

# **Evaluation du bénéfice d'un programme supervisé d'exercices de six mois sur les effets indésirables du traitement et la qualité de vie des patients recevant une thérapie de déprivation androgénique pour un cancer prostatique**

Caty G. MD PhD<sup>1</sup>, Salazar Gajardo S. MD<sup>2</sup>, Butoescu V. Pharm PhD<sup>3</sup>, Nonclercq O. MD<sup>4</sup>, Tombal B. MD PhD<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médecin, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

<sup>2</sup> Médecin, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Rehazenter, Grand Duché du Luxembourg

<sup>3</sup> Clinical Research Scientist, Department of Medicine at Swiss Tropical and Public Health, Suisse

<sup>4</sup> Médecin, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Grand Hôpital de Charleroi, Belgique

<sup>5</sup> Médecin, Service d'Urologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

## **RESUME**

L'adénocarcinome de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme en Belgique. Son traitement repose essentiellement sur l'hormonothérapie par déprivation androgénique qui s'accompagne d'un certain nombre d'effets indésirables (e.a. obésité sarcopénique, ostéoporose). Nous avons évalué les bénéfices d'un programme supervisé combinant exercices d'endurance et de résistance sur ces effets indésirables, la participation et la qualité de vie chez vingt-sept patients atteints d'un cancer de la prostate traités par hormonothérapie. Nous observons une amélioration significative de la tension artérielle systolique, de l'endurance musculaire au niveau des quadriceps et des ischio-jambiers, de l'endurance cardio-respiratoire, de la distance parcourue au test de marche de six minutes et de la dépression.

## **MOTS-CLEFS**

Adénocarcinome de la prostate, hormonothérapie, exercice.

# **Evaluation of a supervised six-month exercise program on treatment-related adverse effects and quality of life in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy**

## **ABSTRACT**

Prostate Cancer is the most common cancer in men in Belgium. Its treatment is mainly based on androgen-deprivation therapy, which is accompanied by some adverse effects (e.g., sarcopenic obesity, osteoporosis). We evaluated the benefits of a supervised exercise program combining endurance and resistance training on these adverse events, participation, and quality of life in twenty-seven prostate cancer patients treated with androgen-deprivation therapy. We observed a significant improvement in systolic blood pressure, quadriceps and hamstrings muscular endurance, cardiorespiratory endurance, distance in the six-minute walk test and depression.

## **KEYWORDS**

Prostate Cancer, androgen-deprivation therapy, exercise.

## **1. Introduction**

L'adénocarcinome de la prostate est le deuxième cancer le plus répandu chez l'homme dans le monde, et s'avère le plus fréquent en Belgique, représentant 25% de tous les cancers. À l'avenir, la prévalence des hommes ayant eu un cancer de la prostate augmentera significativement parallèlement à l'amélioration thérapeutique et au vieillissement de la population. Le défi actuel est que l'augmentation de l'espérance de vie coïncide avec une qualité de vie optimale.

L'hormonothérapie (déprivation androgénique) est devenue le principal traitement du cancer de la prostate, si nécessaire en association avec la radiothérapie et la chirurgie<sup>1</sup>. Elle améliore la survie et soulage rapidement certains symptômes comme la douleur ou l'obstruction urinaire. Malheureusement, l'hormonothérapie s'accompagne d'effets secondaires variés chez un certain nombre de patients. Les principaux effets délétères sont: une dégradation osseuse accélérée (responsable d'ostéoporose et de fractures osseuses); une obésité sarcopénique (diminution de la masse musculaire maigre avec augmentation de la masse grasseuse) se compliquant de troubles métaboliques (entre autre, le diabète) et cardio-vasculaires sévères<sup>2</sup>. Ces effets secondaires ont un impact négatif démontré sur l'indépendance fonctionnelle et la qualité de vie des patients<sup>2</sup>.

La prévention et la réduction des effets secondaires de l'hormonothérapie sont devenues une préoccupation de premier plan pour les thérapeutes<sup>1,2</sup>. Les études actuelles suggèrent que l'exercice physique entraîne une diminution de l'intensité de ces effets secondaires et dès lors une amélioration de la qualité de vie des patients.

L'objectif de notre étude a été d'évaluer, à des fins de validation, l'impact d'un programme combiné d'exercices d'endurance et de résistance de six mois sur la résistance à l'insuline, le profil lipidique, l'obésité sarcopénique ainsi que sur la participation aux activités de la vie journalière et sociales, et sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer hormono-dépendant.

## **2. Méthodologie**

### **2.1 Patients**

Vingt-sept patients âgés de 52 à 81 ans atteints d'un cancer prostatique sous hormonothérapie avec des effets secondaires métaboliques prouvés ont été recrutés pour l'étude. Ils participaient à deux séances hebdomadaires d'exercices combinés d'endurance et de résistance, supervisées par un kinésithérapeute, pendant une période de six mois.

Les critères d'inclusions étaient les suivants : être atteint d'un cancer de la prostate traité par hormonothérapie et présenter des effets métaboliques prouvés de déprivation androgénique ; être motivé et accepter de participer au programme pour une période de six mois.

Les critères d'exclusion étaient quant à eux : la nécessité d'une aide technique ou d'un tiers pour la marche; la présence de pathologies contre-indiquant l'activité physique; la présence de métastases osseuses contre-indiquant l'activité physique.

Le recrutement a débuté en mars 2012 et s'est terminé en mars 2015, aux Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles ainsi qu'à la Clinique Saint-Luc à Bouge. Au final, 21 patients ont participé à l'entièreté du programme de six mois et six patients ont arrêté après trois mois.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Ethique local de l'Université catholique de Louvain à Bruxelles. Tous les patients ont signé le consentement éclairé en accord avec la Déclaration d'Helsinki.

## 2.2 Protocole de l'étude

Les séances se déroulaient par groupes de cinq à dix patients, ce qui apportait une motivation supplémentaire et un échange entre les patients à propos de leur vécu. Le programme consistait en deux séances d'exercices hebdomadaires pendant une période de six mois. Une séance durait 90 minutes et était divisée en trois parties distinctes.

Une première partie de travail d'endurance cardio-respiratoire modéré de 25 minutes : cyclo-ergomètre, marche ou jogging selon la capacité des patients. Ce travail est effectué à 65-80% de la fréquence cardiaque maximale ( $220 - \text{Age}$ ), chaque patient étant équipé d'un cardiofréquencemètre. Le renforcement musculaire est réalisé en se basant sur la charge maximale que le patient peut effectuer pour un exercice de musculation donné : 1RM (Répétition Maximale). Le travail se fait les huit premières semaines à 50% de 1RM, les huit suivantes à 60% de 1RM et les huit dernières à 70% de 1RM. Il y a une partie de renforcement des muscles du tronc (abdominaux et dorsaux) au sol de 20 minutes et une partie de renforcement des membres supérieurs et inférieurs également de 20 minutes (trois séries de huit à dix répétitions pour chaque groupe musculaire). Enfin, il y a une partie d'entretien des mobilités articulaires (stretching) de 15 minutes.

## 2.3 Evaluation

Les patients ont été évalués à trois reprises (au début, au milieu et à la fin du programme) via la réalisation d'un examen clinique standard, d'une biologie sanguine, d'une évaluation isométrique de la force musculaire, d'une évaluation isocinétique de l'endurance musculaire, d'une évaluation de la souplesse musculaire, d'une évaluation de l'endurance cardio-respiratoire, de la mesure de la distance parcourue lors du test de marche de six minutes ainsi que d'une évaluation de la qualité de vie.

#### *Examen clinique standard :*

Mesure de la taille et du poids, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), mesure de la circonférence abdominale, mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

#### *Biologie sanguine :*

Glycémie à jeun, mesure de la résistance périphérique à l'insuline (test HOMA), cholestérol total et HDL, triglycérides, CRP, rapports neutrophiles/lymphocytes (NLR).

#### *Paramètres physiques :*

- Mesure isométrique de la force musculaire des fléchisseurs et extenseurs du tronc (en Newton): contraction maximale contre résistance, réalisée sans mouvement, sur des machines David Back.
- Évaluation isocinétique de la fatigabilité musculaire des quadriceps et des ischio-jambiers (en Newton.Mètre): 30 répétitions du mouvement à une même vitesse angulaire sur une machine de type cybex.
- Mesure de la souplesse des membres inférieurs (en centimètres): mesure de la distance entre les doigts et les orteils en position debout et en position assise.
- Test à l'effort sous-maximal sur cyclo-ergomètre (en Watt/kilogramme): test d'endurance réalisé par palier de 2 minutes (30 watts par palier) jusqu'à ce que le patient atteigne 65% de sa fréquence cardiaque maximale.

#### *Qualité de vie :*

-Le questionnaire AMS (Aging Male Score) validé pour la mesure de l'intensité des symptômes d'hypogonadisme<sup>3</sup>. Il contient 17 questions scorées de 1 à 5, pour un total maximal de 85. Il évalue trois dimensions de l'hypogonadisme: somatique, psychologique et sexuelle. Un résultat normal est situé entre 17 et 26.

-Le questionnaire WHODAS 2.0 (World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0) basé sur la Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF)<sup>4</sup> de

l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui peut être utilisé pour mesurer le niveau général de santé et d'invalidité<sup>5</sup>.

#### *Fonction :*

Test de marche de six minutes (en mètres): distance maximale parcourue par le patient en 6 minutes de marche. Suivant la CIF, il évalue le domaine de l'activité et donc la fonction<sup>6</sup>.

## 2.4 Analyses statistiques

L'évolution temporelle de chaque résultat codé sous la forme d'une variable quantitative a été analysée avec un modèle linéaire à effets mixtes. Dans ce modèle, la variable "temps" était introduite comme effet fixe et un effet aléatoire "patient" était inclus pour modéliser la variabilité inter-patient. Le coefficient et l'erreur standard de la variable "temps" ont été utilisés afin de calculer l'intervalle de confiance à 95% correspondant.

L'évolution temporelle de chaque résultat codé sous la forme d'une variable ordinale a été analysée avec un modèle logistique cumulatif à effets mixtes. Dans ce modèle, la variable "temps" était introduite comme effet fixe et un effet aléatoire "patient" était inclus pour modéliser la variabilité inter-patient. Le coefficient et l'erreur standard de la variable "temps" ont été utilisés afin de calculer le rapport de cote (odds-ratio) et son intervalle de confiance à 95%.

Les P-valeurs < 0.05 sont considérées comme significatives.

## 3. Résultats

Les résultats significatifs de la comparaison des variables à l'inclusion et après six mois sont repris dans le **tableau 1**.

Après 6 mois d'exercices, on observe donc une amélioration significative de l'endurance musculaire des quadriceps et ischio-jambiers, de l'endurance cardio-respiratoire et de la distance parcourue au test de marche de six minutes, une réduction des symptômes de dépression et de la tension artérielle systolique. Nous n'obtenons pas de résultats significatifs pour les autres variables analysées à six mois.

## 4. Discussion

De manière générale, l'activité physique possède un rôle préventif primaire et secondaire majeur en termes de santé<sup>7</sup>. Il est établi qu'un programme structuré d'exercices physiques

joue un rôle fondamental dans la prise en charge thérapeutique de nombreuses maladies chroniques comme le diabète, l'hypertension artérielle, la maladie coronarienne, l'ostéoporose, la dépression et le cancer<sup>7</sup>. En termes de recommandations scientifiques, les guidelines 2015 de l'American Cancer Society recommandent, pour la prévention primaire et secondaire des cancers, une activité physique hebdomadaire de minimum 150 minutes si elle est modérée ou 75 minutes si elle est vigoureuse, de préférence bien répartie sur la semaine (par exemple 30 minutes 5x/semaine)<sup>7</sup>. La pratique de renforcement des grands groupes musculaires de une à trois fois par semaine est également recommandée<sup>8</sup>. Concernant le cancer de la prostate traité par hormonothérapie, il est également démontré qu'un programme associant des exercices d'endurance cardio-respiratoire et exercices de résistance diminue les effets secondaires de l'hormonothérapie et peut améliorer le bien-être des patients ainsi que leur qualité de vie<sup>8,9</sup>. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le meilleur protocole d'exercices en termes de type d'exercices, d'intensité, de fréquence et de durée du programme<sup>8</sup>.

Le programme d'exercices de notre étude a été établi sur base des guidelines actuels<sup>7,8</sup> et nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. La réduction significative de la tension artérielle systolique est un bénéfice reconnu de la pratique d'exercices d'endurance chez tout individu, via la diminution des résistances vasculaires périphériques<sup>10</sup>. Dans la population de patients atteints d'un cancer de la prostate, les troubles métaboliques induits par l'hormonothérapie entraînent une augmentation significative du risque de maladies cardio-vasculaires sévères telles que l'infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'une augmentation de décès de cause cardio-vasculaire. Une réduction de leur tension artérielle systolique permet de réduire partiellement l'incidence des événements cardio-vasculaires.

En analysant les trois domaines (Fonctions organiques et Structures anatomiques, Activité et Participation) de la Classification Internationale du Fonctionnement (CIF) de l'Organisation Mondiale de la Santé<sup>4</sup>, on observe des répercussions positives de notre programme sur tous ces domaines. En effet, on met en évidence une amélioration de l'endurance musculaire des quadriceps et des ischio-jambiers ainsi que de l'endurance cardio-respiratoire (test d'effort sous-maximal). La réduction de ces déficiences (Fonctions organiques) entraîne une amélioration de la fonction et de l'activité qui se traduit dans nos analyses par une augmentation significative de la distance parcourue au test de marche de six minutes. Ce résultat est donc le témoin d'une certaine amélioration des activités de la vie journalière (AVJ) des patients et donc de leur participation aux activités sociales, familiales et professionnelles. Un autre impact majeur de notre programme est

la diminution significative du symptôme dépressif, autre conséquence importante de l'hormonothérapie, améliorant potentiellement leur participation sociale.

Une amélioration de l'endurance cardio-respiratoire permettrait également de lutter contre l'obésité sarcopénique en majorant les dépenses énergétiques et en augmentant la masse musculaire. Etonnamment, notre programme n'a pas permis d'améliorer significativement le profil lipidique et la résistance à l'insuline de notre population, ce qui pourrait être expliqué par la faible taille de l'échantillon. Cette faible taille est la conséquence du principal problème rencontré au cours de l'étude, à savoir l'adhérence au programme. Environ quatre-vingts patients ont été sollicités, mais seuls vingt-sept de ces patients ont participé à l'étude et six d'entre eux ont arrêté après trois mois. Les raisons sont variées: refus de participer à l'étude; exclusion pour des raisons médicales (non-respect des critères d'inclusion et d'exclusion); impossibilité liée au transport (domicile éloigné); manque de disponibilité (voyages ou raisons professionnelles); désir de suivre le programme individuellement. Une autre explication potentielle est l'interprétation délicate de certains résultats étant donné que notre étude ne présente pas de groupe contrôle. L'absence de différence significative pour certains résultats peut être une réelle absence de bénéfice de la pratique d'exercices ou un maintien des valeurs comparativement à un groupe de patients sédentaires qui se serait potentiellement dégradé. Sachant les bénéfices potentiels, nous nous devons déontologiquement de proposer la pratique d'activité physique à tous nos patients sous hormonothérapie.

Au vu des barrières pratiques importantes rencontrées lors de notre étude, il semble opportun de proposer différents moyens pour améliorer l'adhérence au programme d'activité physique. Le développement de ce type de programme dans d'autres centres hospitaliers permettrait de réduire la distance avec le domicile et d'obtenir ainsi un taux de participation plus important. Des campagnes de sensibilisation des patients peuvent également être développées, ces derniers ne comprenant pas toujours l'intérêt de participer à ce type de programme, surtout s'ils sont encore actifs dans la vie de tous les jours. Des activités plus ludiques peuvent par ailleurs être une stratégie efficace pour améliorer la participation. Une étude a rapporté que le football, en raison notamment de sa représentation culturelle d'idéal masculin, permettait d'augmenter le recrutement des patients ainsi que leur adhérence<sup>11</sup>. Un suivi psychologique avec coaching motivationnel peut également avoir son sens, les patients présentant souvent des symptômes dépressifs et une motivation défaillante. Une motivation plus importante permettrait d'augmenter le taux de participation. Il est important également que le médecin référent du patient insiste sur l'importance de la pratique d'exercices physiques et la présente comme faisant partie intégrante

de sa prise en charge. En effet, cela semble améliorer la motivation et l'adhérence des patients à ce type de programme<sup>12</sup>.

## 5. Conclusions

Notre programme supervisé de six mois d'exercices combinés d'endurance et de résistance à raison de deux séances par semaine chez des patients présentant un cancer de la prostate traité par hormonothérapie entraîne une amélioration significative de la tension artérielle systolique, de l'endurance musculaire au niveau des quadriceps et des ischio-jambiers et de l'endurance cardio-respiratoire. Cela s'accompagne d'un impact fonctionnel avec majoration significative de la distance parcourue au test de marche de six minutes et d'une amélioration de la qualité de vie avec réduction de la dépression. On observe dès lors des répercussions positives de notre programme sur les trois domaines de la CIF. Ces résultats sont similaires à ceux de la littérature. De manière générale, le taux d'adhérence est faible et il serait important de pouvoir l'améliorer en développant ces programmes dans d'autres structures pour améliorer l'accessibilité, de sensibiliser les patients via les différents intervenants et via les médias, de proposer éventuellement des activités plus ludiques. Des études sur des populations de patients plus larges restent à réaliser afin de déterminer le protocole d'exercices apportant le plus de bénéfices.

**Remerciements:** Cette étude a été réalisée grâce au soutien financier d'Innoviris, l'Institut Bruxellois pour la Recherche et l'Innovation.

Remerciements également à Ambroise Jérôme, logisticien de recherche PhD au Centre de Technologies Moléculaires Appliquées (Bruxelles, Belgique), pour les analyses statistiques.

## Références

1. Tombal B, Stainier A. Hormone therapy in the management of prostate cancer: treating the cancer without hurting the patient. *Belgian Journal of Medical Oncology* 2008; 4:205-211.
2. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N et al. Cardiovascular and metabolic complications during androgen deprivation: exercise as a potential countermeasure. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2009; 12:233-240.
3. Heinemann LAJ, Saad F, Zimmermann T et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1:15.
4. André JM. La médecine physique et de réadaptation de la classification internationale des handicaps à la classification internationale du fonctionnement. *Annales de Réadaptation et Médecine Physique* 2003; 46:249-50.
5. Üstün TB, Chatterji S, Kostanjsek N et al. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bulletin of the World Health Organization* 2010; 88:815-823.
6. American Thoracic Society Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166:111-117.
7. Eijssvogels TMH. Exercise Is Medicine. At Any Dose? *Journal of the American Medical Association* 2015; 314:1915-1916.
8. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32:335-346.
9. Cormie P, Galvao DA, Spry N et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomized controlled trial. *British Journal of Urology International* 2015; 115:256-266.
10. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46:667-675.
11. Bruun DM, Krstrup P, Hornstrup T et al. All boys and men can play football: A qualitative investigation of recreational football in prostate cancer patients. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2014; 24:113-121.
12. Livingstone PM, Craike MJ, Salmon J et al. Effects of a clinician referral and exercise program for men who have completed active treatment for prostate cancer: a multicenter cluster randomized controlled trial (engage). *Cancer* 2015; 121:2646-2654.

**Tableau 1. Résultats significatifs après 6 mois du programme d'exercices.**

| Caractéristiques                          | Résultats à 6 mois  |
|-------------------------------------------|---------------------|
| <b>Variables biologiques</b>              |                     |
| -Tension artérielle systolique            | -3,4 mmHg (p=0.03)  |
| <b>Variables physiques</b>                |                     |
| -Endurance musculaire des quadriceps      | +259.9 N.m (p<0.01) |
| -Endurance musculaire des ischio-jambiers | +325.7 N.m (p<0.01) |
| -Test d'effort sous-maximal               | +0.1 W/kg (p=0,02)  |
| <b>Fonction</b>                           |                     |
| -Test de marche de 6minutes               | +71,2 m (p<0.01)    |
| <b>Qualité de vie</b>                     |                     |
| -AMS Dépression                           | -1,1 (p=0,02)       |

AMS = Aging Male Score