

Analyse d'article par Claude Guérin, médecin retraité, réanimateur, professeur émérite et ancien chef du service de réanimation médicale à l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon, également licencié du Vertuose Club Lyon.

Titre. Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer

Auteurs. KS Courneya, JL Vardy, CJ O'Callaghan, S Gill, CM. Friedenreich, RK.S. Wong, HM Dhillon, V Coyle, NS Chua, DJ Jonker, PJ Beale, K Haider, PA Tang, T Bonaventura, R Wong, HJ. Lim, ME. Burge, S Hubay, M Sanatani, KL Campbell, FZ. Arthuso, J Turner, RM. Meyer, MBrundage, P O'Brien, D Tu, and CM. Booth for the CHALLENGE Investigators

Revue. N Engl J Med 2025;393:13-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2502760

Pourquoi présenter cet article ?

Le fait que l'activité physique puisse améliorer le devenir des patients avec cancer est largement documenté dans la littérature par des études dites observationnelles. Mais le niveau de preuve le plus élevé pour étayer l'efficacité provient d'essais randomisés contrôlés, avec tirage au sort entre une intervention/stratégie/traitement « expérimentale » et un groupe de contrôle. L'étude sélectionnée est le premier essai randomisé contrôlé testant l'effet d'un programme d'activité physique structurée chez des patients atteints de cancer colorectal, le 3^{ème} le plus fréquent et le 2^{ème} le plus mortel de tous les cancers dans le monde.

Qu'a comporté cette étude ?

1. Quels ont été les **patients inclus** ? Pour être retenus dans l'étude les patients devaient avoir un cancer colo-rectal stade III ou II haut risque ayant fait l'objet d'une résection chirurgicale complète suivie d'une chimiothérapie, **et** être capables de faire des exercices modérés à vigoureux pendant 150 minutes par semaine, **et** être capables de réaliser sur tapis roulant deux fois une marche de 6 minutes ou d'effectuer le test de marche de 6 minutes.
2. Quels ont été la **stratégie testée et son comparateur** ? Un tirage au sort a été réalisé pour répartir les sujets en deux groupes. Les patients du groupe « contrôle » suivaient un programme d'éducation santé générale avec des recommandations pour l'activité physique et la nutrition. Les patients du groupe activité physique recevaient outre ces éléments un guide pour réaliser 17 exercices physiques en 3 phases. Phase 1 de 6 mois : une séance toutes les 2 semaines de 12 séances obligatoires de soutien comportemental interpersonnel + 12 séances obligatoires + 12 séances recommandées d'exercices physiques supervisés. Phase 2 au cours des 6 mois suivants : une séance toutes les 2 semaines de 12 séances obligatoires de soutien comportemental (soit en personne soit à distance) + 1 exercice supervisé en personne. Phase 3 durant les deux années suivantes : une séance par mois de 24 séances de soutien comportemental en personne ou à distance couplée à un exercice supervisé si le patient se rendait directement à la séance. Le « traitement » activité physique était donc **appliqué** pendant **3 ans** et les patients **suivis** pendant cette durée. Le but du programme d'exercice était focalisé sur les **exercices aérobies**. L'objectif était d'augmenter par rapport au niveau de base la performance aéробie de 10 MET-heure par semaine au cours des 6 premiers mois puis de maintenir voire d'augmenter ce niveau pendant les 2 ans et demi suivantes.
3. Comment a été **mesurée et surveillée** l'activité physique aérobie ? Chez chaque patient, elle a été évaluée à l'état basal (avant le début de l'étude), puis tous les mois grâce à un questionnaire qui a permis de calculer un niveau d'activité physique modérée à vigoureuse sur la base d'activité de 3 MET ou plus. En outre à l'état basal, à 6 mois, 1, 2 et 3 ans ont été mesurés le niveau de forme cardiorespiratoire sur tapis roulant avec estimation de la

VO2 max, les circonférences de la taille et des hanches et un test de marche de 6 minutes. L'activité physique et les évaluations sont stoppées si un évènement pathologique intercurrent survient.

4. Sur quels critères se sont basés les auteurs pour évaluer leur étude ? Le critère principal a été le **temps passé en étant vivant sans pathologie**, c'est-à-dire sans récidive ou extension du cancer, **ou** sans nouveau cancer colo-rectal primaire, **ou** sans nouvel autre cancer primitif, **ou** sans décès. D'autres critères liés à la qualité de vie ont été également mesurés.

Quels sont les résultats ?

1. **Etat de base des sujets inclus.** L'étude s'est étendue de **2009 à 2024** et a inclus **889** patients dans **55 centres** (plus de 90% au Canada et en Australie), **445** dans le groupe activité physique structurée et **444** dans le groupe contrôle. A l'inclusion les patients avaient un âge médian de **61 ans**, **51% étaient de sexe féminin**, les femmes étant donc représentées de façon équilibrée, l'indice de masse corporelle médian de $28,5 \text{ Kg/m}^2$. Ils étaient en **bonne forme physique** : ils réalisaient 11,5 MET-heure/semaine, avaient une VO2max estimée à $30,7 \text{ ml/kg/min}$ et parcouraient 530 m en 6 minutes. Ils ont été inclus 1 an après le diagnostic du cancer colo-rectal et 6 mois après la fin du traitement. Les deux groupes sont comparables à l'inclusion.
2. Quelle a été **l'adhésion au protocole d'exercice physique structurée** ? Pendant la phase 1, elle a été de 80% pour les exercices comportementaux et les exercices physiques obligatoires mais de 20% pour les exercices facultatifs. Pendant la phase 2, elle a été de 68% pour les exercices obligatoires (comportementaux) et 54% pour les exercices facultatifs. Pendant la phase 3, l'adhérence diminue au cours des deux années de cette phase de 70% à 60% et de 52% à 38% pour les exercices comportementaux et les exercices facultatifs, respectivement.
3. Quel a été l'effet sur les **performances physiques objectives** ? Les marqueurs d'activité physique augmentent dans chaque groupe mais beaucoup plus dans le groupe activité physique structuré que dans le groupe contrôle : un écart de 2-3 ml/kg/min pour la VO2 max et de 5-7 MET-Heure/semaine pour l'activité hebdomadaire.
4. Quelle a été **l'efficacité** ? C'est le point principal. La stratégie activité physique structurée **augmente de 28% la survie sans maladie** au cours d'une période de suivi de **10 ans**. La séparation entre les deux groupes apparaît après 1 an et ne fait que s'accentuer au cours du temps. A 5 ans, la survie sans maladie est de 80,3% dans le groupe activité physique structurée et de 73,9% dans le groupe contrôle, cette différence de 6,4% étant significative. La **survie globale** (avec ou sans maladie) est **augmentée de 37%** sur 10 ans dans le groupe activité physique structurée. La survie globale à 5 ans est de 90,3% dans le groupe activité physique structurée et de 83,2% dans l'autre groupe, la différence de 7,2% étant significative. Des effets secondaires indésirables, essentiellement musculo-squelettiques étaient plus fréquents dans le groupe activité physique structurée.

Commentaires

- Cette étude permet de montrer un lien de cause à effet entre l'activité physique structurée et l'amélioration de la santé des malades avec cancer colo-rectal traité selon les recommandations. L'amplitude du bénéfice, réduction du risque de récidive et/ou décès, est du même ordre de grandeur que dans les études observationnelles (30%) mais avec l'énorme apport de démontrer la relation causale permise par ce type d'étude.
- Le bénéfice est obtenu par une réduction du risque de cancers par l'exercice. L'exercice permettrait de réduire le risque de cancer par ses effets sur l'immunité, l'inflammation, la production de facteurs de croissance cellulaire. Des prélèvements sanguins ont été

réalisés dans cette étude pour étayer ces hypothèses et leurs résultats publiés ultérieurement.

- C'est bien via une augmentation de l'activité physique que ce résultat est obtenu. Le programme d'activité physique structuré a ajouté l'équivalent de 45-60 minutes de marche rapide 3-4 fois par semaine ou 25-30 minutes de jogging 3-4 fois par semaine. En outre, ce programme a augmenté la forme cardiorespiratoire, dont l'altération est un facteur de risque de mortalité dans le cancer.
- Il s'agit d'une étude de grande qualité méthodologique publiée dans une revue médicale à très fort facteur d'impact, remarquable par sa construction et réalisation. Elle a cependant quelques limites. Sa longue durée peut être critiquée. Des changements de pratique peuvent avoir eu lieu et les recommandations changées au cours d'une si longue période. Pour les auteurs le seul changement dans le traitement standard du cancer a été la durée de la chimiothérapie. La survie est plus élevée qu'attendue car, et c'est un point très important, la population incluse est sélectionnée par sa capacité à avoir eu un traitement optimal du cancer et un niveau forme physique suffisant pour suivre les activités physiques structurées. **Ce résultat ne peut pas être généralisé à l'ensemble des patients avec cancer colo-rectal.** L'activité physique structurée est de nature aérobie et on ne sait pas si une stratégie de résistance aurait donné des résultats différents. Les patients du groupe activité physiques structurée avaient plus de liens sociaux par construction de ce groupe, que l'autre groupe, ce qui peut avoir influencé le résultat.

Conclusions

Un programme d'activité physique structurée augmente la survie sans maladie de patients avec cancer colo-rectal traité de façon optimale par rapport à un programme standard. Ce bénéfice est lié à une amélioration de la forme physique générale. Cette étude apporte une preuve solide sur le rapport bénéfice-risque d'une activité physique structurée.