses

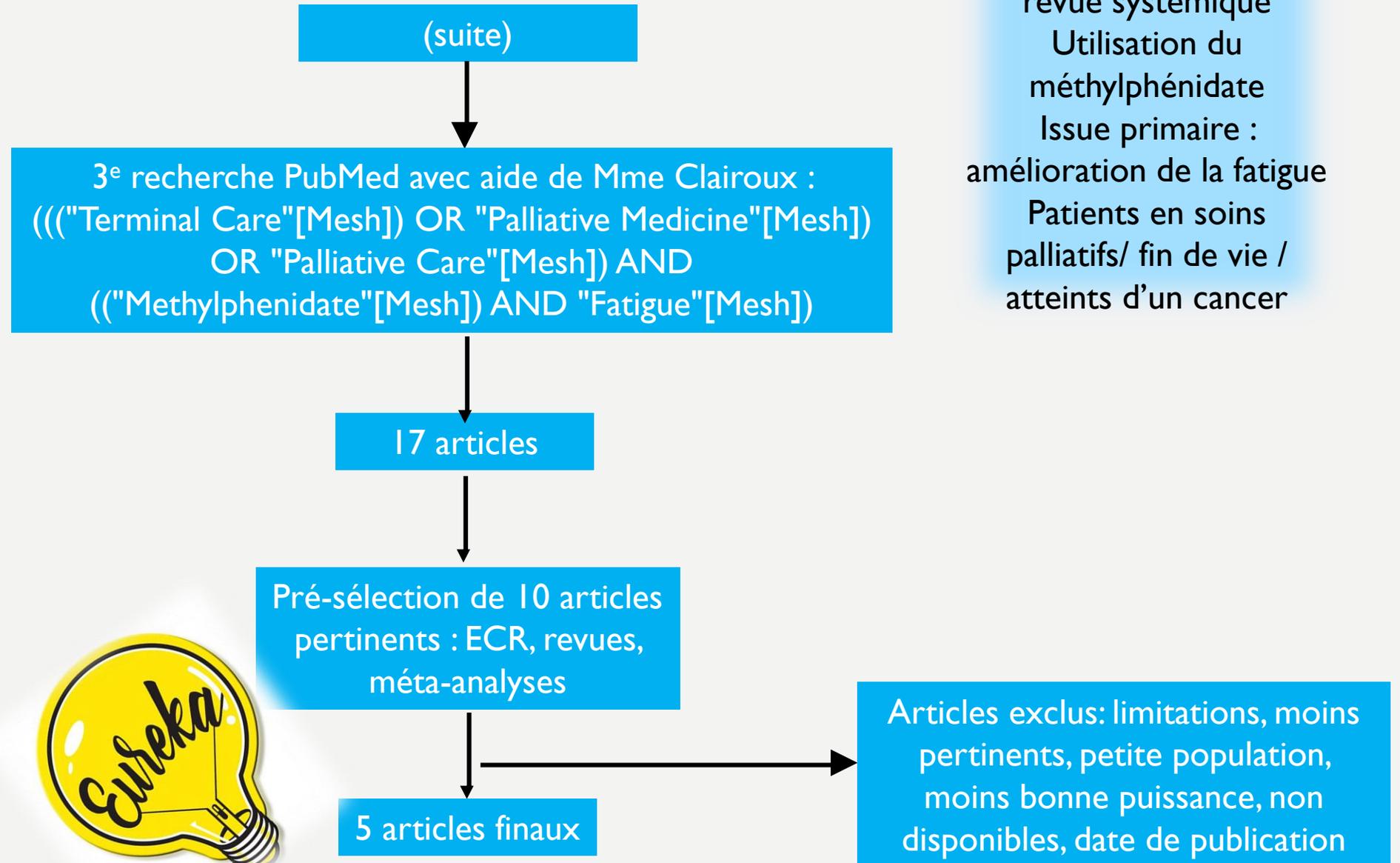
14 articles

Doute ! Est-ce qu'il me manque des  
articles ?

Critères de sélection :  
ECR, méta-analyse ou  
revue systématique  
Utilisation du  
méthylphénidate  
Issue primaire :  
amélioration de la fatigue  
Patients en soins  
palliatifs/ fin de vie /  
atteints d'un cancer



# MÉTHODOLOGIE



Critères de sélection :  
ECR, méta-analyse ou revue systématique  
Utilisation du méthylphénidate  
Issue primaire :  
amélioration de la fatigue  
Patients en soins palliatifs/ fin de vie / atteints d'un cancer

# ARTICLE 1 : MINTON ET AL (2011)

*Vol. 41 No. 4 April 2011*

*Journal of Pain and Symptom Management 761*

---

## *Review Article*

# Psychostimulants for the Management of Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis

Ollie Minton, MSc, Alison Richardson, PhD, Michael Sharpe, PhD, Matthew Hotopf, PhD, and Patrick C. Stone, MD

*Division of Mental Health (O.M.) and Division of Community Health Sciences (P.C.S.), St. George's, University of London, London; School of Health Sciences (A.R.), University of Southampton, Southampton; Centre for Clinical Brain Sciences (M.S.), University of Edinburgh, Edinburgh; and Institute of Psychiatry (M.H.), King's College, London, United Kingdom*

# ARTICLE 1 : MINTON ET AL (2011)

Type d'étude	Méta-analyse : 5 ECR, toutes à double-aveugle
Cadre	Revue systématique via base de données Cochrane, Medline, EMBASE, CINAHL à partir d'octobre 2009
Population	Plutôt hétérogène 3 études : patients atteints de cancer du sein/ ovaires post chimio, ou autres types de cancers terminaux sans traitement actif 2 études : patients avec cancer + chimioTx ou radioTx active
Échantillon	N = 426
Intervention	4 études : méthylphénidate 5 – 20 mg 1 étude : dexamphétamine 10 mg Durée variable : 1 à 12 semaines
Contrôle	Placebo
Issue	Variation du score de la fatigue (le plus souvent selon échelle FACT-F sauf étude sur dexamphétamine via BFI)

# ARTICLE 1 : MINTON ET AL (2011)

Résultats	Différence moyenne standardisée : - 0,28 IC 95% 0,48, - 0,09 ; p = 0,005 I <sup>2</sup> = 0 Rapport de cotes combinés pour les effets secondaires : 1,24 IC 95% 0,42 – 3,62
Forces	Devis des études, double-aveugle, hétérogénéité statistique faible, graphique en forêt
Limites	Petit échantillon, résultats sous-estimés, 2 ECR avec plusieurs pertes au suivi, variation de la durée du Tx, population hétérogène, hétérogénéité clinique entre études donc difficile à interpréter
Conclusion	<b>Légère différence statistiquement significative combinée</b> <b>Bénéfices cliniques potentiels</b> , surtout si utilisation chez stade avancé et de courte durée, molécule plutôt sécuritaire, plus d'études requises

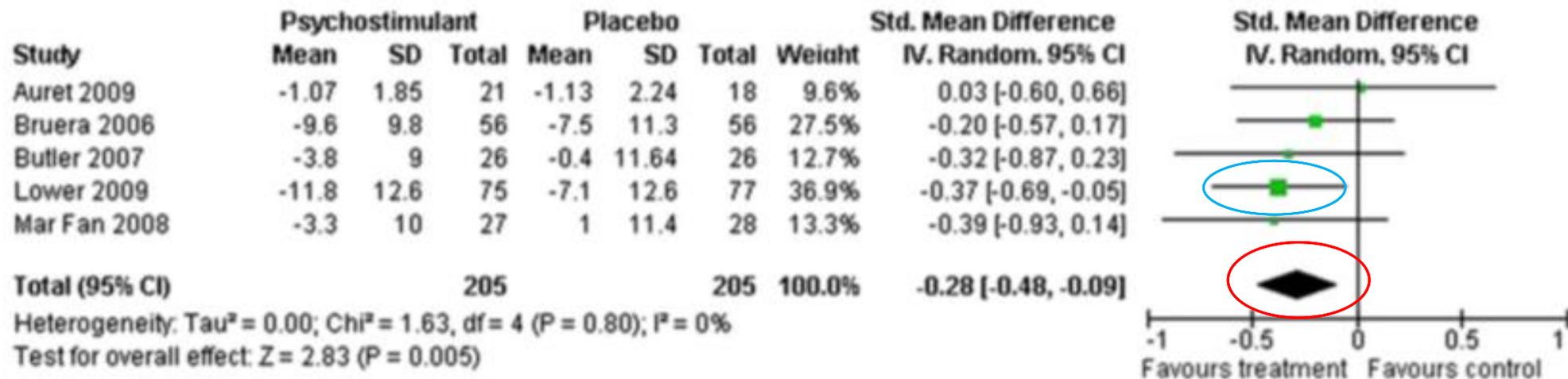


Fig. 1. Psychostimulant studies.

# ARTICLE 2: KERR ET AL. (2012)

68 *Journal of Pain and Symptom Management*

Vol. 43 No. 1 January 2012

---

## *Original Article*

### Effects of Methylphenidate on Fatigue and Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Christopher W. Kerr, MD, PhD, Julie Drake, PharmD, Robert A. Milch, MD, FACS, Daniel A. Brazeau, PhD, Judith A. Skretny, MA, Gayle A. Brazeau, PhD, and James P. Donnelly, PhD

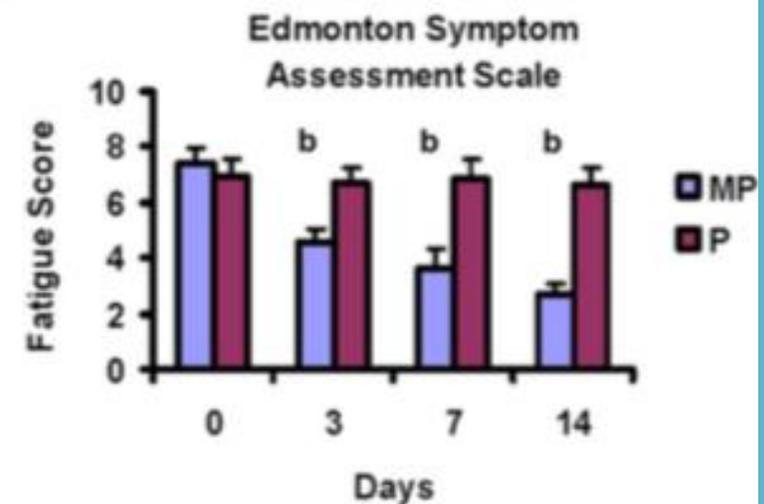
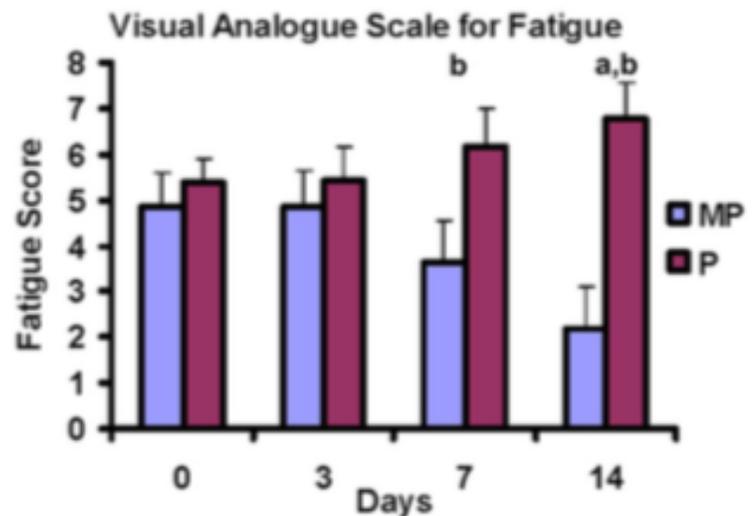
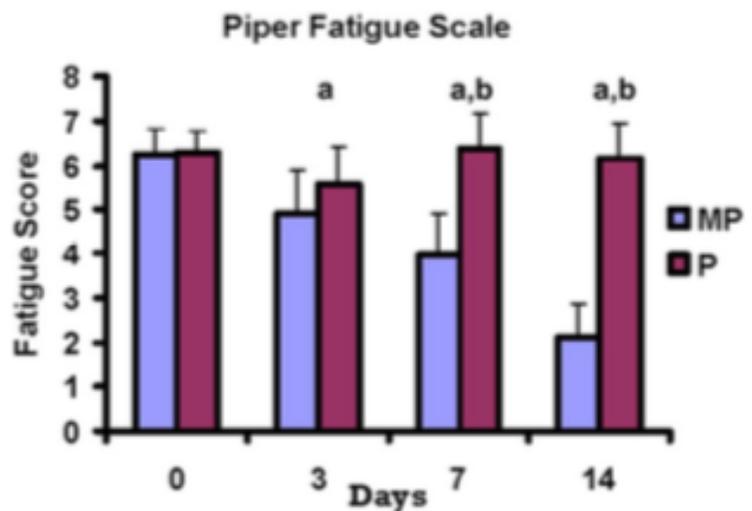
*The Center for Hospice & Palliative Care (C.W.K., R.A.M., J.A.S., J.P.D.), Buffalo; and University at Buffalo School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (J.D., D.A.B., G.A.B.), State University of New York, Buffalo, New York, USA*

# ARTICLE 2: KERR ET AL. (2012)

Type d'étude	ECR, double-aveugle
Lieu	<i>Center for Hospice &amp; Palliative Care, Buffalo, New-York</i>
Population	Patients atteints d'une maladie terminale (cancer ou non)
Échantillon	N = 30
Intervention	Méthylphénidate 5 mg, titré ad 40 mg, sur 14 jours
Contrôle	Placebo
Issue	Primaire : variation du score de la fatigue via l'échelle PFS, puis validée par ESAS et VAS-F Secondaires : variation des symptômes de dépression via l'échelle BDI-II, anxiété, douleur
Analyse	Par protocole *

# ARTICLE 2: KERR ET AL. (2012)

Échelles	Méthylphénidate	Placebo	Résultats
Score moyen PFS	6,2 au J0 à 2,1 +/- 2,5 au J14 – <b>réduction de 66%</b>	-	<b>P = 0,023</b>
Score moyen VAS-F	4,9 +/- 2,7 au J0 à 2,2 +/- 3,1 au J14 – <b>réduction de 55%</b> (seulement statistiquement significatif au J7 p=0,05 et au J14 p = <b>0,0007</b> )	-	
Score moyen ESAS	7,4 +/- 2,0 au J0 à 2,7 +/- 1,3 au J14 – <b>réduction de 64%</b>	Score moyen de 6,93 +/- 2,37 au J0 à 6,58 +/- 2,31 au J14	



# ARTICLE 2: KERR ET AL. (2012)

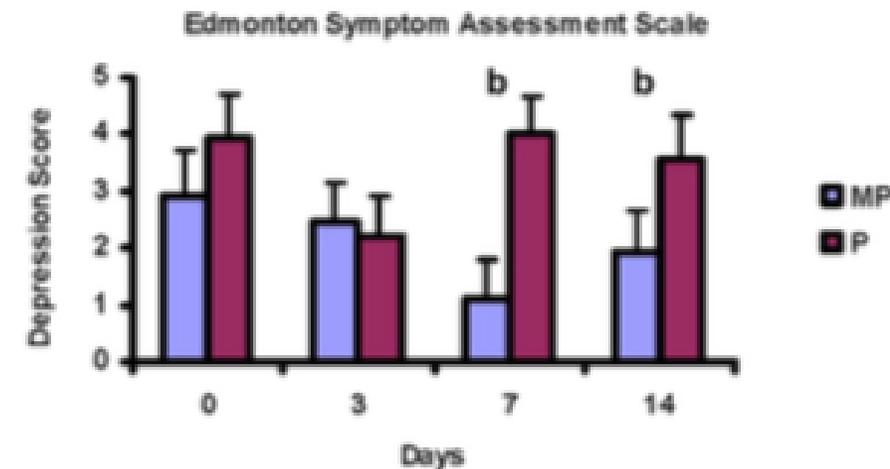
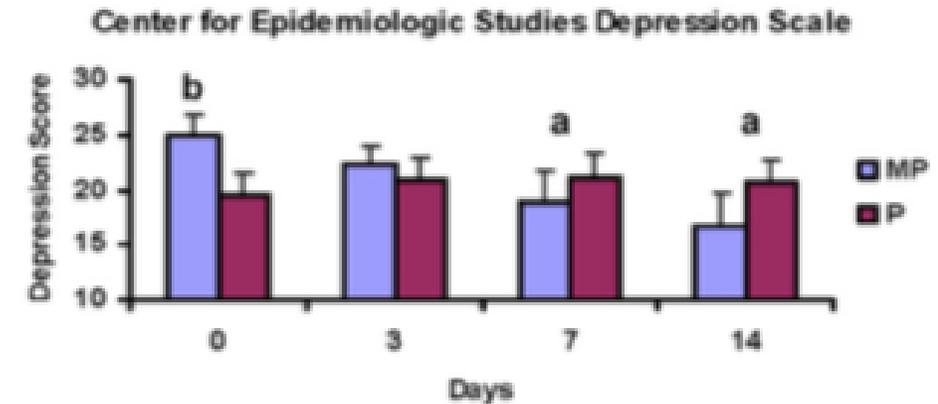
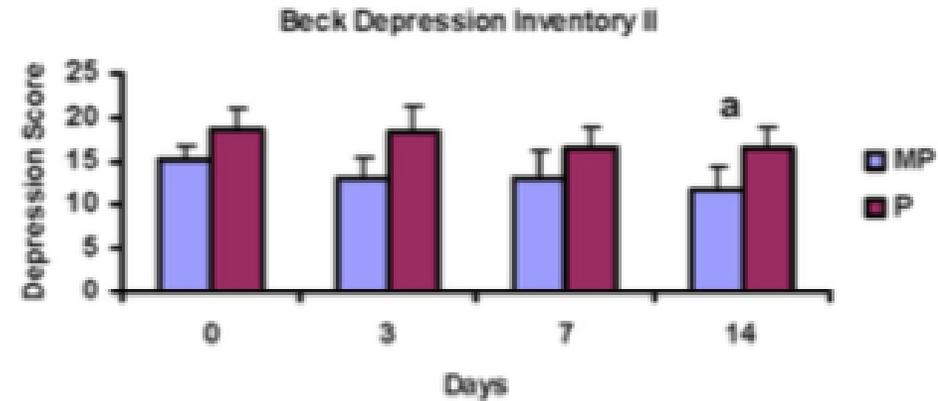
## Autres résultats

Réduction significative de la dépression dans le groupe MP vs placebo (réduction de 33%  $p = 0,002$  avec la CES-D ; 22%  $p = 0,028$  avec la BDI-II ; 35%  $p = 0,05$  avec la ESAS *depression score*)

Réduction de l'anxiété de 46% avec MP vs augmentation de 31% avec placebo au J14

Réduction de la douleur de 48% avec MP vs 15% avec placebo au J14 (échelle ESAS)

MP bien toléré (effets secondaires le + significatif = nausées)



# ARTICLE 2: KERR ET AL. (2012)

Forces	Devis, double-aveugle, titration dose du MP
Limites	Fragilité des patients / nombreux pertes au suivi (8 décès, 2 arrêts) Temps d'étude limité Facteurs confondants (comorbidités, variation dans la progression de la maladie, polypharmacie) Symptômes auto-rapportés Interprétation statistique limitée par petit échantillon (30 patients / 40 patients recrutés)
Conclusion	<b>Différence cliniquement et statistiquement significative</b> du méthylphénidate vs placebo sur la fatigue, dose-dépendant, action rapide, bien toléré, amélioration de dépression, anxiété et douleur

# ARTICLE 3: BRUERA ET AL. (2013)

VOLUME 31 · NUMBER 19 · JULY 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Methylphenidate and/or a Nursing Telephone Intervention for Fatigue in Patients With Advanced Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase II Trial

*Eduardo Bruera, Sriram Yennurajalingam, J. Lynn Palmer, Pedro E. Perez-Cruz, Susan Frisbee-Hume, Julio A. Allo, Janet L. Williams, and Marlene Z. Cohen*

See accompanying editorial on page 2372

# ARTICLE 3: BRUERA ET AL. (2013)

Type d'étude	ECR, double-aveugle
Lieu	Cliniques d'oncologie et de soins palliatifs, <i>MD Anderson Cancer Center</i> et <i>Lyndon B Johnson General Hospital</i> , Houston, Texas
Population	Patients atteints d'un cancer avancé
Échantillon	N = 141
Intervention	Méthylphénidate 5 mg, titré ad 20 mg Intervention téléphonique par une infirmière (NTI) vs a un appel standard non thérapeutique (CTI) sur 15 jours
Contrôle	Placebo
Issue	Primaire : variation du score de la fatigue via l'échelle FACIT-F Secondaires : variation anxiété / dépression / sommeil via les échelles ESAS, HADS et PSQI
Analyse	Intention de traiter

# ARTICLE 3: BRUERA ET AL. (2013)

Échelles	Méthylphénidate	Placebo	Résultats
Variation score moyen FACIT-F	Médiane de 5,50 IQR de -1,00 à 11,00	Médiane de 6,00 IQR de 2,00 à 11,00	<b>P = 0,69</b> au J15
Variation score moyen ESAS	Médiane de -2,00 IQR -4,00 à 0	Médiane de -2,00 IQR -5,00 à 0	<b>P = 0,86</b> au J15

- Résultat statistiquement significatif si  $P \leq 0,05$
- Pas de différences statistiquement significatives avec autres interventions (NTI vs CTI seule, vs MP + NTI, vs MP + CTI, vs Placebo + NTI, vs Placebo + CTI)
- Pas de différences statistiquement significatives pour les autres issues mesurées (anxiété, dépression, etc.)

# ARTICLE 3: BRUERA ET AL. (2013)

**Table 3.** Change in the Fatigue Scores at Day 8 and Day 15 by Treatment/Intervention

Treatment/ Intervention	Change in FACIT-F (Fatigue Subscale) Scores								Change in ESAS Fatigue Scores							
	Day 8-Baseline				Day 15-Baseline				Day 8-Baseline				Day 15-Baseline			
	No. of Patients	Median	IQR	<i>P</i>	No. of Patients	Median	IQR	<i>P</i>	No. of Patients	Median	IQR	<i>P</i>	No. of Patients	Median	IQR	<i>P</i>
Treatment				.87				.69				.98				.86
MP	71	6.00	0 to 16.00		68	5.50	-1.00 to 11.00		71	-2.00	-3.00 to 0		66	-2.00	-4.00 to 0	
Placebo	76	7.00	0.50 to 12.00		73	6.00	2.00 to 11.00		76	-2.00	-3.00 to 0		71	-2.00	-5.00 to 0	
Intervention				.22				.27				< .01				.14
NTI	78	6.50	1.00 to 15.58		75	6.00	0 to 14.00		79	-2.00	-4.00 to -1.00		74	-2.50	-5.00 to 0	
CTI	69	6.00	-1.00 to 12.00		66	5.50	1.00 to 10.00		68	-1.00	-2.50 to 1.00		63	-2.00	-4.00 to 0	
All groups				.19				.16				.02				.45
MP+NTI	39	4.00	0 to 16.00		37	4.00	-2.00 to 11.0		40	-2.00	-3.00 to -1.00		37	-3.00	-4.00 to -1.00	
MP+CTI	32	6.50	0.50 to 16.00		31	7.00	2.00 to 11.00		31	-1.00	-2.00 to 0		29	-1.00	-3.00 to 0	
PL+NTI	39	10.00	4.00 to 15.00		38	8.50	3.00 to 17.00		39	-2.00	-4.00 to -1.00		37	-2.00	-5.00 to 0	
PL+CTI	37	6.00	-3.00 to 10.00		35	5.00	0 to 6.00		37	-1.00	-3.00 to 1.00		34	-2.00	-4.00 to 0	

# ARTICLE 3: BRUERA ET AL. (2013)

Forces	Devis, double-aveugle
Limites	Petit échantillon (N = 141 sur 190 vs 212 nécessaires pour détecter une différence) Puissance faible, résultats sous-estimés, Pas de contrôle statistique pour multiples comparaisons, donc possibilité que trouvaille significative soit erreur de type I
Conclusion	<b>Pas de différence statistiquement ou cliniquement significative du MP seul ou combiné à l'intervention téléphonique par une infirmière vs placebo</b> <b>Pas de supériorité, mais amélioration des symptômes notés dans tous les groupes</b> Plus d'études requises

# ARTICLE 4: MITCHELL ET AL. (2015)

*Vol. 50 No. 3 September 2015*

*Journal of Pain and Symptom Management 289*

## *Original Article*

### The Effect of Methylphenidate on Fatigue in Advanced Cancer: An Aggregated N-of-1 Trial

Geoffrey K. Mitchell, PhD, FRACGP, FACHPM, Janet R. Hardy, MD, FRACP, Catherine J. Nikles, MBBS, PhD, Sue-Ann S. Carmont, BA(Hons), Hugh E. Senior, PhD, Philip J. Schluter, PhD, Phillip Good, PhD, FRACP, and David C. Currow, FRACP, MPH

*School of Medicine (G.K.M., C.J.N., S.-A.S.C., H.E.S.), University of Queensland, Brisbane; Department of Palliative and Supportive Care (J.R.H., P.G.), Mater Health Services, South Brisbane; Mater Research (J.R.H., P.G.), University of Queensland, South Brisbane, Queensland, Australia; School of Health Sciences (P.J.S.), University of Canterbury, Christchurch, New Zealand; St. Vincent's Private Hospital (P.G.), Brisbane, Queensland; Cancer Institute of New South Wales (D.C.C.), Sydney, New South Wales; and Department of Palliative and Supportive Care (D.C.C.), Flinders University, Adelaide, South Australia, Australia*

# ARTICLE 4 : MITCHELL ET AL. (2015)

Type d'étude	ECR « N-of-1 trial », double-aveugle
Lieu	6 centres spécialisés en soins palliatifs, 2 états (Queensland et New South Wales), Australie
Population	Patients atteints d'un cancer avancé
Échantillon	N = 33
Intervention	Méthylphénidate 5mg BID, 84 cycles, 3 jours / cycle
Contrôle	Placebo
Issue	Primaire : variation du score de la fatigue via les échelles FACIT-F et WCFS Secondaires : effets sur le bien-être, la dépression et effets secondaires
Analyse	Intention de traiter

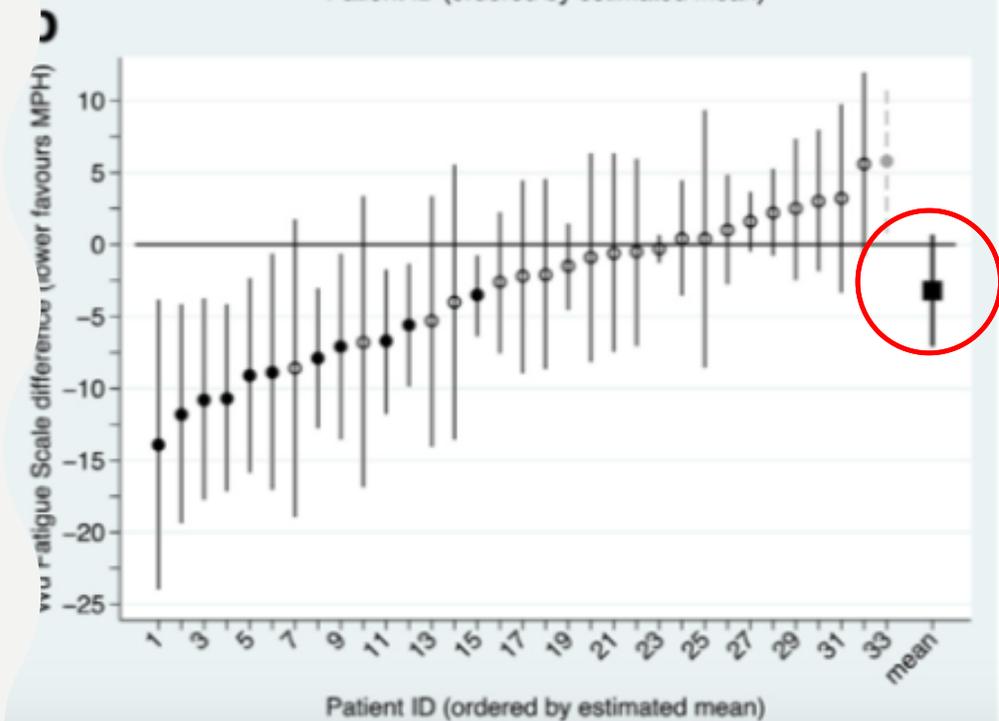
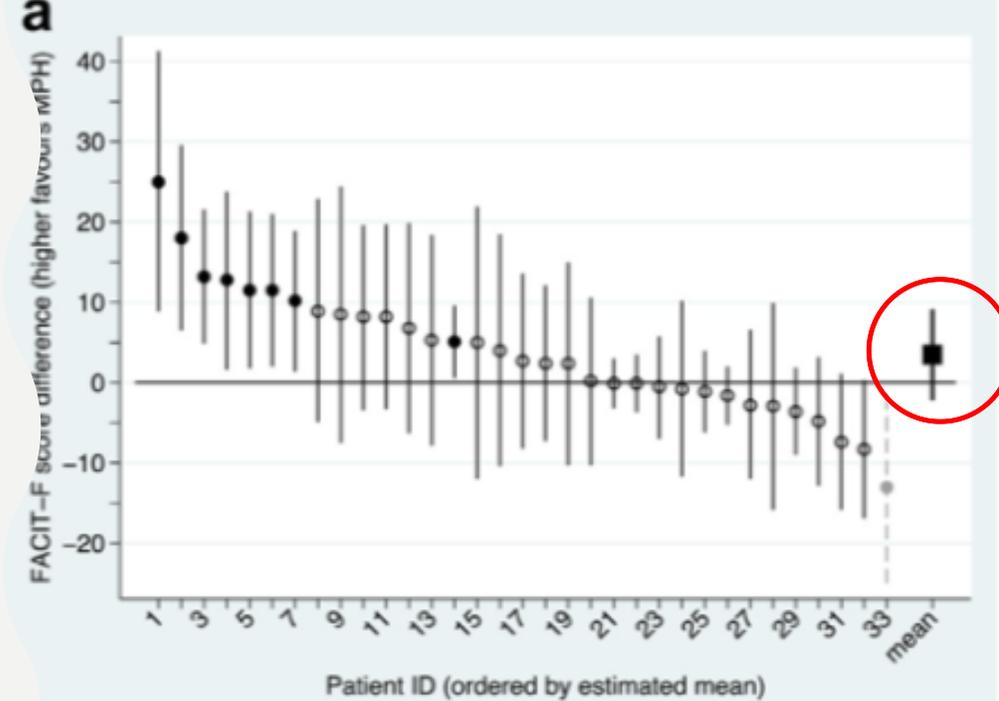


Fig. 1. Typical N-of-1 study. The order of treatment and placebo are randomly assigned for each cycle.

# ARTICLE 4 : MITCHELL ET AL. (2015)

Échelles	Différence moyenne des scores entre MP et placebo	Résultats
FACIT-F	3,2 ; IC 95% de -2,00 à 9,00,	PP = 0,890
WCFS	-3,2 ; IC 95% de -7,00 à 0,6,	PP = 0,952

- 8 patients (1/4) avec amélioration clinique importante avec MP
- 1 patient avec détérioration clinique importante avec MP



# ARTICLE 4 : MITCHELL ET AL. (2015)

Forces	Devis, double-aveugle, « N-of-1-trial »
Limites	Validité externe ? (critères d'inclusion trop strictes) Cycles de courte durée Population hétérogène
Conclusion	<b>Pas de différence statistiquement significative, pas de supériorité pour le MP dans l'amélioration de la fatigue vs placebo</b>

# ARTICLE 5 : CENTENO ET AL. (2020)

Original research

## Improved cancer-related fatigue in a randomised clinical trial: methylphenidate no better than placebo

---

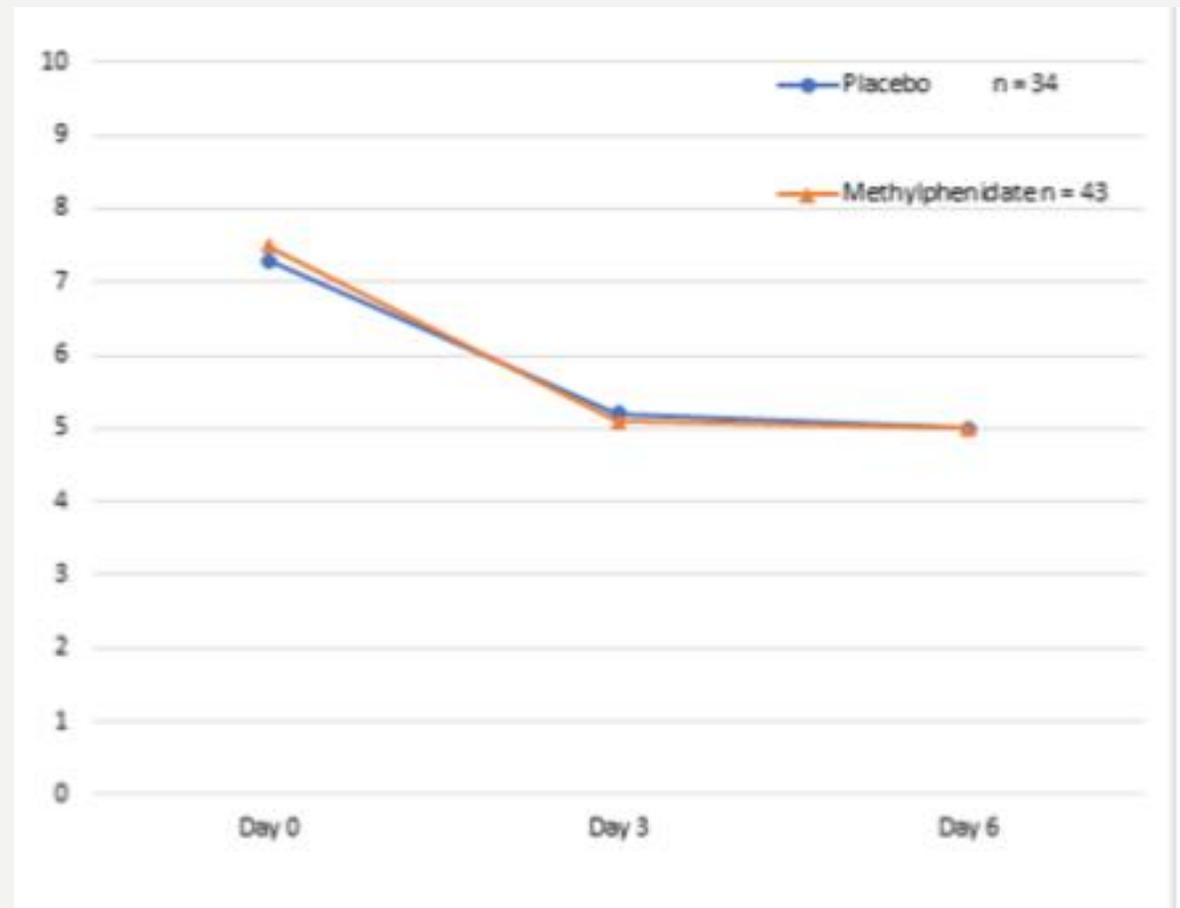
Carlos Centeno ,<sup>1,2,3</sup> Rocío Rojí ,<sup>1,3</sup> Maria Angustias Portela,<sup>1,4</sup>  
Ana De Santiago,<sup>5</sup> Miguel Angel Cuervo,<sup>6</sup> Daniel Ramos,<sup>7</sup>  
Alvaro Gandara,<sup>4,8</sup> Esteban Salgado,<sup>9</sup> Bruno Gagnon,<sup>10</sup> Alvaro Sanz<sup>11</sup>

# ARTICLE 5 : CENTENO ET AL. (2020)

Type d'étude	ECR, double-aveugle
Lieu	6 hôpitaux en Espagne
Population	Patients atteints d'un cancer avancé
Échantillon	N = 77
Intervention	Méthylphénidate 10 – 5 – 5 mg, titré ad total de 25 mg die, sur 6 jours
Contrôle	Placebo
Issue	Variation du score de la fatigue via les échelles FACT-F et ESAS
Analyse	Intention de traiter + par protocole

# ARTICLE 5 : CENTENO ET AL. (2020)

Échelles	MP	Placebo	Résultats
Variation médiane score FACT-F	4,9 (IC 95% 1,6 – 8,2) p = 0,0004	6,44 (IC 95% 3,3 – 9,4) p = 0,0002	<b>P = 0,43</b>
Variation moyenne score ESAS	- 2,3 (+/- 2,6 SD) p < 0,001	- 1,9 (+/- 2,5 SD) p < 0,001	<b>P = 0,52</b>



Variation moyenne du score de fatigue ESAS

# ARTICLE 5 : CENTENO ET AL. (2020)

Forces	Devis, double-aveugle, population un peu plus homogène dans cette étude (patients atteints de cancer avancé, 95% avec espérance de vie < 1 an)
Limites	Petit échantillon Recrutement difficile en contexte de soins palliatifs
Conclusion	<b>Méthylphénidate n'est pas plus efficace que le placebo pour traiter la fatigue</b> Pas de différence statistiquement significative

Article	Type d'étude	N (et durée)	Pop étudiée	Intervention	Issue primaire	Résultat
Article 1, Minton et al., 2010	Méta-analyse	N = 426	Hétérogène (différents types / stades de cancer)	MP 5 – 20 mg (4 études), dexamphéta - mine (1 étude)	Variation fatigue via FACT-F surtout	Différence moyenne standardisée : - <b>0,28 IC 95% - 0,48, - 0,09</b> <b>Légère</b> différence
Article 2, Kerr et al., 2012	ECR	N = 30 14 jours	Patients avec maladies terminales	MP 5 mg, titré ad 40 mg	Variation fatigue via PFS, ESAS et VAS-F	<b>Différence</b> statistiquement et cliniquement significative
Article 3, Bruera et al., 2013	ECR	N = 141 15 jours	Patients avec cancers avancés	MP 5 mg, titré ad 20 mg NTI	Variation fatigue via FACIT-F	<b>Pas</b> de différence
Article 4, Mitchell et al., 2015	ECR « N-of-1-Trial »	N = 33 3 jours / cycle, 84 cycles total	Patients avec cancers avancés	MP 5 mg BID	Variation fatigue via FACIT-F et WCFS	<b>Pas</b> de différence
Article 5, Centeno et al., 2020	ECR	N = 77 6 jours	Patients avec cancers avancés	MP 10 – 5 – 5 mg / 24h	Variation fatigue via FACT-F et ESAS	<b>Pas</b> de différence

# EN CONCLUSION...

- Pour la plupart des études : pas de différence statistiquement significative du MP vs placebo
- Potentiel clinique à considérer puisque amélioration de la fatigue en général... processus de décision partagée avec les patients !
- Peu d'effets secondaires, sécuritaire
- Effet placebo à considérer ?
- Plusieurs limites pour les études en soins palliatifs : recrutement difficile, petit échantillon, multiples facteurs confondants
- **Plus d'études requises**



# BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. Soins palliatifs. [En ligne], <https://www.who.int/fr/> , consulté le 12 avril 2021.
2. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone PC. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Apr;41(4):761-7. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.06.020. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21251796.
3. Kerr CW, Drake J, Milch RA, Brazeau DA, Skretny JA, Brazeau GA, Donnelly JP. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Jan;43(1):68-77. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.03.026. PMID: 22208450.
4. Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, Perez-Cruz PE, Frisbee-Hume S, Allo JA, Williams JL, Cohen MZ. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2421-7. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3696. Epub 2013 May 20. PMID: 23690414; PMCID: PMC3691358.
5. Mitchell GK, Hardy JR, Nikles CJ, Carmont SA, Senior HE, Schluter PJ, Good P, Currow DC. The Effect of Methylphenidate on Fatigue in Advanced Cancer: An Aggregated N-of-1 Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Sep;50(3):289-96. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.03.009. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25896104.
6. Centeno C, Rojí R, Portela MA, De Santiago A, Cuervo MA, Ramos D, Gandara A, Salgado E, Gagnon B, Sanz A. Improved cancer-related fatigue in a randomised clinical trial: methylphenidate no better than placebo. *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Nov 9;bmjspcare-2020-002454. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002454. Epub ahead of print. PMID: 33168668.

A photograph of a hand holding another hand, with medical equipment like an IV drip and a syringe visible. The word "MERCI" is overlaid in large white letters. The background is a light-colored surface, possibly a hospital bed or table. The overall tone is somber and grateful.

**MERCI**