Intérêt d'un programme d'exercice structuré après une chimiothérapie adjuvante pour le cancer du côlon

Référence
Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, et al; for the CHALLENGE Investigators. Structured exercise after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2025;393:13-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2502760

Analyse de
Sam Cordyn, verpleegkundig beleidsmedewerker Wit-Gele Kruis van Vlaanderen
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Un programme d'exercice structuré d'une durée de trois ans, combiné à une éducation sanitaire, améliore-t-il la survie sans maladie des patients qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante pendant deux à six mois après un traitement chirurgical pour un cancer du côlon, par comparaison avec une éducation sanitaire seule ?

Contexte

Le cancer colorectal est un cancer fréquent à l'échelle mondiale et une cause majeure de décès par cancer (1). Le traitement standard du cancer du côlon de stade III* ou de stade II à haut risque** consiste en une intervention chirurgicale, suivie (le plus souvent) de trois à six mois de chimiothérapie adjuvante. Malgré cette approche, 20 à 40% des patients développent une récidive après le traitement initial (2). En outre, la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante ont souvent des effets indésirables qui altèrent la qualité de vie et les capacités physiques (3,4). Par conséquent, les interventions qui améliorent à la fois le pronostic et le fonctionnement peuvent être très pertinentes sur le plan clinique. Une précédente analyse de Minerva portant sur l'activité physique dans le cancer (5) a fait référence à divers guides de pratique clinique de JBI (6-8) qui soulignent l'importance de l'exercice pour les patients atteints de cancer. Cependant, la quasi-totalité des données qui montrent un lien entre l'augmentation de l'activité physique et la réduction des récidives et de la mortalité après traitement proviennent d'études observationnelles, lesquelles ne permettent pas de démontrer de lien de causalité (9). Une étude randomisée contrôlée a récemment examiné l'impact d'un programme d'exercice structuré sur la survie sans maladie et la survie globale après un traitement contre le cancer du côlon (10).

* Avec des métastases dans les ganglions lymphatiques proches de la tumeur (les ganglions lymphatiques régionaux), mais sans métastases dans les ganglions lymphatiques plus éloignés dans le corps ou dans d'autres organes.
** La tumeur s'est développée à travers la couche musculaire de la paroi intestinale (T4) et se situe parfois dans les tissus environnants, sans métastases ; cependant, des caractéristiques supplémentaires telles que des cellules peu différenciées, une invasion vasculaire ou lymphatique augmentent le risque de récidive.

Résumé

Population étudiée

- recrutement entre 2009 et 2024 dans 55 centres, principalement au Canada et en Australie

- critères d'inclusion : personnes atteintes d'un carcinome du côlon de stade III ou de stade II à haut risque (tumeur T4, < 12 ganglions lymphatiques retirés et faible différenciation histologique) complètement réséqué (ablation chirurgicale), qui avaient terminé une cure de chimiothérapie adjuvante deux à six mois auparavant, dont l'état général était bon (indice de performance du Groupe coopératif d'experts en oncologie de la côte Est des États-Unis (*Eastern Cooperative Oncology Group*, **ECOG**) de 0 à 1) et qui pratiquaient moins de 150 minutes par semaine d'activité physique modérée à intense et pouvaient marcher pendant au moins six minutes à un rythme normal
- finalement, inclusion de 889 personnes ; âge médian : 61 ans (intervalle de 19 à 84) ; 51% de femmes ; 90% des participants avaient un cancer du côlon de stade III ; 61% avaient été traités par chimiothérapie par FOLFOX (combinaison d'acide folinique, de 5-fluorouracile et d'oxaliplatine).

Protocole de l'étude

Étude randomisée contrôlée (RCT), stratifiée en fonction du centre d'étude, du stade du cancer, du BMI et de l'indice de performance (ECOG), avec deux bras d'étude en parallèle :

- groupe témoin (n = 444) : a reçu uniquement du matériel d'éducation sanitaire sur l'exercice et la nutrition saine + un suivi standard
- groupe intervention (n = 445) : a reçu le même matériel d'éducation à la santé que le groupe témoin, plus un programme d'exercice structuré d'une durée de trois ans (basé sur la **théorie du comportement planifié**) comprenant 17 techniques de changement de comportement scientifiquement validées, un guide d'exercices et un accompagnement en activité physique par un consultant certifié
    - le programme d'exercices visait à augmenter l'activité aérobie récréative de 10 **MET** par semaine au cours des six premiers mois et à maintenir ce niveau par la suite ; il comportait trois phases :
        - phase 1 (0-6 mois) : 12 séances de soutien comportemental en face à face toutes les deux semaines + 12 séances d'entraînement accompagné obligatoires et 12 séances d'entraînement accompagné recommandées
        - phase 2 (6-12 mois) : 12 séances en présentiel ou à distance + entraînement accompagné facultatif
        - phase 3 (1 à 3 ans) : séances de suivi mensuelles (24 au total) + entraînement accompagné facultatif.

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : survie sans maladie, soit le délai entre la randomisation et la survenue d'une récidive du cancer du côlon (locale ou à distance), d'un nouveau cancer colorectal primitif, d'un deuxième cancer primitif ou d'un décès toutes causes confondues
- critères de jugement secondaires : survie globale, fonctionnement physique (mesuré à l'aide de l'échelle de fonctionnement physique SF-36) ; effets indésirables
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- résultats du principal critère de jugement :
    - au cours d'un suivi médian de 7,9 ans, une récidive de cancer du côlon, un nouveau cancer primitif ou un décès sont survenus chez 93 participants du groupe d'intervention contre 131 participants du groupe témoin, ce qui représente un rapport de hasards (*hazard ratio*, HR) de 0,72 (IC à 95% de 0,55 à 0,94 ; p = 0,02), soit une augmentation statistiquement significative de la survie sans maladie dans le groupe intervention
    - la survie sans maladie à 5 ans était de 80,3% dans le groupe intervention contre 73,9% dans le groupe témoin (différence de 6,4 points de pourcentage, avec IC à 95% de 0,6 à 12,2)
- résultats des critères de jugement secondaires :

- l'incidence annuelle de la mortalité était de 1,4% (IC à 95% de 1,0 à 1,8) dans le groupe intervention contre 2,3% (IC à 95% de 1,7 à 2,8) dans le groupe témoin, ce qui correspond à un HR de 0,63 (IC à 95% de 0,43 à 0,94), soit une augmentation statistiquement significative de la survie globale dans le groupe intervention par rapport au groupe témoin ; la survie globale à 8 ans était de 90,3% dans le groupe intervention contre 83,2% dans le groupe témoin (différence de 7,1 points de pourcentage ; IC à 95% de 1,8 à 12,3)
- les patients du groupe intervention ont rapporté une amélioration plus importante de leur fonctionnement physique
- des effets indésirables musculo-squelettiques sont survenus plus fréquemment dans le groupe intervention (18,5%) que dans le groupe témoin (11,5%).

Conclusion des auteurs
Un programme d'exercice structuré d'une durée de trois ans, commencé peu après une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du côlon, a permis une survie sans maladie significativement plus longue, ce qui était cohérent avec une survie globale plus longue.

Financement de l'étude
Soutien par la Société canadienne du cancer, par le Conseil australien de la santé nationale et de la recherche médicale (*Australian National Health and Medical Research Council*) et par le Cancer Research UK.

Conflits d'intérêt des auteurs
Les formulaires de déclaration sont disponibles sur NEJM.org.

Discussion

Évaluation de la méthodologie
Il s'agit d'une RCT de phase 3 multicentrique, qui a été conçue correctement d'un point de vue méthodologique, avec randomisation stratifiée. Le critère d'évaluation principal composite choisi (survie sans maladie) était clairement défini, et il est cliniquement pertinent. En raison de la nature de l'intervention, l'étude ne pouvait être menée qu'en ouvert. Cela a pu entraîner un risque de biais de performance, car des différences possibles dans les changements de mode de vie et les contacts de soins supplémentaires entre les deux groupes sont apparues au cours de l'étude. Le recrutement s'est déroulé lentement sur une période de 15 ans, parce qu'il n'a pas été possible de recruter autant de personnes que prévu et que le nombre d'évènements était inférieur aux prévisions. L'étude a finalement atteint 92,4% de la taille d'étude prévue, mais les 224 évènements observés étaient moins nombreux que les 380 évènements prévus pour le principal critère de jugement. Cela peut avoir eu une influence sur la précision des résultats. De plus la survie sans maladie était plus longue que prévu et pourrait être le résultat de la sélection de personnes en meilleure santé. Les participants devaient avoir un score ECOG de 0 à 1 et être capables de marcher pendant au moins six minutes à un rythme normal. De plus, les patients présentant des rechutes précoces (dans la première année suivant le diagnostic) n'ont pas été inclus parce que la chimiothérapie devait avoir été terminée deux à six mois auparavant. Ces deux éléments peuvent avoir facilitée la sélection d'une population en meilleure condition physique, présentant un risque de récidive plus faible. Enfin, des modifications limitées apportées à la chimiothérapie pendant la longue période d'inclusion peuvent avoir affecté l'homogénéité de la population étudiée.

Discussion des résultats
Jusqu'à récemment, les recommandations concernant l'activité physique dans le cancer du côlon étaient principalement basées sur des études observationnelles. Cette étude-ci fournit des preuves randomisées solides qu'un programme d'exercice structuré d'une durée de trois ans peut améliorer la survie sans maladie, suggérant ainsi que l'activité physique peut jouer un rôle thérapeutique en complément des soins de soutien (11). La différence absolue de survie sans maladie à 5 ans était de 6,4% en faveur de

l'intervention. Cela correspond approximativement à un NNT d'environ 16 sur 5 ans (1/0,064), ce qui, pour une intervention non pharmacologique, peut être considéré comme cliniquement pertinent. Mais, en raison d'un biais de sélection en faveur de patients dont le fonctionnement était meilleur (voir ci-dessus), il n'est pas certain que l'on puisse généraliser l'effet à « tous » les patients qui ont reçu une chimiothérapie pour un cancer du côlon. L'intervention était faisable, axée sur une activité aérobie d'intensité modérée (par exemple, la marche rapide) et sur, au choix, le type, la fréquence ou la durée, ce qui augmente son applicabilité. Le groupe témoin a bénéficié d'une éducation sanitaire et d'un suivi standard, ce qui correspond aux soins habituels et est donc conforme à la pratique clinique. Dans ce groupe, cependant, l'activité physique et la forme physique ont également augmenté, réduisant le contraste avec le groupe intervention et pouvant conduire à une sous-estimation de l'effet de l'intervention. En termes de sécurité, il y avait plus de morbidité musculo-squelettique dans le groupe thérapie par l'exercice (18,5% contre 11,5%), mais seule une minorité était considérée comme liée à l'intervention selon des critères standardisés. On peut donc supposer que le programme d'exercices est généralement sûr, à condition que l'augmentation de l'intensité soit progressive et qu'une supervision adéquate soit assurée. De plus, les patients du groupe thérapie par l'exercice ont signalé une amélioration plus importante de leur fonctionnement physique (SF-36), un bénéfice supplémentaire pertinent pour le patient au-delà de la survie.
Enfin, il semble que les patients n'ont pas toujours respecté le programme intensif. Au cours des six premiers mois, 83% des participants ont assisté aux séances obligatoires de soutien comportemental, 79% aux séances d'exercice obligatoires et 20% aux séances facultatives. Au cours de la phase 2 (mois 7 à 12), l'observance était de 68% pour les séances obligatoires et de 54% pour les séances facultatives, et, au cours de la phase 3 (mois 13 à 36), elle a encore diminué pour atteindre environ 59 à 71% pour les séances obligatoires et 38 à 52% pour les séances facultatives. Une meilleure observance aurait peut-être conduit à de meilleurs résultats. Cette étude ne permet toutefois pas de déterminer dans quelle mesure les séances facultatives ont offert une valeur ajoutée.

Que disent les guides de pratique clinique ?
Un ancien guide de pratique clinique du KCE (12) ne mentionne pas l'exercice comme recommandation après le traitement curatif. Le guide de pratique clinique mis à jour de l'ESMO (*European Society of Medical Oncoloy*) (13) recommande que les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III réséqué ou de stade II à haut risque soient informés des bénéfices en termes de survie, d'un programme d'exercice structuré. La participation à un tel programme peut donc être recommandée, après une prise de décision partagée et une évaluation de sa faisabilité. En outre, il est recommandé de promouvoir un mode de vie sain, incluant une activité physique régulière (environ 10 MET-heures/semaine) et d'investir au niveau du système dans le soutien et l'infrastructure de ces programmes.

Conclusion de Minerva

Cette RCT de phase 3 menée en ouvert montre qu'un programme d'exercice structuré d'une durée de trois ans destiné à des personnes en bonne santé physique (ECOG 0-1) après un traitement chirurgical du cancer du côlon et une chimiothérapie adjuvante est associé à une survie sans maladie plus longue (NNT d'environ 16 d'une survie sans maladie sur 5 ans) et statistiquement significative et à une augmentation de la survie globale, bien qu'au prix d'une légère augmentation des effets indésirables musculo-squelettiques. Cependant, les limitations méthodologiques, la conception « en ouvert », une période d'inclusion prolongée sans que le nombre d'évènements prévu n'ait été atteint et le biais de sélection des participants en faveur des patients en meilleure condition physique limitent la possibilité d'extrapoler pour la pratique clinique.

Références
1. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. Gut 2023;72:338-44. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736

2. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. N Engl J Med 2018;378:1177-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709
3. Cabilan CJ, Hines S. The short-term impact of colorectal cancer treatment on physical activity, functional status and quality of life: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep 2017;15:517-66. DOI: 10.11124/JBISRIR-2016003282
4. Scheepers ER, Vink GR, Schiphorst AH, et al. The impact of surgery and adjuvant chemotherapy on health-related quality of life in patients with colon cancer: changes at group level versus individual level. Eur J Cancer Care (Engl) 2022;31:e13691. DOI: 10.1111/ecc.13691
5. Stukken L. Effet du mentorat par les pairs sur l'activité physique des patients atteints de cancer. Minerva Analyse 17/05/2023. Sezgin MG, Bektas, H. Effect of peer mentoring on physical activity in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Clin Nurs 2022. DOI: 10.1111/jocn.16320
6. Cancer pédiatrique : exercice. Ebpracticenet/JBI. Mis à jour par le producteur: 18/07/2022.
7. Patients en rémission d'un cancer : exercice. Ebpracticenet/JBI. Mis à jour par le producteur: 29/04/2021.
8. Depressie (kanker): lichaamsbeweging. Ebpracticenet/JBI. Bijgewerkt door producent: 1/07/2021. https://ebpnet.be/fr/ebsources/6449
9. Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, et al; for the CHALLENGE Investigators. Structured exercise after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2025;393:13-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2502760 http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2502760
10. Markozannes G, Becerra-Tomás N, Cariolou M, et al. Post-diagnosis physical activity and sedentary behaviour and colorectal cancer prognosis: a Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis. Int J Cancer 2024;155:426-44. DOI: 10.1002/ijc.34903 http://dx.doi.org/10.1002/ijc.34903
11. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. Exercise for colon cancer: from supportive care to therapy. Lancet Gastroenterol Hepatol 2025;10:701. DOI: 10.1016/s2468-1253(25)00206-7 http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(25)00206-7
12. Peeters M. Leroy R, Robays J, et al. Colon Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Good Clinical Practice. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 218. DOI: 10.57598/R218C. https://doi.org/10.57598/R218C
13. Pentheroudakis G, Argilés G, Arnold D, et al. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the Adoption of Physical Exercise in Patients with Localised Colon Cancer. ESMO Open 2026;11:106019. DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.106019