

Etude multicentrique randomisée d'évaluation d'un programme d'Activité Physique Adaptée chez des malades ayant un Cancer du Pancréas non résecable, localement avancé ou métastatique

**Résumé du protocole
APACaP D13-1**

Numéro RCB : 2014-A00228-39

Promoteur

GERCOR

Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie
151, rue du faubourg Saint-Antoine
75011 PARIS, France
Tel : +33 (0)1 40 29 85 00
Fax : +33 (0)1 40 29 85 08
Email : gercor@gercor.com.fr

Investigateur Coordonateur

Pr Pascal HAMMEL

Pôle des maladies de l'Appareil Digestif
Hôpital Beaujon
Tél : 01 40 87 56 51 Fax : 01 42 70 37 84
Mail : pascal.hammel@bjn.aphp.fr

**Investigateur
Co-coordonateur**

Dr Cindy NEUZILLET

Pôle des maladies de l'Appareil Digestif
Hôpital Beaujon
Tél : 01 40 87 56 51 Fax : 01 42 70 37 84
Mail : cindy.neuzillet@bjn.aphp.fr

Equipes associées :

Méthodologie et analyse statistique : Pr Franck BONNETAIN, Unité de
Méthodologie et Qualité de Vie en Cancérologie, EA3181, CHRU de Besançon, 25000
Besançon

**V@Si: Laboratoire de thérapeutique Non Médicamenteuses – coordination des
enseignants Activité Physique Adaptée (APA) : Mathieu VERGNAULT**

Soutien à l'étude par des dons de la Fondation ARCAD

(Aide et Recherche en Cancérologie Digestive) reconnue d'utilité publique



RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Introduction

Le bénéfice de l'activité physique après le diagnostic de cancer a été démontré en termes d'amélioration symptomatique : diminution de la fatigue, amélioration de la qualité de vie, de l'état psychologique et émotionnel, et de l'observance aux traitements. Un effet bénéfique de l'activité physique sur la survie a également été rapporté dans certains cancers et serait médié au niveau moléculaire par, entre autres, une diminution de l'insulinorésistance, de l'insulinosécrétion et des taux d'IGF-1 (l'insuline et l'IGF-1 étant des facteurs favorisant la croissance tumorale).

L'INCa recommande la pratique d'activité physique adaptée (APA : moyen qui permet la mise en mouvement des personnes qui, en raison de leur état physique, mental ou social, ne peuvent pratiquer une activité physique dans des conditions habituelles) pendant et après les soins en cancérologie.

L'adénocarcinome du pancréas est une maladie fréquente (deuxième cancer digestif par ordre de fréquence, environ 10 000 nouveaux cas par an) et grave (taux de survie globale à 5 ans inférieur à 5%). Plus de 80% des malades ont une tumeur localement avancée ou métastatique au moment du diagnostic. Il n'existe pas de données à ce jour dans la littérature concernant les effets de l'APA chez ces malades.

Hypothèses

Les malades atteints d'adénocarcinome du pancréas non résécable (localement avancé ou métastatique) pourraient bénéficier de la pratique de l'APA sur le plan symptomatique. La fatigue est un symptôme fréquemment rapporté par ces malades et est responsable d'une altération significative de la qualité de vie. La pratique de l'APA pourrait améliorer la fatigue et également avoir un effet sur d'autres symptômes (douleur, symptômes anxio-dépressifs, état nutritionnel), résultant globalement en une amélioration de la qualité de vie.

Il existe par ailleurs des relations entre insulinorésistance, sécrétions d'insuline et d'IGF-1 et carcinogenèse pancréatique. Du fait de la diminution de l'insulinorésistance et des sécrétions d'insuline et d'IGF-1 qu'elle entraîne, l'APA pourrait avoir un effet bénéfique sur le pronostic (survie) des malades ayant un adénocarcinome du pancréas.

Objectif principal

Evaluer les effets sur la fatigue et la qualité de vie relative à la santé d'un programme d'APA chez des patients ayant un adénocarcinome du pancréas non résécable.

Objectif(s) secondaire(s)

Evaluer l'impact sur la douleur, la dépression, l'état nutritionnel, l'insulinorésistance, la tolérance de la chimiothérapie, la survie sans progression et la survie globale.

Critère d'évaluation principal

Deux critères conjoints, évalués à la fin de l'intervention (16 semaines) :

Fatigue : questionnaire MFI-20 (1 dimension ciblée : fatigue physique) et/ou

Qualité de vie relative à la santé : questionnaire EORTC-QLQ-C30 (4 dimensions ciblées : qualité de vie globale, la fatigue, le fonctionnement physique et la douleur).

Critères d'évaluation secondaires

Analyse longitudinale de la qualité de vie : temps jusqu'à détérioration définitive de la qualité de vie

Fatigue et qualité de vie : évaluation des 5 dimensions ciblées du MFI-20 + EORTC-QLQ-C30 à 6, 12 et 24 mois

Fatigue : EVA fatigue

Etat général : performance status (PS) OMS

Douleur : EVA douleur, Brief Pain Inventory–Short Form et consommation d'antalgiques

Dépression : questionnaire BDI-II, consommation d'anxiolytiques/antidépresseurs

Etat nutritionnel : poids, IMC, EVA ingesta, apports caloriques et protidiques (diététicienne), albumine/préalbumine, marqueurs de l'inflammation (PNN, CRP)

Insulinorésistance : glycémie à jeun, insulinémie à jeun/HOMA test, HbA1c, IGF-1, besoins en insuline/anti-diabétiques oraux

Tolérance de la chimiothérapie : toxicités de grades 3-4, report de cures

Survie : survie sans progression (critères RECIST) et survie globale.

Accompagnant APA : questionnaire HADS.

Activité physique : carnet de bord, niveau d'activité physique (questionnaire IPAQ), fréquence cardiaque + pression artérielle de repos, test de marche de 6 minutes avec mesure de la fréquence cardiaque à l'effort (cardiofréquencemètre), test de force maximale (élastiques), données accélérométrie, masse grasse et maigre (bioimpédancemétrie dans les centres équipés + scanner coupe L3), EVA dyspnée pré- et post-séance et échelle de Borg (6-20), douleurs musculaires pré et post séance.

Participation :

- Motifs de non-participation, recherche des freins à la pratique de l'APA
- Observance du programme (« dose-intensité relative »)
- Taux et motifs de sortie prématurée du programme.

Evaluation médico-économique : Analyse coût-utilité.

Type d'étude

Essai contrôlé randomisé interventionnel, en ouvert, et hors produit de santé.

Plan expérimental

Bras contrôle : prise en charge habituelle sans APA.

Bras expérimental : programme d'APA de 16 semaines (exercices aérobies et de tonification musculaire, de durée, puis de fréquence, puis d'intensité progressivement croissantes et adaptées à la condition physique du patient), à réaliser en complément des activités de la vie courante.

Désignation par le patient d'un proche « accompagnant APA » (AAPA) avec lequel le patient pratique au moins une des séances d'exercice par semaine.

Hypothèses statistiques et nombre de sujets nécessaires

Si l'on veut démontrer une différence en faveur de l'APA pour :

- au moins un des quatre scores ciblés de l'EORTC-QLQ-C30 (qualité de vie globale, fatigue, fonctionnement physique et douleur), une différence d'au moins 5 points (SD : 10) entre les 2 bras, avec un risque d'erreur de type I en situation bilatérale de 1% (avec ajustement de Bonferroni $5\%/5 = 1\%$) et une puissance de 80%, à l'aide d'un test de comparaison de moyenne, il est requis d'inclure 190 patients ;
- ou pour le score de fatigue physique du MFI-20, une différence d'au moins 2 points (SD : 4) entre les 2 bras, avec un risque d'erreur de type I en situation bilatérale de 1% (avec ajustement de Bonferroni $5\%/5 = 1\%$) et une puissance de 80%, à l'aide d'un test de comparaison de moyenne, il est requis également d'inclure 190 patients.

Afin de tenir compte de 5% de patients perdus de vue, il faudra randomiser **200 patients** (100 patients dans chaque bras).

En outre, avec ce nombre de patients, il pourrait être démontré longitudinalement que la médiane du temps jusqu'à détérioration définitive d'un des scores ciblés de l'EORTC-QLQ-C30 pourrait passer de 5 mois à 8,5 mois (HR = 0,58) avec un risque d'erreur de type I en situation bilatérale de 1% (avec ajustement de Bonferroni $5\%/5 = 1\%$) et une puissance de 80% ; il faudrait au moins 200 patients avec un suivi minimal de 12 mois pour observer les 170 événements requis.

Critères d'inclusion

- Adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique
- Patient éligible pour une chimiothérapie
- Espérance de vie > 3 mois
- PS OMS ≤ 2
- Age ≥ 18 ans
- Au moins une lésion mesurable à l'imagerie selon les critères RECIST
- AAPA identifié (désigné par le patient, pour les patients du groupe APA)
- Consentement éclairé daté et signé
- Affiliation à un régime de sécurité sociale (CMU incluse)

Critères de non-inclusion

- Antécédent d'AVC ou d'Infarctus du myocarde < 6 mois
- Hypertension artérielle non contrôlée
- Maladie cardio-vasculaire ou respiratoire sévère
- Troubles cognitifs ou psychiatriques sévères
- Neuropathie sensitive et/ou motrice sévère
- Problèmes rhumatologiques/orthopédiques ou lésion osseuse à risque de fracture
- Pour les patients ayant une autre comorbidité susceptible de contre-indiquer la pratique de l'APA (à l'appréciation du médecin oncologue et de l'enseignant APA) : demande d'avis spécialisé
- Patient protégé par la loi « majeur sous curatelle ou sous tutelle »

NB : la participation à un autre protocole de recherche interventionnel sera possible et ne constituera pas un critère de non-inclusion si cela ne constitue pas une interférence possible avec l'évaluation du critère principal de l'étude et s'il s'agit de traitements de référence.

**Durée totale de l'étude**

Environ 3.5 ans : 15 mois d'inclusion et 24 mois de suivi.

Période de l'étude

Recrutement des patients du 2T 2014 jusqu'au 3T 2015.

Fin d'enseignement APA du dernier patient inclus : 4T 2015

Dernier suivi du dernier patient : 4T 2017

Durée de participation pour un patient

24 mois : programme d'APA de 16 semaines + suivi jusqu'au 24^{ème} mois après la randomisation

Nombre de centres participants

Une douzaine de centres hospitaliers environ.

Nombre moyen d'inclusions par mois par centre

1-2

Constitution d'une sérothèque

Dosage de l'insulinémie, de l'IGF-1 et autres dosages spécifiques sans étude génétique constitutionnelle.

CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE

BRAS CONTROLE

	Données cliniques	Examens complémentaires
A l'inclusion	<p>Cs médecin (*) + EAPA</p> <p>Examen clinique, ECG, Questionnaires</p> <p>Tests de marche de 6 minutes et de force maximale, composition corporelle, niveau d'activité physique</p>	<p><i>Bilan type 1</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, HbA1c, insulïnémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine</p> <p>Bilan d'évaluation tumorale : scanner TAP + CA-19.9</p>
Semaine 2	Examen clinique (*)	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Semaine 4	Examen clinique (*) Questionnaires	<i>Bilan type 3</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, insulïnémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine
Semaine 6	Examen clinique	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Semaine 8	<p>Cs médecin (*)+ EAPA</p> <p>Examen clinique - Questionnaires</p> <p>Tests de marche de 6 minutes et de force maximale, composition corporelle, niveau d'activité physique</p>	<p><i>Bilan type 1</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, HbA1c, insulïnémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine</p> <p>Bilan d'évaluation tumorale : scanner TAP + CA-19.9</p>
Semaine 10	Examen clinique	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Semaine 12	Examen clinique (*) Questionnaires	<i>Bilan type 3</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, insulïnémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine
Semaine 14	Examen clinique	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Semaine 16	<p>Cs médecin (*)+ EAPA</p> <p>Examen clinique</p> <p>Questionnaires</p> <p>Tests de marche de 6 minutes et de force maximale, composition corporelle, niveau d'activité physique</p>	<p><i>Bilan type 1</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, HbA1c, insulïnémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine</p> <p>Bilan d'évaluation tumorale : scanner TAP + CA-19.9</p>
Semaine 20	Examen clinique Questionnaires	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Mois 6 à 24 Suivi/8 semaines	<p>Cs médecin (*) + EAPA</p> <p>Examen clinique</p> <p>Questionnaires</p> <p>Tests de marche de 6 minutes et de force maximale, composition corporelle, niveau d'activité physique</p>	<p><i>Bilan type 1 ou 2</i> en alternance selon calendrier ci-dessous</p> <p>Bilan d'évaluation tumorale : scanner TAP + CA-19.9</p>

(*) y compris la prise en charge nutritionnelle, psychologique et de la douleur conforme aux recommandations selon l'organisation de routine

BRAS CONTROLE

	Visite de screening	Visite randomisation	Visites de suivi								Visite de fin	Visites de suivi											
	J-7	J0	S2	S4	S6	S8	S10	S12	S14	S16	S20	M6	M8	M10	M12	M14	M16	M18	M20	M22	M24		
Consentement patient	X																						
Randomisation		X																					
Critères d'inclusion		X																					
Données démographiques/ATCD	X																						
Traitements antérieurs/concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CR anapath		X																					
Cs médecin	X	X				X				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG	X																						
Questionnaires QdV		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Test de marche 6 minutes		X				X				X		X			X			X				X	
Test de force maximale		X				X				X		X			X			X				X	
Composition corporelle		X				X				X		X			X			X				X	
Niveau d'activité physique		X				X				X		X			X			X				X	
Bilan biologique																							
<i>Bilan type 1</i>		X				X				X		X			X			X				X	
<i>Bilan type 2</i>	X		X		X		X		X		X		X	X		X	X		X	X			
<i>Bilan type 3</i>				X				X															
<i>Prélèvement sérique et aliquotage sérothèque translationnelle (optionnel)</i>		X	X	X	X	X	X	X	X	X													
Scanner TAP		X				X*				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
CA-19.9		X				X*				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Evènements indésirables			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

(*) une marge de +/- 2 semaines est acceptable afin de faciliter l'organisation opérationnelle

NB : Dans le bras contrôle, la prise en charge nutritionnelle, psychologique et de la douleur est conforme aux recommandations, et selon l'organisation habituelle

BRAS EXPERIMENTAL

	Données cliniques	Examens complémentaires
A l'inclusion	Cs médecin + EAPA Cs diététicienne Examen clinique, ECG, Questionnaires Tests de marche de 6 minutes et de force maximale, composition corporelle, niveau d'activité physique	<i>Bilan type 1</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, HbA1c, insulémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine Bilan d'évaluation tumorale : scanner TAP + CA-19.9
Semaine 1	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPA	
Semaine 2	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPACs diététicienne Examen clinique	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Semaine 3	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPA	
Semaine 4	Cs médecin + enseignant APA Cs diététicienne Examen clinique - Questionnaires	<i>Bilan type 3</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, insulémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine
Semaine 5	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPA	
Semaine 6	Entretien tél/visioconférence avec l'EAPA Examen clinique	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Semaine 7	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPA	
Semaine 8	Cs médecin + EAPA Cs diététicienne Examen clinique - Questionnaires Tests de marche de 6 minutes et de force maximale, composition corporelle, niveau d'activité physique	<i>Bilan type 1</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, HbA1c, insulémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine Bilan d'évaluation tumorale : scanner TAP + CA-19.9
Semaine 9	Entretien visioconférence avec l'EAPA	
Semaine 10	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPA Examen clinique	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Semaine 11	Entretien tél/visioconférence avec l'EAPA	
Semaine 12	Entretien EAPA Cs diététicienne Examen clinique - Questionnaires	<i>Bilan type 3</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, insulémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine
Semaine 13	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPA	
Semaine 14	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPA Examen clinique	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Semaine 15	Entretien tél/ visioconférence avec l'EAPA	
Semaine 16	Cs médecin + EAPA Cs diététicienne Examen clinique - Questionnaires Tests de marche de 6 minutes et de force maximale, composition corporelle, niveau d'activité physique	<i>Bilan type 1</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, HbA1c, insulémie/HOMA, IGF-1, albumine, préalbumine Bilan d'évaluation tumorale : scanner TAP + CA-19.9



Semaine 20	Examen clinique Questionnaires	<i>Bilan type 2</i> : NFS, CRP, glycémie à jeun, albumine, préalbumine
Mois 6 à 24 Suivi/8 semaines	Cs médecin + EAPA Examen clinique Questionnaires Tests de marche de 6 minutes et de force maximale, composition corporelle, niveau d'activité physique	<i>Bilan type 1 ou 2</i> en alternance selon calendrier ci-dessous Bilan d'évaluation tumorale : scanner TAP + CA-19.9

BRAS EXPERIMENTAL

	Visite de screening	Visite randomisation	Visites de suivi en cours de ttt							Visite fin de ttt	Visites de suivi post-ttt											
	J-7	J0	S2	S4	S6	S8	S10	S12	S14	S16	S20	M6	M8	M10	M12	M14	M16	M18	M20	M22	M24	
Consentement patient	X																					
Randomisation		X																				
Critères d'inclusion		X																				
Proche AAPA		X																				
Données démographiques/ATCD	X																					
Traitements antérieurs/concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CR anapath		X																				
Cs médecin	X	X		X		X				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enseignant APA		X								X		(X)			(X)			(X)			(X)	
Cs diététicienne		X	X	X		X		X		X		(X)			(X)			(X)			(X)	
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X																					
Questionnaires QdV		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Test de marche 6 minutes		X				X				X		X			X			X				X
Test de force maximale (élastique)		X				X				X		X			X			X				X
Composition corporelle		X				X				X		X			X			X				X
Niveau d'activité physique		X				X				X		X			X			X				X
Bilan biologique																						
<i>Bilan type 1</i>		X				X				X		X			X			X				X
<i>Bilan type 2</i>	X		X		X		X		X		X		X	X		X	X		X	X		
<i>Bilan type 3</i>				X				X														
<i>Prélèvement sérique et aliquotage sérothèque translationnelle (optionnel)</i>		X	X	X	X	X	X	X	X	X												
Scanner TAP		X				X*				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CA-19.9		X				X*				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Evènements indésirables			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* une marge de +/- 2 semaines est acceptable afin de faciliter l'organisation opérationnelle
(X) : uniquement pour les patients poursuivant l'APA au-delà du programme de 16 semaines.