

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the author's institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>

Utilité et mécanismes de l'activité physique en oncologie

Thierry BOUILLET
Praticien hospitalier

Service d'oncologie médicale,
centre hospitalier
universitaire Avicenne,
125 boulevard de Stalingrad,
93000 Bobigny, France

L'activité physique (AP) fait partie intégrante des soins de support en oncologie. Elle a des effets favorables sur la fatigue, la prise de poids, la dépression, la qualité de vie, les troubles cognitifs, les douleurs et prévient l'apparition de comorbidités. Elle joue aussi un rôle en prévention tertiaire, en réduisant les risques de récurrence. L'AP est indiquée pendant et après le traitement, à la condition qu'elle soit suffisamment intense pour atteindre les seuils de dépense énergétique et de durée nécessaires à la mise en place de mécanismes biologiques.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés – activité physique ; cancer ; cytokine ; prévention tertiaire ; sarcopénie ; survie

Benefits and mechanisms of physical activity in oncology. Physical activity (PA) is an integral part of supportive care in oncology. It has favorable effects on fatigue, weight gain, depression, quality of life, cognitive problems, pain, and prevents the appearance of comorbidity. It also plays a role in tertiary prevention, by reducing the risk of recurrence. Physical activity is indicated during and after treatment, provided that it is sufficiently intense to reach the thresholds of energy expenditure and duration necessary for the implementation of biological mechanisms.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords – cancer; cytokine; physical activity; sarcopenia; survival; tertiary prevention

L'efficacité des soins en oncologie accroît les chances de rémission complète. Cette donnée fait de la réduction des rechutes, des effets secondaires des traitements, ainsi que des séquelles, physiques et psychologiques de la maladie un objectif fondamental de la prise en charge. La pratique de l'activité physique (AP) pendant et après le traitement d'un cancer relève des soins de support [1].

Effets physiologiques et psychologiques de l'activité physique

De multiples essais prospectifs ont évalué l'impact de l'AP pendant ou après les traitements anticancéreux. Ils comparent en règle générale un groupe contrôle n'effectuant aucun exercice physique à un bras expérimental devant suivre un programme d'exercices à domicile ou dans un centre de traitement. L'AP, de durée et de fréquence variables, se réalise en aérobie ou contre résistance.

Qualité de vie

♦ **Les essais retrouvent presque tous une amélioration** des capacités physiques individuelles et cardio-respiratoires, ainsi qu'une régression des sensations de fatigue, et ce, sans effets secondaires ni complications.

♦ **Ces données ont été validées par des méta-analyses** qui relèvent un effet bénéfique de la pratique de l'exercice sur les capacités physiques et la fatigue, tant pendant qu'après les soins anticancéreux [2].

♦ **L'AP améliore la qualité de vie dans ses différentes composantes** : physiques, psychologiques, sociales et spirituelles [3].

Effets secondaires des soins

Outre son impact sur la fatigue et la qualité de vie, l'AP réduit aussi les effets secondaires des soins, qu'il s'agisse des altérations cardio-vasculaires, neurologiques ou musculo-squelettiques [4].

Impacts sur la survie globale et spécifique, et le taux de rechutes

♦ **Un certain nombre d'analyses de cohorte de patients** suivis au décours du traitement d'un cancer localisé – mammaire, colique ou prostatique – portent sur la relation entre taux de survie et pratique d'une AP [1,5].

♦ **L'AP étudiée inclut les activités ménagères, les déplacements et les exercices physiques**, et l'analyse prend en compte leur type, leur durée, leur fréquence hebdomadaire ainsi que le volume annuel de la pratique. Cela permet de définir une dépense énergétique en équivalent métabolique par heure (MET-heure [Met-h]) par semaine. À titre d'exemple, une heure de marche à une vitesse de 5 km/h correspond à une dépense de 3 MET-h.

Cancers mammaires

♦ **Huit études de cohorte de femmes traitées pour un cancer du sein** localisé et non évolutif évaluent de façon prospective la pratique d'une AP ainsi que la

Note

¹ TNM : tumeur (T), ganglions lymphatiques (N, pour *node* en anglais), métastases (M).

Références

[1] Bouillet T, Bigard X, Brami C, et al. Role of physical activity and sport in oncology: scientific commission of the National Federation Sport and Cancer CAMI. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94(1):74–86.

[2] Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. Cancer-Related Fatigue, version 2. 2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(8):1012–39.

Adresse e-mail :
tbouillet@aol.com
(T. Bouillet).

survie globale et spécifique. Chacune de ces études observationnelles prospectives retrouve une association entre une pratique d'AP post-traitement et une diminution des risques de décès par cancer du sein, liée toutefois à d'autres causes. Une AP supérieure à 8 à 9 MET-h entraîne une réduction de près de 50 % du risque de décès par cancer mammaire (tableau 1) [6-13]. Le bénéfice en termes de survie à cinq et dix ans est de 4 à 6 %. Ce gain de survie en cas de pratique d'une AP au décours des soins est retrouvé en analyse multivariée intégrant les facteurs pronostiques classiques tels que l'âge, l'extension anatomique selon la classification TNM¹, la présence de récepteurs hormonaux, le lieu de

résidence, la consommation d'alcool ou de tabac, l'indice de masse corporelle et le statut hormonal de la patiente.

♦ **Une méta-analyse retrouve aussi cette association** entre pratique d'AP et risque de décès, que ce soit par cancer du sein ou toutes causes confondues, ainsi qu'avec le taux de rechute de la maladie cancéreuse [14].

♦ **Dans l'étude poolée After Breast Cancer Pooling Project**, une répartition des 13 302 femmes en cinq quintiles correspondant à des niveaux croissant d'AP ne retrouve une relation entre survie et AP que dans les deux quintiles les plus élevés de pratique. Il semble donc exister un effet de seuil et une relation dose-efficacité AP-survie [15].

Références

[3] Research Burke S, Wurz A, Bradshaw A, et al. Physical activity and quality of life in cancer survivors: a meta-synthesis of qualitative research. *Cancers (Basel)* 2017;9(5):53.

[4] Pollán M, Casla-Barrio S, Alfaro J, et al. Exercise and cancer: a position statement from the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020;22(10):1710-29.

[5] McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(6):1252-61.

[6] Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293(20):2479-86.

[7] Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2345-51.

[8] Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008;26(4):3958-64.

[9] Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(2):379-86.



Plusieurs études ont conclu qu'une activité physique supérieure à 8 à 9 équivalents métaboliques par heure est associée à une réduction de près de 50 % du risque de décès par cancer mammaire.

Tableau 1. Impact de l'activité physique sur la survie des cancers du sein, exprimé en risque relatif par rapport à la population ayant une pratique inférieure à 3 MET-h par semaine, dans huit études de cohorte.

Étude	Nombre de patientes	AP	RR de décès par cancer du sein	IC	RR de décès toutes causes confondues	IC
National Health Service (NHS) [6]	2 987	9 MET-h	0,50	0,31-0,82	0,59	0,44-0,84
Women's Healthy Eating and Living (WHEL) [7]	1 490	9 MET-h	ND		0,56	0,31-0,98
Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) [8]	993	9 MET-h	ND		0,33	0,15-0,73
Collaborative Women's Longevity (CWLS) [9]	4 482	8 MET-h	0,61	0,36-1,05	0,53	0,4-0,71
Women's Health Initiative (WHI) [10]	4 643	9 MET-h	0,61	0,35-0,99	0,54	0,38-0,79
Shanghai Breast Cancer Survivor (SBCS) [11]	4 826	8,3 MET-h	0,59	0,45-0,76	0,65	0,51-0,84
Life After Cancer Epidemiology (LACE) [12]	1 970	> 6 heures/semaine	NS		0,66	0,42-1,03
California Teachers Study (CTS) [13]	3 539	> 3 heures/semaine	0,53			0,35-0,80

AP : activité physique ; IC : intervalle de confiance ; MET-h : équivalent métabolique par heure ; ND : non déterminé ; NS : non significatif ; RR : risque relatif.

Références

- [10] Irwin ML, McTiernan A, Manson JE, et al. Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(4):522-9.
- [11] Chen X, Lu W, Zheng W, et al. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(9):1409-18.
- [12] Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry Jr CP, et al. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: finding from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):87-95.
- [13] West-Wright CN, Henderson KD, Sullivan-Halley J, et al. Long-term and recent recreational physical activity and survival after breast cancer; the California teachers study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(11):2851-9.
- [14] Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011;28(3):753-65.
- [15] Beasley JM, Kwan ML, Chen WY, et al. Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: findings from the after breast cancer pooling project. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(2):637-43.
- [16] Haydon AMM, Macinis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 2006;55(1):62-7.
- [17] Meyerhardt JA, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3527-34.
- [18] Meyerhardt JA, Heseltine D, Neidzwiecki D, et al. Impact of physical activity and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: finding from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3535-41.

Tableau 2. Impact de l'activité physique sur la survie des cancers du côlon, exprimé en risque relatif avec seuil de signification, dans cinq études de cohorte.

Étude	Nombre de patients	Stades du cancer	AP	Suivi moyen	RR de décès par cancer colique	RR de décès toutes causes confondues
Melbourne Collaborative Cohort Study (MCCS) [16]	526	I-IV	Oui/non	5,5 ans	0,73 (0,54-1) $p = 0,05$	0,77 (0,58-1,03) $p = 0,08$
National Health Service (NHS) [17]	573	I-III	18 MET-h/semaine versus < 3 MET-h/semaine	9,6 ans	0,39 (0,18-0,92) $p = 0,008$	0,43 (0,35-0,74) $p = 0,003$
Cancer and Leukemia Group B (CALGB) [18]	832	III	27 MET-h/semaine vs < 3 MET-h/semaine	3,8 ans	0,60 (0,036-1,01) $p\ trend = 0,03$	0,37 (0,16-0,82) $p\ trend = 0,01$
Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) [19]	668	I-III	27 MET-h/semaine vs < 3 MET-h/semaine	8,6 ans	0,47 (0,24-0,92) $p = 0,002$	0,59 (0,41-0,86) $p < 0,001$
Women's Health Initiative (WHI) [20]	676	I-IV	18 MET-h/semaine vs < 3 MET-h/semaine	11,9 ans	0,29 (0,11-0,77) $p\ trend = 0,02$	0,41 (0,21-0,81) $p = 0,005$

AP : activité physique ; MET-h : équivalent métabolique par heure ; RR : risque relatif.

Cancers coliques

♦ **Cinq études de cohorte de patients porteurs de cancers du côlon** non métastasés et contrôlés retrouvent une association entre la réalisation d'une AP intense ou soutenue et la réduction du risque relatif de décès par cancer colique et toutes causes confondues (tableau 2) [16-20]. L'intensité d'AP nécessaire à la mise en évidence d'un lien entre un exercice physique régulier et une différence de survie est plus importante dans le cadre de la pathologie colique (18 à 27 MET-h/semaine) qu'en cas de cancer mammaire (9 MET-h/semaine).

♦ **Une méta-analyse évaluant la pratique de l'AP après un diagnostic du cancer du côlon** retrouve une association entre une AP élevée et la diminution des risques de décès, que ce soit par cancer du côlon ou toutes causes confondues [21].

Cancers de la prostate

♦ **Trois études observationnelles retrouvent une association** entre AP après le diagnostic d'un cancer de la prostate localisé et les survies, globale et spécifique. Ces bénéfices, mis en évidence en analyse multivariée, existent principalement pour des niveaux d'activité soutenue, avec un effet dose. Ainsi, si une dépense d'au moins 9 MET-h par semaine est nécessaire pour qu'une association avec une réduction de la mortalité soit retrouvée, une pratique plus intense est corrélée à un bénéfice plus important sur la survie [22-24].

Synthèse

♦ **Des études de cohorte suivies de façon prospective et des méta-analyses** relèvent que la pratique régulière d'une AP suffisamment intense, au décours des soins de plusieurs cancers localisés (sein, côlon,

prostate) représentant les incidences tumorales les plus élevées en dehors des cancers induits par le tabac, est associée, en analyse multivariée, à une réduction du risque de décès par cancer ou relevant d'autres causes. Le risque relatif, homogène d'une série à l'autre et d'un cancer à un autre, est de l'ordre de 40 %.

♦ **Cette relation entre AP et modification de la survie** a un effet seuil, en deçà duquel il n'existe pas d'influence favorable de l'exercice, et un effet dose, avec accroissement du bénéfice putatif sur la survie.

♦ **À partir d'études observationnelles**, il est impossible de conclure à une relation de causalité entre la pratique d'une AP et une variation de la survie globale et spécifique. À cette fin, un essai randomisé contrôlé d'intervention est en cours sur des cancers coliques stades II et III ; il comporte un bras expérimental d'exercices physiques en aérobie, intervention dont le suivi durera trois ans [25]. Dans l'attente de sa publication, et au vu de la concordance des résultats obtenus en analyse multivariée sur des cohortes et des tumeurs distinctes, il est licite d'encourager la pratique d'une AP régulière et suffisamment soutenue en cas de cancer localisé, au moins du sein, du côlon et de la prostate [4].

Activité physique et prévention tertiaire des cancers, quelle relation ?

Le lien entre l'AP et la prévention tertiaire des cancers repose sur la relation entre la graisse, les muscles et les cytokines qui entretient une inflammation chronique chez les patients cancéreux [26].

Graisse

♦ **L'existence d'une masse graisseuse abdominale importante** est associée à un accroissement des

complications post-thérapeutiques, mais aussi de la mortalité globale et spécifique par cancer.

♦ **L'exploration de cette masse graisseuse** intra-abdominale, qui augmente au cours des soins, est réalisée par scanner abdominal [27].

Muscle

♦ **Le muscle constitue le deuxième paramètre** en jeu [28]. La phase initiale d'un cancer est caractérisée par la survenue d'une sarcopénie, qui associe une perte de masse musculaire et une altération des performances physiques. Ainsi, une femme présentant une tumeur mammaire sous chimiothérapie adjuvante perd en moyenne 1,3 kilo de masse musculaire. Cette sarcopénie est un facteur prédictif de survie des cancers, tant en contexte adjuvant qu'en situation métastatique.

♦ **L'analyse du muscle** se réalise grâce à des techniques accessibles, comme le *handgrip* pour évaluer la fonction musculaire et des coupes de scanner en regard de la troisième vertèbre lombaire pour mesurer la masse musculaire.

Cytokines

♦ **Le dernier paramètre est constitué par les cytokines** sécrétées par les cellules cancéreuses et inflammatoires péri-tumorales d'une part, et les tissus graisseux, en particulier la graisse abdominale, d'autre part.

♦ **Les cytokines sécrétées par les cellules tumorales et les cellules inflammatoires** par voie sanguine se diffusent au niveau du système nerveux central, où elles provoquent des troubles du comportement et du sommeil ainsi que de la fatigue (*cytokines brain*), et dans les muscles, au niveau desquels elles induisent une sarcopénie précoce par induction d'enzymes de dégradation des myofibrilles.

♦ **Deux autres cytokines, la leptine et l'adiponectine**, sont issues des tissus graisseux. La leptine favorise la formation de graisse, facilitant l'insulinorésistance, et a un effet antiapoptotique sur les cellules du cancer du sein. L'adiponectine contribue au captage du glucose et à l'oxydation des acides gras par les muscles, présente une action anti-inflammatoire, diminue le taux d'oestrogènes sériques, et a un effet proapoptotique sur les cellules des cancers mammaires.

♦ **Le couple graisse-muscle est donc influencé** par les cytokines des tissus graisseux et tumoro-inflammatoires qui induisent une insulinorésistance augmentant la sécrétion pancréatique d'insuline, facteur de croissance tumorale dont le taux élevé est un élément de mauvais pronostic dans les cancers du sein et du côlon.

♦ **L'AP, en particulier contre résistance**, induit une diminution des taux de leptine, de la sécrétion de *tumor necrosis factor* alpha et de l'insuline, ainsi

qu'une augmentation de la sécrétion d'adiponectine sur une durée de soixante-douze heures, ce qui contribue à réduire l'inflammation chronique induite par la graisse intra-abdominale [4,26].

♦ **Outre cet effet sur l'insuline**, la contraction musculaire libère de grande quantité d'interleukines 6 (IL-6). De ce fait, les cellules *natural killer* qui comportent des récepteurs à l'IL-6 sont stimulées lors des contractions musculaires, ouvrant la voie à une possible potentialisation des effets des immunothérapies.

Soins de support en oncologie

L'AP doit dorénavant faire partie de l'offre de soins du cancer. Pour qu'elle soit bénéfique, il convient de respecter des niveaux de dépense d'énergie. En effet, les programmes impliquant des efforts de faible intensité ne s'accompagnent pas de bénéfices en oncologie.

Complications et contre-indications

♦ **L'AP doit être adaptée à la situation clinique** et ne peut être proposée à tous les patients. Elle ne le sera pas, en particulier, en présence d'une maladie cardio-respiratoire non contrôlée, d'une cachexie majeure, de métastases osseuses menaçantes et de troubles hématologiques ou neurologiques graves.

♦ **Sa mise en place doit tenir compte** de l'état général, de l'âge, des antécédents de pratique physique et des comorbidités du patient.

Mise en place

♦ **Certaines conditions doivent être réunies pour que l'AP soit efficace** : une intensité suffisante, sur une durée de quarante-cinq à soixante minutes par séance, à une fréquence d'au moins trois fois par semaine, et cela pendant au moins six mois pour qu'elle ait un impact sur le rapport graisse-muscle.

♦ **Ce programme doit comporter des exercices en aérobie et en résistance**, et associer plaisir et sécurité. Il ne s'agit pas d'une simple prescription de mouvements, mais d'une prise en charge individualisée selon une évaluation biomécanique et psychologique précise réalisée par des professionnels spécifiquement formés à l'AP en oncologie.

Conclusion

En oncologie, la mise en place d'une AP est une absolue nécessité. L'impact d'exercices accessibles et sécurisés a été démontré : augmentation de la qualité de vie, réduction des taux de rechute améliorant la survie spécifique et diminution de l'incidence des comorbidités au cours du suivi accroissant la survie globale. L'AP structurée apporte ainsi un réel bénéfice et constitue une urgence pour des patients qui, dès le diagnostic, sont à risque de fatigue et de perte de chance de survie. ▶

Références

[19] Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2102-8.

[20] Kuiper JG, Phipps AI, Neuhauser ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23(12):1939-48.

[21] Des Guetz G, Bouillet T, Uzzan B, et al. Influence of physical activity on recurrence and survival of colorectal cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(15 Suppl):1583.

[22] Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011;29(6):726-32.

[23] Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer Res* 2011;71(11):3889-95.

[24] Friedenreich CM, Wanq Q, Neilson HK, et al. Physical activity and survival after prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(4):576-85.

[25] Courneya KS, Booth CM, Gill S, et al. The colon health and life-long exercise change trial: a randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Curr Oncol* 2008;15(6):279-85.

[26] Friedenreich CM, Shaw E, Neilson HK, Brenner DR. Epidemiology and biology of physical activity and cancer recurrence. *J Mol Med (Berl)* 2017;95(10):1029-41.

[27] Dielli-Conwright CM, Parmentier JH, Sami N, et al. Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(1):147-57.

[28] Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, et al. Prevalence and predictive value of pretherapeutic sarcopenia in cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr* 2018;37(4):1101-13.

Déclaration de liens d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.