HAL open science

Activité physique, obésité et cancer du sein : quelles conclusions pratiques ?

G. Marinari, C. Espitalier-Rivière, C. Fédou, A.-J. Romain, E. Raynaud, Jean-Frédéric Brun

▶ **To cite this version:**

G. Marinari, C. Espitalier-Rivière, C. Fédou, A.-J. Romain, E. Raynaud, et al.. Activité physique, obésité et cancer du sein : quelles conclusions pratiques ?. Science & Sports, 2019, 34, pp.191 - 198. 10.1016/j.scispo.2019.04.009 . hal-03487933

HAL Id: hal-03487933

https://hal.science/hal-03487933v1

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0765159719301078
Manuscript_2163f72f6bbdfd1ef2c420f0f691104e

Activité physique, obésité et cancer du sein : quelles conclusions pratiques ?

Physical activity, obesity and breast cancer: which practical conclusions?

Titre court : Activité physique, obésité et cancer du sein

Gabriele Marinari1, Christine Espitalier-Rivière2, Christine Fédou1, Ahmed-Jérôme Romain1, Eric Raynaud et Jean-Frédéric Brun*1

1 UMR CNRS 9214 – Inserm U1046 «Physiologie et Médecine Expérimentale du cœur et des muscles – PHYMEDEXP ». "Université de Montpellier", Montpellier, France, Département de Physiologie Clinique, Unité d'Explorations Métaboliques (CERAMM), Hôpital Lapeyronie CHU Montpellier; ²Service d'Endocrinologie, Hôpital Lapeyronie CHU Montpellier

* corresponding author : j-brun@chu-montpellier.fr

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé
Introduction et objectif. – Selon le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) on peut estimer que dans l'Union Européenne, 13 000 cas de cancer du sein (CDS) pourraient être évités annuellement par un maintien à la normale du poids corporel**.** Cette revue a pour objectif d'analyser la relation entre l'Activité Physique (AP) et le CDS, cette dernière étant une maladie associée au surpoids et à l'obésité.
Actualité. - L'AP est impliquée dans la relation liant le surpoids et l'obésité au CDS, notamment en ce qui concerne la perte de masse grasse et ses modifications physiologiques : l'AP est susceptible de réguler les dysfonctions au niveau des hormones sexuelles, des hormones régulatrices du métabolisme, au niveau inflammatoire, des adipokines, ainsi que du stress oxydatif. La littérature montre que des AP aérobies, telles que la marche, avec des volumes élevés (e.g. 200-300 min/semaine) et des intensités modérées, ont une efficacité bien établie.

MOTS CLES : Activité physique ; Surpoids ; Obésité ; Cancer du sein ; oxydation des lipides

Summary
Introduction and purpose. – According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), in the European Union, 13 000 cases of breast cancer (BC) could be annually prevented by maintaining a normal body weight. The purpose of this review is to analyze the relationships between Physical Activity (PA) and BC, the latter being a disease associated with overweight and obesity.
Results. – PA is involved in the relationship linking overweight and obesity to the BC, because it can induce a fat mass loss, resulting into a host of beneficial physiological alterations. PA may modify circulating levels of sex hormones, fuel-regulating hormones, markers of systemic inflammation, adipokines and oxidative stress. Data suggest that the most significant effects are found with aerobic AP, as walking, with high volume (ie, 200-300 min / week) and moderate intensities.

KEYWORDS: Physical activity; Overweight; Obesity; Breast cancer; lipid oxidation

1. Introduction

Selon des statistiques publiées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) on peut estimer que dans l'Union Européenne, 13 000 cas de cancer du sein (CDS) pourraient être évités chaque année par le maintien d'un poids corporel normal [1]. La relation entre activité physique (AP) et les risques liés au développement du CDS, à son l'aggravation, à sa récidive et d'une façon plus générale à la mortalité, a été largement étudiée dans 73 études. En moyenne, une réduction d'environ 25% du risque de développer un CDS s'observe chez les femmes plus actives comparées aux femmes moins actives [2]. Une méta-analyse portant sur 12 000 femmes indique que tous les niveaux d'AP après un diagnostic de CDS réduisent la mortalité d'environ 30% pour des femmes présentant un IMC ≥ 25 [3]. Le risque de récidive du CDS pourrait être réduit de 50% pour des femmes atteintes de CDS (ER2/PR2) grâce à la pratique d'une AP supérieure à 3 METs [4]. Chez les femmes atteintes de CDS, le risque de mortalité, toutes causes confondues, peut être diminué de 49% par l'AP, alors que pour les causes de mortalité liées au CDS la diminution serait de 30% [3].

Cette revue de la littérature a pour objectif d'analyser la relation entre AP et CDS, en fonction des effets de l'AP sur le surpoids et l'obésité. La revue comprend (i) une partie relative aux interactions physiopathologiques entre l'AP et le CDS, (ii) une partie relative à la variété et au volume d'AP à mettre en place dans ce type de cancer.

2. Matériel et méthodes

Nous présentons dans le Tableau 1 les études actuellement publiées sur les effets de différents protocoles et intensités d'AP chez de femmes atteintes de cancer mammaire en état de surpoids/obésité après un traitement invasif.

Tableau 1 Synopsis des études analysées dans cet article

Auteurs	Effectifs	Stade et Traitement	BMI (kg/m^2)	Protocole/ Intensité	Effets
[5]	42 femmes d'ascendance hispanique ou africaine	Stade 0-III Chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie au moins 6 mois avant l'étude	>25	Entrainement aérobie en circuit d'intensité modérée, 3 fois/semaine sur 6 mois : au début 15 min à ≥60% du FCmax, jusqu'à 30 min à 70-75% du FCmax dans les semaines suivantes	Perte de poids, de masse grasse. ↑ sensibilité à l'insuline et ↓ IGF-1
[6]	26 femmes Groupe entrainement= 16 Groupe témoin= 10	Chimiothérapie 2 – 6 mois avant l'étude	// Syndrome métabolique	Entrainement aérobie, 3 fois/semaine sur 8 semaines : selon l'état des participants l'intensité est ciblée à 35-55%, ou 40-60%, ou 45-65% du FC de réserve (HRR). Toutes les 2 semaines intensité ↑ de 5% du HRR. 3 machine utilisée à rotation : cycloergomètre, tapis roulant et rameur	Diminution du tour de taille sans amélioration des bio-marqueurs inflammatoires et métaboliques, probablement en raison de la courte durée du protocole
[7]	40 femmes Groupe entrainement= 10 Groupe entrainement+gingembre= 10 Groupe gingembre= 10 Groupe placebo= 10	Stade I-II Radiothérapie et/ou chimiothérapie complétées	Moyenne de 32±4 (BMI)	Entrainement aérobie en piscine d'eau profonde 4 fois/semaine sur 6 semaines : de 20 à 60 min d'entrainement individualisé entre 50-75% du HRR. Les répétitions et les longueurs sont augmentées graduellement	↑ Adiponectine, ↑ Glutathion peroxydase ↑ Oxyde nitrique et ↓ de Malon dialdéhyde dans le groupe entrainement vs le groupe placebo. Amélioration plus marquée sur ces mêmes biomarqueurs dans le groupe entrainement+ gingembre

Tableau 1 Suite

Auteurs	Effectifs	Stade et Traitement	BMI (kg/m^2)	Protocole/ Intensité	Effets
[8]	28 femmes Groupe entrainement= 13 (72%) de 18 Groupe témoin= 10	Stade I-II et III Traitements >3 mois avant l'étude	>25	Entrainement aérobie d'intensité modérée, 3 fois/semaine supervisé et 2 fois/semaine à domicile sur 12 semaines : 30 min d'exercice sur différentes machines cardiovasculaires avec une intensité ciblée à 11-14 de la RPE de Borg (correspondant à 60-75% du FC pic déterminée lors du test d'effort)	↓ masse grasse, ↑qualité de vie, ↑ profil des adipokines
[9]	10 femmes Groupe entrainement supervisé= 30 (91%) de 33 Groupe entrainement supervisé via téléphone= 24 (71%) de 34 Groupe témoin= 31 (94%) de 33	Stade 0-III Radiothérapie et/ou chimiothérapie >3 mois avant l'étude	>25	Protocole incluant une restriction calorique, ↑ d'activité physique et thérapie comportementales. Entrainement aérobie à domicile pour le groupe entrainement supervisé et via téléphone totalisant 150 min/semaine sur 6 mois à une intensité modérée (marche)	Les deux groupes entrainement ont une perte de poids significative, aussi 6 mois après la fin du protocole (12 mois), de même qu'une ↓ de masse grasse et du ratio tour taille/hanche. D'ailleurs une ↓ de la protéine C-réactive, de l'insuline, leptine et IL-6 est observée

3. AP et CDS : physiopathologie

3.1. AP et hormones sexuelles

Pour les femmes en post-ménopause, l'AP diminue le risque de développer un CDS. On suppose que cet effet est expliqué par une diminution des concentrations circulantes et des effets biologiques des hormones sexuelles, notamment des œstrogènes [10]. L'AP réduit les concentrations sanguines d'œstrogènes en raison de la perte de masse grasse qu'elle détermine. L'AP augmente aussi les

concentrations sanguines de SHBG (la globuline liant les hormones sexuelles). Ces deux mécanismes sembleraient contribuer à la diminution du risque de CDS [11, 12]. Un des mécanismes principaux est que l'AP réduit les concentrations sanguines d'insuline et d'IGF-1, ce qui entraîne une élévation de la SHGB et réduit ainsi la biodisponibilité de l'œstradiol (E2) [13]. Ainsi les facteurs qui joueraient les rôles clés sont l'AP par elle-même et la réduction de la masse grasse provoquée par cette AP [14]. Chez les femmes en pré-ménopause, on observe les mêmes mécanismes qu'en post-ménopause, mais ces derniers semblent moins liés à l'obésité. Parmi les 26 études qui analysent l'association entre le risque de développer un CDS et l'AP en pré-ménopause, seulement 7 démontrent une réduction significative du risque [14].

3.2. AP et hormones régulant le métabolisme

Plusieurs études prouvent que l'AP modifie la sécrétion et/ou l'action des hormones régulatrices du métabolisme. L'AP réduit l'insulino-résistance et par conséquent la glycémie (le glucose pouvant augmenter le métabolisme et la prolifération des cellules du cancer du sein). L'AP réduit eégalement l'IGF-1 total et l'hémoglobine glyquée (HbA1c). L'AP augmente par ailleurs IGFBP-1 et IGFBP-3 [13, 15]. Rappelons que ces marqueurs sont aussi des marqueurs de diabète de type 2, et que les femmes diabétiques présentent un risque de 20% de développer un CDS [15]. La littérature montre qu'une AP de type aérobie apporte des effets bénéfiques plus marqués sur les paramètres métaboliques cités ci-dessus, en diminuant donc le risque de développer un CDS et sa récidive. Selon toute probabilité ces effets ne sont donc pas uniquement expliqués par la perte de poids ou de masse grasse corporelle [13, 15, 16].

3.3. AP et Inflammation

Un style de vie inactif et la sédentarité favorisent une accumulation de graisse viscérale, qui s'associe à une inflammation chronique de bas-grade (avec taux élevé d'IL-6, TNF et protéine C réactive) [17]. L'infiltration de cellules immunitaires pro-inflammatoires dans le tissu adipeux peut être prévenue par l'AP grâce une diminution de masse grasse, notamment au niveau de la graisse viscérale [17, 18]. Ceci a pour effet de diminuer le risque de développer un CDS, et de diminuer sa gravité ou ses récidives, particulièrement chez les femmes en post-ménopause [19]. Plusieurs mécanismes doivent contribuer à cet effet anti-inflammatoire de l'AP. L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système nerveux sympathique (SNS) conduit à la libération de cortisol et d'adrénaline, lesquels inhibent la production de TNF par les monocytes [17]. L'IL-6, libérée par l'activité contractile des muscles squelettiques, réduit la production de TNFα, amplifie la réponse de cortisol et augmente le relargage du récepteur antagoniste d'IL-1 (IL-1RA) par les monocytes et macrophages. Par ailleurs l'exercice physique mobilise les cellules T régulatrices (source majeure d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire) par le biais d'une réduction des monocytes pro-inflammatoires, et engendre également une diminution des récepteurs « Toll-like 4 » (TLR4) au niveau de ces monocytes, aboutissant à une réduction de la réponse inflammatoire [17]. L'exercice augmente les chemokines inflammatoires dans la circulation sanguine, ce qui peut provoquer une régulation négative de leurs récepteurs, et une réduction de l'infiltration inflammatoire du tissu adipeux. Une réduction de la masse adipeuse, une diminution de l'infiltration inflammatoire et un changement du phénotype des macrophages (de M1 à M2), peuvent contribuer à réduire la libération de cytokines pro-inflammatoires et à augmenter la libération de cytokines anti-inflammatoires (par exemple adiponectine et IL-10) par le tissu adipeux [17].

3.4. AP et adipokines

Plusieurs études portent à penser que les adipokines : Leptine (qui favorise par ses effets pro-inflammatoires, anti-apoptotiques, et pro-angiogéniques le développement du cancer du sein en situation d'obésité) et Adiponectine (qui en inhibe le développement) peuvent être impliquées dans le développement du CDS [13, 20]. La leptine, étant sous l'influence directe de l'adiposité, est sensible aux changements de masse adipocytaire [21]. De la sorte, l'AP et/ou un régime alimentaire sain, pourraient diminuer les concentrations circulantes de Leptine et, étant donné que les femmes atteintes de CDS sont souvent en surpoids et avec un pourcentage élevé de masse grasse au moment du diagnostic, elles ont la probabilité de présenter une hyper-leptinémie [13]. L'effet régulateur de l'AP sur les concentrations de Leptine pourrait s'exercer indépendamment d'une perte de poids ou de masse graisseuse. L'insuline stimule la sécrétion de leptine [22]. L'exercice diminue les taux de leptine en diminuant l'insuline circulante [23]. En revanche, après une AP de type aérobie, l'activité de l'Adiponectine serait augmentée en raison d'une activation plus importante du gène codant pour cette hormone dans le tissu adipeux blanc, mais aussi de ses récepteurs au niveau systémique [15]. De façon intéressante la réduction d'adiponectine chez les personnes en surpoids semble être corrélée à une dérégulation de l'expression du gène de TNF-α [24]. La littérature suggère que pour induire un effet positif sur le taux d'adiponectine, une perte de 7,5 à 0% de masse grasse est nécessaire [25]. Ces deux adipokines, étant produites par le tissu adipeux, sont régulées par l'AP, laquelle réduit le ratio Leptine/Adiponectine du fait d'une réduction de la masse graisseuse. Cependant les mécanismes de régulation de l'adiponectine restent encore incomplètement élucidés.

3.5. AP et stress oxydatif

La littérature récente indique que le stress oxydatif favorise le développement des cancers et augmente leur gravité. La production des espèces réactives de l'oxygène (EROs) semble être corrélée à une inhibition de l'adiponectine [24], ainsi qu'à un microenvironnement tumoral plus riche en tissu adipeux [26]. Ces espèces réactives de l'oxygène (EROs) contribuent donc à expliquer le lien entre tissu adipeux mammaire et CDS. L'AP, en diminuant la masse grasse (et la taille des adipocytes) a la capacité d'augmenter la production d'antioxydants, comme la SOD, et de diminuer la production des EROs [24]. Un autre mécanisme par lequel l'AP s'oppose au stress oxydatif est la réduction de NOX2 (une source d' EROs), déterminée par un état inflammatoire [24]. L'AP de type aérobie à intensité modérée est susceptible de réduire les radicaux libres et d'augmenter les enzymes antioxydants, notamment en stimulant la mitochondriogenèse dans les muscles [27]. Plus précisément, on a pu aussi montrer que l'AP d'intensité modérée détermine une augmentation des enzymes antioxydantes tant à l'état basal qu'en phase de récupération post-exercice. Ceci entraîne une diminution de la peroxydation lipidique, parallèlement à un flux sanguin plus important et à une augmentation de l'activité mitochondriale [27].

4. Dose-Réponse de l'Activité Physique

Après avoir analysé les effets régulateurs que l'AP peut exercer chez des femmes à risque ou à antécédents de CDS (Fig. 1), il nous faut envisager la question encore incomplètement résolue du type, de l'intensité et du volume optimaux d'AP dans ce contexte.

Pour la prévention du CDS en post-ménopause, une AP d'intensité modérée à vigoureuse de 300 min/semaine permet une diminution plus importante de l'IMC qu'une AP de 150 min/semaine [28]. De la sorte, un volume plus élevé d'AP a des effets plus importants. De plus, la réduction des risques liés au CDS s'observe particulièrement pour des intensités d'exercice modérées [14, 29]. L'AP pratiquée après l'âge de 50 ans aurait un effet bénéfique plus important sur le risque de CDS que les AP pratiquées durant l'adolescence et avant l'âge adulte [15]. En revanche l'étude de Kim *et*

al. [29] montre que les femmes atteintes de CDS réduisent davantage la gravité du CDS avec la marche à intensité modérée qu'avec d'autres types d'AP, améliorant les fonctions cardiorespiratoires et le système immunitaire. Une autre étude montre qu'une AP d'intensité modérée à raison de 200 min/semaine (au moins 45 min/jour pour 5 jours) pendant 12 mois, entraîne une réduction de 4,2 % de la masse grasse totale et une réduction de 6,9 % de la masse grasse intra-abdominale chez des femmes en post-ménopause présentant un IMC ≥ 25 [30]. Une AP d'intensité modérée, comparée à une AP d'intensité élevée de la même durée, améliore davantage la sensibilité à l'insuline et les triglycérides (TGs) circulants chez des femmes en post-ménopause qui présentent un syndrome métabolique [31, 32]. La sensibilité à l'insuline est corrélée, non seulement à l'intensité mais aussi au volume de l'activité pratiquée : 170 min/semaine semblent avoir un meilleur impact sur la sensibilité à cette hormone que 115 min/semaine [33]. En ce qui concerne l'effet de l'AP sur la graisse viscérale, un faible volume est suffisant. On ne met par contre pas en évidence dans ces études de relation entre l'intensité de l'exercice et la perte de masse grasse viscérale. Dans le même travail on observe également que l'AP à intensité modérée détermine constamment une diminution des TGs qui persiste après 5 et 14 jours d'arrêt de l'exercice, alors que pour une intensité vigoureuse les concentrations de TGs reviennent rapidement aux valeurs initiales dès que l'exercice s'arrête [32, 34]. Les mécanismes exacts ne sont pas encore bien compris. Il est cependant logique de penser que la lipoprotéine lipase joue un rôle clef dans le mécanisme causal de cette diminution des TGs liées à l'exercice [32, 35]. Une AP aérobie d'intensité modérée semble donc être utilisable dans le contexte du CDS, agissant par divers mécanismes que l'on commence à décrypter sur la régulation du tissu adipeux et sur le CDS lui-même.

4.1. AP aérobie ciblée sur l'oxydation des lipides (LIPOXmax)

Nous venons de voir que la variété d'AP qui a démontré le plus nettement son efficacité dans le cadre de la lutte contre le cancer du sein est l'AP d'intensité légère à modérée. Ce niveau d'activité est celui auquel les sujets en surpoids et obèses utilisent les lipides comme substrat principal oxydé au niveau des mitochondries [35, 36, 37]. On a défini une intensité d'exercice (faible à modérée) pour laquelle le débit d'oxydation des lipides a une amplitude maximale. Cette intensité a été appelée LIPOXmax [37]. On peut la déterminer en réalisant un test de calorimétrie d'effort, qui a été développé à la suite de la théorie du « point de croisement » [38]. Cette théorie indique qu'au repos et à faible intensité, le substrat préférentiellement oxydé est constitué par les lipides. Au contraire, à plus haute intensité, les glucides sont le substrat préférentiellement oxydé [36, 38]. Au-dessous de 25% de la consommation maximale d'oxygène (VO2max), les lipides paraissent être la majeure source d'énergie pour les muscles (dont le glycogène n'est utilisé qu'en faible proportion), et au-dessus de 25% de VO2max, le glycogène devient rapidement la source d'énergie prédominante, mais l'oxydation des lipides continue à augmenter jusqu'à atteindre la zone de LIPOXmax. Si l'intensité augmente davantage, l'oxydation des lipides diminue [37, 38]. Brun *et al.* [37] ont montré que dans une population française, la zone LIPOXmax se situe aux alentours de 30 % de la puissance maximale aérobie (PMA ou Wmax) et 45 % de la VO2max. Cependant chez des sujets obèses ou présentant des maladies métaboliques, ce niveau apparaît à une intensité plus faible, indiquant une plus faible capacité à oxyder les lipides et une « gluco-dépendance » [36, 37]. Une faible oxydation lipidique et un métabolisme utilisant principalement les glucides comme substrat pour les oxydations est associé au risque de CDS [39]. Il est bien établi qu'un protocole d'exercice de 2 à 3 mois ciblé à l'intensité du LIPOXmax, peut augmenter l'aptitude à oxyder les lipides au repos et diminuer la dépendance glucidique par l'amélioration de la fonction mitochondriale et des enzymes impliqués [37]. Une amélioration de l'oxydation mitochondriale peut être observée après seulement de deux mois d'entrainement au LIPOXmax à raison de 90 minutes/semaine [40]. Une étude montre qu'une AP en endurance ciblée à 40% de la VO2max (niveau approximant l'intensité du LIPOXmax dans une population sédentaire et/ou obèse), réduit la masse grasse deux fois plus

qu'une AP ciblée à 70 % de la VO2max [41]. Par ailleurs d'autres données montrent qu'un réentrainement ciblé au LIPOXmax chez des sujets atteints de maladies métaboliques réduit la protéine C réactive (CRP), montrant que ce type particulier d'exercice a des propriétés anti-inflammatoires [37]. Une étude récente [42] sur des patientes explorées après traitement d'un CDS met en évidence chez celles-ci une aptitude aérobie plus basse de −12 %, un LIPOXmax survenant à une puissance plus basse de 22% . Le LIPOXmax survient en fait à peu près au même pourcentage de VO2max que les femmes témoins appariées (à 44,76±3% de VO2max contre 46±4%) mais ceci correspond à une puissance significativement plus basse (26,8±2,3 watts 34,27±3,1 watts). De même c'est dès la puissance de 53,7±4,6 watts que les glucides deviennent le substrat exclusif (point LIPOX zéro) contre 68,25±5,72 chez les femmes témoins appariées. Ce niveau survient approximativement dans le même zone de pourcentages de la VO2max (66-70%) mais à une puissance 21% plus basse. De même le coût glucidique du watt, qui quantifie la relation linéaire entre l'oxydation des glucides et la puissance, est également plus élevé chez les patientes (0,32±0,03 vs. 0,26±0,02mg/min/kg/watt). Le profil de calorimétrie d'effort de ces patientes est donc caractérisé par une utilisation majoritaire des glucides et une faible utilisation des lipides, plus encore que des patientes appariées pour l'âge et la corpulence. Ces caractéristiques sont probablement liées au terrain prédisposant (adiposité et sédentarité) et au parcours thérapeutique (inflammation de bas grade, fonte musculaire, déconditionnement à l'exercice). Il reste à déterminer par d'autres études si un réentraînement ciblé au LIPOXmax, facile à mettre en place chez ces patientes souvent asthéniques, rééquilibre ce profil de calorimétrie d'effort et améliore la composition corporelle et l'inflammation de bas grade comme montré dans d'autres populations, et constitue donc une variété d'exercice à promouvoir après CDS. Pour l'instant tous les travaux présentés dans cette revue générale ne prennent pas en compte la balance des substrats oxydés à l'exercice, même si les exercices qui se sont avérés intéressants correspondent a priori à des intensités proches du LIPOXmax.

5. Conclusion & Perspectives

En résumé, l'AP joue incontestablement un rôle important dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire du CDS, notamment chez des femmes présentant une obésité. L'AP est impliquée dans la régulation de divers marqueurs biologiques. L'AP aérobie détermine une perte de masse grasse qui est associée à une diminution des hormones sexuelles, des hormones régulatrices du métabolisme, de l'inflammation de bas-grade et du stress oxydatif, tous ces facteurs étant potentiellement impliqués dans le développement du CDS et associés à une plus grande sévérité de celui-ci. Après avoir analysé les données publiées concernant le type, l'intensité et volume d'AP, il apparaît que c'est une AP telle que la marche prolongée à intensité modéré qui entraîne les meilleurs résultats dans ce contexte. Ces niveaux coïncident avec le LIPOXmax dans des populations ayant un profil métabolique similaire. Ceci suggère que le protocole de réentrainement utilisé dans différents contextes et visant à cibler l'activité au LIPOXmax, facile à mettre en place, correspond aux niveaux présentant l'efficacité la mieux reconnue dans le contexte du cancer mammaire. Cependant, la littérature ne rapporte aucun travail portant sur le réentraînement au LIPOXmax chez la femme atteinte de CDS en état de surpoids ou d'obésité. Cette question reste à étudier. Les effets de ce type d'entraînement (augmentation de l'oxydation des lipides, perte de poids, effet antiinflammatoire, correspondent aux effets recherchés dans le réentrainement après traitement d'un CDS. De plus, un réentrainement au LIPOXmax a la propriété de réduire l'utilisation des glucides ce qui est également désirable en cancérologie. Un autre aspect intéressant de ce type d'entraînement provient de la facilité qu'il y a à le mettre en place et de sa bonne tolérance, qui le rend réaliste et acceptable dans une population déconditionnée comme celle des patientes ayant subi le parcours éprouvant du traitement du CDS et généralement affaiblies et déconditionnées sur le plan de l'activité physique.

Conflit d'intérêt : les auteurs confirment n'avoir aucun conflite d'intérêt.

Références

[1] McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. Nat Rev Cancer. 2008;8:205.

[2] Steindorf K, Ritte R, Eomois P-P, Lukanova A, Tjonneland A, Johnsen NF, et al. Physical activity and risk of breast cancer overall and by hormone receptor status: the European prospective investigation into cancer and nutrition. Int J cancer. 2013;132(7):1667–78.

[3] 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.

[4] Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Seibold P, Heinz J, Obi N, et al. Association of pre-diagnosis physical activity with recurrence and mortality among women with breast cancer. Int J cancer. 2013;133(6):1431–40.

[5] Greenlee HA, Crew KD, Mata JM, McKinley PS, Rundle AG, Zhang W, et al. A pilot randomized controlled trial of a commercial diet and exercise weight loss program in minority breast cancer survivors. Obesity (Silver Spring). 2013;21(1):65–76.

[6] Guinan E, Hussey J, Broderick JM, Lithander FE, O'Donnell D, Kennedy MJ, et al. The effect of aerobic exercise on metabolic and inflammatory markers in breast cancer survivors--a pilot study. Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2013;21(7):1983–92.

[7] Karimi N, Roshan VD. Change in adiponectin and oxidative stress after modifiable lifestyle interventions in breast cancer cases. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(5):2845–50.

[8] Swisher AK, Abraham J, Bonner D, Gilleland D, Hobbs G, Kurian S, et al. Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2015;23(10):2995–3003.

[9] Harrigan M, Cartmel B, Loftfield E, Sanft T, Chagpar AB, Zhou Y, et al. Randomized Trial Comparing Telephone Versus In-Person Weight Loss Counseling on Body Composition and Circulating Biomarkers in Women Treated for Breast Cancer: The Lifestyle, Exercise, and Nutrition (LEAN) Study. J Clin Oncol. 2016;34(7):669–76.

[10] Choudhury F, Bernstein L, Hodis HN, Stanczyk FZ, Mack WJ. Physical activity and sex hormone levels in estradiol- and placebo-treated postmenopausal women. Menopause. 2011;18(10):1079–86.

[11] McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. Cancer Res. 2004;64(8):2923–8.

[12] Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Brant RF, Stanczyk FZ, et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. J Clin Oncol. 2010;28(9):1458–66.

[13] Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. Obes Rev. 2015;16(6):473–87.

[14] De Boer MC, Worner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2017;17(4):272–8.

[15] Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. Br J Sports Med. 2008;42(8):636–47.

[16] Chlebowski RT. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. Breast. 2013;22 Suppl 2:S30-7.

[17] Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(9):607–15.

[18] Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. J Appl Physiol. 2005;98(4):1154–62.

[19] Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. J Appl Physiol. 2005;98(4):1534–40.

[20] Wang X, Simpson ER, Brown KA. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;153:35–44.

[21] Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G, et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(9):1139–44.

[22] Lashinger LM, Ford NA, Hursting SD. Interacting inflammatory and growth factor signals underlie the obesity-cancer link. J Nutr. 2014;144(2):109–13.

[23] Martins C, Morgan L, Truby H. A review of the effects of exercise on appetite regulation: an obesity perspective. Int J Obes (Lond). 2008;32(9):1337–47.

[24] Sakurai T, Ogasawara J, Shirato K, Izawa T, Oh-Ishi S, Ishibashi Y, et al. Exercise Training Attenuates the Dysregulated Expression of Adipokines and Oxidative Stress in White Adipose Tissue. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:9410954.

[25] Van Gemert WA, May AM, Schuit AJ, Oosterhof BYM, Peeters PH, Monninkhof EM. Effect of Weight Loss with or without Exercise on Inflammatory Markers and Adipokines in Postmenopausal Women: The SHAPE-2 Trial, A Randomized Controlled Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(5):799–806.

[26] Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. Obes Res Clin Pract. 2013;7(5):e330-41.

[27] Tsukiyama Y, Ito T, Nagaoka K, Eguchi E, Ogino K. Effects of exercise training on nitric oxide, blood pressure and antioxidant enzymes. J Clin Biochem Nutr. 2017;60(3):180–6.

[28] Friedenreich CM, Neilson HK, O'Reilly R, Duha A, Yasui Y, Morielli AR, et al. Effects of a High vs Moderate Volume of Aerobic Exercise on Adiposity Outcomes in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2015;1(6):766–76.

[29] Kim J, Choi WJ, Jeong SH. The effects of physical activity on breast cancer survivors after diagnosis. J cancer Prev. 2013;18(3):193–200.

[30] Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(3):323–30.

[31] Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). Am J Cardiol. 2007;100(12):1759–66.

[32] Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE. Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. Obesity (Silver Spring). 2009;17 Suppl 3:S27-33.

[33] Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. J Appl Physiol. 2004;96(1):101–6.

[34] Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):441–7.

[35] Ghanassia E, Brun J-F, Mercier J, Raynaud E. Oxidative mechanisms at rest and during exercise. Clin Chim Acta. 2007;383(1–2):1–20.

[36] Brun J-F, Jean E, Ghanassia E, Flavier S, Mercier J. Réentraînement des maladies métaboliques ciblé individuellement par la calorimétrie d'effort. Ann Réadaptation Médecine Phys. 2007;50(6):520–7.

[37] Brun J-F, Romain A-J, Mercier J. Maximal lipid oxidation during exercise (Lipoxmax): From physiological measurements to clinical applications. Facts and uncertainties. Sci Sports. 2011;26(2):57–71.

[38] Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. J Appl Physiol. 1994;76(6):2253–61.

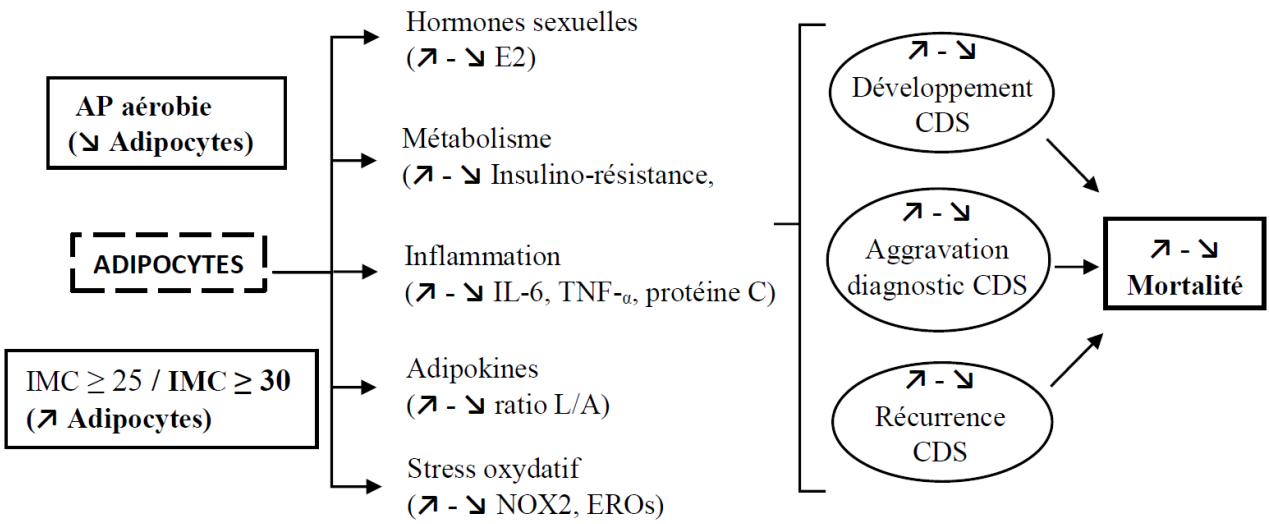
[39] Hay N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy? Nat Rev Cancer. 2016;16(10):635–49.

[40] Romain AJ, Carayol M, Desplan M, Fedou C, Ninot G, Mercier J, et al. Physical activity targeted at maximal lipid oxidation: a meta-analysis. J Nutr Metab. 2012;2012:285395.

[41] Lazzer S, Lafortuna C, Busti C, Galli R, Agosti F, Sartorio A. Effects of low- and high-intensity exercise training on body composition and substrate metabolism in obese adolescents. J Endocrinol Invest. 2011;34(1):45–52.

[42] Marinari G, Espitalier-Rivière C, Fédou C, Romain A-J, Brun J-F. Balance des substrats à l'exercice déterminée par calorimétrie d'effort chez des patientes entreprenant un réentraînement après traitement d'un cancer mammaire. Sci Sports. 2018;33(3):185–9.

Figure 1 : Schéma interprétatif des relations entre adiposité et AP, et les mécanismes déterminant le CDS et sa mortalité. Une augmentation de l'IMC résultant d'une sédentarité excessive s'accompagne d'une augmentation de l'adiposité viscérale. Celle-ci peut être diminuée par la pratique régulière d'une AP de type aérobie. L'augmentation de l'adiposité détermine des perturbations biologiques affectant principalement les hormones sexuelles (E2), la régulation du métabolisme (insuline, IGF-1), et les marqueurs de l'inflammation (augmentation d'IL-6, TNF-α, protéine C). L'augmentation de l'adiposité détermine aussi des modifications de certaines adipokines (Leptine, Adiponectine) et du stress oxydatif (NOX2, EROs). L'AP est susceptible de freiner et de diminuer ces perturbations liées à l'obésité et les marqueurs impliqués. Les modifications biologiques causées par l'adiposité se manifestent par une augmentation du risque de développer un CDS, ou d'aggraver son diagnostic, ou encore d'augmenter les probabilités de récidive et donc d'un risque accru de mortalité. De même, l'effet antagoniste (protecteur) de l'AP aérobie s'exerce logiquement sur les trois facteurs, développement, aggravation et récidive, aboutissant à un risque de mortalité globale plus faible.


AP aérobie
(↘ Adipocytes)
ADIPOCYTES
IMC ≥ 25 / IMC ≥ 30
(↗ Adipocytes)
Hormones sexuelles
(↗ - ↘ E2)
Métabolisme
(↗ - ↘ Insulino-résistance,
Inflammation
(↗ - ↘ IL-6, TNF-α, protéine C)
Adipokines
(↗ - ↘ ratio L/A)
Stress oxydatif
(↗ - ↘ NOX2, EROs)
↗ - ↘
Développement CDS
↗ - ↘
Aggravation diagnostic CDS
↗ - ↘
Récurrence CDS
↗ - ↘
Mortalité