

Le rôle de l'activité physique dans la prévention tertiaire du cancer

The role of physical activity and exercise in tertiary prevention of cancer

Marion Carayol¹²

¹ Laboratoire Epsilon EA 4556, Dynamique des capacités humaines et des conduites de santé, Université de Montpellier, Montpellier, France

² Inserm UMR 1027, Université Paul Sabatier, Toulouse, France
<marioncarayol@yahoo.fr>

Résumé. Si la mortalité liée au cancer diminue, le nombre de patients vivant après un cancer avec les effets secondaires de la maladie et de ses traitements, lui, augmente. Associée à une diminution de la fatigue, des symptômes anxieux et dépressifs et à une amélioration de la qualité de vie dans un certain nombre d'essais cliniques interventionnels, l'activité physique pourrait permettre de lutter contre des effets secondaires des traitements du cancer, particulièrement dans le cas des cancers du sein et de la prostate. De plus, l'activité physique pourrait permettre d'augmenter la survie des patients : un niveau d'activité physique élevé comparé à un faible niveau de pratique a été associé à une réduction de la mortalité toutes causes et de la mortalité spécifique du cancer du sein, du côlon et de la prostate ainsi qu'à une diminution du risque de rechute du cancer du sein dans des études de cohorte. L'activité physique a été mise en avant par des sociétés savantes en tant que soin de support des traitements du cancer avec un niveau de preuve B. Certaines faiblesses méthodologiques rencontrées dans les études publiées soulignent la nécessité de conduire des essais cliniques mieux dimensionnés incluant des échantillons de malades représentatifs de la population générale. D'après les recommandations, l'activité physique doit être pratiquée quotidiennement à une intensité modérée et associer des activités aérobies (marche rapide, vélo, natation...) et de renforcement musculaire. L'éducation à une pratique régulière et adaptée doit s'inscrire dans un contexte large d'accompagnement des patients par l'ensemble des professionnels de santé et, de par leur proximité avec les patients, les pharmaciens ont un rôle clé.

Mots clés : cancer, activité physique, fatigue, qualité de vie, rechute, prévention tertiaire

Abstract. While cancer mortality decreases, the French cancer incidence rate increases so the number of patients receiving adjuvant cancer therapy and then living with its side-effects is growing. Physical exercise has been associated with the decrease of fatigue, anxiety and depression symptoms as well as the improvement of quality of life in some intervention clinical trials. Therefore, physical activity could fight against cancer treatment side effects, especially in breast and prostate cancers. In addition, physical activity practice could improve survival of patients: a high physical activity level has been associated to significant decreases in all-cause mortality, breast, prostate and colorectal cancer-related mortality and breast cancer recurrence, compared with a lower physical activity level in cohort studies. The American College of Sport Medicine established guidelines for exercise as supportive care in cancer survivors with a B evidence level. Some published studies present methodological weaknesses implying the need of larger sample size clinical trials which would involve patient samples more representative of general population. Daily practice of moderate intensity physical activity mixing aerobic exercise (such as brisk walking, biking, swimming...) with muscular strength exercise is recommended. Physical activity education must be part of a comprehensive care setting involving whole health professional team in which pharmacists play a proximate role.

Key words: cancer, exercise, physical activity, fatigue, quality of life, recurrence, tertiary prevention

Tirés à part : M. Carayol

La prévention des cancers ne doit pas être considérée comme exclusivement primaire, faisant reposer la prise en charge des malades atteints de cancer sur les traitements antitumoraux spécifiques (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie). Si ces traitements associés à une prise en charge plus précoce par une amplification des dépistages ont permis un recul de la mortalité (- 16 % chez les hommes et - 8 % chez les femmes au cours de la dernière décennie), le nombre de patients vivant avec un diagnostic de cancer augmente [1]. En cours de traitement ou en rémission, ces patients vivent avec les effets secondaires de la maladie et de ses traitements. Parmi les femmes traitées pour un cancer du sein, 60 à 100 % souffrent d'une fatigue sévère, épuisante, persistante et non réversible par le repos et 50 % de symptômes dépressifs, ce qui affecte considérablement leur qualité de vie et représente le frein le plus important à leur récupération fonctionnelle pendant les traitements [2] et persiste à plus long terme [3]. L'enjeu de la réhabilitation de ces malades est double : d'une part, diminuer leur fatigue, leur anxiété, leur dépression et améliorer leur qualité de vie et, d'autre part, prévenir les éventuelles récurrences de cancer et le développement d'un nouveau cancer primitif ou d'autres maladies chroniques.

À ce titre, l'activité physique (AP) a été mise en avant par des sociétés savantes françaises et internationales – e.g. Fonds mondial de la recherche sur le cancer ou *World cancer research fund* (WCRF) [4], Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) [5],

Institut national du cancer [6], *American college of sport medicine* (ACSM) [7] – comme étant un moyen susceptible de lutter contre les effets secondaires des traitements du cancer mais aussi, par ses impacts potentiels sur le poids corporel, et sur des marqueurs biologiques inflammatoires, immunitaires et hormonaux, contre les rechutes et la mortalité liée au cancer. L'objectif de cette revue est de présenter, avec une approche critique, les résultats des méta-analyses, synthèses de la littérature et des récentes études importantes évaluant l'efficacité de l'AP dans la prévention tertiaire du cancer.

L'activité physique : un soin de support du traitement du cancer

L'AP a été investiguée comme soin de support au traitement anticancéreux dans le but de lutter à court terme et à plus long terme contre les effets secondaires des traitements adjuvants dans de nombreux essais randomisés contrôlés (ERC). L'ACSM a effectué une synthèse de la littérature existante, confirmant l'innocuité de la pratique d'AP pour des patients traités ou en rémission d'un cancer et établissant des niveaux de preuve de l'effet d'une intervention en AP sur des variables physiologiques et psychologiques (*tableau 1*) [7]. Son impact s'avère démontré (niveau de preuve A) sur la capacité aérobie et sur la force musculaire de patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein ou de la prostate. Les études vont dans

Tableau 1. Synthèse de l'ACSM [7] des effets physiologiques et psychologiques de l'activité physique par niveau de preuve et localisation de cancer.

	Sein		Prostate	Hématologique	
	Adjuvant	Post-traitement		Sans greffe*	Pendant/après greffe*
Innocuité	A	A	A		A
Capacité aérobie	A		A	B	C
Force musculaire	A	A	A	B	C
Souplesse		A			
Poids/composition corporelle	B	B	B		
Qualité de vie	B	B	B		C
Fatigue	B	B	A		C
Anxiété	B	B			
Dépression		B			
Image du corps		B			

*Greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les cancers du côlon et gynécologiques ont également fait l'objet d'une investigation mais, au vu de littérature existante, des niveaux de preuve n'ont pu être établis. Niveau de preuve A : résultats provenant de ERC, B : quelques ERC ou ERC avec résultats contradictoires, C : résultats d'études non randomisées, non contrôlées et/ou observationnelles.

le sens d'un meilleur contrôle du poids, d'une amélioration de la qualité de vie et d'une diminution de la fatigue, de l'anxiété et de la dépression notamment pour les cancers du sein et de la prostate qui ont été les mieux étudiés, mais les preuves restent limitées (niveaux de preuve B). En effet, les résultats des essais restent encore controversés, et pour les autres localisations de cancers, notamment côlon, hématologique et gynécologique, le nombre d'essais randomisés et contrôlés trop insuffisant ne permet pas d'aboutir à des conclusions. Concernant le cancer du poumon, un seul ERC interventionnel a mesuré la qualité de vie et n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes [8].

Pendant ou après le traitement du cancer ?

Plusieurs méta-analyses ont également synthétisé les résultats des essais par type d'effet secondaire, mais la plupart n'ont pas distingué la localisation du cancer et/ou la période d'intervention en AP i.e. pendant versus après chimiothérapie/radiothérapie [9-12]. Or, même si des effets à long terme persistent, l'intensité des effets secondaires des traitements varie considérablement selon la période [13]. Dès lors que suffisamment d'études ont été publiées, il paraît donc important de distinguer la période aussi bien pour la mesure des effets de l'AP que pour la formulation de recommandations pour nos patients. Les résultats des méta-analyses les plus récentes sont présentés dans le *tableau 2*. Pendant le traitement adjuvant, des interventions en AP qu'ont montré leur efficacité sur la réduction de la symptomatologie dépressive et de la fatigue chez les patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein [14], de la prostate [9], et tous cancers confondus [10]. En outre, une amélioration de la qualité de vie a été montrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sous traitement adjuvant [14]. Après le traitement adjuvant du cancer, à ma connaissance, une seule méta-analyse a évalué l'efficacité d'une intervention en AP en synthétisant les essais cliniques de manière exhaustive [10], mettant en évidence une diminution de la fatigue tous cancers confondus. Une autre qui n'a retenu que les études jugées de bonne qualité méthodologique a confirmé l'impact significatif sur la fatigue et a montré une augmentation significative de la qualité de vie après les traitements du cancer (toutes localisations) ; en revanche, la diminution de l'anxiété et de la dépression n'était pas significative [15].

Les méta-analyses publiées rapportent un bénéfice des interventions en AP sur la fatigue et la qualité de vie pendant et après les traitements du cancer ; les résultats sur la symptomatologie dépressive et anxieuse vont également dans le sens d'une amélioration mais n'atteignent pas toujours la significativité.

Les limites des essais

En comparaison des essais cliniques de phase avancée testant l'efficacité des médicaments, la recherche évaluant des programmes d'AP chez les patients cancéreux dispose de moyens financiers largement inférieurs impliquant à ce jour une moins bonne qualité méthodologique des essais publiés. Le faible nombre d'ERC interventionnels en AP, venant s'ajouter à une taille d'échantillon souvent modeste (e.g. 15 essais sur 17 inclus dans une méta-analyse sur la période adjuvante du cancer du sein comportaient moins de 50 sujets par groupe [14]) limite la représentativité de la population incluse et donc la possibilité de généraliser les résultats mis en évidence. Un travail récent montre que des essais proposant des interventions courtes et présentant une qualité méthodologique et une taille d'échantillon faibles rapportent des améliorations plus importantes des facteurs psychologiques [16], suggérant la nécessité de conduire d'autres ERC de bonne qualité méthodologique avant de conclure à une preuve d'efficacité. Même si la qualité des essais s'est améliorée au cours des vingt dernières années, le recrutement des participants semble s'adresser à une population relativement jeune (l'âge médian était de 50,5 ans dans cette même méta-analyse, alors que l'âge médian du diagnostic du cancer du sein de phase précoce observé en population générale américaine est de 58 ans), posant question sur l'impact d'un programme d'AP chez des patients cancéreux âgés (> 65 ans) [7]. Enfin, une limite fréquemment relevée dans ce type d'étude est le choix du contenu pour le groupe contrôle ; le plus souvent, il s'agit d'un groupe témoin recevant la prise en charge classique et non pas d'un groupe placebo, ce qui ne permet pas de contrôler le temps de contact avec les patients du groupe interventionnel. Ainsi, cela pose la question de l'identification des causes de l'effet observé dans de tels essais, puisque nous ne sommes à l'heure actuelle pas en mesure de distinguer l'effet « accompagnement » (aussi désigné effet « placebo ») de l'effet « AP » pur.

Quelles recommandations pour les patients ?

Plusieurs expertises ou sociétés savantes ont formulé des recommandations de pratique d'AP en prévention tertiaire du cancer, mais elles ne font pas de distinction entre la période des traitements adjuvants et l'après traitement. L'expertise Inserm et l'ACSM [5, 7] conseillent 30 minutes par jour, 5 jours par semaine d'activité aérobie d'intensité modérée, e.g. marche rapide, cyclisme, natation, etc., en association avec du renforcement musculaire (aussi désignée comme AP contre-résistance) de faible intensité mobilisant les principaux groupes musculaires à une fréquence de 3 fois par semaine selon

Tableau 2. Résultats des méta-analyses des essais cliniques interventionnels testant l'efficacité d'un programme d'activité physique sur des facteurs psychologiques.

Population	Période	Auteur, année [Référence] #	Nombre ERC inclus	EF [95%IC]§
Fatigue				
Tous cancers	Adjuvant	Cramp, 2008 [10]	10	-0,18 [-0,32, -0,05]*
Tous cancers	Post-traitement	Cramp, 2008 [10]	9	- 0,37 [-0,55, -0,18]*
Sein	Adjuvant	Carayol, 2012 [14]	11	-0,28 [-0,54, -0,03]*
Sein	Toutes périodes	Brown, 2011 [9]	25	0,39 [0,27, 0,51]*
Prostate	Adjuvant	Velthuis, 2010 [43]	4	-0,32 [-0,59, -0,05]*
Prostate	Toutes périodes	Brown, 2011 [9]	4	0,42 [0,27, 0,57]*
Leucémie	Toutes périodes	Brown, 2011 [9]	1	0,78 [-0,14, 1,70]
Lymphome	Toutes périodes	Brown, 2011 [9]	4	0,20 [-0,03, 0,43]
Colorectal	Toutes périodes	Brown, 2011 [9]	1	0,06 [-0,47, 0,58]
Anxiété				
Tous cancers	Adjuvant	Speck, 2010 [15]	6	-0,21 [-0,39, -0,03]*
Tous cancers	Post-traitement	Speck, 2010 [15]	7	-0,43 [-0,88, -0,03]*
Sein	Adjuvant	Carayol, 2012 [14]	8	-0,52 [-1,05, 0,02]
Sein	Toutes périodes	Duijts, 2010 [11]	3	-1,13 [-2,42, 0,16]
Dépression				
Tous cancers	Adjuvant	Speck, 2010 [15]	8	0,06 [-0,26, 0,38]
Tous cancers	Post-traitement	Speck, 2010 [15]	10	-0,30 [-0,65, 0,05]
Sein	Adjuvant	Carayol, 2012 [14]	9	-0,28 [-0,46, -0,09]*
Sein	Toutes périodes	Brown, 2012 [44]	24	-0,17 [-0,32, -0,02]*
Prostate	Toutes périodes	Brown, 2012 [44]	2	-0,20 [-0,66, 0,25]
Leucémie	Toutes périodes	Brown, 2012 [44]	2	-0,22 [-0,73, 0,30]
Lymphome	Toutes périodes	Brown, 2012 [44]	2	-0,35 [-0,67, -0,03]*
Colorectal	Toutes périodes	Brown, 2012 [44]	1	-0,08 [-0,52, 0,35]
Qualité de vie				
Tous cancers	Adjuvant	Speck, 2010 [15]	10	0,13 [-0,005, 0,26]
Tous cancers	Post-traitement	Speck, 2010 [15]	16	0,29 [0,03, 0,54]*
Sein	Adjuvant	Carayol, 2012 [14]	9	0,34 [0,07, 0,62]*
Sein	Toutes périodes	Duijts, 2010 [11]	12	0,30 [0,12, 0,48]*

*Significatif dans le sens d'une amélioration du symptôme ; #Méta-analyses d'ERC mesurant l'effet d'une intervention AP (post versus pré-intervention) ;

§EF : *effect size* ou taille d'effet ; 95%IC : intervalle de confiance à 95 %.

l'expertise Inserm et 2 fois par semaine selon l'ACSM. Relativement proche des recommandations formulées en prévention primaire [4, 17] – le niveau de pratique d'AP aérobie conseillé est le même – il est néanmoins intéressant de noter que la quantité totale d'AP recommandée est plus importante pour les patients cancéreux que pour les adultes en bonne santé, l'AP de renforcement musculaire venant s'ajouter à la pratique aérobie dans le cas des patients cancéreux. Les recommandations sont résumées dans le *tableau 3*. En pratique, dans les essais interventionnels, les deux types d'AP ne sont pas toujours associés et les quantités d'AP prescrites sont assez variables d'un

programme à l'autre, e.g. de 2 à 6 séances de 30 min par semaine d'AP aérobie seule ou combinée avec du renforcement musculaire selon les études d'une méta-analyse sur la période adjuvante du cancer du sein [14]. Les auteurs ont mis en évidence une relation inverse entre la dose d'AP prescrite et l'amélioration de facteurs psychologiques, notamment fatigue et qualité de vie, chez des patientes traitées par chimiothérapie et/ou radiothérapie pour un cancer du sein, impliquant une efficacité plus importante d'un programme ciblant de faibles doses d'AP comparé à des doses élevées. Il est intéressant de noter que l'adhésion des patientes au programme (i.e.

Tableau 3. Les recommandations pour les patients en rémission d'un cancer.

WCRF [4]	Inserm [5]	ACSM [7]
Pratiquer une AP au moins 30 minutes par jour. Pratiquer une AP modérée (comparable à la marche énergique) au moins 30 minutes par jour. Limiter les activités sédentaires (comme regarder la télévision).	Combiner des activités physiques aérobies et contre-résistance. Pratiquer une AP aérobie au moins 3 à 5 fois par semaine, si possible quotidien, à une intensité faible à modérée (50-75 % $\text{VO}_2 \text{ max}^*$ ou 60-80 % $\text{FC}_{\text{res}}^\#$ ou RPE [§] de 11-14) pour une durée d'au moins 20-30 min d'activité continue (intermittent possible). Pratiquer une AP contre-résistance en combinant musculation et stretching (7 à 10 min) avant et après chaque séance, à une fréquence de 3 séances par semaine avec 1 jour de récupération et en appliquant de faibles charges et une faible incrémentation (< 10 % de la charge par semaine) à hauteur de 2 séries de 10 répétitions de chaque exercice pour les 2 premières semaines, puis passer à 2 séries de 15 répétitions.	Pratiquer une AP aérobie modérée au moins 30 minutes par jour 5 jours par semaine ou intense au moins 20 minutes par jour 3 jours par semaine. Pratiquer une AP contre-résistance de faible intensité et avec incrémentation douce. Éviter l'inactivité. Reprendre des activités quotidiennes dès que possible après la chirurgie.

* $\text{VO}_2 \text{ max}$: consommation maximale en oxygène ; $\# \text{FC}_{\text{res}}$ (fréquence cardiaque de réserve) = FC maximale - FC de repos ; $§ \text{RPE}$: score de perception des contraintes de l'effort.

Les recommandations officielles ne sont pas spécifiques pour les patients sous traitement adjuvant. Des conseils mieux adaptés pour ces patients sont formulés dans le texte.

le nombre de séances effectuées par rapport au nombre prescrit) était elle aussi inversement corrélée à la dose prescrite. Nous pouvons donc formuler l'hypothèse d'un meilleur suivi de programmes proposant des doses d'AP faibles à modérées pendant cette période particulière des traitements adjuvants, en comparaison avec des doses plus élevées, proches des recommandations citées plus haut. Ainsi, les auteurs concluent que la prescription de deux séances d'AP aérobie en association avec une séance de renforcement musculaire par semaine, chaque séance durant 30 à 45 minutes semblerait la mieux adaptée en l'état actuel des connaissances pour des patientes sous traitement adjuvant du cancer du sein [14].

L'activité physique : un facteur préventif des récives

À l'heure actuelle, la mortalité ou la rechute liée au cancer n'a été investiguée en tant que critère de jugement principal dans aucun essai clinique d'intervention en exercice physique. En revanche, un certain nombre d'études prospectives observationnelles a mis en évidence une relation entre l'AP pratiquée et la survie de patients en rémission. Six études publiées sur le cancer du sein ont été incluses dans une récente méta-analyse [18]. Qu'il soit mesuré avant ou après le diagnostic, un niveau d'AP élevé par rapport à un niveau faible est significativement associé à une réduction de la mortalité toutes causes, respectivement de 18 % et 41 %. En l'état actuel des connaissances, seule l'AP après le diagnostic diminuerait de 34 % la mortalité par cancer du sein de manière significative. Celle-ci protégerait également des rechutes liées au cancer du sein. Si l'obésité a été identifiée comme un facteur de risque du cancer du sein après la ménopause [4] et la prise de poids après le diagnostic comme un indicateur de mauvais pronostic [19], l'AP après le diagnostic pour-

rait préférentiellement diminuer la mortalité des femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25. D'autre part, chez les femmes présentant un cancer du sein avec récepteurs aux œstrogènes positifs, l'AP après le diagnostic réduirait respectivement de 64 % et 50 % la mortalité toutes causes et celle liée au cancer du sein [18]. Aucun bénéfice n'a été constaté lorsque les récepteurs aux œstrogènes étaient négatifs. Si le nombre d'études incluses dans cette méta-analyse reste encore faible, il est intéressant de noter l'homogénéité de leurs résultats, suggérant la validité des effets combinés présentés ci-dessus.

Six publications provenant de 4 études prospectives ont analysé la relation entre l'AP de loisir et la survie liée au cancer colorectal [20-25]. L'AP après le diagnostic a été associée à une réduction de la mortalité totale, significative dans les 3 études qui l'ont mesurée avec une réduction allant de 23 % à 63 % [21-24] après prise en compte de l'IMC, du stade et des facteurs de risque de la maladie. Un bénéfice a également été rapporté pour la mortalité liée au cancer colorectal allant de 45 % à 61 %. Une seule des deux études [20, 21] qui ont mesuré l'AP avant le diagnostic a rapporté une association à la limite de la significativité avec la mortalité liée au cancer colorectal ; le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance (IC) à 95 % étaient de 0,73, 95 % IC : 0,54 – 1,00 mais cette analyse n'a pas été ajustée sur l'IMC [20].

Peu d'études ont été à ce jour publiées pour les autres localisations de cancer. Une grande cohorte américaine a rapporté des réductions significatives des mortalités totale et spécifique du cancer de la prostate pour les patients qui pratiquaient une quantité d'AP de loisir élevée versus très faible ou inexistante [26]. Une autre étude américaine a mis en évidence une diminution de 57 % de la vitesse de progression du cancer de la prostate (HR = 0,43 ; 95 % IC : 0,21 – 0,91) parmi les hommes qui pratiquaient au moins 3 heures de marche rapide par semaine comparé

aux hommes qui marchaient à vitesse plus modérée et moins longtemps [27]. En revanche, les résultats de 2 études sur le cancer de l'ovaire ne mettent pas en évidence d'association entre l'AP avant le diagnostic et la mortalité totale ou spécifique [26, 28].

L'existence d'une relation dose-réponse a été investiguée dans certaines de ces cohortes en analysant les taux de mortalité liée au cancer dans différentes catégories de niveau de pratique d'AP. De manière générale, autant pour le cancer du sein que le cancer colorectal, une relation dose-réponse a été observée entre l'augmentation de la pratique d'AP et la diminution de la mortalité [29]. À première vue, cette observation peut paraître contradictoire avec la relation dose-réponse inverse mise en évidence par la méta-analyse des ERC interventionnels en AP au cours du traitement adjuvant du cancer du sein [14]. Outre les différences dans le critère de jugement (mortalité vs facteurs psychologiques), le type d'étude (observationnelle vs ERC) et la période de pratique d'AP (après cancer vs pendant les traitements) qui peuvent expliquer ces divergences de résultats, il est important de distinguer l'AP testée dans les études de cohorte i.e. déclarée comme réalisée par les patients (questionnaire), de celle testée dans les ERC i.e. prescrite aux patients dans le cadre d'une intervention.

Les limites des études observationnelles prospectives

Les éléments de preuve de la prévention des rechutes ou des décès liés au cancer par l'AP ne proviennent jusqu'à présent que de données d'études observationnelles prospectives et demandent à être confirmés par des essais cliniques interventionnels randomisés et contrôlés qui, bien dimensionnés et sous réserve d'une pratique d'AP supérieure dans le groupe interventionnel par rapport au groupe contrôle, pourraient apporter une preuve scientifique de l'efficacité de l'AP en prévention tertiaire du cancer. C'est l'objectif de l'essai Challenge (*Colon health and life long exercise change*) actuellement en cours au Canada et de l'Australie. Dans les études prospectives observationnelles, si l'exposition – quantité d'AP déclarée comme étant effectuée – précède la maladie – le cancer en l'occurrence – des facteurs de confusion non pris en compte dans les analyses sont susceptibles de modifier la relation. D'ailleurs, l'AP mesurée avant le diagnostic, même si elle a été moins fréquemment investiguée, apparaît moins souvent associée à la survie que l'AP mesurée après le diagnostic. Bien que l'IMC et le type de traitement du cancer aient généralement été pris en compte dans les analyses, en revanche, le type de tumeur, la présence de métastases et plus particulièrement les variables socio-économiques sont quasi inexistantes dans les modèles statistiques. A ce stade de la connaissance, il serait donc

imprudent de conclure à une relation de causalité i.e. l'AP est un facteur protecteur des récurrences ou des décès liés au cancer, sans (i) confirmation par des essais cliniques et (ii) analyses plus approfondies des données provenant d'études prospectives, intégrant des facteurs de type clinique, sociaux et économiques, liés à la fois à la maladie et à la pratique d'AP.

Une autre limite importante des études concerne la mesure de l'AP [29]. D'abord, peu d'études ont effectué à la fois une mesure avant et après le diagnostic de cancer. En outre, les outils d'évaluation de l'AP utilisés dans ce type d'étude sont rarement des questionnaires complets et validés, et notamment la plupart des questionnaires ne s'intéressent qu'à l'AP de loisir, passant à côté des AP ménagères (non négligeables chez les patientes atteintes d'un cancer du sein par exemple) et des AP effectuées sur le lieu de travail ; cette mesure partielle est susceptible de venir avantager la quantité d'AP mesurée dans les catégories sociales favorisées, qui pratiquent plus souvent de l'AP de loisir, par rapport aux catégories moins favorisées qui sont plus susceptibles de pratiquer des activités ménagères ou professionnelles car plus représentées dans les métiers manuels [5]. Enfin, aucune de ces études n'a inclus une mesure objective de l'AP telle que l'accélérométrie.

L'influence de l'activité physique sur des marqueurs biologiques pronostiques du cancer

Les mécanismes biologiques précis par lesquels l'AP serait susceptible de prévenir les rechutes ou la mortalité liées au cancer sont encore à l'étude ; les voies d'action en cours d'investigation s'intéressent aux rôles des cellules adipeuses, des hormones, des facteurs de croissance, de l'immunité et des marqueurs inflammatoires.

Chez des patientes en rémission d'un cancer du sein, les résultats de 4 ERC [30-35] ont suggéré certains changements significatifs dans la voie métabolique de l'insuline, mais la cohérence de ces modifications n'apparaissait pas dans l'ensemble des études ni même entre les marqueurs insuliniques au sein d'une même étude. Il semblerait que les effets de l'AP dans la voie métabolique de l'insuline pourraient être plus prononcés chez les femmes obèses ou sédentaires, c'est-à-dire celles présentant les plus hauts niveaux d'insuline sérique à l'entrée dans l'étude [33, 34]. Deux essais [32, 36] ont évalué l'impact d'une intervention en AP sur la diminution des marqueurs de l'inflammation, la protéine C réactive (CRP) et l'interleukine-6, mais les résultats ne sont pas concluants. Un essai canadien de 53 patientes [32] a rapporté une amélioration dans l'activité des lymphocytes NK (*natural killers*) et dans la prolifération spontanée des lymphocytes, conduisant à l'hypothèse d'un effet bénéfique d'une intervention en

AP sur les marqueurs immunitaires. La cohorte Heal s'est intéressée à la relation entre l'AP et des marqueurs biologiques, et ne rapporte pas d'association claire entre l'AP et le niveau de CRP [37, 38] ; néanmoins la sédentarité serait associée à des niveaux plus élevés de CRP [39] et des associations inverses ont été trouvées entre des marqueurs insuliniques et la pratique d'AP [38].

Chez des patients en rémission d'un cancer de la prostate, un essai évaluant l'impact d'un programme d'AP de 12 semaines combinant aérobie et renforcement musculaire a mis en évidence une diminution de la CRP à la fois cliniquement et statistiquement significative dans le groupe intervention *versus* contrôle [40]. Il est intéressant de noter que les 3 essais évaluant les marqueurs liés au cancer de la prostate ont montré que l'AP n'aggrave pas les niveaux circulants de testostérone et d'antigène spécifique de la prostate [40-42], fournissant ainsi des éléments de preuve de non contre-indication de la pratique d'AP pour ce type de patients.

Conclusion

Un certain nombre d'études met en évidence l'intérêt de l'AP comme soin de support aux traitements cancéreux permettant de lutter contre les effets secondaires des soins adjuvants et de prévenir d'éventuelles récurrences. Certaines faiblesses méthodologiques rencontrées dans les études publiées soulignent la nécessité de conduire des essais cliniques mieux dimensionnés incluant des échantillons de malades représentatifs de la population générale. Peu d'essais interventionnels combinent des programmes d'AP avec des conseils d'hygiène de vie ou de diététique. Un ERC français est actuellement en cours pour tester l'effet d'un programme d'éducation à l'AP (aérobie et renforcement musculaire) associé à un conseil diététique sur la fatigue de patientes traitées pour un cancer du sein. Par son soutien financier, la Ligue contre le cancer a permis la mise en place de cette étude à l'Institut régional du cancer de Montpellier dont les premiers résultats seront connus en 2013. Pour être efficace, les interventions en AP doivent favoriser la motivation à la pratique en s'inscrivant dans un contexte large de changement de comportement et d'accompagnement des patients par l'ensemble des professionnels de santé et, par leur proximité avec les patients, les pharmaciens en sont partie prenante (cf. quelques conseils faciles à donner aux patients dans l'Encadré 1).

Remerciements : L'auteur remercie la Ligue nationale contre le cancer ainsi que son comité départemental de l'Hérault pour leur soutien financier.

Liens d'intérêts : ingénieur de recherche clinique d'un essai clinique testant un programme d'activité physique et de conseil diététique (voir conclusion).

Encadré 1

Des conseils faciles à donner pour inciter les patients à bouger

Pratiquez l'équivalent de 30 minutes de marche rapide par jour en le combinant avec une activité de tonification musculaire.

Être physiquement actif signifie tout autant marcher au quotidien, faire du vélo ou du jardinage, s'adonner à la natation ou faire des travaux chez vous. L'activité physique est d'abord et avant tout bonne pour votre corps et votre âme. En plus, l'activité physique peut être amusante ! Commencez par une activité qui vous plaît, et le reste ira de soi.

Bouger, c'est à la portée de tou(te)s :

- Prenez l'escalier plutôt que l'ascenseur ou l'escalier roulant.
- Optez pour le transport en commun – bien qu'être assis à bord d'un autobus ne soit pas très actif, vous devrez marcher en direction et en provenance de l'arrêt d'autobus.
- Marchez autour du terrain de jeu où votre enfant s'amuse.
- Soyez sociable : invitez un ami ou votre famille à se joindre à vous pour faire une promenade.
- Essayez de nouvelles choses – mettez votre corps et votre cerveau au défi.
- Écoutez de la musique pendant vos corvées ménagères et dansez dans la maison !

Références

1. Institut national du cancer. *La situation du cancer en France en 2011*. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif. Boulogne-Billancourt : InCa, 2011.
2. Curt GA. Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. *Semin Hematol* 2000 ; 37 (Suppl. 6) : 14-7.
3. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001 ; 30 : 135-42.
4. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Policy and action for cancer prevention. food, nutrition, and physical activity : a global perspective*. Washington DC : AICR, 2009. Disponible sur Internet : www.wcrf.org.
5. Expertise Collective Inserm. *Activité physique : contextes et effets sur la santé*. Paris : Inserm, 2008.
6. Institut national du cancer. *Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations*. 2009. Disponible sur Internet : www.e-cancer.fr.
7. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, *et al*. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010 ; 42 : 1409-26.
8. Granger CL, McDonald CF, Berney S, *et al*. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with non-small cell lung cancer : a systematic review. *Lung Cancer* 2011 ; 72 : 139-53.

9. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, *et al.* Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors : a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 ; 20 : 123-33.
10. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD006145.
11. Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, *et al.* Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psychooncology* 2011 ; 20 : 115-26.
12. Ferrer RA, Huedo-Medina TB, Johnson BT, *et al.* Exercise interventions for cancer survivors : a meta-analysis of quality of life outcomes. *Ann Behav Med* 2011 ; 41 : 32-47.
13. Pavic M, Seve P, Rousset H, *et al.* Management of cancer-related fatigue. *Presse Med* 2008 ; 37 : 957-66.
14. Carayol M, Bernard P, Boiche J, *et al.* Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy : what is the optimal dose needed ? *Ann Oncol* 2012 ; Epub oct 5.
15. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, *et al.* An update of controlled physical activity trials in cancer survivors : a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010 ; 4 : 87-100.
16. Carayol M, Bernard P, Romain AJ, *et al.* Les variables modératrices de l'efficacité des essais cliniques interventionnels en activité physique sur des facteurs psychologiques chez des femmes recevant un traitement adjuvant du cancer du sein : méta-analyse. 8^{es} journées GSO 2012 : abst.
17. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, *et al.* Physical activity and public health : updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007 ; 116 : 1081-93.
18. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis : meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011 ; 28 : 753-65.
19. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, *et al.* Dietary fat reduction and breast cancer outcome : interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98 : 1767-76.
20. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, *et al.* Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 2006 ; 55 : 62-7.
21. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, *et al.* Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3527-34.
22. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, *et al.* Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 2102-8.
23. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, *et al.* Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer : findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3535-41.
24. Meyerhardt JA, Ogino S, Kirkner GJ, *et al.* Interaction of molecular markers and physical activity on mortality in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 5931-6.
25. Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, *et al.* Association of CTNNB1 (beta-catenin) alterations, body mass index, and physical activity with survival in patients with colorectal cancer. *JAMA* 2011 ; 305 : 1685-94.
26. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, *et al.* Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 726-32.
27. 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 : 3889-95.
28. Yang L, Klint A, Lambe M, *et al.* Predictors of ovarian cancer survival : a population-based prospective study in Sweden. *Int J Cancer* 2008 ; 123 : 672-9.
29. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, *et al.* Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors : a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012 ; 104 : 815-40.
30. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, *et al.* Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors : a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 ; 12 : 721-7.
31. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, *et al.* Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol* 2005 ; 98 : 1534-40.
32. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, *et al.* Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors : a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2005 ; 19 : 381-8.
33. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, *et al.* Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors : the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18 : 306-13.
34. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, *et al.* Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 907-12.
35. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, *et al.* Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 1672-80.
36. Payne JK, Held J, Thorpe J, *et al.* Effect of exercise on biomarkers, fatigue, sleep disturbances, and depressive symptoms in older women with breast cancer receiving hormonal therapy. *Oncol Nurs Forum* 2008 ; 35 : 635-42.
37. George SM, Neuhaus ML, Mayne ST, *et al.* Postdiagnosis diet quality is inversely related to a biomarker of inflammation among breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 2220-8.
38. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L, *et al.* Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 2881-8.
39. Pierce BL, Neuhaus ML, Wener MH, *et al.* Correlates of circulating C-reactive protein and serum amyloid A concentrations in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 114 : 155-67.
40. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases : a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 340-7.
41. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, *et al.* Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1653-9.
42. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, *et al.* Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 344-51.
43. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, *et al.* The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010 ; 22 : 208-21.
44. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, *et al.* The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors : a meta-analysis. *PLoS One* 2012 ; 7 : e30955.