

UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE-SANTE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LIMOGES

Laboratoire EA3842 : HOMEOSTASIE CELLULAIRE ET PATHOLOGIE

Thèse N° [30]

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Discipline : Biologie - Santé

Présentée et soutenue par

Monsieur Thibault Cornette

Le 23 septembre 2013

Sujet de la thèse :

**Effets de l'activité physique adaptée sur la fonction aérobie et la fatigue
chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante et
néo-adjuvante.**

Directeurs de thèse : Madame le Professeur Nicole Tubiana-Mathieu

et Monsieur le Professeur François Vincent

devant le Jury composé de :

Monsieur le Professeur Pierre Abraham (rapporteur)

Madame le Professeur Martine Duclos (rapporteur)

Madame le Professeur Nicole Tubiana-Mathieu (examineur)

Monsieur le Professeur François Vincent (examineur)

Membres invités

Docteur Marie-Thérèse Antonini

Docteur Stéphane Mandigout

Dédicaces

Au Professeur Pierre Abraham, je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse. J'ai eu l'occasion de vous côtoyer lors de congrès et je suis admiratif devant la qualité de vos travaux et de votre imprégnation dans le domaine de la médecine et de la recherche. C'est un réel plaisir que de vous avoir dans mon jury de thèse.

Au Professeur Martine Duclos, c'est un immense honneur que de vous avoir en tant que rapporteur de ma thèse, de par votre carrière, vos travaux et votre goût pour la recherche, vous êtes un modèle de travail pour les personnes voulant s'engager dans la recherche. Merci à vous de votre présence à ma thèse.

A ma directrice de thèse, le Professeur Nicole Tubiana-Mathieu, vous m'avez appris à avoir un regard critique vis à vis de la médecine et de la pathologie cancéreuse, ce qui m'a permis d'avoir du recul par rapport à l'encadrement que j'ai dû avoir avec mes patientes. Je vous remercie pour toute la confiance et l'aide que vous m'avez témoigné pendant ces 3 ans. A vous, merci.

A mon co-directeur de thèse, le Professeur François Vincent, vous me suivez depuis mon Master 2 et auprès de vous j'ai compris et appris ce qu'étaient à la fois un clinicien, et un chercheur. Je vous remercie pour toute la confiance que vous m'avez portée, ainsi que vos judicieux conseils, et pour ça je vous en remercie.

A ma Chef de service, le Docteur Marie-Thérèse Antonini, vous qui me connaissez depuis mon stage de Licence en 2008, vous m'avez toujours bien accueilli et encadré dans le service d'Explorations Fonctionnelles Physiologiques, et vous avez toujours su répondre avec précision à mes questions. Votre savoir clinique, votre rigueur et votre disponibilité m'ont permis de me structurer dans mon travail et dans les connaissances que j'ai acquises dans ce service. Merci pour toute la bienveillance que vous avez eue pour moi pendant ces 3 ans.

Au Docteur François Lemaire : j'ai partagé votre bureau durant toute la période de ma thèse. Grâce à vous, j'ai acquis des notions cliniques et fondamentales en médecine du sport, mais aussi en médecine générale. Nous avons eu des conversations passionnantes, tant dans

des domaines portant sur la médecine, mais aussi celui de l'informatique, qui nous passionne tous les deux. Merci pour tous vos conseils sur la médecine, et j'ai encore beaucoup à apprendre de vous.

Au Docteur Stéphane Mandigout : vous avez été le premier à m'encadrer, et qui m'avez orienté très tôt vers le CHU, grâce à vous j'ai pu connaître précocement et avoir un pied dans le monde hospitalier. Grâce aux choix des stages et à la confiance que vous m'avez portée, j'ai acquis beaucoup d'autonomie et de rigueur dans mes stages et appris à travailler avec de nombreuses pathologies. J'espère continuer à travailler avec vous. A vous, merci.

Au service des EFR : je n'aurais qu'une chose à dire, merci à toutes, Nathalie, Chouchou, Delphine, Marinette, Annie, Laetitia, Sylvie, Martine, Yvette. Pour votre bonne humeur, vos fous rires, vos blagues, vos gâteaux.. ! C'est une page qui se tourne, et j'ai passé de belles années en votre compagnie.

Au service d'hôpital de jour d'Oncologie, pour toute la gentillesse et la disponibilité des médecins, internes et infirmières, cela m'a permis d'avoir un suivi précis pour les patientes incluses dans mon protocole. En vous remerciant et en vous disant à très bientôt.

Aux internes passés dans le service des EFR, et avec lesquels j'ai pu avoir des échanges très intéressants, Elodie, Alexandra, Eve, Florent, Elodie. Merci à vous.

Merci à vous, mes parents et ma famille, qui m'avez toujours soutenu depuis le début de mes études, et pour mes futures études, sans vous je n'en serais pas arrivé jusque-là, je vous dédie donc ma thèse.

Merci à mes amis proches, qui m'ont soutenu tout au long de ma thèse, Jonathan, Vincent, Asselin, Sylvain, Kevin, Aude, et Benjamin.

Merci à Sophie, depuis le début de ma thèse et jusqu'à la fin tu m'as aidé dans son organisation et sa réalisation, et je n'oublierai pas ta bonne humeur. A toi, merci.

Merci à l'ALAIR, qui est la société de prêt de vélo, qui a permis à cette étude une plus grande amplitude d'exercice et de programme d'entraînement. Et merci aussi pour sa rapidité lors des livraisons de vélo à domicile, et pour la sympathie et l'accueil que j'ai eu durant ces 3 ans.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	19
1. ETAT DES CONNAISSANCES.....	21
1.1. Le Cancer	22
1.1.1. Histoire du cancer	22
1.1.2. Qu'est-ce qu'un cancer ?.....	23
1.1.3. Facteurs de risque	25
1.1.4. Epidémiologie mondiale	27
1.1.5. Epidémiologie en France.....	30
1.2. Cancer du sein et traitement	31
1.2.1. Epidémiologie.....	31
1.2.1.1. <i>Epidémiologie mondiale</i>	31
1.2.1.2. <i>Epidémiologie en France</i>	32
1.2.1.3. <i>Epidémiologie en Limousin</i>	33
1.2.2. Facteurs de risque	34
1.2.3. Symptômes	38
1.2.4. Diagnostic.....	39
1.2.5. Classification histologique du cancer du sein.....	40
1.2.6. Stades des cancers du sein.....	41
1.2.7. Traitements	42
1.2.7.1. <i>Chirurgie</i>	42
1.2.7.2. <i>Chimiothérapie</i>	43
1.2.7.3. <i>Radiothérapie</i>	44
1.2.7.4. <i>Hormonothérapie</i>	45
1.2.8. Surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein	45
1.3. Effets des traitements sur l'organisme, la qualité de vie et la fatigue dans le cancer du sein	47
1.3.1. Effets délétères des traitements sur l'organisme.....	47
1.3.1.1. <i>Effets secondaires liés à la chirurgie</i>	47
1.3.1.2. <i>Effets secondaires liés à la chimiothérapie</i>	47
1.3.1.3. <i>Effets secondaires liés à la radiothérapie</i>	48
1.3.1.4. <i>Effets secondaires liés à l'hormonothérapie</i>	48
1.3.2. Effets délétères des traitements sur la qualité de vie et la fatigue.....	49
1.3.2.1. <i>Définition de la qualité de vie et de la fatigue</i>	49
1.3.2.2. <i>Impact et évaluation de la qualité de vie et de la fatigue dans le cancer</i>	51
1.4. Activité physique pour la santé	55
1.4.1. Définitions	55
1.4.2. Situation en France	55
1.4.3. Promotion des APA pour la santé.....	56
1.4.4. Recommandations des APA	56
1.4.5. Quantification des APA	57
1.4.5.1. <i>Mesures indirectes</i>	57
1.4.5.2. <i>Mesures directes</i>	58
1.4.6. Examens à réaliser dans l'élaboration d'un programme d'APA.....	58
1.4.6.1. <i>Epreuve d'effort cardio-pulmonaire</i>	58
1.4.6.1.1. <i>Le choix du protocole</i>	59
1.4.6.1.2. <i>Le déroulement d'une épreuve d'effort</i>	59
1.4.6.1.3. <i>Détection des seuils ventilatoires</i>	60
1.4.6.1.4. <i>Indicateurs de réentraînement à l'effort</i>	62
1.4.6.2. <i>Autres examens pouvant être réalisés avant un réentraînement</i>	62

1.4.6.2.1. Les tests de marche.....	62
1.4.6.2.2. La mesure de la force du quadriceps.....	63
1.4.6.2.3. Réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires.....	64
1.4.7. Elaboration d'un programme d'APA.....	66
1.4.7.1. APA aérobie.....	66
1.4.7.2. APA de renforcement musculaire.....	67
1.4.7.3. Autres interventions.....	67
1.5. Nutrition et cancer.....	68
1.5.1. Nutrition et prévention du cancer.....	68
1.5.1.1. Facteurs nutritionnels augmentant le risque de cancers.....	68
1.5.1.2. Facteurs nutritionnels diminuant le risque de cancers.....	69
1.5.2. Evolution du poids pendant traitement dans le cancer du sein.....	69
1.6. Activité physique chez les patients atteints d'un cancer.....	71
1.6.1. Histoire de l'activité physique en cancérologie.....	71
1.6.2. Activité physique adaptée et cancer.....	72
1.6.2.1. Cancer du poumon.....	72
1.6.2.2. Cancer colorectal.....	75
1.6.2.3. Cancer de la prostate.....	76
1.6.2.4. Cancer oto-rhino-laryngé (ORL).....	78
1.6.2.5. Cancer de l'endomètre.....	80
1.6.2.6. Autres cancers.....	80
1.7. Activité physique et cancer du sein.....	82
1.7.1. Activité physique et cancer du sein en prévention.....	82
1.7.2. Impact de l'activité physique dans le cancer du sein pendant et après traitement adjuvant.....	83
1.7.2.1. Sur le pic de consommation d'oxygène.....	84
1.7.2.2. Sur la capacité fonctionnelle.....	87
1.7.2.3. Sur la fatigue.....	89
1.7.2.4. Sur la qualité de vie.....	93
1.7.2.5. Sur la santé mentale.....	97
1.7.2.6. Sur la composition corporelle.....	98
1.7.2.7. Sur le système hématologique.....	100
1.7.2.8. Sur la biologie tumorale et l'efficacité thérapeutique.....	101
1.7.2.9. Sur le lymphœdème.....	104
1.7.2.10. Sur la récurrence et la survie.....	106
1.7.3. Suivi des recommandations et du niveau de compliance des patientes atteintes d'un cancer du sein.....	106
1.7.4. Recommandations en activité physique pour les patients et anciens patients.....	108
2. PROGRAMME DE RECHERCHE.....	110
2.1. Justification scientifiques.....	111
2.1.1. Etat actuel des connaissances.....	111
2.1.2. Etude préliminaire.....	112
2.2. Travaux personnels.....	112
2.2.1. But du travail.....	112
2.2.2. Hypothèses de la recherche et résultats attendus.....	112
2.2.3. Objectifs de l'étude.....	113
2.2.3.1. Objectif principal.....	113
2.2.3.2. Objectifs secondaires.....	113
2.2.4. Matériels et méthodes.....	114
2.2.4.1. Population.....	114
2.2.4.1.1. Critères d'éligibilité.....	114
2.2.4.1.2. Critères de non inclusion.....	114
2.2.4.1.3. Critères de jugement.....	114

2.2.4.1.3.1. Critère de jugement principal.....	114
2.2.4.1.3.2. Critères de jugement secondaires.....	114
2.2.4.2. Procédures de la recherche.....	115
2.2.4.2.1. Intervention en deux groupes.....	115
2.2.4.2.2. Programme d'activités physiques adaptées.....	115
2.2.4.2.2.1. Planning des séances.....	115
2.2.4.2.2.2. Protocole d'exercice.....	116
2.2.4.2.2.2.1. Séance aérobie.....	116
2.2.4.2.2.2.2. Séance de renforcement musculaire.....	117
2.2.4.2.2.3. Suivi des sujets du bras APA.....	118
2.2.4.2.3. Evaluations.....	118
2.2.4.2.4. Examens et questionnaires réalisés.....	119
2.2.4.2.4.1. Examens.....	119
2.2.4.2.4.1.1. L'épreuve d'effort cardiopulmonaire (EE).....	119
2.2.4.2.4.1.2. Le test de marche de 6 min (TM6).....	121
2.2.4.2.4.1.3. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).....	122
2.2.4.2.4.1.4. La force musculaire des membres inférieurs.....	123
2.2.4.2.4.1.5. Analyse de la composition corporelle.....	124
2.2.4.2.4.2. Questionnaires.....	125
2.2.4.2.4.2.1. MFI 20.....	125
2.2.4.2.4.2.2. EORTC QLQ C30.....	125
2.2.4.2.4.2.3. HADS.....	125
2.2.4.2.4.2.4. IPAQ.....	126
2.2.4.2.5. Déroulement de la recherche.....	127
2.2.4.2.6. Recueil des données.....	127
2.2.4.2.7. Méthodes statistiques.....	128
2.2.4.2.7.1. Calcul de la taille de l'étude.....	128
2.2.4.2.7.2. Groupe de randomisation.....	128
2.2.4.2.7.3. Règles de remplacement des données manquantes.....	129
2.2.4.2.7.4. Méthodes statistiques employées.....	129

3. PARTIE RESULTATS.....131

3.1. Bilan de l'activité physique du groupe APA133

3.1.1. Bilan du programme d'étude en APA.....	133
3.1.1.1. La compliance globale (aérobie + résistance).....	133
3.1.1.1.1. Compliance des séances aérobies.....	134
3.1.1.1.2. Compliance des séances de renforcement musculaire.....	134
3.1.1.2. L'intensité du réentraînement aérobie.....	136
3.1.1.3. Distance parcourue pendant la durée de l'étude.....	137
3.1.1.4. Durées totale et moyenne des séances aérobies pendant la durée de l'étude.....	137
3.1.1.5. Evolution du nombre moyen de séances réalisées pendant le traitement.....	138
3.1.1.6. Témoignages de quelques patientes sur l'impact de l'APA pendant leur traitement.....	139

3.2. Analyse statistique140

3.2.1. Caractéristiques de la population à baseline.....	140
3.2.2. Critère de jugement principal : le VO _{2pic} à T1.....	144
3.2.2.1. Analyse en intention de traiter.....	144
3.2.2.1.1. T-Test de Student.....	144
3.2.2.1.2. Analyse de sous groupe.....	145
3.2.2.2. Analyse per-protocole du VO _{2pic}	146
3.2.3. Critères de jugement secondaires.....	147
3.2.3.1. Capacité d'exercice et fonctionnelle.....	147
3.2.3.1.1. L'épreuve d'effort.....	147
3.2.3.1.1.1. VO _{2pic}	147
3.2.3.1.1.2. P max.....	147
3.2.3.1.1.3. % P max / théorique.....	148
3.2.3.1.1.4. % FC max / théorique.....	150
3.2.3.1.1.5. VE.....	151
3.2.3.1.1.6. P seuil.....	152
3.2.3.1.1.7. FC seuil.....	153
3.2.3.1.1.8. VO ₂ seuil.....	154
3.2.3.1.2. Le test de marche de 6 min.....	155
3.2.3.1.2.1. La distance de marche.....	155

3.2.3.1.2.2. % distance parcourue / théorique.....	157
3.2.3.1.2.3. FC plateau	158
3.2.3.1.3. Force musculaire des membres inférieurs.....	159
3.2.3.2. La fatigue et la qualité de vie	160
3.2.3.2.1. La fatigue (MFI 20).....	160
3.2.3.2.2. La qualité de vie (EORTC QLQ-C30).....	161
3.2.3.3. L'anxiété et la dépression.....	163
3.2.3.4. Résultats du questionnaire IPAQ.....	164
3.2.3.4.1. Résultats IPAQ du groupe APA.....	164
3.2.3.4.2. Résultats IPAQ du groupe contrôle	164
3.2.3.5. Poids, IMC et composition corporelle.....	165
3.2.3.6. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).....	168
3.2.4. Analyse de corrélation de Spearman.....	169
3.2.5. Toxicités, taux d'hémoglobine et doses de chimiothérapie.....	171
4. DISCUSSION	173
5. CONCLUSION	185
BIBLIOGRAPHIE	187
ANNEXES	207

TABLES DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1 : Développement d'une cellule cancéreuse (Site CNRS).....	24
Figure 2 : Incidence par cancer dans le monde en 2008 (Globocan)	27
Figure 3 : Mortalité par cancer dans le monde en 2008 (Globocan)	27
Figure 4 : Nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde et projection pour 2030 (Globocan).....	28
Figure 5 : Nombre de décès par cancer dans le monde et projection pour 2030 (Globocan) ..	28
Figure 6 : Incidence et mortalité par type de cancer chez la femme dans le monde en 2008 (Globocan).....	29
Figure 7 : Incidence du cancer du sein dans le monde en 2008 (Globocan)	31
Figure 8 : Mortalité dans le cancer du sein dans le monde en 2008 (Globocan)	31
Figure 9 : Evolution de l'incidence du cancer du sein en France depuis 1980 et projection pour 2011 (INCA).....	32
Figure 10 : Mortalité du cancer du sein depuis 1984 et projection pour 2011 (INCA)	33
Figure 11 : Incidence (taux standardisé monde) du cancer du sein en France en 2005 (INCA)	33
Figure 12 : Mortalité (taux standardisé monde) du cancer du sein en France en 2005 (INCA)	34
Figure 13 : Schéma des courbes utilisées lors de la détermination ventilatoire des seuils : VE, VO ₂ , VCO ₂ , VE/VO ₂ , VE/VCO ₂ et VO ₂ /VCO ₂	61
Figure 14 : Mesure de la force maximale volontaire isométrique (63)	63
Figure 15 : Divisions et subdivisions du volume pulmonaire : VRI : volume de réserve inspiratoire ; VC : volume courant ; VRE : volume de réserve inspiratoire ; VR : volume résiduel ; CV : capacité vitale ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle. Les valeurs sont en % de la CPT	65
Figure 16 : Courbe volume-temps : mesure du volume expiratoire maximal par seconde ou VEMS. 1 : capacité pulmonaire totale ; 2 : capacité vitale lente ; 3 : VEMS ; 4 : capacité vitale forcée (CVF) ; 5 : rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF).....	65
Figure 17 : Adaptations physiologiques induites par l'exercice physique chez des patients atteints de cancer (205)	102
Figure 18 : Polar RS400 SD.....	117
Figure 19 : Bande élastique Sveltus	117
Figure 20 : Bicyclette ergométrique Ergoline 200	119
Figure 21 : Couloir de 25 m étalonné pour le test de marche	122
Figure 22 : Pléthysmographe corporel.....	122
Figure 23 : Banc isométrique avec capteur de force	123

Figure 24 : Vue de l'appareil	124
Figure 25 : Schéma de l'appareil.....	124
Figure 26 : Schéma du déroulement de la recherche.....	127
Figure 27: Flowchart de l'étude SAPA	132
Figure 28 : Récapitulatif des séances réalisées par rapport aux séances prévues	134
Figure 29 : Répartition des séances d'endurance entre la marche et le vélo	135
Figure 30 : Répartition en pourcentage de la pratique entre le vélo et la marche chez les 14 patientes.....	135
Figure 31 : Equivalent métabolique en METs des séances aérobies, marche + vélo (moyenne des séances)	136
Figure 32 : Distance totale parcourue pendant le traitement (Km)	137
Figure 33 : Evolution du nombre de séances aérobie sur la durée pendant le traitement (moyenne de toutes les patientes par semaine)	138
Figure 34 : Evolution du nombre moyen de km parcourus (marche + vélo) pendant la durée du traitement.....	139
Figure 35 : Evolution du $\dot{V} O_{2pic}$	144
Figure 36 : $\dot{V} O_{2pic}$ à T1 entre le groupe APA et le groupe contrôle	146
Figure 37 : Puissance maximale (W).....	148
Figure 38 : Evolution de la puissance maximale par rapport à la théorique	149
Figure 39 : Evolution du pourcentage de la FC en fonction de la valeur théorique.....	150
Figure 40 : Evolution du débit ventilatoire	151
Figure 41 : Evolution de la puissance seuil	152
Figure 42 : Evolution de la fréquence cardiaque seuil	153
Figure 43 : Evolution du $\dot{V} O_2$ seuil.....	154
Figure 44 : Distance de marche évaluée sur le test de marche de 6 min (mètre).....	156
Figure 45 : Pourcentage de la distance parcourue par rapport à la distance théorique	157
Figure 46 : Evolution de la FC plateau.....	158
Figure 47 : Evaluation de la force maximale du quadriceps.....	159
Figure 48 : Résultats du questionnaire IPAQ : groupe APA et contrôle	165
Figure 49 : Evolution de l'IMC par catégorie (en pourcentage).....	166
Figure 50 : Corrélation à T1 entre le $\dot{V} O_{2pic}$ et la distance de marche parcourue.....	169
Figure 51 : Corrélation à T2 entre le $\dot{V} O_{2pic}$ et la distance de marche parcourue.....	170
Figure 52 : Dose de chimiothérapie reçue en fonction du groupe	172

TABLEAUX

Tableau 1 : Nombre de cas et de décès et taux pour 100 000 personnes-années de cancers en 2011 (INCA).....	30
Tableau 2 : Incidence et mortalité estimées des cancers en France métropolitaine chez la femme en 2011 – 5 principales localisations (INCA).....	32
Tableau 4 : Principales relations concluantes entre des facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de cancers (WCRF/AICR 2007).....	68
Tableau 5 : Recommandations en activité physique de type aérobie pour les patients et anciens patients (d'après Courneya et coll 2002)	109
Tableau 6 : Recommandations en activité physique de résistance pour les patients et anciens patients (d'après Segal et coll 2011 et Courneya et coll 2002).....	109
Tableau 7 : Planning des séances d'activité physique	116
Tableau 8 : Programme d'activité physique adaptée du protocole SAPA	116
Tableau 9 : Caractéristiques des patientes à T0	140
Tableau 10 : Résultats des explorations fonctionnelles (N = 42) (ITT)	141
Tableau 11 : Résultats en analyse appariée sur les explorations fonctionnelles du groupe APA (N= 20) (ITT)	142
Tableau 12 : Résultats en analyse appariée sur les explorations fonctionnelles du groupe contrôle (N= 22) (ITT).....	143
Tableau 13 : Questionnaire de Fatigue (MFI 20).....	161
Tableau 14 : Questionnaire de QdV et échelles fonctionnelles (EORTC QLQ-C30).....	161
Tableau 15 : Questionnaire de QdV : échelle de Fatigue et de Symptômes (EORTC QLQ-C30)	162
Tableau 16 : Questionnaire d'anxiété et dépression : sous échelles.....	163
Tableau 17 : Evaluation des paramètres du poids et de l'IMC	166
Tableau 18 : Evolution du poids et de l'IMC : Analyse apparié (N = 42)	167
Tableau 19 : Effets de l'APA sur la composition corporelle	167
Tableau 20 : Evaluation de la fonction pulmonaire (N = 42) (ITT).....	168
Tableau 21 : Evolution du taux d'hémoglobine moyen au cours de la chimiothérapie	172

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

- **Publications**

A soumettre

T.Cornette, F.Vincent, S.Leobon, N.Tubiana. Adapted physical activity effect on aerobic function and fatigue in patients with breast cancer treated with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy.

C.Maufrais, T.Cornette, S.Nottin, JC.Daviet, S.Mandigout. The effect of training on left ventricular function evaluated by tissue Doppler imaging and strain imaging in young elite rugby player.

Publiées

F.Vincent, T.Cornette, S.Leobon, N.Tubiana. Cancer du sein et activité physique : Le poids de l'évidence. *Diabète et Obésité*. 2011;6:66-70.

S.Mandigout, N.Troubat, J.Bonis, T.Cornette, F.Dalmay, D.Courteix. Bénéfices cardiovasculaires, biométrique et psychologiques suite à un programme d'activité physique d'intensité modérée de 4 mois chez la femme âgée de 60 à 72 ans. *Science & Sports*. 2011;26: 216-219.

S.Mandigout, F.Dalmay, T.Cornette, T.Chelot, R.Cahen, F.Lemaire, F.Vincent, M-T.Antonini. Contribution à l'étude des effets d'un programme de réentraînement ambulatoire avec éducation thérapeutique pour des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). *Science & Sports*. 2007;22: 300-301.

- **Communications orales**

Cornette.T, Vincent.F. Etats généraux et particulier de la marche. Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. Avril 2013, Angers. France.

Cornette.T, Vincent.F. Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique. Etude de la fonction cardio-pulmonaire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avant traitement. Avril 2013, Angers. France.

Vincent.F, Cornette.T, Antonini.MT, Vandeix.E, Lemaire.F. Congrès du Groupe de Travail de Pathologie Respiratoire (GTPR). Activités physiques et cancer : place en cancérologie pulmonaire. Octobre 2011, Limoges. France.

Cornette.T, Vincent.F, Antonini.MT, Lemaire.F. Congrès du Groupe de Travail de Pathologie Respiratoire (GTPR). Effets d'une réhabilitation en ambulatoire sur le débit cardiaque chez des patients atteints d'une BPCO. Septembre 2010, Limoges. France.

Mandigout.S, Troubat.N, Lac.G, Bonis.J, Cornette.T, Dupont.S, Dalmay.F, Courteix.D. 15ème journée d'étude de l'AFAPA. Effet d'un programme d'exercice physique sur la variabilité de la fréquence cardiaque et sur les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire chez la femme âgée. 2010, Orléans. France.

- **Communications affichées**

Cornette.T, Vincent.F, Antonini.MT, Leobon.S, Venat.L, Tubiana-Mathieu.N. Adapted physical activity effect on aerobic function and fatigue in patients with breast cancer treated in adjuvant or neoadjuvant phase (Sapa). European Society for Medical Oncology (ESMO). Septembre 2013, Amsterdam. Pays-bas.

Cornette.T, Vincent.F. Congrès de Physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique. Etude de la fonction cardio-pulmonaire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avant traitement. Avril 2013, Angers. France.

Cornette.T, Vincent.F, Antonini.MT, Leobon.S, Venat.L, Tubiana-Mathieu.N. Cardiopulmonary function in breast cancer patients before adjuvant chemotherapy. Congrès AICR (American Institute of Cancer Research). Octobre 2012, Washington. Etats-Unis.

Cornette.T, Vincent.F, Antonini.MT, Leobon.S, Venat.L, Tubiana-Mathieu.N. Effet de l'activité physique adaptée, sur la fonction aérobie et la fatigue, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante. Congrès national des réseaux de cancérologie. Novembre 2011. Rouen. France.

ABBREVIATIONS

AP : Activité Physique

APA : Activité Physique Adaptée

CT : Chimiothérapie

RT : Radiothérapie

HT : Hormonothérapie

EE : Epreuve d'Effort

TM6 : Test de Marche de 6 min

EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires

DMO : Densité Minérale Osseuse

CMO : Contenu Minéral Osseux

EORTC : European Organization of Research and Treatment of Cancer

FACT : Functional Assessment of Cancer Therapy

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

MFI : Multidimensional Fatigue Inventory

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QdV : Qualité de Vie

SF-36 : Short Form 36

INCA : Institut National du Cancer

IARC : Institut Agency for Research on Cancer

NCI : National Cancer Institut

AICR : American Institut for Cancer Research

WCRF : World Cancer Research Fund

$\dot{V} O_{2max}$: Débit maximal d'oxygène

$\dot{V} O_{2pic}$: Débit du pic d'oxygène

$\dot{V} O_2$ seuil : Débit d'oxygène au seuil

P max : Puissance maximale

P seuil : Puissance au seuil

VE : Débit Ventilatoire

FC max : Fréquence cardiaque maximale

FC seuil : Fréquence cardiaque seuil

FC repos : Fréquence cardiaque de repos

Bpm : battement par minute

CVF : Capacité Vitale Forcée

CVL : Capacité Vitale Lente

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

VR : Volume Résiduel

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une seconde

VEMS/CVL : Rapport de Tiffeneau

RVA : Résistance des voies aériennes

W : Watt

ITT : Intention de Traiter

MET : Metabolic Equivalent Task

INTRODUCTION

Le cancer est un problème majeur de santé publique. Il est depuis 2004 la première cause de mortalité en France. En 2011, 365 000 nouveaux cas de cancer sont recensés et 53 000 cas pour le cancer du sein. Le nombre de décès par cancer du sein diminue depuis 1989. Une meilleure prise en charge ainsi que l'amélioration des traitements conduisent à de plus en plus de personnes guéries ou ayant de plus longues rémissions. Un des enjeux est désormais de réduire les effets secondaires des thérapeutiques (chimiothérapie-radiothérapie), tels que la fatigue, les nausées, les vomissements, l'anxiété ou la dépression. De plus, ces symptômes sont aggravés par les troubles nutritionnels et le déconditionnement physique. La fatigue est le symptôme le plus fréquent dans le cancer et entraîne une altération de la qualité de vie (QdV) tant sur ses dimensions physiques que psychologiques, sociales et émotionnelles. La toxicité des traitements, la sédentarité et la réduction de l'activité physique (AP) entraînent un déconditionnement musculaire qui va aggraver les symptômes physiques de fatigue. Ce déconditionnement a pour répercussion une diminution du débit maximal d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$) ou du pic du volume d'oxygène ($\dot{V}O_{2pic}$) se traduisant par une réduction de la tolérance à l'effort. Cette limitation physique entraîne le malade dans un cercle vicieux de déconditionnement physique. L'un des moyens de lutte contre ces effets délétères est l'AP. L'AP a été identifiée comme un élément central de la réadaptation dans le cancer, pour lutter contre le phénomène de fatigue, et permettre une amélioration de la QdV ainsi que de l'aptitude physique du malade. De nombreuses recherches ont été effectuées sur les effets de l'exercice dans le cancer du sein, pendant traitement ou après traitement, cependant la littérature fait état d'un manque d'objectivité dans les mesures de la quantité des AP réalisées et de l'aptitude aérobie.

Dans ce contexte, nous avons mis en place une étude portant sur les effets de l'activité physique adaptée (APA) sur la fonction aérobie et la fatigue chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante et néoadjuvante. La singularité de notre étude a reposé sur le fait que l'entraînement a été réalisé de manière individualisée au premier seuil respiratoire déterminé par une épreuve d'effort (EE). De plus, ce réentraînement s'est effectué à domicile.

Notre travail comprend 4 parties. La première partie comportera la présentation de la pathologie cancéreuse et de l'impact des APA dans cette pathologie. La seconde partie présentera la population et la méthodologie de l'étude. La troisième partie exposera les résultats de notre étude. La quatrième partie discutera les résultats de notre étude avec les perspectives de celle-ci.

1. ETAT DES CONNAISSANCES

1.1. Le Cancer

1.1.1. Histoire du cancer

Le mot cancer est un mot latin signifiant crabe. Il vient du mot grec carcinos. La traduction du mot grec carcinos en cancer (mot latin) fut l'œuvre de Celsus (28 av. J.-C. - 50 ap. J.-C). Cependant le cancer est bien antérieur à cette époque comme nous allons le voir. C'est un archéologue allemand, Ebers, qui fut le premier à découvrir un document faisant référence au cancer, et ce document était un Papyrus. Il a fait l'acquisition de ce papyrus au cours de l'hiver 1873-74.

Les Egyptiens étaient déjà capables de distinguer une tumeur bénigne d'une tumeur maligne. La première définition de ce mal a été donnée par Hippocrate, qui le définit comme une tumeur dure, non inflammatoire, avec tendance à la récurrence et à la généralisation, engageant un mauvais pronostic.

Hippocrate établit une théorie comme quoi le corps humain était composé de quatre humeurs: le sang, le flegme, la bile noire et la bile jaune. Galien, reprenant les travaux d'Hippocrate (129 ou 131-201 ap J-C) attribuait l'étiologie du cancer à un excès de bile noire dans le sang qui était responsable du cancer.

C'est grâce à celui-ci que se construit l'idée qui perdura pendant les quinze siècles suivants : le cancer est une maladie générale dont les manifestations sont locales. A cette époque, pour supprimer ce mal, des médications, un régime alimentaire, ou bien encore des saignées semblaient plus appropriés qu'une intervention chirurgicale.

A partir XVII^e siècle, grâce à l'emploi progressif du microscope se développent la théorie cellulaire et de mutation cellulaire. Le cancer est une maladie locale, seule la chirurgie peut y apporter une thérapie efficace. Les rayons X sont découverts en 1895 et la radioactivité en 1898.

Divers traitements tels la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, peuvent être utilisés d'un point de vue thérapeutique pour combattre et éradiquer le cancer. Cette histoire du cancer a été tirée du livre de M-J Himbault-Huart. (1)

1.1.2. Qu'est-ce qu'un cancer ?

Sur un plan biologique, le cancer est secondaire à la survenue d'un dysfonctionnement génétique de certaines cellules de l'organisme. Celles-ci se multiplient de manière anarchique, d'abord localement, puis dans le tissu avoisinant, puis à distance où elles vont former des métastases. Sur un plan médical, le mot « cancer » signifie un ensemble de maladies très différentes les unes des autres. On ne devrait pas parler du cancer, mais des cancers.

L'organisme humain est composé d'environ 100 000 milliards de cellules, il fonctionne grâce à un équilibre constant entre la production de nouvelles cellules et la mort programmée d'autres cellules. Deux mécanismes régissent la vie des cellules : le cycle cellulaire qui conduit à la fabrication de cellules par leur division et l'apoptose : processus de mort cellulaire programmée, qui conduit à la destruction des cellules vieilles ou abîmées.

Un cancer se développe à partir de l'altération d'une cellule normale due à un certain nombre d'anomalies, de mutations, que les processus habituels ne pourront pas réparer. La cellule devient anormale et, si elle n'est pas détruite, se multiplie pour former une tumeur. Pour vérifier le bon fonctionnement du cycle cellulaire, des points de contrôle sont programmés entre chaque phase. Certaines anomalies surviennent à ces points de contrôle et elles seront soit corrigées, soit elles entraîneront la destruction de la cellule (apoptose). La non réparation de ces erreurs entraînera leurs accumulations. C'est cette accumulation, au fur et à mesure des divisions, qui est à l'origine du cancer. Pour que le phénomène de cancérisation apparaisse il faut environ une dizaine de mutations (2).

Les anomalies qui se produisent sont des mutations génétiques, dues à des erreurs lors de la réplication de l'ADN, lorsque la cellule se divise (2). De manière générale, ces mutations surviennent sur l'ADN d'une cellule somatique d'un tissu particulier, par exemple, sur l'ADN d'une cellule du colon.

Les cellules dites somatiques représentent les cellules de l'organisme non impliquées dans les phénomènes de reproduction et de fécondation, en d'autres termes, toutes les cellules de l'organisme sauf les ovules et les spermatozoïdes. La mutation ne sera donc pas transmise à la descendance. On parle de forme sporadique lorsque ce sont ces mutations dites somatiques

qui sont impliquées dans un cancer. On met en opposition ces formes sporadiques de cancer avec les formes héréditaires, plus rares.

- **Le développement d'un cancer**

Plusieurs phases ont été identifiées dans le développement d'un cancer : l'initiation, la promotion et la progression.

A l'origine, il se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule et il en résulte une transformation de cette cellule. Puis, cette cellule se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques.

Enfin, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse. Elle se multiplie de manière anarchique, et perd en partie sa différenciation, c'est-à-dire son identité vis-à-vis du tissu auquel elle appartenait.

L'évolution est d'abord locale, puis peut s'étendre via le sang et la lymphe vers d'autres endroits de l'organisme où se formeront les métastases.

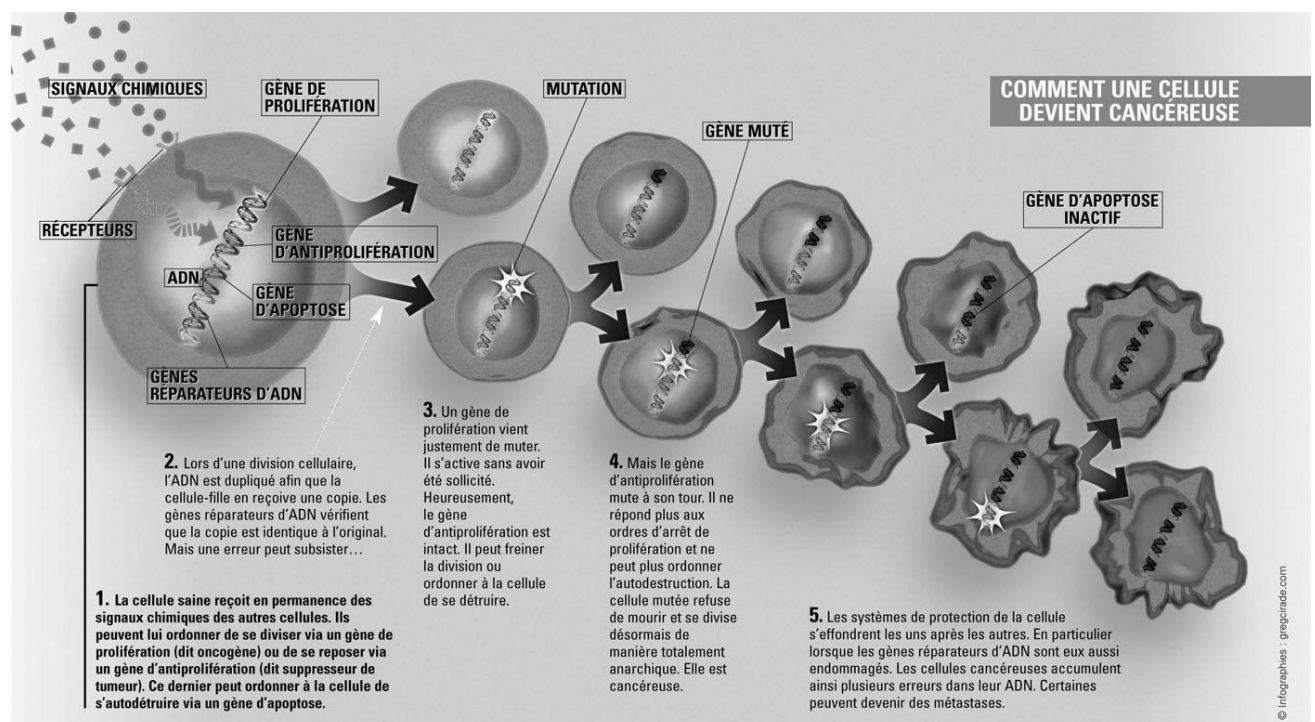


Figure 1 : Développement d'une cellule cancéreuse (Site CNRS)

- **Caractéristiques de la cellule cancéreuse**

La transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut prendre des dizaines d'années. A la fin de cette transformation, la cellule cancéreuse est indépendante envers les signaux qui régulent sa croissance et sa division, mais elle a aussi acquis la capacité à échapper au processus de mort cellulaire programmée.

- **De la cellule cancéreuse à la tumeur**

Les cellules cancéreuses induisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irrigueront la tumeur et l'alimenteront en oxygène et en nutriments. Ce phénomène s'appelle l'angiogenèse. Sans irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait pas grossir au-delà de 99 millimètres. De plus, les cellules cancéreuses ont la capacité d'infiltrer les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour former des métastases via ces nouveaux vaisseaux.

Une tumeur est toujours formée par une accumulation de cellules cancéreuses et de cellules normales, qui coopèrent entre elles.

Les recherches actuelles tendent vers une meilleure compréhension de ces interactions dans le but de développer de nouveaux traitements bloquant ces mécanismes. C'est précisément le cas avec le développement de médicaments anti-angiogéniques qui bloquent la formation des vaisseaux sanguins autour des tumeurs qui, privées de nutriment, meurent.

Toutes les cellules cancéreuses ne donnent cependant pas des cancers menaçant l'organisme. Le système immunitaire du corps intervient grâce en particulier aux « cellules tueuses », qui sont capables de détecter les cellules anormales et de les éliminer. C'est seulement si ces défenses immunitaires sont débordées que le cancer se développe.

1.1.3. Facteurs de risque

Un facteur de risque est une caractéristique liée à une personne, à son environnement, sa culture ou son mode de vie et qui entraîne pour elle une probabilité plus élevée de développer une maladie. Le cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique. C'est l'addition d'un ensemble de facteurs, susceptibles d'interagir entre eux, qui faciliteront le développement du cancer. Des facteurs internes et externes ont été identifiés (2) :

❖ Les facteurs externes

Les facteurs externes sont environnementaux (rayonnements, virus, produits industriels..) ou liés au mode de vie (alcool, tabac, alimentation...).

Au niveau de l'indice de masse corporelle (IMC), selon le rapport du WRCF et de l'AICR (3), une élévation de l'IMC de 5kg/m² augmenterait le risque du cancer du sein de 8%, de 14% pour le cancer du pancréas, de 15% pour le cancer colorectal, de 52% pour le cancer de l'endomètre, de 31% pour le cancer du rein et de 55% pour le cancer de l'œsophage.

Les régulations hormonales jouent un rôle important dans le développement du cancer du sein. Elles seront développées plus en détail dans un prochain chapitre.

Des agents infectieux peuvent aussi être à l'origine de certains cancers comme celui du col de l'utérus relié au papillomavirus humain, celui de l'estomac relié à la bactérie *Helicobacter pylori*, ou bien encore celui du foie relié au virus de l'hépatite B.

❖ Les facteurs internes

L'âge et l'hérédité sont deux grands facteurs internes :

L'âge joue un grand rôle. Tout au long de notre vie, le corps accumule des agressions externes, et les mécanismes de réparation de l'ADN s'amointrissent avec l'âge. Les cancers peuvent apparaître à tout âge, cependant, ils sont plus fréquents à partir de 60 ans.

L'hérédité a un rôle dans certain cancer. Des personnes peuvent être porteuses de mutations dans un ou plusieurs de leurs gènes, les mutations héritées des parents seront présentes dans toutes les cellules. Chez ces personnes atteintes de mutation génétiques, le processus de cancérisation se développera plus rapidement.

Les facteurs internes tels que l'âge, l'hérédité, les mutations génétiques ont un rôle important dans le développement d'un cancer du sein, nous y reviendrons plus en détail.

1.1.4. Epidémiologie mondiale

- **Données générales**

Environ 12,7 millions de nouveaux cas de cancer et 7,6 millions de décès par cancer ont eu lieu en 2008 au niveau mondial (3^{ème} cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses et parasitaires). 56% de nouveaux de cas de cancer et 63% des décès par cancer surviennent dans les régions les moins développées du monde.

Comme nous pouvons le voir sur la figure 2 les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont les cancers du poumon (1,61 million), du sein (1,38 million) et du colon-rectum (1,23 million). Les causes de décès (figure 3) par cancer les plus fréquentes sont les cancers du poumon (1,38 million), de l'estomac (738 000 décès) et du foie (696 999 décès). (Données Globocan 2008 (4))

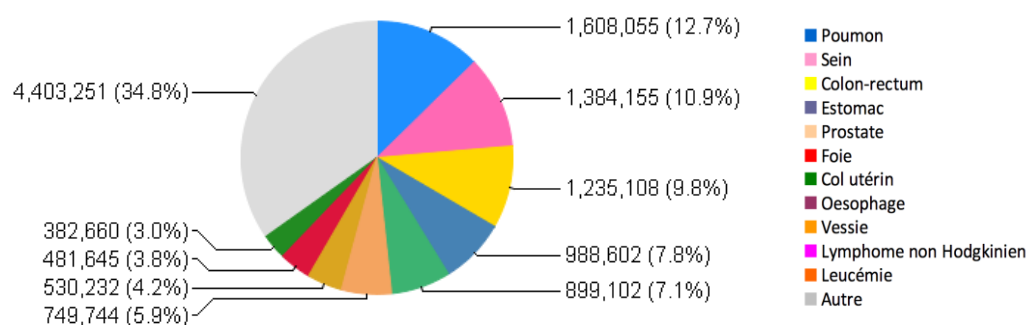


Figure 2 : Incidence par cancer dans le monde en 2008 (Globocan)

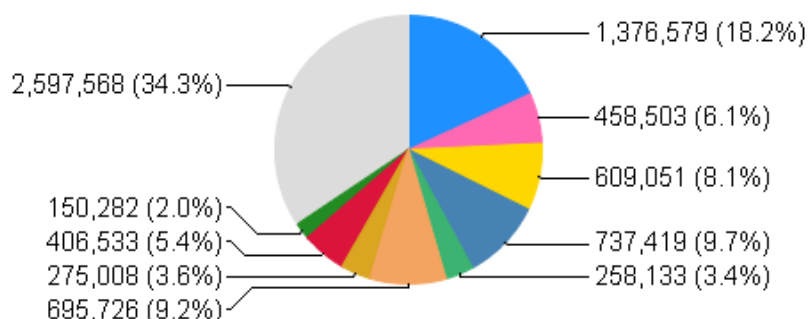


Figure 3 : Mortalité par cancer dans le monde en 2008 (Globocan)

- **Projection de l'incidence et de la mortalité pour tout type de cancer pour 2030**

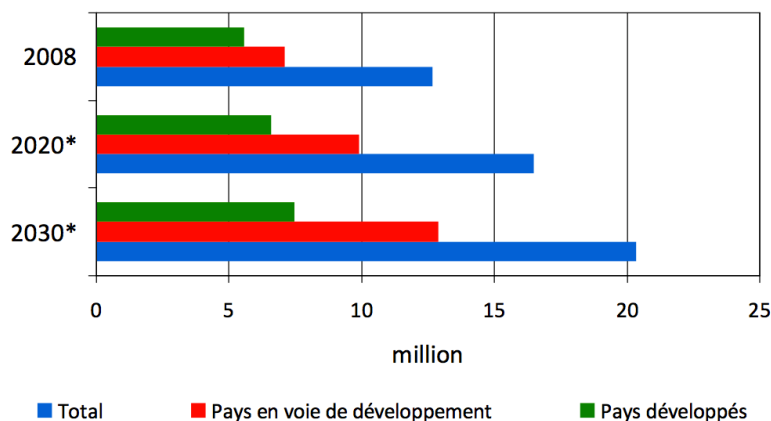


Figure 4 : Nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde et projection pour 2030 (Globocan)

Le nombre de nouveaux cancers dans le monde progresse plus nettement dans les pays en voie de développement.

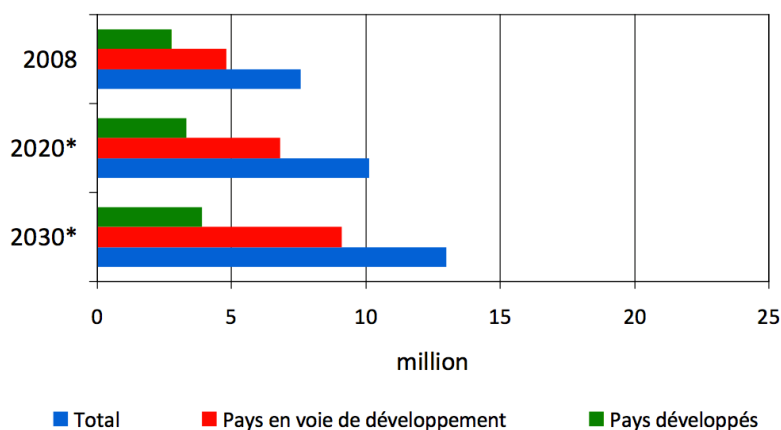


Figure 5 : Nombre de décès par cancer dans le monde et projection pour 2030 (Globocan)

Le nombre de décès par cancer n'évolue que très peu dans les pays développés, alors qu'au contraire il est presque doublé pour les projections de 2030 pour les pays en voie de développement.

- **Incidence et mortalité mondiale par cancer chez la femme en 2008**

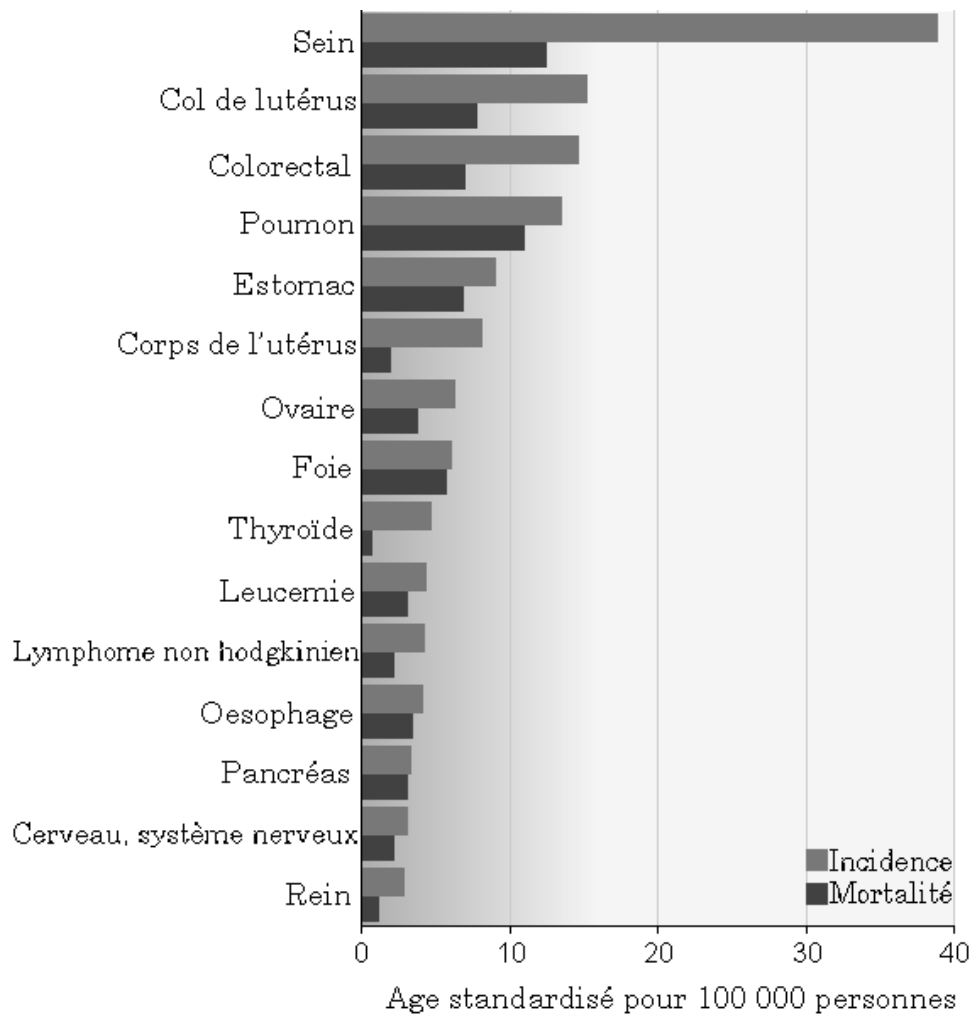


Figure 6 : Incidence et mortalité par type de cancer chez la femme dans le monde en 2008 (Globocan)

Le cancer du sein chez la femme a la plus grande incidence et mortalité dans le monde, suivi du cancer du col de l'utérus et du cancer colorectal.

1.1.5. Épidémiologie en France

Le tableau 1 (2) nous permet de voir que tout cancer et homme et femme confondu, le cancer de la prostate apparaît comme le cancer ayant la plus grande incidence, suivi du cancer du sein. L'incidence est de 365 000 cas en 2011, avec une mortalité de 147 500 cas.

Tableau 1 : Nombre de cas et de décès et taux pour 100 000 personnes-années de cancers en 2011 (INCA)

Localisations	Incidence			Mortalité		
	Effectif*	Contribution à l'ensemble des cancers	Rang	Effectif	Contribution à l'ensemble des cancers	Rang
Prostate	71 000	19,4	1	8 700	5,9	4
Sein	53 000	14,6	2	11 500	7,8	3
Côlon-rectum	40 500	11,1	3	17 500	11,9	2
Poumon	39 500	10,8	4	29 100	19,7	1
Lèvre, cavité orale, pharynx	10 700	2,9	8	3 270	2,2	11
Lymphome malin non hodgkinien	11 700	3,2	5	3 670	2,5	8
Vessie	10 980	3,0	7	4 670	3,2	5
Rein	11 080	3,0	6	3 840	2,6	7
Pancréas	9 040	2,5	10	nd	-	-
Thyroïde	6 600	1,8	13	370	0,3	20
Mélanome de la peau	9 780	2,7	9	1 620	1,1	16
Foie	8 230	2,3	11	nd	-	-
Corps de l'utérus	6 800	1,9	12	2 080	1,4	15
Estomac	6 440	1,8	14	4 430	3,0	6
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	5 930	1,6	15	3 050	2,1	14
Système nerveux central	4 770	1,3	16	3 390	2,3	10
Ovaire	4 620	1,3	17	3 150	2,1	13
Œsophage	4 280	1,2	18	3 440	2,3	9
Leucémie aiguë	3 780	1,0	20	3 220	2,2	12
Leucémie lymphoïde chronique	3 790	1,0	19	1 060	0,7	17
Larynx	3 230	0,9	21	960	0,7	19
Col de l'utérus	2 810	0,8	22	1 000	0,7	18
Testicule	2 320	0,6	23	90	0,1	22
Maladie de Hodgkin	1 840	0,5	24	290	0,2	21
Tous cancers	365 500	100,0	-	147 500	100,0	-

1.2. Cancer du sein et traitement

1.2.1. Epidémiologie

1.2.1.1. Epidémiologie mondiale

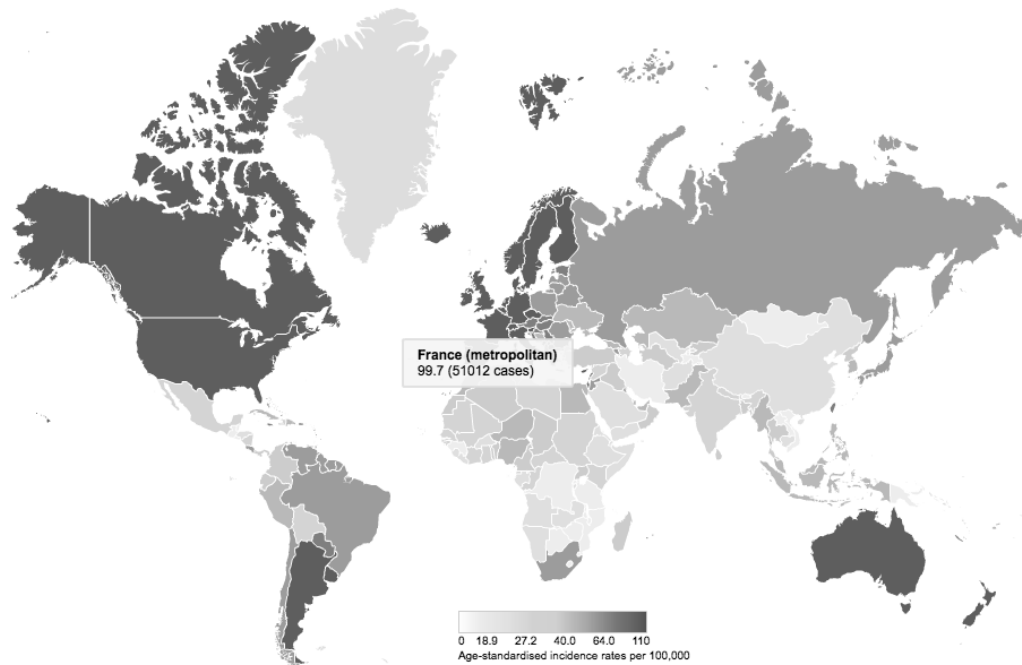


Figure 7 : Incidence du cancer du sein dans le monde en 2008 (Globocan)

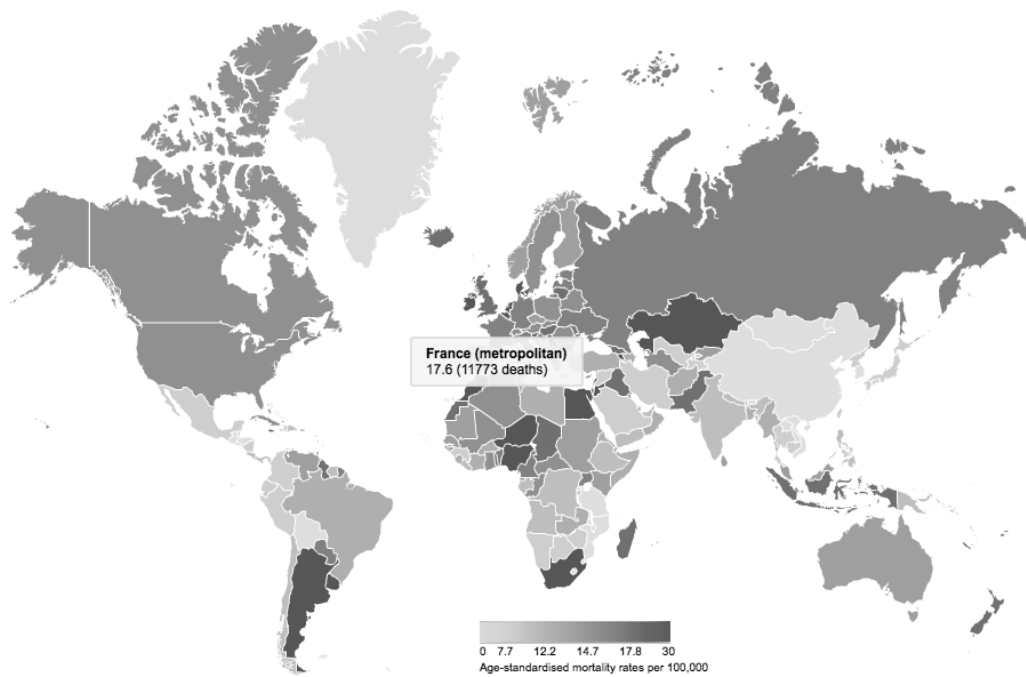


Figure 8 : Mortalité dans le cancer du sein dans le monde en 2008 (Globocan)

Mappemonde issue de site Globocan (4)

1.2.1.2. Epidémiologie en France

En France, et chez la femme, le cancer du sein a l'incidence la plus élevée, suivi du cancer colorectal, du cancer du poumon, du cancer du corps de l'utérus, et du lymphome malin non hodgkinien. La mortalité est la plus importante dans le cancer du sein, suivi du cancer colorectal et du cancer du poumon. Cependant, le cancer du poumon prend une place de plus en plus importante due au nombre croissant de femmes fumeuses.

Tableau 2 : Incidence et mortalité estimées des cancers en France métropolitaine chez la femme en 2011 – 5 principales localisations (INCA)

Localisations	Incidence			Mortalité		
	Effectif(*)	Contribution à l'ensemble des cancers (%)	Rang	Effectif	Contribution à l'ensemble des cancers (%)	Rang
Sein	53 000	33,4	1	11 500	18,3	1
Côlon-rectum	19 000	12,0	2	8 300	13,2	2
Poumon	12 000	7,6	3	8 100	12,9	3
Corps de l'utérus	6 800	4,3	4	2 080	3,3	5
Lymphome malin non hodgkinien	5 300	3,3	5	1 680	2,7	6
Tous cancers	158 500	100,0	-	63 000	100,0	-

Source : Francim/Hospices civils de Lyon/INCa/Inserm/InVS 2011
 Traitement : INCa 2011

- **Epidémiologie du cancer du sein**

L'incidence du cancer du sein ne cesse d'augmenter depuis les années 1980 (figure 9), les projections à partir de 2005 nous indiquent une stagnation du taux d'incidence dans ce cancer.

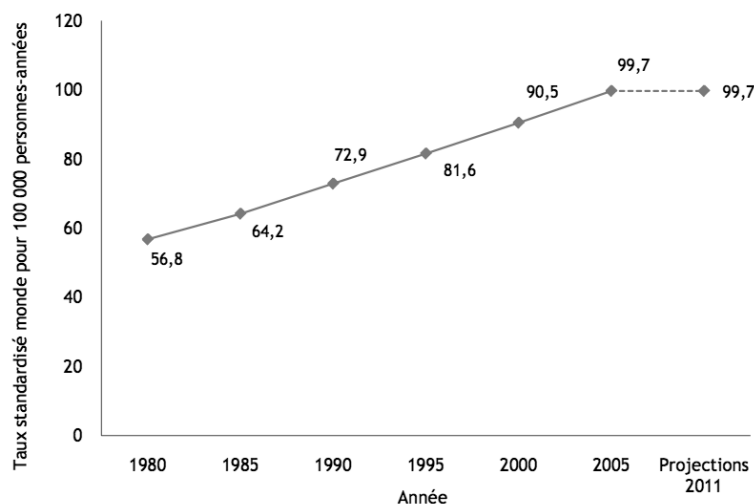


Figure 9 : Evolution de l'incidence du cancer du sein en France depuis 1980 et projection pour 2011 (INCA)

Le dépistage du cancer du sein permettant un diagnostic plus précoce, ainsi que de la mise en place de nouveaux traitements expliquent une mortalité améliorée depuis 1984 (figure 10)

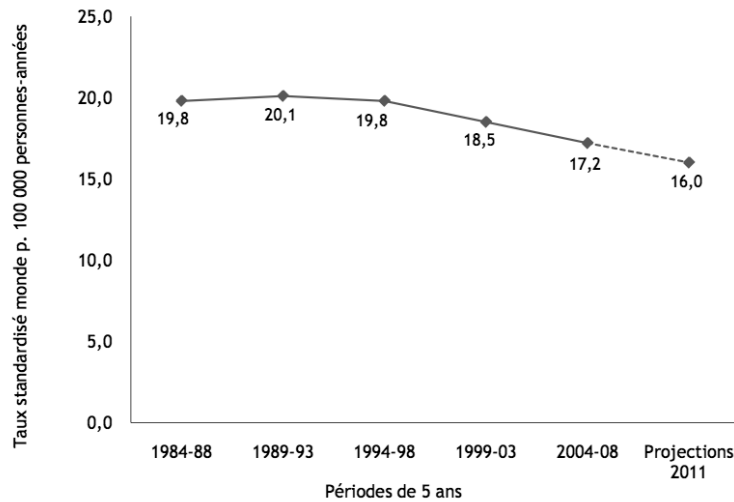


Figure 10 : Mortalité du cancer du sein depuis 1984 et projection pour 2011 (INCA)

Les femmes atteintes d'un cancer du sein ont une probabilité élevée de guérir de leur cancer. Les taux de survie relative à 1, 3 et à 5 ans sont respectivement de 97 %, 90 % et 85 %. La survie à 5 ans reste élevée mais diminue avec l'âge, passant de 83 % chez les 15-45 ans à 78% chez les 75 ans et plus.

1.2.1.3. Epidémiologie en Limousin

Dans le limousin, l'incidence du cancer du sein (figure 11) se situe entre 94,7 et 98,4 cas pour 100 000 personnes. Il se situe en dessous de la moyenne française qui est de 101,5.

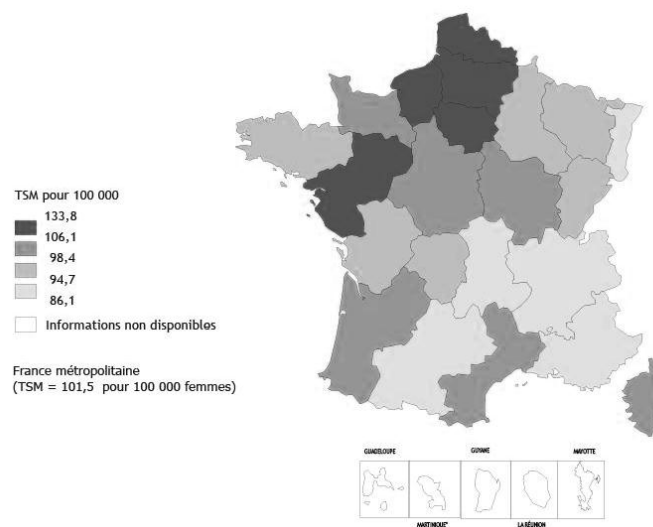


Figure 11 : Incidence (taux standardisé monde) du cancer du sein en France en 2005 (INCA)

La mortalité pour 100 000 femmes se situe pour le département du Limousin entre 16,9 et 18 décès (figure 12). Ce chiffre correspond à la moyenne constatée pour la France.

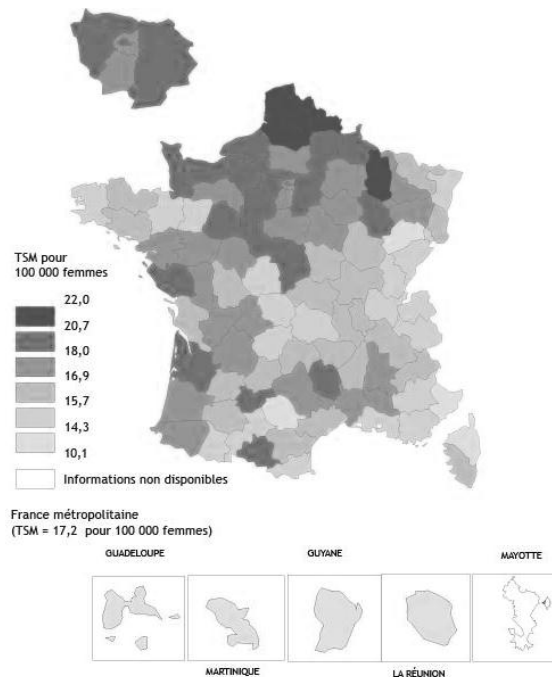


Figure 12 : Mortalité (taux standardisé monde) du cancer du sein en France en 2005 (INCA)

1.2.2. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Plusieurs facteurs de risque du cancer du sein sont décrits, cependant il existe des incertitudes quant à leur impact, et leur importance dans le développement du cancer. Une personne n'ayant pas de facteur de risque peut développer ce cancer, paradoxalement une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Ces facteurs ne sont pas nécessaires ni suffisants pour expliquer la survenue d'un cancer.

D'après l'INCA (2) on distingue les facteurs de risque externes, liés à l'environnement et aux modes et conditions de vie et les facteurs de risque internes, c'est-à-dire constitutifs des individus (âge, sexe, imprégnation hormonale, histoire familiale, mutation génétique, etc.).

Outre le sexe (plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes), les quatre principaux facteurs de risque de cancer du sein sont l'âge, les antécédents personnels de cancer du sein, les antécédents familiaux de cancer du sein et les prédispositions génétiques au cancer du sein.

Le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge. Environ 10 % des cas de cancer du sein se développent chez les femmes de moins de 35 ans et près de 20% avant 50 ans. Le cancer du sein est diagnostiqué le plus souvent autour de 60 ans. (50% entre 50 et 69 ans et environ 28% après 69 ans). C'est pourquoi toutes les femmes âgées entre 50 et 74 ans sont invitées, dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein, à bénéficier, tous les deux ans, d'une mammographie et d'un examen clinique.

Concernant les antécédents personnels de cancer du sein, en plus du risque de récurrence du cancer au niveau du sein traité, une femme qui a eu un cancer du sein a un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer un nouveau cancer du sein qu'une femme du même âge. Ce risque justifie un suivi régulier et prolongé. Les femmes jeunes (avant 30 ans) qui ont eu des radiographies répétées du thorax ou un traitement par irradiation (radiothérapie) sur le thorax pour traiter un autre cancer (comme le lymphome hodgkinien par exemple) ont un risque plus élevé de cancer du sein.

D'un point de vue des antécédents familiaux de cancer du sein, 20 à 30 % des cancers du sein sans identification de gènes de prédisposition se manifestent chez des femmes faisant état de ces antécédents. On ne connaît pas encore parfaitement la cause de ces prédispositions familiales : la génétique, le style de vie propre à la famille, ou bien le hasard.

Les prédispositions génétiques sont responsables de 5 à 10 % des cancers du sein. Aujourd'hui il est possible d'identifier un certain nombre de mutations génétiques favorisant la survenue de cancers du sein. Environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du gène BRCA1 (BREast Cancer 1 : gène 1 du cancer du sein) ou BRCA2 (BREast Cancer 2 : gène 2 du cancer du sein). Ces 2 gènes interviennent dans la réparation des lésions que l'ADN subit. Etre porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes augmente le risque de développer un cancer du sein jeune, avant la ménopause, le risque varie entre 40% et 80% au cours de la vie de la personne atteinte d'une de ces mutations. Avant 70 ans, la mutation de ces gènes augmenterait le cancer du sein de 40-85% et de 10-63% pour le cancer de l'ovaire contre respectivement 10% et 1% dans la population générale. Il existe d'autres mutations de gènes telles que : le gène TP53, la mutation de ce gène est retrouvée dans le cas du syndrome de Li Fraumeni (qui par ailleurs augmente le risque de cancer du sang, du cerveau et le risque de sarcome) ; le gène CHEK2 ; le gène ATM retrouvé chez les personnes atteintes d'ataxie-

télangiectasies ; le gène PTEN, la mutation est présente chez les personnes atteintes du syndrome de Cowden ; le gène STK11 (aussi appelé PJS ou LKB1), la mutation de ce gène est retrouvée chez les personnes atteintes du syndrome de Peutz-Jeghers.

D'autres facteurs ont également été identifiés comme l'exposition de l'organisme aux hormones oestrogéniques, la consommation de tabac, d'alcool et le surpoids (5).

L'exposition aux hormones oestrogéniques est multifactorielle. Elle peut être due à l'exposition précoce et prolongée aux hormones comme par exemple l'âge de survenue des premières règles avant 12 ans qui augmenterait le risque de cancer du sein. Les femmes ayant leur ménopause après 50 ans présentent un plus grand risque de cancer du sein, ce risque augmente de 3% pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause. Il existe aussi des facteurs hormonaux exogènes, le risque de cancer du sein est augmenté de 25% pour les femmes utilisant de manière courante des contraceptifs oraux. A l'arrêt de ce traitement, le risque de cancer du sein chute, et 10 ans après l'arrêt de son utilisation, il n'y a plus d'augmentation significative de risque. Il n'y a pas de lien entre le risque de cancer du sein et le type d'oestrogène utilisé dans les contraceptifs. Si les contraceptifs oraux sont utilisés à un âge plus avancé dans la vie de la femme, cela entraînera une augmentation du risque de cancer du sein (5).

Les traitements hormonaux substitutifs (THS) peuvent jouer un rôle dans l'imprégnation hormonale. Ce traitement est prescrit pour pallier les symptômes dus à la ménopause (bouffées de chaleur, ostéoporose, sécheresse vaginale...). Les femmes sous THS ont un risque comparativement plus élevé de cancer du sein vis-à-vis de femmes n'en ayant jamais utilisé, et ce risque augmente avec la durée d'utilisation. Pour celles ayant suivi un traitement par THS pendant 5 ans ou plus, le risque de cancer du sein augmente de 26% à 35%. Ce risque diminue lors de l'arrêt du traitement. Le risque sera deux fois plus élevé chez les femmes ayant comme traitement un oestroprogestatif, alors qu'il est augmenté de 30% chez celles utilisant un traitement oestrogénique seul (5).

La grossesse est en partie un facteur protecteur, une diminution de risque de 25% est observée pour les femmes qui ont mené une grossesse à terme avant 30 ans, comparé aux

femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité augmente proportionnellement avec le nombre d'accouchements (5).

Les femmes allaitant pendant une durée totale minimale de 25 mois présentent une diminution du risque de cancer du sein de 33% par rapport à celles n'ayant jamais allaité et cette différence est d'autant plus marquée que la femme est jeune. La lactation induit des changements hormonaux endogènes, et plus particulièrement une diminution d'œstrogènes et une élévation de la production de prolactine, diminuant l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme (5).

La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. Des femmes exposées au tabagisme passif ont un risque de cancer du sein inférieur à celles qui sont exposées au tabagisme actif mais tout de même supérieur à celui de femmes n'ayant jamais été exposées au tabac (6).

La consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. Cette consommation augmenterait les taux d'œstrogène. Ce taux a un impact important dans le développement des cellules du cancer du sein. L'augmentation du risque, par verre d'alcool consommé par jour, est estimée à 10% pour les cancers du sein. De plus, les femmes atteintes d'un cancer du sein, et consommant au minimum un verre d'alcool par jour, diminuent leur durée de survie de 15% à 40% comparativement à celles ne buvant pas (5).

Le surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9) et l'obésité (IMC de 30 ou plus) augmentent le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée. Une prise de poids de 25 kg ou plus à partir de 18 ans augmente le risque de cancer du sein de 45% par rapport aux femmes qui maintiennent un poids stable (5). Une prise de poids de 10 kg ou plus après la ménopause augmente de 18% le risque du cancer du sein par rapport aux patientes qui maintiennent leurs poids (7). Dans le cadre de la récidive contralatérale dans le cancer du sein, les femmes avec un IMC supérieur à 25 kg/m² ont une augmentation de risque de second cancer du sein à long terme (8).

Le tableau 3 reporte les principaux facteurs étiologiques et risque de cancer du sein en fonction des mécanismes biologiques mis en cause, avec les différents niveaux de preuve. Ce tableau est issu de la publication de Nkondjock et al (5).

Tableau 3: Principaux facteurs étiologiques et risque de cancer du sein : niveau de preuve

Preuve	Augmentation du risque	Diminution du risque	Principaux mécanismes biologiques en cause
Convaincante	<ul style="list-style-type: none"> Âge avancé Âge précoce des premières règles (< 12 ans) Grande taille à l'âge adulte Alcool (au moins une boisson alcoolique/jour) Mutations génétiques (<i>BRCA1/2</i>) Radiations ionisantes (avant 40 ans) Densité mammographique (>50%) 		<ul style="list-style-type: none"> Exposition précoce et prolongée au milieu hormonal Nutrition durant l'enfance et l'adolescence Réduction de masse de la glande mammaire Augmentation des hormones sériques Augmentation de la production d'IGF Augmentation de l'instabilité génomique Dommages de l'ADN et ses constituants Augmentation d'IGF avant la ménopause Augmentation de la prolactine après la ménopause
Probable/ possible	<ul style="list-style-type: none"> Ménopause tardive (après 55 ans) Contraceptifs oraux Traitement hormonal substitutif Histoire familiale de cancer du sein 	<ul style="list-style-type: none"> Multiparité Allaitement (pendant au moins 25 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> Production prolongée des hormones ovariennes Augmentation de l'exposition aux œstrogènes Suppression de la production d'œstradiol et de progestérone Report des effets de la ménopause Accélération, différenciation des tissus mammaires Prolifération rapide de l'épithélium Réduction de la production d'œstrogènes Excrétion d'agents carcinogènes Report du rétablissement de l'ovulation Même environnement et style de vie, fonds génétique commun
Probable/ possible	<ul style="list-style-type: none"> Maladies bénignes du sein Obésité (après la ménopause) Gain de poids (à partir de 18 ans) 	<ul style="list-style-type: none"> Activité physique régulière 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de l'hyperplasie des cellules épithéliales Diminution de la vitesse mitotique Augmentation de la concentration d'œstradiol libre sérique Réduction de la production d'œstrogènes Maintien de l'équilibre énergétique
Insuffisante	<ul style="list-style-type: none"> Cigarette 	<ul style="list-style-type: none"> Cigarette Restriction énergétique (durant l'enfance et l'adolescence) 	<ul style="list-style-type: none"> Production de substances carcinogènes Diminution des œstrogènes circulants Recul de la date d'apparition des premières règles Diminution des œstrogènes et de hormone de croissance IGF-I

1.2.3. Symptômes

Il n'existe pas de symptômes caractéristiques du cancer du sein, mais les principaux modes de la découverte sont : une modification de la forme ou de la dimension du sein ; la présence d'une « grosseur » dans un sein ou d'un ganglion dur au niveau de l'aisselle ; un écoulement par le mamelon, surtout s'il est hémorragique ; la modification de la pigmentation ou de la texture de la peau du sein ou de l'aréole ; la rétraction irréversible du mamelon

d'apparition récente. D'autres symptômes peuvent apparaître comme des douleurs osseuses, des nausées, une perte de poids, une faiblesse musculaire, des maux de tête, une vision double, présence d'une métastase...(9)

1.2.4. Diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein nécessite un bilan local régional et général (10).

- **Bilan diagnostique**

Le bilan diagnostique commence par un examen des seins. Cet examen physique précise les caractéristiques de la tumeur : la taille et son augmentation, la mobilité, la localisation, l'aspect de la peau, la forme du mamelon et de l'aréole, et comprend aussi la palpation des ganglions axillaires et cervicaux.

Une mammographie est effectuée pour orienter le diagnostic et dépister des lésions non palpables. Des examens complémentaires comme une IRM ou une échographie pourront être prescrits. Une ponction peut être effectuée (aspiration de liquide ou de tissu de la grosseur à l'aide d'une seringue), le prélèvement permettra d'éliminer la possibilité d'un kyste et donc de pouvoir infirmer ou confirmer le diagnostic. La réalisation d'une biopsie consiste à retirer un échantillon de tumeur ou de zone suspecte et permet de confirmer le cancer et d'obtenir des informations sur son type.

- **Bilan d'extension**

Le bilan d'extension est réalisé en présence de cas de cancer infiltrant et de ganglions positifs. Ce bilan évalue l'extension du cancer afin d'établir les examens à réaliser qui peuvent être le scanner thoracique (recherche de métastases dans les poumons), l'échographie hépatique ou scanner (recherche de métastases dans le foie), la scintigraphie osseuse (recherche de métastases dans les os).

Des examens sanguins et un bilan biologique peuvent être faits pour affiner le bilan d'extension et déterminer avec précision toutes les caractéristiques du cancer.

1.2.5. Classification histologique du cancer du sein

- **Les carcinomes**

Les cancers du sein se développent au niveau des canaux galactophores (cancer canalaire) ou des lobules (cancer lobulaire) et se classent en deux grandes catégories : non infiltrants et infiltrants. Les carcinomes sont des proliférations malignes de nature épithéliale, dans le cancer du sein elles représentent 98% des cas. (Selon l’OMS).

- Les cancers du sein non infiltrants, ou *in situ*

Ils représentent 25% des cas. Les cellules cancéreuses n'infiltrant pas les tissus voisins. Le traitement se limite généralement à une intervention chirurgicale plus ou moins radiothérapie.

Le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) est le plus fréquent : huit cancers *in situ* sur dix sont des cancers canaux *in situ*. Il se développe dans le canal, n’infiltrant pas le tissu conjonctif. Le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) est plus rare. Il s’agit d’une prolifération de cellules de petite taille au niveau des canalicules intra-lobulaires sans envahissement du tissu conjonctif voisin.

- Les cancers du sein invasifs, ou infiltrants

Ils représentent 75% des cas. Les cellules cancéreuses ont envahi les tissus entourant la tumeur. Les cancers infiltrants peuvent ensuite se propager par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Les cellules cancéreuses s’accumulent alors dans les ganglions lymphatiques les plus proches (ganglions axillaires) ou vers d’autres régions du corps formant ainsi des métastases.

- Les carcinomes infiltrants sont généralement canaux (80%)

Il s’agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein. On peut distinguer des sous types : carcinome de type mixte, carcinome pléomorphe, carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques, carcinome avec aspect choriocarcinoma teu carcinome avec aspects mélanocytaires.

- le carcinome infiltrant lobulaire (5-15%).

Il se définit par un aspect morphologique constitué de cellules invasives, de cellules de petite taille, peu cohésives, avec peu de mitoses.

Il existe d'autres types de carcinomes mais qui sont plus rares : le carcinome tubuleux, cribiforme infiltrant, carcinome produisant de la mucine, neuroendocrine du sein, papillaire, micropapillaire, métaplasique, à cellules riches en lipide, sécrétant, oncocytaire, adénoïde kystique, à cellules acineuses, à cellules claires, sébacé, inflammatoire.

Les carcinomes de « bon pronostic » sont les carcinomes mucineux, tubuleux, adénoïdes kystiques et cribiformes infiltrants.

- **Maladie de Paget**

La maladie de Paget est une propagation épidermique de cellules carcinomateuses. Cette lésion est en général associée à un carcinome mammaire intracanaux ou canaux infiltrant sous-jacent.

- **Autres tumeurs**

- Tumeur phyllode : elle est rare (moins de 1% des cas), elle se forme à partir des cellules stromales périductales du sein. Elle peut être bénigne, mais maligne dans 10% des cas. Du fait du caractère récidivant de ce type de tumeur, et du risque d'évolution métastatique dans 4 à 17% des cas, l'exérèse chirurgicale est systématique.
- Sarcomes : ils sont identiques aux sarcomes des tissus mous en général. Le plus fréquent est l'angiosarcome.

1.2.6. Stades des cancers du sein

Les stades du cancer du sein sont définis grâce à une classification de la tumeur avec le système TNM qui est basé sur la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (node N) et l'absence ou la présence de métastases à distance (M). Cette classification ne s'applique qu'aux carcinomes.

Le stade 0 indique un cancer in situ, les stades I et II un cancer localisé au sein et les stades III et IV un cancer avancé avec adénopathies et un cancer métastatique (10).

1.2.7. Traitements

Les traitements du cancer ont pour but de guérir le patient, réduire le risque de récurrence, augmenter la durée de vie et améliorer la qualité de vie.

Il existe différents traitements dans le cancer du sein : la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Pour décider des traitements qui conviennent le plus au patient, les médecins tiennent compte d'une part de l'âge, de l'état général du patient, ainsi que des comorbidités et d'autre part de la tumeur, du stade, du type et des traitements à appliquer en fonction des recommandations. Les décisions de traitement sont prises lors de réunions de concertations pluri disciplinaires (RCP) regroupant des spécialistes de chaque discipline.

1.2.7.1. Chirurgie

La chirurgie peut être conservatrice (tumorectomie ou quadrantectomie) ou non conservatrice (mastectomie totale).

Le choix entre ces deux options va dépendre de la tumeur (réalisation d'une exérèse unicentrique, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables) et de la patiente (si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options).

Le cancer du sein inflammatoire constitue une contre-indication à une chirurgie d'emblée. En cas de mastectomie totale, le médecin indique à la patiente les modalités techniques de la reconstruction mammaire. Si une radiothérapie et/ou chimiothérapie postopératoires sont indiquées, la reconstruction immédiate n'est pas recommandée en l'état actuel des connaissances. En cas de berges de résection atteintes ou de marges insuffisantes, la patiente doit être prévenue de l'éventualité d'une nouvelle intervention.

En cas de mastectomie partielle, un ou plusieurs clips radio-opaques sont laissés en place lors de l'intervention et permettent de guider l'irradiation postopératoire.

En cas de carcinome infiltrant, la chirurgie mammaire s'accompagne d'un geste chirurgical axillaire homolatéral. Il peut s'agir de la « technique du ganglion sentinelle » qui

consiste à repérer le (ou les) premier(s) ganglion(s) recevant le drainage lymphatique axillaire du sein (« ganglion sentinelle ») et à en faire l'exérèse. Le curage axillaire n'est alors indiqué qu'en cas de ganglion sentinelle envahi. Il peut donc nécessiter une seconde intervention chirurgicale. Cette technique est indiquée pour les tumeurs infiltrantes de petite taille et en l'absence d'adénopathie axillaire palpable ou suspecte à l'échographie.

La deuxième technique est la réalisation d'une exérèse des ganglions axillaires (dissection axillaire comportant un minimum de 8 à 10 ganglions).

Si le ganglion sentinelle n'est pas envahi, cela ne nécessite pas d'ablation des autres ganglions, et permet donc de diminuer les effets secondaires du curage, tels les douleurs, raideur de l'épaule, et le lymphœdème. Ces recommandations sont issues de l'HAS (10).

Pour les femmes le souhaitant, une reconstruction mammaire est possible. La reconstruction mammaire est une option pour les femmes ayant eu une mastectomie totale. La reconstruction du sein peut être réalisée selon 2 méthodes : la reconstruction immédiate et secondaire.

1.2.7.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie utilise des substances chimiques cytotoxiques. La chimiothérapie est utilisée pour traiter des cancers depuis les années 1940. Elle s'est beaucoup développée à partir de 1970, grâce à la découverte de nouveaux médicaments. La chimiothérapie nécessite le plus souvent la pose d'une voie veineuse centrale, avec chambre implantable. La chambre implantable ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des traitements et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes. La chimiothérapie peut être effectuée en adjuvant, c'est-à-dire après chirurgie s'il existe des facteurs de risque de récurrence, ou bien en néoadjuvant, c'est-à-dire avant chirurgie, dans le but de réduire la taille de la tumeur (11).

La chimiothérapie adjuvante a montré son efficacité sur la survie sans récurrence et la survie globale chez des patientes traitées pour un cancer du sein (12). Le risque de récurrence dépend de l'âge et des caractéristiques de la tumeur. Le risque de récurrence à 10 ans peut être orienté grâce à des facteurs pronostics décisionnels (l'âge, l'envahissement ganglionnaire, la taille de la tumeur, le grade histologique, et le statut des récepteurs hormonaux dans les cellules de la tumeur) (13).

Avant chaque cure, le bilan standard comprend un examen clinique (température, poids, taille, surface corporelle, état général, examen de l'abord veineux, mesure de la

pression artérielle et examen cutané), une évaluation de la tolérance aux cures précédentes, un hémogramme.

Les protocoles de chimiothérapie utilisent généralement plusieurs médicaments à raison de 4 à 8 cycles. Les médicaments les plus utilisés sont les anthracyclines, les taxanes, le cyclophosphamide, le fluoro-uracile, et le méthotrexate. Le protocole le plus utilisé en France est généralement l'association de : 3FEC + 3 TXT (FEC : fluoro-uracile ; épirubicine ; cyclophosphamide - TXT ; taxanes (taxotère)).

1.2.7.3. Radiothérapie

Le traitement de radiothérapie est un traitement localisé. La radiothérapie utilise des rayonnements de haute énergie toxiques sur l'ADN cellulaire. Selon l'HAS, il y a 3 types d'irradiations (10) :

Irradiation mammaire (après tumorectomie) : après une mastectomie partielle, une irradiation de la glande mammaire est indiquée. La radiothérapie est précédée d'une étape de préparation : repérage clinique et par imagerie des volumes cibles et calcul dosimétrique.

Le schéma de référence de thérapeutique prévoit une dose de 50 Gy délivrée en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine pendant 5 semaines. En cas de facteurs de récurrence (tels qu'un âge inférieur à 60 ans, un grade histopronostique élevé, une atteinte des berges, la présence d'embolies vasculaires péri-tumorales), une dose additionnelle de 10 à 16 Gy (encore appelée « surimpression » ou « boost ») est délivrée en 1 à 2 semaines dans le lit tumoral.

Irradiation de la paroi thoracique (après mastectomie totale) : après une mastectomie totale, l'irradiation de la paroi thoracique n'est pas indiquée en cas de carcinome in situ. Pour les tumeurs infiltrantes, son indication est appréciée selon les facteurs de mauvais pronostic éventuellement associés (envahissement ganglionnaire, âge jeune, multifocalité, présence d'embolies vasculaires, taille histologique, grade histopronostique).

Irradiation ganglionnaire : il n'y a aucune indication d'irradiation ganglionnaire dans les carcinomes in situ. Pour les carcinomes infiltrants, une irradiation du sommet de l'aisselle incluant la région sus-claviculaire peut être discutée, en particulier en cas d'envahissement axillaire, ou selon le quadrant atteint, et les facteurs pronostiques associés.

Si une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvantes sont indiquées, la chimiothérapie est réalisée en premier. Dans ce cas, la radiothérapie doit être débutée au plus tard 6 à 8 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie.

1.2.7.4. Hormonothérapie

Une hormonothérapie est indiquée après la chimiothérapie et la radiothérapie s'il existe des récepteurs hormonaux dans la tumeur (récepteur à l'œstradiol et/ou récepteur à la progestérone). Elle permet de réduire le risque de cancer controlatéral et de diminuer le risque de développer des métastases à distance. Chez les femmes non ménopausées ou en préménopause, le traitement indiqué est le tamoxifène. Le tamoxifène est un inhibiteur des récepteurs aux œstrogènes. Le traitement dure 5 ans. Le risque de récurrence diminue de 29% et le nombre de décès de 24% chez les femmes dont la tranche d'âge est comprise entre 40-49 ans (14). Chez les femmes plus jeunes, non ménopausées, il peut être indiqué un analogue de la LH-RH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) dans le but de supprimer la synthèse ovarienne.

Chez la femme ménopausée, les médicaments sont des inhibiteurs de l'aromatase, dans le but de provoquer une inhibition de la synthèse des œstrogènes par blocage de l'enzyme aromatase, ces inhibiteurs peuvent être stéroïdiens ou non.

Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente. Un suivi d'ostéodensitométrie est conseillé, car les médicaments d'hormonothérapie peuvent induire une baisse de la densité minérale osseuse. (11)

1.2.8. Surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein

La surveillance et le suivi des patientes traitées pour un cancer du sein a plusieurs objectifs (15).

Un premier objectif sera de déceler les récurrences locales ou à distance ainsi que la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral. Le suivi permettra la recherche et la prise en charge des complications tardives liées aux traitements et les séquelles en organisant des soins de supports.

Un second objectif sera de faciliter la réinsertion socioprofessionnelle et d'évaluer la qualité de vie de la patiente en fonction des traitements reçus.

Cette surveillance est effectuée par un groupe pluridisciplinaire de médecin, chirurgien, oncologue, radiologue, gynécologue et médecin traitant. Lors de l'examen clinique, le médecin pratique une évaluation fonctionnelle, esthétique, et de la QdV. Le suivi est dans un premier temps tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant une durée de 5 ans, et ensuite annuellement sans limite de date. Une mammographie sera effectuée chaque année.

Les traitements anti-cancéreux sont agressifs et vont de manière générale avoir des effets indésirables sur les patientes, tant sur son organisme que sur sa qualité de vie. Nous allons décrire ces évènements dans la prochaine partie.

1.3. Effets des traitements sur l'organisme, la qualité de vie et la fatigue dans le cancer du sein

Lors des traitements, des effets indésirables peuvent apparaître, et donc agir sur la qualité de vie des patients. Les traitements de chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie et d'hormonothérapie peuvent engendrer des événements indésirables plus ou moins graves.

1.3.1. Effets délétères des traitements sur l'organisme

1.3.1.1. Effets secondaires liés à la chirurgie

Les complications sont issues du guide d'affection de longue durée de l'HAS (10).

Après une chirurgie mammaire, certains effets indésirables peuvent apparaître de manière précoce comme des troubles de la cicatrisation, des hématomes, des infections, des douleurs locales ou des lymphocèles mammaires. Après le curage ganglionnaire, des lymphocèles et des brides peuvent survenir plus tardivement.

Il peut apparaître des douleurs séquellaires au niveau de la paroi thoracique et des séquelles esthétiques. Après un curage ganglionnaire peuvent apparaître des troubles sensitifs, des douleurs, une limitation de la fonction du bras et de l'épaule, ainsi qu'un lymphœdème (apparition tardive plusieurs années après).

1.3.1.2. Effets secondaires liés à la chimiothérapie

Les complications peuvent être précoces dues à l'injection des produits, c'est-à-dire de 8 à 10 jours après une cure, ou bien très tardives, plusieurs mois voire années après la fin du traitement. Certaines toxicités se retrouvent après presque toutes les chimiothérapies mais d'autres sont plus spécifiques. Nous ne décrivons que celles relatives aux produits utilisés dans notre protocole de traitement.

Les complications précoces prennent en compte les toxicités digestives (diarrhée, constipation), les toxicités hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie), les stomatites (inflammation de la muqueuse buccale), l'alopecie (perte de cheveux), les toxicités

cardiaques (fibrillation atriale, extrasystoles, insuffisance cardiaque aiguë, ischémie myocardique), ainsi que des rashes cutanés (éruption cutanée) peuvent survenir. Le taxotère peut induire une toxicité unguéale (lésions des ongles, mains-pieds), mais aussi une toxicité neurologique (paresthésies avec troubles de la sensibilité, pouvant être irréversibles). La chimiothérapie induit une asthénie, qui sera plus ou moins importante selon les patients. L'asthénie sera développée plus en détail dans un chapitre suivant.

Les complications tardives comprennent la cardiotoxicité (anthracyclines, thérapies ciblées), la neurotoxicité (neuropathies périphériques), la toxicité cognitive (troubles de la mémoire, difficultés de concentration, fatigue, difficultés à trouver ses mots), la toxicité ovarienne (aménorrhée temporaire, ménopause précoce avec une symptomatologie plus intense et une ostéoporose accélérée) des troubles de la sexualité et des cancers secondaires.

1.3.1.3. Effets secondaires liés à la radiothérapie

Les complications précoces peuvent induire des érythèmes cutanés plus ou moins intenses (à partir de la 3^{ème} semaine, avec diminution généralement 1 mois après la radiothérapie) et des œdèmes du sein accompagnés ou non de douleurs. L'asthénie fait aussi partie des effets liés à la radiothérapie.

Plus à distance, les complications peuvent être une fibrose du sein, une télangiectasie (dilatation de petits vaisseaux sanguins situés près de la surface de la peau, des muqueuses ou du blanc de l'œil), des séquelles esthétiques, une réduction de l'amplitude du mouvement au niveau de l'épaule, une pneumopathie radique (le plus souvent asymptomatique) et une toxicité cardiaque (péricardite (latence environ 1 an), (toxicité myocardique (latence > 5ans)), maladies cardiovasculaires (à partir de 10 ans)). Parmi les complications tardives figure le risque de cancer local.

1.3.1.4. Effets secondaires liés à l'hormonothérapie

Les traitements d'hormonothérapie peuvent induire de manière précoce des troubles vasomoteurs (troubles circulatoires dus à un relâchement des vaisseaux (rougeur) ou à leur constriction (pâleur), en rapport avec des troubles fonctionnels du système nerveux végétatif) ainsi que des accidents thromboemboliques. Des arthralgies peuvent apparaître (douleurs articulaires).

Tardivement les arthralgies peuvent persister, surtout en cas de traitement par des inhibiteurs de l'aromatase. Une perte de la densité minérale osseuse peut perdurer durant les mois, années du traitement.

Le tamoxifène, qui est un inhibiteur d'œstrogène entraîne une perte de DMO pendant 1 à 2 ans chez les femmes en pré-ménopause. Cette perte de masse osseuse de l'ordre de 1-2% ne persiste pas après 5 ans de traitement. En post-ménopause, il augmente la DMO au niveau du rachis et du col du fémur mais pas au niveau des avant-bras et du corps total. L'incidence de fracture est de 12% avec de l'anastrozole (antiaromatase) et de 7,7% avec le tamoxifène. Après 24 mois le traitement par letrozole entraîne une diminution significative de la DMO sur le col du fémur et du rachis lombaire. L'exemestane entraîne une diminution de 2,17% au niveau du rachis et de 2,72% pour le col du fémur. Ces résultats sont issus des recommandations dans le cadre de la perte osseuse dans le cancer du sein (16)

Ces effets indésirables ont tout au long du traitement et en post traitement un impact sur la vie des patientes, que ce soit sur leur qualité de vie ou bien sur leur fatigue. Nous allons maintenant détailler ces effets secondaires ainsi que la manière de les évaluer en pratique clinique.

1.3.2. Effets délétères des traitements sur la qualité de vie et la fatigue

1.3.2.1. Définition de la qualité de vie et de la fatigue

- **La qualité de vie**

La définition de la QdV est difficile car elle est propre à chaque individu, pourtant il est fondamental de pouvoir l'apprécier pour évaluer l'impact des traitements en cancérologie.

L'OMS définit la qualité de vie en 1994 comme « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* »

L'évaluation de la QdV est depuis 20 ans de plus en plus présente en cancérologie. En santé, la QdV va permettre d'avoir un indicateur subjectif et d'évaluer le poids des traitements et leur retentissement, ainsi que celui de la maladie elle-même. La QdV est un concept multidimensionnel qui comprend des dimensions physique, psychologique, sociale, familiale ou bien encore les revenus du patient. Des échelles permettront de qualifier et de quantifier cette QdV. Par exemple, un item pourra regrouper des « symptômes » et chaque sous item représentera un symptôme précis avec la cote à indiquer suivant l'intensité de ce symptôme. L'utilisation de scores facilitera l'interprétation des questionnaires.

- **La fatigue**

La fatigue constitue 10 à 25% des motifs de consultation médicale et concernerait 10-15% des hommes et 20% des femmes (17). La fatigue est une sensation subjective d'incapacité, qu'elle soit physique ou mentale. L'intensité qu'elle représente chez un individu est difficilement mesurable, cependant, comme pour la douleur, il est possible d'utiliser des échelles pour coter cette fatigue à un certain moment. De plus il est bon de différencier fatigue et asthénie, la fatigue est un phénomène physiologique lié à une activité excessive et cédant au repos, alors que l'asthénie est une sensation subjective d'incapacité pas ou peu améliorée par le repos.

D'après la définition du Larousse la fatigue est un « *état physiologique consécutif à un effort prolongé, à un travail physique ou intellectuel intense et se traduisant par une difficulté à continuer cet effort ou ce travail* », et l'asthénie est un « *état de faiblesse générale caractérisé par une diminution du pouvoir fonctionnel de l'organisme, non consécutive au travail ou à l'effort et ne disparaissant pas avec le repos* ».

En cancérologie, la fatigue est reconnue comme un symptôme important et un effet indésirable associé aux traitements contre le cancer (18) . D'après la définition du National Comprehensive Cancer Network (19), les facteurs responsables de la fatigue sont la douleur, l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, l'anémie, les troubles nutritionnels et le déconditionnement physique. Tout comme la qualité de vie, la fatigue représente un élément important à prendre en compte tout au long de la prise en charge du patient lors de son traitement. Les effets des traitements atteignent la personne dans son intégralité, c'est-à-dire physiquement, mentalement, et émotionnellement, et peut perdurer plusieurs mois ou même

années après la fin du traitement. De plus, ces effets peuvent avoir un impact sur la vie quotidienne des patients, et avoir des conséquences sociales et économiques. La fatigue peut être expliquée par différents paramètres. Ils peuvent être indirects tels que l'appréhension des examens et des traitements, l'attente avant les consultations, les angoisses à venir, le stress, la dépression, les déplacements, ou bien directs comme les effets des traitements, c'est-à-dire l'anémie, les perturbations thyroïdiennes, les troubles du sommeil, les facteurs psychologiques comme l'anxiété, la dépression. La fatigue dépend de l'individu, de son passé, des traitements, en conséquence elle sera différente d'une personne à une autre. Nous allons nous intéresser à l'impact et à l'évaluation de la QdV et de la fatigue plus particulièrement dans le cancer.

1.3.2.2. Impact et évaluation de la qualité de vie et de la fatigue dans le cancer

L'évaluation de l'impact des traitements en cancérologie est réalisée à l'aide de questionnaires. Les questionnaires d'évaluation peuvent être spécifiques ou génériques. Le questionnaire générique va évaluer de façon globale dans des pathologies variées l'état de santé, le fonctionnement physique, psychologique et l'environnement social. Le questionnaire spécifique est centré sur une pathologie ou un public en particulier.

- **La qualité de vie dans le cancer**

La QdV est un enjeu important en cancérologie. Du fait des effets indésirables des traitements et de la pathologie en elle-même, les patientes atteintes d'un cancer du sein voient leur qualité de vie impactée. Ces patientes reportent une diminution de la QdV, de l'image de soi, de l'anxiété, de la dépression et des activités de la vie quotidienne que ce soit pendant traitement ou après traitement (20-22). Les patientes pendant le traitement auraient des niveaux de dépression et d'anxiété plus élevés ainsi qu'une qualité de vie inférieure à celles ayant fini leur traitement depuis un an (23). De plus, la QdV chez les patientes ayant fini leur traitement depuis au moins 5 ans s'avère être assez bonne selon la méta-analyse de Mols et al en 2005 (24). Un niveau de fatigue élevé est en lien avec l'augmentation du niveau de dépression, d'anxiété et de l'humeur (25).

La QdV, même si elle est propre à chacun de nous, est évaluable par des questionnaires de QdV, qui vont permettre de mesurer qualitativement et quantitativement le niveau de qualité de vie à un moment donné.

En 1986, l'European Organisation Research for Treatment of Cancer (EORTC) a développé un questionnaire de QdV utilisable pour toute localisation cancéreuse. D'autres institutions comme la Société française du cancer ou le National Cancer Institute (NCI) ou bien encore le Medical Research Council (MRC) en Angleterre ont permis de mieux définir la place des questionnaires de QdV dans le cancer. (26)

Il existe des échelles génériques : comme le SF-36 (MOS 36 Short Form) (27) avec 36 items regroupés en 8 échelles : activité physique (10), limitation/état physique (4), douleur physique (2), santé perçue (5), vitalité (4), vie/relation (2), santé psychologique (5), limitation/état psychologique (4) ; le WHOQOL (WHO Quality Of Life assessment), avec 100 items ; le WHOQOL BREF (28), avec 26 items regroupés en 4 échelles.

Les questionnaires spécifiques sont réalisés pour des pathologies données. En cancérologie les questionnaires utilisés et en français sont l'EORTC QLQ-C30 (29) composé de 15 échelles (5 échelles fonctionnelles (physique, social, cognitif, émotionnelle, fonctionnelle), 9 échelles symptomatiques (nausées vomissements, douleurs, dyspnées, insomnies, perte d'appétit, constipation, diarrhées, problèmes financiers) + 1 échelle de santé globale), il comporte des modules en fonction de la localisation cancéreuse ; le FACT (Functionnal Assessment of Cancer Therapy) (30) qui se décline avec plusieurs modules en fonction du cancer (sein, côlon, prostate..) et comporte 5 échelles (physique, familial-social, rapport avec le médecin, bien-être psychologique, bien-être émotionnel) ; le FACIT, idem que le FACT, à l'exception de l'échelle avec le rapport au médecin.

Dans le cadre du cancer du sein, la déclinaison du questionnaire de l'EORTC est le QLQ-C30 BR23, et la déclinaison du FACT est le FACT-B.

D'autres questionnaires peuvent être ajoutés à ceux de la QdV comme des questionnaires d'anxiété et dépression, comme le HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale (31)) comportant 14 items cotés de 0 à 3, évaluant la symptomatologie anxieuse (7 items) et dépressive (7 items).

- **La fatigue dans le cancer**

La fatigue liée au cancer est une expérience multidimensionnelle et subjective. D'après une récente revue de la Cochrane (32), la fatigue affecte de 70 à 100% des patients atteints de cancer. L'asthénie dans le cancer est caractérisée par un sentiment de faiblesse générale, musculaire, un manque d'énergie, et n'est pas réversible au repos. Ce facteur est jugé comme le plus affligeant pendant et après traitement par les patients (33). La fatigue impacte plus la qualité de vie et les activités journalières que les autres symptômes du cancer telles les douleurs, la dépression ou bien les nausées (25). Cette asthénie peut perdurer des mois voire des années chez des patients traités pour un cancer, d'après Hofman et al (25) cela affecterait un patient sur trois.

- **La fatigue pendant la chimiothérapie**

Pendant un traitement de chimiothérapie chez des femmes atteintes de cancer du sein, plus de 80% des patientes reportent ressentir de la fatigue (33, 34). Plusieurs auteurs reportent un pic de fatigue juste après la première cure, puis une stabilisation de celle-ci lors des cures suivantes, ce qui indique qu'il n'y a pas d'effet cumulatif de la fatigue lors du traitement (34-37). Comparativement à une population non pathologique, les patientes traitées pendant chimiothérapie reportaient une fatigue significativement plus grande (37). Quelques semaines après un traitement de chimiothérapie, la fatigue tend à diminuer (34), cependant des auteurs reportent que un an après traitement, les patientes ayant été traitées par chimiothérapie ont un niveau de fatigue toujours plus élevé que des patientes saines (38). Un suivi de 3 ans réalisé par Bower et al (39) a permis de voir qu'il n'y avait plus de différence du niveau de fatigue entre des patientes traitées par chimiothérapie et un groupe contrôle sain.

- **La fatigue pendant la radiothérapie**

Selon les auteurs, la fatigue évolue de manière différente au cours de la radiothérapie. Elle peut intervenir de manière non linéaire avec un pic de fatigue qui a lieu à la 4^{ème} semaine de traitement (40), ou alors Irvine et al (41) constate un pic dès la première semaine puis une stabilisation du niveau de fatigue lors du traitement, ou bien encore une augmentation linéaire du niveau de fatigue jusqu'à la 4^{ème} semaine de traitement jusqu'à obtenir un plateau (42). Que ce soit 2 mois, 3 mois ou bien 5 mois après traitement, le niveau de fatigue revient au niveau auquel il était avant traitement (40-42).

Des femmes ayant subi un traitement adjuvant de chimiothérapie, de radiothérapie et pour certaines d'hormonothérapie reportent de la fatigue pour 31% des patientes sur un suivi de 2 à 5 ans (43). Dans l'étude de Bower et al (44) parmi les 763 patients ayant été traités pour un cancer du sein, 35% reportent encore de la fatigue à 1-5 ans, et 34% à 5-10 ans après traitement.

Les questionnaires de fatigue utilisés en cancérologie sont principalement le questionnaire de Piper (45) qui comporte 4 dimensions (comportementale/sévérité (6 items), affective (5items), sensorielle (5 items), cognitive/humeur (5 items), le MFI 20 (Multidimensional Fatigue Inventory) (46) comportant 20 items en 5 échelles (fatigue générale, fatigue physique, fatigue mentale, réduction de la motivation, réduction d'activité) ; et le FACT dans sa déclinaison spécifique à la fatigue le FACT-F.

L'un des moyens de lutter contre ces 2 variables est l'APA. Dans les prochaines parties nous définirons ce qu'est une APA mais aussi comment l'évaluer. De plus, nous détaillerons les examens pertinents à réaliser dans le but de programmer des exercices de réentraînement.

1.4. Activité physique pour la santé

1.4.1. Définitions

Selon l'OMS, l'AP se définit par « *tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique* ». L'AP peut être de loisir, de compétition ou bien encore professionnelle. Elle peut être d'endurance, c'est-à-dire maintenir un effort d'une intensité relative donnée pendant une durée prolongée ou bien de résistance, c'est-à-dire lorsqu'une force est opposée de manière répétitive à la force générée par la contraction des muscles. Tout type d'AP stimule l'organisme d'un point de vue musculaire et donc énergétique, l'alimentation devra être en accord avec les AP pratiquées.

1.4.2. Situation en France

Depuis plus de trente ans, des instituts tels que l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), et le Ministère de la Jeunesse et des Sports et de la Culture (MJSC) ont réalisé des études pour évaluer la pratique de l'AP dans la population française. L'enquête de l'INSEE de 1967 rapporte que 39% des Français âgés d'au moins 14 ans se livrent à un sport (47). L'INSEP (Institut National du Sport et de l'Education Physique) et le MJSC rapportent que 83% de la population Française pratiquent en 2000, une AP ou sportive sur une population âgée de 15 à 75 ans (48).

L'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) dans le baromètre santé, a évalué le niveau d'AP à l'aide du questionnaire IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) (Annexe 2). Ce questionnaire permet d'avoir un aperçu de la semaine passée en termes d'AP, et la décompose en activité intense, modérée et de marche. Cette enquête de 2005 (49) révèle que dans la semaine précédant l'enquête, 45,7% des Français âgés de 15 à 74 ans ont pratiqué une AP à un niveau entraînant des bénéfices pour la santé, soit plus de 10 minutes, 19% des personnes ont pratiqué plus de deux heures d'activité intensive et 42% se situent en dessous de 10 min. Il est intéressant de voir que plus de 80% des Français âgés de plus de 15 ans ont pratiqué (au moins une fois) dans l'année une AP ou sportive, mais plus de la moitié de la population a une AP insuffisante si l'on se réfère aux recommandations de santé publique publiées par divers organismes nationaux et internationaux (50, 51)

Plusieurs objectifs peuvent apparaître pour une personne qui commence une AP ou sportive. L'attrait de la personne pour l'AP peut-être la recherche d'un bien-être ainsi que d'un équilibre personnel, avec ou sans recherche de performance. L'AP peut être motivée par les bénéfices et la diminution de risque qu'entraîne celle-ci sur des pathologies cardiovasculaire, cancéreuse, cognitives, cette pratique a donc un but de prévention (52).

1.4.3. Promotion des APA pour la santé

Promouvoir, développer, encadrer l'APA sont les principaux buts des grandes institutions de la santé. Le terme « adaptée » indique que l'activité doit être individualisée pour chaque personne, en fonction de son âge, de ses antécédents sportifs, pathologiques, de ses envies et du but à atteindre grâce à cette activité.

Il est acquis aujourd'hui que l'AP est bénéfique pour un certain nombre de pathologies. D'après l'expertise de l'INSERM de 2008 (52), il en ressort que chez l'adulte, pratiquer une AP régulière et adaptée réduit le risque d'hypertension, de cardiopathies coronariennes, d'accident vasculaire cérébral, de diabète, de cancer du sein et du colon, de dépression et de chute. Cette pratique régulière améliore la densité osseuse et la capacité fonctionnelle à l'effort. Elle est un déterminant clé de la dépense énergétique et donc fondamentale pour l'équilibre énergétique et le contrôle du poids.

Pour profiter de ces bénéfices, il est utile de suivre les recommandations de l'ACSM (American College of Sports Medicine) en terme d'AP journalière, c'est-à-dire marcher au minimum 30 min par jour (53).

1.4.4. Recommandations des APA

L'American College of Sport Medecine (ACSM) établit depuis de nombreuses années des recommandations sur la quantité d'AP à réaliser pour en tirer des bénéfices sur la santé et ce à tout âge de la vie. En 2011, l'ACSM a décrit de nouvelles recommandations (53).

Ces recommandations reposent sur la pratique d'exercice d'endurance :

- Soit d'intensité modérée d'une durée minimum de 30 min, réalisé au moins 5 fois par semaine pour un total de 150 min d'AP

- Soit d'intensité vigoureuse d'une durée minimum de 20 min, réalisé au moins 3 fois par semaine pour un total de 75 min d'AP ; une combinaison d'exercices d'intensité modérée et vigoureuse réalisé de 3 à 5 fois par semaine.

Des exercices de résistance, de 2 à 3 fois par semaine, sollicitant les grands groupes musculaires peuvent être réalisés

D'autres exercices de type neuromoteur et de flexibilité, au minimum 2 fois par semaine, peuvent être proposés pour améliorer l'équilibre, la coordination, l'agilité et la souplesse.

1.4.5. Quantification des APA

La quantification des APA peut être réalisée soit indirectement par questionnaire, soit directement à l'aide de matériels électroniques. Dans un premier temps nous allons nous intéresser à la quantification par questionnaire.

1.4.5.1. Mesures indirectes

Les questionnaires les plus utilisés pour permettre de quantifier les APA sont l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (54, 55), le Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) (56) et le questionnaire de Ricci et Gagnon (non validé).

La quantité d'AP est mesurable grâce à la dépense énergétique exprimée en MET (*metabolic equivalent task*). Le MET correspond au métabolisme de base (1 MET = 3,5 ml.min⁻¹kg⁻¹ de VO₂), ainsi la dépense énergétique d'une AP peut être appréciée par un multiple du métabolisme de base.

Aux différentes AP existantes, sont attribuées des valeurs de référence en MET en fonction de la dépense énergétique moyenne que celle-ci entraîne (57), ceci par pas de 0,5 à 1 point suivant le niveau d'intensité. Ces valeurs sont référencées dans l'étude de Ainsworth et al (57) et sont en annexe 5. Les résultats en MET/heures/semaine représentent l'activité pratiquée au cours d'une semaine.

Les intensités d'exercice en MET sont classées en 3 catégories d'activité :

- L'activité légère (< 3 METs) comprenant la marche, les tâches ménagères, le Yoga.
- L'activité modérée (de 3 à 5,9 METs) comprenant la marche rapide, le jardinage, le bricolage.

- L'activité vigoureuse (≥ 6 METs) comprenant le vélo, le jogging, la montée d'escaliers, la course à pied (9 METs).

L'interprétation de ces questionnaires peut permettre d'orienter une personne vers un certain niveau d'entraînement, tant d'un point de vue de l'intensité que de la fréquence, car l'on connaîtra ses habitudes en termes d'AP. Cependant, un questionnaire seul ne permet pas la réalisation d'un véritable programme, pratiqué de manière sûre et bien encadrée.

1.4.5.2. Mesures directes

Les mesures directes peuvent être réalisées par le biais de matériels électroniques, comme un actimètre (quantification des mouvements corporels), un cardio-fréquence-mètre (prise de la fréquence cardiaque (FC)) ou bien encore un GPS (Global Positioning System). L'utilisation d'un appareillage a pour but de donner au sujet lors de son entraînement, un repère tel que la FC, ou bien de permettre l'acquisition et l'analyse de données telles que la distance de marche, les FC d'exercices, la dépense énergétique et les durées d'entraînements. L'analyse de ces données permettra d'adapter l'entraînement et d'avoir un suivi précis de l'AP.

1.4.6. Examens à réaliser dans l'élaboration d'un programme d'APA

Dans un premier temps, nous allons définir ce qu'est une épreuve d'effort (EE) mais aussi quelles informations utiles cet examen peut délivrer pour mettre en place un programme d'APA. Dans un second temps, nous verrons de manière synthétique, quels autres examens peuvent être réalisés en pratique clinique lorsque l'EE n'est pas pratiquée. Pour finir, nous expliciterons la création d'un programme d'APA à partir des résultats des tests précédents.

1.4.6.1. Epreuve d'effort cardio-pulmonaire

La technique de référence pour évaluer l'aptitude aérobie d'un individu est une EE cardio-pulmonaire avec mesure de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$ exprimée en $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$) et détection des seuils ventilatoires (58). Cet examen permettra de voir s'il existe des limitations (cardiaques, respiratoires, musculaires...) à l'effort. De plus l'EE permettra un recueil de données pertinentes pour l'élaboration d'un programme d'APA. En

suivi, ce test permet d'objectiver les bénéfices ou dégradations à la suite d'un programme de réentraînement ou d'un traitement médical.

1.4.6.1.1. Le choix du protocole

Différents protocoles d'EE à puissance progressivement croissante existent ; c'est-à-dire que l'augmentation de la charge de travail est progressive durant toute la durée de l'épreuve ; et des protocoles sous forme « d'escalier », c'est-à-dire qu'à chaque minute, un certain nombre de Watts est incrémenté à la puissance de base.

Pour définir la puissance de base et l'incrément, le médecin doit prendre en compte les valeurs maximales prédictives du sujet qui sont déterminées en fonction du sexe et de l'âge, de la taille et du poids.

1.4.6.1.2. Le déroulement d'une épreuve d'effort

La durée de l'EE doit être comprise entre 8 et 20 minutes. Une durée supérieure risquerait de sous-estimer le $\dot{V}O_{2max}$ par la survenue d'un épuisement, et une durée inférieure engendrerait une élévation trop rapide de la charge et limiterait donc les ajustements cardio-respiratoires.

L'EE peut être réalisé sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant, voire avec un ergomètre à bras dans certaines pathologies.

Durant toute la durée de l'EE, un électrocardiogramme permettra le suivi de l'activité électrique du cœur.

La mesure des échanges gazeux cycle à cycle repose sur l'analyse dans le temps de 3 grandeurs : la ventilation minute (VE), la consommation d'oxygène (VO_2) et la production de gaz carbonique (VCO_2). Le dispositif de mesure est connecté à la bouche par un masque facial.

Avant de débiter l'épreuve certaines valeurs de repos doivent être vérifiées : $\dot{V}O_2$ inférieur à $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, quotient respiratoire ($QR = VCO_2 / VO_2$) inférieur à 0,85, ventilation (VE) de repos inférieure à $10-15 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$.

Puis l'EE est conduite en trois temps :

- Période d'échauffement : qui est d'une durée de 3 minutes à puissance constante.

- Période d'incrémentation : qui doit amener le sujet au maximum de ses possibilités. Un suivi de saturation transcutané (en oxygène), de la tension artérielle, et de l'électrocardiogramme est réalisé durant toute l'épreuve et permet d'arrêter l'effort en cas d'anomalies. Pendant l'EE, les sujets pédalent à une vitesse constante (par exemple de 60 tours par minute) pour que l'augmentation de la charge soit la seule variable. Cependant, certaines bicyclettes ergométriques adaptent la force de freinage en fonction de la vitesse de pédalage. L'épreuve est arrêtée lorsque les critères de maximalité sont atteints : impossibilité de maintenir l'intensité imposée durant l'exercice ; accroissement du $\dot{V}O_2$ inférieur à $100 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ malgré l'augmentation de charge ; quotient respiratoire (QR) supérieur à 1,1 ; atteinte d'au moins 90% de la FC maximale théorique et atteinte d'au moins 70% de la ventilation maximale prédite ($\text{VEMS}\cdot 35$). Pour que l'EE soit qualifiée de maximale, trois de ces critères doivent être atteints mais l'épreuve peut aussi être arrêtée par épuisement des capacités cardiaques, respiratoires ou musculaires. On parlera alors de $\dot{V}O_{2\text{pic}}$ ce qui correspond à la plus forte moyenne de consommation d'oxygène mesurée sur une période d'au moins 15 secondes.
- Période de récupération : qui est dans un premier temps active, avec 3 minutes de pédalage à une puissance de travail identique à celle de l'échauffement. Cela permet de prévenir plus facilement l'apparition du malaise vagal. Une récupération passive est effectuée par le médecin.

1.4.6.1.3. Détection des seuils ventilatoires

Au cours de l'EE les modifications métaboliques induites par l'augmentation constante de la charge vont modifier la ventilation. La ventilation va présenter 3 pentes (Fig 13), ce qui permet d'identifier 2 seuils ventilatoires, le premier (SV1) et le deuxième (SV2). (58-60)

La détection de ces seuils respiratoires est réalisée à l'aide des modifications physiologiques suivantes : l'évolution de VE (débit ventilatoire) en fonction de la puissance ; les relations VE/VO_2 et VE/VCO_2 en fonction de la puissance (Wasserman) ; la relation VCO_2 en fonction de VO_2 (courbe de Beaver).

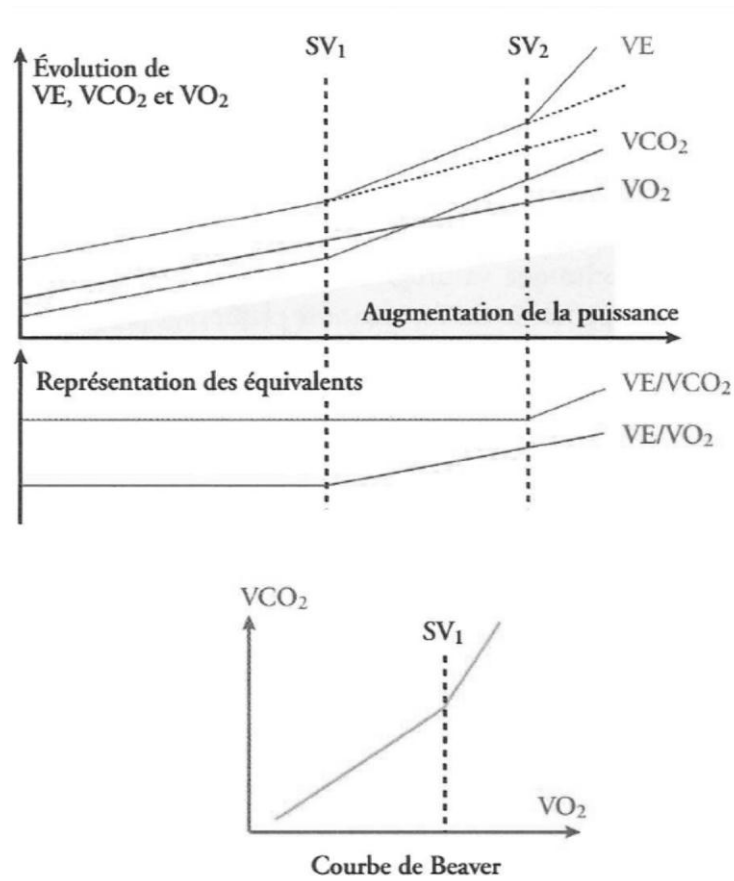


Figure 13 : Schéma des courbes utilisées lors de la détermination ventilatoire des seuils : VE, VO₂, VCO₂, VE/VO₂, VE/VCO₂ et VO₂/VCO₂.

Le premier seuil ventilatoire (SV1) est déterminé par 3 repères graphiques : le premier étant la première rupture ventilatoire sur la courbe du débit, le second étant l'augmentation de la pente VE/VO₂ sans modification de la pente VE/VCO₂, et le dernier étant l'augmentation rapide de VCO₂ en fonction de VO₂ (méthode complémentaire).

Le deuxième seuil ventilatoire (SV2) correspond à une nouvelle augmentation de la pente VE/VO₂ avec une augmentation de la pente VE/VCO₂.

Chez un patient et dans le cadre d'une réadaptation, le médecin recherche et place informatiquement le premier seuil ventilatoire, c'est à ce seuil que l'on travaillera l'endurance aérobie. Le deuxième seuil est utilisé chez les sportifs. A chaque seuil correspond une certaine puissance d'effort ainsi qu'une FC qui seront les indicateurs du réentraînement.

1.4.6.1.4. Indicateurs de réentraînement à l'effort

La FC seuil permet au patient d'adapter l'intensité de son APA à l'aide d'un cardio-fréquencemètre. La puissance au seuil permettra au patient s'il dispose d'une bicyclette ergométrique de régler sa puissance de travail.

Les entraînements en APA sont souvent réalisés entre 60-80% de la fréquence cardiaque maximale (FC max) ou de la réserve cardiaque fonctionnelle (RCF) dont le calcul est : $RCF = FC \text{ repos} + (FC \text{ max} - FC \text{ repos})$. Cependant, l'intensité de l'entraînement reste théorique, car chaque individu a des caractéristiques spécifiques, ainsi la FC du premier seuil ventilatoire détecté lors de l'EE apparaît comme un élément pertinent car elle permet d'obtenir une intensité d'entraînement « individualisée » pour mettre en place un exercice adapté.

1.4.6.2. Autres examens pouvant être réalisés avant un réentraînement

L'EE n'est pas toujours réalisable, principalement pour des raisons de coût. D'autres examens peuvent être proposés en pratique clinique pour déterminer l'aptitude physique d'un patient. Parmi ces tests sont présents les tests de marche ainsi que les tests de la force du quadriceps.

1.4.6.2.1. Les tests de marche

Il s'agit de tests sous maximaux avec mesure du périmètre de marche et de la durée de réalisation du test. Le plus connu est le test de marche de 6 min (TM6) (61), mais il existe aussi avec une durée de 12 min (TM12) ainsi que des tests de marche de 2 km et le 1-walk min test.

Le TM6 est un test de terrain, simple, reproductible, validé et fréquemment utilisé chez les malades, qu'ils soient atteints de pathologies cardiaques, respiratoires, cancéreuses, afin d'évaluer leur tolérance à l'effort, mais aussi de permettre un suivi régulier de l'évolution de leurs performances tout au long de la maladie. Le TM6 peut aussi servir d'indicateur pour apprécier le bénéfice d'un réentraînement à l'effort. Le TM6 évalue la distance parcourue pendant 6 min. Un oxymètre de doigt permet la mesure de la FC et de la SaO₂ (saturation en oxygène). Une FC dite « plateau » est calculée par la moyenne de la FC des 3 dernières minutes, elle correspond à la FC du premier seuil respiratoire.

1.4.6.2.2. La mesure de la force du quadriceps

Parmi les pathologies de type cardio-vasculaire, pulmonaire, neurologique, cancéreuse, plusieurs facteurs peuvent contribuer à la faiblesse des muscles périphériques (62, 63).

Les traitements médicamenteux, la malnutrition, ou bien encore et surtout le déconditionnement peuvent être une cause de cette faiblesse musculaire. L'évaluation de la force des muscles périphériques va permettre de déceler et de quantifier des altérations.

Cette évaluation pourra aussi objectiver les effets d'un programme d'APA sur la force des muscles périphériques.

Différents groupes musculaires peuvent être évalués, mais la mesure de la force du quadriceps est la plus accessible.

La mesure effectuée est appelée une répétition maximale (RM), c'est-à-dire le poids maximum que la personne peut pousser lors d'un seul exercice.

Cette évaluation de la RM du quadriceps peut être réalisée à partir d'un banc de force avec capteur force (Fig 14), un banc de Koch ou bien avec un banc de musculation.

Lorsque cette évaluation n'est pas possible, des formules prédictives de la RM peuvent être appliquées (64).

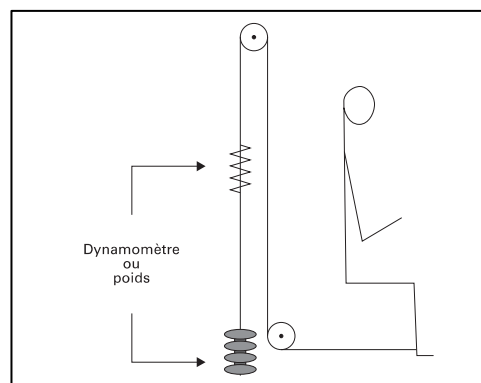


Figure 14 : Mesure de la force maximale volontaire isométrique (63)

Lors de la mesure de la force du quadriceps, la force maximale volontaire de ce muscle est calculée. Cette force agit sur un système de bras de levier constitué des os et des articulations en générant un mouvement. Suivant l'intégrité des muscles et des tendons, la contraction et l'efficacité du mouvement sont plus ou moins importantes. D'autres facteurs non mesurables

et subjectifs peuvent influencer la mesure de la force, sans pour autant rendre invalide la mesure. Parmi ces facteurs, il y a la fatigue, l'état de nutrition, le moment de la journée, l'âge, la douleur, ou bien encore la compréhension et la coopération du patient.

1.4.6.2.3. Réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires ont pour but d'évaluer la fonction pulmonaire et de dépister tout syndrome restrictif ou obstructif. Nous allons maintenant décrire les différents volumes pulmonaires.

On distingue 2 types de volumes pulmonaires : les volumes mobilisables correspondant à la capacité vitale et ses divisions et les volumes non mobilisables correspondant au volume résiduel et à la capacité résiduelle fonctionnelle. Les différentes divisions du volume pulmonaire sont les suivantes (figure 15).

La capacité pulmonaire totale (CPT) correspond à la quantité de gaz dans les poumons lors d'une inspiration maximale. Elle est d'environ 6 litres chez un sujet sain de taille moyenne. Elle est égale à la somme de la capacité vitale et du volume résiduel.

Le volume résiduel (VR) est la quantité de gaz restant dans le poumon après une expiration maximale, il s'agit donc d'un volume non mobilisable et non mesurable par spirométrie.

La capacité vitale lente (CV) est le volume mobilisé lors d'une expiration maximale faisant suite à une inspiration maximale (capacité vitale expiratoire : CVE) ou inversement (capacité vitale inspiratoire : CVI).

Le volume courant (VC) est la quantité de gaz inspirée ou expirée pendant le cycle respiratoire calme, il varie en fonction de la position ou de l'activité physique. Chez l'adulte sain au repos il est d'environ 500 ml.

Le volume de réserve inspiratoire (VRI) est le volume inspiratoire maximal au-delà d'une inspiration calme du VT.

Le volume de réserve expiratoire (VRE) est le volume expiratoire maximal au-delà de l'expiration calme du VT.

La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est la quantité de gaz restant dans les poumons à la fin de l'expiration calme du volume courant, il correspond à la somme du VR et du VRE. Il s'agit du volume auquel les tractions de recul élastique des poumons et de la cage thoracique s'équilibrent (fin de l'expiration passive).

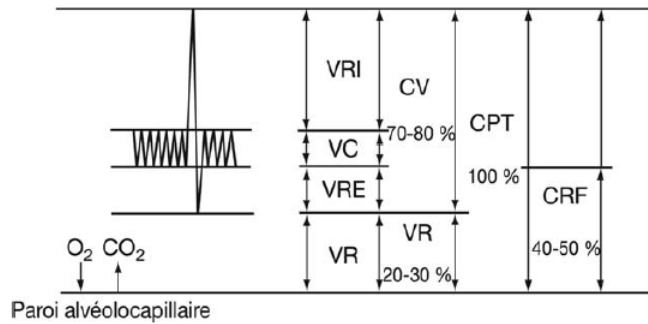


Figure 15 : Divisions et subdivisions du volume pulmonaire : VRI : volume de réserve inspiratoire ; VC : volume courant ; VRE : volume de réserve inspiratoire ; VR : volume résiduel ; CV : capacité vitale ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle. Les valeurs sont en % de la CPT

La capacité vitale forcée (CVF) est la quantité de gaz expirée lors d'une expiration maximale la plus rapide et forte possible faisant suite à une inspiration maximale (figure 16)

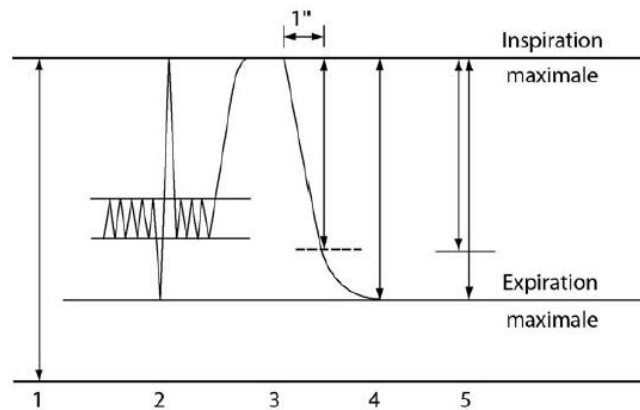


Figure 16 : Courbe volume-temps : mesure du volume expiratoire maximal par seconde ou VEMS. 1 : capacité pulmonaire totale ; 2 : capacité vitale lente ; 3 : VEMS ; 4 : capacité vitale forcée (CVF) ; 5 : rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF)

Cette manœuvre permet également de mesurer le VEMS qui correspond au plus grand volume expiré lors de la première seconde de l'expiration forcée. Le VEMS rapporté sur la CV détermine le coefficient de Tiffeneau (VEMS/CVL). Le VEMS et le coefficient de Tiffeneau sont les 2 principaux marqueurs de l'obstruction bronchique.

La résistance des voies aériennes (RVA), est le reflet de l'obstruction bronchique.

1.4.7. Elaboration d'un programme d'APA

Dans un premier temps il faut connaître le but de l'APA, les motivations et les envies de la personne pour mettre en place le programme.

1.4.7.1. APA aérobie

Si des examens comme une EE ou un test de marche ont été réalisés, les résultats seront utilisés pour fixer une intensité d'exercice. Lorsque qu'aucun test n'est possible, des valeurs théoriques de FC peuvent être prises en compte pour la création d'un programme d'APA : un pourcentage fixe de la FC max est souvent utilisé car il existe une relation linéaire entre la FC et le $\dot{V}O_2$ (65), cependant la réserve de fréquence cardiaque (RCF) (66) paraît plus pertinente car elle prend en compte la FC de repos du sujet, qui est différente pour chaque individu. La formule étant pour un exercice réalisé à 75% de la RCF :

$$RCF = FC \text{ repos} + 0,75 (FC \text{ max} - FC \text{ repos}).$$

Ainsi lors des activités le patient pourra suivre sa FC à l'aide d'un cardio-fréquencemètre.

Si le patient ne peut disposer de cet appareillage, l'indication la plus pertinente est le repérage du seuil d'apparition de la dyspnée, c'est-à-dire le moment où, pendant une AP, il commence à percevoir un essoufflement, et ce seuil de dyspnée correspond au premier seuil ventilatoire (SV1).

Les séances aérobies peuvent être réalisées sous la forme de marche ou sur bicyclette. Elles devront être réalisées 3 à 5 fois par semaine à une intensité comprise entre 60-75% de la FC max ou RCF, ce qui correspond à 50-75% du $\dot{V}O_{2\text{max}}$ (53). Cette intensité est qualifiée de modérée. La durée de l'exercice dépendra du niveau d'activité préalable de la personne, mais des séances de 30 min sont souvent prescrites en début d'activité, le but étant d'allonger progressivement le temps d'entraînement en gardant toujours la même intensité pour améliorer l'endurance (67).

1.4.7.2. APA de renforcement musculaire

L'entraînement comportant des séances de renforcement musculaire consiste généralement en un entraînement de force et d'endurance musculaire réalisé sur des bancs de musculation ou avec des bandes élastiques. Préalablement nous avons vu comment évaluer une RM, c'est à partir de cette RM que reposent ensuite les exercices.

Pour travailler l'endurance chez un débutant, il devra effectuer de 1 à 3 séries de 10 à 15 répétitions à 50-70% de sa RM à une vitesse d'exécution lente-moderée-rapide, de 2 à 3 fois par semaine (67).

Pour ce qui est de la force, un débutant devra effectuer de 1 à 3 séries de 8 à 12 répétitions à 60-70% de sa RM à une vitesse lente-moderée, de 2 à 3 fois par semaine (67).

Pour être efficace, un programme doit être adapté mais aussi réalisé de manière régulière, et être apprécié par la personne le pratiquant.

1.4.7.3. Autres interventions

Dans toute prise en charge en AP, la nutrition doit être adaptée vis-à-vis de la quantité d'AP à réaliser. Un bilan corporel peut être pratiqué et comprend le poids, l'IMC. D'autres examens plus approfondis comme la mesure des plis cutanés à l'aide d'une pince à plis cutané permet la mesure de l'adiposité (% masse grasse), ou alors par méthode d'impédancemétrie utilisant la résistance tissulaire, ou bien encore par un examen plus complet qui est l'ostéodensitométrie DEXA (Dual Energy X-Ray).

Avec ces examens, les paramètres les plus souvent évalués sont la masse maigre constituée de la peau, des muscles, des os, des organes et des liquides du corps, la masse grasse constituée de tissu adipeux et le contenu minéral osseux qui correspond à la masse de l'os. Ces examens permettront d'observer si les prises ou pertes de poids sont dues aux variations de la masse grasseuse, ou bien à celles de la masse musculaire. De plus, la concentration minérale osseuse indiquera l'état osseux de la patiente, ce qui peut être intéressant car les traitements et surtout l'hormonothérapie jouent un rôle néfaste sur le contenu osseux.

Le prochain chapitre insistera sur le rôle de la nutrition et du surpoids dans le cancer, ainsi que les facteurs de risques influençant la Qdv pendant traitement.

1.5. Nutrition et cancer

1.5.1. Nutrition et prévention du cancer

Le lien entre nutrition et cancer fait l'objet de nombreuses recherches depuis 40 ans. La nutrition est à la fois un facteur de risque et un facteur protecteur, tout comme l'AP.

Il peut dès lors être modifié par chacun de nous et il est possible d'agir dans un but de prévention des cancers.

Le rapport du WCRF et de l'AICR de 2007 met en évidence ces effets (3). Les relations principales sont dans le tableau

Tableau 4 : Principales relations concluantes entre des facteurs alimentaires ou nutritionnels et le risque de cancers (WCRF/AICR 2007)

Augmentation du risque de cancers		Diminution du risque de cancers	
Facteur alimentaire ou nutritionnel	Localisation de cancers	Facteur alimentaire ou nutritionnel	Localisation de cancers
Surpoids et obésité	Œsophage Pancréas Côlon-rectum Sein (post-M) Endomètre Rein Vésicule biliaire	Activité physique	Côlon-rectum Sein (post-M) Endomètre
Boissons alcoolisées	Bouche Pharynx Larynx Œsophage Côlon-rectum (H) Sein Foie Côlon-rectum (F)	Fruits	Bouche Pharynx Larynx Œsophage Poumon Estomac
Viandes rouges	Côlon-rectum	Légumes non féculents	Bouche Pharynx Larynx Œsophage Estomac
Charcuteries	Côlon-rectum	Aliments contenant des fibres	Côlon-rectum
Sel	Estomac	Allaitement	Sein
Aliments salés	Estomac		
Compléments alimentaires à base de bêta-carotène	Poumon		

Couleurs foncées : niveau de preuve convaincant
Couleurs claires : niveau de preuve probable
H : Hommes ; F : Femmes ; post-M : post-ménopause

1.5.1.1. Facteurs nutritionnels augmentant le risque de cancers

Les facteurs qui augmenteraient de façon convaincante le risque de cancer sont une alimentation riche (la charcuterie, l'excès de viandes rouges et la consommation de boissons alcoolisées). Les boissons alcoolisées augmenteraient le risque de cancer du côlon-rectum de 9%, de 10% pour le cancer du sein, de 28% pour le cancer de l'œsophage, et de 168% pour le cancer du pharynx, du larynx et de la bouche.

La consommation excessive de viandes rouges et de charcuteries augmente le risque de cancer du côlon-rectum. Une portion de 100g par jour de viande rouge augmenterait le risque

de cancer côlon-rectal de 29%, et de 21% pour une portion de 50g de charcuterie. Le sel et les aliments salés augmenteraient de manière probable le risque de cancer de l'estomac.

Actuellement, peu de données existent sur les compléments alimentaires, cependant, la prudence sur leur utilisation doit être de rigueur car ils présenteraient plus de risques que de bénéfices.

1.5.1.2. Facteurs nutritionnels diminuant le risque de cancers

La consommation de fruits et légumes a un facteur protecteur et il a été particulièrement prouvé dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (œsophage, cavité buccale, pharynx et larynx), et le cancer de l'estomac et du poumon pour les fruits.

Etant faibles en calories, les fruits et légumes aident à maintenir un poids stable et peuvent prévenir la prise de poids. Les alimentations riches en fibres sont associées à un moindre risque de développer un cancer colorectal.

Dans ce rapport de l'INCA, moins de la moitié de la population adulte consomme au moins 5 fruits et légumes. L'allaitement aurait un effet protecteur convaincant sur le cancer du sein.

D'un point de vue préventif, il est conseillé de réduire l'apport de boissons alcoolisées, avoir une alimentation diversifiée et équilibrée riches en fibres, en fruits et légumes. L'application de ces recommandations permettrait d'éviter environ un tiers des cancers les plus communs. La mise en évidence d'une éducation nutritionnelle est donc nécessaire auprès de la population.

1.5.2. Evolution du poids pendant traitement dans le cancer du sein

Entre 50% et 96% des patients atteints d'un cancer du sein et étant traités par chimiothérapie ont une augmentation de poids pendant leur traitement, et 20% ont une prise de masse de plus de 10 kg (68). Cette augmentation de poids peut être multifactorielle, elle peut provenir d'une augmentation de la consommation alimentaire, d'une diminution de l'AP due aux traitements, de l'anxiété, d'une balance énergétique mal équilibrée, de la prise de corticoïdes.

En 2010, Tredan et al (69) rapportaient dans leur étude rétrospective composée de 272 patients traités pour un cancer du sein, une prise de poids pour 52,1% et une perte de poids pour 29,8% après un traitement par chimiothérapie. Cette prise de poids était plus prononcée

chez les femmes qui ne sont pas ménopausées, 25% d'entre elles augmentaient leurs masses de plus de 11 kg pendant la chimiothérapie (70). Sur un suivi de un an, ces auteurs retrouvaient une prise de masse d'environ 2 kg (masse grasse) pour les patientes sous chimiothérapie et dans le cancer du sein.

Il apparaît que quand un coaching téléphonique était présent, les patientes étaient plus réceptives aux conseils et cela se répercutait positivement sur les effets du régime alimentaire (baisse de la masse grasse dans le groupe suivi par téléphone) (71).

Villarini et al (72) étudiaient dans leur essai randomisé l'effet d'un régime alimentaire bien cadré pendant un traitement de chimiothérapie dans le cancer du sein.

Après traitement le groupe ayant eu les conseils diététiques perdait en moyenne 2,9 kg comparé au groupe contrôle. Dans le groupe qui avait suivi le régime alimentaire, les patientes diminuaient leur masse grasse ainsi que leur périmètre abdominal.

Freedman et al (73) ne retrouvaient pas de changement de poids pour des patientes atteintes d'un cancer du sein, que ce soit avant l'initiation du traitement, à la fin du traitement, ou 6 mois après la fin du traitement.

Cependant les auteurs notaient des modifications dans la composition corporelle, et observaient une augmentation de la masse grasse et une diminution de la masse maigre.

La prise de poids est comme nous l'avons vu assez souvent observée, pendant et après traitement. Cette augmentation de poids a des effets néfastes pour les patients, tant d'un point de vue de la QdV et de l'estime de soi, que d'un point de vue médical avec l'augmentation des risques cardiovasculaires, d'hypertension et de diabète.

Cependant la chimiothérapie peut entraîner une perte de poids chez les patientes présentant des nausées et des vomissements. De plus, la perte d'appétit est souvent retrouvée chez les patientes traitées pour un cancer du sein, due aux produits utilisés et provoquant une sensation de « bouche métallique ».

De manière globale, les auteurs notent une prise de poids au cours de traitement dans le cancer.

Le chapitre suivant fera état de la revue de littérature et des bénéfices de l'APA dans les cancers.

1.6. Activité physique chez les patients atteints d'un cancer

1.6.1. Histoire de l'activité physique en cancérologie

C'est vers la fin des années des 1980 que les recherches sur l'AP dans le cancer du sein ont commencé, avec le Dr Winningham et MacVicar. Dans une de leur étude (74), ces deux pionniers effectuaient un entraînement de type intervalle training (entraînement à haute et basse intensité) de 10 semaines sur la capacité aérobie (VO_2) évalué par une EE chez des patientes atteintes d'un cancer du sein pendant la chimiothérapie.

Ces auteurs reportaient que l'exercice était faisable, sûr, et avaient permis des bénéfices sur la capacité aérobie. Ce type de pratique allait à l'encontre des recommandations communément admises à l'époque pour des patientes porteuses d'un cancer du sein ou d'autre cancer. Les recommandations étaient le repos, et surtout d'éviter l'exercice.

A la suite de cette étude, peu de recherches ont été effectuées entre le début et le milieu des années 1990. En 2001, Segal et son équipe ont réalisé un grand essai randomisé portant sur les effets d'un réentraînement pendant traitement dans le cancer du sein (75). Ils reportaient un moindre déclin de la capacité aérobie (VO_2) évaluée par EE dans le bras APA lorsque celui était réalisé pendant traitement (CT-RT), et une amélioration dans le groupe réalisant l'APA pendant traitement mais n'ayant pas eu de chimiothérapie.

Ce fut la première publication à paraître dans le Journal Clinical of Oncology (JCO), ce qui a permis de donner de la crédibilité à la pratique de l'AP comme une intervention de soin dans le programme de réadaptation du cancer.

Depuis le début des années 2000 et jusqu'à aujourd'hui, le nombre de recherches concernant la pratique d'APA chez des patients pendant traitement ou après traitement n'a cessé d'augmenter. Durant ces dernières années, il était de manière générale acquis que les APA avaient un bienfait chez les malades recevant ou ayant reçu un traitement pour un cancer et plus particulièrement le cancer du sein.

Cependant, beaucoup d'études divergent du point de vue de la méthodologie, des groupes exercices et contrôles utilisés mais aussi du point de vue des évaluations de la condition physique : des EE avec mesure directe, indirecte, sur vélo ou tapis roulant ; les différents tests de marche existant ; les variations dans l'évaluation de la force musculaire ; les fréquences, intensités, et durées des APA, ainsi que les traitements de chimiothérapie diffèrent selon les études.

C'est pourquoi dans les études présentes et futures, il doit y avoir une méthodologie rigoureuse, tant d'un point de vue de l'évaluation de la condition physique, que dans la

création des programmes d'APA. De plus, et comme nous l'avons fait dans notre étude, un programme d'APA réalisé à domicile plutôt qu'en institution paraît plus pertinent vis-à-vis du mode de vie des patientes à leur retour à domicile.

1.6.2. Activité physique adaptée et cancer

Dans ce chapitre, nous développerons les effets de l'AP en prévention, pendant ou après traitement sur les différentes localisations du cancer. Le cancer du sein sera traité à part.

1.6.2.1. Cancer du poumon

En France, en 2011 le cancer du poumon occupait le 4^{ème} rang en terme d'incidence (39500 cas/an) et le 1^{er} rang en terme de mortalité (29100 cas/an)

Le cancer du poumon est classé en cancer non à petites cellules et en cancer à petites cellules. La répartition est de 80% pour les cancers non à petites cellules et les cancers à petites cellules sont évalués à moins de 20%. La survie à 5 ans est d'environ 10%.

Pour les patients éligibles à la chirurgie, la survie est significativement meilleure : de l'ordre de 40% à 5 ans. Les symptômes dus au traitement, à la chirurgie et au cancer du poumon sont pour les plus fréquents la fatigue, la réduction de la fonction physique, la dépression, des troubles du sommeil et une perte de poids. (76)

- **Effets préventifs de l'activité physique**

En 2002, l'IARC (Institut Agency for Research on Cancer) indiquait qu'il n'était pas possible d'apporter une conclusion sur l'impact de l'AP sur la prévention du cancer du poumon. En 2007, le rapport du World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research indiquait un niveau de preuves limité pour l'effet de l'AP sur le cancer du poumon (3). En 2010, pour Friedenreich et al (77), le lien entre le fait de pratiquer une AP et le risque de diminution d'incidence du cancer du poumon était possible. Dans la revue de Lee (78), sur les 21 études menées aux États-Unis et en Europe portant sur le cancer du poumon, la plupart montrait une diminution du risque chez les sujets ayant une AP. Selon l'intensité de l'AP cette réduction variait de 20 à 60 %. Le rôle du tabac était contrôlé dans une majorité d'études mais les sujets sportifs étaient souvent non-fumeurs, et donc avaient une faible incidence du

cancer du poumon. Néanmoins, dans certaines études, les bénéfices de l'AP apparaissaient même si les sujets étaient fumeurs (79-81).

L'étude rétrospective de Sui et al (82) évaluaient la relation entre une EE et le risque d'avoir un cancer du poumon. L'étude portait sur 38 000 sujets sains, sans historique de cancer ayant réalisé une épreuve d'effort entre 1974 et 2002. L'étude montrait que les fumeurs qui avaient un faible test à l'effort ont 12 fois plus de risque d'avoir un cancer du poumon que les non-fumeurs avec un meilleur test à l'effort.

Thune et Furberg (83) observaient un effet dose-réponse de l'AP dans leur étude, conduisant à recommander au moins 4h par semaine d'AP de loisir d'intensité modérée à élevée (>4-5 METs).

Steindorf et al (84) rapportaient les résultats de l'étude prospective européenne (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort) qui incluait 9 pays, 416 227 participants et 1 000 cancers du poumon. Cette étude mettait en évidence une diminution significative du risque du cancer du poumon associé aux activités sportives et de loisir d'intensité élevée. Toutefois, l'AP professionnelle ne réduisait pas ce risque.

L'AP apparaît comme un effet protecteur à la fois chez l'homme et chez la femme (79, 81, 85) . Une publication incluant 36 929 femmes suivies de 1986 à 2002 mettait en évidence un effet protecteur de l'AP sur le cancer du poumon des femmes fumeuses actuelles ou passées (Sinner et coll (86)).

- **Effet de l'activité physique pendant et après traitement**

Le pic de consommation d'oxygène ($\dot{V}O_{2pic}$), est de plus en plus utilisé pour évaluer l'aptitude physique, mais aussi comme facteur prédictif de mortalité dans le cancer.

En 2010 Jones et al (87) s'intéressaient au $\dot{V}O_{2pic}$ dans le cancer du poumon non à petites cellules. Une EE a été effectuée sur 398 patients et permettait d'observer que la survie à 5 ans était de 30% pour les patients ayant un $\dot{V}O_{2pic} < 13,9 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, de 34% pour ceux ayant un $\dot{V}O_{2pic}$ compris entre 14 et $17,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, et de 36% pour ceux ayant un $\dot{V}O_{2pic} > 17,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Une valeur élevée du $\dot{V}O_{2pic}$ associait un risque de diminution significative de 21% à 24% du risque de mortalité. Pour chaque élévation de $1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, le risque de mortalité diminuait de 4%.

Les patients ayant un $\dot{V} O_2 > 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ avaient des complications cardio-pulmonaire en post-chirurgie de l'ordre de 19,3%, de 25% pour ceux ayant un $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ entre 15-19,9 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, et de 55,6% pour ceux ayant un $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ entre 10-14,9 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (88). Le $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ diminuait généralement de 0 à 20% après une lobectomie, et de 20 à 28% après une pneumonectomie. (89). Après une lobectomie, les patients récupéraient à 96% leur $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ préopératoire, et à 3 mois 97%. Un mois après une pneumonectomie les patients récupéraient 87% et 89% de leur $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ à 3 mois (90).

Un programme d'APA associant endurance et résistance réalisé avant chirurgie permettait de diminuer en moyenne la durée d'hospitalisation de 4 jours (91).

Bobbio et al (92) amélioraient significativement de 2,8 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ le $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ à la suite d'un réentraînement chez 12 patients ayant un $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ inférieur à 15 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ et devant subir une chirurgie pulmonaire. L'APA durait 4 semaines, à raison de 5 jours par semaine, sur bicyclette ergométrique, avec des séances de 30 min à 50% de la P max. L'étude comportait un seul bras de 12 sujets. Les auteurs montraient que l'entraînement était bénéfique pour diminuer les complications après la chirurgie.

Jones et al (93) rapportaient une amélioration non significative du $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ progressant de 1,16 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ à 1,26 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ après réentraînement pendant le traitement chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade I-III B. La durée de l'entraînement était de 14 semaines, en institut, comprenant 3 séances de vélo par semaine à une intensité comprise entre 60-100% de la P max. L'étude ne comportait qu'un seul bras comportant 19 sujets. La compliance au programme était de 85%. Au niveau de la QdV évaluée avec le FACT-L (questionnaire spécifique au cancer du poumon), la fatigue diminuait, et les patients ressentaient un meilleur bien-être.

Quist et al (94) montraient une amélioration significative du $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ après un réentraînement effectué pendant la chimiothérapie, le $\dot{V} O_{2\text{pic}}$ s'améliorait de 1,48 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ à 1,57 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$, et ceci chez 23 patients atteints d'un cancer du poumon non opérable. Le TM6 était significativement augmenté (+ 40 m). La force de tous les groupes musculaires testés était améliorée significativement. L'étude était composée d'un seul groupe de 25 patients. Le réentraînement était à la fois en institut et à domicile. L'entraînement de 6 semaines était composé d'endurance et de résistance. Seule l'échelle émotionnelle était diminuée de manière significative, les autres échelles du FACT-L n'étaient pas modifiées par l'entraînement. La compliance était de 73% en institut et de 8,7% à domicile.

Il était intéressant de voir que chez 20 patients atteints d'un cancer du poumon en stade avancé (III-IV) et en cours de chimiothérapie, un réentraînement à l'effort avait permis d'améliorer via le TM6 le périmètre de marche de 25 m (Temel et al (95)). Le réentraînement améliorait les extenseurs du coude alors que les autres groupes musculaires testés (épaules-bras-genoux-hanches) n'étaient pas détériorés. La QdV évaluée par le FACT-L était seulement modifiée au niveau des symptômes liés au cancer du poumon. Toujours dans cette étude 44% des patients effectuaient la totalité des séances d'entraînement, qui étaient composées de 2 séances d'aérobic (vélo à une intensité de 70-85% Fc max) et de résistance (60-80% d'une RM) par semaine pendant 2 mois. Deux autres études réalisées après chirurgie (96, 97) montraient respectivement une amélioration de 145 m et de 84 m pour le TM6.

L'étude randomisée de Arbane et al en 2011 (98) évaluait la capacité d'exercice avant chirurgie, juste après, et 12 semaines après. Seul le groupe contrôle diminuait la force des membres inférieurs comparé au groupe APA. Les auteurs ne rapportaient pas d'effet sur le TM6 ni sur la QdV évaluée par l'EORTC-QLQ-LC13 (questionnaire spécifique au cancer du poumon). Le réentraînement se composait d'endurance (marche-vélo réalisés à 60-80% de la Fc max) et de résistance.

1.6.2.2. Cancer colorectal

En France, en 2011 le cancer colorectal occupait la 3^{ème} place (40500 cas/an) et la 2^{ème} place en termes de mortalité (17500 cas/an).

- **Effet préventif de l'activité physique**

Pour le cancer du côlon la méta-analyse de Friedenreich et al en 2010 (77) montrait que le niveau d'évidence scientifique concernant l'effet bénéfique de l'AP sur la prévention du cancer du côlon était « convaincant ».

Les résultats de la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) qui incluait 413 044 hommes et femmes (Friedenreich et coll (77, 99)) rapportaient un bénéfice de l'AP sur la réduction de risque dans le cancer du côlon (20-25%), mais aussi l'absence d'effet de l'AP sur le cancer du rectum. Ces résultats étaient valables à la fois chez des sujets ayant un poids normal, mais aussi chez ceux en surpoids ou obèses.

De manière générale, 30 à 60 minutes par jour d'AP pratiquée à une intensité modérée ou intense paraissait suffisante pour réduire le risque du cancer du côlon chez l'homme ou la

femme (77, 78, 100). Plus l'intensité était élevée et plus les risques diminuaient, pour une activité modérée le risque diminuait de 33% et de 46% pour une activité intense (101).

- **Effet de l'activité physique pendant et après traitement**

Peu d'études se sont intéressées aux effets de l'entraînement pendant traitement ou après traitement dans le cancer colorectal.

Cheville et al (102) effectuaient pendant traitement un réentraînement de 8 semaines à domicile chez 66 patients atteints d'un cancer colorectal et observaient après réentraînement une amélioration de la mobilité, de la fatigue (évaluée par le FACT-F, questionnaire spécifique au cancer colorectal), ainsi qu'une meilleure qualité de sommeil dans le groupe APA comparé au groupe témoin (évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogie EVA). En revanche, aucune différence n'apparaît sur les autres items de QdV évalués par le FACT-G. L'entraînement était composé d'endurance (marche) et de résistance (bande élastique), au moins 4 fois par semaine. La compliance aux APA a été de 76,9%.

Campbell et al (103) rapportaient que sur un suivi de 16 ans comprenant 2 293 survivants du cancer colorectal, 150 min ou plus d'activité modérée ou intense par semaine s'accompagnait d'une baisse des risques de mortalité (toutes causes confondues). Par ailleurs plus le temps resté assis était important et plus les risques de mortalité étaient élevés.

1.6.2.3. Cancer de la prostate

En France, en 2011 le cancer de la prostate était au 1^{er} rang en terme d'incidence, avec 71 000 cas et au 4^{ème} rang en terme de mortalité (8700 cas/an).

- **Effet préventif de l'activité physique**

En 2002, la relation entre l'AP et le cancer de la prostate était considérée non prouvée. En 2007, le rapport du World Cancer Research Fund/American institute for Cancer Research ne prenait pas position dans la relation entre l'AP et le cancer de la prostate (3). Dans une récente méta-analyse de 2012 l'effet de l'APA dans le cancer de la prostate paraissait être prouvé. Dans l'étude de Wolin et al en 2012 (104), l'AP avait un effet plus prononcé chez les patients en stade avancée. Dans une revue Kruk et Aboul-Enain (105) ont regroupé et analysé 37 études publiées. La moitié de ces études montrait une relation inverse

entre AP et risque de cancer de la prostate. La réduction du risque d'incidence était de 10 à 20% (77).

D'après Friedenreich et al (106), les hommes ayant une activité vigoureuse avait une réduction du risque de 30% comparés à ceux qui avait une AP de faible intensité. Liu et al observaient des résultats similaires (107). D'autre part, d'un point de vue hormonal, un haut niveau de testostérone sérique associait un risque plus important de risque de cancer de la prostate (108).

- **Effets de l'activité physique pendant et après traitement dans le cancer de la prostate**

Dans le cancer de la prostate, la suppression des androgènes est utilisée comme traitement. Cependant, ce traitement induit des toxicités au niveau musculaire, avec une perte de la masse maigre : après 36 semaines de traitement, une perte moyenne de 1,4 kg était constatée et une perte constante s'observait même 2 ans après l'arrêt du traitement (109). Cette perte musculaire risque d'entraîner une diminution de l'aptitude physique ainsi qu'une diminution de la QdV. De plus, d'autres effets indésirables peuvent survenir, comme l'anémie, la fatigue, la gynécomastie, l'ostéoporose et le risque de fracture du squelette (110). L'AP et plus particulièrement l'activité de type résistance pourrait permettre de lutter contre ces effets indésirables (111).

Keogh et al en 2012 (112) réalisaient une méta-analyse et observaient des preuves de grade A (preuve scientifique établie) en terme de bénéfices de l'AP sur l'amélioration de l'endurance musculaire, de l'endurance aérobie, et globalement de la QdV et de la fatigue. Des preuves de grade B (présomption scientifique) suggéraient que l'exercice améliorerait la masse musculaire, la force musculaire et la performance fonctionnelle (marche). Les améliorations étaient plus bénéfiques pour les personnes qui avaient des activités en groupe plutôt qu'à domicile, et plus particulièrement pour celles qui réalisaient des exercices de résistance.

Galvao et al en 2010 (109) réalisaient une étude randomisée portant sur les effets d'un réentraînement en résistance de 12 semaines chez 57 patients traités pour un cancer de la prostate par blocage androgénique. Les auteurs montraient une augmentation du poids total et de la masse maigre dans le groupe APA. Les tests de force musculaire des membres supérieurs et inférieurs s'amélioraient de manière significative dans le groupe APA.

Au niveau de la QdV évaluée par le questionnaire SF-36, les paramètres de santé globale et de fatigue s'amélioraient significativement dans le groupe APA. Le programme d'APA était bien toléré, et n'avait pas d'effets indésirables. Ces résultats étaient concordants avec l'étude pilote menée par ces mêmes auteurs en 2006 (113).

De manière similaire, Segal et al (114) rapportaient une amélioration de la QdV (FACT-P, questionnaire spécifique au cancer de la prostate), de la fatigue ainsi qu'une amélioration de la force musculaire seulement dans le groupe APA après 12 semaines d'entraînement en résistance pendant un traitement par blocage androgénique (agoniste à la Luteinizing Hormone-Releasing Hormone). Aucun changement après traitement n'était à reporter au niveau de la masse corporelle. Ces mêmes auteurs en 2009 s'intéressaient aux effets de l'entraînement de résistance ou endurance sur le $\dot{V}O_{2pic}$ pendant la radiothérapie chez des sujets avec ou sans suppression en androgène. Ils observaient qu'un entraînement de 24 semaines en résistance stabilisait le $\dot{V}O_{2pic}$ comparé à la diminution du groupe témoin (115).

1.6.2.4. Cancer oto-rhino-laryngé (ORL)

- **Effet préventif de l'activité physique dans les cancers ORL**

En terme d'incidence les cancers ORL (Lèvres, cavité orale, pharynx) arrivaient au 8^{ème} rang avec 8700 cas et 3270 cas en terme de mortalité (11^{ème} rang) (Inca), le larynx en terme d'incidence arrivait au 21^{ème} rang avec 3230 cas, et au 19^{ème} rang en terme de mortalité avec 960 cas.

- **Effets de l'activité physique pendant et après traitement dans les cancers ORL**

D'après une méta-analyse de Hunter al en 2013 (116), peu d'études se sont intéressées aux bénéfices de l'AP ou de la nutrition chez des patients atteints de cancer ORL.

Les patients atteints d'un cancer ORL souffrent souvent de dénutrition secondaire à la localisation de la tumeur et des traitements (radiothérapie et chimiothérapie).

L'IMC de ces patients tend à baisser tout au long du traitement. Les auteurs observaient que lors du traitement une diminution moyenne de presque 12 kg était présente sur 73 patients. De plus cette perte de poids était principalement due à une perte de masse maigre, c'est-à-dire de la masse musculaire. Cette perte de poids commençait seulement 1

semaine après le début du traitement et elle était associée au déclin de la performance physique ainsi qu'à une diminution de la dépense physique globale.

Une revue de 2012 de la Cochrane (117) analysait 3 études portant sur les effets d'un réentraînement en résistance après traitement sur les dysfonctions au niveau de l'épaule chez des patients atteints de cancer ORL. Les résultats montraient une amélioration de la douleur et des degrés de liberté de mouvement. Pas d'amélioration n'était perçue au niveau de la QdV.

Mcneely et al étudiaient les effets d'un réentraînement en résistance sur l'articulation de l'épaule après traitement dans 2 études randomisées (118, 119). La première étude de 2004 portant sur 20 patients montrait une compliance de 93%. Des évolutions significatives étaient observées pour le groupe APA pour la rotation externe de l'épaule et de la douleur de l'épaule, mais aussi des degrés de liberté de mouvement de l'articulation. La deuxième étude datant de 2008 avait un nombre de patients plus important (27 dans le bras le APA et 25 dans le bras témoin). Ces auteurs retrouvaient les mêmes améliorations que dans leurs études précédentes.

Le questionnaire FACT-G montrait que les patients du groupe APA diminuaient leur fatigue et amélioraient leur QdV mais ce n'était cependant pas statistiquement significatif. La compliance au protocole était de 91%. Les patients les plus compliants avaient subi une plus grande épargne du nerf lors de la dissection, et avaient une consommation d'alcool réduite.

Samuel et al en 2013 (120) rapportaient après un programme d'entraînement de 6 semaines réalisé pendant traitement chez des patients atteints d'un cancer ORL, une amélioration significative de 42 m pour le TM6 dans le groupe APA et une diminution de 96 m pour le groupe contrôle. L'utilisation du questionnaire SF36 montrait que la composante mentale s'améliorait dans le groupe APA, et que la composante physique était stable alors que dans le groupe contrôle, ces 2 composantes diminuaient. Eades et al en 2013 (121), dans leur étude non randomisée, rapportaient quant à eux une amélioration de 59 m au TM6 après un réentraînement de 8 semaines.

Les patients atteints de cancer ORL ont souvent de rares liens sociaux, et peu d'activité physique. Parmi ces patients, 50% souhaiteraient réaliser une activité seuls contre 55% en groupe, par ailleurs le type d'activité souhaité serait des exercices à intensité modéré (116).

1.6.2.5. Cancer de l'endomètre

- **Effet préventif de l'activité physique dans le cancer de l'endomètre**

En 2002, l'IARC classait les effets préventifs de l'AP sur le cancer de l'endomètre avec un niveau de preuve limité. Dans la revue de Cust et al (122) portant sur le cancer de l'endomètre, 18 études rapportant des effets de l'AP sur le cancer de l'endomètre avaient été répertoriées. Dans 14 études sur 18, une réduction du risque de 30 % en moyenne était observée et dans 7 études sur 13 évaluant une relation dose-réponse, celle-ci était avérée.

En 2007, le rapport du World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (3), indiquait que l'AP exerçait un effet protecteur probable vis-à-vis du cancer de l'endomètre. Plus récemment en 2010, Friedenreich et al (77) observaient une réduction de 20 à 30% du risque de cancer de l'endomètre avec la pratique de l'AP. Un effet dose-réponse était présent dans la moitié des études analysées par ces auteurs. Par ailleurs le risque de cancer augmentait pour les femmes restant assise plus de 5h par jour.

1.6.2.6. Autres cancers

- **Ovaires**

Pour le cancer de l'ovaire, quatre études cas-témoins suggéraient un lien faible entre AP et réduction du risque de cancer de l'ovaire (123-126).

Une étude prospective de cohorte incluant 27 365 personnes identifiait 121 cas de cancer de l'ovaire et ne retrouvait pas d'association significative entre l'AP et le risque de cancer de l'ovaire bien que les résultats tendaient vers une relation inverse, c'est-à-dire que le risque d'incidence était d'autant plus réduit que la quantité d'APA était élevée (127). Selon Friedenreich et al (77), la relation entre AP cancer de l'ovaire était classé comme « possible », parmi les 20 études analysées par ces auteurs, la moitié retrouvait un bénéfice de l'AP, l'autre moitié ne retrouvait pas d'effet. Les APA de loisir diminueraient de 20% le risque de cancer de l'ovaire. Toujours selon ces auteurs, rester assis plus de 6h par jour augmenterait de 55% le risque de ce cancer de l'ovaire.

- **Testicules**

Dans leur méta-analyse de 2012, Wolin et al (104) montraient qu'il n'y avait pas assez d'études et de données pour mettre en évidence une relation entre l'AP et le cancer du

testicule. Parmi les études analysées par ces auteurs, une étude suggérait que la pratique de l'AP lors de l'adolescence diminuait le risque de cancer des testicules.

D'autres études trouvaient des relations inverses entre AP effectuée et le risque d'avoir un cancer des testicules, d'autres encore montraient une relation nulle, et d'autres aucune évidence. Ces divergences pouvaient provenir des AP choisies, des programmes d'activités, de l'intensité, de la fréquence, ou bien encore de l'âge de la pratique de l'AP.

- **Pancréas**

Aucune association avec l'AP n'était retrouvée pour le cancer du pancréas dans l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) (Berrington de Gonzalez et al (128)). En 2007, dans le rapport du World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (3) , les auteurs indiquaient un niveau de preuve limité pour le cancer du pancréas.

- **Estomac**

Une association inverse entre une AP intense au cours de la vie et le cancer de l'estomac était observée dans l'étude de Campell et al (129), une réduction de 20 à 40% du risque du cancer de l'estomac était observée pour les personnes les plus actives.

- **Vessie**

Wolin et al en 2012 (104) montraient dans leur méta-analyse que les données étaient trop limitées entre AP et cancer de la vessie pour pouvoir tirer des conclusions et faire des recommandations.

- **Rein**

En 2007, l'IARC/AICR ne trouvaient pas d'évidence possible ou probable entre le risque d'incidence du cancer du rein et l'AP. De même Friedenreich et al trouvaient insuffisantes les données de la littérature pour conclure sur le lien entre AP et cancer du rein (77). Wolin et al (104) rapportaient dans leur étude que le lien entre AP et cancer du rein n'était pas encore assez convaincant.

Aucune évidence suffisante n'était rapportée pour les cancers hématologiques, les cancers cervicaux et cancers gastriques.

1.7. Activité physique et cancer du sein

1.7.1. Activité physique et cancer du sein en prévention

En France, le cancer du sein était au 1^{er} rang chez la femme en termes d'incidence et de mortalité, avec respectivement 53 000 cas par an, et 11 500 cas par an.

Pour l'IARC, en 2002, l'AP avait un effet préventif sur le cancer du sein avec un niveau de preuve suffisante. Friedenreich et al en 2002 (130) montraient dans leur méta-analyse que 32 études sur les 44 analysées présentaient une diminution du risque de cancer du sein chez les sujets ayant l'AP la plus importante. Kruk et al dans leur méta-analyse en 2006 (105) observaient que 45 études sur les 64 analysées rapportaient une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes ayant une AP avec une réduction moyenne du risque de 30 à 40%. L'étude de la cohorte E3N en 2006, indiquait une baisse de 18% du risque relatif du cancer du sein pour des activités de type ménagères, c'est-à-dire légères, et que cette diminution était de 38% quand l'activité était intense, un effet dose réponse était montré pour les activités ménagères (131). Parmi les 23 études recherchant un effet dose-réponse, 20 d'entre elles établissaient que l'augmentation de la pratique d'AP s'associait à une plus grande diminution du risque. La revue de Monninkhof et al en 2007 (132) analysait 48 études parues entre 1994 et 2006 et indiquait que, chez la femme ménopausée, la réduction d'incidence du cancer du sein variait de 20 à 80% selon les études. Quand l'ensemble des femmes était considéré, quel que soit leur statut ménopausal, la relation entre AP et diminution du risque de cancer du sein variait entre 15 à 20%. La moitié des études de cette revue exposait un effet dose-réponse. Le rapport WCRF/AICR, en 2007 (3), indiquait que l'AP a un effet protecteur probable sur le cancer du sein chez les femmes ménopausées, et un effet limité chez les femmes non ménopausées. En 2010, Friedenreich et al (77) mettaient à jour leur méta-analyse de 2002. Plus de 70 études observaient le rôle entre l'AP et le risque de cancer du sein. Plus des ¾ de ces études évaluaient un effet bénéfique de l'AP sur la prévention du cancer du sein. La réduction de l'incidence dans le cancer du sein parmi ces études était en moyenne de 25% quand les personnes les plus actives étaient comparées avec les moins actives. Plus la quantité d'AP était importante, plus le risque de cancer du sein diminuait. Tout type d'AP permettait de réduire le risque, avec un effet plus prononcé pour les activités de loisir ou de ménage (21%), suivi de la marche/vélo (18%) l'activité professionnelle (13%). Les auteurs concluaient que l'AP diminuait le risque de cancer du sein et cela quand elle était pratiquée à n'importe quel âge de la vie.

Selon Holmes et al en 2005 (133), la quantité la plus bénéfique d'AP était comprise entre 3 à 5h, ce qui représentait de 9 à 14 MET/h/semaine. Que l'activité soit pratiquée à une intensité modérée ou intense, les résultats en terme de prévention étaient identiques (83). L'effet paraissait plus bénéfique chez des femmes ayant un IMC normal, ayant eu au moins un enfant, et sans antécédent de cancer du sein dans la famille. Les femmes présentant des tumeurs avec des récepteurs hormonaux négatifs avaient une diminution du risque de 27%, ce risque était de 14% pour celles ayant des tumeurs avec des récepteurs positifs.

Ces auteurs recommandaient la pratique d'une activité d'au moins 4 à 7 heures par semaine, d'intensité modérée –vigoureuse.

1.7.2. Impact de l'activité physique dans le cancer du sein pendant et après traitement adjuvant

En plus des effets délétères des traitements vus précédemment, la quantité d'AP des patientes atteintes d'un cancer du sein diminue à la suite de l'annonce. Irwin et al (134) étudiaient la quantité d'AP avant le diagnostic d'un cancer du sein et à la suite de cette annonce chez 1185 patientes. Les auteurs s'intéressaient à la quantité d'AP en fonction du traitement adjuvant. Les auteurs observaient une diminution de 50% en termes de quantité d'AP chez les patientes ayant eu une chimiothérapie plus une radiothérapie, de 24% chez les femmes n'ayant eu que de la chirurgie et de 23% chez celles n'ayant eu que de la radiothérapie. Une plus grande diminution en termes d'AP était observée chez les patientes obèses (41% contre 24% chez les sujets avec un IMC normal). Il est donc important de prendre en charge rapidement ces patientes au cours du traitement dans le but de prévenir la réduction de l'aptitude physique.

Nous allons à présent étudier l'impact des APA sur le pic de consommation d'oxygène.

1.7.2.1. Sur le pic de consommation d'oxygène

La consommation maximale ($\dot{V} O_{2max}$) ou sous maximale d'oxygène ($\dot{V} O_{2pic}$) est évaluée à l'aide d'une EE effectuée de manière générale sur bicyclette ergométrique. Cet examen offre des renseignements importants et précis sur l'aptitude physique d'un patient.

Chez une personne saine, le seuil d'indépendance que constitue le minimum en aptitude aérobie est de $15,4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ (135). Chez des patients traités pour un cancer, après traitement le $\dot{V} O_{2pic}$ était abaissé en moyenne de 30% par rapport à celui d'individus sains du même âge (136), et cette valeur était de 27% pour des femmes atteintes d'un cancer du sein (135) (pendant ou après traitement).

Avant traitement Jones et al évaluait 248 patients atteints de cancer du sein (stade I-IV) (135). Chez celles subissant un traitement par chimiothérapie, le $\dot{V} O_{2pic}$ était de $17,4 \pm 4,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$, et pour des patientes après traitement et ayant subi une radiothérapie le $\dot{V} O_{2pic}$ était de $18,4 \pm 4,1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. Dans le cas de cancer métastatique, le $\dot{V} O_{2pic}$ s'abaissait alors à $16,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. En prenant en compte toutes les patientes ainsi que tous les stades de cancer, 37% étaient en dessous du seuil d'indépendance aérobie après traitement, et ce chiffre était de 44% lorsque l'échantillon ne comprenait que les patientes métastatiques (135). Les femmes atteintes d'un cancer du sein en stade avancé avaient une plus forte dégradation de leur aptitude aérobie.

Dans leur méta-analyse comportant 6 études randomisées et portant sur les effets de l'exercice chez des patients ayant un cancer (lymphome, prostate, colon, sein), Jones et al (136) observait en moyenne une évolution du $\dot{V} O_{2pic}$ de $2,9 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ dans le groupe exercice alors que le groupe contrôle diminuait en moyenne de $1,02 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. Pour les études dont la durée d'exercice était supérieure à 4 mois, l'augmentation moyenne du $\dot{V} O_{2pic}$ était de $1,21 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. Pour celles dont la durée était de moins de 4 mois, l'élévation du $\dot{V} O_{2pic}$ était de $4,26 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$, les auteurs expliquaient cette différence parce que les plus longues études étaient réalisées pendant traitement, en conséquence, l'agressivité des traitements n'a pas permis la même hausse du $\dot{V} O_{2pic}$ que dans les études réalisées après traitement.

Mcneely et al en 2006 (137) rapportaient de leur méta-analyse et parmi 3 études analysées (138-140), qu'après un entraînement réalisé pendant ou après traitement dans le cadre d'un cancer du sein, le $\dot{V} O_{2pic}$ s'améliorait en moyenne de $3,4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. De plus

selon les auteurs, des évolutions semblables étaient observées lors d'entraînements chez un groupe d'individu sain de même âge.

Segal et al en 2001 (75), et Courneya et al 2007 et 2008 (141, 142) s'intéressaient aux effets de l'entraînement de type endurance ou résistance pendant le traitement de chimiothérapie dans le cancer du sein.

Segal et al (75) ont étudié les effets de l'APA aérobie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein pendant chimiothérapie. Ces auteurs montraient que le groupe qui a reçu l'APA à domicile avait amélioré son $\dot{V}O_{2pic}$ de $0,9 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. Le groupe supervisé quant à lui diminuait son $\dot{V}O_{2pic}$ de $0,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. Leur groupe contrôle avait cependant stabilisé leur $\dot{V}O_{2pic}$. Courneya et al en 2007 (141) n'observaient pas d'amélioration du $\dot{V}O_{2pic}$ évalué par EE, cependant le groupe endurance avait stabilisé le $\dot{V}O_{2pic}$. Chez les patients inclus dans le groupe résistance et contrôle, le $\dot{V}O_{2pic}$ diminuait respectivement de $-1,4$ et $-1,6 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. En 2008, Courneya et al ont publié une nouvelle étude basée sur leur étude de 2007 (141), et cette fois-ci, ils ont scindé leur groupe (endurance-résistance) en fonction de la tranche d'âge (plus ou moins de 50 ans). Après traitement, les résultats au niveau du $\dot{V}O_{2pic}$ indiquait que lorsque l'âge était inférieur à 50 ans, le groupe contrôle diminuait son $\dot{V}O_{2pic}$ de $2,4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ et le groupe résistance de $1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ alors le groupe endurance augmentait de $1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. Après 50 ans, le groupe contrôle diminuait son $\dot{V}O_{2pic}$ de $0,7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$, le groupe résistance de $-1,9 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ alors que le groupe endurance diminuait de $0,9 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. L'entraînement en endurance apparaît le plus bénéfique avant et après 50 ans. Dans ces 2 études, les entraînements avaient une durée de 26 semaines pour l'étude de Segal, et de 12 semaines pour les études de Courneya. Segal réalisait un entraînement en endurance, à raison de 3 à 5 fois par semaine à 60% de la FC max. Courneya, avait un programme d'endurance et de résistance, l'endurance était réalisée 3 fois par semaine pendant 45 min à 60-80% de la FC max, et l'entraînement de résistance était réalisé 3 fois par semaine à 70% d'une RM en 2 série de 12 répétitions.

Après traitement, Courneya en 2003 (140) trouvaient une différence significative entre ces 2 groupes (exercice et contrôle) après un réentraînement de 15 semaines, à raison de 3 séances de 35 min de vélo par semaine à une intensité de 70% de la FC max. L'écart était de $3,4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ entre les 2 groupes en faveur du groupe exercice. Le groupe contrôle diminuait de $0,6 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ et le groupe exercice augmentait de $2,7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. Il a été demandé au groupe contrôle de ne pas réaliser d'APA pendant la durée de l'étude.

Cheema et al en 2006 (143), dans leur étude non randomisée montrait qu'après un réentraînement de 8 semaines en aérobie et en résistance chez des patientes traitées pour un cancer du sein, le $\dot{V} O_{2pic}$ était amélioré significativement de $1,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Thorsen et al (144), juste après traitement, et à la suite d'un entraînement de 14 semaines, en raison de 2 séances de 30 min à une intensité de 60-70% de la FC max, observaient une amélioration dans les groupes APA de $6,4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ et de $3,1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ dans les groupes contrôle. Cette étude incluait des patients porteurs de cancer du sein-lymphome-testicules, avec une majorité de cancer du sein. A 6 mois, ces auteurs analysaient de nouveau le $\dot{V} O_{2pic}$ (145), ils observaient une stabilité pour le groupe APA à 6 mois, et une légère diminution à 12 mois. Le groupe contrôle était stable avec une légère augmentation à 12 mois.

Plus récemment, en 2009, Rahnema et al (146) réalisaient un programme d'APA chez des femmes sous hormonothérapie et ayant eu de la chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Le programme était constitué d'endurance et résistance pendant 15 semaines. Le groupe APA rapportait une amélioration du $\dot{V} O_{2pic}$ de $3,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ après entraînement alors que groupe contrôle abaissait son $\dot{V} O_{2pic}$ de $0,6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Le $\dot{V} O_{2pic}$ était estimé par le protocole de Bruce (protocole réalisé sur tapis roulant avec incrémentation de la pente) avec la formule suivante : $\dot{V} O_{2max} = 4,38 * T - 3,9$ ou T représente la durée de marche sur le tapis roulant. L'entraînement consistait en des séances de marche de 25-45 min et du renforcement musculaire effectué 2 fois par semaine.

Adamsen et al (147) dans leur étude randomisée comportant 269 patients dont 196 patientes atteintes d'un cancer du sein, avaient par le biais d'une estimation de la $\dot{V} O_{2max}$ par la formule suivante : $\dot{V} O_{2max} = 0,16 + (0,0117 * P \text{ max})$, évalué l'impact d'un réentraînement composé d'endurance, de résistance et de massage. La durée d'intervention était de 6 semaines. Le $\dot{V} O_{2pic}$ était significativement différent entre les 2 groupes après réentraînement. Le groupe APA évoluait de $1,82 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ à $1,96 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ et le groupe contrôle de $1,90 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ à $1,88 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$.

Que l'entraînement soit effectué pendant ou après traitement, il apparaît que l'entraînement améliore le $\dot{V} O_{2pic}$, ou dans certains cas empêche son déclin. L'activité aérobie paraît plus à même d'améliorer le $\dot{V} O_{2pic}$. La prochaine partie traitera des effets de l'APA sur la capacité fonctionnelle.

1.7.2.2. Sur la capacité fonctionnelle

L'évaluation de la capacité fonctionnelle a pour but de déterminer le plus objectivement possible et en toute sécurité, les aptitudes physiques nécessaires à la réalisation d'un exercice. Elle mesure la capacité d'un individu à accomplir des tâches (marcher, porter, pousser, tirer..) et estime le laps de temps, la force, l'endurance, ou bien encore l'amplitude articulaire pour réaliser l'exercice. Cette évaluation nous offre des renseignements sur les limites fonctionnelles et les performances du sujet.

- **Pendant traitement**

Mcneely et al et Speck et al (137, 148) observaient dans leur méta-analyse pour des patientes pendant traitement dans le cancer du sein que des améliorations de la capacité fonctionnelle étaient observées : une augmentation de la distance de marche de 101 m pour le TM12 et une diminution du temps d'exécution au 1 miles walking test de 1,31 min.

L'étude de Haines et al en 2010 (149) rapportaient une amélioration de 25 m pour leur groupe APA et une diminution de 4 m pour leur groupe contrôle. Les auteurs n'observaient pas de différences significatives entre leurs 2 groupes après réentraînement.

Mock et al en 2005 ne rapportaient pas d'amélioration après un réentraînement de marche sur le TM12 (150).

L'équipe de Campbell en 2005 quant à elle retrouvaient une amélioration significative sur la distance de marche du TM12 dans le groupe APA (+328 m \pm 145 m) après 12 semaines d'entraînement (aérobie et résistance) alors que le groupe contrôle diminuait (5 m \pm 139 m). Le niveau d'AP en terme de quantité était de 343 min \pm 190 min pour le groupe APA et de seulement 5 min \pm 139 min pour le groupe non entraîné (151). En 2007, toujours après 12 semaines de réentraînement pendant traitement, ces mêmes auteurs rapportaient une différence significative de la distance de marche au TM12 d'en moyenne 129 m entre les 2 groupes et en faveur du groupe APA (152) . A 6 mois, cette différence diminuait pour passer à 105 m. Le questionnaire d'AP montrait une différence importante entre les 2 groupes après 12 semaines de réentraînement. A 6 mois, cette différence n'est plus significative, passant de 182 min à 64 min. Le groupe APA n'avait pas maintenu le niveau d'activité qu'il avait eu pendant traitement. Le groupe contrôle augmentait de manière progressive leur quantité d'activité. Les auteurs s'intéressaient à l'amélioration que pouvait avoir l'exercice sur les dysfonctions articulaires de l'épaule engendrées par la chirurgie et le curage. La mobilité de

l'épaule dans le groupe APA était significativement améliorée à 12 semaines et à 6 mois et était restée stable dans le groupe contrôle. En 2012 ces mêmes auteurs évaluaient les bénéfices de leurs précédents réentraînements à 18 mois et 5 ans (153). Le TM12 tendait à se réduire peu à peu au fil du temps entre les 2 groupes. Les évolutions marquées après 12 semaines d'entraînement et à 6 mois disparaissaient à 18 mois et 60 mois. Il était intéressant de voir qu'à 5 ans après traitement, le groupe intervention avait une quantité d'AP supérieur à celui du groupe contrôle qui, lui, diminuait son activité.

A la suite d'un réentraînement de 6 mois en endurance ou résistance, Schwartz et al en 2007 (154) indiquaient que leur groupe d'endurance augmentait son périmètre de marche via le TM12 de 25% après traitement. Le groupe résistance lui n'augmentait que de 4% alors que le groupe contrôle diminuait de 10%. Ces auteurs indiquaient qu'à la fin du réentraînement le groupe endurance avait des valeurs significativement plus élevées que les 2 autres groupes du point de vue de la force musculaire.

La méta-analyse de Speck et al en 2010 (148), d'Adamsen et al en 2009 (147) et de Schwartz et al (154) rapportait de leur étude une amélioration de la force musculaire des membres supérieurs ou inférieurs pour le groupe APA et une différence significative entre les 2 groupes après réentraînement.

Courneya et al en 2007 (141) rapportaient que parmi leur 2 groupes d'entraînement (endurance – résistance), et après un réentraînement effectué pendant 12 semaines de chimiothérapie, l'amélioration de la force musculaire pour le groupe résistance était significativement plus élevée comparée aux groupes contrôle et aérobie, que ce soit pour les membres inférieurs ou supérieurs.

- **Après traitement**

La méta-analyse de Fong et al en 2012 (155), comportant 34 essais randomisés parmi lesquels 22 étaient sur le cancer du sein, observait pour les groupes APA une amélioration de la force des membres inférieurs et supérieurs. La méta-analyse de Mcneely et al (137) rapportait qu'après réentraînement, le groupe APA améliorait en moyenne de 35 m leur distance de marche au TM6. La méta-analyse de Backer et al, l'étude de Ohira et al, l'étude de Cheema et al et de Adamsen et al trouvaient des résultats similaires (143, 147, 156, 157).

Courneya et al en 2003 (140) amélioraient leur groupe APA de 14,2 Watts au niveau de la P max évaluée lors de l'EE alors que le groupe contrôle diminuait de 16,5 Watts, et cette

différence entre les 2 groupes était significative. La période d'entraînement comprenait de l'endurance (réalisée 3 fois par semaine pendant 15 semaines).

Pinto et al (158) observaient que la quantité d'activité en minute par semaine s'améliorait de manière significative dans leur groupe APA (de $83,5 \pm 94,87$ min à $202,43 \pm 161,65$ min), que l'AP soit modérée ou intense. La quantité d'APA du groupe témoin ne changeait pas pendant la durée de l'étude. Le temps d'exécution au 1 mile walking test diminuait dans le groupe exercice (-1,11 min) et était significativement différent comparé au groupe contrôle, qui, lui, stabilisait son temps de marche. Ces mêmes auteurs évaluaient à 6 mois et 9 mois la population de leur étude précédente (159), pour observer si les bénéfices au niveau du 1 mile Walking test étaient toujours présents : le temps d'exécution à ce test était identique pour les 2 groupes à 6 et 9 mois.

Eyigor en 2010 (160), avec un entraînement de Pilates et de marche à domicile 2 fois par semaine pendant 8 semaines, permettait à son groupe APA (Pilates + marche) d'améliorer significativement de 26,29 m la distance de marche du TM6, et voyait son groupe contrôle (marche) diminuer significativement de 40,67 m. La méthode Pilates est un type de renforcement musculaire visant à améliorer la force des muscles posturaux.

La capacité fonctionnelle évaluée pendant ou après traitement, et via des tests de marche ou de force musculaire, montre des améliorations pour les groupes APA. L'augmentation du périmètre de marche ou de la force musculaire peut permettre aux patientes de mieux tolérer les efforts du quotidien, et en conséquence de réduire les symptômes de fatigue. Dans la prochaine partie, nous évaluerons l'impact des APA sur la fatigue.

1.7.2.3. Sur la fatigue

La Cochrane en 2012 (32) avait mis à jour sa publication de 2008 sur les effets de l'exercice sur la fatigue dans le cancer. Parmi les 28 études analysées dans le cancer du sein, les auteurs de cet article identifiaient que l'exercice avait un bénéfice sur la fatigue dans le cancer du sein. De plus, l'exercice aérobie (marche-vélo) diminuait de manière plus significative la fatigue que l'exercice en résistance ou d'autres formes d'exercices, qui eux, n'entraînaient pas d'amélioration significative.

Dans la méta-analyse publiée dans l'ACSM, Schmitz et al (161) rapportaient une amélioration significative de la fatigue dans un peu plus de la moitié des études sélectionnées, que ce soit avant ou après traitement.

- **Pendant le traitement**

Mcneely et al en 2006 (137) dans leur méta-analyse incluant 14 études randomisées dans le cancer du sein, rapportaient un effet non significatif de l'exercice sur la fatigue pendant le traitement (chimiothérapie-radiothérapie). Dans leur méta-analyse de 2012 comportant 18 essais randomisés dans le cancer, dont 12 dans le cancer du sein, Velthuis et al (162) indiquaient une diminution significative de la fatigue dans les groupes qui ont eu de l'APA en institution comparé aux groupes contrôle, et lorsque l'APA était réalisée à domicile, la réduction de la fatigue n'était plus présente.

Récemment, en 2012, Carayol et al (163) évaluaient dans leur méta-analyse l'impact ainsi que la dose-réponse d'exercice optimal pour avoir le meilleur bénéfice sur les variables psychologiques et la fatigue chez des femmes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Cette méta-analyse comportant 17 essais randomisés indiquait que l'exercice diminuait significativement la fatigue de patientes porteuses d'un cancer du sein sous traitement. Les auteurs rapportaient que lorsque l'exercice était réalisé à une intensité <12 METs, l'amélioration de la fatigue était plus importante comparée aux autres intensités d'exercice, et cela était valable pour de courtes ou de longues période d'entraînement. Les auteurs suggéraient que des programmes d'activité de 20 semaines, à une intensité cible de 8-10 METs par semaine, pouvaient être les programmes adaptés pour des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante.

En ce sens ils proposèrent un programme d'activité composé d'une séance de renforcement musculaire et de 2 séances aérobie d'une durée comprise entre 30 à 45 min.

Une séance aérobie d'intensité modérée équivaut à 3,8 METs, et une séance en résistance à 3,5 METs.

Mock et al s'intéressaient dans plusieurs de leurs études à l'impact de l'APA sur la fatigue pendant traitement (150, 164-166). Leurs études consistaient en un réentraînement de marche à domicile (3 fois ou plus par semaine à intensité modérée), et à l'exception de leur étude de 1994 où l'échantillon était assez faible, toutes montraient une diminution significative de la fatigue dans le groupe APA comparé au groupe contrôle.

L'étude de Aghabarari et al en 2008 (167) utilisait le questionnaire « Quality of life – Breast cancer » et montrait une diminution du score global du questionnaire de fatigue, ainsi que de toutes les sous-échelles à la suite d'un entraînement de marche réalisé à domicile, de 3 à 5 fois par semaine pendant 30 min, et ce pendant les 9 semaines de chimiothérapie.

Mustian et al (168), après un entraînement aérobie et en résistance pendant radiothérapie, indiquaient qu'une amélioration significative de la fatigue évaluée par le FACIT-F était observée pour le groupe APA après réentraînement. De plus, 3 mois après la fin du traitement, les améliorations de l'exercice sur la fatigue perduraient.

Schneider et al en 2007 (169) utilisaient le questionnaire de fatigue de Piper dans une étude non randomisée et observaient après réentraînement une diminution significative du score total de fatigue. L'entraînement était réalisé pendant un traitement de chimiothérapie et/ou radiothérapie dans le cancer du sein, à raison de 2 séances d'APA par semaine pendant 6 mois, composé à la fois d'endurance (60 min) et de résistance. La compliance des patients aux séances d'APA était de 89,6%.

Peu d'études ont réalisé un programme d'entraînement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en stade avancé. Headley et al (170) ont réalisé un programme d'entraînement assis de 12 semaines à raison de 3 séances par semaine, pendant 5 cures de chimiothérapie. L'entraînement permettait pour le groupe APA de limiter la hausse de la fatigue évaluée par le FACIT-F.

L'étude de Schwartz et al (171) portait sur l'effet à court terme de la réalisation ou de la non réalisation d'AP sur la fatigue. L'entraînement avait lieu pendant la chimiothérapie et avait une durée de 8 semaines. Les auteurs constataient que les jours où les patientes avaient réalisé de l'exercice, la fatigue ressentie était moindre que les jours où elles n'avaient aucune activité. Cet effet s'accroissait lorsque l'AP était plus longue (jusqu'à 60 min), et de même, plus la dépense calorique était importante, plus la fatigue diminuait.

Cho et al (172) avaient lors de l'inclusion de leurs patientes, suivant leurs habitudes sportives de leurs patientes, réalisé 2 groupes, un groupe « active » et un groupe « non active ». Avant chimiothérapie, le groupe des femmes les plus actives avaient une fatigue significativement inférieure comparé à celui non active (questionnaire de Piper). Après traitement cette différence était nettement moins importante, cependant la fatigue du groupe active était moins élevée. Un an après traitement, les 2 groupes possédaient des valeurs sensiblement identiques. Durant toute la durée du traitement, le groupe de patiente active ne modifiait pas ses habitudes sportives.

- **Après traitement**

La méta-analyse de Mcneely en 2006 (137), de Fong en 2012 (155) et de Speck en 2010 (148) rapportait des résultats analogues, c'est-à-dire que l'AP permettait une diminution significative de la fatigue chez les patientes ayant été traitées pour un cancer du sein.

Pinto et al en 2005 (158) observaient une différence significative de l'indice de fatigue mesurée par une échelle visuelle analogique entre le groupe APA et le groupe contrôle après un réentraînement d'endurance de 12 semaines, d'intensité comprise entre 55-65% de la FC max. A 9 mois, Pinto et al (159) réévaluaient les patients de leur étude de 2005 et observaient que la fatigue était toujours significativement plus basse dans le groupe APA. Schneider et al (169) qui évaluaient la fatigue à l'aide du questionnaire de Piper dans une étude non randomisée indiquaient que le réentraînement diminuait significativement la fatigue globale après traitement.

Adamsen et al (147) évaluaient la fatigue à l'aide de l'EORTC QLQ-C30 et observaient une différence significative entre ces 2 groupes (APA et contrôle) en faveur du groupe APA.

Thorsen et al (144) retrouvaient des résultats divergents, avec en moyenne une diminution plus importante de la fatigue pour le groupe contrôle évalué avec l'EORTC QLQ-C30, cependant cette étude incluait plusieurs types de cancer (testicules-sein-gynécologique-lymphome).

La fatigue peut être liée aux troubles du sommeil retrouvé chez les patients ayant une chimiothérapie. Ray et al en 2008 (173) rapportaient que 30 à 60% de patients sous chimiothérapie avaient des insomnies ou des troubles du sommeil, et que ces effets persistaient durant les mois suivant le traitement chez près de 30% de femmes atteintes d'un cancer du sein.

L'exercice physique, qu'il soit réalisé pendant traitement ou après traitement, apporte une réduction des symptômes de fatigue. Nous allons maintenant nous intéresser aux effets de l'APA sur la QdV.

1.7.2.4. Sur la qualité de vie

D'après les recommandations de l'ACSM, Schmitz et al (161) concluaient que plus de la moitié des études analysées observait des améliorations significatives de la QdV pour le groupe APA, que ce soit avant ou après traitement et quel que soit l'APA pratiquée (aérobie ou résistance). Les auteurs notaient aussi une amélioration de l'anxiété pendant le traitement mais peu après le traitement. La dépression était améliorée après traitement dans un peu moins de la moitié des études de cet article. La plupart des études analysées montrait une amélioration, qu'elle soit significative ou non, de l'estime de soi pendant ou après le traitement.

- **Pendant traitement**

En 2009, Bicego et al (174) réalisaient une méta-analyse portant sur 9 études randomisées sur les effets de l'exercice pendant ou après traitement sur la QdV dans le cancer du sein. Le temps moyen d'une séance était de 10 à 90 min, d'une durée de 8 semaines à 6 mois, avec un nombre de séances comprise entre 3 à 5 fois par semaine. Ces auteurs trouvaient une relation positive entre AP et QdV chez des femmes porteuses de cancer du sein.

Speck et al en 2010 (148), dans leur méta-analyse rapportaient que l'exercice physique réalisé pendant traitement permettait d'améliorer significativement la QdV, l'humeur, l'estime de soi, et diminuait l'anxiété.

En 2011, la méta-analyse de Duijts et al (175) trouvait des résultats identiques sur l'effet positif de l'exercice sur la QdV et ce de manière significative. Les auteurs indiquaient aussi une amélioration significative de l'image de soi, de la dépression, l'anxiété était améliorée mais pas de façon significative.

En 2012, Carayol et al (163) dont nous avons décrit l'étude dans un chapitre précédent, s'intéressaient à la relation entre l'APA et la QdV et ce pendant traitement adjuvant dans le cancer du sein. Les auteurs rapportaient que l'APA pouvait significativement diminuer la dépression ainsi qu'améliorer la QdV des patientes atteintes de cancer du sein en situation adjuvante. Une diminution non significative s'observait pour l'anxiété. Une amélioration plus prononcée de la QdV s'observait lorsque l'APA était réalisée à une intensité inférieur à 12METs par semaine, pour de longues ou courtes périodes intervention. Ces résultats suggéraient que des programmes d'AP de 20 semaines, à une intensité comprise entre 8 à 10 METs par semaine, peuvent être un programme adapté pour des patientes

atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante. Le programme comprenant, une séance de renforcement musculaire et 2 séances d'aérobic d'une durée de 30 à 45 min.

Dans leur étude Segal et al en 2001 (75) utilisaient le SF-36, et rapportaient une amélioration de l'échelle fonctionnelle de 4,1 points pour le groupe témoin, de 5,7 points pour le groupe APA individuel (APA à domicile) et de 2,2 points pour le groupe APA supervisé (APA en institution).

L'utilisation de l'EORTC-QLQ-C30 dans l'étude de Haines et al (149) montrait qu'après réentraînement il y a une différence significative entre le groupe APA et contrôle pour l'échelle de santé globale, les autres échelles fonctionnelles ou de symptômes ne rapportaient pas de différences significative. L'entraînement dans cette étude était à domicile et comportait des séances d'endurance et de résistance.

Campbell et Mutrie dans leurs 3 études respectives utilisaient le FACT-B ou le FACT-G pour évaluer la QdV pendant un traitement de chimiothérapie et/ou radiothérapie (151-153). Dans leur première étude de 2005, à la suite d'un entraînement d'endurance et de résistance de 12 semaines à une intensité modérée, le FACT-B augmentait de 14,3 points pour le groupe APA et diminuait de 1,7 point pour le groupe contrôle. Une différence significative était présente pour le FACT-G, avec un gain de 11,9 points pour le groupe APA et une diminution de 2,9 points pour le groupe contrôle. En 2007, le FACT-G ne montrait pas de différence après l'entraînement de 12 semaines, cependant 6 mois après la fin du traitement une tendance s'observait entre les 2 groupes en faveur du groupe APA. Des améliorations significatives s'observaient pour les sous-échelles du FACT-B pour le groupe APA à 12 semaines, et ces améliorations persistaient 6 mois après traitement. Dans leur étude de 2012, les auteurs réalisaient un suivi de leurs patients de leur précédente étude. Les auteurs observaient qu'il n'existait plus de différence significative entre les 2 groupes, que ce soit à 18 mois ou bien 5 ans après traitement.

Mandelblatt et al en 2011 (176) remarquaient que les patientes les plus actives pendant un traitement adjuvant (chimiothérapie/radiothérapie/hormonothérapie) avaient un questionnaire de QdV évalué par le FACT-B plus élevé en moyenne de 4,6 points comparativement aux patientes les moins actives.

L'utilisation du questionnaire Quality Of Life Breast Cancer dans l'étude de Aghabarari (167) montrait qu'après un entraînement réalisé de 3 à 5 fois par semaine pendant 9 semaines, et ce lors de 3 cures de chimiothérapie, a permis au groupe APA d'améliorer de manière

significative leur dimension physique, psychologique et sociale, ainsi que le score total du questionnaire comparé au groupe contrôle.

Headley et al (170) réalisaient pendant traitement et chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, un programme d'activité comportant des exercices assis. Les auteurs concluaient un moins faible déclin au niveau du bien-être physique dans le groupe APA (évalué avec le FACIT-F).

Courneya en 2007 (141), après un entraînement en résistance (2 séries de 10 répétitions à 60-70% d'une RM) ou d'endurance (60-80% de la Fc max pendant 45 min) n'avaient pas réussi à améliorer significativement la QdV pendant la période de la chimiothérapie.

Les effets de l'APA sont, de manière globale, bénéfiques pendant traitement, que l'entraînement soit d'endurance ou de résistance.

- **Après traitement**

En 2006, Mcneely et al (137) rapportaient de leur méta-analyse une amélioration de la QdV et une réduction de la dépression pour les patientes ayant été traitées pour un cancer du sein. La méta-analyse de Speck et al en 2010 (148) trouvait une amélioration de la QdV après traitement lors d'un programme d'APA, mais aussi sur l'humeur et l'image de soi.

En 2012, la méta-analyse de Fong et al (155) indiquait une amélioration générale du score global du FACT-B pour les groupes APA chez les patients ayant été traité pour un cancer du sein.

Six mois après le réentraînement de leur étude de 2007, Courneya et al (177) ont réévalué la QdV, et les auteurs observaient que le groupe résistance avait la plus haute estime de soi, alors que le groupe endurance était le moins anxieux. En 2003, ces mêmes auteurs réalisaient après un traitement de chimiothérapie et/ou radiothérapie, un réentraînement de 15 semaines, à raison de 3 séances par semaine de vélo à une intensité modérée, et montraient une différence significative du score total du FACT-B entre les 2 groupes après réentraînement (+9,1 points pour le groupe APA et une + 0,3 point pour le groupe contrôle) (140).

En 2006, Cheema et al (143) dans leur étude non randomisée, à la suite d'un réentraînement combiné d'endurance et de résistance de 8 semaines, observaient que la QdV évaluée par le questionnaire World Health Organization Quality of Life Assessment-

Abbreviated Version (WHOQOL-BREF) était améliorée de manière significative après traitement.

Milne et al en 2008 (178) s'intéressaient à l'impact d'un entraînement en institution, d'endurance et de résistance 3 fois par semaine, pendant 12 semaines. Leur programme a permis une amélioration de la QdV via le FACT-B et le FACT-G à 6, 12, 18 et 24 semaines après le début du programme.

Cadmus et al (179) dans leur étude chez des patientes atteintes de cancer du sein et ayant été traitées par une chimiothérapie ou une radiothérapie, n'observaient pas d'amélioration du FACT-B ou du SF36 après 6 mois d'un programme de réentraînement aérobie à domicile composé de 5 séances de 30 min à une intensité modérée-vigoureuse par semaine.

Adamsen et al (147) ont évalué la QdV à l'aide du SF-36 et concluaient après réentraînement à une amélioration significative de l'échelle fonctionnelle et mentale en faveur du groupe APA. En 2010, Eyigor et al (160) après leur réentraînement amélioraient l'échelle fonctionnelle du QLQ-C30 et du QLQ-C30 BR23.

Une étude récente de Kwiatkowski et al en 2013 (180) rapportaient qu'après un réentraînement réalisé chez des femmes traitées pour un cancer du sein (chimiothérapie-radiothérapie), un entraînement de 2 semaines améliorait de manière significative la QdV évaluée 6 mois après la fin du réentraînement. La QdV était évaluée avec le questionnaire SF-36. Six mois après la fin du réentraînement, la différence entre le groupe APA et contrôle était de 9,5 points pour le score total, toutes les échelles du SF-36 exceptée le rôle émotionnelle s'amélioraient significativement pour le groupe APA comparé au groupe contrôle. Lors du suivi à 1 an, cet écart n'était plus que de 5 points et n'était plus significatif. L'anxiété et la dépression étaient évaluées à l'aide du questionnaire HADS. A 6 mois, ces 2 variables étaient significativement différentes entre les 2 groupes, le groupe APA avait réduit de manière plus importante sa dépression et son anxiété. A un an, les auteurs ne retrouvaient plus de différences entre les 2 groupes.

La QdV, tout comme la fatigue représente un élément important qu'il faut prendre en compte, que ce soit pendant ou après traitement. Les APA doivent permettre de maintenir une certaine QdV quels que soient les traitements et la période où elles sont effectuées. Nous nous intéresserons maintenant à l'impact des APA sur la santé mentale des patientes atteintes d'un cancer du sein.

1.7.2.5. Sur la santé mentale

Dans le cancer du sein, et en situation adjuvante, 15 à 50% des patients rapportent une dégradation de leurs performances cognitives, et chez 20 à 30% pour les patients ayant fini leur traitement. Cette altération cognitive est présente en moyenne jusqu'à 2 ans après le traitement, et dans certain cas peut s'étendre jusqu'à 10 ans. (181-183).

Galantino et al (184) s'intéressaient sur les effets du Yoga sur la cognition et la QdV pendant traitement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade II. Les patientes au nombre de 4 avaient un âge compris entre 44-65 ans. Un suivi a été effectué pendant traitement, 1 mois puis 3 mois après la fin du traitement. Les patientes réalisaient pendant traitement un programme de Yoga de 12 semaines comprenant 2 séances de 70 min par semaine. Les auteurs évaluaient les fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire, la fonction exécutive ; la QdV avec les questionnaires FACIT et le FACT-B ; l'humeur avec le Profile of Mood States (POMS) et le test assis-debout. Les auteurs retrouvaient des améliorations de la fonction cognitive (réduction du nombre d'erreur, et amélioration de la vitesse d'exécution) chez 2 des 4 patientes. L'humeur et la QdV étaient maintenues voire augmentées pendant la durée de l'étude. Le faible échantillon était une grosse limite de cette étude et les résultats sont donc à confirmer avec d'autres études.

Fardell et al (185) avaient quant à eux étudié les effets de l'AP chez des animaux et plus particulièrement le rat. On sait que l'AP a des effets bénéfiques sur la cognition d'individus sains séniors ou pathologiques. Les auteurs trouvaient une dégradation de la reconnaissance d'objet et de la mémoire spatiale chez les rats traités par chimiothérapie. Quatre semaines d'entraînement permettaient d'empêcher ces effets. L'AP est liée à un nombre de mécanismes neurologiques qui contribuent à garder une santé mentale (amélioration des facteurs neurotrophiques, diminution de stress oxydatif et des phénomènes inflammatoires).

De nouvelles études seraient nécessaires pour trouver quelle AP et quelle dose permettraient de contrebalancer les effets néfastes des traitements de chimiothérapie sur les fonctions cognitives. La prochaine section portera sur les effets des APA sur la composition corporelle.

1.7.2.6. Sur la composition corporelle

Les traitements de chimiothérapie et d'hormonothérapie peuvent engendrer des modifications de la composition corporelle comme la prise ou perte de poids, des modifications de l'indice de masse corporelle (IMC) ou bien encore des pertes de la concentration minérale osseuse (CMO). Les traitements peuvent accélérer la ménopause, ou bien encore induire des niveaux bas d'œstrogène en post-ménopause, et par conséquent augmenter la perte osseuse, ce qui est synonyme d'un plus grand risque de fracture. Il est donc fondamental pour les femmes après un cancer du sein d'avoir un bon régime alimentaire et de maintenir un bon capital osseux. Nous allons évaluer de manière successive les effets de l'APA sur le poids et l'IMC puis sur la CMO.

- **Effets de l'exercice sur le poids et l'IMC**

Dans leur méta-analyse de 2010, Schmitz et al (161) rapportaient des résultats plutôt divergents concernant les effets de l'AP sur le poids et la composition corporelle. Pendant traitement, parmi les 6 essais randomisés analysés, 2 ne montraient aucun effet de l'exercice sur la composition corporelle ou le poids, 3 montraient une élévation de la masse grasse, 2 rapportaient que le groupe exercice diminuait de manière plus importante son poids comparé au groupe contrôle et 1 étude montrait une augmentation de la masse grasse. Après traitement, 16 essais randomisés avaient été analysés. La moitié de ces études montraient une amélioration significative sur une ou plusieurs variables de la composition corporelle.

Comparativement, la méta-analyse de Speck et al de 2010 (148) portant chez des patients atteints de cancer, rapportait que pendant ou après traitement un effet bénéfique de l'exercice était observé au niveau du poids, de l'IMC, ainsi que du pourcentage de la masse grasse. A la suite d'entraînement en endurance ou résistance réalisé pendant ou après traitement, des améliorations de la masse maigre, ainsi qu'une diminution de la masse grasse était observées dans plusieurs études (157, 186-188).

Pendant traitement ou après traitement, certains auteurs, Mutrie et al (152) ainsi que Pinto et al (158), Nikander et al (189) ne trouvaient pas de changement entre les groupes APA et contrôle au niveau du poids ou de l'IMC après un réentraînement. Après traitement et après réentraînement, d'autres études cependant montraient une diminution de l'IMC (146, 155).

Pendant traitement, Courneya et al en 2008 (190) améliorèrent la masse maigre des patients dans le cancer du sein en stade IIB et IIIA de 2,6 kg dans leur groupe d'entraînement en résistance et de 1,3 kg pour le groupe endurance, alors qu'elle diminuait dans le groupe contrôle, de plus le groupe contrôle augmentait sa masse grasse de 1 kg alors que le groupe résistance et endurance la diminuait respectivement de 1,4 kg et de 1 kg.

- **Effet de l'exercice sur la densité minérale osseuse**

Pendant traitement Schwartz et al (154) étudiaient pendant chimiothérapie les effets d'un entraînement en endurance et en résistance de 6 mois sur la DMO chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Le déclin en DMO atteignait 6,23% dans le groupe contrôle, 4,92% dans le groupe résistance et 0,76% dans le groupe endurance. L'entraînement aérobie permettait de préserver plus efficacement la DMO. Les femmes en pré-ménopause démontraient un déclin plus important de leur DMO comparé aux femmes en post-ménopause.

Saarto et al (191) étudiaient après traitement (chimiothérapie/radiothérapie) les effets d'un réentraînement de 12 mois à domicile sur la DMO chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. C'était une étude randomisée, comportant un groupe APA et un groupe contrôle, de plus ces auteurs ont stratifié suivant l'état ménopausique des patientes. L'entraînement comportait des séances supervisées et à domicile, d'endurance et de résistance. Les auteurs de cette étude observaient, après réentraînement, seulement des changements dans le groupe de femmes en pré-ménopauses et seulement au niveau du col du fémur, aucun effet de l'exercice n'était observé au niveau du rachis lombaire. Le groupe de femmes en post-ménopause ne reportait aucun changement sur les différents sites de mesures. Pas de changement entre le groupe APA et le groupe contrôle au niveau du poids et de la masse grasse et maigre.

Winters-Stone et al en 2010 (192) réalisaient une méta-analyse sur l'impact de l'APA sur la DMO chez des patients traité pour un cancer (6 études sur 8 analysées sont dans le cancer du sein). L'APA était composé à la fois d'entraînement en résistance ou d'endurance à une intensité modérée à vigoureuse. Les auteurs reportaient que l'activité aérobie conservait plus efficacement la DMO, l'entraînement en résistance ainsi que le groupe contrôle diminuaient leur DMO. L'exercice aérobie induirait des changements au niveau de la DMO de l'ordre de 1 à 5%, ce qui entraînait une réduction du risque de fracture de 7 à 14%. Ces mêmes auteurs étudiaient les effets d'un réentraînement en force sur la perte osseuse chez des

femmes en post-ménopause (193). Un groupe d'APA a reçu un entraînement en résistance + impact et l'autre groupe ne pratiquait que des exercices du stretching (étirements). Les impacts consistaient en la réalisation de saut sur place. Seul le groupe en résistance + impact a mieux préservé sa DMO au niveau du rachis lombaire.

Dans l'étude de Irwin et al (187) à la suite d'un réentraînement aérobie de 6 mois chez des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein, la DMO n'était pas différente entre les 2 groupes. Cependant, 6 mois après la fin du réentraînement, une différence significative était présente et montrait que le groupe exercice stabilisait sa DMO et que le groupe témoin l'avait diminuée.

L'APA peut jouer un rôle important dans la stabilisation ou l'amélioration de la DMO, cependant le type d'exercice et la quantité à réaliser ne sont pas encore assez clair. La section suivante traitera des effets de l'APA sur le système hématologique.

1.7.2.7. Sur le système hématologique

Les traitements anti-cancéreux étant très agressifs pour l'organisme, l'un des effets les plus courants est l'anémie. L'anémie est la diminution en globules rouges ou de l'hémoglobine dans le sang. Pour la femme l'anémie est caractérisée pour un taux d'hémoglobine inférieur à 11,5 g/dl. Des problèmes d'anémie dans le cancer peuvent produire des effets secondaires et dégrader la qualité de vie (194, 195). De plus dans le cancer du sein, l'anémie est reliée à une diminution des capacités physiques (196), de la qualité de vie ainsi que de la survie (197-199).

Chez des sujets sains non cancéreux anémiques, des études observaient un déclin de la fonction cardiovasculaire (200, 201). Chez des sujets ayant eu récemment une prise de sang (450 ml), le $\dot{V}O_{2max}$ diminuait de -15 % 2 h plus tard, de -10 % 2 jours plus tard et de -7 % 7 jours plus tard (202).

Dolan et al en 2010 (203) regardaient les effets d'un entraînement de 12 semaines sur l'évolution du taux d'hémoglobine et sur le $\dot{V}O_{2pic}$ pendant traitement (chimiothérapie) dans le cancer du sein. L'étude était randomisée et comportait 3 groupes. Un groupe d'APA d'endurance, composée de 3 séances par semaine de 15 min en début de traitement pour atteindre 45 min à la fin du traitement, sur vélo ou tapis roulant, à une intensité comprise entre

60-80% de la FC max obtenue lors de l'EE. Le groupe APA de résistance réalisait 3 séances par semaine composée de 9 exercices réalisés en 2 séries de 8-12 répétitions par exercices. L'intensité était comprise entre 60-70% d'une RM. Les auteurs demandaient au groupe contrôle de ne pas réaliser d'AP pendant traitement. Après traitement et réentraînement, les taux d'hémoglobine de chaque groupe diminuaient significativement. Le groupe endurance diminuait de 1,2 g/dl, le groupe résistance de 1,8 g/dl et le groupe contrôle de 1,6 g/dl. Au niveau du $\dot{V}O_{2pic}$, les groupes contrôle et résistance diminuaient significativement leurs valeurs de $-1,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Le groupe aérobic maintenait son $\dot{V}O_{2pic}$. Aucune patiente n'avait reçue de transfusion sanguine lors de cette étude.

Drouin et al en 2006 (204) s'intéressaient à 7 semaines d'entraînement sur le taux de globules rouges pendant radiothérapie dans le cancer du sein. L'étude comportait 2 groupes. Un groupe d'APA aérobic dont le programme de réentraînement était constitué de 3 à 5 séances de marche par semaine d'une durée comprise entre 20-45 min et d'une intensité de 50-70% de la FC max, et un groupe placebo n'effectuant que des exercices d'étirements de 3 à 5 fois par semaine. Après réentraînement le groupe d'APA aérobic augmentait non significativement son taux de globules rouges de 2,68% alors que le taux du groupe placebo diminuait significativement de 2,55%.

L'anémie peut s'avérer très délétère pour les patientes atteintes de cancer du sein, la limitation ou la stabilisation du taux d'hémoglobine par le biais des APA pourrait permettre de mieux tolérer les traitements. La partie suivante traitera des impacts de l'APA sur la biologie tumorale et l'efficacité thérapeutique.

1.7.2.8. Sur la biologie tumorale et l'efficacité thérapeutique

D'un point de vue biologique, différents mécanismes ont été rapportés pour décrire les effets bénéfiques de l'AP aérobic. L'ensemble de ces mécanismes est actuellement discuté et leurs rôles sur l'efficacité thérapeutique et l'évolution tumorale n'est pas consensuel chez les patients atteints d'un cancer. La figure 17 montre les adaptations physiologiques induites par l'AP chez les patients atteints de cancer.

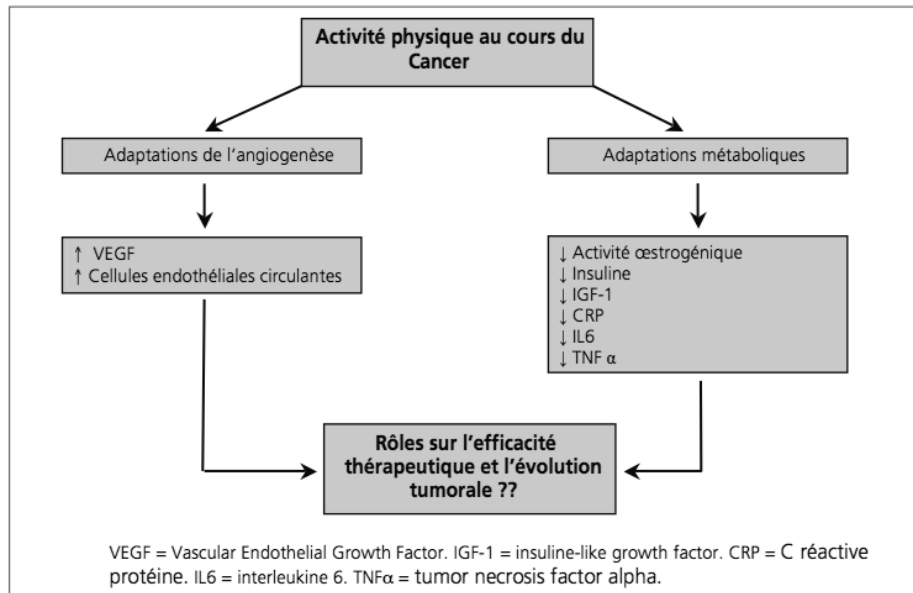


Figure 17 : Adaptations physiologiques induites par l'exercice physique chez des patients atteints de cancer (205)

- **Exercice et métabolisme**

Les hormones sexuelles et plus particulièrement l'œstradiol sont impliquées dans le développement et le pronostic du cancer du sein. L'AP induirait une réduction de l'aromatase stéroïdienne dans les graisses et une augmentation de la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), ce qui induirait une inhibition des œstrogènes sériques (52). Une incidence moindre de cancer du sein est observée chez une population d'athlète de haut niveau due à une durée de moindre imprégnation oestrogénique (puberté retardée, aménorrhée, spanioménorrhée, insuffisance lutéale). Pour les femmes actives en post-ménopause, les taux d'œstradiol libre en phase lutéale, de testostérone et d'estrone étaient inversement associés à l'activité modérée et vigoureuse (206). Après la ménopause, on note une réduction des œstrogènes libres induite par l'AP qui réduit la masse grasseuse et ainsi réduit l'activité aromatase, mais aussi augmente la synthèse de la SHBG. L'insuline et en particulier l'IGF-1 (Insulin-like-growth Factor 1) sont des facteurs de prolifération cellulaire et d'inhibition de l'apoptose dans les cultures de cellules du cancer du sein. Or l'AP diminue l'insulinémie qui est d'autant plus basse que l'AP est prolongée et régulière (52).

L'AP a une action sur le système immunitaire de défense cellulaire, mais aussi aurait une action sur la modulation du système inflammatoire (CRP (C-Reactiv Protein), IL6 (Interleukin 6) et TNF (Tumor Necrosis Factor)), enfin il agirait sur les voies de signalisation des protéines kinases (207).

- **Exercice et angiogenèse chez l'homme**

Dans leur publication Vincent et al (205) se sont intéressés au lien entre AP et angiogenèse. Lors du stade métastatique, l'inhibition de l'angiogenèse tumorale est maintenant bien établie comme un traitement intéressant. Un anticorps monoclonal humanisé (le Bevacizumab) agit directement sur toutes les isoformes du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). L'inhibition du VEGF agirait sur la délivrance et sur la diffusion de l'oxygène en réduisant théoriquement la création des vaisseaux et donc la perfusion tissulaire en oxygène et nutriments. Il semble possible que l'inhibition pharmacologique de l'activité de VEGF rentre en opposition avec l'AP, ce qui induirait une production systémique de VEGF mobilisant les progéniteurs des cellules endothéliales circulantes, rentrant en conflit avec l'efficacité des thérapies anti-angiogénique. Ce processus n'est que spéculatif car aucune étude n'a étudié les effets de l'AP au cours d'un traitement anti-angiogénique (208).

L'étude de Rao et coll (2012), nous montrait malgré un faible effectif, que l'AP pratiquée pendant un traitement néoadjuvant dans le cancer du sein diminuait de manière plus importante la taille de la tumeur, comparé à un groupe contrôle ne réalisant pas d'activité. De plus, la protéine Ki-67, qui est un marqueur de prolifération et un marqueur pronostic de survie et de récurrence diminuait plus nettement dans le groupe AP. D'autres études doivent être réalisées pour confirmer ces résultats mais cela apparaît encourageant et bénéfique pour les patientes traitées en néoadjuvant.

- **Exercice et angiogenèse chez l'animal**

Murphy et al (209) évaluaient la relation entre AP et les mécanismes inflammatoires impliqués dans la progression du cancer du sein chez la souris C3(1) SV40Tag. Les souris étaient randomisées dans 2 groupes, un groupe APA et un groupe contrôle. L'entraînement du groupe APA consistait à marcher sur un tapis roulant pendant 60 min, 6 jours par semaine, et ce pendant 20 semaines. Les tumeurs des souris étaient analysées toutes les semaines. A 24 semaines les souris étaient sacrifiées et une mesure complète de la tumeur était effectuée. Il y avait un impact significatif de l'AP sur la réduction du nombre de tumeurs à partir de 17 semaines, et à 24 semaines. Le nombre de tumeurs était réduit de 70% dans le groupe exercice. De manière similaire, l'exercice diminuait le volume de la tumeur comparé au groupe contrôle, et ce surtout pendant les dernières semaines d'entraînement. MCP1

(Monocyte chemotactic protein-1) et IL6 diminuaient dans le groupe APA, et les auteurs en concluaient que l'AP avait un impact sur la réduction des phénomènes tumoraux.

Jones et al en 2009 (210) étudiaient les effets de l'AP chez les rats auxquels ils avaient injecté une tumeur. L'entraînement était réalisé sur un tapis roulant pendant une durée de 6 semaines. Après réentraînement les auteurs n'observaient pas de différence au niveau de la croissance de la tumeur entre le groupe contrôle et le groupe APA. Cependant, ils notent une meilleure perfusion-vascularisation chez le groupe APA au niveau de la tumeur, et plus précisément au niveau intramural de la tumeur.

1.7.2.9. Sur le lymphœdème

L'origine du lymphœdème est la conséquence du prélèvement chirurgical des ganglions lymphatiques de l'aisselle : le curage axillaire. Il peut arriver de manière précoce ou tardive. Il peut entraîner des gênes au niveau de la mobilisation de l'épaule et du bras, et donc entraîner des gênes dans la vie quotidienne. Le drainage lymphatique par kinésithérapie permettait de traiter ces séquelles dans l'étude de Ferrandez et al (211). Des séances de drainage lymphatique manuel et la mise en place de bandage de contention permettent de diminuer le volume du lymphœdème et d'améliorer la mobilité. Certains facteurs peuvent être défavorables, tels que la chaleur, les mouvements répétés, les zones non propres pour éviter les risques infectieux, la prise de sang ou prise de tension sur le bras atteint. L'aquagym apparaît comme une activité à conseiller, du fait de la résistance de l'eau sur les mouvements réalisés. Peu d'études se sont intéressées aux effets d'un programme d'entraînement sur l'évolution du lymphœdème.

L'étude de Courneya et al en 2007 (141), portant sur un réentraînement endurance ou de résistance chez des patientes atteintes d'un cancer du sein pendant un traitement adjuvant ne reportait pas d'augmentation du lymphœdème après réentraînement.

La mesure du lymphœdème était réalisée par volumétrie par la méthode du déplacement d'eau.

En 2008 Ahmed et al (212) s'intéressaient à un réentraînement de musculation de 6 mois chez des femmes guéries d'un cancer du sein et ayant eu une dissection axillaire .

L'étude était randomisée, composée d'un groupe APA et contrôle. Le réentraînement de musculation était composé de 2 séances par semaines d'une durée de 1h et ceux pendant 6 mois. Les exercices portaient sur les membres supérieurs, le thorax, le dos et les membres

inférieurs. Un incrément était réalisé pour les membres supérieurs en l'absence de lymphœdème. Les méthodes d'évaluation du lymphœdème étaient la circonférence du bras, les douleurs et la dysfonction de la motricité fine. Après réentraînement les femmes du groupe musculation amélioraient leurs forces comparées au groupe contrôle. De plus, aucune différence n'était trouvée au niveau des mesures du lymphœdème. Cet entraînement permettait d'améliorer la force musculaire sans accroître le lymphœdème.

En 2009, McNeely et al (213) étudiaient les effets de l'exercice aigu sur le membre supérieur après traitement chez des femmes ayant eu un cancer du sein avec chirurgie (tumorectomie ou mastectomie). Vingt-trois femmes participaient à cette étude qui consistait en la réalisation d'un seul exercice de 20 min réalisé à l'aide d'un ergomètre à bras. Un ergomètre à bras est un appareil composé d'un pédalier similaire à celui d'un vélo, sur lequel les mains viennent se maintenir au niveau des pédales remplacées ici par des poignées, cet appareil permet le travail musculaire des membres supérieurs. L'exercice est réalisé assis, l'ergomètre étant fixé sur une table devant la patiente. Les mesures du lymphœdème étaient réalisées avant la séance, juste après l'arrêt de l'exercice, puis 15 min, 30 min et 1h plus tard. Parmi toutes les patientes de l'étude, les auteurs rapportaient que le volume des membres supérieurs augmentait à la suite d'un épisode d'exercice aigu, mais également que pour la majorité des femmes de l'étude, la réaction du membre affecté par la maladie n'était pas différente du membre sain controlatéral.

En 2012, Wong et al (214), étudiaient chez 10 patientes ayant eu un traitement du cancer du sein entre 3 à 6 mois auparavant, les effets d'un programme d'endurance et de résistance sur les douleurs thoraciques. Les patientes avaient été traitées par chirurgie et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie et/ou hormonothérapie. Vingt-quatre séances étaient réalisées pendant une période de 12 semaines. Le programme du groupe exercice incluait : des séances d'aérobic de 30 min de marche ou de vélo à une intensité comprise entre 65-85% FC max ; des séances de renforcement musculaire pendant 20 min ; et 10 min d'étirements. Les douleurs étaient évaluées grâce au Short Form McGill Pain Questionnaire. La QdV était mesurée par l'EORTC QLQ-C30 et le QLQ-C30 BR23. A 6 mois après le réentraînement, le groupe APA avait une QdV significativement plus élevée que le groupe contrôle. D'un point de vue des symptômes spécifiques liés au cancer du sein, ils étaient significativement diminués dans le groupe exercice. La fatigue était elle aussi diminuée significativement dans le groupe exercice.

Le lymphœdème ne doit pas être une contre-indication aux APA, cependant il doit être surveillé, et la réalisation de cette APA doit être rigoureuse.

La prochaine partie traitera de l'impact de l'APA sur le risque de récurrence et la survie chez des femmes porteuses d'un cancer du sein.

1.7.2.10. Sur la récurrence et la survie

En 2005 Holmes et al (133) évaluaient le risque de récurrence et de survie chez 2987 femmes ayant été traitées pour un cancer du sein de stade I, II, III. Les auteurs rapportaient que l'AP permettait de diminuer le risque de décès par cancer du sein ou de récurrence du cancer du sein de 20 à 50%. Le risque relatif (RR) était de 0,80 (95% intervalle de confiance [IC], 0,60-1,06) pour les personnes pratiquant moins de 3-9 MET par heure par semaine. Pour les personnes entre 9 et 14,9 MET/h par semaine le RR est de 0,50 (95% IC, 0,31-0,82) pour celles qui pratiquaient entre 15 et 23,9 MET/H par semaine, RR de 0,56 (95% IC, 0,40-0,89) et un RR de 0,60 (95% IC, 0,40-0,89) pour celles pratiquant plus de 24 MET/H par semaine. Comparées à celles qui pratiquaient moins de 3 MET/H par semaine, celle pratiquant 9 MET/H ou plus par semaine avaient une réduction de risque de mortalité de 6% à 10 ans.

Le chapitre suivant s'intéressera à la fois à la compliance lors de séances d'APA que peuvent avoir les patientes atteintes d'un cancer du sein lorsqu'un réentraînement leur est proposé, mais aussi du suivi des recommandations qui sont faites dans leur pathologie.

1.7.3. Suivi des recommandations et du niveau de compliance des patientes atteintes d'un cancer du sein

L'évaluation de la compliance est importante car elle permet d'observer si le réentraînement à l'effort a été bien réalisé, et, lorsqu'il a mal ou peu été réalisé, de regarder pourquoi, afin d'améliorer le phénomène de compliance. Il est très important lors de la mise en place d'un programme que les patientes soient compliantes au programme d'APA, mais une part importante du travail de l'équipe médicale et de l'enseignant en APA est l'incorporation de l'APA dans la vie courante des patientes pour qu'elles continuent d'elles-mêmes l'APA lors du retour à leur domicile.

Blanchard et al en 2008 (215) évaluaient la compliance des patients ayant eu un cancer, ainsi que leurs habitudes en AP vis à vis des recommandations créées à cet effet (150 minutes d'APA à une intensité modérée-intense ou 60 minutes à une intensité intense par semaine). Parmi les 9105 patients interrogés, 2885 étaient des femmes atteintes de cancer du sein, parmi elles, 37,1% suivaient les recommandations en terme d'AP. Les recommandations des 5 fruits et légumes par jour étaient respectées par 18,2% d'entre elle, et 88,1% suivaient les recommandations liées au tabac

Mason, et al en 2013 (216) avaient dans leur étude, observé chez 631 patientes porteuses d'un cancer du sein sur la compliance de ces patientes vis-à-vis des recommandations en terme d'AP (150 min d'intensité modérée ou 75 min d'intensité intense par semaine). Avant traitement, 34% des patientes suivaient ces recommandations, puis 34% à 24 mois après traitement, 39,5% à 5 ans et 21,4% à 10 ans après traitement. Pendant ces 10 ans de suivi, moins de 8% des patientes suivaient de manière continue les recommandations.

Daley et al (217) s'intéressaient lors de 8 semaines d'entraînement à raison de 3 séances par semaine, à savoir si l'intensité de l'exercice influait sur la compliance. Ces auteurs rapportaient que si l'exercice était réalisé à une faible intensité (<100 bpm) ou à une intensité modérée (60-75% FC max) la compliance observée était similaire. Pour savoir comment créer des programmes d'APA, il faut avoir l'avis des patients, et donc ce qu'ils ont envie de réaliser.

Jones et Courneya (218) ont interrogé des patientes atteints de cancer sur leurs envies en terme d'exercices et il en ressortait que 85% veulent un entretien personnalisé, 77% veulent des conseils venant d'un spécialiste, 98% veulent des activités de récréation, 88% souhaiteraient pratiquer de la marche, 57% aimeraient des exercices non supervisés, 56% aimeraient pratiquer des exercices à une intensité modérée, 44% préféreraient réaliser des exercices seuls, 40% préféreraient réaliser ses exercices à domicile et 32% préféreraient commencer l'exercice avant traitement.

Au niveau des études analysées dans l'état de l'art, la compliance au niveau des séances d'APA s'échelonne de 71,5% (75) pour les entraînements à domicile, jusqu'à 98% pour les entraînements en institution (140).

La période du traitement est la plus difficile dans le parcours des patientes atteintes de cancer du sein. Il est synonyme d'angoisse, d'anxiété, de sensation d'atteinte de leur féminité, de la peur des effets secondaires et de la récurrence. Le traitement peut paraître comme un enfermement social pour certaines personnes. Cependant, pendant de nombreuses années, les consignes données aux patientes étaient le repos total lors de période de fatigue pendant traitement, l'AP étant perçue comme augmentant le niveau de fatigue. Hors, l'AP par sa pratique, diminue la fatigue, améliore la QdV, diminue l'anxiété et augmente le bien-être et l'estime de soi des patientes. Il paraît donc pertinent de s'intéresser à la réalisation de programme d'APA pendant traitement, pour donner des moyens aux patientes d'aborder de manière plus sereine leur traitement, leur permettant ainsi d'acquérir une meilleure QdV et de limiter le niveau de fatigue. L'éducation thérapeutique faite à la patiente lors de la réalisation d'un programme d'APA, ne doit pas seulement être efficace pendant traitement, la patiente doit prendre conscience et doit continuer de manière pérenne l'APA lorsque le traitement est fini.

La prochaine partie va décrire les recommandations faites pour les patients sous traitement ou ayant fini leur traitement contre le cancer.

1.7.4. Recommandations en activité physique pour les patients et anciens patients

Pour les patients atteints d'un cancer et les anciens patients, des recommandations en terme d'AP ont été écrites par Courneya et coll en 2002 (219) et Segal et coll en 2001 (75).

Ces recommandations portent sur des activités de type aérobie (tableau n°5), mais aussi de résistance (tableau n°6). Elles sont définies par leur fréquence, intensité et durée, ainsi que le nombre de séries et de répétitions pour les exercices en résistance. Ces recommandations sont à réaliser pendant et après traitement, dans le but de limiter les effets néfastes des traitements, et permettre de garder une AP, sans tomber dans le cercle de déconditionnement.

Tableau 5 : Recommandations en activité physique de type aérobie pour les patients et anciens patients (d'après Courneya et coll 2002)

Paramètres	Recommandations et commentaires
Mode	Marche, cyclisme et tai chi chuan... Mobiliser les grands groupes musculaires
Fréquence	Au moins 3 à 5 fois/semaine, si possible quotidien
Intensité	Intensité faible à modérée 50-75 % VO ₂ max ¹ ou FCres ² 60-80 % FCres RPE ³ de 11-14
Durée	Au moins 20-30 min d'activité continue Intérêt de l'intermittent (5-10 min)

¹ VO₂ max : Consommation maximale en oxygène

² FCres (Fréquence cardiaque de réserve) = FC maximale–FC de repos

³ RPE : Score de perception des contraintes de l'effort

Tableau 6 : Recommandations en activité physique de résistance pour les patients et anciens patients (d'après Segal et coll 2011 et Courneya et coll 2002)

Paramètres	Recommandations et commentaires
Groupe musculaire et exercice	Intégrer des sessions de musculation et de stretching
Fréquence	3 séances d'entraînement par semaine avec 1 jour de récupération
Intensité	Faible charge et faible incrémentation (<10 % de la charge par semaine) 7 à 10 min d'étirement avant et après chaque séance
Durée	2 séries de 10 répétitions de chaque exercice pour les 2 premières semaines, puis passer à 2 séries de 15 répétitions

La prescription d'un programme d'APA se fait après un bilan personnalisé de la condition physique, qui va permettre d'évaluer l'état clinique du patient, son état mental et son aptitude à adhérer à un programme. Tous ces éléments ont pour but d'individualiser au maximum le réentraînement du patient, le solliciter de manière pondérée, sans que cela ne provoque une augmentation de la fatigue.

La 2^{ème} partie concerne notre programme de recherche, dans un premier temps nous expliquerons les justificatifs de cette étude et les buts, puis nous en décrirons le déroulement ainsi que les méthodes employées.

2. PROGRAMME DE RECHERCHE

2.1. Justification scientifiques

2.1.1. Etat actuel des connaissances

L'APA a un impact positif sur la capacité aérobie, la fatigue, la composition corporelle ainsi que sur la QdV qu'elle soit réalisée pendant ou après traitement du cancer du sein (161). Les APA aérobies et de résistances sont complémentaires, bénéfiques et bien tolérées par les patientes atteintes de cancer du sein (161).

Pour qu'un programme d'entraînement améliore l'aptitude aérobie, la fréquence, la durée et surtout l'intensité des exercices proposés doivent dépasser un seuil minimal individuel (67). Le facteur essentiel qui conditionne l'efficacité d'un programme d'APA est l'intensité de l'exercice effectué à partir de ce seuil minimal. Ce seuil est individuel et variable d'un individu à l'autre, suivant son âge, ses habitudes professionnelles, ses activités... Les activités proposées dans le cadre d'un programme d'APA devraient être individualisées pour chaque individu, ce qui n'est pas le cas dans les principales publications. En effet, beaucoup d'études se basent sur la FC pour programmer leurs APA, du fait de l'existence d'une corrélation entre la FC et le $\dot{V} O_{2max}$ (65). Certains auteurs utilisent un pourcentage de la FC max, alors que d'autres utilisent la RCF qui prend en compte la FC de repos : Cette pratique serait plus juste, car la FC de repos est propre à chaque personne. Cependant, toutes ces valeurs ne sont que des valeurs théoriques standardisées de l'intensité de l'exercice et ne s'adaptent pas parfaitement à toutes les patientes. En revanche, la mesure du seuil ventilatoire (ou seuil d'apparition de la dyspnée) permet de prescrire un réentraînement à une intensité individualisée à partir de la FC de ce seuil et donc un exercice adapté et sécurisé.

Parmi les différents types d'entraînement (aérobie et renforcement musculaire) peu d'études combinent les 2 types d'entraînement au cours d'un même programme d'APA. Les méthodes d'évaluation de la capacité aérobie ou de la force musculaire sont également très diversifiées, ne permettant pas une comparaison harmonieuse entre les études. De plus pour les études réalisant des EE, certaines évaluent leur patient pendant les premières semaines de cure, ce qui peut être un biais induit par les effets secondaires des traitements. Enfin, les études nord-américaines ont souvent tendance à réaliser un programme d'APA en institution, avec comme consigne pour les groupes contrôle de ne pas pratiquer d'APA pendant la durée de l'étude, ce qui ne représente pas le mode de vie que les patientes ont à leur retour chez elles.

2.1.2. Etude préliminaire

Une étude préliminaire avait été effectuée au CHU de Limoges (220). Le but de cette étude avait été d'évaluer l'effet d'un programme de marche de 12 semaines à domicile sur la fonction cardio-respiratoire et la fatigue chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante. C'était une étude pilote, comprenant 39 patientes avec une prédominance de stade II. Les participantes de l'étude devaient réaliser 3 séances de marche par semaine à domicile, à une intensité comprise entre 50-60% de leur fréquence cardiaque maximale pendant 12 semaines. La capacité d'exercice était évaluée par la mesure du $\dot{V}O_{2pic}$ mesuré lors d'une épreuve d'effort à charge croissante. Un test de marche était effectué pour évaluer la capacité fonctionnelle. L'échelle révisée du questionnaire de Piper était utilisée pour mesurer le niveau de fatigue. Trente-quatre des patientes (87%) ont effectué la totalité des examens. L'analyse en per protocole indiquait qu'à la suite du réentraînement le $\dot{V}O_{2pic}$ s'améliorait significativement de 2,21 ml.min⁻¹kg⁻¹ (P = .008) et la distance de marche du TM6 s'améliorait également significativement de 42 m (P = .004). L'échelle de Piper augmentait de 0,4 points après l'APA ce qui était non significatif.

En conclusion, ce travail a prouvé que chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante, un programme de marche à domicile était faisable et associé à un réel bénéfice sur le $\dot{V}O_{2pic}$ avec des effets non significatifs sur la fatigue.

2.2. Travaux personnels

2.2.1. But du travail

Dans notre travail, nous avons cherché à confirmer le résultat de cette étude préliminaire par une étude randomisée. Ainsi, les objectifs de ma thèse ont été de mettre en évidence une amélioration de la capacité aérobie, de la force musculaire et de la fatigue, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, effectuant une APA pendant leur traitement adjuvant ou néoadjuvant en comparaison d'un groupe témoin ne pratiquant pas d'APA.

2.2.2. Hypothèses de la recherche et résultats attendus

L'hypothèse testée était que chez les patientes porteuses d'un cancer du sein en situation adjuvante, un programme de réhabilitation coordonné à domicile (ce programme incluait d'une part des APA d'intensités individualisées basée sur la FC seuil et d'autre part

un renforcement musculaire) aurait un impact positif sur la tolérance à l'effort (mesurée par le $\dot{V} O_{2pic}$), sur la fatigue et sur la QdV.

Pour cela, nous avons choisi de proposer un programme de réentraînement (bicyclette ergométrique d'appartement +/- marche) avec comme niveau d'intensité la FC correspondant au seuil ventilatoire (qu'il soit lactique ou ventilatoire), c'est-à-dire le niveau d'intensité à partir duquel l'augmentation des lactates dans le sang induit une augmentation de la ventilation et donc l'apparition d'un seuil ventilatoire. Le seuil ventilatoire dépend de l'âge et de la condition physique actuelle du patient. Il était donc parfaitement individualisé à chaque patient et son choix permettait de personnaliser le réentraînement. Par ailleurs il semblait intéressant d'intégrer dans le réentraînement des séances de renforcement musculaire afin d'améliorer la force musculaire périphérique. Nous avons fait l'hypothèse que cette prise en charge conduirait à une diminution de la fatigue et à une amélioration de l'aptitude cardio-respiratoire et de la QdV.

2.2.3. Objectifs de l'étude

2.2.3.1. Objectif principal

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer à 27 semaines l'effet d'un programme d'APA à domicile sur la fonction aérobie mesurée par le $\dot{V} O_{2pic}$ par rapport à un groupe témoin sans APA, chez des patientes porteuses d'un cancer du sein traitées par chimiothérapie en situation adjuvante ou néoadjuvante.

2.2.3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires évaluaient :

- d'une part à 27 semaines et 54 semaines la force musculaire du quadriceps ; la distance de marche ; la fatigue subjective liée au cancer par l'échelle de fatigue MFI 20 ; la QdV (questionnaire EORTC QLQ-C-30) ; l'anxiété/dépression (questionnaire HADS) ; la composition corporelle (DEXA)
- d'autre part à 54 semaines l'effet à long terme du programme d'APA sur la fonction aérobie ($\dot{V} O_{2pic}$) par EE à charge croissante par rapport à un groupe témoin.

2.2.4. Matériels et méthodes

2.2.4.1. Population

2.2.4.1.1. Critères d'éligibilité

Les patientes incluses dans l'étude devaient répondre aux principaux critères suivants ; être âgées de 18 à 75 ans, être atteintes d'un adénocarcinome infiltrant du sein ayant été traité par chirurgie curative et pour lequel une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante en 6 cures (3 FEC100 + 3 TAXANES) suivie d'une radiothérapie étaient programmées. Enfin, la tumeur devait avoir un statut HER2 négatif.

2.2.4.1.2. Critères de non inclusion

Étaient exclues de l'étude les patientes présentant un cancer métastatique ; des contre-indications formelles à la chimiothérapie ; une fraction d'éjection ventriculaire (FEV) <50% ; une hypertension non contrôlée ; des antécédents familiaux de mort subite chez un patient du premier degré ; une maladie cardiaque non stabilisée ; un traitement en cours par bêtabloquant ; une maladie pulmonaire chronique ou aiguë entraînant une dyspnée pour des efforts modérés ; une dysthyroïdie non contrôlée ou un diabète non contrôlé.

2.2.4.1.3. Critères de jugement

2.2.4.1.3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la tolérance à l'effort mesurée par le $\dot{V}O_{2pic}$, au moyen d'une EE triangulaire sur ergocycle à 27 semaines (T1).

2.2.4.1.3.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la détermination à 27 semaines (T1) et 54 semaines (T2) de la force maximale du quadriceps, la distance de marche lors du TM6, des scores de fatigue, de QdV, d'anxiété et de dépression, de la modification de l'IMC et de la composition corporelle.

La tolérance à l'effort a été mesurée par le $\dot{V}O_{2pic}$ à 54 semaines.

2.2.4.2. Procédures de la recherche

2.2.4.2.1. Intervention en deux groupes

Les sujets randomisés dans le groupe A étaient engagés dans un programme d'APA durant les 27 semaines de traitement adjuvant (chimiothérapie et radiothérapie). Ensuite ils entraient en phase de surveillance clinique avec hormonothérapie ou non durant les 27 semaines suivantes.

Les sujets randomisés dans le groupe B bénéficiaient de la prise en charge standard habituelle pendant et après le traitement.

2.2.4.2.2. Programme d'activités physiques adaptées

Les patientes randomisées dans le groupe APA (A) ont suivi un programme d'APA durant les 27 semaines du traitement adjuvant ou néoadjuvant (chimiothérapie et radiothérapie). Les patientes randomisées dans le groupe contrôle (B) ont eu la prise en charge standard habituelle pendant et après le traitement.

Le programme proposé au groupe APA comportait 9 séances d'APA supervisées en institution (RM) et 72 séances d'APA à domicile non supervisées (RM et aérobie), avec une fréquence de 3 séances par semaine (1 séance de RM et 2 séances d'aérobie), soit au total 81 séances d'AP réparties sur 27 semaines.

2.2.4.2.2.1. Planning des séances

Les séances d'activités physiques adaptées supervisées (APAS) en institution correspondaient au matin du J1 de chaque cure de chimiothérapie et au matin d'une des séances de radiothérapie, afin de réduire les déplacements des patientes

Tableau 7 : Planning des séances d'activité physique

Programme d'APA sur 3 semaines (renouvelé 9 fois)									
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3		
	Séance 1	Séance 2	Séance 3	Séance 4	Séance 5	Séance 6	Séance 7	Séance 8	Séance 9
Type d'APA	Renforcement musculaire (RM)	Aérobic (A)	A	RM	A	A	RM	A	A
Modalités de pratique	Supervisé en institution (SI)	Non supervisé à domicile (NSD)	NSD	NSD	NSD	NSD	NSD	NSD	NSD

2.2.4.2.2. Protocole d'exercice**Tableau 8 : Programme d'activité physique adaptée du protocole SAPA**

	Vélo / Marche (aérobie)	RM
Intensité début	FC au seuil ventilatoire ($\approx 50-60\%$ de la $\dot{V} O_{2pic}$)	8 répétitions
Durée début	20 minutes	20 minutes
Nombre de séances	2 fois/semaine	1 fois/semaine
Incrémentations	Sur la durée de l'exercice	Sur le nombre de répétition
Fréquence d'incrémentations	5 minutes toutes les 6 semaines	1 répétition toutes les 6 semaines
Intensité fin	FC toléré sans dyspnée	12 répétitions
Durée fin	40 minutes	20 minutes

2.2.4.2.2.1. Séance aérobie

Les APA aérobies correspondaient à une séance de vélo d'appartement non supervisée à domicile 2 fois/semaine, +/- de la marche rapide effectuée au libre choix des patientes. L'intensité d'exercice était modérée et individualisée sur la base d'une FC cible donnée par l'EE, c'est à dire de la FC du seuil ventilatoire ou seuil de dyspnée, correspondant à un pourcentage donné du $\dot{V} O_{2pic}$.

Afin d'analyser et récupérer les FC, la dépense énergétique, ainsi que la durée et la distance de marche lors des exercices, nous avons utilisé des cardio-fréquencemètres (Polar RS400 SD) (figure 18) composés d'une montre, d'un accéléromètre et d'un émetteur de FC

positionnés sur une ceinture pectorale. La montre est équipée d'un espace de stockage qui permettait la récupération des données sur ordinateur.

Le port de cet enregistreur de performance sportive pendant l'APA, d'une durée comprise entre 20 et 40 minutes, permettait aux patientes de contrôler leur intensité d'exercice (FC du seuil ventilatoire ou seuil de dyspnée).



Figure 18 : Polar RS400 SD

2.2.4.2.2.2.2. Séance de renforcement musculaire

Les APA de RM étaient réalisées à raison d'1 fois par semaine à l'aide de bandes élastiques (figure 19). Elles comportaient systématiquement un temps d'échauffement, spécifique aux groupes musculaires mobilisés, puis la réalisation de 5 exercices de renforcement musculaire sous forme de parcours (réalisation d'exercice de manière successive), à raison de 2 séries de 8 à 12 répétitions appliquées à 5 groupes musculaires (abdominaux, ischio-jambiers, quadriceps, triceps sural, et grand fessier).



Figure 19 : Bande élastique Sveltus

Le RM était décomposé en 2 temps : un temps d'initiation pour former les personnes aux bases du reconditionnement musculaire afin de gérer de manière autonome la conduite de leur séance à domicile, et un temps pour la réalisation à domicile des exercices, exécutés au préalable lors des séances supervisées en institution, et écrites dans un livret d'entraînement sous forme d'instructions précises et imagées. Les APA de RM ont été évaluées grâce au carnet de suivi, rendant compte de la réalisation des différentes séances.

2.2.4.2.3. Suivi des sujets du bras APA

Au cours de l'étude, la patiente était suivie à l'hôpital et par téléphone à son domicile. Elle était vue toutes les 3 semaines au CHU, le jour de la cure de chimiothérapie ou durant la radiothérapie, afin de récupérer les données des APA réalisées à domicile et de faire si besoin un bilan pour ajuster les séances de réentraînement ; elle recevait un appel téléphonique, (patiente appelée de manière hebdomadaire), et permettant d'adapter à distance les séances d'entraînement suivant la motivation des patientes et les effets du traitement. A tout moment et en cas de besoin, les patientes pouvaient me joindre par téléphone. L'observance des séances d'aérobic a été quantifiée grâce aux informations stockées dans le cardio-fréquence-mètre et celle des séances de RM grâce au carnet de suivi.

2.2.4.2.3. Evaluations

➤ **Cette étude comporte 3 temps d'évaluation ponctuelle:**

T0 : Evaluation de base réalisée à J-10 avant l'initiation de la chimiothérapie adjuvante

T1 : Evaluation à 27 semaines (≈6 mois) (à la fin de la radiothérapie)

T2 : Evaluation de fin d'étude réalisée à 54 semaines (≈1 an)

Dans le cadre de l'objectif principal, le critère de jugement principal a été comparé à 27 semaines entre les deux groupes afin d'identifier un effet précoce. L'effet à long terme de l'APA a été comparé à 54 semaines dans le cadre des critères de jugement secondaires.

Les évaluations portaient sur des déterminants fonctionnels et de l'aptitude physique : la fonction aérobic et musculaire et l'administration de 4 questionnaires mesurant la fatigue, la qualité de vie spécifique au cancer, l'anxiété/dépression et l'activité physique. Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), l'étude de la composition corporelle (DEXA) ainsi qu'un dosage de l'hémoglobine étaient également réalisés.

2.2.4.2.4. Examens et questionnaires réalisés

2.2.4.2.4.1. Examens

Différents types de tests ont été réalisés dans le service des Explorations Fonctionnelles Physiologiques du CHU afin d'établir un bilan complet de la condition physique et permettre un suivi précis de la patiente lors de son traitement. Par ailleurs, ce bilan pouvait permettre de détecter des pathologies sous-jacentes, de type cardio-respiratoire ou musculaire. Ces tests ont été réalisés à trois temps différents : avant traitement, après traitement, et à 6 mois après la fin de la radiothérapie. Les différents examens effectués ont été les suivants :

2.2.4.2.4.1.1. L'épreuve d'effort cardiopulmonaire (EE)

L'EE a permis, d'une part d'identifier d'éventuelles pathologies cardiaques ischémiques méconnues afin d'exclure la patiente de l'essai et d'autre part d'individualiser le réentraînement aérobic (premier seuil ventilatoire). De plus, cet examen nous a permis d'évaluer le bénéfice de l'APA par la mesure du $\dot{V}O_{2pic}$ qui représentait notre critère de jugement principal.

L'EE a été réalisée sur une bicyclette ergométrique (cycloergomètre Ergoline 200, GERMANY) (figure 20). Les volumes expirés à la bouche (VE) sont recueillis en continu et mesurés en cycle à cycle avec un capteur de débit Mass Flow (double fil chaud). Parallèlement les concentrations d'oxygène et de gaz carbonique sont mesurées par le passage dans le module (V max 29, SENSORMEDICS Cardinal Health) et permettent le calcul de VO_2-VCO_2 . Le monitoring de la saturation en oxygène (MASIMO) et de l'électrocardiogramme 12 dérivations (ECG CORINA MARQUETTE) sont réalisés durant toute la durée de l'épreuve. L'EE est conduite selon les recommandations de l'American Thoracic Society (221)



Figure 20 : Bicyclette ergométrique Ergoline 200

✓ **Étalonnage**

Avant une EE, il existe des phases systématiques d'étalonnage. Tout d'abord l'introduction des données ambiantes au niveau de l'ergospiromètre (pression barométrique, température, hygrométrie). Le capteur de débit devait être étalonné avant chaque épreuve (utilisation d'une seringue de 3 litres). Le tube permapur, qui évite le passage de vapeur d'eau dans les analyseurs lors du recueil du gaz expiré et devait être changé avant chaque EE.

Une vérification de la calibration des analyseurs de gaz (O_2 et CO_2) était réalisée à partir d'un gaz étalon de 16% d' O_2 et de 5% de CO_2 . La mesure des échanges gazeux par ergospirométrie s'établit sur l'analyse dans le temps du débit ventilé et des concentrations gazeuses correspondantes (O_2 et CO_2). L'appareillage de mesure était relié à la bouche du sujet grâce à un masque facial sur lequel venait se fixer le capteur de débit. Les flux gazeux d'oxygène et de gaz carbonique étaient mesurés en temps réel.

✓ **Déroulement et interprétation**

Les protocoles réalisés ont été de type triangulaire. La puissance de départ a été de 30-40 Watts, avec une incrémentation de 10-15 Watts par minute. L'échauffement était de 3 minutes à une puissance de 30-40 Watt. Pendant l'EE, les patientes ont pédalé à une vitesse constante de 60 tours par minute.

Les critères de maximalité de l'effort ont été les suivants (59) :

- impossibilité de maintenir l'intensité imposée durant l'exercice
- accroissement du $\dot{V} O_2$ inférieur à $100 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ malgré l'augmentation de charge
- quotient respiratoire (QR) supérieur à 1,1
- atteinte d'au moins 90% de la FC maximale théorique et l'atteinte d'au moins 70% de la ventilation maximale prédite (VEMS*35)

La récupération était dans un premier temps active, avec 3 minutes de pédalage à une puissance de travail identique à celle de l'échauffement.

Une récupération passive était effectuée pendant 3 minutes. Lors de cette récupération, une surveillance était réalisée pour observer toute anomalie respiratoire ou cardiaque et il était demandé à la patiente les raisons de l'arrêt de son effort, sa gêne respiratoire et sa gêne musculaire sur une échelle de 0-10 (échelle de Borg en 10 points).

Les valeurs de références pour les paramètres maximaux sont celles de Hansen et Wasserman (58, 60), références généralement utilisées pour l'interprétation.

Le seuil ventilatoire SV1 était déterminé par la méthode des équivalents : niveau de VO_2 pour lequel l'équivalent respiratoire en oxygène (VE/VO_2) atteint son minimum avant d'augmenter alors que l'équivalent respiratoire en CO_2 (VE/VCO_2) diminue ou reste constant. Il est contrôlé par l'identification du niveau de VO_2 à partir duquel les pentes de VE et de VCO_2 deviennent plus élevées que celle de VO_2 .

La FC et la puissance de ce seuil ont été utilisés pour le réentraînement à l'effort du groupe APA.

Le pouls d'oxygène (VO_2/FC) était calculé en divisant le VO_2 ($\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$) par la FC lui correspondant.

La FC max théorique a été estimée selon la formule :

$$\text{FC max} = 210 - 0,65 \cdot \text{âge}$$

Les réserves ventilatoires (RV) étaient calculées à partir de la formule suivante :

$$\text{VMM} = \text{VEMS} * 35$$

$$\text{RV} = \text{VMM} - \text{VE pic} / \text{VMM}$$

$$\text{VMM} = \text{ventilation minute maximale théorique}$$

2.2.4.2.4.1.2. Le test de marche de 6 min (TM6)

Il a été réalisé dans un couloir étalonné de 25 m de long (figure 21). Lors de ce test, le patient doit parcourir la plus grande distance possible en 6 min, selon une vitesse de marche autodéterminée, sans recourir à un effort maximal et sans encouragement. Il s'agit d'une marche rapide. Le patient était équipé d'un saturomètre (Masimo Rad 5) munit d'un capteur digital. Les données recueillies étaient la distance de marche, la distance théorique, la saturation d'effort et la FC plateau (moyenne des trois dernières FC, correspondant à la FC du seuil ventilatoire). La gêne respiratoire et la gêne musculaire cotées sur une échelle de 1 à 10 (échelle de Borg en 10 points). La distance maximale théorique était calculée avec les formules de Enright (222). Le TM6 était conduit selon les recommandations de l'American Thoracic Society (61).



Figure 21 : Couloir de 25 m étalonné pour le test de marche

2.2.4.2.4.1.3. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les EFR sont réalisées avec un pléthysmographe (sensormedics V62) (figure 22) et un capteur de débit Mass Flow selon les règles de l'assurance qualité (223). Le sujet respire dans un tube donnant à l'extérieur et sur lequel sont branchés un manomètre (pression buccale) et un pneumotachographe (volumes mobilisés et débit) ; une valve peut fermer le système pour bloquer la respiration lors de la mesure du volume gazeux thoraciques. Les valeurs théoriques sont celles de la CECA 1983 (223). Les mesures effectuées ont été la CPT, le VR, la CV, la CVF, le VEMS, le VEMS/CVF et les RVA.



Figure 22 : Pléthysmographe corporel.

2.2.4.2.4.1.4. La force musculaire des membres inférieurs

Nous avons utilisé un banc de force avec une jauge de contrainte (système GLOBUS) (figure 23). La mesure de la force maximale volontaire du quadriceps se réalisait en position assise, genou fléchi à 90°. Le sujet était assis, dos droit, sans appui dorsal (de façon à éviter une contraction des muscles du tronc comme générateur de force additionnelle). Il était demandé au patient de tenir le banc avec les mains au niveau des hanches (maintien du bassin). De plus, la jambe opposée ne devait pas rester posée au sol mais être libre.

La force était mesurée sur la jambe droite, puis sur la jambe gauche, seule la valeur de la jambe dominante était rapportée. Pour obtenir une mesure valide, il fallait que la force du patient atteigne un plateau et qu'elle soit soutenue au minimum 0,5s. Chaque essai était suivi d'une minute de repos (3 essais). La force était évaluée en Kg force, la patiente était comparée à elle-même. Les valeurs théoriques n'étant pas disponibles, l'interprétation est réalisé par comparaison des données aux différents temps de l'essai.



Figure 23 : Banc isométrique avec capteur de force

2.2.4.2.4.1.5. Analyse de la composition corporelle

La mesure de la composition corporelle est une méthode d'évaluation de l'état nutritionnel d'un patient, mais aussi pour voir le bénéfice d'un programme d'APA.

Nos mesures ont été effectuées dans le service de Rhumatologie du CHU de Limoges. La technique utilisée était l'absorptiométrie biphotonique (Dual X-ray Absorptiometry, ou DEXA) (figure 24). Ce type d'appareil utilise deux points monoénergétiques fournis par une source de radionucléotides produit par un générateur de rayon X et un filtre K-edge : la DEXA. Lorsqu'un rayon ou photon entre en contact avec un objet, l'intensité du rayon à l'opposé de l'objet sera en rapport avec la densité, l'épaisseur, et la composition chimique traversée (figure 25)

La DEXA a permis la récupération du contenu minéral osseux, masse maigre et la masse grasse, du T score et du Z score. Le T score est l'écart exprimé en déviation standard entre la valeur de la DMO mesurée chez la patiente et la valeur maximale ou pic de la DMO atteinte à l'âge adulte (entre 30-35 ans) par une population de référence. Le Z score est la différence entre la valeur mesurée et la valeur moyenne théorique corrigée pour l'âge, le sexe, l'ethnie et exprimée en nombre d'écart type.

Les mesures de la DEXA ont été réalisées à partir d'un scanner du corps entier.



Figure 24 : Vue de l'appareil

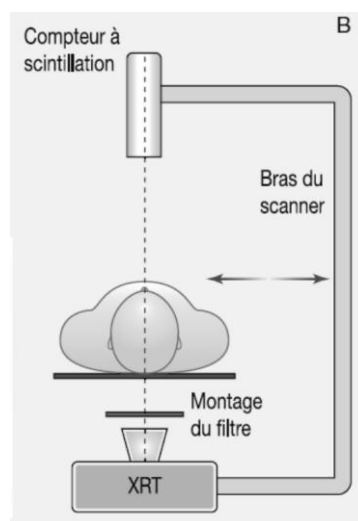


Figure 25 : Schéma de l'appareil

2.2.4.2.4.2. Questionnaires

Afin d'évaluer le niveau de fatigue, de QdV, d'AP quotidien et aussi de l'état d'anxiété et de dépression de nos patientes, nous avons utilisé les questionnaires (auto-administrés) suivants.

2.2.4.2.4.2.1. MFI 20

Le MFI 20 est un instrument de mesure qui détermine le niveau de fatigue dans 5 dimensions (fatigue générale, fatigue physique, fatigue mentale, réduction d'activité et réduction de la motivation) (Annexe 4). Un score se calcul pour chaque dimension, ainsi qu'un score total additionnant les scores. Le questionnaire comporte 20 items, vis à vis desquels la patiente a du se positionner sur une échelle à 5 paliers, cotée de 1 à 5, selon la fatigue ressentie la veille de l'évaluation. La position « pas du tout » correspond à 1 point, et la position « tout à fait d'accord » correspond à 5 points. Un score élevé correspond à un état de fatigue importante.

2.2.4.2.4.2.2. EORTC QLQ C30

Il comporte 30 items avec obtention de 15 scores (Annexe 1). Cinq échelles fonctionnelles concernant les domaines généraux (physique, social, cognitif, émotionnelle, fonctionnelle), une échelle de santé globale, et 9 échelles symptomatiques (fatigue, nausée vomissements, douleurs, dyspnées, insomnies, perte d'appétit, constipation, diarrhées, problèmes financiers).

Les mesures sont de 0 à 100, un score élevé indiquant un niveau élevé dans un domaine de symptômes.

2.2.4.2.4.2.3. HADS

L'Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) (Annexe 3) était un auto-questionnaire de 14 items cotés de 0 à 3, évaluant la symptomatologie anxieuse (7 items) et dépressive (7 items). Un score est calculé pour l'anxiété et un autre pour la dépression. Un score global (anxiété + dépression) de 19 ou plus traduit un état anxio-dépressif. Un score global compris entre 14 et 18 se traduit par une tendance anxio-dépressive. Pour chaque score individuel (anxiété ou dépression), un score compris entre 8 et 10 indique une tendance et un score ≥ 11 indique une anxiété ou une dépression confirmée.

2.2.4.2.4.2.4. IPAQ

L'IPAQ est un auto-questionnaire qui quantifie l'AP de la semaine précédant l'évaluation et qui comporte 7 items (Annexe 2). Le score obtenu correspond à une dépense énergétique en METs, d'intensité faible, modérée, élevée. Suivant les différentes activités pratiquées durant les 7 derniers jours, le questionnaire IPAQ classe 3 types d'activités, la marche, l'activité modérée et l'activité vigoureuse. L'interprétation de ce questionnaire répertorie l'activité totale de la semaine en 3 catégories : faible, modérée, et élevée.

La catégorie faible correspondait à une somme d'activité inférieure aux catégories 2 et 3. La catégorie modérée correspondait à 3 jours ou plus d'activité intense pratiquée au moins 20 min OU 5 jours ou plus d'activité modérée et/ou marche au moins 30 min par jours OU 5 jours ou plus de combinaison avec la marche et les activités d'intensité modérée-intense et accomplissant un minimum de 600 MET/minutes/semaine. La catégorie élevée correspondait à une activité d'intensité réalisée au moins 3 jours dans la semaine pendant un minimum de 15 min OU 7 ou plus d'activité en combinant la marche, l'activité d'intensité modérée-intense et accumulant au moins 3000 MET/minutes/semaine.

2.2.4.2.5. Déroulement de la recherche

Le déroulement de la recherche est représenté par la figure 26.

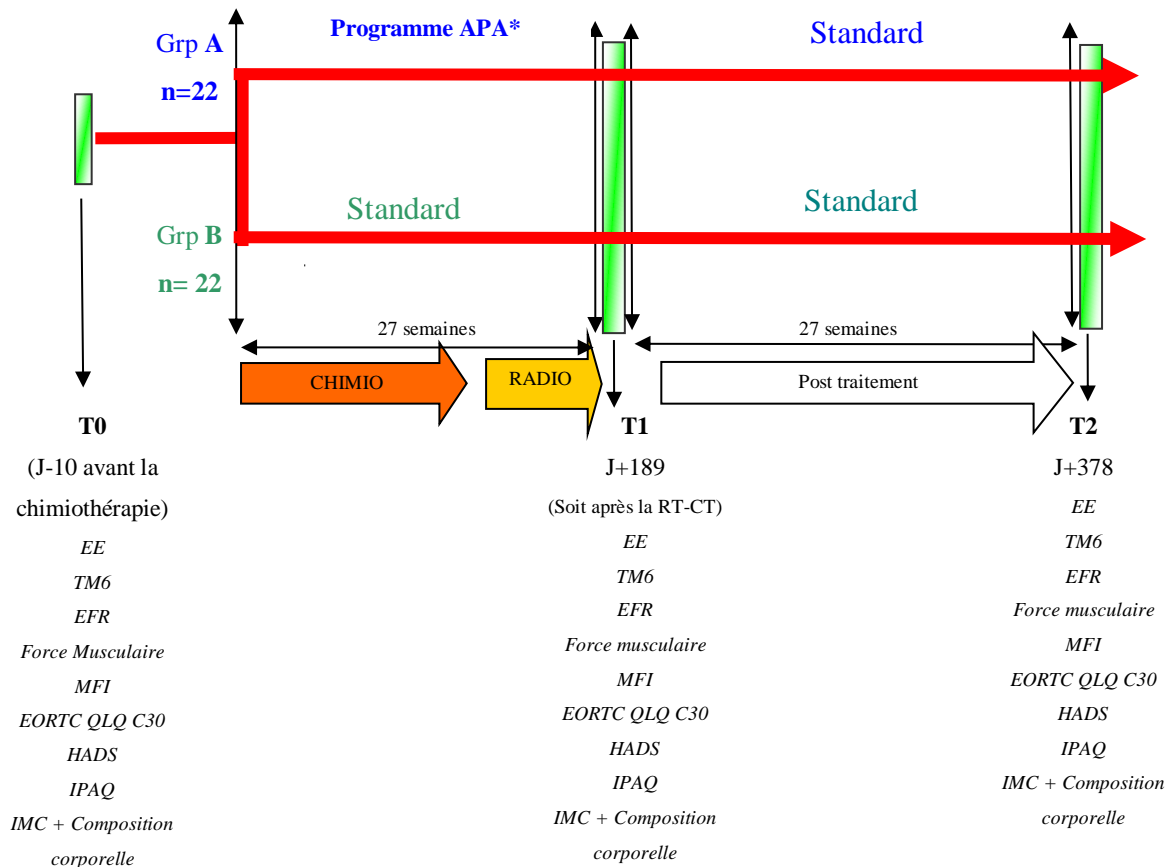


Figure 26 : Schéma du déroulement de la recherche

EE : Epreuve d'effort ; TM6 : Test de marche de 6 minutes ; EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires ; MFI : Questionnaire de Fatigue ; EORTC QLQ-C30 : Questionnaire de qualité de vie ; HADS : Questionnaire d'anxiété et dépression ; IPAQ : Questionnaire d'activité physique ; Composition corporelle : IMC, masse grasse, masse maigre et concentration minérale osseuse.

2.2.4.2.6. Recueil des données

- **Données recueillies à T0**

Les paramètres relevés lors de l'EE étaient le $\dot{V}O_{2pic}$, le pourcentage de $\dot{V}O_{2pic}$ réalisé par rapport à la valeur théorique, la P max, le pourcentage de la P max réalisée par rapport à la valeur théorique, la FC max, le pourcentage de la FC max réalisée par rapport à la valeur théorique, la VE, le pouls d'oxygène, la $\dot{V}O_2$ seuil, la P seuil, la FC seuil, la FC repos. Pour le

TM6, la distance de marche parcourue ainsi que le pourcentage de la distance de marche parcourue/ théorique étaient recueillis. Les examens EFR recueillaient les valeurs de la CVF, CPT, CVL, VEMS/CVL, VR, CPT, RVA. L'examen de la force du quadriceps rapportait la valeur maximale observée. L'examen DEXA a permis d'estimer la masse maigre, la masse grasse ainsi que la concentration minérale osseuse, le T score et le Z score. Le MFI 20 rapportait un score global ainsi qu'un score pour les 5 échelles. Le HADS rapportait un score global ainsi qu'un score séparé pour l'anxiété et la dépression. L'EORTC QLQ-C30 rapportait un score de QdV global, ainsi que différents scores en rapport avec les items évalués. L'IPAQ recueillait un score global d'AP, sous divisé en 3 scores en fonction de l'intensité de l'APA réalisée.

- **Les données recueillies à T1 et T2 sont identiques à T0**

2.2.4.2.7. Méthodes statistiques

2.2.4.2.7.1. Calcul de la taille de l'étude

D'après l'écart-type du $\dot{V}O_{2\max}$ donné dans la publication de Thorsen et al (144), c'est-à-dire $3 \text{ ml.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, nous avons souhaité mettre en évidence une différence de $\dot{V}O_{2\max}$ de $3.3 \text{ ml.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ entre les 2 groupes à 27 semaines, avec un risque α à 5% en situation bilatérale et une puissance $1-\beta$ de 90%. Pour cela il a été nécessaire d'inclure 17 sujets au minimum dans chaque groupe, soit un total de 34 sujets évaluables. Compte tenu d'une proportion d'abandon attendue dans l'étude de l'ordre de 20%, au total 44 sujets étaient nécessaires. Calcul réalisé avec le logiciel Nquery Advisor v7.0 (224)

2.2.4.2.7.2. Groupe de randomisation

Cette étude expérimentale, prospective, ouverte, comparait 2 bras d'évaluation randomisés :

Bras A : programme APA durant les 27 semaines de traitement adjuvant (chimiothérapie et radiothérapie) puis surveillance de 27 semaines selon la pratique conventionnelle.

Bras B : prise en charge standard habituelle pendant et post traitement (bras contrôle).

La randomisation était équilibrée par bloc de taille variable, groupe A : groupe B de 1 :1. Il n'y a eu aucune stratification et la randomisation était effectuée après vérification des critères d'éligibilité.

2.2.4.2.7.3. Règles de remplacement des données manquantes

L'analyse a été réalisée en intention de traiter, et le nombre de données manquantes concernant le critère de jugement principal était supérieur à 5%. De ce fait, une technique de remplacement des données a été nécessaire. Pour l'analyse de l'objectif principal qui consistait à comparer le pic de VO₂ entre les patientes du groupe sport et les patientes du groupe témoin à S27.

Plusieurs techniques ont été testées et la technique utilisée a été la méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) qui consistait à attribuer la dernière valeur observée de la patiente à la donnée manquante.

Ainsi, toutes les analyses statistiques ont été réalisées sur les variables avec imputation des données manquantes lorsque celles-ci n'étaient pas trop nombreuses. Sinon, une description a été faite sans tests statistiques.

2.2.4.2.7.4. Méthodes statistiques employées

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS V 9.3 (SAS Institute, Cary, USA).

Le degré de significativité retenu pour l'ensemble des analyses était fixé à 0,05.

Analyse descriptive :

Les variables quantitatives ont été décrites par les moyennes, écart-types, minimums, maximums, médianes et intervalles interquartiles. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. L'analyse descriptive globale et à chaque temps de l'étude des variables a été mesurées.

Analyse principale :

Il s'agit de la comparaison du pic de VO₂ à S27 entre les deux groupes de randomisation. Le test utilisé était un test de Student.

Analyses secondaires :

La comparaison des variables quantitatives à S27 et S54 a été réalisée avec un test de Student ou un test de Mann-Whitney selon la normalité de la variable en question.

Analyses complémentaires :

Les tests employés ont été les suivants :

- pour les comparaisons de moyennes : le test t de Student ou le test de Mann Whitney en fonction du respect ou non des conditions d'application du test de Student.
- pour les comparaisons de pourcentages : le test du Chi2 ou test exact de Fisher en fonction du respect ou non des conditions d'application du test du Chi2.
- pour les comparaisons entre T0-T1, T1-T2 et T0-T2, une analyse ANOVA à mesure répétée a été effectuée.
- une analyse per protocole concernant le $\dot{V}O_{2pic}$: cette partie concerne l'analyse des patientes ayant réalisé leurs EE à T0 et T1 ainsi que la réalisation de l'APA pour les patientes du groupe APA. Les patientes ne suivant pas le protocole sur cette durée étaient donc exclues de l'analyse. Un test de Student a été effectué.
- pour les corrélations entre deux variables quantitatives, un coefficient de corrélation ou un coefficient de corrélation des rangs de Spearman a été estimé et testé en fonction de la normalité des variables quantitatives.

3. PARTIE RESULTATS

Le recrutement des patientes a été réalisé au sein du service d’Oncologie du CHU de Limoges au cours d’une période allant de juin 2011 à juin 2012. Le Flowchart est présenté en figure 25. Parmi les 89 patientes éligibles, 14 (16%) ont refusé de participer, 31 (35%) ont été exclues et 44 (49%) ont pu être randomisées. Parmi ces dernières, 2 ont été exclues, toutes ont effectué leur évaluation à baseline et 30 (68%) ont réalisé la totalité des évaluations.

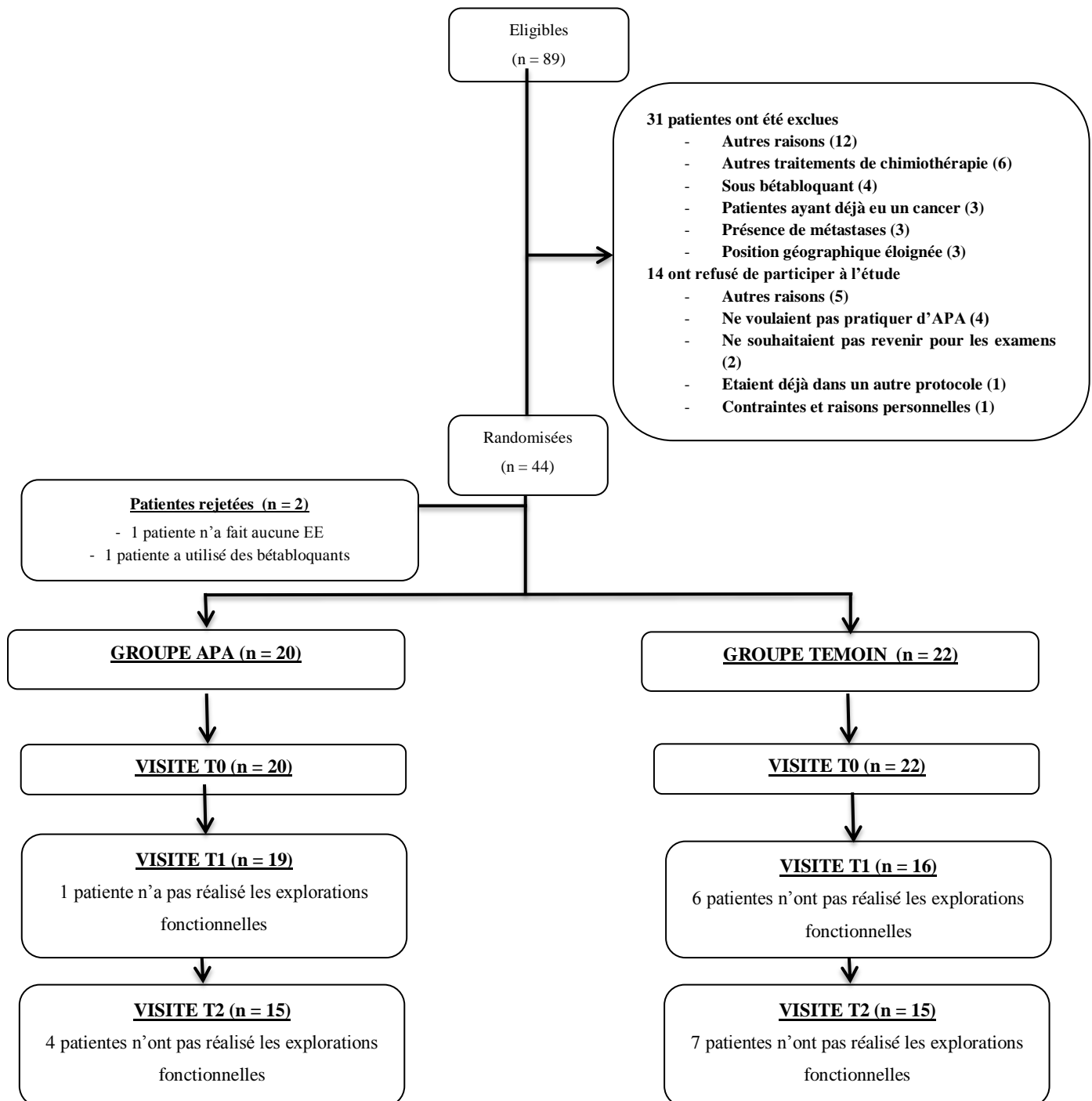


Figure 27: Flowchart de l'étude SAPA

Trente et une patientes ne sont pas rentrées dans l'étude. La première raison était la prescription d'un traitement de chimiothérapie différent de celui indiquée dans le protocole. Quatorze patientes ont refusé de participer à l'étude, principalement parce qu'elles ne voulaient pas pratiquer de l'APA et qu'elles ne souhaitaient pas revenir pour les examens.

3.1. Bilan de l'activité physique du groupe APA

Dans un premier temps nous décrivons les résultats du groupe APA lors du suivi pendant le traitement (27 semaines).

3.1.1. Bilan du programme d'étude en APA

Sur les 20 patientes du groupe APA, une patiente n'a pas voulu être suivie suite à son inclusion. Les données complètes des exercices n'ont pas pu être récupérées pour 5 patientes, secondairement à une mauvaise utilisation ou à un non port du matériel lors de leurs séances d'APA. Le bilan de l'APA a été réalisé chez 14 patientes.

3.1.1.1. La compliance globale (aérobie + résistance)

La figure 28 montre le récapitulatif des séances réalisées par rapport aux séances prévues du programme d'APA pendant les 27 semaines du suivi. Neuf patientes sur les 14 (64,3%) ont réalisé plus de 70% du programme d'APA (endurance + résistance) (le nombre total de séances d'APA pour une seule patiente va de 8 à 135 séances). Nos patientes ont réalisé en moyenne 88,3% des séances prescrites (71,5 séances pour 81 séances prescrites).

Par rapport aux 81 séances d'APA prévues au cours du programme, le pourcentage de compliance le plus bas a été de 9,88% et le plus élevé de 166,77%. Six patientes ont effectué plus de 100% du programme.

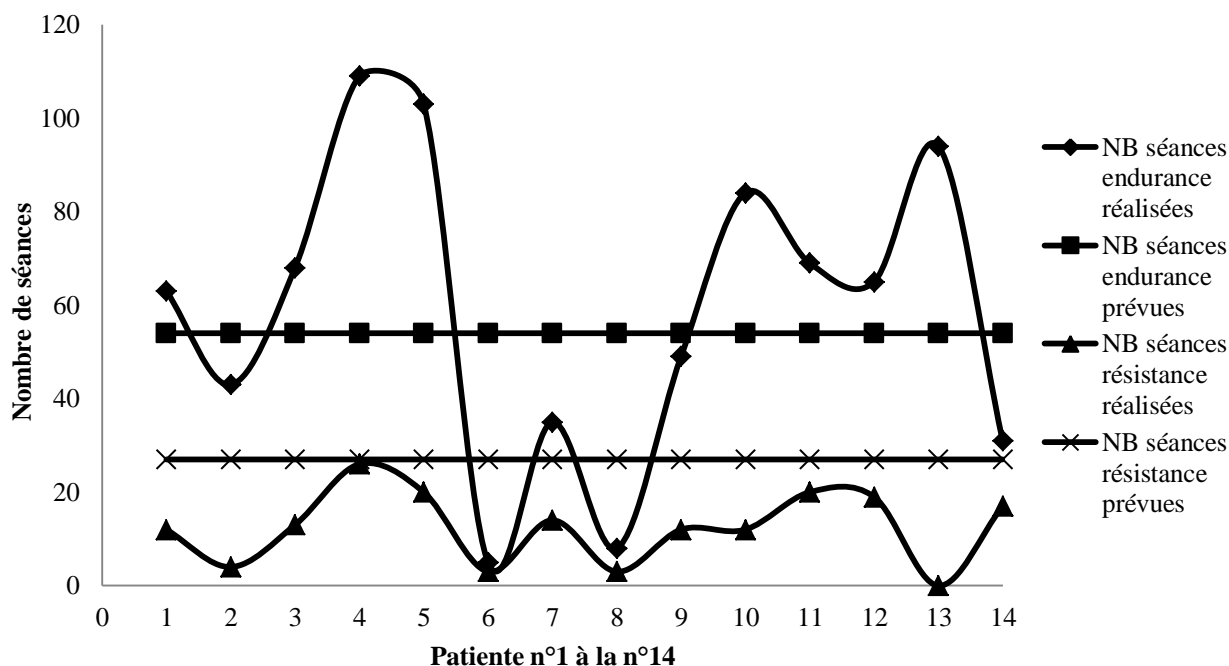


Figure 28 : Récapitulatif des séances réalisées par rapport aux séances prévues

3.1.1.1.1. Compliance des séances aérobies

Le nombre de séances d'APA aérobie contenues dans le programme était de 54. La compliance à l'entraînement en endurance a été de 109,3% des séances prescrites (59 séances pour 54 prescrites). Le nombre de séances réalisées par une patiente va de 5 à 109 séances, avec un pourcentage théorique allant de 9,26% à 201,85%. Dix patientes (71,4%) ont effectué plus de 70% des séances. Les 4 patientes en dessous de 70% ont effectué respectivement 9,26%, 14,81%, 57,41%, et 64,81% du programme d'APA.

3.1.1.1.2. Compliance des séances de renforcement musculaire

Le nombre de séances à effectuer dans le programme d'APA de résistance était de 27. La compliance pour les séances d'entraînement en résistance a été de 46,3% des séances prescrites (12,5 séances pour 27 prescrites). Le nombre de séances réalisées par patiente va de 0 à 26, avec un pourcentage théorique variant de 0% à 96,3%. Quatre patientes (28,6%) ont effectué plus de 70% du programme d'APA. Pour les patientes ayant effectué un nombre de séances inférieur à 70% du programme de résistance, le pourcentage s'échelonnait de 0% à 62,96%, avec 4 patientes en dessous de 40%.

La figure 29 montre la répartition du type d'exercices d'endurance effectués. A l'exception d'une patiente, toutes ont pratiqué du vélo ou de la marche.

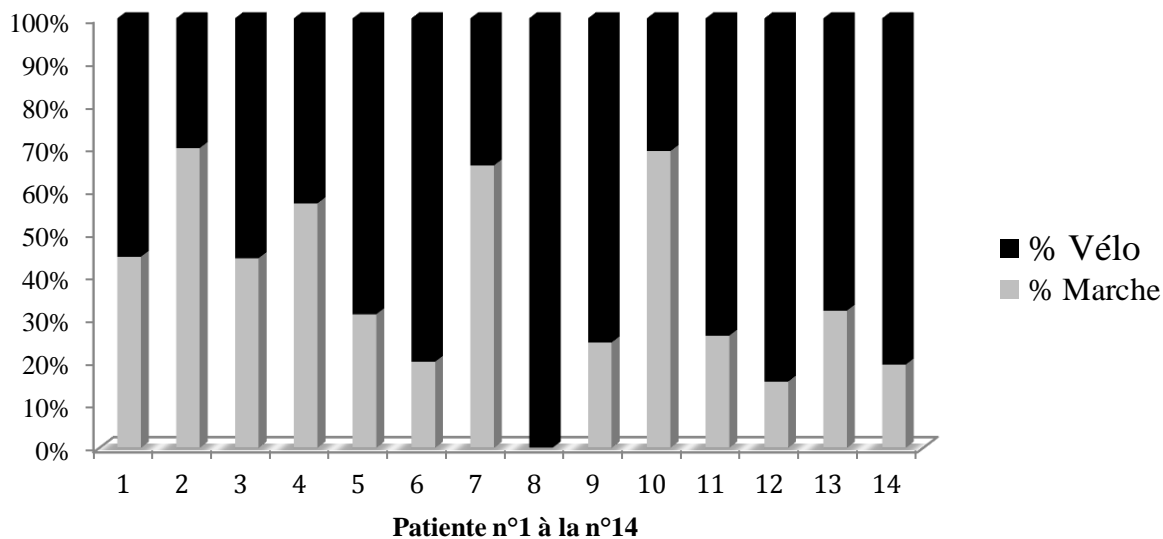


Figure 29 : Répartition des séances d'endurance entre la marche et le vélo

La figure 30 permet de voir que majoritairement les séances d'APA aérobie étaient de type vélo (63%) et de type marche (37%)

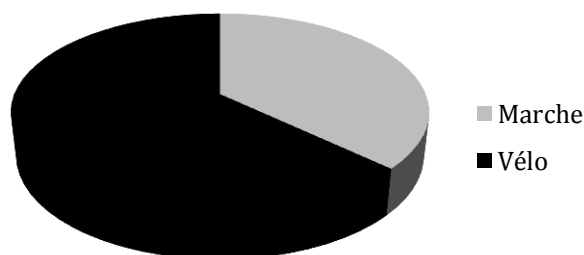


Figure 30 : Répartition en pourcentage de la pratique entre le vélo et la marche chez les 14 patientes

3.1.1.2. L'intensité du réentraînement aérobic

La figure 31 montre l'intensité à laquelle les patientes ont effectué leurs séances d'APA aérobic. La majorité des patientes pratiquait leur APA à une intensité modérée (comprise entre 3-6 MET). Deux patientes pratiquaient leur APA en basse intensité (< 3 MET) et 2 autres en intensité vigoureuse (> 6 MET).

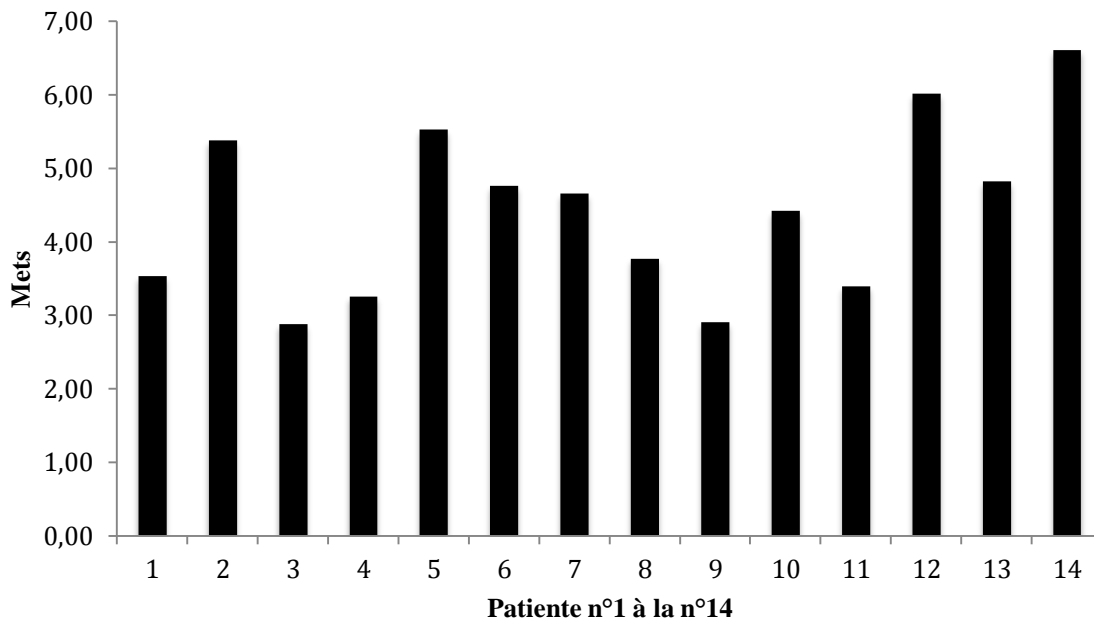


Figure 31 : Equivalent métabolique en METs des séances aérobic, marche + vélo (moyenne des séances)

Les patientes ont effectué la marche à une FC moyenne de $121 \pm 11,1$ bpm, et avaient une FC max moyenne de $143,6 \pm 11,5$ bpm. Les patientes ont effectué leurs séances de vélo à une FC moyenne de $123 \pm 13,5$ bpm, et avec une FC max moyenne de $138,4 \pm 13,9$ bpm. Pour la marche et le vélo, les intensités d'effort ont été de 70-80% de la FC max évaluée à l'EE.

L'équivalent métabolique pour la marche était en moyenne de $4,3 \pm 1,1$ METs, et pour le vélo de $4,6 \pm 1,4$ METs, ce qui correspondait dans les 2 types d'exercice à une intensité modérée.

Les zones de travail en terme de FC et d'intensité d'exercice en METs étaient les mêmes, que l'APA pratiquée soit de la marche ou du vélo.

3.1.1.3. Distance parcourue pendant la durée de l'étude

La distance parcourue moyenne était de 102,9 km (24,3-203) pour la marche et de 454,4 km (28-1116,5) pour le vélo (Figure 30). La plus petite distance parcourue était de 28 km, et la plus grande était de 1284,6 km. La distance totale par patiente est représentée dans la figure 32.

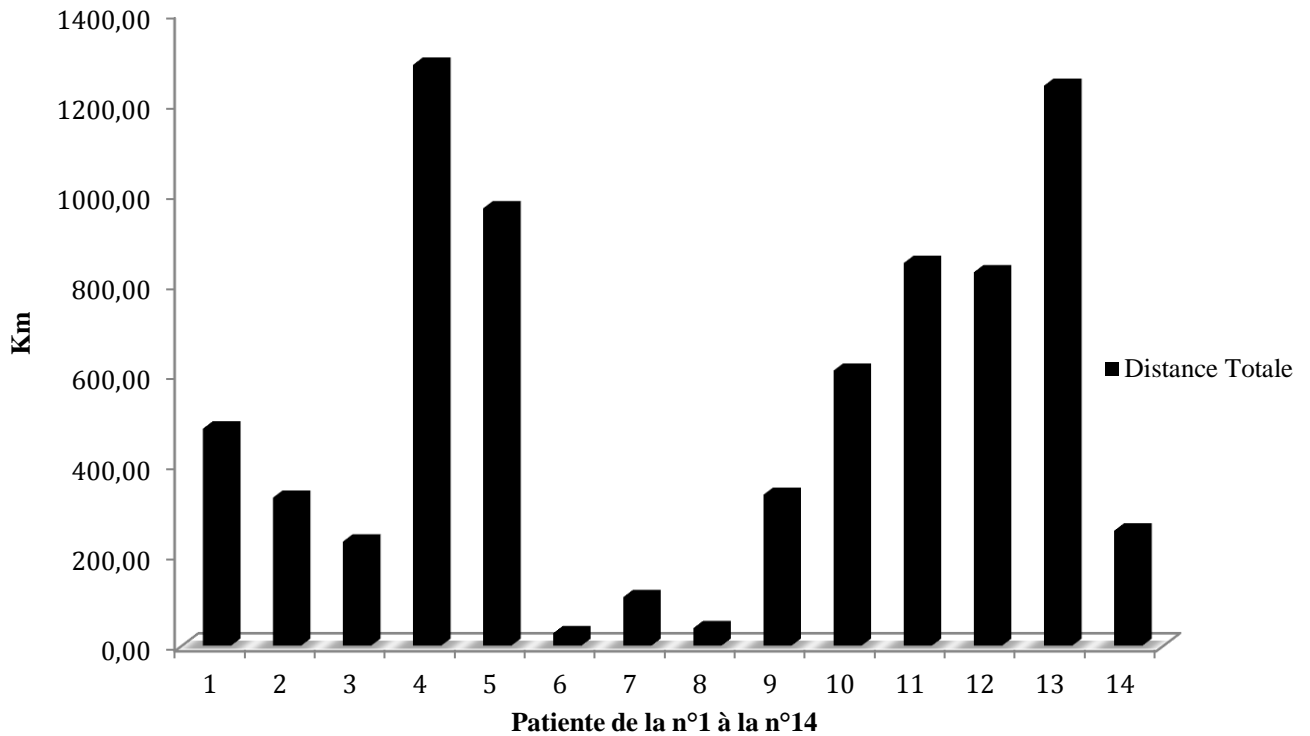


Figure 32 : Distance totale parcourue pendant le traitement (Km)

3.1.1.4. Durées totale et moyenne des séances aérobies pendant la durée de l'étude

La durée totale moyenne d'exercice était de $26,1 \pm 16,7$ heures pour la marche et de $23,1 \pm 16,1$ heures pour le vélo.

La durée moyenne d'une séance d'activité aérobie était de $39,4 \pm 16,7$ min.

3.1.1.5. Evolution du nombre moyen de séances réalisées pendant le traitement

Les figures 33 et 34 représentent la moyenne du nombre de séances d'APA et le nombre de km moyen effectués par les patientes pendant les 27 semaines de traitement.

Nous observons que le plus grand nombre de séances ainsi que les plus grandes distances ont été réalisés lors des 3 premières cures de chimiothérapie. Par ailleurs, la semaine suivant chaque cure de chimiothérapie comportait le plus faible nombre de séances et de quantité d'exercices. A partir de la 4^{ème} cure, nous avons observé une légère baisse du nombre moyen de séances et ce, jusqu'à la fin des cures de chimiothérapie. Cette baisse correspondait à l'administration des cures de taxotère. En revanche, à partir de la semaine 18, lorsque la radiothérapie débutait, nous avons constaté que le nombre de séances tendait à être plus linéaire et plus constant.

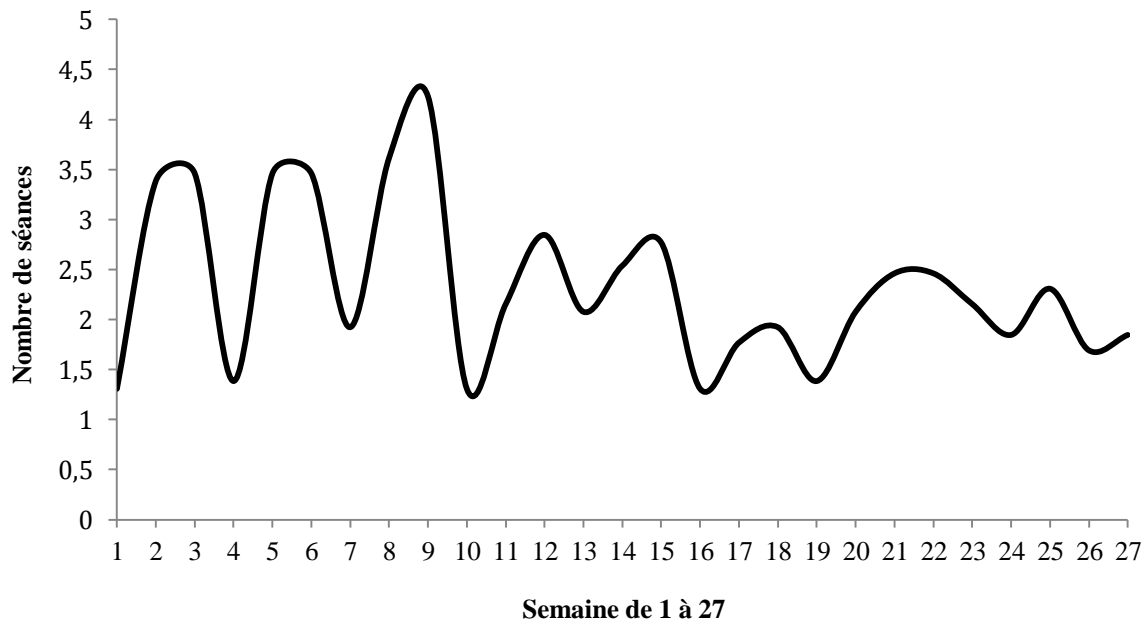


Figure 33 : Evolution du nombre de séances aérobies sur la durée pendant le traitement (moyenne de toutes les patientes par semaine)

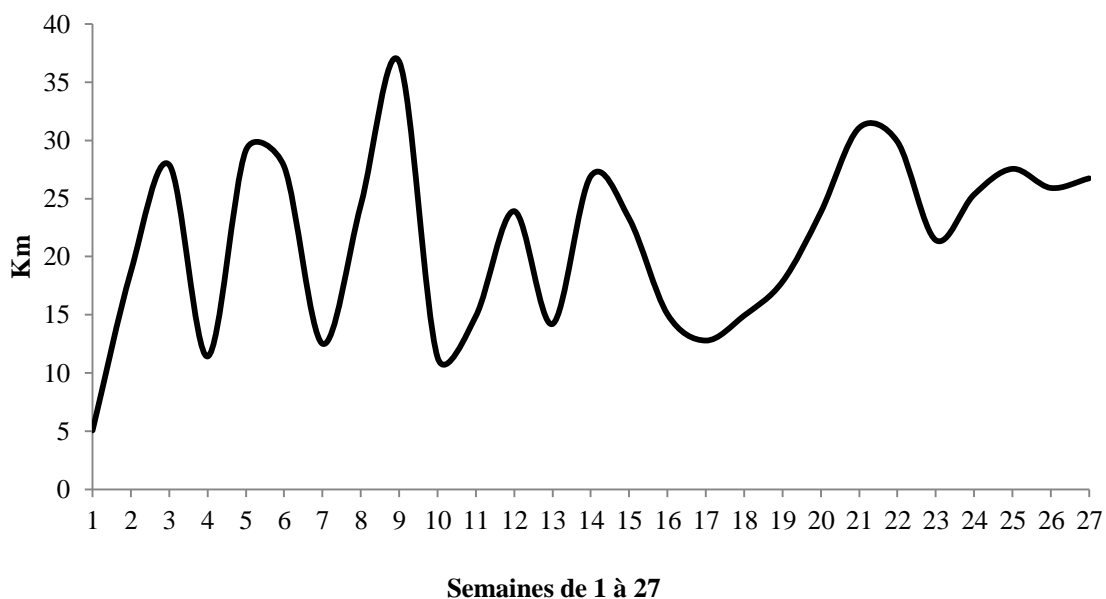


Figure 34 : Evolution du nombre moyen de km parcourus (marche + vélo) pendant la durée du traitement

3.1.1.6. Témoignages de quelques patientes sur l'impact de l'APA pendant leur traitement

Plusieurs retours écrits et spontanés de patientes du groupe APA ont permis de rendre compte de l'entrée de l'APA dans leur vie et de son importance. Ces témoignages sont dans les annexes 6 à 11.

3.2. Analyse statistique

3.2.1. Caractéristiques de la population à baseline

Tous les traitements ont été effectués en ambulatoire, l'hospitalisation pouvant intervenir en cas d'évènements indésirables (fièvre, aplasie, autre..). Toutes les patientes avaient un Performance Status égal à 0 au début de leur prise en charge.

Les résultats concernant l'âge, le stade du cancer et l'IMC avant traitement (T0) sont dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des patientes à T0

Caractéristiques	Groupe contrôle (N = 22)		Groupe APA (N = 20)		P
	Nb.	%	Nb.	%	
Age, année					.596
Médiane	49		52		
Min-Max	37-68		37-73		
Stade Cancer					.131
I	0	0	3	15	
IIA	9	41	8	40	
IIB	9	41	3	15	
IIIA	4	18	5	25	
IIIB	0	0	1	5	
IMC, kg/m ²					.052
maigreur	0	0	1	5	
normal	7	32	12	60	
surpoids	11	50	7	35	
Obésité	4	18	0	0	

La médiane d'âge était de 50 (37-73) ans pour le groupe APA et de 49 (37-68) ans pour le groupe contrôle.

Concernant l'indice de masse corporelle, 1 patiente présentait un IMC au-dessous de la normale, 45% avaient un IMC normal, 43% étaient en surpoids, 10% étaient en obésité.

Dans le groupe contrôle, 68% des patientes étaient en surpoids ou en obésité alors que dans le groupe APA elles n'étaient que 35%. A baseline, les IMC des deux groupes ne sont pas significativement différents.

Les résultats des examens des explorations fonctionnelles sont présentés dans le tableau 10.

L'analyse réalisée a été en intention de traiter avec une méthode par imputation des données manquantes.

Tableau 10 : Résultats des explorations fonctionnelles (N = 42) (ITT)

Variables	T0		P*	T1		P*	T2		P*
	Moyenne	Ecart type		Moyenne	Ecart type		Moyenne	Ecart type	
VO _{2pic} , ml.min ⁻¹ kg ⁻¹			.829			.140			.181
Groupe APA	22,5	4,4		24,36	4,9		24,89	5,4	
Groupe contrôle	23,4	5,1		22,1	5		22,7	5,2	
P max, Watt			.020			.561			.776
Groupe APA	90,1	16,1		94,5	24,9		101,4	29,3	
Groupe contrôle	105,8	24,6		99	25,5		98,9	27,2	
P max % Théo			.28			.61			.15
Groupe APA	93,5	18,7		97,4	24,2		104	25,1	
Groupe contrôle	100	17,6		93,9	19,7		93,4	21,9	
FC max, % théo			.376			.03			.001
Groupe APA	95,8	5,5		96,4	8,3		97,5	7,2	
Groupe contrôle	94,3	6,5		91,1	6,8		89,5	6,5	
VE, l.min			.477			.576			.359
Groupe APA	53,8	10,4		56,89	11,4		59,7	15	
Groupe contrôle	57,3	17,9		54,7	13,3		55,4	15,2	
V _{O2} seuil, ml.min ⁻¹ kg ⁻¹			.90			.378			.315
Groupe APA	16,1	3		17,1	3,4		17,8	3,7	
Groupe contrôle	16,5	3,3		16,1	3,6		16,7	3,3	
P seuil, Watt			.007			.365			.717
Groupe APA	56,8	10,1		60,6	14,2		68,2	19,58	
Groupe contrôle	67,1	13,9		65,2	17,9		66	19,5	
FC seuil, Bpm			.864			.403			.086
Groupe APA	129,5	18		132,6	17,2		134,3	17,38	
Groupe contrôle	130,4	11,5		128,8	12		126,5	10,9	
TM6, mètre			.735			.108			.118
Groupe APA	527,3	46,1		549	53		552	54,2	
Groupe contrôle	527,1	61,5		517,5	69,3		522,3	65,2	
TM6 % parcourue/Théo			.643			.057			.034
Groupe APA	95,2	10		100,1	10,2		101	9,3	
Groupe contrôle	94,8	9,8		93,3	12,2		94,4	10,1	
Force quadriceps, kg			.152			.062			.111
Groupe APA	25,34	8,7		24	5,5		24,6	7,1	
Groupe contrôle	28,7	8,4		28,2	8,3		28,6	8,8	

VO_{2pic} : pic de débit en oxygène ; FC : fréquence cardiaque ; P : Puissance ; VE : ventilation ; TM6 : test de marche de 6 minutes ; *Tests t de Student

A T0, la valeur de la P max entre les 2 groupes était significativement différente entre nos 2 groupes (**P = .019**). La P max du groupe APA à T0 était de 90,1 ± 16,1 W et de 105,8 ± 24,6 W pour le groupe contrôle. A T0, la différence de la CPT entre les 2 groupes était

significative (**P = .023**). La CPT du groupe APA à T0 était de $4,8 \pm 0,7$ L et de $5,4 \pm 0,9$ L pour le groupe contrôle. A T0, la différence du VR entre les 2 groupes était significative (**P = .032**). Le VR du groupe APA à T0 était $1,5 \pm 0,5$ L et $1,8 \pm 0,4$ L pour le groupe contrôle. Les tableaux 11 et 12 présentent les résultats du test T de Student effectué en sous-groupe en intention de traiter.

Tableau 11 : Résultats en analyse appariée sur les explorations fonctionnelles du groupe APA (N= 20) (ITT)

Variables	T0		T1		T2		T0-T1	T1-T2	T0-T2
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	P	P	P
Epreuve d'effort									
VO _{2pic} , ml.min ⁻¹ kg ⁻¹	22,5	4,4	24,36	4,9	24,89	5,4	.009	.434	.001
P max, Watt	90,1	16,1	94,5	24,9	101,4	29,3	.144	.022	.000
P max % Théo	93,5	18,7	97,4	24,2	104	25,1	.182	.023	.000
FC max, % théorique	95,8	5,5	96,4	8,3	97,5	7,2	.564	.352	.134
VE, l.min	53,8	10,4	56,89	11,4	59,7	15	.292	.345	.048
VO₂seuil, ml.min⁻¹kg⁻¹									
VO ₂ seuil, ml.min ⁻¹ kg ⁻¹	16,1	3	17,1	3,4	17,8	3,7	.104	.187	.004
P seuil, Watt	56,8	10,1	60,6	14,2	68,2	19,58	.109	.002	.000
FC seuil, Bpm	129,5	18	132,6	17,2	134,3	17,38	.157	.436	.030
TM6									
Distance de marche	527,3	46,1	549	53	552	54,2	.003	.676	.001
% Distance / théorique	95,2	10	100,1	10,2	101	9,3	.001	.479	.000
FC plateau	133,4	19,4	131	21,5	131,5	21,2	.221	.798	.311
Force quadriceps									
Valeur maximale	25,34	8,7	24	5,5	24,6	7,1	.283	.540	.680

VO_{2pic} : pic de débit en oxygène ; FC : fréquence cardiaque ; P : Puissance ; VE : ventilation ; TM6 : test de marche de 6 minute

Tableau 12 : Résultats en analyse appariée sur les explorations fonctionnelles du groupe contrôle (N= 22) (ITT)

Variables	T0		T1		T2		T0-T1	T1-T2	T0-T2
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	P	P	P
Epreuve d'effort									
VO _{2pic} , ml.min ⁻¹ kg ⁻¹	23,4	5,1	22,1	5	22,7	5,2	.046	.374	.284
P max, Watt	105,8	24,6	99	25,5	98,9	27,2	.019	.975	.017
P max % Théo	100	17,6	93,9	19,7	93,4	21,9	.028	.855	.018
FC max, % théorique	94,3	6,5	91,1	6,8	89,5	6,5	.004	.13	.000
VE, l.min	57,3	17,9	54,7	13,3	55,4	15,2	.361	.345	.491
VO₂seuil, ml.min⁻¹kg⁻¹									
VO ₂ seuil, ml.min ⁻¹ kg ⁻¹	16,5	3,3	16,1	3,6	16,7	3,3	.492	.258	.655
P seuil, Watt	67,1	13,9	65,2	17,9	66	19,5	.408	.716	.642
FC seuil, Bpm	130,4	11,5	128,8	12	126,5	10,9	.445	.276	.066
TM6									
Distance de marche	527,1	46,1	517,5	69,3	522,3	65,2	.165	.486	.486
% Distance / théorique	94,8	9,8	93,3	12,2	94,4	10,1	.218	.368	.737
FC plateau	130,5	12,1	126,6	9,8	128	10,8	.038	.449	.181
Force quadriceps									
Valeur maximale	28,7	8,4	28,2	8,3	28,6	8,8	.557	.493	.902

VO_{2pic} : pic de débit en oxygène ; FC : fréquence cardiaque ; P : Puissance ; VE : ventilation ; TM6 : test de marche de 6 minut

3.2.2. Critère de jugement principal : le $\dot{V}O_{2pic}$ à T1

La figure 35 montre l'évolution du $\dot{V}O_{2pic}$ pendant la durée de l'étude.

3.2.2.1. Analyse en intention de traiter

3.2.2.1.1. T-Test de Student

A T1, la différence de $\dot{V}O_{2pic}$ entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .14$). Le $\dot{V}O_{2pic}$ du groupe APA à T1 était de $24,4 \pm 4,9$ ml.min⁻¹kg⁻¹ et de $22,1 \pm 5$ ml.min⁻¹kg⁻¹ pour le groupe contrôle. La différence entre les 2 groupes à T1 était de 2,3 ml.min⁻¹kg⁻¹.

A T2, la différence de $\dot{V}O_{2pic}$ entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .183$). Le $\dot{V}O_{2pic}$ du groupe APA à T2 était de $24,9 \pm 5,4$ ml.min⁻¹kg⁻¹ et de $22,7 \pm 5,2$ ml.min⁻¹kg⁻¹ pour le groupe contrôle. La différence entre les 2 groupes à T2 était de 2,2 ml.min⁻¹kg⁻¹.

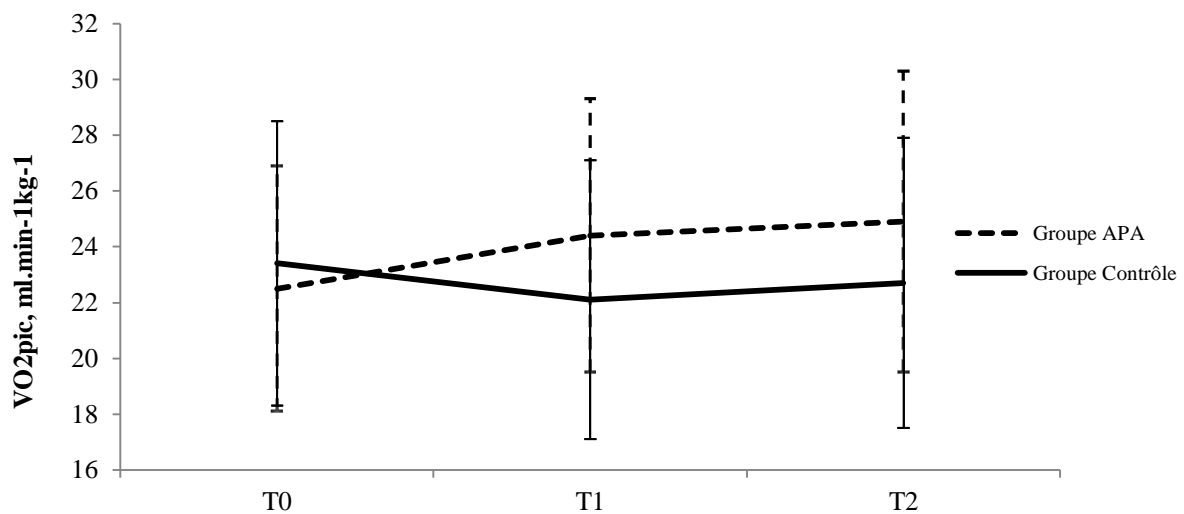


Figure 35 : Evolution du $\dot{V}O_{2pic}$

3.2.2.1.2. Analyse de sous groupe

Groupe APA

La différence de $\dot{V} O_{2pic}$ estimée entre les suivis T0 et T1 était significative (**P = .009**).

L'augmentation du $\dot{V} O_{2pic}$ entre T0 et T1 était de $1,83 \pm 0,68 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$.

Groupe contrôle

La différence de $\dot{V} O_{2pic}$ estimée entre les suivis T0 et T1 était significative (**P = .046**).

La diminution du $\dot{V} O_{2pic}$ entre T0 et T1 était de $1,31 \pm 0,65 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$.

3.2.2.2. Analyse per-protocole du $\dot{V}O_{2pic}$

Cette partie concerne l'analyse des patientes ayant réalisé leurs EE à T0 et T1, ainsi que la réalisation de l'APA pour les patientes du groupe APA. Les patientes ne suivant pas le protocole sur cette durée étaient donc exclues de cette analyse. Un test de Student a été effectué.

Ainsi, pour cette analyse, le groupe APA comptait 19 patientes et le groupe contrôle comptait 15 patientes. La population d'analyse per-protocole était constituée de 34 patientes et les résultats sont présentés sur la figure 36.

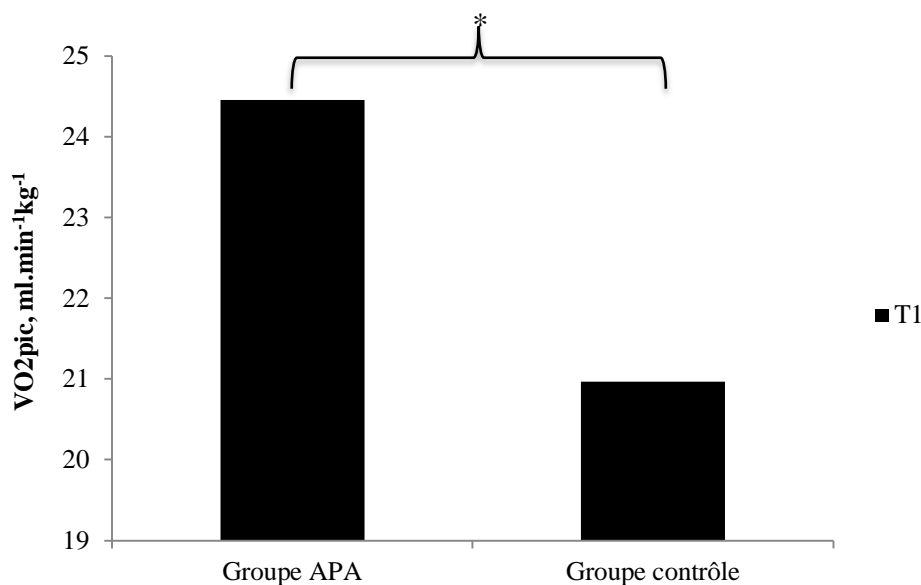


Figure 36 : $\dot{V}O_{2pic}$ à T1 entre le groupe APA et le groupe contrôle

*: $P < .005$

Pour les patientes qui avaient bien suivi le protocole ($N = 34/44$), une différence significative était observée entre les patientes des deux groupes de randomisation ($P = .049$). Les patientes du groupe APA avait un $\dot{V}O_{2pic}$ à T1 significativement plus élevé ($24,46 \pm 5,01$ ml.min⁻¹.kg⁻¹) que les patientes du groupe contrôle ($20,97 \pm 4,83$ ml.min⁻¹.kg⁻¹). L'écart entre les 2 groupes étant de $3,49$ ml.min⁻¹.kg⁻¹.

3.2.3. Critères de jugement secondaires

3.2.3.1. Capacité d'exercice et fonctionnelle

3.2.3.1.1. L'épreuve d'effort

Dans ce chapitre nous allons décrire les évolutions de chaque item des examens des explorations fonctionnelles. Nous allons commencer par le $\dot{V}O_{2pic}$.

3.2.3.1.1.1. VO_{2pic}

Les résultats du $\dot{V}O_{2pic}$ sont présentés sur la figure 35.

Groupe APA

La différence de $\dot{V}O_{2pic}$ estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .434$). L'augmentation du $\dot{V}O_{2pic}$ entre T1 et T2 était de $0,5350 \pm 0,68 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. La différence de $\dot{V}O_{2pic}$ estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P = .001$). L'augmentation du $\dot{V}O_{2pic}$ entre T0 et T2 était de $2,37 \pm 0,68 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$.

Groupe contrôle

La différence de $\dot{V}O_{2pic}$ estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .347$). L'augmentation du $\dot{V}O_{2pic}$ entre T1 et T2 était de $0,95 \pm 0,65 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. La différence de $\dot{V}O_{2pic}$ estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .284$). La diminution du $\dot{V}O_{2pic}$ entre T0 et T2 était de $0,70 \pm 0,65 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\text{kg}^{-1}$.

3.2.3.1.1.2. P max

Les résultats de la P max sont présentés sur la figure 37. A T1, la différence de P max entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .561$). La P max du groupe APA à T1 était de $94,5 \pm 24,9 \text{ W}$ et de $99 \pm 25,5 \text{ W}$ pour le groupe contrôle. A T2, la différence de P max entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .776$). La P max du groupe APA à T2 était de $101,4 \pm 29,3 \text{ W}$ et de $98,9 \pm 27,2 \text{ W}$ pour le groupe contrôle.

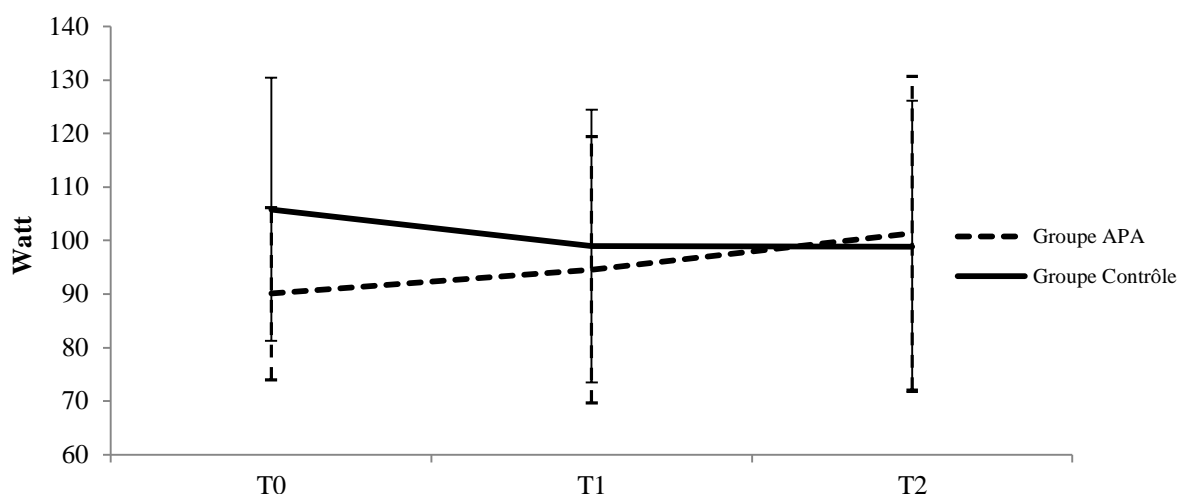


Figure 37 : Puissance maximale (W)

Groupe APA

La différence de P max estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .144$). L'augmentation de la P max entre T0 et T1 était de $4,40 \pm 2,98$ W. La différence de P max estimée entre les suivis T1 et T2 était significative ($P = .022$). L'augmentation de la P max entre T1 et T2 était de $6,95 \pm 2,98$ W. La différence de P max estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P = .000$). L'augmentation de la P max entre T0 et T2 était de $11,35 \pm 2,98$ W.

Groupe contrôle

La différence de P max estimée entre les suivis T0 et T1 était significative ($P = .019$). La diminution de la P max entre T0 et T2 était de $6,82 \pm 2,84$ W. La différence de P max estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .975$). La diminution de la P max entre T1 et T2 était de $0,09 \pm 2,84$ W. La différence de P max estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P = .017$). La diminution de la P max entre T0 et T2 était de $6,91 \pm 2,84$ W.

3.2.3.1.1.3. % P max / théorique

Les résultats du % de la P max / théorique sont présentés sur la figure 38. A T1, la différence du % P max / théorique entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .61$). Le % P max / théorique du groupe APA à T1 était de $97,4 \pm 24,2$ % et de $93,9 \pm 19,7$ % pour le groupe contrôle. A T2, la différence du % P max / théorique entre les 2 groupes n'était pas

significative ($P = .15$). Le % P max / théorique du groupe APA à T2 était de $104 \pm 25,1$ % et de $93,4 \pm 21,9$ % pour le groupe contrôle.

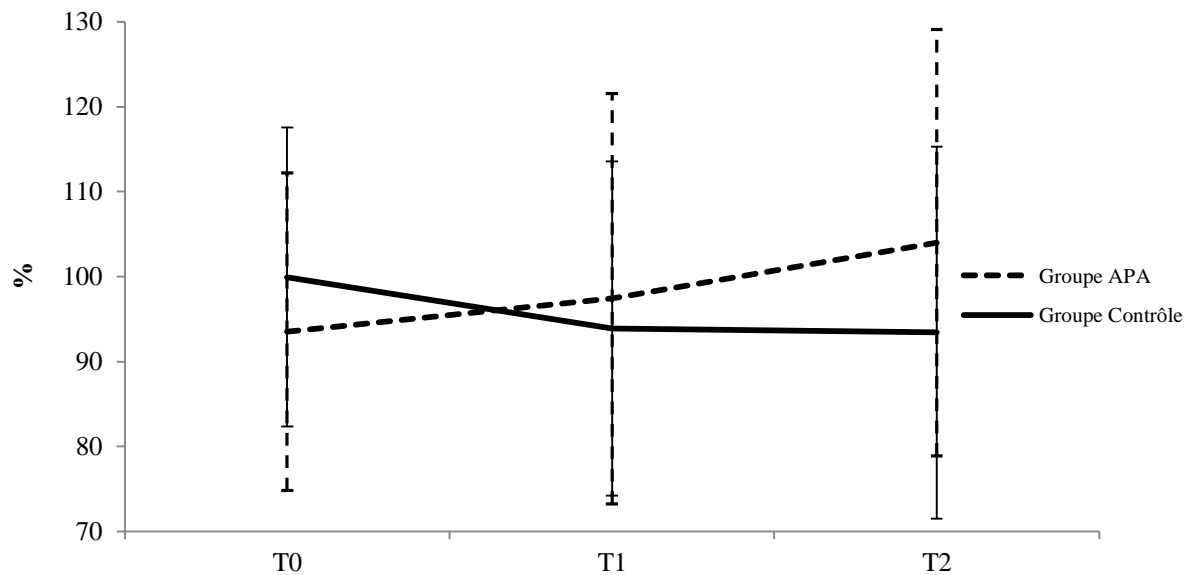


Figure 38 : Evolution de la puissance maximale par rapport à la théorique

Groupe APA

La différence du % P max / théorique estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .182$). L'augmentation du rapport entre T0 et T1 était de $3,85 \pm 2,86$ %. La différence du % P max / théorique estimée entre les suivis T1 et T2 était significative ($P = .023$). L'augmentation du rapport entre T1 et T2 était de $6,65 \pm 2,86$ %. La différence du % P max / théorique estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P = .000$). L'augmentation du rapport entre T0 et T2 était de $10,50 \pm 2,86$ %.

Groupe contrôle

La différence du % P max / théorique estimée entre les suivis T0 et T1 était significative ($P = .028$). La diminution du rapport entre T0 et T1 était de $6,09 \pm 2,72$ %. La différence du % P max / théorique estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .855$). La diminution du rapport entre T1 et T2 était de $0,50 \pm 2,73$ %. La différence de % P max / théorique estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P = .018$). La diminution du rapport entre T0 et T2 était de $6,59 \pm 2,73$ %.

3.2.3.1.1.4. % FC max / théorique

Les résultats du % de la FC max / théorique sont présentés dans la figure 39. A T1, la différence du % FC max / théorique entre les 2 groupes était significative ($P = .028$). Le % FC max / théorique du groupe APA à T1 était de $97,5 \pm 4,2\%$ et de $89,5 \pm 6,5\%$ pour le groupe contrôle. A T2, la différence du % FC max / théorique entre les 2 groupes était significative ($P = .001$). Le % FC max / théorique du groupe APA était de $96,4 \pm 8,3\%$ et de $91,1 \pm 6,8\%$ pour le groupe contrôle.

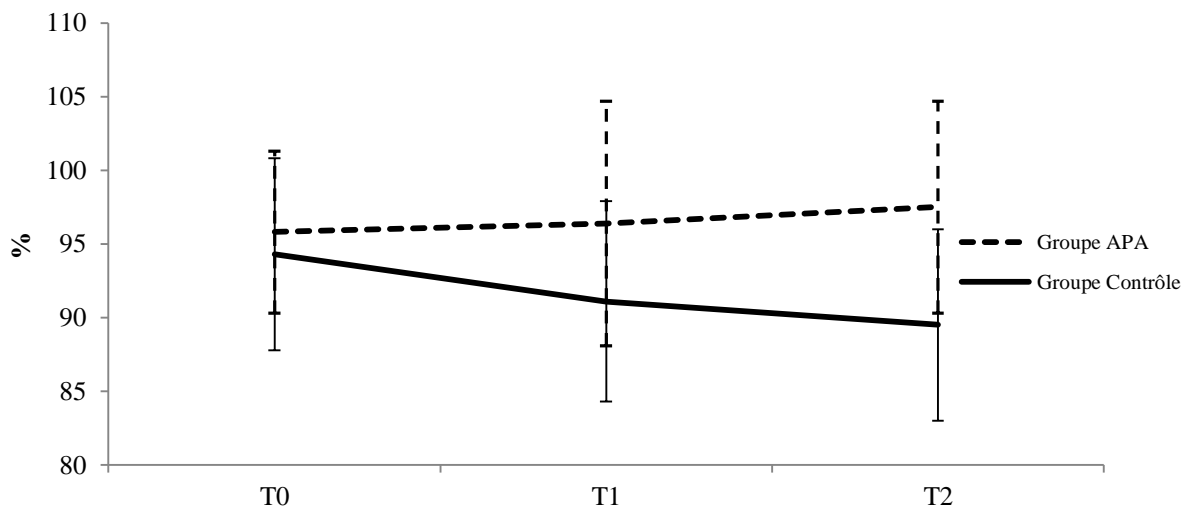


Figure 39 : Evolution du pourcentage de la FC en fonction de la valeur théorique

Groupe APA

La différence du % FC max / théorique estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .564$). L'augmentation du rapport entre T0 et T1 était de $0,65 \pm 1,12 \%$. La différence du % FC max / théorique estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .352$). L'augmentation du rapport entre T1 et T2 était de $1,05 \pm 1,12 \%$. La différence du % FC max / théorique estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .134$). L'augmentation du rapport entre T0 et T2 était de $1,70 \pm 1,12 \%$.

Groupe contrôle

La différence du % FC max / théorique estimée entre les suivis T0 et T1 était significative ($P = .004$). La diminution du rapport entre T0 et T1 était de $3,18 \pm 1,07 \%$. La différence du % FC max / théorique estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .123$). La diminution du rapport entre T1 et T2 était de $1,64 \pm 1,07 \%$. La différence du % FC max /

théorique estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P < .000$). La diminution du rapport entre T0 et T2 était de $4,82 \pm 1,07 \%$.

3.2.3.1.1.5. VE

Les résultats du VE sont présentés dans la figure 40. A T1, la différence du VE entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .576$). Le VE du groupe APA à T1 était de $56,9 \pm 11,4$ l.min et de $54,7 \pm 13,3$ l.min pour le groupe contrôle. A T2, la différence du VE entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .359$). Le VE du groupe APA à T2 était de $59,7 \pm 15$ l.min et de $55,4 \pm 15,2$ l.min pour le groupe contrôle.

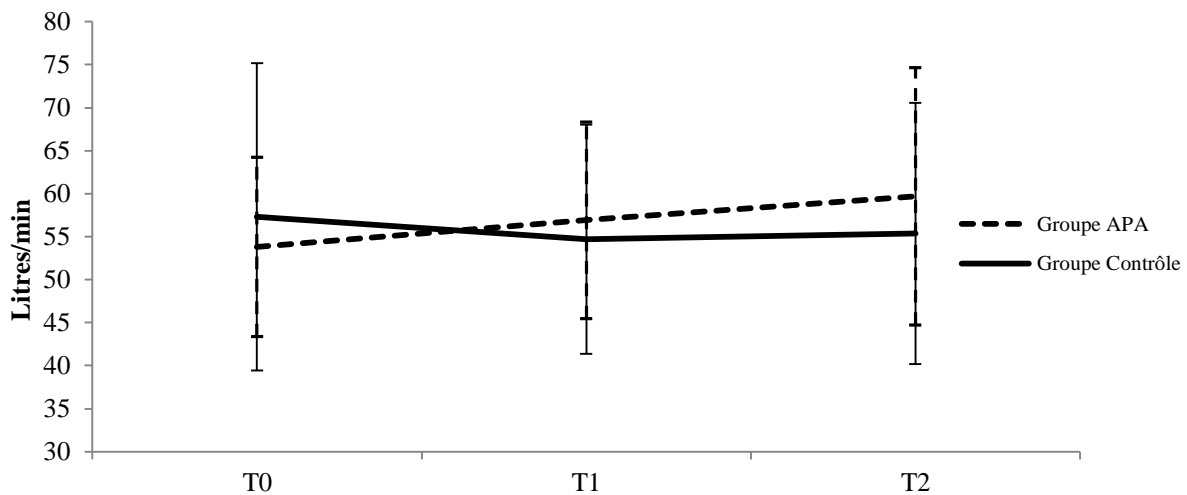


Figure 40 : Evolution du débit ventilatoire

Groupe APA

La différence du VE estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .292$). L'augmentation du VE entre T0 et T1 était de $3,12 \pm 2,94$ l.min. La différence du VE estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .345$). L'augmentation du VE entre T1 et T2 était de $2,79 \pm 2,94$ l.min. La différence du VE estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P = .048$). L'augmentation du VE entre T0 et T2 était de $5,92 \pm 2,94$ l.min.

Groupe contrôle

La différence du VE estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .361$). La diminution du VE entre T0 et T1 était de $2,58 \pm 2,81$ l.min. La différence du VE estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .345$). L'augmentation du VE entre T1 et T2

de $0,64 \pm 2,81$ l.min. La différence du VE estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .491$). La diminution du VE entre T0 et T2 était de $1,94 \pm 2,81$ l.min.

3.2.3.1.1.6. P seuil

Les résultats de la P seuil sont présentés sur la figure 41. A T1, la différence de la P seuil entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .365$). La P seuil du groupe APA était de $60,6 \pm 14,5$ W et de $65,2 \pm 17,9$ pour le groupe contrôle. A T2, la différence de la P seuil entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .717$). La P seuil du groupe APA à T2 était de $68,2 \pm 19,6$ W et de $66 \pm 19,5$ W pour le groupe contrôle.

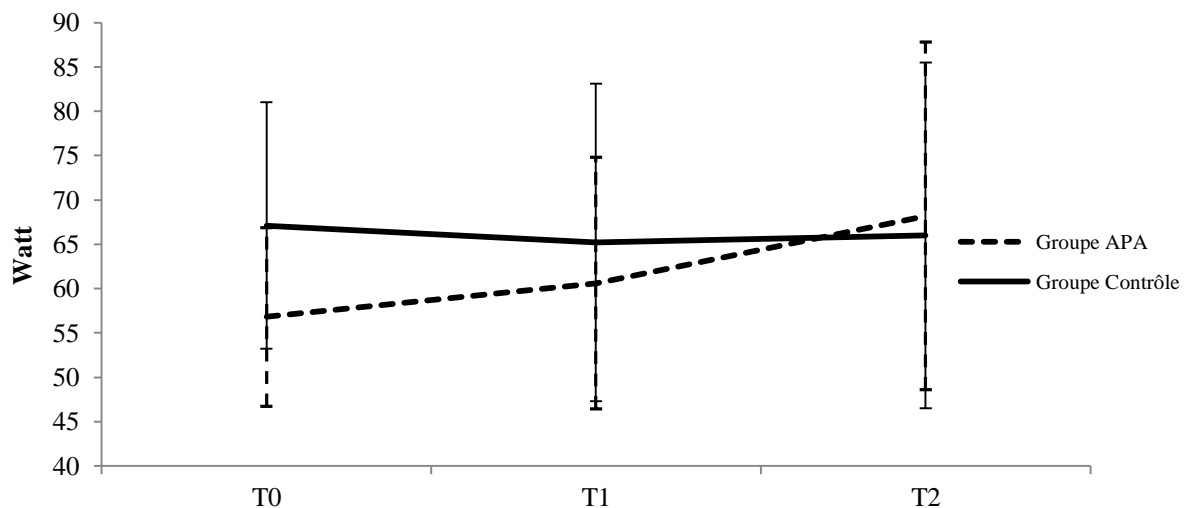


Figure 41 : Evolution de la puissance seuil

Groupe APA

La différence de puissance au seuil ventilatoire estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .109$). L'augmentation de la puissance du seuil ventilatoire entre T0 et T1 était de $3,80 \pm 2,35$ W. La différence de puissance au seuil ventilatoire estimée entre les suivis T1 et T2 était significative ($P = .002$). L'augmentation de la puissance du seuil ventilatoire entre T1 et T2 était de $7,65 \pm 2,35$ W. La différence de puissance au seuil ventilatoire estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P < .000$). L'augmentation de la puissance du seuil ventilatoire entre T0 et T2 était de $11,45 \pm 2,35$ W.

Groupe contrôle

La différence de la P seuil estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .408$). La diminution de la P seuil entre T0 et T1 était de $1,86 \pm 2,24$ W. La différence de la P seuil estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .716$). L'augmentation de la P seuil entre T1 et T2 était de $0,82 \pm 2,24$. La différence de la P seuil estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .642$). La diminution de la P seuil entre T0 et T2 était de $1,04 \pm 2,24$ W.

3.2.3.1.1.7. FC seuil

Les résultats de la FC seuil sont présentés sur la figure 42. A T1, la différence de la FC seuil entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .365$). La FC seuil du groupe APA à T1 était de $132,6 \pm 17,2$ bpm, et de $128,8 \pm 12$ bpm pour le groupe contrôle. A T2, la différence de la FC seuil entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .717$). La FC seuil du groupe APA à T2 était de $134,3 \pm 17,4$ bpm et de $126,5 \pm 10,9$ bpm pour le groupe contrôle.

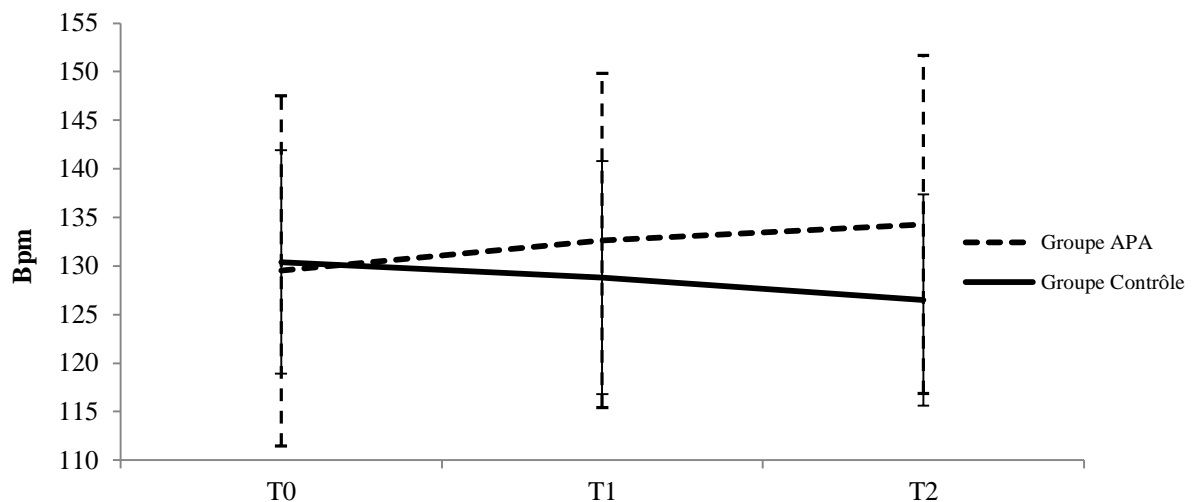


Figure 42 : Evolution de la fréquence cardiaque seuil

Groupe APA

La différence de la FC seuil estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .157$). L'augmentation de la FC seuil entre T0 et T1 était de $3,1 \pm 2,17$ bpm. La différence de la FC seuil estimée entre les suivis T1 et T2 n'est pas significative ($P = .436$). L'augmentation de la FC seuil entre T1 et T2 était de $0,78 \pm 2,17$ bpm. La différence de la FC

seuil estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P = .030$). L'augmentation de la FC seuil entre T0 et T2 était de $4,8 \pm 2,17$ bpm.

Groupe contrôle

La différence de la FC seuil estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .445$). La diminution de la FC seuil entre T0 et T1 était de $1,59 \pm 2,07$ bpm. La différence de la FC seuil estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .276$). La diminution de la FC seuil entre T1 et T2 était de $2,27 \pm 2,07$ bpm. La différence de la FC seuil estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .066$). La diminution de la FC seuil entre T0 et T1 était de $3,86 \pm 2,07$ bpm.

3.2.3.1.1.8. $\dot{V}O_2$ seuil

Les résultats du $\dot{V}O_2$ seuil sont présentés dans la figure 43. A T1, la différence du $\dot{V}O_2$ seuil entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .378$). Le $\dot{V}O_2$ seuil du groupe APA à T1 était de $17,1 \pm 3,4$ ml.min⁻¹kg⁻¹ et de $16,1 \pm 3,6$ ml.min⁻¹kg⁻¹ pour le groupe contrôle. A T2, la différence du $\dot{V}O_2$ seuil entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .315$). Le $\dot{V}O_2$ seuil du groupe APA à T2 était $17,8 \pm 3,7$ ml.min⁻¹kg⁻¹ et de $16,7 \pm 3,3$ ml.min⁻¹kg⁻¹ pour le groupe contrôle.

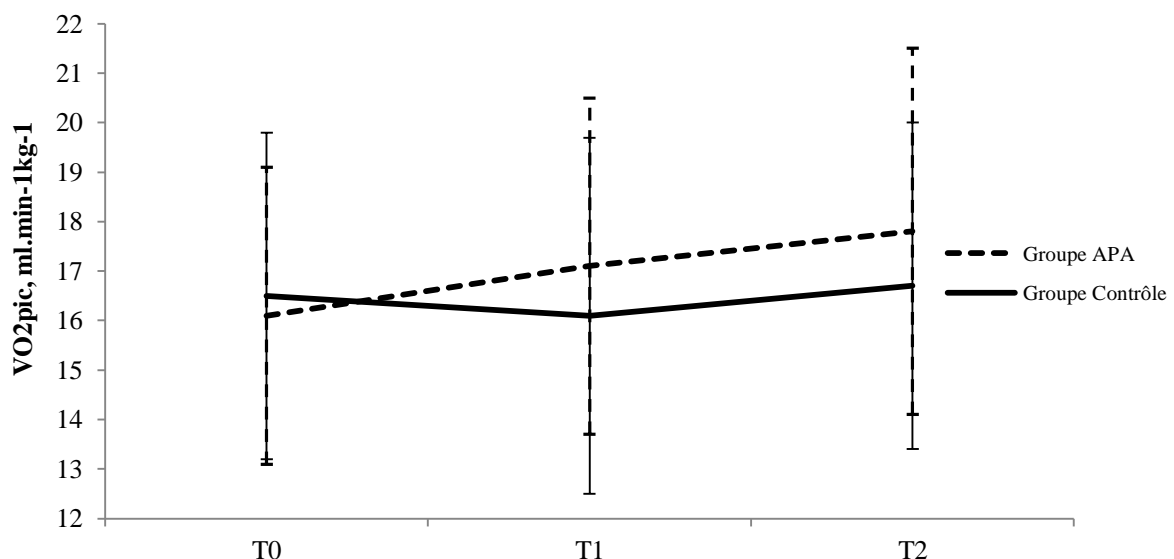


Figure 43 : Evolution du $\dot{V}O_2$ seuil

Groupe APA

La différence du $\dot{V} O_2$ seuil estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .104$). L'augmentation du $\dot{V} O_2$ seuil entre T0 et T1 était de $0,91 \pm 0,55 \text{ ml.min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. La différence du $\dot{V} O_2$ seuil estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .187$). L'augmentation du $\dot{V} O_2$ seuil entre T1 et T2 était de $0,73 \pm 0,55 \text{ ml.min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. La différence du $\dot{V} O_2$ seuil estimée entre les suivis T0 et T2 était significative ($P = .004$). L'augmentation du $\dot{V} O_2$ seuil entre T0 et T2 était de $1,64 \pm 0,55 \text{ ml.min}^{-1}\text{kg}^{-1}$.

Groupe contrôle

La différence du $\dot{V} O_2$ seuil estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .492$). La diminution du $\dot{V} O_2$ seuil entre T0 et T1 était de $0,36 \pm 0,53 \text{ ml.min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. La différence du $\dot{V} O_2$ seuil estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .258$). L'augmentation du $\dot{V} O_2$ seuil entre T1 et T2 était de $0,60 \pm 0,53 \text{ ml.min}^{-1}\text{kg}^{-1}$. La différence du $\dot{V} O_2$ seuil estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .655$). L'augmentation du $\dot{V} O_2$ seuil entre T0 et T2 était de $0,24 \pm 0,53 \text{ ml.min}^{-1}\text{kg}^{-1}$.

En raison d'un nombre important de valeurs à tester, certaines comme le pouls d'O₂ et la réserve ventilatoire n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.

3.2.3.1.2. Le test de marche de 6 min

Aucun arrêt ou désaturation à l'effort n'a eu lieu. Toutes les distances de marche étaient dans la normale, c'est-à-dire qu'elles étaient supérieures à 82% de la distance de marche théorique.

3.2.3.1.2.1. La distance de marche

Les résultats de la distance de marche sont présentés dans la figure 44. A T1, la différence de la distance de marche entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .108$). La distance de marche du groupe APA à T1 était de $549 \pm 53 \text{ m}$ et de $517,5 \pm 69,3 \text{ m}$ pour le groupe contrôle. A T2, la différence de la distance de marche entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .118$). La distance de marche du groupe APA à T2 était de $552 \pm 54,2 \text{ m}$ et de $552,3 \pm 65,2 \text{ m}$ pour le groupe contrôle.

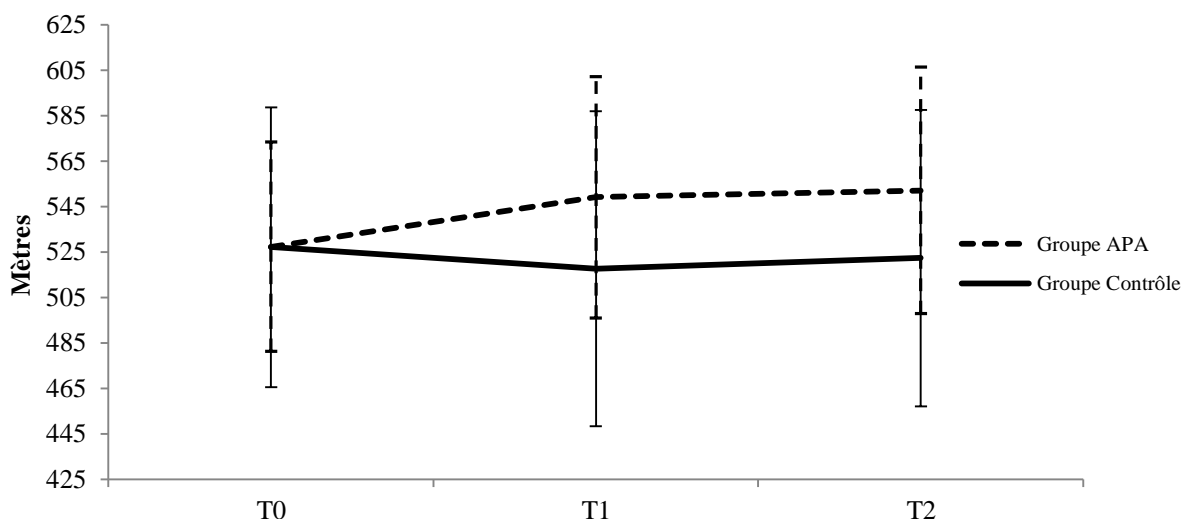


Figure 44 : Distance de marche évaluée sur le test de marche de 6 min (mètre)

Groupe APA

La différence de la distance de marche parcourue estimée entre les suivis T0 et T1 était significative (**P = .003**). L'augmentation de la distance de marche entre T0 et T1 était de $21,75 \pm 7,15$ m. La différence de la distance de marche parcourue estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .675$). L'augmentation de la distance de marche entre T1 et T2 était de $3 \pm 7,15$ m. La différence de la distance de marche parcourue estimée entre les suivis T0 et T2 était significative (**P = .001**). L'augmentation de la distance de marche entre T0 et T2 était de $24,75 \pm 7,15$ m.

Groupe contrôle

La différence de la distance de marche parcourue estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .165$). La diminution de la distance de marche entre T0 et T1 était de $9,54 \pm 6,82$ m. La différence de la distance de marche parcourue estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .486$). L'augmentation de la distance de marche entre T1 et T2 était de $4,77 \pm 6,82$ m. La différence de la distance de marche parcourue estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .486$). La diminution de la distance de marche entre T0 et T2 était de $4,77 \pm 6,82$ m.

3.2.3.1.2.2. % distance parcourue / théorique

Les résultats du % de la distance parcourue / théorique sont présentés dans la figure 45. A T1, la différence du % de la distance parcourue / théorique entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .057$). Le % de la distance parcourue / théorique du groupe APA à T1 était de $100,1 \pm 10,2$ % et de $93,2 \pm 12,2$ % pour le groupe contrôle. A T2, la différence du % de la distance parcourue / théorique entre les 2 groupes était significative ($P = .034$). Le % de la distance parcourue / théorique du groupe APA à T2 était de $101 \pm 9,3$ % et de $94,4 \pm 10,1$ % pour le groupe contrôle.

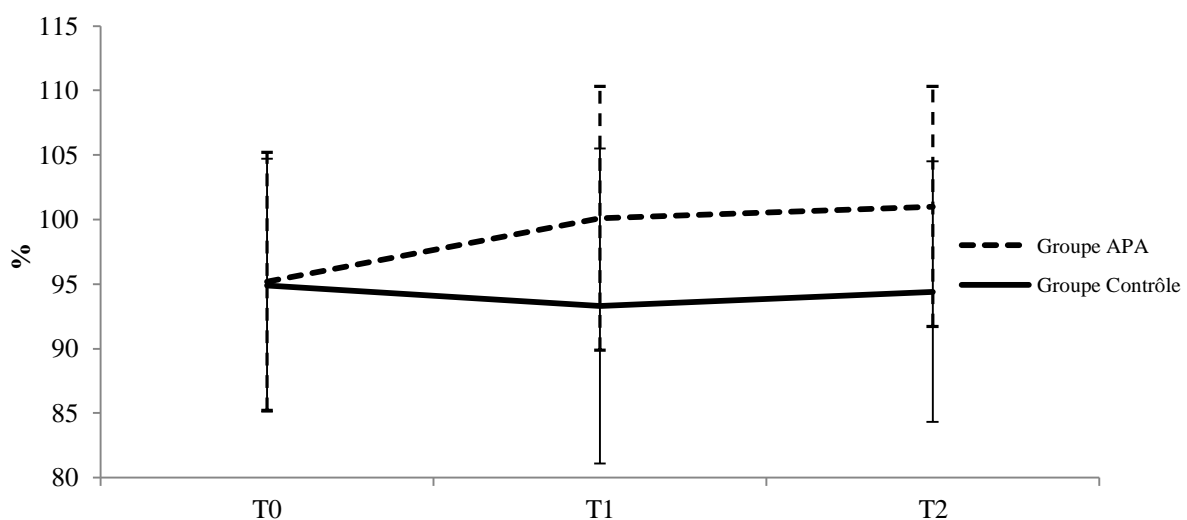


Figure 45 : Pourcentage de la distance parcourue par rapport à la distance théorique

Groupe APA

La différence du % de la distance parcourue / théorique estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .001$). L'augmentation du % de la distance parcourue / théorique entre T0 et T1 était de $4,87 \pm 1,37$ %. La différence du % de la distance parcourue / théorique estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .479$). L'augmentation du % de la distance parcourue / théorique entre T1 et T2 était de $0,97 \pm 1,37$ %. La différence du % de la distance parcourue / théorique estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .000$). L'augmentation du % de la distance parcourue / théorique entre T0 et T2 était de $5,84 \pm 1,37$ %.

Groupe contrôle

La différence du % de la distance parcourue / théorique estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .218$). La diminution du % de la distance parcourue / théorique entre T0 et T1 était de $1,62 \pm 1,31\%$. La différence du % de la distance parcourue / théorique estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .368$). L'augmentation du % de la distance parcourue / théorique entre T1 et T2 était de $1,18 \pm 1,31\%$. La différence du % de la distance parcourue / théorique estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .368$). La diminution du % de la distance parcourue / théorique entre T0 et T2 était de $0,34\% \pm 1,31\%$.

3.2.3.1.2.3. FC plateau

Les résultats de la FC plateau sont présentés dans la figure 46. A T1, la différence de la FC plateau entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .689$). Le FC plateau du groupe APA à T1 était de $131 \pm 21,5$ bpm et de $126,6 \pm 9,8$ bpm pour le groupe contrôle. A T2, la différence de la FC plateau entre les 2 groupes était significative ($P = .970$). La FC plateau du groupe APA à T2 était de $131,5 \pm 21,2$ bpm et de $128 \pm 10,8$ bpm pour le groupe contrôle.

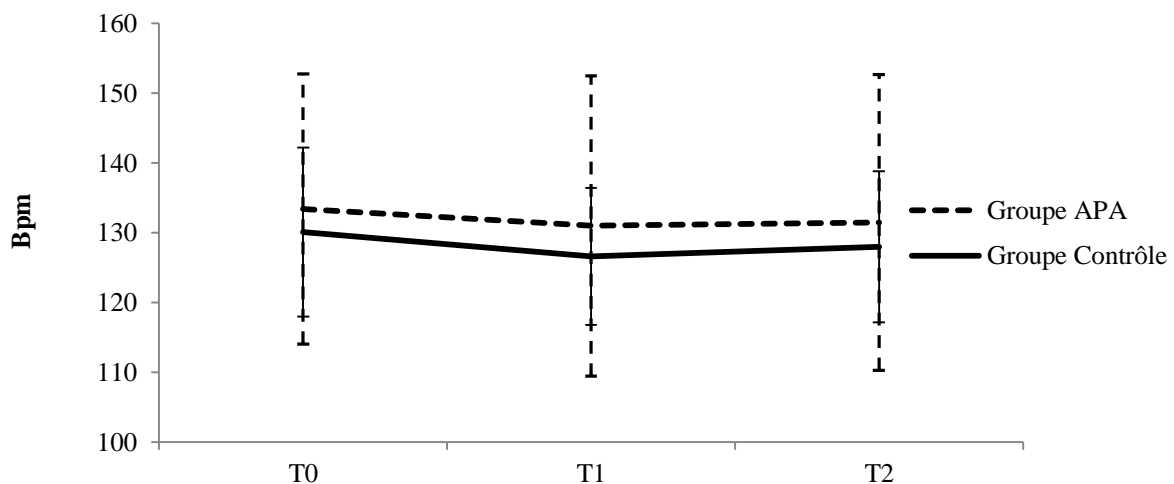


Figure 46 : Evolution de la FC plateau

Groupe APA

La différence de la FC plateau estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .221$). La diminution de la FC plateau entre T0 et T1 était de $2,4 \pm 1,94$ bpm. La différence de la FC plateau estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative

($P = .798$). L'augmentation de la FC plateau entre T1 et T2 était de $0,5 \pm 1,94$ bpm. La différence de la FC plateau estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .331$). La diminution de la FC plateau entre T0 et T2 était de $1,9 \pm 1,94$ bpm.

Groupe contrôle

La différence de la FC plateau estimée entre les suivis T0 et T1 était significative ($P = .038$). La diminution de la FC plateau entre T0 et T1 était de $3,91 \pm 1,85$ bpm. La différence de la FC plateau estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .449$). L'augmentation de la FC plateau entre T1 et T2 était de $1,41 \pm 1,85$ bpm.

La différence de la FC plateau estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .181$). La diminution de la FC plateau entre T0 et T2 était de $2,5 \pm 1,85$ bpm.

3.2.3.1.3. Force musculaire des membres inférieurs

Les résultats de la force musculaire des membres inférieurs sont présentés dans la figure 47. A T1, la différence de la force musculaire entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .062$). La force musculaire du groupe APA à T1 était de $24 \pm 5,5$ kg et de $28,2 \pm 8,3$ kg pour le groupe contrôle. A T2, la différence de la force musculaire entre les 2 groupes n'était pas significative ($P = .111$). La force musculaire du groupe APA à T2 était de $24,6 \pm 7,1$ kg et de $28,6 \pm 8,8$ kg pour le groupe contrôle.

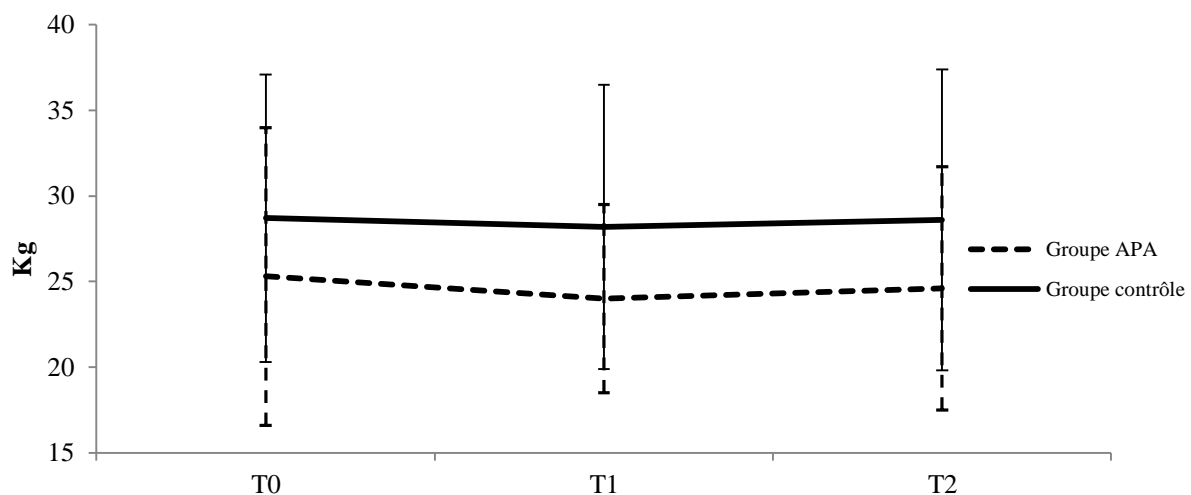


Figure 47 : Evaluation de la force maximale du quadriceps

Groupe APA

La différence de la force maximale du quadriceps estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .283$). La diminution de la force maximale du quadriceps entre T0 et T1 était de $1,33 \pm 1,24\%$. La différence de la force maximale du quadriceps estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .540$). L'augmentation de la force maximale du quadriceps entre T1 et T2 était de $0,79 \pm 1,24\%$. La différence de la force maximale du quadriceps estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .680$). La diminution de la force maximale du quadriceps entre T0 et T2 était de $0,53\% \pm 1,24\%$.

Groupe contrôle

La différence de la force maximale du quadriceps estimée entre les suivis T0 et T1 n'était pas significative ($P = .557$). La diminution de la force maximale du quadriceps entre T0 et T1 était de $0,72 \pm 1,23\%$. La différence de la force maximale du quadriceps estimée entre les suivis T1 et T2 n'était pas significative ($P = .493$). L'augmentation de la force maximale du quadriceps entre T1 et T2 était de $0,87 \pm 1,23\%$. La différence de la force maximale du quadriceps estimée entre les suivis T0 et T2 n'était pas significative ($P = .902$). La diminution de la force maximale du quadriceps entre T0 et T2 était de $0,15\% \pm 1,23\%$.

3.2.3.2. La fatigue et la qualité de vie

Aucune analyse statistique n'a pu être réalisée en raison du faible taux de restitution des questionnaires. Seule une analyse descriptive a été effectuée.

3.2.3.2.1. La fatigue (MFI 20)

Les données concernant la fatigue évaluée par le questionnaire MFI 20 sont présentées dans le tableau 13. Plus le score est élevé, plus la fatigue est importante. Les sous échelles ne sont pas présentées en raison du faible échantillon.

A T0, 55% des patientes du groupe APA ont rendu le questionnaire, elles étaient 50% et 86,7% à T1 et T2 contre 54,5%, 50% et 86,7% pour le groupe contrôle.

Tableau 13 : Questionnaire de Fatigue (MFI 20)

Variables	T0 (N = 23)		T1 (N = 18)		T2 (N = 26)	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Score Total						
Groupe APA	48,8	20,1	41,9	14,8	38	12,3
Groupe contrôle	54,4	19,4	49,8	18,4	44,2	13,9

Entre T0-T1 et T0-T2, nous avons observé une diminution du score total de fatigue pour les 2 groupes, c'est-à-dire une diminution des symptômes liés à la fatigue.

3.2.3.2.2. La qualité de vie (EORTC QLQ-C30)

Les résultats du QLC-C30 concernant le score de santé global et les échelles de fonctionnement sont présentés dans le tableau 14, la fatigue et les échelles de symptômes sont rapportées dans le tableau 15.

A T0, 55% des patientes du groupe APA ont rendu le questionnaire, elles étaient 52,6% et 86,7% à T1 et T2 contre 50%, 56,3% et 86,7% pour le groupe contrôle.

Tableau 14 : Questionnaire de QdV et échelles fonctionnelles (EORTC QLQ-C30)

Variables	T0 (N = 22)		T1 (N = 19)		T2 (N = 26)	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Santé globale, qualité de vie						
Groupe APA	62,1	25,1	71,7	18,9	75	16,7
Groupe contrôle	59,1	27,5	64,8	17,1	69,9	21,7
Fonctionnement Physique						
Groupe APA	87,9	19,3	82	12,6	90,8	9,6
Groupe contrôle	82,4	19,2	83	15,3	91,8	7,3
Rôle Fonctionnel						
Groupe APA	63,6	33,2	88,3	15,8	85,9	21,4
Groupe contrôle	74,2	25,1	74,1	26,5	83,3	18
Fonctionnement émotionnel						
Groupe APA	77,3	19	77,5	17,6	75,6	17,8
Groupe contrôle	55,3	31,7	69,4	15,6	66,7	16
Fonctionnement cognitif						
Groupe APA	78,8	29	86,7	10,6	84,6	19,8
Groupe contrôle	68,2	27,3	68,5	17,6	74,4	23,2
Fonctionnement social						
Groupe APA	71,2	27	80	22	85,9	23,4
Groupe contrôle	72,7	31,9	83,3	18,6	87,2	10

Plus le score est élevé, plus le score est meilleur

Le score de santé globale de QdV était amélioré à T1 et T2 pour les 2 groupes. Le fonctionnement physique était légèrement aggravé dans le groupe APA à T1. A T2, les 2 groupes amélioraient ce score. Le rôle fonctionnel était amélioré de manière plus importante pour le groupe APA à T1, le groupe contrôle avait amélioré son score à T2. Le fonctionnement émotionnel était stable dans le groupe APA et était amélioré dans le groupe contrôle à T1 et T2. Le fonctionnement cognitif était nettement amélioré pour le groupe APA à T1 et était stable à T2. Le groupe contrôle était stable à T1 et plus élevé à T2. Le fonctionnement social était amélioré dans les 2 groupes à T1 et T2.

Tableau 15 : Questionnaire de QdV : échelle de Fatigue et de Symptômes (EORTC QLQ-C30)

Variables	T0 (N = 22)		T1 (N = 19)		T2 (N = 26)	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Fatigue						
Groupe APA	31,3	31,8	27,2	17,7	24,8	25,3
Groupe contrôle	39,5	16,8	30,6	14,2	22,2	15
Nausée, vomissement						
Groupe APA	9,1	13,7	3,3	7	1,3	4,6
Groupe contrôle	1,5	5	3,7	7,4	3,9	10
Douleur						
Groupe APA	12,1	21,2	31,7	18,3	19,2	20,2
Groupe contrôle	33,3	35,8	20,4	24,7	11,5	12,5
Dyspnée						
Groupe APA	18,2	34,5	16,7	17,6	12,8	16,9
Groupe contrôle	18,2	22,9	14,8	24,2	15,4	25,9
Insomnie						
Groupe APA	30,3	31,5	43,3	38,7	28,2	30
Groupe contrôle	54,6	30,8	37	26,1	36,1	26,4
Perte d'appétit						
Groupe APA	6,1	13,5	6,7	14,1	0	0
Groupe contrôle	13,3	17,2	7,4	14,7	10,3	16
Constipation						
Groupe APA	6,1	13,5	16,7	32,4	18	32,3
Groupe contrôle	20	42,2	33,3	40,8	18	29,2
Diarrhée						
Groupe APA	9,1	15,6	3,3	10,5	5,1	18,5
Groupe contrôle	13,3	23,3	3,7	11,1	8,3	15,1
Difficulté financière						
Groupe APA	3	10,1	3,3	10,5	10,3	28,5
Groupe contrôle	26,7	41	3,7	11,1	15,4	32,3

Plus le score est élevé, plus les symptômes sont importants

L'échelle de fatigue s'améliorait dans les 2 groupes à T1 et T2. L'échelle de nausée, vomissement s'améliorait dans le groupe APA et était légèrement aggravée dans le groupe contrôle à T1 et T2. L'échelle de douleur était aggravée pour le groupe APA à T1 alors qu'elle s'améliorait pour le groupe contrôle, à T2, les 2 groupes amélioraient leur score. L'échelle de dyspnée était améliorée dans les 2 groupes à T1 et T2. L'échelle insomnie se dégradait dans le groupe APA et s'améliorait pour le groupe contrôle à T1. A T2 le groupe APA améliorait son score et le groupe contrôle était stable. L'échelle de perte d'appétit était stable pour le groupe APA, subi une amélioration puis une dégradation dans le groupe contrôle à T1 et T2. L'échelle constipation du groupe APA se dégradait à T1 et T2, le groupe contrôle s'améliorait à T1 puis se dégradait à T2. L'échelle diarrhée s'améliorait pour les 2 groupes à T1, puis se dégradait à T2. L'échelle de difficulté financière était stable à T1 pour le groupe APA alors qu'elle s'améliorait pour le groupe contrôle, à T2, le groupe APA dégradait son score et le groupe contrôle s'améliorait.

3.2.3.3. L'anxiété et la dépression

Plus qu'une indication des troubles dépressifs et anxieux au sens des classifications actuelles, l'échelle HAD évalue un indice de sévérité symptomatique. Elle ne permet pas d'effectuer le diagnostic de syndrome dépressif ou anxieux, mais au-delà d'un certain seuil, elle est considérée comme un signal d'alarme.

Les résultats concernant le questionnaire HADS sont présentés dans le tableau 16. A T0, 55% des patientes du groupe APA ont rendu le questionnaire, elles étaient 50% et 86,7% à T1 et T2 contre 54,5%, 56,3% et 86,7% pour le groupe contrôle.

Tableau 16 : Questionnaire d'anxiété et dépression : sous échelles

Variables	T0 (N = 23)		T1 (N = 14)		T2 (N = 26)	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Score total						
Groupe APA	12,1	5,6	9,8	1,9	9,8	4,2
Groupe contrôle	15,3	7,2	15,9	5,4	14,3	5
Score Anxiété						
Groupe APA	8,2	3,3	6,6	2,2	7,2	3
Groupe contrôle	10	4,7	10,2	3,9	9,5	3,2
Score dépression						
Groupe APA	3,9	3,2	3,7	2,2	2,5	2,5
Groupe contrôle	5,3	3,3	5,2	3,4	4,9	2,7

Un score global supérieur à 13 traduit des troubles de l'adaptation et aux dépressions majeures tandis qu'un score global supérieur à 19 traduit un épisode dépressif majeur. Pour les sous échelles un score d'anxiété ou de dépression supérieur à 8 traduit un état anxieux ou dépressif

Le score global moyen des groupes APA et contrôle s'est amélioré respectivement à T1 et à T2, cependant l'amélioration était plus forte pour le groupe APA. Il en était de même pour le score d'anxiété et le score de dépression.

3.2.3.4. Résultats du questionnaire IPAQ

A T0, 50% des patientes du groupe APA ont rendu le questionnaire, elles étaient 47,4% et 80% à T1 et T2 contre 36,4%, 56,3% et 66,7% pour le groupe contrôle.

Les résultats du questionnaire IPAQ pour les deux groupes sont présentés dans la figure 48.

3.2.3.4.1. Résultats IPAQ du groupe APA

A T0 le score total moyen du groupe APA était de $1315,90 \pm 816,60$ MET-min/semaine et s'améliorait pour atteindre $2656,80 \pm 2301,62$ MET-min/semaine à T1 puis $2810 \pm 1209,4$ MET-min/semaine à T2.

L'activité de marche était de $522,10 \pm 412,88$ MET-min/semaine à T0 et s'améliorait pour atteindre $1001,60 \pm 1168,54$ MET-min/semaine à T1, puis se stabilisait à $962,31 \pm 1115,68$ MET-min/semaine à T2.

L'activité modérée était de $465,90 \pm 375,11$ MET-min/semaine à T0 et s'améliorait pour atteindre $864,90 \pm 621,03$ MET-min/semaine à T1 puis $1124,62 \pm 1082,90$ MET-min/semaine à T2.

L'activité intense était de $312 \pm 640,50$ MET-min/semaine à T0 et s'améliorait pour atteindre $799,20 \pm 1085,18$ MET-min/semaine à T1 puis se stabilisait à T2, $840 \pm 1050,71$ MET-min/semaine.

3.2.3.4.2. Résultats IPAQ du groupe contrôle

A T0 le score total moyen du groupe contrôle était de $1347,73 \pm 1066,16$ MET-min/semaine et s'améliorait pour atteindre $1848,56 \pm 1781,65$ MET-min/semaine à T1 puis diminuait à $1581,92 \pm 1607,93$ MET-min/semaine à T2.

L'activité de marche était de $555 \pm 598,71$ MET-min/semaine à T0 et s'améliorait pour atteindre $841,89 \pm 895,60$ MET-min/semaine à T1 puis diminuait à $555,92 \pm 702,99$ MET-min/semaine à T2.

L'activité modérée était de $687,27 \pm 817,57$ MET-min/semaine à T0 et diminuait à $593,33 \pm 600,33$ MET-min/semaine à T1 et $443,08 \pm 440,44$ MET-min/semaine à T2.

L'activité intense était de $116 \pm 299,60$ MET-min/semaine à T0 et s'améliorait pour atteindre $413,33 \pm 787,15$ MET-min/semaine à T1 puis $590,77 \pm 737,23$ MET-min/semaine à T2.

Pour les 2 groupes de randomisation, le trop faible échantillon recueilli pour une même patiente aux 3 temps de l'étude ne permettait pas d'interpréter l'évolution du questionnaire IPAQ en terme de niveau d'AP (bas, modérée et vigoureuse).

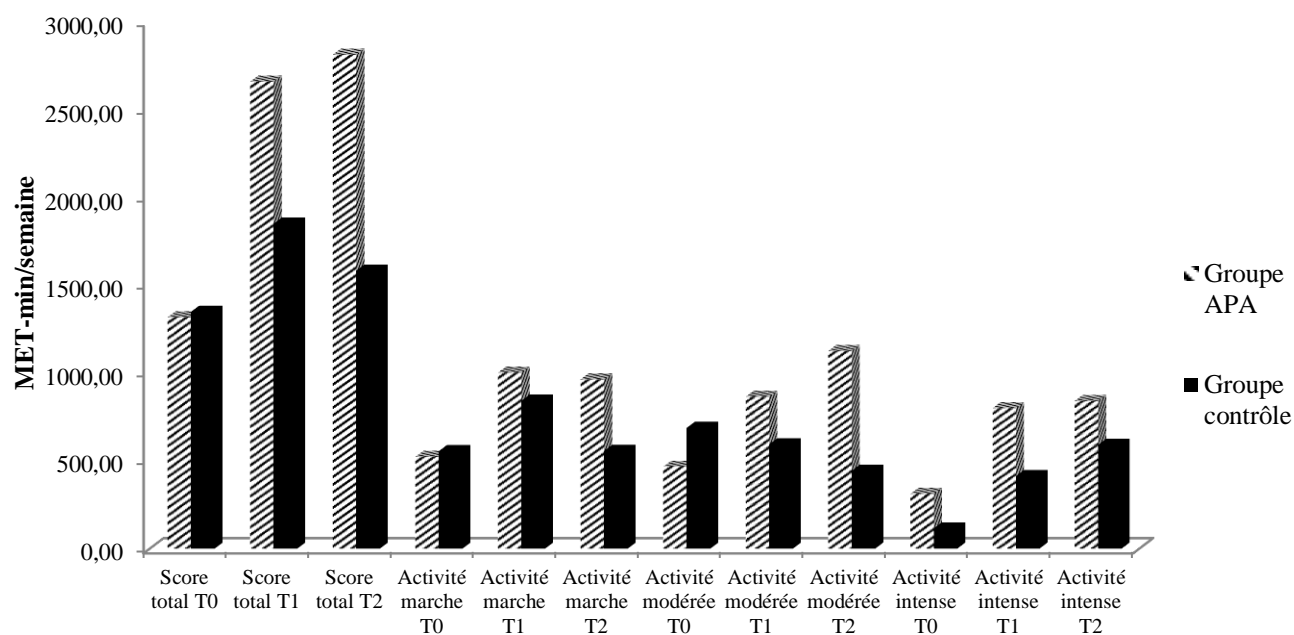


Figure 48 : Résultats du questionnaire IPAQ : groupe APA et contrôle

3.2.3.5. Poids, IMC et composition corporelle

L'analyse statistique a été effectuée sur les données au niveau de la masse corporelle totale et de l'IMC. Les données sur la masse maigre, la masse grasse et le contenu minéral osseux étaient trop faibles pour effectuer une analyse statistique. Seul un descriptif a été réalisé.

Les résultats concernant le poids et l'IMC sont présentés dans les tableaux 17 et 18. Dans le tableau 19 sont présentés les résultats concernant la composition corporelle.

Tableau 17 : Evaluation des paramètres du poids et de l'IMC

Variables	T0 (N = 42)		P*	T1 (N = 42)		P*	T2 (N = 42)		P*
	Moyenne	Ecart type		Moyenne	Ecart type		Moyenne	Ecart type	
Poids, kg			.001			.003			.006
Groupe APA	61,2	9,3		62,2	8,3		62,7	8,6	
Groupe contrôle	71,9	10,5		71,4	10		70,9	9,4	
IMC, kg/m ²			.002			.031			.078
Groupe APA	23,8	3,8		24,1	3,3		24,4	3,4	
Groupe contrôle	26,6	3,7		26,4	3,4		26,2	2,9	
IMC Maigreur, Nb (%)									
Groupe APA	1 (5%)			1 (5%)			1 (5%)		
Groupe contrôle	0 (0%)			0 (0%)			0 (0%)		
IMC Normal, Nb (%)									
Groupe APA	12 (60%)			12 (60%)			11 (55%)		
Groupe contrôle	7 (31,8%)			8 (36,4%)			9 (40,9%)		
IMC Surpoids, Nb (%)									
Groupe APA	7 (35%)			6 (30%)			7 (35%)		
Groupe contrôle	11 (50%)			12 (54,5%)			11 (50%)		
IMC Obésité, Nb (%)									
Groupe APA	0 (0%)			1 (5%)			1 (5%)		
Groupe contrôle	4 (18,2%)			2 (9,1%)			2 (9,1%)		

*T-Test de Student pour comparaison entre les 2 groupes

A T1 et T2, nous avons observé une différence significative entre nos 2 groupes pour le poids avec respectivement pour T1 (**P = .003**) et pour T2 (**P = .006**).

Sur la figure 49 nous observons qu'à T1, 12 patientes avaient un IMC normal, 6 patientes étaient en surpoids et 1 était en obésité. A T2, le nombre d'IMC normal était de 11, et le nombre de surpoids était de 7. A T1, 8 avaient un IMC normal, 12 étaient en surpoids et 2 en obésité. A T2, 9 avaient un IMC normal, 11 étaient en surpoids et 2 étaient en obésité.

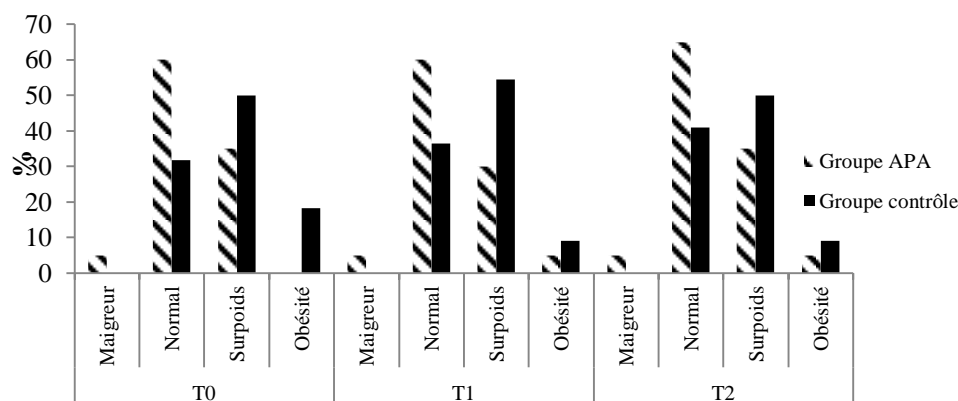


Figure 49 : Evolution de l'IMC par catégorie (en pourcentage)

Tableau 18 : Evolution du poids et de l'IMC : Analyse apparié (N = 42)

Variables	T0		T1		T2		T0-T1	T1-T2	T0-T2
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	P	P	P
Poids									
Groupe APA	61,2	9,3	62,2	8,3	62,7	8,6	.155	.836	.046
Groupe contrôle	71,9	10,5	71,4	10	70,9	9,4	.499	.503	.423
IMC									
Groupe APA	23,8	3,8	24,1	3,3	24,4	3,4	.368	.04	.003
Groupe contrôle	26,6	3,7	26,4	3,4	26,2	2,9	.374	.521	.359

Pour le groupe APA nous avons observé une augmentation significative entre T0-T2 de $1,5 \pm 3,2$ kg. Le groupe contrôle diminue non significativement son poids de $0,968 \pm 5,6$ kg.

Pour l'IMC, le groupe APA augmente sa valeur entre T1-T2 et T0-T2. Nous n'avons pas observé de modification sur l'IMC pour notre groupe contrôle sur la durée du suivi.

Tableau 19 : Effets de l'APA sur la composition corporelle

Variables	T0 (N = 31)		T1 (N = 25)		T2 (N = 17)	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
Masse maigre, kg						
Groupe APA	37	3,8	36,5	3,5	35,1	3,9
Groupe contrôle	40,7	5,3	41,1	6	38,3	5,4
Masse grasse, kg						
Groupe APA	23,1	6,9	23,7	5,9	20,1	4
Groupe contrôle	27,6	6	28,2	7,3	26,5	6
T score						
Groupe APA	1	1,4	1,5	1,3	1	1,2
Groupe contrôle	1,5	1,1	1,3	0,8	1,1	1
Z score						
Groupe APA	1,4	1,1	1,6	1,2	1,4	0,9
Groupe contrôle	1,3	1,1	1,2	1	0,9	1,1
CMO, kg						
Groupe APA	2,2	3,8	2,3	3,1	2,1	3,9
Groupe contrôle	2,4	3,5	2,3	3	2,2	2,8

La masse maigre et la masse grasse des groupes APA et contrôle diminuaient légèrement entre T0 et T2. Le T score était augmenté à T1 puis diminuait à T2 pour le groupe APA. Pour le groupe contrôle le T score diminuait aux 2 temps. Le Z score était stable pour le groupe APA et diminuait à T1 et T2 pour le groupe contrôle. La CMO était stable dans les 2 groupes à T1 et T2.

3.2.3.6. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les résultats des EFR sont dans le tableau 20.

Tableau 20 : Evaluation de la fonction pulmonaire (N = 42) (ITT)

Variables	T0		P	T1		P	T2		P
	Moyenne	Ecart type		Moyenne	Ecart type		Moyenne	Ecart type	
CVF, l			.159			.113			.146
Groupe APA	3,3	0,7		3,2	0,6		3,3	0,7	
Groupe contrôle	3,6	0,9		3,6	0,9		3,6	0,9	
VEMS, l/s			.164			.116			.254*
Groupe APA	2,7	0,6		2,6	0,5		2,6	0,6	
Groupe contrôle	2,9	0,7		2,9	0,7		2,9	0,7	
VEMS/CVL, %			.932			.628			.563
Groupe APA	79,8	7		78,2	8,1		80,2	8	
Groupe contrôle	79,3	6,8		79,3	6,1		78,8	6,8	
CVL, l			.148			.145			.094
Groupe APA	3,4	0,7		3,3	0,6		3,3	0,6	
Groupe contrôle	3,7	0,9		3,6	0,9		3,7	0,9	
CPT, l			.021			.577			.057
Groupe APA	4,8	0,7		4,8	0,7		5	0,7	
Groupe contrôle	5,4	0,9		5,3	1		5,5	1	
VR, l			.032			.180			.599*
Groupe APA	1,5	0,5		1,5	0,4		1,7	0,3	
Groupe contrôle	1,8	0,4		1,7	0,4		1,8	0,4	
RVA,			.939			.462			.822*
Groupe APA	3,3	0,9		3,2	0,8		3,3	0,9	
Groupe contrôle	3,3	0,8		3,3	0,8		3,4	0,7	

T-Test de Student pour comparaison entre les 2 groupes ; * Test de Mann-Whitney. CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiratoire maximal à 1 seconde ; VEMS/CVL : rapport de Tiffeneau ; CVL : capacité vitale lente ; CPT : capacité pulmonaire totale ; VR : volume résiduel ; RVA : résistances des voies aériennes.

Des différences significatives étaient observées pour la CPT et le VR à T0, avec respectivement pour la CPT (**P = .021**) et pour le VR (**P = .032**). Une valeur de VR était bien inférieure dans le groupe APA. Sur les autres paramètres, aucune différence significative n'était observée.

3.2.4. Analyse de corrélation de Spearman

Une analyse de corrélation de Spearman a été réalisée entre le $\dot{V}O_{2pic}$ et la distance de marche parcourue lors du TM6. Aucune analyse de corrélation n'a pu être réalisée sur le $\dot{V}O_{2pic}$ et les questionnaires de fatigue ou de QdV car les données issues de ces questionnaires étaient en nombre insuffisant pour effectuer une analyse.

- $\dot{V}O_{2pic}$ et distance de marche à T1

La distance parcourue au TM6 à T1 était corrélée faiblement au $\dot{V}O_{2pic}$ ($P = .021$) avec un coefficient de corrélation de 0,36. En d'autres termes, plus le $\dot{V}O_{2pic}$ était élevé plus la distance de marche était augmentée. Les résultats sont présentés sur la figure 50.

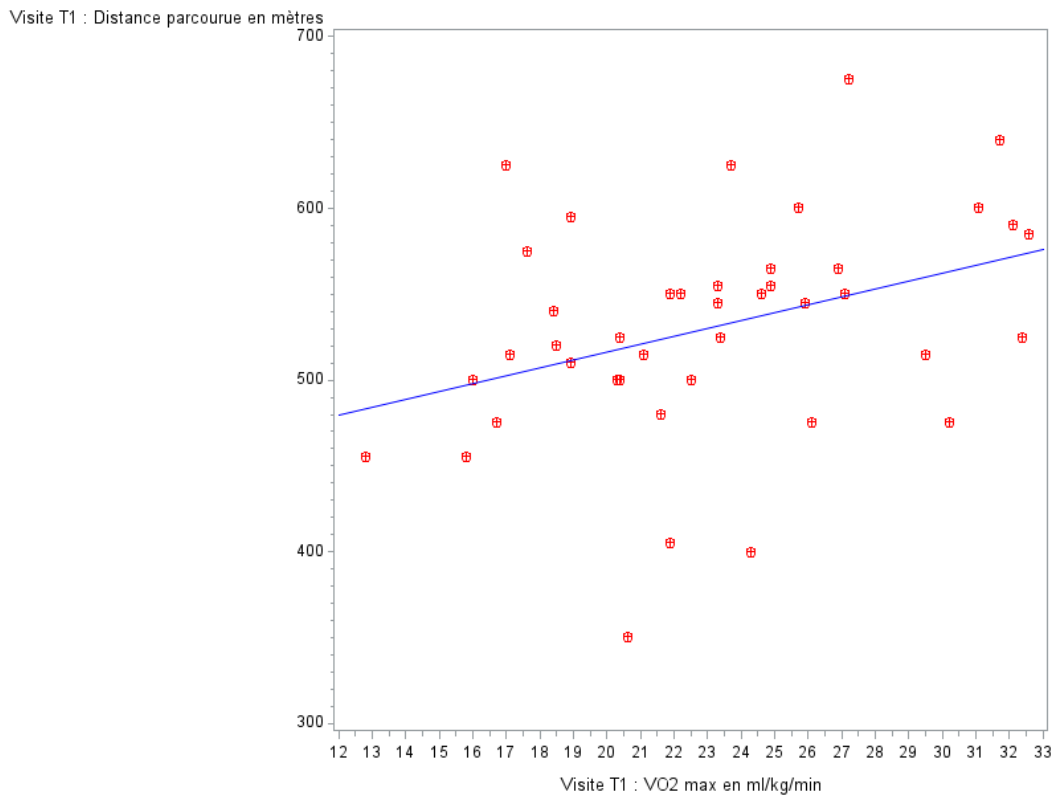


Figure 50 : Corrélation à T1 entre le $\dot{V}O_{2pic}$ et la distance de marche parcourue

- $\dot{V}O_{2pic}$ et distance de marche à T2

La distance parcourue au TM6 à T2 était corrélée fortement au $\dot{V}O_{2pic}$ ($P < .001$) avec un coefficient de corrélation de 0,52. On constate que plus le $\dot{V}O_{2pic}$ était élevé plus la distance de marche était augmentée. Les résultats sont présentés sur la figure 51.

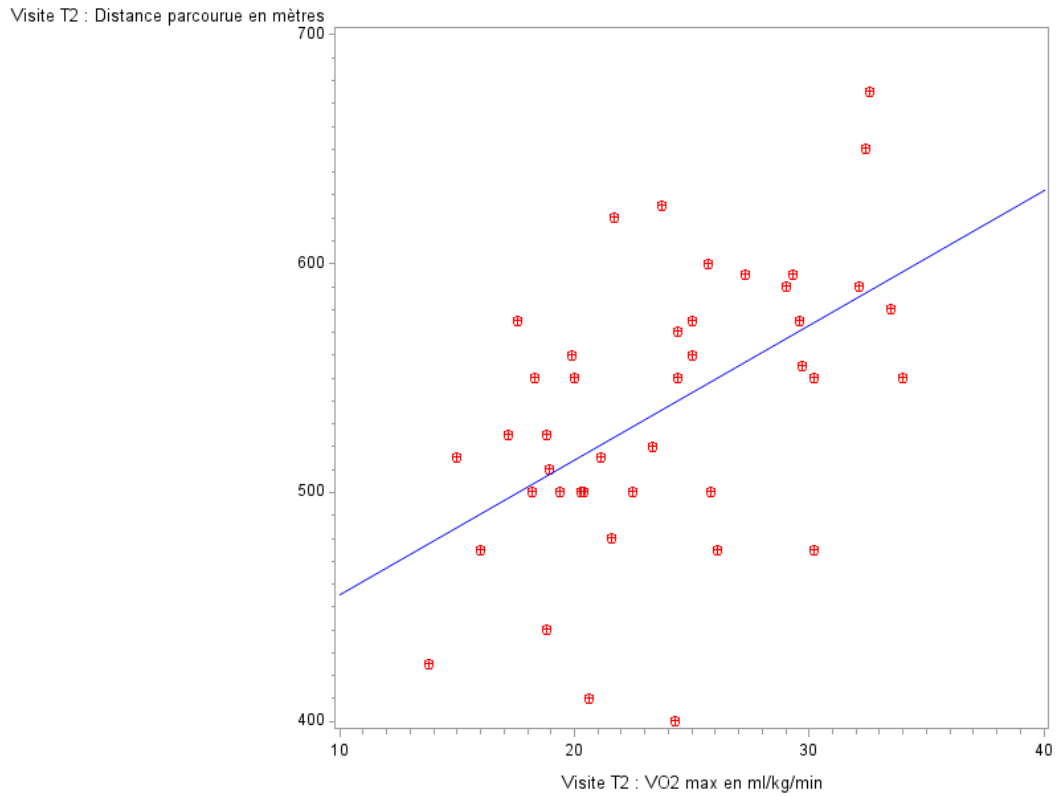


Figure 51 : Corrélation à T2 entre le $\dot{V}O_{2pic}$ et la distance de marche parcourue

3.2.5. Toxicités, taux d'hémoglobine et doses de chimiothérapie

- **Toxicités liées à la chimiothérapie**

Vingt-huit patientes sur 42 (66,67%) ont eu au moins une toxicité de grade III durant la durée de l'étude. Parmi les patientes du groupe contrôle, 18 (81,82%) ont présenté au moins une toxicité de grade III et 10 patientes du groupe APA (50%) ont eu au moins une toxicité de grade III.

Douze patientes sur 42 (28,57%) ont eu au moins une toxicité de grade IV durant la durée de l'étude. Parmi les patientes du groupe contrôle, 7 (31,82%) ont eu au moins une toxicité de grade IV et 5 patientes du groupe APA (25%) ont eu au moins une toxicité de grade IV. La différence entre les 2 groupes pour les toxicités de grade III et IV n'était pas significative ($P = .981$).

Les toxicités de grade III étaient les suivantes : abcès, asthénie, bouffées de chaleur, céphalées, desquamations des mains, douleurs musculaires, hypobilirubinémie, infection urinaire, insuffisance en vitamine D, paresthésies, péricardite, radioéphitelite, thrombus du site implantable, aménorrhée, hyper gamma GT, leucopénie, nausées, lymphopénie et neutropénie.

Les toxicités de grade IV étaient les suivantes : extravasation sur site implantable, neutropénie fébrile.

- **Evènements indésirables liés à l'APA**

Pendant toute la durée du traitement et du programme de réentraînement, aucun évènement indésirable lié à l'APA n'a été rapporté pour les patientes du groupe APA.

- **Le taux d'hémoglobine**

Le tableau 21 décrit les taux d'hémoglobine moyen à chacune des 6 cures de chimiothérapie.

Tableau 21 : Evolution du taux d'hémoglobine moyen au cours de la chimiothérapie

Taux d'hémoglobine moyen aux 6 cures (N = 42)						
	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Groupe APA (g/dl)	13,1 (±1,2)	12,2 (±1)	11,9 (±0,9)	11,7 (±0,8)	11,2 (±0,9)	11,2 (±0,8)
Groupe contrôle (g/dl)	13,1 (±1,1)	12,5 (±1)	12,1 (±1)	11,7 (±1,1)	11 (±1)	11 (±1,1)
P value (t-test)	.879	.481	.460	.993	.506	.590

Pour le groupe APA, entre la première et dernière cure, la variation moyenne du taux d'hémoglobine était de -1,9 g/dl (**P <000**) et de -2,1 g/dl pour le groupe contrôle (**P <000**).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes pour chacune des 6 cures.

- **Doses de chimiothérapie reçues pendant le traitement suivant le groupe de randomisation (figure 52)**

Pour le groupe APA, la dose de fluoro-uracile et d'endoxan a été de $158,2 \pm 15,6$ mg/m²/semaine et de $31,6 \pm 3,1$ mg/m²/semaine pour l'épirubicine. Le dosage du taxotère était de $33,3$ mg/m²/semaine.

Pour le groupe contrôle, la dose de fluoro-uracile et d'endoxan a été de $158 \pm 12,2$ mg/m²/semaine et de $31,6 \pm 2,4$ mg/m²/semaine pour l'épirubicine. Le dosage du taxotère a été de $33,3$ mg/m²/semaine. Les patientes des 2 groupes ont reçu en moyenne les mêmes doses de chimiothérapie.

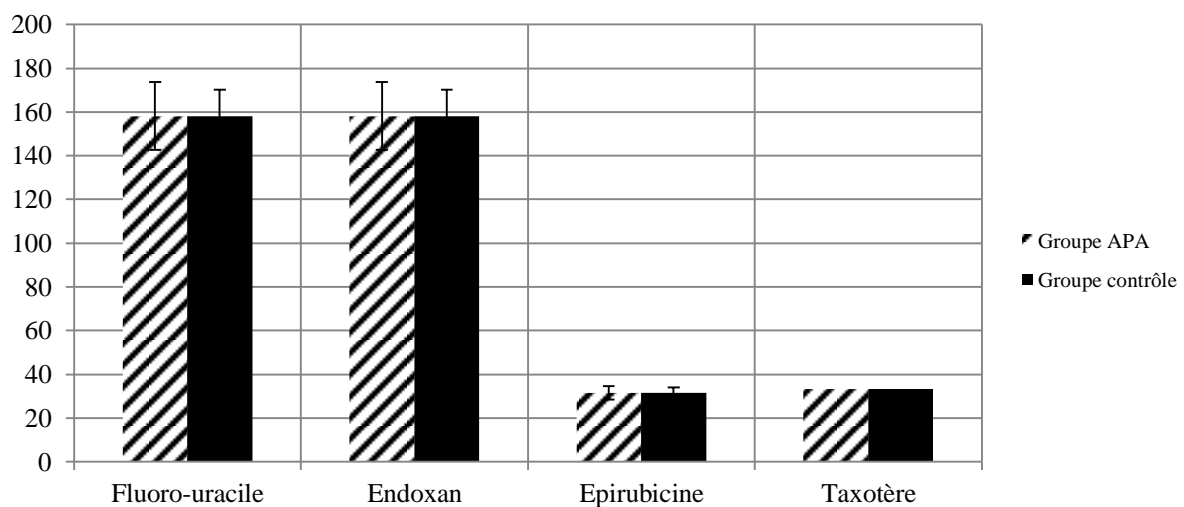


Figure 52 : Dose de chimiothérapie reçue en fonction du groupe

4. Discussion

Le but de notre étude a été de confirmer l'impact fonctionnel physiologique de l'APA au cours d'un traitement de chimiothérapie et de radiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Dans un premier temps il a été important de savoir si les patientes acceptaient ou non de participer à ce type d'étude. Le taux de refus de participation à notre étude a été d'environ 50%, ce qui est légèrement inférieur au pourcentage retrouvé dans la littérature et qui varie entre 67,5% (Segal et al (75)) et 83,5% (Courneya et al (141)).

Ce taux de participation, plus faible dans les autres études, peut s'expliquer, en partie, par le fait que le réentraînement des patientes avait lieu en ambulatoire, à domicile, limitant les contraintes personnelles et permettant une organisation plus faible pour les patientes. En revanche, le principal motif de refus a été la sous-estimation des capacités physiques, verbalisé par la crainte, de ne pas être capable d'effectuer l'APA dans le cadre du protocole.

Dans les études de Segal et al (75) et Courneya et al (141), la principale raison de refus de participation était le manque d'intérêt pour l'APA.

Si on s'intéresse au groupe APA, les patientes ont effectuées plus de 70% du programme (endurance + résistance) pour 64,3% d'entre elles, avec une moyenne de 88% des séances prescrites.

De manière intéressante, quand on étudie séparément l'entraînement aérobic et l'entraînement de résistance, en moyenne les patientes ont réalisé un peu plus de 100% des séances prescrites pour l'entraînement aérobic et en moyenne 46% des séances prescrites pour l'entraînement en résistance. En comparaison, 71 % des séances aérobies étaient réalisées dans l'étude de Segal al (75) et 72% dans l'étude de Courneya et al (141). Pour les séances en résistance, l'étude de Courneya et al (141) rapportaient que 78% des patientes avaient effectué les séances. Ce résultat suggère que la réalisation des phases d'entraînement en résistance était soit trop intense ou trop complexe à réaliser. On ne peut aussi exclure une démotivation de ce travail répétitif en résistance au fur et à mesure que le protocole s'écoulait. La différence de compliance pour les deux types d'entraînement dans notre étude peut donc aussi être expliquée par l'absence de supervissions en institution comme le proposait le protocole de Courneya et al (141). Or, réaliser ces entraînements à domicile est difficile sans coaching et l'utilisation de bandes élastiques de manière isolée pour ce type d'entraînement en résistance, illustre une des difficultés rencontrées, même si un livret explicatif était donné aux patientes, ce qui n'a pas été vraisemblablement suffisant. Nous avons ainsi à partir de ces constatations, développé un support vidéo, plus ludique et motivant et que nous nous proposerons d'intégrer lors de notre prochaine étude. Enfin, dans notre programme d'entraînement, bien que la

majorité des séances aient été réalisées à domicile, les séances normalement supervisées en institution le jour de la chimiothérapie non pas ou peu été réalisées, ce qui peut expliquer également nos difficultés à motiver et expliquer ce travail de résistance aux patientes.

Les tests d'évaluations fonctionnels qui ont permis de mesurer nos différents paramètres n'ont pas été réalisés dans leur totalité. Nous n'avons les résultats complets chez 81% des patientes. Cependant, nous observons une nette différence de réalisation de ces tests d'explorations fonctionnelles entre le groupe APA et contrôle. Cinq pour cent des patientes du groupe APA ont refusé d'effectuer les tests d'évaluation alors que dans le groupe contrôle nous observons un refus de 27,3%. Cette différence peut être expliquée par leur mauvaise compréhension de la nécessité du suivi. En effet, dans le groupe contrôle, les patientes étaient pour la plupart déçues de ne pas avoir pratiqué l'APA, les évaluations ont été plus difficiles à recueillir, en particulier à T1 et à T2. Afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux de la littérature, il nous paraît important de mettre en évidence les divergences concernant la participation de nos patientes par rapport aux deux études de références. A la différence des autres études, nous n'avons pas obligé les malades du groupe contrôle à ne pas pratiquer d'APA. Par exemple dans l'étude de Courneya et al (141) il était expressément demandé aux patientes qui étaient dans le groupe contrôle de ne pas effectuer d'APA, en retour de quoi les patientes recevaient un abonnement en salle de sport à utiliser après le traitement.

De plus, la période d'évaluation de la condition physique, fonctionnelle et respiratoire nous paraît importante. Dans notre étude, nous avons réalisé l'épreuve d'effort avant la pratique de la première cure de chimiothérapie, puis après la fin de la chimiothérapie et de la radiothérapie. En comparaison, les études de Segal et al (75) et de Courneya et al (141) ont réalisé la première évaluation une à deux semaines après la première cure de chimiothérapie. Ce $\dot{V}O_{2pic}$ évalué à cette période était probablement diminué et a donc modifié les résultats d'évaluation par rapport à notre étude. En effet, il a été montré que dès la première cure de chimiothérapie, les patientes percevaient une nette augmentation du niveau de fatigue et probablement un rapide déclin du $\dot{V}O_{2pic}$ (34).

La méthode d'évaluation du $\dot{V}O_{2pic}$ doit également être discutée. Dans notre étude, nous avons réalisé chez toutes les patientes et avant le début du traitement une mesure directe du $\dot{V}O_{2pic}$ à l'aide d'une épreuve d'effort maximale avec incrémentation de la charge sur bicyclette ergométrique. En comparaison, Segal et al (75) ont utilisé le Canadian Aerobic Fitness Test

(225) qui est un test sous maximal car le $\dot{V}O_{2pic}$ est estimé de manière théorique. Courneya et al en 2007 (141) ont utilisé un test maximal effectué sur tapis roulant, ce rapprochant ainsi le plus de notre méthode de mesure.

Le programme de réentraînement réalisé dans notre étude montre une spécificité par rapport à ce qui est décrit dans la littérature. En effet, il a été réalisé à domicile et non en institution, ce qui est une différence majeure par rapport aux autres protocoles d'étude dans le domaine (Segal en 2001 (75) et Courneya en 2007 (141)). Il permettait à la patiente de pratiquer son APA lorsqu'elle le souhaitait, en fonction de son état de fatigue quotidien. De plus, par cette particularité du réentraînement à domicile, nous avons voulu nous placer au plus près du mode de vie des patientes et les amener à une autonomie et à une liberté pour la réalisation du meilleur créneau horaire de l'activité dans la journée.

La variation du $\dot{V}O_{2pic}$ à 27 semaines, objectif principal de notre étude a été de $2,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ entre le groupe APA et contrôle. En intention de traiter cette différence n'est pas statistiquement significative même si les courbes ont clairement montré une augmentation du $\dot{V}O_{2pic}$ entre T0-T1 dans le groupe APA et une diminution de ce paramètre dans le groupe contrôle. Cette différence non significative peut être expliquée par le type d'analyse en intention de traiter avec imputation des données. L'évaluation à T1 a posé des problèmes : 6 patientes du groupe contrôle n'ont pas eu les explorations à cette période, ce sont donc les mêmes valeurs de T0 qui ont été utilisées pour T1. Par conséquent ces 6 patientes ont une valeur stable de leur $\dot{V}O_{2pic}$, ce qui par hypothèse semble peu vraisemblable. Par ailleurs, la majorité des essais comme cela est montré dans la méta-analyse de Jones montre que les patientes sous chimiothérapie diminuent leur $\dot{V}O_{2pic}$ d'environ $1,02 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (136)

De plus, nous pouvons discuter notre hypothèse qui était d'observer un écart de $3,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ au niveau du $\dot{V}O_{2pic}$ entre nos 2 groupes. En effet, l'étude sur laquelle nous nous sommes basés pour cet écart est celle de Thorsen et al (144) qui observait un écart du $\dot{V}O_{2pic}$ entre son groupe APA et contrôle de $3,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, cependant cette étude comprenant divers cancer (sein, lymphome, gynécologique et testicules) n'est pas comparable à la nôtre. Il est bon de remarquer que l'étude de Thorsen et al (144) a eu lieu juste après traitement et non pendant un traitement de chimiothérapie et radiothérapie comme la nôtre, ce qui peut donc accroître les effets de l'entraînement et donc de la capacité aérobie évaluée par le $\dot{V}O_{2pic}$.

Le principal résultat de notre étude a été de montrer qu'un programme d'APA est capable d'augmenter les capacités aérobies des patientes pendant la période de chimiothérapie et de radiothérapie apporte une différence du $\dot{V} O_{2pic}$ 2,3 ml.min⁻¹kg⁻¹ entre le groupe APA et contrôle. Cependant, ces résultats en intention de traiter n'est pas statistiquement significatif entre les 2 groupes (P = .140) mais sont similaires à ceux de notre étude pilote précédemment publiée (226). A partir de ces éléments nous avons réalisé un deuxième type d'analyse pour être plus près de la réalité avec une analyse statistique en per protocole. Dans ces conditions, dans le groupe APA nous avons retenu que 19 patientes et dans le groupe contrôle 15 patientes. La différence du $\dot{V} O_{2pic}$ à T1 entre les 2 groupes de patientes était alors de 3,49 ml.min⁻¹kg⁻¹, résultat statistiquement significatif. L'écart de $\dot{V} O_{2pic}$ en intention de traiter ou en per protocole est supérieur à ce qui est retrouvé dans la littérature. Courneya et al (141) après réentraînement observaient un écart de $\dot{V} O_{2pic}$ entre leur groupe APA et contrôle de 0,98 ml.min⁻¹kg⁻¹ et Segal et al (75) rapportaient une différence entre leur groupe contrôle et le groupe APA à domicile de 0,7 ml.min⁻¹kg⁻¹ et de 0,5 ml.min⁻¹kg⁻¹ entre leur groupe contrôle et leur groupe APA supervisé en institution. Une méta-analyse de 2011, celle de Jones et al (136), comportait 6 études randomisées ayant pour même objectif l'étude du $\dot{V} O_{2pic}$ après APA chez des patients ayant des cancers (lymphome, prostate, colon, sein). Seules 3 études incluaient uniquement des patientes atteintes du cancer du sein (Courneya 2003 (140); Courneya 2007 (141); Herrero 2006 (227)). Dans cette méta-analyse l'augmentation du $\dot{V} O_{2pic}$ après APA réalisée pendant un traitement de chimiothérapie ou radiothérapie était de 1,21 ml.min⁻¹kg⁻¹ alors que le groupe contrôle diminuait de 1,02 ml.min⁻¹kg⁻¹. Lorsque l'on analyse en intention de traiter dans notre étude les variations dans chaque groupe du $\dot{V} O_{2pic}$ entre T0-T1, le groupe APA a amélioré de façon statistiquement significative son $\dot{V} O_{2pic}$ de 1,83 ± 0,68 ml.min⁻¹kg⁻¹ et le groupe contrôle l'a diminué de 1,31 ± 0,65 ml.min⁻¹kg⁻¹, résultat également significatif. Nous retrouvons globalement les mêmes variations que ce qui est décrit dans la littérature.

L'âge des patientes peut être un facteur de variation dans les capacités à effectuer les épreuves d'effort : dans l'étude de Courneya et al de 2008 (142), les patientes étaient évaluées en fonction de leur âge avec une borne à 50 ans, leurs résultats montraient que seules les personnes de moins de 50 ans et incluses dans le groupe endurance amélioraient leurs $\dot{V} O_{2pic}$ après réentraînement de 1 ml.min⁻¹kg⁻¹. Dans notre étude la médiane d'âge de nos groupe APA et contrôle était non différente puisqu'elle était de 52 ans pour le groupe APA et de 49 ans pour le groupe contrôle. Le groupe endurance de l'étude de Courneya et al (142) dont la

classe d'âge était supérieur à 50 ans diminuait son $\dot{V} O_{2pic}$ de $0,9 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ce qui est inférieur aux résultats de notre groupe APA d'âge médian de 52 ans. De plus, le groupe contrôle de l'étude de Courneya et al (142) dans la classe d'âge inférieure à 50 ans diminuait son $\dot{V} O_{2pic}$ de $2,4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ce qui est supérieur aux résultats de notre groupe contrôle d'âge médian de 49 ans.

L'augmentation du $\dot{V} O_{2pic}$ est mise en évidence dans le groupe APA même si elle n'est non significative par rapport au groupe contrôle. L'augmentation de la P max est concomitante aux résultats du $\dot{V} O_{2pic}$ et pourrait en partie expliquer cette augmentation. Par ailleurs le VE des patientes de ce groupe est inchangé entre T0-T1, en conséquence les patientes n'ont pas hyperventilé, ce qui aurait pu surestimer le $\dot{V} O_{2pic}$ à T1.

Dans le groupe contrôle, le $\dot{V} O_{2pic}$, la P max, la P max/théorique et la FC max/ théorique diminuaient. On peut émettre l'hypothèse à partir de ces éléments qu'il existe une limitation à l'effort maximal après chimiothérapie. Une de nos hypothèses est la toxicité cardiaque possible de notre traitement. Dans notre protocole associant 3 FEC + 3 TXT, seule l'épirubicine présente une toxicité cardiaque directe connue. Nous n'utilisons que $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ dans tout le protocole, ce qui est inférieur au seuil de toxicité fixé par M. R Bristow, qui conseille une dose cumulative inférieur à $550 \text{ mg}/\text{m}^2$ afin d'éviter la toxicité cardiaque (228). Cependant, cette toxicité, suivant le type d'anthracyclines et les éventuelles comorbidités des patients, peut apparaître dès $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ avec une altération de la fonction diastolique ventriculaire, puis par une atteinte de la fonction systolique à partir de $450\text{-}600 \text{ mg}/\text{m}^2$ (228). Dans notre étude toutes les patientes avaient eu une exploration cardiaque par FEV qui était normale avant le traitement de chimiothérapie, mais elles n'ont pas eu de FEV après le traitement.

L'un des objectifs secondaires de notre étude était la comparaison des différentes évaluations dans les 2 groupes des patientes 6 mois après la fin de l'APA.

Le $\dot{V} O_{2pic}$ à 6 mois n'était pas statistiquement différent entre les groupes APA et contrôle. En revanche, au sein de chaque groupe, nous avons comparé les valeurs obtenues des différents paramètres entre T1-T2 puis T0-T2. Le groupe APA a vu entre T1-T2 son rendement amélioré, alors que le groupe contrôle a eu une légère augmentation de son $\dot{V} O_{2pic}$ sans retrouver leur valeur d'avant traitement, ce qui suggère que l'APA ainsi que l'éducation thérapeutique réalisée pendant traitement peut apporter un réel bénéfice sur l'aptitude aérobie.

Il est intéressant de noter qu'avec le questionnaire IPAQ évaluant l'intensité d'APA, les évaluations à T2 montraient une plus forte activité pour le groupe APA que le groupe contrôle, ce qui nous laisse supposer que l'entraînement pendant la chimiothérapie encourageait les patientes à continuer cette activité physique.

Sur la durée globale de l'étude (T0-T2), nous pouvons mettre en évidence que le groupe APA a eu une augmentation de l'aptitude aérobie comprenant une amélioration de la capacité aérobie ainsi qu'une amélioration du seuil ventilatoire. Dans le groupe contrôle nous avons mis en évidence une dégradation de la capacité aérobie avec une légère réversibilité du $\dot{V}O_{2pic}$ durant les 6 mois qui ont suivi le traitement de chimiothérapie et de radiothérapie sans récupération des valeurs initiales. Le seuil ventilatoire n'a subi aucune évolution.

Afin d'évaluer la capacité fonctionnelle des patientes, nous avons utilisé le test de marche de 6 min avec 2 paramètres, la distance de marche et la distance parcourue par rapport à la théorique. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe APA et le groupe contrôle.

Les résultats sont identiques à ceux décrits dans l'étude de Haines et al en 2010 (149) ; la distance de marche était évaluée entre 2 groupes, APA et contrôle après réentraînement effectué pendant un traitement de chimiothérapie-radiothérapie-hormonothérapie : aucune différence significative n'était mise en évidence.

Toutefois dans notre groupe APA il est noté une amélioration de la distance de marche à T1 avec une augmentation moyenne de $21,75 \pm 7,15$ m alors qu'une diminution non significative de $9,54 \pm 6,82$ m est mise en évidence dans le groupe contrôle. Ces résultats sont comparables à ceux de Haines et al en 2010 (149).

Il est intéressant par ailleurs d'évaluer cette distance de marche avec les modifications possible de la FC plateau. Dans le groupe APA, la distance de marche était améliorée comme nous l'avons montré sans modification de la FC plateau, c'est-à-dire pour un effort plus important la FC est restée la même, ce qui nous permet de conclure à un meilleur rendement, alors que pour le groupe contrôle la distance de marche diminuait et la FC plateau était significativement diminuée s'adaptant à un moindre effort.

Nous avons corrélé les résultats du test de marche avec le $\dot{V} O_{2pic}$. Il existe une parfaite corrélation entre les 2 tests qui devrait nous permettre dans l'avenir de considérer le test de marche de 6 min comme un élément clef de l'évaluation des capacités de nos patientes.

Un autre paramètre de capacité fonctionnelle a été l'étude de la force musculaire du quadriceps. Il n'existe pas de différence significative entre nos 2 groupes, malgré le réentraînement des membres inférieurs. La littérature nous apporte des résultats intéressants dans la méta-analyse de d'Adamsen et al (147), de Schwartz et al (154), de Speck et al (148) et dans l'étude de Courneya et al (141) ; ces études rapportent une amélioration de la force musculaire des membres inférieurs pour le groupe APA après réentraînement. Pour expliquer ces différences, il faut noter que la méthode d'évaluation de la force musculaire du quadriceps n'était pas la même. Nous avons utilisé un banc avec capteur de force alors que Courneya et al (141) ont utilisé une équation permettant l'estimation d'une RM à partir de plusieurs mouvements à un poids donné. (229). La méthode d'évaluation ne peut être le seul facteur expliquant la discordance de nos résultats ; il faut reconnaître une faible compliance de nos patientes aux séances de renforcement musculaire. En effet, 28,6% de nos patientes du groupe APA ont effectué plus de 70% des séances prescrites. L'utilisation de bandes élastiques peut être remis en question, bien qu'une étude de Vanbiervliet et al (230) chez des patients coronariens, montre que l'utilisation de bandes élastiques est aussi efficace que l'utilisation de machine à presse.

Un autre de nos objectifs secondaires a été l'évaluation globale de la qualité de vie grâce à l'utilisation de questionnaires mesurant la fatigue, la qualité de vie, l'anxiété et la dépression. Nous pouvons regretter le manque de réponse de nos patientes aux questionnaires malgré différentes relances téléphoniques. De ce fait, il ne nous a pas été possible de comparer nos 2 groupes, toutefois nous avons pu mettre en évidence les éléments pertinents retrouvés dans chacun de nos groupes.

Pour le MFI 20, les scores obtenus pour le groupe APA avant et après traitement n'étaient pas différents comme dans le groupe contrôle. Ces résultats sont en concordance avec ceux décrits dans l'étude de Haines et al (149).

Le questionnaire de QdV utilisé est l'EORTC QLQ-C30. Notre étude ne met pas en évidence de différence entre le groupe APA et le groupe contrôle, toutefois il est intéressant de

remarquer que les scores obtenus dans le cadre de l'échelle de santé globale sont absolument équivalents à ceux décrits dans l'étude de Haines et al (149). Les valeurs obtenues dans notre groupe APA à T1, et donc après réentraînement étaient de $71,7 \pm 18,9$ points et de $64,8 \pm 17,1$ points pour le groupe contrôle, ceux obtenues dans l'étude de Haines étant de $75,8 \pm 15,2$ points et $74 \pm 15,5$ points respectivement pour leur 2 groupes. Cependant Haines et al (149) alors qu'ils décrivaient une différence significative entre leurs 2 groupes pour l'échelle de santé globale, ne retrouvaient pas de différence pour les échelles fonctionnelles ou les échelles de symptômes.

Evaluant plus spécifiquement l'anxiété et la dépression, l'échelle HADS a été utilisée. Une amélioration était notée dans notre groupe APA, pour le score d'anxiété et dépression entre T0-T1 et T1- T2. Dans leur méta-analyse, Carayol et al (163) ont démontré que l'APA pouvait significativement diminuer la dépression, sans diminuer l'anxiété.

D'autres études n'ont pu mettre en évidence d'améliorations significatives de ces scores, comme l'étude Demark et al en 2008 (231) et de Vadiraja et al en 2009 (232).

Une des conséquences de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein est la prise de poids, particulièrement traumatisante chez ces femmes déjà agressées dans leur schéma corporel. C'est pourquoi nous avons voulu voir si l'APA pourrait avoir une implication sur l'IMC en sachant que les conseils nutritionnels non inclus dans le protocole étaient systématiquement donnés aux patientes dans le groupe APA et contrôle. Une différence de la masse corporelle était mise en évidence entre le groupe APA et le groupe contrôle à T1, mais cette différence était déjà présente à T0 et ne nous permet pas de conclure. A T1, après le réentraînement, le groupe APA a une augmentation moyenne de la masse corporelle de 1 kg alors que le groupe contrôle montre une diminution moyenne de 0,5 kg. Cette augmentation était notée dans l'étude de Courneya et al en 2007 (141) qui signalait une augmentation de 1 kg de la masse corporelle après réentraînement dans un groupe d'endurance et une augmentation de 1,2 kg dans le groupe contrôle. Dans cette étude le rapport masse maigre, masse grasse a été étudié : l'augmentation de 1 kg du groupe endurance était due à une augmentation de la masse maigre et de la masse grasse alors que celle du groupe contrôle correspondait uniquement à de la masse grasse. Nous n'avons pas mis en évidence de

modification de l'IMC après réentraînement, comme le décrivent la méta-analyse de Speck et al (148) et l'étude de Mutrie et al (152).

Nous n'avons pas pu mettre en évidence les modifications de la masse maigre et de la masse grasse, les examens n'ayant pu être effectués correctement pendant l'étude.

Le dernier objectif secondaire de l'étude était l'évaluation des explorations fonctionnelles respiratoires effectuées au temps T0, T1 et T2. Aucune étude publiée n'a évalué les effets de l'APA sur les fonctions pulmonaires pendant et après chimiothérapie et radiothérapie.

Aucune différence sur les paramètres de cette exploration n'est mise en évidence entre les 2 groupes. Il faut savoir que des études ont été réalisées sur l'impact de la chimiothérapie ou de la radiothérapie chez des patientes porteuses de cancer du sein sans APA. Des résultats similaires étaient rapportées, comme une stabilité du VEMS dans l'étude de Theuws et al en 1999 (233). Au contraire, une diminution de la CVF, du VEMS, du CPT et du DLCO était mise en évidence dans l'étude de Jaen et al en 2006 (234) et Erven et al en 2012 (235), le retour à la valeur de base du VEMS se faisait à 12 mois, de la CVF à 6 mois alors que les valeurs du DLCO et de la CPT restaient diminuées jusqu'à 36 mois après le traitement. Il faut noter qu'au sein de nos groupes, il n'existait pas de différence significative entre T0 et T1.

Pour le cancérologue il paraît important de maintenir les doses et les délais des différentes chimiothérapies lors du traitement adjuvant du cancer du sein malgré les toxicités possibles des traitements. Nous avons vérifié que nos 2 groupes de patientes avaient reçu la même dose de chimiothérapie. Les doses des différents produits exprimées en mg/m²/semaine ont été équivalentes dans les 2 groupes. Nous intégrons ainsi les doses administrées ainsi que les délais possibles entre chaque cure. De plus, les toxicités de la chimiothérapie en particulier hématologiques n'ont pas été différentes dans les 2 groupes. Le taux d'hémoglobine peut avoir une influence directe sur la capacité fonctionnelle ; il n'était pas différent entre nos 2 groupes avec une diminution moyenne d'environ 2 g/dl après chimiothérapie ; ces résultats sont similaires à ceux décrits par Dolan et al en 2010 (203). Ces auteurs retrouvaient une diminution de l'hémoglobine dans les différents groupes d'entraînement qu'ils étudiaient, (endurance, résistance et contrôle) d'environ 1,5-2 g/dl ; l'APA de cette étude étant réalisée à la même intensité que la nôtre.

En revanche, l'étude de Drouin et al en 2006 (204) qui a aussi évalué le taux d'hémoglobine des patients après l'APA par rapport à un groupe contrôle montrait une amélioration du taux

d'hémoglobine dans le groupe APA et une diminution dans le groupe contrôle ; ces valeurs étaient assez basses de 2 à 3% et l'étude était réalisée pendant la radiothérapie.

En conclusion, l'APA ne permet pas de modifier la diminution du taux d'hémoglobine induite par la chimiothérapie.

De plus, il n'a pas été observé de différence dans les autres éventuelles toxicités induites par la chimiothérapie dans les 2 groupes ; l'APA n'a elle-même entraîné aucun évènement indésirable. Jones et al en 2011 (136), dans leur méta-analyse confirment l'absence d'évènement indésirable relié à l'APA.

En conclusion, nous pouvons mettre en exergue des points forts et quelques limites aux résultats de notre analyse. Une des forces de notre étude était la méthode de mesure du $\dot{V}O_{2pic}$, méthode directe et maximale sur bicyclette ergométrique. Nous considérons que le $\dot{V}O_{2pic}$ estimé à l'aide de formules est beaucoup plus sujet aux variabilités.

Les 2 groupes de notre étude étaient parfaitement homogènes quant à leurs caractéristiques, que ce soit l'âge des patientes, le protocole de chimiothérapie reçu pour des maladies de même stade. Le programme d'APA était un programme combiné, effectué au domicile de la patiente et non en institution. L'entraînement à domicile nous paraît important à défendre pour une meilleure pérennité de cet entraînement et surtout pour que la patiente s'approprie de façon durable l'APA. Il n'existe pas cependant dans ces conditions de possible stimulation par le groupe. Les entraînements aérobies de notre groupe APA ont pour originalité d'avoir été réalisés à la FC seuil ou P seuil évaluées lors de l'EE. Il s'agit donc de valeurs objectives et non théoriques comme celles utilisées dans de nombreuses études publiées. Nos patientes ont présenté une bonne compliance aux APA aérobies. L'intensité de l'exercice proposée nous paraît tout à fait correcte et peut être utilisée dans les autres études car le groupe APA a amélioré son $\dot{V}O_{2pic}$ à la suite du réentraînement. Le choix du vélo ou de la marche a aussi permis aux patientes de varier le type d'entraînement en fonction des conditions météorologiques. C'est une société extérieure partenaire (ALAIR) qui a effectué les prêts des vélos à domicile dès le J1 de la cure de chimiothérapie. Le coaching personnalisé a été apprécié par les patientes. Il permettait de stimuler la patiente et de l'aider à assumer les éventuels malaises secondaires à la chimiothérapie.

Le protocole de chimiothérapie s'il était identique entre les 2 groupes comportait 2 phases de traitement, une première phase regroupant 3 FEC et une deuxième phase de 3 TXT. Il est

classique de relier au taxotère des douleurs musculo-articulaires et ceci est retrouvé dans notre essai. Durant les cures de taxotères, l'intensité de l'exercice a été moindre. Nous avons pu adapter en particulier la pratique du vélo à ces douleurs. L'évaluation à distance de l'APA pratiquée est intéressante et n'a pas fait l'objet de publication antérieure.

Une des limites de notre étude, inhérente à tout essai clinique sur patient, est la difficulté de mobiliser les patientes dans le groupe contrôle afin d'effectuer les évaluations programmées. L'étude statistique en intention de traiter, qui est la méthode de référence, n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes. En revanche, cette différence apparaît avec une analyse en per protocole, plus adaptée à la pratique clinique.

Nos évaluations de la QdV, avec le faible taux de remplissage des questionnaires ne nous permettent pas de répondre à la question fondamentale de l'amélioration de la QdV. Une amélioration de cette évaluation pourrait être faite avec un remplissage réalisé à l'hôpital lors des cures de chimiothérapie ou lors des consultations. Les examens d'ostéodensitométrie réalisés dans un autre service n'ont pas été effectués de façon correcte. Nous utilisons à présent un appareil portatif validé dans la mesure de la composition corporelle. Certains exercices de notre programme d'APA n'ont pu être réalisés, en particulier les séances de résistance, une vidéo plus appropriée qu'un livret devrait améliorer les résultats.

A partir de ces résultats encourageants une nouvelle étude est en cours avec un nombre plus important de patientes. Cette étude « APAC » pose le problème de la programmation dans le temps de l'APA par rapport à la chimiothérapie sur 3 groupes de patientes pratiquant l'APA : un groupe l'effectuant pendant les 6 mois de chimiothérapie et radiothérapie, un autre groupe après tout le traitement spécifique, et le dernier groupe le réalisant pendant les 12 mois.

Une autre perspective de l'étude pourrait être la création de nouveau programme d'entraînement aérobic et plus particulièrement des séances de type interval training, c'est-à-dire un entraînement réalisé à hautes et basses intensités. Ce type d'entraînement pourrait être moins monotone, d'une durée moins longue, et les bénéfices d'un point de vue cardiovasculaire sont similaires voir plus important qu'un entraînement en endurance (236).

5. Conclusion

Notre étude a démontré une amélioration du $\dot{V}O_{2pic}$ et la distance de marche après un réentraînement à l'effort chez des patientes traitées pour cancer du sein. De plus, ces améliorations ont été plus fortes ou stabilisées 6 mois après l'arrêt du suivi sportif. Les bénéfices du réentraînement à l'effort ainsi que le maintien des activités physiques après traitement a permis au groupe d'activité physique adaptée d'améliorer sa capacité aérobie ainsi que son seuil d'endurance aérobie. Le groupe contrôle a, quant à lui, diminué sa capacité aérobie sans modification du seuil aérobie après traitement, et n'a pas réussi à retrouver ses valeurs initiales 6 mois après l'arrêt du traitement.

L'écart du $\dot{V}O_{2pic}$ entre nos 2 groupes à la suite du réentraînement était de $3,49 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ dans le cadre d'une analyse réalisée en per protocole mais de $2,3 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ en intention de traiter, ce qui ne nous permet pas de confirmer notre hypothèse initiale.

La fonction de coaching pendant traitement comprenant une présence physique à chaque cure de chimiothérapie, pendant les séances de radiothérapie ainsi qu'un suivi téléphonique ont montré un réel intérêt dans le soutien moral et dans les possibilités opérationnelles de l'activité physique adaptée.

Nous ne pouvons pas conclure sur les effets de notre réentraînement à l'effort sur les variables subjectives qui étaient évaluées par les questionnaires.

Notre essai a donc démontré l'intérêt de la pratique d'un programme d'activité physique adaptée à domicile pendant un traitement de chimiothérapie et de radiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Imbault-Huart M-J. *Histoire du cancer*. Histoire ed; 1985.
2. INCA. <http://www.e-cancer.fr/>. 2013.
3. Research WCRFAIfC. Food, Nutrition, physical activity, and the prevention of cancer. American institute for cancer research. 2007.
4. Globocan. <http://globocan.iarc.fr/>. 2008.
5. Nkondjock A. Facteurs de risque du cancer du sein. *Medecine/Sciences*. 2005;21:175-80.
6. Inserm. *Cancer et Environnement*. Inserm ed; 2008.
7. Maître C. Relation entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein. *Annales d'Endocrinologie*. 2013;74:148-53.
8. Majed B, Ribassin-Majed L, Asselain B. Le surpoids un facteur de risque de cancers du sein controlatéraux à long terme. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2010;58:S87.
9. Cancer LCI. <http://www.ligue-cancer.net/#>. 2013.
10. HAS. Guide Affection de Longue Durée : cancer du sein. 2012.
11. pluridisciplinaire Gdt. Réseaux de cancérologie de Lorraine, de Bourgogne et d'Alsace. 2012.
12. Group EBCTC. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials *The Lancet*. 1998.
13. RCP. Recommandations pour la Pratique Clinique Saint Paul de Vence 2007 cancers du sein RCP SOR 2007. 2007.
14. Group EBCTC. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 1998;351(9114):1451-67.
15. RCP. Standards, Options et Recommandations Cancers du sein infiltrants non métastatiques. 2001.
16. Reid DM. Bone Health Guidelines - FINAL. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:1-18.
17. Cathébras P, Rousset H. *Asthénie : Diagnostic difficiles en médecine interne*. : Maloine; 1999.
18. Schwartz AL. Understanding and treating cancer-related fatigue. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(11 Suppl Nurse Ed):30-4; discussion 4-5.
19. NCCN. <http://www.nccn.org/index.asp>.

20. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Ebrahimi M, Khaleghi F, Jarvandi S. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer*. 2008;8:330.
21. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients : A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of Experimental & Clinical Cancer*. 2008.
22. Kluthcovsky A, Urbanetz B. Quality of life in breast cancer survivors compared to healthy women. *Rev Bras Gynecol Obstet*. 2012;34:453-8.
23. Ho SS, So WK, Leung DY, Lai ET, Chan CW. Anxiety, depression and quality of life in Chinese women with breast cancer during and after treatment: A comparative evaluation. *Eur J Oncol Nurs*. 2013.
24. Mols F, Vingerhoets J, Cobergh J, Poll-Franse L. Quality of life among long-term breast cancer survivors : systematic review. *European Journal of Cancer*. 2005;41:2613-9.
25. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:4-10.
26. Rodary C, Lepiège A, Hill C, . Evaluation de la qualité de vie dans la recherche clinique en cancérologie. 1998.
27. Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1013-23.
28. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
30. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):570-9.
31. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
32. Collaboration TC. Exercise for the management. 2012.

33. Sitzia J, Huggins L. Side effects of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) chemotherapy for breast cancer. *Cancer Pract.* 1998;6(1):13-21.
34. Manir KS, Bhadra K, Kumar G, Manna A, Patra NB, Sarkar SK. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment course and prevalence. *Indian J Palliat Care.* 2012;18(2):109-16.
35. de Jong N, Kester AD, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Results of a study on fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: the first four days after treatment are the worst. *Pflege Z.* 2007;60(11):620-5.
36. Berger AM. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25(1):51-62.
37. Jacobsen P. Fatigue in Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Characteristics, Course, and Correlates. *Journal of Pain and Symptom Management.* 1999;18:233-42.
38. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(5):1689-96.
39. Bower JE. Fatigue in Breast Cancer Survivors Occurrence, Correlates, and Impact on Quality of Life. *Journal of clinical oncology.* 2000;18:754-3.
40. Greenberg DB, Sawicka J, Eisenthal S, Ross D. Fatigue syndrome due to localized radiation. *J Pain Symptom Manage.* 1992;7(1):38-45.
41. Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs.* 1998;21(2):127-35.
42. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P, Thamm R, Kaffenberger W, Ansorg K, et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(3):691-8.
43. Lindley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1380-7.
44. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer.* 2006;106(4):751-8.
45. A.Gledhill J. VALIDATION FRANÇAISE DE L'ÉCHELLE DE FATIGUE RÉVISÉE DE PIPER. *Recherche en soin infirmier.* 2002.

46. Smets EM GB, Bonke B. THE MULTIDIMENSIONAL FATIGUE INVENTORY (MFI) PSYCHOMETRIC QUALITIES OF AN INSTRUMENT TO ASSESS FATIGUE. *Journal of Psychosomatic Research*. 1994;39:315-25.
47. Garrigues P. Evolution de la pratique sportive des Français de 1967 à 1984. *Les Collections de l'Insee, série M*. 1988;134.
48. Ministère des sports, Insep. *Les pratiques sportives en France*. Editions Insep. 2002.
49. Escalon H, Vuillemin A, ERPELDING M-L, OPPERT J. *Activité physique, sédentarité et surpoids. Baromètre santé, INPES*. 2005.
50. Blair SN. 1993 C.H. McCloy Research Lecture: physical activity, physical fitness, and health. *Res Q Exerc Sport*. 1993;64(4):365-76.
51. OMS. Conférence ministérielle européenne de l'OMS sur la lutte contre l'obésité. *Organisation Mondiale de la Santé*. 2007.
52. Inserm. *Activité physique Contexte et effet sur la santé*. Inserm ed; 2008.
53. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-59.
54. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:115.
55. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
56. Mead N, Bower P, Roland M. The General Practice Assessment Questionnaire (GPAQ) - development and psychometric characteristics. *BMC Fam Pract*. 2008;9:13.
57. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Jr., Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):71-80.
58. Aguilaniu B, Richard R, Costes F, Bart F, Martinat Y, Stach B, et al. Méthodologie et Pratique de l'Exploration Fonctionnelle à l'eXercice (EFX). *Rev Mal Respir*. 2007;24:111-60.

59. Richard R, Verdier J-C, Speich J-P, Beyhurst S, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S. Réalisation et interprétation d'une épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux chez le sujet sain. *Propos Cardiologie*. 2004.
60. J-M. V, Bigard AX, Carré F, Eclache J-P, Mercier J. Détermination des seuils lactiques et ventilatoires. *Positions de la Société française de médecine du sport. science et Sport*. 2000;15:133-40.
61. American Thoracic S. ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:11-117.
62. Troosters T GN. L'évaluation de la fonction respiratoire, musculaire et périphérique. *Rev Mal Respir*. 2005;22:24-32.
63. Hayot M, Labeix P, Costes F. L'évaluation de la fonction musculaire avant la fatigue : y-a-t-il un consensus ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2010;2(6):567-70.
64. Brzycki M. Strength testing-Predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *JOPERD*. 1993;68:88-90.
65. Wyndham CH, Strydom NB, Maritz JS, Morrison JF, Peter J, Potgieter ZU. Maximum oxygen intake and maximum heart rate during strenuous work. *J Appl Physiol*. 1959;14:927-36.
66. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35(3):307-15.
67. Wilmore JHC, D.L., Kenney WL. *Physiologie du sport et de l'exercice*; 2009.
68. Costa LJM. Weight changes during chemotherapy for breast cancer. *Sao Paulo Med*. 2002;120:113-7.
69. Tredan O, Bajard A, Meunier A, Roux P, Fiorletta I, Gargi T, et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study. *Clin Nutr*. 2010;29(2):187-91.
70. Wahnefried W. Changes in Weight, Body Composition, and Factors Influencing Energy Balance Among Premenopausal Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2001;19:2381-9.
71. Djuric Z, Ellsworth JS, Weldon AL, Ren J, Richardson CR, Resnicow K, et al. A Diet and Exercise Intervention during Chemotherapy for Breast Cancer. *Open Obes J*. 2011;3:87-97.

72. Villarini A, Pasanisi P, Raimondi M, Gargano G, Bruno E, Morelli D, et al. Preventing weight gain during adjuvant chemotherapy for breast cancer: a dietary intervention study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(2):581-9.
73. Freedman RJ. Weight and Body Composition Changes during and after Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(5):2248-53.
74. MacVicar MG, Winningham ML, Nickel JL. Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs Res.* 1989;38(6):348-51.
75. Segal RJ. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer. *Journal of clinical oncology.* 2001;19:657-65.
76. Andersen AH, Vinther A, Poulsen LL, Mellempgaard A. Do patients with lung cancer benefit from physical exercise? *Acta Oncol.* 2011;50(2):307-13.
77. Friedenreich CM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European Journal of Cancer.* 2010;46:2593-604.
78. Lee IM. Physical activity and cancer prevention--data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(11):1823-7.
79. Mao Y. Physical Activity and the Risk of Lung Cancer in Canada. *American Journal of Epidemiology.* 2003;158(6):564-75.
80. Kubik A, Zatloukal P, Tomasek L, Pauk N, Petruzelka L, Plesko I. Lung cancer risk among nonsmoking women in relation to diet and physical activity. *Neoplasma.* 2004;51(2):136-43.
81. Tardon A, JLW. Leisure-time physical activity and lung cancer a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2005;16:389-97.
82. Sui X, Lee DC, Matthews CE, Adams SA, Hebert JR, Church TS, et al. Influence of cardiorespiratory fitness on lung cancer mortality. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(5):872-8.
83. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10.
84. Steindorf K, Friedenreich C, Linseisen J, Rohrmann S, Rundle A, Veglia F, et al. Physical activity and lung cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort. *Int J Cancer.* 2006;119(10):2389-97.

85. Thune ILE. The influence of physical activity on lung-cancer risk a prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer*. 1997;70:57-62.
86. Sinner P, Folsom AR, Harnack L, Eberly LE, Schmitz KH. The association of physical activity with lung cancer incidence in a cohort of older women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2359-63.
87. Jones LW, Watson D, Herndon JE, 2nd, Eves ND, Haithcock BE, Loewen G, et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(20):4825-32.
88. You-sheng M. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of high risk patients with lung cancer. *Chinese Medical Journal*. 2010;123:3089-94.
89. van Tilburg PMB, Stam H, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1206-15.
90. Brunelli A. Preoperative Evaluation of Lung Cancer: Predicting the Impact of Surgery on Physiology and Quality of Life. *Curr Opin Pulm Med*. 2008:275-81.
91. Benzo R, Wigle D, Novotny P, Wetzstein M, Nichols F, Shen RK, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation before lung cancer resection: results from two randomized studies. *Lung Cancer*. 2011;74(3):441-5.
92. Bobbio A, Chetta A, Ampollini L, Primomo GL, Internullo E, Carbognani P, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(1):95-8.
93. Jones LW, Eves ND, Peterson BL, Garst J, Crawford J, West MJ, et al. Safety and feasibility of aerobic training on cardiopulmonary function and quality of life in postsurgical nonsmall cell lung cancer patients: a pilot study. *Cancer*. 2008;113(12):3430-9.
94. Quist M, Rorth M, Langer S, Jones LW, Laursen JH, Pappot H, et al. Safety and feasibility of a combined exercise intervention for inoperable lung cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study. *Lung Cancer*. 2012;75(2):203-8.
95. Temel JS, Greer JA, Goldberg S, Vogel PD, Sullivan M, Pirl WF, et al. A structured exercise program for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):595-601.

96. Spruit MA, Janssen PP, Willemsen SC, Hochstenbag MM, Wouters EF. Exercise capacity before and after an 8-week multidisciplinary inpatient rehabilitation program in lung cancer patients: a pilot study. *Lung Cancer*. 2006;52(2):257-60.
97. Peddle-McIntyre CJ, Bell G, Fenton D, McCargar L, Courneya KS. Feasibility and preliminary efficacy of progressive resistance exercise training in lung cancer survivors. *Lung Cancer*. 2012;75(1):126-32.
98. Arbane G, Tropman D, Jackson D, Garrod R. Evaluation of an early exercise intervention after thoracotomy for non-small cell lung cancer (NSCLC), effects on quality of life, muscle strength and exercise tolerance: randomised controlled trial. *Lung Cancer*. 2011;71(2):229-34.
99. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Pischon T, Mazuir M, et al. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(12):2398-407.
100. Wolin KY. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. *Int J Cancer*. 2007;121:2776-81.
101. ME M. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. *Journal of the national cancer institute*. 1997;89(13):948-55.
102. Cheville AL, Kollasch J, Vandenberg J, Shen T, Grothey A, Gamble G, et al. A Home-Based Exercise Program to Improve Function, Fatigue, and Sleep Quality in Patients With Stage IV Lung and Colorectal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2012.
103. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, Jacobs EJ, Gapstur SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):876-85.
104. Wolin KY, Stoll C. Physical activity and urologic cancers. *Urol Oncol*. 2012;30(5):729-34.
105. Kruk. J A-EH. Physical Activity in the Prevention of Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2006;7:11-21.
106. Friedenreich CM. Case-Control Study of Lifetime Total Physical Activity and Prostate Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159(8):740-9.

107. Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2011;60(5):1029-44.
108. Byun W, Sui X, Hebert JR, Church TS, Lee IM, Matthews CE, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of prostate cancer: findings from the Aerobics Center Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(1):59-65.
109. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. 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(2):340-7.
110. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Cardiovascular and metabolic complications during androgen deprivation: exercise as a potential countermeasure. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(3):233-40.
111. Bolam KA, Galvao DA, Spry N, Newton RU, Taaffe DR. AST-induced bone loss in men with prostate cancer: exercise as a potential countermeasure. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(4):329-38.
112. Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43(1):96-110.
113. Galvao DA, Nosaka K, Taaffe DR, Spry N, Kristjanson LJ, McGuigan MR, et al. Resistance training and reduction of treatment side effects in prostate cancer patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(12):2045-52.
114. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Malone SC, Parliament MB, Scott CG, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1653-9.
115. Segal RJ, Reid RD, Courneya KS, Sigal RJ, Kenny GP, Prud'Homme DG, et al. Randomized controlled trial of resistance or aerobic exercise in men receiving radiation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):344-51.
116. Hunter KU, Jolly S. Clinical review of physical activity and functional considerations in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013.
117. Carvalho AP, Vital FM, Soares BG. Exercise interventions for shoulder dysfunction in patients treated for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD008693.

118. McNeely ML, Parliament M, Courneya KS, Seikaly H, Jha N, Scrimger R, et al. A pilot study of a randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance exercise training on shoulder dysfunction caused by spinal accessory neurapraxia/neurectomy in head and neck cancer survivors. *Head Neck*. 2004;26(6):518-30.
119. McNeely ML, Parliament MB, Seikaly H, Jha N, Magee DJ, Haykowsky MJ, et al. Effect of exercise on upper extremity pain and dysfunction in head and neck cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2008;113(1):214-22.
120. Samuel SR, Maiya GA, Babu AS, Vidyasagar MS. Effect of exercise training on functional capacity & quality of life in head & neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Indian J Med Res*. 2013;137(3):515-20.
121. Eades M, Murphy J, Carney S, Amdouni S, Lemoignan J, Jelowicki M, et al. Effect of an interdisciplinary rehabilitation program on quality of life in patients with head and neck cancer: review of clinical experience. *Head Neck*. 2013;35(3):343-9.
122. Cust AE, Armstrong BK, Friedenreich CM, Slimani N, Bauman A. Physical activity and endometrial cancer risk: a review of the current evidence, biologic mechanisms and the quality of physical activity assessment methods. *Cancer Causes Control*. 2007;18(3):243-58.
123. Bertone ER, Newcomb PA, Willett WC, Stampfer MJ, Egan KM. Recreational physical activity and ovarian cancer in a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2002;99(3):431-6.
124. Zhang M, Lee AH, Binns CW. Physical activity and epithelial ovarian cancer risk: a case-control study in China. *Int J Cancer*. 2003;105(6):838-43.
125. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(11):1011-9.
126. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y. Physical activity and the risk of ovarian cancer: a case-control study in Canada. *Int J Cancer*. 2005;117(2):300-7.
127. Hanna. LM LM, Lacey.JV. Physical activity and risk of ovarian cancer a prospective cohort study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:765-70.
128. Berrington de Gonzalez A, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Roddam A, Stolzenberg-Solomon R, Halkjaer J, et al. Anthropometry, physical activity, and the

- risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):879-85.
129. Campbell PT, Sloan M, Kreiger N. Physical activity and stomach cancer risk: the influence of intensity and timing during the lifetime. *Eur J Cancer.* 2007;43(3):593-600.
 130. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *American Society For Nutritional Sciences.* 2002:3456-64.
 131. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(1):57-64.
 132. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology.* 2007;18(1):137-57.
 133. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005;293(20):2479-86.
 134. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland FD, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer.* 2003;97(7):1746-57.
 135. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2530-7.
 136. Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, Battaglini CL, Scott JM, Hornsby WE, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncologist.* 2011;16(1):112-20.
 137. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2006;175(1):34-41.
 138. Crowley S. The Effect of a Structured Exercise Program on Fatigue, Strength, Endurance, Physical Self-Efficacy, and Functional Wellness in Women With Early Stage Breast Cancer. *Ann Arbor.* 2003:127.

139. Drouin JS. Aerobic exercise training effects on physical function, fatigue and mood, immune status, and oxidative stress in subjects undergoing radiation treatment for breast cancer. Wayne State University. 2002:1-142.
140. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1660-8.
141. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4396-404.
142. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Moderators of the effects of exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled trial. *Cancer.* 2008;112(8):1845-53.
143. Cheema B, Gaul C. Full-body exercise training improves fitness and quality of life in survivors of breast cancer. *Journal of Strength and Conditioning Research.* 2006;20:14-21.
144. Thorsen L, Skovlund E, Stromme SB, Hornslien K, Dahl AA, Fossa SD. Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2378-88.
145. Thorsen L. Effectiveness after 1 year of a short-term physical activity intervention on cardiorespiratory fitness in cancer patients. *Journal of clinical oncology.* 2010.
146. Rahnama N. The effects of exercise training on maximum aerobic capacity, resting heart rate, blood pressure and anthropometric variables of postmenopausal women with breast cancer. *J Res Med Sci.* 2010;15:78-83.
147. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *Bmj.* 2009;339(oct13 1):b3410-b.
148. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2010;4(2):87-100.
149. Haines TP, Sinnamon P, Wetzig NG, Lehman M, Walpole E, Pratt T, et al. Multimodal exercise improves quality of life of women being treated for breast

- cancer, but at what cost? Randomized trial with economic evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):163-75.
150. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, Ropka ME, Pickett M, Poniatowski B, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology.* 2005;14(6):464-77.
 151. Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9(1):56-63.
 152. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *Bmj.* 2007;334(7592):517.
 153. Mutrie N, Campbell A, Barry S, Hefferon K, McConnachie A, Ritchie D, et al. Five-year follow-up of participants in a randomised controlled trial showing benefits from exercise for breast cancer survivors during adjuvant treatment. Are there lasting effects? *J Cancer Surviv.* 2012;6(4):420-30.
 154. Schwartz AL, Winters-Stone K, Gallucci B. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 2007;34(3):627-33.
 155. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj.* 2012;344(jan30 5):e70-e.
 156. De Backer IC, Schep G, Backx FJ, Vreugdenhil G, Kuipers H. Resistance training in cancer survivors: a systematic review. *Int J Sports Med.* 2009;30(10):703-12.
 157. Ohira T, Schmitz KH, Ahmed RL, Yee D. Effects of weight training on quality of life in recent breast cancer survivors: the Weight Training for Breast Cancer Survivors (WTBS) study. *Cancer.* 2006;106(9):2076-83.
 158. Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3577-87.
 159. Pinto BM, Rabin C, Papandonatos GD, Frierson GM, Trunzo JJ, Marcus BH. Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2008;16(11):1279-89.

160. S.Eyigor. Effects of pilates exercises on functional capacity, flexibility, fatigue, depression and quality of life in female breast cancer patients a randomized controlled study. *Eur J phys Rehabil Med.* 2010;46:481-7.
161. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7):1409-26.
162. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. 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(3):208-21.
163. Carayol M, Bernard P, Boiche J, Riou F, Mercier B, Cousson-Gelie F, et al. Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed? *Ann Oncol.* 2012.
164. Mock V, Burke MB, Sheehan P, Creaton EM, Winningham ML, McKenney-Tedder S, et al. A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 1994;21(5):899-907; discussion 8.
165. Mock V, Dow KH, Meares CJ, Grimm PM, Dienemann JA, Haisfield-Wolfe ME, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1997;24(6):991-1000.
166. Mock V, Pickett M, Ropka ME, Muscari Lin E, Stewart KJ, Rhodes VA, et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract.* 2001;9(3):119-27.
167. Maryam A, Fazlollah A, Eesa M, Ebrahim H, Abbas VF. The effect of designed exercise programme on quality of life in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Scand J Caring Sci.* 2010;24(2):251-8.
168. K.M M. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy a pilot randomized clinical trial. *J Support Oncol.* 2009;7:158-67.
169. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer.* 2007;110(4):918-25.
170. Headley JA, Ownby KK, John LD. The effect of seated exercise on fatigue and quality of life in women with advanced breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31(5):977-83.
171. Schwartz A. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Journal of the american College of Sports Medecine@.* 2000:718-23.

172. Cho MH, Dodd MJ, Cooper BA, Miaskowski C. Comparisons of exercise dose and symptom severity between exercisers and nonexercisers in women during and after cancer treatment. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(5):842-54.
173. Ray M. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy. *American association for laboratory animal science* 2008;58:234-45.
174. Bicego D, Brown K, Ruddick M, Storey D, Wong C, Harris SR. Effects of exercise on quality of life in women living with breast cancer: a systematic review. *Breast J*. 2009;15(1):45-51.
175. Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, van Beurden M, Aaronson NK. 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*. 2010;20(2):115-26.
176. Mandelblatt JS, Luta G, Kwan ML, Makgoeng SB, Ergas IJ, Roh JM, et al. Associations of physical activity with quality of life and functional ability in breast cancer patients during active adjuvant treatment: the Pathways Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(2):521-9.
177. Courneya KS, Segal RJ, Gelmon K, Reid RD, Mackey JR, Friedenreich CM, et al. Six-month follow-up of patient-rated outcomes in a randomized controlled trial of exercise training during breast cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(12):2572-8.
178. Milne HM, Wallman KE, Gordon S, Courneya KS. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108(2):279-88.
179. Cadmus LA, Salovey P, Yu H, Chung G, Kasl S, Irwin ML. Exercise and quality of life during and after treatment for breast cancer: results of two randomized controlled trials. *Psychooncology*. 2009;18(4):343-52.
180. Kwiatkowski F, Mouret-Reynier MA, Duclos M, Leger-Enreille A, Bridon F, Hahn T, et al. Long term improved quality of life by a 2-week group physical and educational intervention shortly after breast cancer chemotherapy completion. Results of the 'Programme of Accompanying women after breast Cancer treatment completion in Thermal resorts' (PACThe) randomised clinical trial of 251 patients. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1530-8.

181. Vardy J. Cognitive Function in Survivors of Cancer. *American Society of Clinical Oncology*. 2009;9:1-10.
182. Fardell JE, Vardy J, Johnston IN, Winocur G. Chemotherapy and cognitive impairment: treatment options. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(3):366-76.
183. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1080-6.
184. Galantino ML, Greene L, Daniels L, Dooley B, Muscatello L, O'Donnell L. Longitudinal impact of yoga on chemotherapy-related cognitive impairment and quality of life in women with early stage breast cancer: a case series. *Explore (NY)*. 2012;8(2):127-35.
185. Fardell JE, Vardy J, Shah JD, Johnston IN. Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;220(1):183-93.
186. Schmitz KH. 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.
187. Irwin ML, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Mierzejewski E, Mayne ST, Yu H, et al. Exercise improves body fat, lean mass, and bone mass in breast cancer survivors. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(8):1534-41.
188. Kim CJ, Kang DH, Park JW. A meta-analysis of aerobic exercise interventions for women with breast cancer. *West J Nurs Res*. 2009;31(4):437-61.
189. Nikander R. Effect of exercise on bone structural traits, physical performance and body composition in breast cancer patients - A 12-month RCT. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2012;12:127-35.
190. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Reid RD, Friedenreich C, Ladha AB, et al. Moderators of the effects of exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy a randomized controlled trial. *American Cancer Society*. 2008;112:1845-53.
191. Saarto T, Sievanen H, Kellokumpu-Lehtinen P, Nikander R, Vehmanen L, Huovinen R, et al. Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1601-12.

192. Winters-Stone KM, Schwartz A, Nail LM. A review of exercise interventions to improve bone health in adult cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2010;4(3):187-201.
193. Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, Bennett JA, Leo MC, Naik A, et al. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(2):447-56.
194. Cella D. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Annals of Oncology.* 2004;15(6):979-86.
195. Cella D. Development of a Fatigue and Functional Impact Scale (FFIS) in Anemic Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Cancer.* 2008;113:1480-8.
196. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40(15):2293-306.
197. Peters-Engl C, Cassik P, Schmidt I, Denison U, Medl M, Pokieser W, et al. Impact of haemoglobin levels during adjuvant chemotherapy on the survival of patients with primary breast cancer. *Acta Oncol.* 2005;44(2):129-33.
198. Boehm D. Prognostic impact of haemoglobin levels in breast cancer. *Anticancer Research.* 2007;27:1223-6.
199. Knight K. Prevalence and outcomes of anemia in cancer a systematic review of the literature. *The American Journal of Medecine.* 2004;116:11-26.
200. M K. Cardiovascular responses to dynamic exercise with acute anemia in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997;273:1787-93.
201. Christensen T, Christensen G. The effects of blood loss on the performance of physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1978;39(1):17-25.
202. Hill DW, Vingren JL, Burdette SD. Effect of plasma donation and blood donation on aerobic and anaerobic responses in exhaustive, severe-intensity exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38(5):551-7.
203. Dolan LB, Gelmon K, Courneya KS, Mackey JR, Segal RJ, Lane K, et al. Hemoglobin and aerobic fitness changes with supervised exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(11):2826-32.

204. Drouin JS, Young TJ, Beeler J, Byrne K, Birk TJ, Hryniuk WM, et al. Random control clinical trial on the effects of aerobic exercise training on erythrocyte levels during radiation treatment for breast cancer. *Cancer*. 2006;107(10):2490-5.
205. Vincent.F TN. Cancer, intolérance à activité physique et réhabilitation. *Le nouveau cancérologue*. 2009;2:1-5.
206. Chlebowski RT, Pettinger M, Stefanick ML, Howard BV, Mossavar-Rahmani Y, McTiernan A. Insulin, physical activity, and caloric intake in postmenopausal women: breast cancer implications. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):4507-13.
207. McTiernan A, Ulrich C, Slate S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control*. 1998;9(5):487-509.
208. Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer*. 2007;97(7):978-85.
209. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3(1)SV40Tag mice. *Cytokine*. 2011;55(2):274-9.
210. Jones LW. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. 2009.
211. Ferrandez J-C. Lymphœdème du membre supérieur et raideur de l'épaule. *Europa Donna Forum France*. 2002;5.
212. Ahmed R. La musculation ne favorise pas le lymphœdème chez les femmes guéries d'un cancer du sein. *Kinesither Rev*. 2008;73:4-10.
213. McNeely ML, Campbell KL, Courneya KS, Mackey JR. Effect of acute exercise on upper-limb volume in breast cancer survivors: a pilot study. *Physiother Can*. 2009;61(4):244-51.
214. Wong P, Muanza T, Hijal T, Masse L, Pillay S, Chasen M, et al. Effect of exercise in reducing breast and chest-wall pain in patients with breast cancer: a pilot study. *Curr Oncol*. 2012;19(3):e129-35.
215. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2198-204.
216. Mason C, Alfano CM, Smith AW, Wang CY, Neuhouser ML, Duggan C, et al. Long-Term Physical Activity Trends in Breast Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(6):1153-61.

217. Daley AJ, Crank H, Mutrie N, Saxton JM, Coleman R. Determinants of adherence to exercise in women treated for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2007;11(5):392-9.
218. Jones LW, Courneya KS. Exercise counseling and programming preferences of cancer survivors. *Cancer Pract.* 2002;10(4):208-15.
219. Courneya KS, Mackey JR, McKenzie DC. Exercise for breast cancer survivors: research evidence and clinical guidelines. *Phys Sportsmed.* 2002;30(8):33-42.
220. F.Vincent J-LL, S.Leobon, M-T.Antonini, S. Lavau Denes, N. Tubiana-Mathieu. Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy a pilot study. 2013.
221. American Thoracic S, American College of Chest P. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
222. Enright P, Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1384-7.
223. Straus C, Similowski T. Standardisation des Explorations Fonctionnelles Respiratoires du groupe de travail ATS/ER. *Rev Med Respi.* 2007;24:27-108.
224. O'Brien RG, K.E. Muller,. *Applied Analysis of Variance in Behavioral Science*; 1983.
225. Weller IM, Thomas SG, Gledhill N, Paterson D, Quinney A. A study to validate the modified Canadian Aerobic Fitness Test. *Can J Appl Physiol.* 1995;20(2):211-21.
226. Cornette.T VF, Antonini.MT, Lemaire F, Leobon.S, Tubiana.N Cardiopulmonary function in breast cancer patients before adjuvant chemotherapy. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2013;27:56.
227. Herrero F, San Juan AF, Fleck SJ, Balmer J, Perez M, Canete S, et al. Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *Int J Sports Med.* 2006;27(7):573-80.
228. Monsuez JJ. Toxicité des traitements cancéreux sur le système cardiovasculaire. *La Lettre du Cardiologue.* 2009;421:16-7.
229. Landers J. Maximums based on reps. . *Natl Strength Cond Assoc* 1985;6:60-1.
230. Vanbiervliet W, Pélissier J, Lédermann B, Kotzki N, Benaïm C, Hérisson C. Le renforcement musculaire par bandes élastiques : évaluation de ses effets dans le réentraînement à l'effort du coronarien. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique.* 2003;46(8):545-52.
231. Demark-Wahnefried W, Case LD, Blackwell K, Marcom PK, Kraus W, Aziz N, et al. Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change

- in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(1):70-9.
232. Vadiraja HS, Raghavendra RM, Nagarathna R, Nagendra HR, Rekha M, Vanitha N, et al. Effects of a yoga program on cortisol rhythm and mood states in early breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: a randomized controlled trial. *Integr Cancer Ther*. 2009;8(1):37-46.
233. Theuws J. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *Journal of clinical oncology*. 1999;17:3091-100.
234. Jaen J, Vazquez G, Alonso E, Leon A, Guerrero R, Almansa JF. Changes in pulmonary function after incidental lung irradiation for breast cancer: A prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1381-8.
235. Erven K, Weltens C, Nackaerts K, Fieuws S, Decramer M, Lievens Y. Changes in pulmonary function up to 10 years after locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):701-7.
236. Daussin FN, Ponsot E, Dufour SP, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Geny B, et al. Improvement of VO₂max by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training. *Eur J Appl Physiol*. 2007;101(3):377-83.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire de qualité de vie : l'EORTC QLQ-C30



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

Date de naissance (jour/mois/année):

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année):

31										

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gênée pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gênée dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipée?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous sentie irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous sentie déprimée?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvaise

Excellente

ANNEXE 2 : Questionnaire d'activité physique : l'IPAQ

Questionnaire International de l'activité physique (IPAQ)

Nous nous intéressons aux différents types d'activités physiques que vous faites dans votre vie quotidienne. Les questions suivantes portent sur le temps que vous avez passé à être actif physiquement au cours des **7 derniers jours**. Répondez à chacune de ces questions même si vous ne vous considérez pas comme une personne active. Les questions concernent les activités physiques que vous faites au travail, dans votre maison ou votre jardin, pour vos déplacements, et pendant votre temps libre.

Pensez à toutes les activités **intenses** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques intenses font référence aux activités qui vous demandent un effort physique important et vous font respirer beaucoup plus difficilement que normalement. Pensez *seulement* aux activités que vous avez effectuées pendant au moins 10 minutes d'affilée.

1. Au cours des 7 derniers jours, combien y a-t-il eu de jours pendant lesquels vous avez fait des activités physiques intenses comme porter des charges lourdes, bêcher, faire du VTT ou jouer au football ?

_____ **jours par semaine**

Pas d'activités physiques intenses → *Passez à la question 3*

2. En général, combien de temps avez-vous passé à faire des activités **intenses** au cours de l'un de ces jours ?

_____ **heures par jour**

_____ **minutes par jour**

Ne sait pas

Pensez à toutes les activités **modérées** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques modérées font référence aux activités qui vous demandent un effort physique modéré et vous font respirer un peu plus difficilement que normalement. Pensez *seulement* aux activités que vous avez effectuées pendant au moins 10 minutes d'affilée.

3. Au cours des 7 derniers jours, combien y a-t-il eu de jours pendant lesquels vous avez fait des activités physiques modérées comme porter des charges légères, passer l'aspirateur, faire du vélo tranquillement, ou jouer au volley-ball ? Ne pas inclure la marche.

_____ **jours par semaine**

Pas d'activités physiques modérées → *Passez à la question 5*

4. En général, combien de temps avez-vous passé à faire des activités **modérées** au cours de l'un de ces jours ?

_____ **heures par jour**

_____ **minutes par jour**

Ne sait pas

Pensez au temps que vous avez passé à **marcher** au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend la marche au travail et à la maison, la marche pour vous rendre d'un lieu à un autre, et tout autre type de marche que vous auriez pu faire pendant votre temps libre pour la détente, le sport ou les loisirs.

5. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours pendant lesquels vous avez **marché** pendant au moins 10 minutes d'affilée.

_____ **jours par semaine**

Pas de marche → *Passez à la question 7*

6. En général, combien de temps avez-vous **marché** au cours de l'un de ces jours ?

_____ **heures par jour**

_____ **minutes par jour**

Ne sait pas

La dernière question porte sur le temps que vous avez passé **assis** pendant un jour de semaine, au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend le temps passé assis au travail, à la maison, lorsque vous étudiez et pendant votre temps libre. Il peut s'agir par exemple du temps passé assis à un bureau, chez des amis, à lire, à être assis ou allongé pour regarder la télévision.

7. Au cours des **7 derniers jours**, combien de temps avez-vous passé **assis** pendant **un jour de semaine**?

_____ **heures par jour**

_____ **minutes par jour**

Ne sait pas

ANNEXE 3 : Questionnaire d'anxiété et dépression : HADS

ECHELLE HADS (HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE)

Entourer votre réponse

A. Je me sens tendu ou énervé :

3. La plupart du temps
2. Souvent
1. De temps en temps
0. Jamais

D. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :

0. Oui, tout autant
1. Pas autant
2. Un peu seulement
3. Presque plus

A. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :

3. Oui, très nettement
2. Oui, mais ce n'est pas trop grave
1. Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
0. Pas du tout

D. Je ris facilement et vois le bon côté des choses :

0. Autant que par le passé
1. Plus autant qu'avant
2. Vraiment moins qu'avant
3. Plus du tout

A. Je me fais du souci :

3. Très souvent
2. Assez souvent
1. Occasionnellement
0. Très occasionnellement

D. Je suis de bonne humeur :

3. Jamais
2. Rarement
1. Assez souvent
0. La plupart du temps

A. Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sens décontracté :

0. Oui, quoi qu'il arrive
1. Oui, en général
2. Rarement
3. Jamais

D. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :

3. Presque toujours
2. Très souvent
1. Parfois
0. Jamais

A. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :

0. Jamais
1. Parfois
2. Assez souvent
3. Très souvent

D. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

3. Plus du tout
2. Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1. Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
0. J'y prête autant attention que par le passé

A. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :

3. Oui, c'est tout à fait le cas
2. Un peu
1. Pas tellement
0. Pas du tout

D. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :

0. Autant qu'avant
1. Un peu moins qu'avant
2. Bien moins qu'avant
3. Presque jamais

A. J'éprouve des sensations soudaines de panique :

3. Vraiment très souvent
2. Assez souvent
1. Pas très souvent
0. Jamais

D. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision :

0. Souvent
1. Parfois
2. Rarement
3. Très rarement

Total anxiété : Total dépression :

Sont considérées comme valeurs seuils pour chaque sous-échelle :

- 10 dans un objectif de spécificité
- 8 dans un objectif de sensibilité

Un score global de 19 ou plus traduit un épisode dépressif majeur.

Un score global de 13 correspond à des troubles de l'adaptation et aux dépressions majeures

ANNEXE 4 : Questionnaire de fatigue : le MFI 20

Questionnaire MFI 20

Instructions

Au moyen des affirmations suivantes, nous aimerions savoir comment vous vous sentiez récemment. Prenez par exemple l'affirmation :

"Je me sens détendu(e)"

Si vous pensez que vous étiez bien détendu ces derniers jours, que cela est tout à fait exact placez une croix (X) dans la case la plus à gauche.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

Plus vous êtes en désaccord avec cette affirmation, plus vous pourrez placer la croix (X) dans la direction de la phrase " non, ce n'est pas exact".

Ne sautez, s'il vous plaît, aucune affirmation et placez une croix (X) après chacune d'elle.

1. Je me sens en forme

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

2. Physiquement je ne me sens capable que de faire peu de choses.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

3. Je me sens très actif(ve).

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

4. J'ai envie de faire un tas de choses agréables.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

5. Je me sens fatigué(e).

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

6. Je pense que je fais beaucoup de choses dans une journée.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

7. Quand je fais quelque chose je peux me concentrer dessus.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

8. Physiquement je peux faire beaucoup de choses.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

9. Je redoute d'avoir des choses à faire.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

10. Je pense que je fais très peu de choses dans une journée.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

11. J'arrive bien à me concentrer.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

12. Je suis reposé(e).

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

13. Me concentrer sur quelque chose me demande beaucoup d'efforts.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

14. Physiquement je me sens en mauvais état.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

15. J'ai un tas de projets.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

16. Je me fatigue facilement.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

17. Je ne mène pas grand chose à bien.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

18. Je n'ai rien envie de faire.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

19. Mes pensées s'égarerent facilement.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

20. Physiquement je me sens en parfait état.

Oui, ceci est exact

Non, ceci n'est pas exact

ANNEXE 5 : Tableau d'équivalent des activités physiques en METs

General Physical Activities Defined by Level of Intensity

<p>The following is in accordance with CDC and ACSM guidelines. Moderate activity⁺ 3.0 to 6.0 METs* (3.5 to 7 kcal/min)</p>	<p>Vigorous activity⁺ Greater than 6.0 METs* (more than 7 kcal/min)</p>
<p>Walking at a moderate or brisk pace of 3 to 4.5 mph on a level surface inside or outside, such as</p> <ul style="list-style-type: none"> • Walking to class, work, or the store; • Walking for pleasure; • Walking the dog; or • Walking as a break from work. <p>Walking downstairs or down a hill Racewalking—less than 5 mph Using crutches Hiking Roller skating or in-line skating at a leisurely pace</p>	<p>Racewalking and aerobic walking—5 mph or faster Jogging or running Wheeling your wheelchair Walking and climbing briskly up a hill Backpacking Mountain climbing, rock climbing, rappelling Roller skating or in-line skating at a brisk pace</p>
<p>Bicycling 5 to 9 mph, level terrain, or with few hills Stationary bicycling—using moderate effort</p>	<p>Bicycling more than 10 mph or bicycling on steep uphill terrain Stationary bicycling—using vigorous effort</p>
<p>Aerobic dancing—high impact Water aerobics</p>	<p>Aerobic dancing—high impact Step aerobics Water jogging Teaching an aerobic dance class</p>
<p>Calisthenics—light Yoga Gymnastics General home exercises, light or moderate effort, getting up and down from the floor Jumping on a trampoline Using a stair climber machine at a light-to-moderate pace Using a rowing machine—with moderate effort</p>	<p>Calisthenics—push-ups, pull-ups, vigorous effort Karate, judo, tae kwon do, jujitsu Jumping rope Performing jumping jacks Using a stair climber machine at a fast pace Using a rowing machine—with vigorous effort Using an arm cycling machine—with vigorous effort</p>
<p>Weight training and bodybuilding using free weights, Nautilus- or Universal-type weights</p>	<p>Circuit weight training</p>
<p>Boxing—punching bag</p>	<p>Boxing—in the ring, sparring Wrestling—competitive</p>
<p>Ballroom dancing Line dancing</p>	<p>Professional ballroom dancing—energetically Square dancing—energetically</p>

Square dancing Folk dancing Modern dancing, disco Ballet	Folk dancing—energetically Clogging
Table tennis—competitive Tennis—doubles	Tennis—singles Wheelchair tennis
Golf, wheeling or carrying clubs	—
Softball—fast pitch or slow pitch Basketball—shooting baskets Coaching children’s or adults’ sports	Most competitive sports Football game Basketball game Wheelchair basketball Soccer Rugby Kickball Field or rollerblade hockey Lacrosse

ANNEXE 6 : Lettre de la patiente n°1

8 Avril 2011. J'ai 40 ans, je suis en pleine forme et déborde de projets tant sur le plan professionnel que privé. Ma vie est trépidante et j'adore cela. Je suis heureuse.

12 Avril 2011 : visite de routine chez la gynéco. Y aurait-il un problème ? Mon optimisme gagne sur l'inquiétude.

18 avril 2011 : Descente aux enfers : mammographie, échographie, biopsie. J'ai compris dans le regard du médecin ce qui m'arrive.

Attente des résultats : reste-t-il encore un peu d'espoir ?

21 Avril 2011: le diagnostic tombe : cancer du sein droit en stade avancé.

Et là ma vie suspend son cours comme un arrêt sur image que l'on réalise sur un film. Fini tous les projets en cours, arrêt du travail. Je n'ai plus aucune perspective d'aucune sorte. Je deviens dépendante. Quelle horreur.

Je bascule dans une autre dimension, un monde parallèle composé de prise de sang, radio, d'examens médicaux divers, de chirurgie, encore des examens, l'attente des résultats à chaque fois. Cette angoisse qui monte et que je ne maîtrise pas.

Je n'ai plus la main sur mon existence : qu'ai-je fait pour mériter une telle souffrance ? ai-je une toute petite chance de sortir vivante de cette guerre qui s'est déclarée dans mon corps sans les sommations d'usage ?

Juin 2011 : La chimiothérapie va débuter : on m'explique le protocole avec la liste de tous les effets secondaires ! Avant de tester le site pour la chimio, le médecin demande à l'infirmière de m'inscrire dans le protocole SAPA ; ce qui titille ma curiosité. En quoi cela consiste t'il ?

Pour une fois depuis des semaines on me parle d'autre chose que de mon cancer. Dois-je l'interpréter comme un bon signe ?

C'est alors que je fais la connaissance de Thibault qui m'explique le déroulement de cette étude et ce que l'on attend de moi. Il faut mettre en place un planning rigoureux d'entraînement sportif, on va me mettre à disposition du matériel avec des enregistrements précis à faire chaque semaine. Ils comptent sur moi pour obtenir des résultats concrets.

Enfin ! je vais pouvoir faire quelque chose de positif et de ludique malgré cette maladie ! C'est un nouveau projet pour moi. Je ne vais pas rester à rien faire, je vais pouvoir me sentir utile.

Même si je n'ai jamais pratiqué de sport et que c'était ma pire matière à l'école, je suis motivée par l'aspect scientifique de l'étude.

Oui, j'accepte de le faire et de réaliser les examens supplémentaires nécessaires.

Et là je me suis découvert une passion pour le vélo d'appartement ! J'ai fait mes 2 séances par semaine en me forçant au début car mes jambes avaient du mal à suivre.

J'ai fait de la marche à pied avec mon podomètre en me fixant des objectifs concrets.

Tous les vendredis, c'était la séance des élastiques.

La semaine qui suivait la chimio, je ne faisais plus rien car mon corps ne répondait plus. Mais dès que je me sentais mieux, je remontais sur le vélo et reprenais mon entraînement.

C'était important pour moi d'accomplir correctement la mission qu'on m'avait confiée.

Par ailleurs, je me suis rendue compte que le sport, dans une période de stress aussi intense, constituait un exutoire formidable. J'ai beaucoup pleuré sur mon vélo, non pas de douleur physique mais pour libérer la colère que ce cancer m'a donné. Après les séances, je me sentais épuisée mais aussi apaisée.

Ce protocole m'a permis aussi d'occuper mon esprit : je pensais à mes progrès, certes modestes, mais encourageants, aux nouveaux parcours de randonnées que je pouvais réaliser, je me suis même surprise à rêver que je réalisais des courses à pied de haut niveau !

Lorsqu'on m'a retiré le vélo d'appartement en Février 2012 à la fin du traitement de radiothérapie, j'ai acheté le même sur INTERNET et j'ai continué à pratiquer 2 séances par semaine pendant toute la durée de mon arrêt de travail.

Aujourd'hui (2013), je me suis construite une nouvelle vie : déménagement dans une autre région, réorientation professionnelle et le sport est devenu un acte régulier : toujours une à deux séances de vélo par semaine soit en intérieur ou sur route, un peu de natation en alternance.

Je réalise des progrès en continu : je suis moins essoufflée lors d'effort, j'augmente progressivement la difficulté sur le vélo et je suis très fière des progrès accomplis : j'ai doublé ma VO2 max entre le début du protocole et la fin !

Le sport m'a aidé à récupérer physiquement et moralement de cette maladie.

J'ai pris conscience de l'importance de l'activité physique pour la santé.

Le protocole SAPA devrait être proposé à toutes les patientes.

Merci à toute l'équipe médicale d'avoir initié ce projet et merci à Thibault pour sa gentillesse et sa discrétion.

ANNEXE 7 : Lettre de la patiente n°2

Je voulais dresser un bilan de mon expérience de ce protocole.

- Je n'étais pas du tout sportive au départ. Je n'éprouvais pas le goût du sport ni m'en voyais l'intérêt. Ce protocole m'a donné le goût de l'activité physique et fait prendre conscience de l'intérêt d'un minimum de sport dans la vie quotidienne. Je me suis inscrite à un club de gym où je vais à une séance ReboMadame consacrée à des étirements et assouplissements. Et j'ai besoin dorénavant de faire des marches régulières pour m'aérer et me changer les idées.

- L'activité physique a de fait été essentielle pendant mes divers traitements.

J'ai d'abord découvert combien la marche en particulier me permettait de me changer les idées, d'oublier mes misères, d'apaiser mes angoisses.

- En outre, la marche m'a permis d'entretenir des liens sociaux.

Un des problèmes du malade est d'être isolé (coupé de son milieu professionnel, de ses collègues, ...). Je faisais mes marches avec des amies et collègues, et c'était l'occasion de papoter, de me tenir au courant,

de ce qui se passait à mon travail, de parler et de penser à autre chose qu'à la maladie.

- C'était aussi l'occasion de découvrir de nouveaux lieux.

En marchant en compagnie de mes amis, nous nous efforcions de varier nos lieux de randonnées pour découvrir de nouveaux coins à Limoges ou dans les environs. Encore une fois, l'activité physique me permettait de ~~me~~ ^{me} ~~libérer~~ ^{libérer}.

- Les marches avaient aussi un effet positif par rapport aux effets secondaires de mon premier produit : en m'aérant, je ~~me libérais~~ voyais les maux

se dissiper.

- Le 2^e mol produit que j'ai pris provoquait plutôt des douleurs articulaires.
Les séances de vélo ont été alors bénéfiques.

- et un moment donné où il pleuvait sans cesse, avoir un vélo ^{aussi} chez moi me permettait de continuer à pratiquer un peu d'exercice.

- D'une manière générale, le fait d'être poussé à faire de l'activité physique était bénéfique par rapport à l'image, forcément négative sinon, que l'on a de son corps quand on est malade.

On se réconcilie ainsi un peu avec ce corps souffrant et défaillant.

Sans ces exercices réguliers, je n'aurais sans doute pas été capable de faire des randonnées en moyenne montagne (seule activité que j'ai l'habitude de faire, en août). J'ai été rassurée de constater que, même si la respiration était plus difficile, j'arrivais à faire un programme convenable de marches dans le Jura.

⇒ En conclusion, je suis ravie d'avoir fait partie de ce protocole, sans

lequel j'aurais sûrement traversé des périodes plus difficiles psychologiquement. Je remercie toute l'équipe du CHU de m'avoir permis de participer à ce protocole.

En revanche, je pense qu'il conviendrait que les patients soient, comme c'était le cas, encadrés et conseillés par un coach afin de bien adapter le programme à leur traitement et à leur individualité.

ANNEXE 8 : Lettre de la patiente n°3

Sport et chimiothérapie

Un cancer au sein gauche a été découvert en décembre 2011. J'ai été opérée le 25 mars 2012, puis j'ai suivi le parcours chimiothérapie : 6 cures, radiothérapie : 25 séances et actuellement hormonothérapie.

J'ai accepté de faire un peu de sport à partir de la chimiothérapie. Un peu de vélo d'appartement entre 30 et 40 minutes chaque jour, un peu de marche 2 à 3 fois par semaine, quelques étirements sur un tapis : voilà le programme mis en place.

J'ai pu le suivre plus ou moins régulièrement en fonction des réactions de mon organisme au traitement médical. Parfois je ne pouvais pas du tout faire d'efforts pendant plusieurs jours, puis peu à peu l'énergie revenait.

J'ai toujours été un peu sportive. Avant l'opération je faisais de la marche, du jardinage, de la bicyclette.

Cela n'a donc pas été difficile de reprendre un peu d'activité physique. Les bénéfices au quotidien sont immédiats pour moi. Faire du sport m'aide à me sentir mieux physiquement et moralement.

D'un tempérament facilement pessimiste je ne me rendais pas toujours compte des bienfaits de cette activité. Ton entourage, lui, le voyait et m'a encouragé à faire encore même quand je faisais.

De plus, j'ai dû organiser mes journées en fonction de ce temps consacré au vélo et à la marche. Cette occupation, quand je le faisais, m'a donné une raison supplémentaire pour supporter les effets secondaires du traitement et pour me redonner de l'énergie face à la maladie.

Les résultats des tests d'efforts, les encouragements donnés à ce moment, les discussions avec les médecins et le personnel soignant m'ont aussi beaucoup aidé car on m'a rassuré, on m'a donné des réponses à mes questions pour tempérer mes peurs.

Depuis je poursuis cette activité physique, j'en ai fait l'habitude, mon moral en a besoin.

ANNEXE 9 : Lettre de la patiente n°4

Adhérer au protocole S.A.P.A m'a apporté énormément au cours de mon traitement :

- On se sent soutenu moralement, visite de Thibault à chaque Chimio et chaque semaine appel téléphonique pour prendre des nouvelles, pour discuter des problèmes rencontrés, s'il y en a. Comme si l'on faisait partie d'une famille.
- On se doit, dans la mesure du possible, avec ce soutien, pratiquer un minimum d'effort pour se maintenir.
- **Disposer d'un vélo à domicile, c'est formidable, car il invite à pédaler par tous les temps, à notre rythme et pour la durée que l'on veut.**
- J'avoue que les dernières chimio me fatiguaient et la marche me suffisaient largement, la force musculaire et le souffle me manquaient, mais je n'ai jamais renoncé au vélo même 15 minutes ; une petite victoire.
- Je veux dire aussi, que pendant que l'on pédale ou que l'on marche dans les bois on s'évade d'une façon ou d'une autre et quel bonheur d'oublier les traitements.
- **Je ne me suis jamais sentie malade, mais en traitement, grâce au fait que je pouvais continuer à exercer une petite activité sportive.**
- J'ai été motivé par une sorte d'engagement vis-à-vis :
 - des autres malades,
 - du corps médical

afin de ne pas les décevoir, pour mener à bon terme cette étude.

- J'ai toujours cru à la thérapie du sport pour le bien-être et j'y crois encore davantage grâce à vous
- Je vous remercie de votre attention pendant toute la durée du traitement.

ANNEXE 10 : Lettre de la patiente n°5

Thibault,

Je me permets de
vous appeler par votre
prénom.

Aussi, je tiens à vous
remercier pour le soutien
qui vous m'avez apporté pendant
cette année difficile.

A ce jour, je continue à
faire des exercices.

Je fais du vélo mais je
pratiquerai beaucoup la marche.

Puisque vous préparez votre
thèse, je suis heureuse de
partager ce moment avec
vous.

Très cordialement.

ANNEXE 11 : Lettre de la patiente n°6

Pendant le traitement chimio, le fait de participer à ce protocole d'activité physique m'a stimulé. Je pense que sans cette « obligation » je n'aurais pas eut la force ni le courage de me lancer toute seule. De peur de mal faire et ne sachant pas comment le faire.

Durant cette période le fait de pratiquer me faisait oublier un instant mon état de santé et la maladie. Je n'étais pas un être malade. Même si à certains moments ma capacité respiratoire était altérée.

Mon époux m'a toujours épaulé, venant avec moi marcher, il vérifiait les données cardiaques de la montre !!. Pour lui cela a été aussi une reprise de l'activité physique après quelques années d'arrêt complet. !

De plus, nous sommes partis en vacances entre 2 séances de chimio thérapie au bord de la mer. Nous avons choisis une destination où nous pourrions faire du vélo. Nous avons attelés les vélos à la voiture. J'ai 2 enfants ; 15 ans et 10 ans. L'aîné n'était pas très enthousiaste.

Notre bungalow se situait un peu éloigné des infrastructures, alors le vélo a été notre moyen de déplacement au quotidien. ...les promenades du soir, les courses au marché ...en vélo.

Nous avons passé une semaine formidable, un temps idéal à faire du vélo en famille où chacun a pu apprécier la nature, respirer l'air marin tout en faisant du sport ...voir faire la compétition. Toute ma petite famille m'a témoigné de son encouragement. L'anecdote, cette année j'ai sorti mon vélo de mon garage, acheté il y a 10 ans, il n'avait même pas 1 kilomètre au compteur !!! En 1 semaine de vacances j'ai rattrapé le temps perdu.

Je n'ai pas été très assidue à certains moments en raison de la fatigue, du manque de motivation. Pas envie, pas de moral. Mais cela ne durait pas.

L'activité sportive pratiquée à un moment très difficile de ma vie m'a refait découvrir le bien-être, les bienfaits après l'effort. J'ai beaucoup pratiqué le hand-ball durant ma jeunesse jusqu'à ma première grossesse (26ans). Au fil des années mon activité physique s'est réduite par manque de temps, d'envie. Avant d'être malade je m'autorisais une séance d'aquagym par semaine.

A ce jour, je me suis inscrite à un club de fitness où je participe 2 à 3 fois par semaine à un cours de « body-balance » qui associe des exercices de yoga, de tai chi et de Pilates pour acquérir force et flexibilité, centration et calme. La respiration contrôlée, la concentration et une série structurée avec soin d'étirements, de mouvements et de postures, associés à des musiques savamment choisies, contribuent à créer un entraînement holistique qui plonge votre corps dans un état d'harmonie et d'équilibre.

De plus, je vais au cours d'aquagym 1 fois par semaine ,séance spécifique mise en place par la ligue contre le cancer en partenariat avec le centre aquatique.

En parallèle avec mon époux nous continuons d'aller marcher ensemble, notre objectif est de passer à la course à pied. Nous avons acquis un vélo d'appartement pour nous 2. Et cet été notre destination pour les vacances a été choisie en fonction des pistes cyclables à proximité.

Je vais reprendre mon activité professionnelle mi-mai et je suis très motivée à conserver ces temps rien que pour moi et mon corps !!

Pour conclure, ce protocole m'a été bénéfique en tout point (état de santé, remise en forme, relationnel au sein de ma famille, je me suis étonnée et j'ai étonné mon entourage car dans la tête des gens il est difficile de penser qu'une personne atteinte d'un cancer peut être sportive pendant son traitement...). En parallèle j'ai eut recours à d'autres soins de support (réflexologie plantaire et ostéopathie) afin de m'aider à évacuer.

ANNEXE 12 : Valeurs de références en pré-traitement de l'EORTC QLQ-C30

Constructed scales

		Mean	(SD)
Global health status/QoL	QL	61.8	(24.6)
Physical functioning	PF	78.4	(21.3)
Role Functioning	RF	70.9	(29.9)
Emotional functioning	EF	68.6	(23.8)
Cognitive functioning	CF	81.5	(21.8)
Social functioning	SF	77.0	(27.1)
Fatigue	FA	33.3	(26.2)
Nausea and vomiting	NV	7.7	(17.3)
Pain	PA	28.7	(28.7)
Dyspnoea	DY	18.1	(26.8)
Insomnia	SL	29.8	(31.6)
Appetite loss	AP	18.5	(28.9)
Constipation	CO	17.4	(27.2)
Diarrhoea	DI	5.9	(15.4)
Financial difficulties	FI	18.3	(27.8)