L'Activité Physique Adaptée et sénologie : des preuves scientifiques à la mise en oeuvre des programmes auprès de patientes atteintes de cancer du sein

Aude-Marie Foucaut

▶ **To cite this version:**

Aude-Marie Foucaut. L'Activité Physique Adaptée et sénologie : des preuves scientifiques à la mise en oeuvre des programmes auprès de patientes atteintes de cancer du sein. Cancer. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. NNT : 2013LYO10266 . tel-01127608v2

HAL Id: tel-01127608

https://theses.hal.science/tel-01127608v2

Submitted on 13 Jan 2014

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

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

N° ordre : 266-2013 Année 2013

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale Interdisciplinaire Science et Santé

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

Mention Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Soutenue publiquement le

10 Décembre 2013

par

Mlle FOUCAUT Aude-Marie

TITRE :

L'Activité Physique Adaptée en sénologie : des preuves scientifiques à la mise en œuvre de programmes auprès des patientes atteintes de cancer du sein

Directeur de thèse

Mme BERTHOUZE Sophie

JURY

Mme FRIEDENREICH Christine, Professeure, Alberta Health Services à Calgary (Canada), rapporteur
M. BIGNON Yves-Jean, Professeur, Centre Jean Perrin à Clermont-Ferrand, rapporteur
M. VARRAY Alain, Professeur, Université Montpellier 1, rapporteur
M. ROBERT Bernard, MCU, Université Bordeaux 2
M. NINOT Grégory, Professeur, Université Montpellier 1
M. MASSARELLI Raphaël, Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1
Mme FERVERS Béatrice, Professeure associée, Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard, référent du projet professionnel pour l'action de thèse
Mme BERTHOUZE Sophie, MCU-HDR, Université Claude Bernard Lyon 1, Directeur de thèse

Remerciements

Merci tout d'abord à mes jurys et à mes rapporteurs qui me font l'honneur d'apporter leur jugement à mon travail. Vos connaissances dans les différents domaines de l'épidémiologie, de la cancérologie et de l'activité physique, font que vos commentaires et conseils me seront très précieux.

Je tiens à remercier ma directrice de thèse *Sophie Berthouze*, qui m'a un jour demandé si je voulais faire un doctorat… Un quoi ? Je ne m'en pensais pas capable : tu m'as donné des ailes, un soutien sans faille, et tu m'as aidée à grandir. Sans toi, je ne serais jamais allée aussi loin, je t'en serai toujours reconnaissante. Je suis fière du travail accompli ensemble pendant ces 6 superbes années de master et de doctorat. J'espère pourvoir continuer avec toi les actions en tous genres pour la promotion de l'APA. Pour tout le reste de mes sentiments, impossible de l'écrire… Merci pour tout !

Merci à *Dr Béatrice Fervers*, référente pédagogique du projet CIFRE, sans qui je n'aurais pu intégrer l'unité Cancer Environnement du Centre Léon Bérard où j'ai appris énormément de choses, tant sur le plan professionnel que sur les méthodologies de recherche propres à la cancérologie. Merci de m'avoir permis de participer aux nombreuses conférences scientifiques. Merci pour le soutien que vous avez apporté à ce projet en le portant auprès des financeurs, des administrations, et des autres professionnels de santé.

A *Dr Patrick Bachmann* qui a initié ce projet : sans vous tous ces programmes n'auraient pas vu le jour. Merci d'avoir des idées novatrices et de soutenir les actions de nutrition au sein du Centre Léon Bérard.

Merci à *Dr Istier* et à *Dr Peschaud* du Comité du Rhône de la ligue contre le cancer pour leur soutien financier qui nous a permis l'embauche des deux enseignants en APA. Merci pour l'intérêt que vous nous avez porté lors de notre randonnée annuelle et des manifestations grand public.

Merci aux divers financeurs de nos actions : l'Institut National du Cancer (INCa), la Fondation de France, le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA), le Lions Club Bourg-en-Bresse et Pérouges, l'Association Lyonnaise de Logistique Post-hospitalière (ALLP), Merk Serono, la Direction Générale de la Santé (DGS), ainsi que le ministère de la recherche (contrat CIFRE).

J'aimerais tout particulièrement remercier *Marina Touillaud* pour son aide tout au long des 3 années passées au CLB : le partage de tes connaissances m'a été plus que bénéfique. Merci pour ton humilité et ton aide malgré le temps qui manquait parfois.

Merci à *Julien Carretier* qui m'a énormément aidé dans la mise en place logistique des programmes d'APA. Merci pour ta présence, ta compréhension et ton implication dans les nouvelles actions pour promouvoir l'APA en cancérologie.

A La team'APA du Centre Léon Bérard, mes chers collègues *Renaud Meyrand* et *Cédric Baudinet* pour leur professionnalisme ! Merci *Renaud* d'avoir été si impliqué dans la mise en place des programmes qui fut bien difficile au début. Merci *Cédric* pour ton soutien, ta réactivité et ton efficacité pour mener de nouveaux projets. Je suis fière de vous avoir proposé de venir travailler avec moi sur ces programmes, fière de ce que l'on a réussi à mettre en place. C'est impressionnant avec un peu de recul.

Merci à ma chère collègue *Anne-Sophie* : tu m'as énormément appris sur la prise en charge des patientes atteintes du cancer du sein et tu as partagé avec moi ton expérience. Cela a été très précieux pour moi. Merci aussi pour ton soutien, ton accueil, ta compréhension et ton amitié.

Merci aux médecins du CLB, et particulièrement au *Dr Trédan*, pour vos connaissances et le fait que vous ayez cru en nous dès le début. A *Dr Bouteille* qui m'a ouvert les portes des blocs opératoires du CLB et qui a tout de suite cru à l'APA en cancérologie. A *Dr Bachelot* pour l'antenne partagée en direct à la radio FM, à *Dr Heudel*, *Dr Chopin* et *Dr Beurrier* pour votre intérêt porté à l'APA.

Un grand merci aux autres professionnels du CLB : *Dominique Cordier* à l'ERI pour ton soutien, et ton sourire*, Elodie et Justine* pour votre aide logistique lors des RDV PASAPAS, les *hôtesses d'accueil de l'hôpital de jour et du CSA* pour leur sourire et leur accueil, les *aides-soignantes et les infirmières de l'hôpital de jour* qui ont toujours été compréhensives.

Un très grand merci à celles sans qui le projet aurait été vide de tout sens : les patientes, en particulier aux pionnières *Marie S., Nicole, Paulette, Fabienne, Françoise, Medhia, Dahla, Edith, Patricia, Zorah, Karine, Marie T., Nathalie, Martine, Solange, Waffa, Shona*, et toutes les autres ! Merci aux patientes que je croise entrain de marcher au parc avec les bâtons que nous leur avons offerts et qui continuent un an après à rester active. Merci pour vos sourires, votre espoir, vos témoignages qui donnent une grande motivation à poursuivre dans cette voie. J'ai une pensée particulière pour celles et ceux qui nous ont quittés, et notamment *Nicole* : je penserai toujours à ton sourire lors de la randonnée, des conférences et des séances, et à la dernière fois où je t'ai vue, tu parlais de l'APA et des écureuils que tu y croisais, tu te sentais vivante…

A mes collègues du CRIS, *Eric* pour ton aide, tes conseils et d'avoir supporté une autre blonde au bureau. A *Nady* pour ton amitié, ton soutien, ta complicité, le tango, l'anatomie. A *Aymeric* pour ton écoute et ton humilité. A *Franck* pour ta gentillesse.

A mes collègues de l'Unité Cancer et Environnement, *Magali, Audrey, Nicole, Claire, Laure, Marine, Remy, Jeffrey*.

Un merci particulier à *Laureline* : tu m'as énormément soutenue et tu m'as montré qu'il était possible d'aller jusqu'au bout ! Merci d'avoir partagé avec moi de nombreux moments de discussions, de conseils, et d'amitié.

A *Sophie Moreau* d'avoir mis à l'honneur les patientes de nos programmes lors de l'évènement « Courir pour Elles », et *Marie Lombard* pour ta pêche et ta motivation à reprendre ta vie en main par le biais de l'activité physique.

A Madame *Norra Berra*, députée au parlement européen et anciennement secrétaire d'Etat chargée de la Santé, pour sa compréhension et son envie de faire avancer les choses au niveau du gouvernement : merci pour votre oreille attentive à chaque fois que nous avons pu nous croiser.

Merci à *Christine Friedenreich* pour son accueil à Calgary et pour avoir accepté de faire partie de mes rapporteurs de thèse et de mon jury. Merci de m'avoir permis de rencontrer *Jeff Vallance* et *Kerry Courneya* qui sont, avec toi, des grands spécialistes du domaine et pour qui j'éprouve un profond respect. Merci à *Marcus* à Calgary de m'avoir permis de récupérer tous les articles scientifiques dont j'avais besoin afin de les ramener en France. Merci à *Kim* pour son accueil à Calgary.

Merci à *mes parents* qui m'ont tellement soutenue sur ce chemin des études. Merci de m'avoir encouragée à aller loin, à croire en moi et de m'avoir faite telle que je suis. Merci pour toutes les corrections et relectures que vous avez effectuées pendant ces 6 dernières années. Merci à *mes deux sœurs* et à *mon beau-frère* pour son aide dans les corrections en anglais.

Merci à mes amies : *Lucie*, d'avoir accepté de nous régaler après la thèse, pour ton merveilleux gâteau à la patate douce, ton riz cantonais et les moments partagés bien sûr ! Merci à *Amandine*, *Marie-Laure*, Claire et *Véro* pour votre soutien, votre compréhension et les moments où j'ai pu mettre le travail de côté grâce à vous.

Résumé

La littérature apporte de plus en plus de preuves du bénéfice de la pratique d'une activité physique dans le cadre des préventions secondaire et tertiaire du cancer du sein, cancer le plus fréquent chez la femme. Ces travaux de thèse sont nés de la collaboration entre une équipe experte de la prise en charge clinique et de la nutrition de patients atteints de cancer (Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard de Lyon) et une équipe experte de l'activité physique (Centre de Recherche et d'Innovation sur le Sport EA647). Cette approche « recherche-action » a permis d'implanter des programmes novateurs d'activité physique adaptée (APA) auprès des patientes atteintes de cancer du sein et ce, de manière concomitante aux traitements adjuvants. Les programmes d'APA complétés d'une prise en charge diététique apparaissent comme un moyen faisable et peu coûteux de lutter contre les facteurs reconnus de mauvais pronostic que sont la prise de poids, les risques métaboliques, mais aussi la problématique de l'inactivité physique et de la sédentarité qui s'installent dès le diagnostic de la maladie. Les résultats originaux de ce travail de thèse fournissent des avancées importantes pour promouvoir l'intégration de l'APA en tant que soin de support des patients atteints de cancer, tout au long des traitements et dans la phase de réhabilitation. Ces travaux permettent de fixer les modalités de prise en charge de ce public spécifique, mettant à disposition des professionnels du secteur un panel de connaissances scientifiques et pratiques. Ils démontrent ainsi la compatibilité et l'applicabilité directe de la recherche en milieu professionnel.

Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives, Activité Physique Adaptée

Mots clés : activité physique adaptée, exercice individualisé, cancer du sein, prévention secondaire, prévention tertiaire, facteurs de risques nutritionnels, étude interventionnelle

Title: Adapted Physical Activity for breast cancer patients: from scientific evidence to program implementation

Abstract

There is growing evidence for physical activity benefiting primary and secondary prevention of breast cancer, the most common cancer in women. This PhD is a collaborative work between experts in clinical care and nutrition in cancer patients (Léon Bérard comprehensive cancer centre of Lyon) and experts in physical activity (centre for research and innovation on sport EA647). This "research-action" implemented pilot programs of adapted physical activity (APA) for breast cancer patients, concomitantly to adjuvant treatments. APA programs supplemented by dietetic counseling appear as a feasible and inexpensive way to fight against the known factors of poor prognosis, such as weight gain, metabolic risks, and also the problem of physical inactivity and sedentary lifestyles which tend to increase from the diagnosis of the disease. The results of this original research provide proofs of relevance of integrating APA programs as supportive care of cancer patients, throughout treatment and rehabilitation phase. This work shows the modalities for programming APA for this specific public, by providing professionals a range of scientific and practical knowledge. It thus demonstrates the compatibility and direct applicability of research in the workplace.

Keywords: adapted physical activity, individualized exercise, breast cancer, secondary prevention, tertiary prevention, nutritional risk factors, interventional study

Préparée au Centre de Recherche et d'Innovation sur le Sport (EA 647)

Université Claude Bernard Lyon 1, UFR STAPS,

Bâtiment Jacques SAPIN, 27-29, Boulevard du 11 Novembre 1918,

69622 Villeurbanne Cedex.

Table des matières

Remerciements 3

Table des matières 9

Table des figures et tableaux 11

Abréviations 13

Introduction générale 15

PARTIE A : CADRE THEORIQUE 17

I. Cancer du sein 17

1. Le cancer du sein : épidémiologie et définition 17
   a. Epidémiologie 17
   b. Définition 18
2. Les facteurs de risques et les facteurs préventifs du cancer du sein 20
   a. Facteurs de risques 20
   b. Facteurs préventifs 22
3. Les risques comportementaux après diagnostic de cancer du sein 24
   a. Surpoids, obésité, prise de poids et composition corporelle 24
   b. Alimentation 27
   c. Activité physique et comportements sédentaires après diagnostic 29

II. Composantes de l'activité physique 32

1. Activité physique et condition physique 32
2. Inactivité physique, sédentarité et déconditionnement 33
3. L'Activité Physique Adaptée (APA) 36
4. Les recommandations nationales et internationales d'AP 38

III. Bénéfices de l'AP en prévention secondaire et tertiaire du cancer du sein 41

1. Bénéfices de l'AP sur la capacité cardio-respiratoire, le niveau d'AP et la condition physique 42
   a. Capacité cardio-respiratoire 42
   b. Niveau d'AP 44
   c. Autres paramètres de la condition physique 45
2. Bénéfices de l'AP sur la fatigue et le sommeil 47
3. Bénéfices de l'AP sur les facteurs psychologiques 49
   a. Qualité de vie 50
   b. Dépression et anxiété 51
   c. Estime de soi 52
   d. Image de soi 53
   e. Socialisation 53
   f. Satisfaction et motivation 53
4. Bénéfices de l'AP sur la prise de poids, la composition corporelle et la densité osseuse 54
   a. Bénéfices de l'AP sur les variables anthropométriques 55
   b. Bénéfices de l'AP sur la composition corporelle 56
   c. Bénéfices de l'AP sur la densité osseuse 57

5. Bénéfices de l'AP sur les symptômes liés aux traitements _____ 58
a. Bénéfices sur le lymphœdème et la mobilité de l'épaule_____ 58
b. Bénéfice sur d'autres symptômes_____ 59
6. Bénéfices de l'AP sur le risque de mortalité spécifique par cancer, de mortalité globale et de récidive _____ 60
7. Mécanismes d'action de l'AP en sénologie _____ 63
a. Les hormones peptidiques _____ 63
b. Les hormones stéroïdes _____ 64
c. L'inflammation _____ 65
d. Le système immunitaire _____ 66
e. Les bio-marqueurs _____ 66
f. Bénéfices sur le profil lipidique_____ 66

PARTIE B : PROBLEMATIQUE DE RECHERCHE, ET RATIONNEL SPECIFIQUE AU TRAVAIL DE THESE _____ 68

I. Etat des lieux de la place de l'AP en cancérologie en France _____ 68

II. Mise en œuvre de l'APA dans la prise en charge clinique de patientes atteintes d'un cancer du sein _____ 72

III. Mise en œuvre de l'APA dans le cadre d'une étude contrôlée randomisée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein débutant une chimiothérapie adjuvante_____ 76

IV. Objectifs des travaux de thèse _____ 84

PARTIE C : ARTICLES ET MANUSCRITS _____ 86

I. Article 1 : Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer _____ 86

II. Article 2 : Deterioration of physical fitness after a breast cancer diagnosis: an increasing risk factor of co-morbidities at the beginning of adjuvant chemotherapy _____ 96

III. Article 3 : Design of a randomized controlled trial of adapted physical activity during adjuvant treatment for localized breast cancer: the PASAPAS feasibility study_____ 122

IV. Article 4 : Cost analysis of physical activity intervention during adjuvant chemotherapy in breast cancer: results of the randomized trial PASAPAS _____ 134

V. Article 5 : Les programmes interventionnels d'activité physique pendant et après les traitements adjuvants du cancer du sein : revue de littérature _____ 154

PARTIE D : DISCUSSION, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE _____ 183

I. Discussion_____ 184

II. Conclusions, applications et perspectives pour l'action clinique et la recherche _____ 210

Références _____ 218

Annexes _____ de 246 à 359

Sommaire des annexes_____ 246

Table des figures et tableaux

Figure 1 : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France en 2011 (InVS et al., 2011) _____ 18

Diagramme 1 : Principes de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein (HAS/INCA, 2010) _____ 19

Figure 2 : Facteurs nutritionnels (alimentation, nutrition et activité physique) et risque de cancer du sein des femmes pré-ménopausées et des femmes ménopausées (WCRF AICR, 2007) _____ 23

Figure 3 : Graphique de survie (Kaplan-Meier) de l'étude Women's Healthy Eating and Living (WHEL) (Pierce et al., 2007a) _____ 29

Figure 4 : Syndrome des 3H ou cercle vicieux de la sédentarité (Berthouze-Aranda et al., 2011) _____ 35

Figure 5 : Effet de l'activité physique sur la fatigue, comparaison de l'exercice versus groupes contrôles sans intervention (Cramp et al., 2012)_____ 48

Figure 6 : Effet de l'activité physique sur la qualite de vie, la dépression, l'anxiété et l'image du corps. Comparaison de l'exercice versus groupes contrôles sans intervention (Duijts et al., 2011) _____ 50

Figure 7 : Effet de l'activité physique sur le poids (BW), la masse maigre (LMB) et le pourcentage de masse grasse (%BF). Comparaison de l'intervention en AP versus pas d'intervention. Forêt de points et taille de l'effet (Kim et al., 2009) _____ 55

Figure 8 : Modèle biologique proposé pour expliquer la relation entre l'activité physique, l'alimentation, les hormones sexuelles, la résistance à l'insuline, l'inflammation et le cancer du sein (Romieu et al., 2012) _____ 67

Figure 9 : Schema du déroulement de l'étude PASAPAS _____ 79

Figure 10 : Courbe des inclusions de l'étude PASAPAS_____ 82

Figure 11 : Nombre d'essais ayant étudié les variables en obtenant des résultats significatifs après mise en œuvre d'un programme d'activité physique pendant les traitements adjuvants (n = 32) et après les traitements du cancer du sein (n = 63) _____ 180

Figure 12 : Stratégies et barrières à la mise en œuvre d'interventions d'activité physique adaptée après diagnostic de cancer du sein en France. Adapté de (Irwin, 2009; Phillips et al., 2009; Rimmer et al., 2004).____ 185

Figure 13 : Modèle écologique adapté des déterminants de l'activité physique (Bauman et al., 2012) _____ 190

Tableau 1 : Aperçu de la proportion de patientes atteintes de cancer du sein suivant les recommandations internationales de 150 min/sem d'activité physique modérée ainsi que leur niveau d'activité physique moyen suivant les différentes périodes de la prise en charge thérapeutique. Selon 6 études prospectives (Chen et al., 2011; Devoogdt et al., 2010; Harrison et al., 2009; Huy et al., 2012; Irwin et al., 2003; Kwan et al., 2012) _____ 31

Tableau 2 : Récapitulatif des évaluations de PASAPAS_____ 80

Tableau 3 : Recherches interventionnelles impliquant un programme d'activité physique pendant les traitements adjuvants du cancer du sein (n = 32)_____ 156

Tableau 4 : Recherches interventionnelles impliquant un programme d'activité physique après les traitements adjuvants des survivantes du cancer du sein (n = 63) _____ 162

Tableau 5 : Caractéristiques des programmes d'activité physique mis en place en sénologie, pendant et après les traitements adjuvants. _____ 179

Tableau 6 : Bénéfices de programmes d'activité physique sur différents facteurs, pendant et après les traitements adjuvants du cancer du sein et la modalité d'activité physique correspondante. Selon les principaux résultats significatifs des études cliniques interventionnelles. _____ 181

Tableau 7 : Classification des intensités d'exercice en fonction de l'âge (en Metabolic Equivalent Task – METs) (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1996) _ 191

Abréviations

ACS : *American Cancer Society*

ANRT : Association Nationale de la Recherche et de la Technologie

AP : Activité Physique

APA : Activité Physique Adaptée

BDI : *Beck Depression Inventory*

BMI : *Body Mass Index*

BRCA : Gènes *BReast CAncer*

CI : *Confidence Interval*

CIF : Classification Internationale du Fonctionnement

CIFRE : Convention Industrielle de Formation par la Recherche

CLB : Centre Léon Bérard

CRIS : Centre de Recherche et d'Innovation par le Sport

CT : Chimiothérapie

DEE : *Daily Energy Expenditure*

DEQMH : Dépense Energétique Quotidienne Moyenne Habituelle

DPI : Dossier Patient Informatisé

EORT QLQ-C30 : *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*

ES : *Effect Size*

FACIT-F : *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*

FC : Fréquence Cardiaque

HDL : *High Density Lipoprotein*

HR : *Hazard Ratio*

HT : Hormonothérapie

IGF : *Insulin-like Growth Factor*

IL : *Interleukines*

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

IPAQ : *International Physical Activity Questionnaire*

L3 : 3ème lombaire

LDL : *Low Density Lipoprotein*

MET : *Metabolic Equivalent Task*,

MET-h/sem : équivalent métabolique par heure par semaine

MOS SF-36 : *Medical Outcome Study Short Form-36*

mph : *miles per hour*

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NHS : *Nurse Health Study*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : *Physical Activity*

PA : Pression Artérielle

PAQAP© : Physical Activity Questionnaire Activité Physique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNNS : Plan National Nutrition Santé

QdV : Qualité de Vie

QSCPGS : Questionnaire de Satisfaction Corporelle et de Perception Globale de Soi

RcT : *Randomized Controlled Trial*, étude contrôlée randomisée.

RM : Renforcement Musculaire

RR : *Relative Risk*

RT : Radiothérapie

SAT : *Subcutaneous Adipose Tissue*

SBR : Scarff-Bloom-Richardson

SFP-APA : Société Française des Professionnels en Activité Physique Adaptée

STAI : *State-Trait Anxiety Inventory*

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

TGFβ : *Transforming Growth Factor beta*

TH : Tour de Hanche

TNFα : *Tumor Necrosis Factor alpha*

TT : Tour de Taille

TT/Taille : ratio Tour de Taille / Taille

TT/TH : ratio Tour de Taille / Tour de Hanche

VAT : *Visceral Adipose Tissue*

VO_{2max} : consommation maximale d'oxygène

VO_{2peak} : consommation pic d'oxygène

WHO : *World Health Organization*

Introduction générale

Le cancer apparaît aujourd'hui comme la première cause de mortalité en France. Cette maladie chronique touche environ une personne sur quatre. Le cancer du sein est le plus répandu des cancers chez la femme (InVS et al., 2011). Qualifié de cancer « de bon pronostic », à l'inverse des cancers gastro-intestinaux, ou pulmonaires, la survie des patientes atteintes de cancer du sein est importante, notamment grâce au diagnostic précoce et aux traitements de plus en plus efficaces (Belot et al., 2008). Les traitements adjuvants du cancer du sein (chimiothérapie et radiothérapie) provoquent des effets indésirables notables qui touchent les patientes de manière individu-dépendante (HAS/INCA, 2010). En particulier, la prise de poids, le surpoids et l'obésité, comme le manque d'activité physique (AP), sont des facteurs connus de mauvais pronostic pour la survie après diagnostic de cancer du sein. Ces facteurs de risques nutritionnels sont au cœur de ces travaux de thèse. Des programmes proposant une AP aux patientes voient le jour depuis plus de vingt ans dans certains pays, pourtant en France l'AP pendant les traitements adjuvants n'a pas encore une place systématique au sein des soins de support en oncologie. Or la littérature apporte de plus en plus de preuves des bénéfices de la pratique d'une AP dans le cadre des préventions secondaire et tertiaire, bénéfices d'ordre physiques, physiologiques, psychologiques et sociaux.

Ces travaux de thèse sont nés de la collaboration entre une équipe experte de la prise en charge clinique et de la nutrition de patients atteints de cancer, au Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard de Lyon, et une équipe experte de l'activité physique adaptée (APA) du Centre de Recherche et d'Innovation sur le Sport EA647. Cette « recherche-action » vise à passer des preuves scientifiques à la mise en œuvre de programmes d'APA, de manière concomitante aux traitements adjuvants, auprès de patientes atteintes de cancer du sein et prises en charge dans un centre de cancérologie français.

Se plaçant dans un cadre général d'approfondissement des connaissances théoriques et pratiques, l'objectif de ces travaux de recherche est d'étudier les modalités de mise en œuvre et de prise en charge en APA chez ce public spécifique, *in situ* et en parallèle des traitements. En conséquence, ces travaux permettront de mettre à disposition des professionnels du secteur un panel de connaissances scientifiques et pratiques.

La première partie de cette thèse présente le cadre théorique qui précise le cadre conceptuel de ces travaux en ce qui concerne le cancer du sein, l'AP et l'APA. Puis, une revue de littérature synthétise les principaux résultats des bénéfices de l'AP : en prévention secondaire, c'est-à-dire sur les risques de co-morbidités, de complications et de séquelles ; et en prévention tertiaire, c'est-à-dire sur le risque de récidive et sur la survie après cancer du sein.

La seconde partie développe la problématique générale de ce projet, et amène à la description des hypothèses de travail. La troisième partie développe, au travers des publications, les méthodes et les résultats des expériences réalisées. Dans un premier temps, l'efficacité d'un programme clinique de 3 mois d'AP adaptée (APA), sera présenté en matière de réduction des facteurs de risques liés à la santé (article 1) ; dans un second temps, la détérioration du niveau d'AP des patientes sera observée, dès le diagnostic du cancer du sein (article 2) et juste avant l'entrée dans une étude contrôlée randomisée qui propose un programme d'APA et de conseils diététiques, pendant 6 mois et débutant le premier jour de la chimiothérapie adjuvante (article 3). L'analyse des coûts de cette intervention sera effectuée dans l'article 4. Enfin, l'article 5 présentera en détail les modalités de 95 programmes interventionnels d'AP, mis en place dans le monde auprès de patientes atteintes de cancer du sein. De ce fait, les bénéfices de l'AP développés en première partie seront mis en relation avec les types de programmes ayant abouti à ces effets.

Enfin, dans la partie analytique (D), seront introduits les barrières et les implications pour l'élaboration des bonnes pratiques notamment pour promouvoir l'intégration de l'APA en tant que soin de support en sénologie, tout au long des traitements et dans la phase de réhabilitation. Puis la revue des diverses modalités des programmes d'AP assimilés aux effets de ceux-ci, ainsi que les résultats des études présentées au travers des publications, seront discutés avec l'appui de la littérature de référence. Des perspectives pour l'action clinique et les travaux de recherche futurs seront finalement proposées.

PARTIE A : Cadre théorique

I. Cancer du sein

1. Le cancer du sein : épidémiologie et définition

a. Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes avec environ 1 383 500 nouveaux cas dans le monde (Jemal et al., 2011) dont plus de 400 000 nouveaux cas diagnostiqués en Europe (Ferlay et al., 2007). En France, la projection pour l'année 2011 estime 53 000 nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués et une mortalité de 11 500 cas, en faisant la première cause de décès par cancer chez la femme (InVS et al., 2011). L'incidence a doublé en France entre 1990 et 2011. Toutefois, une diminution de la mortalité par cancer du sein a été observée au cours des dix dernières années [Figure 1, (InVS et al., 2011)]. L'augmentation de l'incidence et la baisse de la mortalité pourraient être expliquées en partie par un renforcement des systèmes de dépistage engendrant plus de détection, des diagnostics plus précoces et une amélioration de la prise en charge thérapeutique (Belot et al., 2008).

Nombre de cas et de décès et taux correspondants (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) chez la femme pour l'année 2011 en France

Femme			
Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux std monde	Nombre de décès	Taux std monde
53 041	99,7	11 358	16,0

Évolution du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez la femme de 1990 à 2011 en France

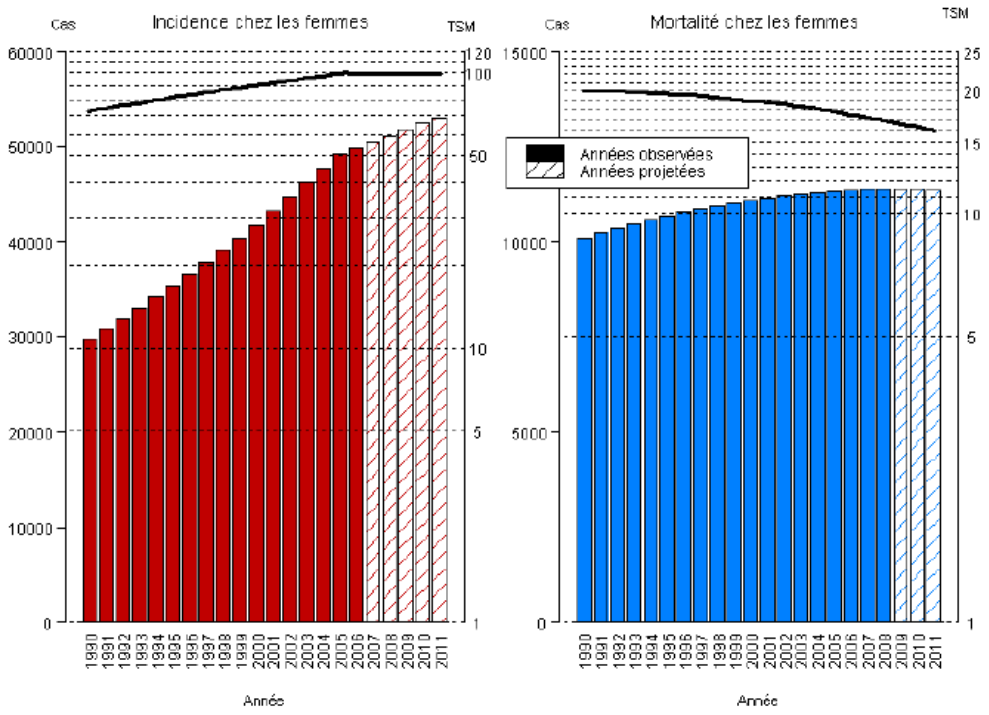


Figure 1 : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein en France en 2011 (InVS et al., 2011)

b. *<u>Définition</u>*

De manière générale, le cancer est une croissance incontrôlée de cellules anormales dans le corps (A.D.A.M. Medical Encyclopedia, 2012). L'OMS le qualifie comme « un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme » (WHO, 2013). Le cancer du sein résulte de la transformation cancéreuse d'une cellule glandulaire du sein. Cette cellule va se multiplier anarchiquement au niveau

des canaux galactophores du sein (carcinome canalaire) ou des lobules du sein (carcinome lobulaire) pour ce qui est des carcinomes dits « *in situ* ». L'atteinte peut s'étendre aux tissus environnants, on parlera de carcinome « infiltrant ». Dans ce second cas, il est possible que les cellules cancéreuses se propagent aux ganglions lymphatiques axillaires, on parlera d'envahissement ganglionnaire (INSERM, 2013).

Les prises en charge thérapeutiques habituelles des patientes atteintes d'un carcinome *in situ* ou d'un carcinome infiltrant sont décrites dans le diagramme 1 (HAS/INCA, 2010).

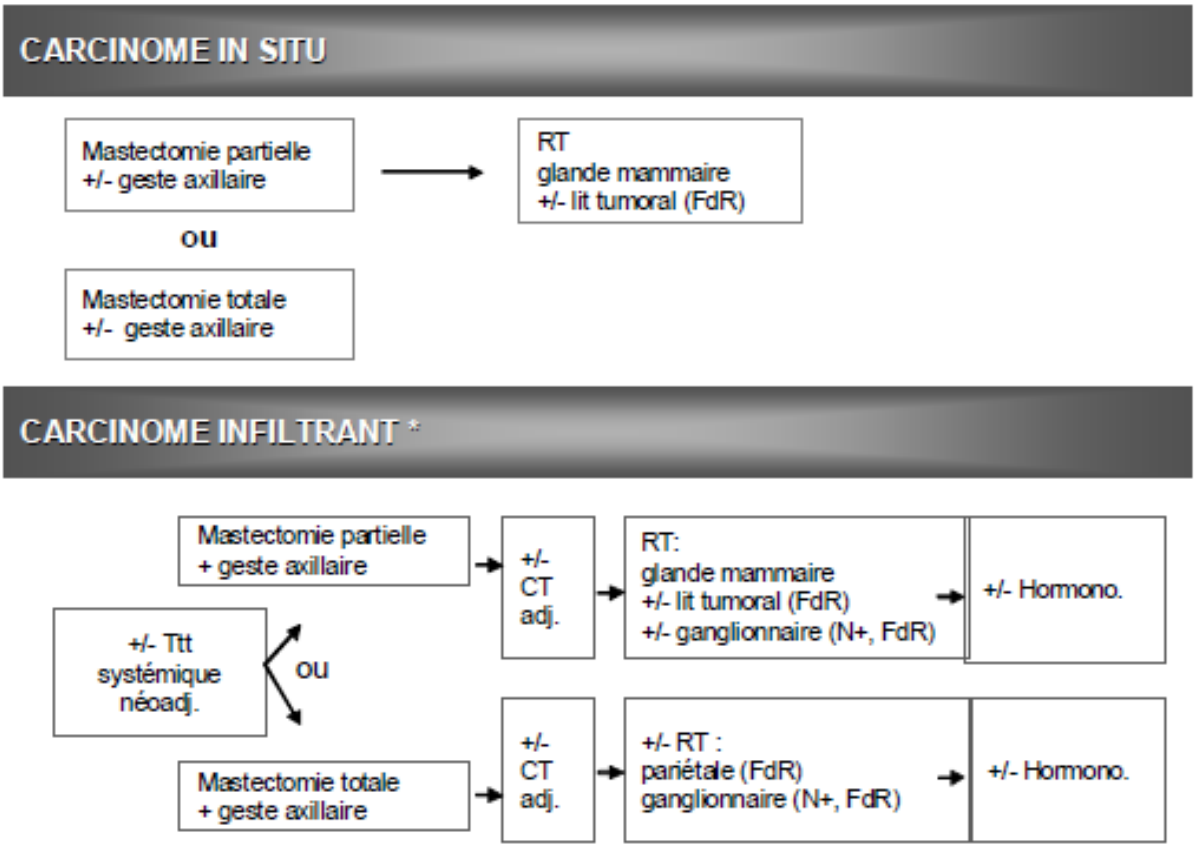


Diagramme 1 : Principes de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein (HAS/INCA, 2010)

CT : chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) ; **RT** : radiothérapie ; **Hormono** : hormonothérapie ; **Ttt** : traitement ; **Néoadj.** : néoadjuvant ; **FdR** : indication discutée selon les facteurs de risque de récidive ; **N+** : indication discutée selon l'envahissement ganglionnaire. *Hors cancer du sein inflammatoire

Le traitement adjuvant (post-opératoire) repose, selon les situations cliniques, sur la chirurgie et/ou la radiothérapie et/ou la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie. Il est adapté et défini en accord avec la patiente sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La chimiothérapie est le plus souvent réalisée en premier et débute 3 à 6 semaines après la chirurgie, la radiothérapie est débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie. La chimiothérapie adjuvante, indiquée en cas de facteur identifié de mauvais pronostic, est réalisée avec des molécules appartenant à la classe des anthracyclines et des taxanes. Les injections sont généralement espacées de 21 jours, et effectuées 4 à 6 fois. L'irradiation de la glande mammaire (en cas de mastectomie partielle) ou de la paroi thoracique (en cas de mastectomie totale) est généralement administrée 5 jours par semaine pendant 5 semaines. L'hormonothérapie ne peut être indiquée qu'en cas de tumeur hormono-sensible, et elle est adaptée au statut ménopausique de la patiente. Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être distingués et permettent une inhibition directe ou indirecte des œstrogènes (HAS/INCA, 2010).

2. Les facteurs de risques et les facteurs préventifs du cancer du sein

L'étiologie du cancer comporte de nombreux facteurs de risques tels que l'avancée en âge, les désordres d'ordre hormonal ou reproductif, la génétique, ou les risques environnementaux et comportementaux.

a. Facteurs de risques

L'incidence de cancer du sein est statistiquement plus élevée entre 60 et 69 ans. Plus la femme avance en âge et plus le risque de développer un cancer du sein augmente (Cancer et Environnement, 2013). Des règles précoces, des cycles ovariens courts, une première grossesse tardive, une stérilité ou une ménopause tardive peuvent amplifier le risque de cancer du sein. Ces facteurs sont en lien avec le temps d'exposition aux œstrogènes qui, s'il est trop important, augmente le risque de cancer du sein (considéré comme un cancer hormono-dépendant) (Clavel-Chapelon et al., 2002). La prise de contraceptifs oraux (œstro-

progestatifs) (Narod et al., 2002) ou de traitements hormonaux de la ménopause augmenteraient aussi le risque (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996; Beral, 2003; Fournier et al., 2005; Fournier et al., 2008; Rossouw et al., 2002).

La mutation constitutionnelle des gènes BReast Cancer BRCA1 ou BRCA2 est responsable d'une augmentation du risque de cas de cancer du sein d'environ 5 % dans les familles ayant une histoire de cancer du sein ou de l'ovaire (Stratton et al., 2008).

Parmi les facteurs de risques environnementaux, une relation dose-effet cumulatif de l'exposition aux radiations ionisantes (Preston et al., 2002), notamment celles reçues avant l'âge de 40 ans (Key et al., 2001), montrerait une augmentation du risque de cancer du sein. Le travail de nuit posté aurait aussi un effet sur ce risque par la sécrétion plus importante de mélatonine favorisant l'augmentation de la synthèse d'œstrogènes (Straif et al., 2007). L'exposition aux perturbateurs endocriniens qui ont une propriété œstrogéno-mimétique pourrait être à l'origine d'une augmentation du risque, notamment les dioxines seraient suspectées mais le lien reste à établir (Goria et al., 2009; Soto et al., 1995).

Les facteurs comportementaux quant à eux s'intéressent à la consommation de tabac ou d'alcool, à l'alimentation, à la composition corporelle, ou encore à l'activité physique (AP). L'association du tabagisme à la consommation de boissons alcoolisées rend difficile la mesure de l'effet propre du tabac, mais le tabagisme pourrait être associé au risque de cancer du sein (Cui et al., 2006; Reynolds et al., 2004). En matière de prévention primaire, aucun consensus significatif ne ressort à propos d'une association entre l'alimentation et le risque de cancer du sein. Seule la consommation d'alcool augmenterait le risque (Michels et al., 2007; WCRF AICR, 2007). Par exemple, la consommation de plus d'un verre d'alcool par jour chez la femme serait un facteur de risque de cancer du sein convaincant (WCRF AICR, 2010).

Une masse grasse corporelle trop importante, la présence d'adiposité viscérale et le gain de poids seraient des facteurs de risque dits « convaincants » à « probables » de cancer du sein après la ménopause (WCRF AICR, 2010).

L'inactivité physique quant à elle serait responsable de 1 cas sur 4 à 5 de cancer du sein (contre 1 cas sur 4 de diabète et 1 cas sur 3 de pathologie coronarienne) (INSERM, 2007). En effet, il a été estimé à partir des publications récentes que 21 % des cancers du sein en France pourraient être attribués à une AP insuffisante (Friedenreich et al., 2010).

b. *Facteurs préventifs*

Des facteurs préventifs ont également été mis en évidence pour le cancer du sein : les grossesses menées à terme, l'allaitement, notamment l'allaitement prolongé (Key et al., 2001), le nombre d'enfants (diminution de 8 % du risque par enfant) (Clavel-Chapelon et al., 2002; Colditz, 2005), la masse grasse raisonnable en pré-ménopause (WCRF AICR, 2007), une alimentation équilibrée et diversifiée, riche en fruits et légumes (WCRF AICR, 2007) et une AP régulière (ANSES, 2011). Concernant l'AP, une diminution du risque de 6 % a été mise en évidence par heure d'AP pratiquée dans la semaine et ce, quel que soit le niveau de corpulence des femmes (Monninkhof et al., 2007). L'effet de l'AP est cependant aujourd'hui reconnu avec un niveau de preuve « probable » pour le cancer du sein après la ménopause, et « limité » pour les femmes non ménopausées [Figure 2, (WCRF AICR, 2007)].

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY, AND CANCER OF THE BREAST (PREMENOPAUSE)

In the judgement of the Panel, the factors listed below modify the risk of cancer of the breast (premenopause). Judgements are graded according to the strength of the evidence.

	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	**Lactation**	**Alcoholic drinks**
Probable	**Body fatness**	**Adult attained height[1]** **Greater birth weight**
Limited — suggestive	Physical activity[2]	
Limited — no conclusion	Cereals (grains) and their products; dietary fibre; potatoes; vegetables; fruits; pulses (legumes); soya and soya products; meat; poultry; fish; eggs; milk and dairy products; fats and oils; total fat; vegetable fat; fatty acid composition, *trans*-fatty acids; cholesterol; sugar (sucrose); other sugars; sugary foods and drinks; coffee; tea; carbohydrate; starch; glycaemic index; protein; vitamin A; riboflavin; vitamin B6; folate; vitamin B12; vitamin C; vitamin D; vitamin E; calcium; iron; selenium; carotenoids; isoflavones; dichlorodiphenyldichloroethylene; dichlorodiphenyltrichloroethane; dieldrin; hexachlorobenzene; hexachlorocyclohexane; *trans*-nonachlor; polychlorinated biphenyls; dietary patterns; culturally defined diets; adult weight gain; energy intake; being breastfed	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

1 Adult attained height is unlikely directly to modify the risk of cancer. It is a marker for genetic, environmental, hormonal, and also nutritional factors affecting growth during the period from preconception to completion of linear growth (see chapter 6.2.1.3).
2 Physical activity of all types: occupational, household, transport, and recreational.

For an explanation of all the terms used in the matrix, please see chapter 3.5.1, the text of this section, and the glossary.

FOOD, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY, AND CANCER OF THE BREAST (POSTMENOPAUSE)

In the judgement of the Panel, the factors listed below modify the risk of cancer of the breast (postmenopause). Judgements are graded according to the strength of the evidence.

	DECREASES RISK	INCREASES RISK
Convincing	**Lactation**	**Alcoholic drinks** **Body fatness** **Adult attained height[1]**
Probable	**Physical activity[2]**	**Abdominal fatness** **Adult weight gain**
Limited — suggestive		Total fat
Limited — no conclusion	Cereals (grains) and their products; dietary fibre; potatoes; vegetables and fruits; pulses (legumes); soya and soya products; meat; poultry; fish; eggs; milk and dairy products; fats and oils; vegetable fat; fatty acid composition; cholesterol; sugar (sucrose); sugary foods and drinks; coffee; tea; carbohydrate; starch; glycaemic index; protein; vitamin A; riboflavin; vitamin B6; folate; vitamin B12; vitamin C; vitamin D; vitamin E; calcium; iron; selenium; carotenoids; isoflavones; dichlorodiphenyldichloroethylene; dichlorodiphenyltrichloroethane; dieldrin; hexachlorobenzene; hexachlorocyclohexane; *trans*-nonachlor; polychlorinated biphenyls; dietary patterns; culturally defined diets; birth weight; birth length; energy intake; being breastfed	
Substantial effect on risk unlikely	None identified	

1 Adult attained height is unlikely directly to modify the risk of cancer. It is a marker for genetic, environmental, hormonal, and also nutritional factors affecting growth during the period from preconception to completion of linear growth (see chapter 6.2.1.3).
2 Physical activity of all types: occupational, household, transport, and recreational.

For an explanation of all the terms used in the matrix, please see chapter 3.5.1, the text of this section, and the glossary.

Figure 2 : Facteurs nutritionnels (alimentation, nutrition et activité physique) et risque de cancer du sein des femmes pré-ménopausées et des femmes ménopausées (WCRF AICR, 2007)

En leur qualité de facteurs de risques nutritionnels, l'inactivité physique et la sédentarité, et l'alimentation sont des facteurs dits modifiables ; il est donc possible d'agir intentionnellement pour pallier à ces comportements (INCa, 2012). Il devient évident que l'AP quotidienne, complétée par une alimentation saine est bénéfique pour la santé (PNNS, 2011) notamment dans le risque de survenue du cancer du sein (prévention primaire), mais également une fois le cancer diagnostiqué. L'ensemble de notre travail porte sur « l'après diagnostic ». Nous nous axerons, dans la partie suivante, sur les préventions dites secondaires et tertiaires c'est-à-dire après diagnostic de cancer du sein, car de nombreux facteurs de risques nutritionnels, rarement isolés les uns des autres, influent également sur la mortalité et sur la récidive mais aussi sur le risque de co-morbidité.

3. Les risques comportementaux après diagnostic de cancer du sein

Le cancer du sein bénéficie d'un pronostic favorable à long terme, notamment car il est diagnostiqué et pris en charge de plus en plus tôt. Le pronostic après CS est de 85 % de survie à 5 ans (HAS/INCA, 2010). Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont un stade et un grade de tumeur plus avancés, un envahissement ganglionnaire, la présence de métastases, une consommation importante d'alcool, une obésité (Indice de Masse Corporelle - IMC > 30 kg/m²) ou une maigreur (IMC < 20 kg/m²), une faible consommation de fruits et légumes (< 3.4 portions/j), la sédentarité (AP < 3,7 MET-h/sem) (Pierce et al., 2007b).

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux facteurs comportementaux modulables qui ont des niveaux de preuve scientifique « convaincants », « probables » et « limités mais évocateurs ». Nous développerons plus particulièrement les éléments en lien avec l'ensemble des sujets des travaux de recherche conduits dans le cadre de ma thèse de doctorat, que sont le surpoids, l'obésité, la prise de poids et l'alimentation dans un premier temps; le thème de l'AP, cœur de mon travail, sera développé plus amplement dans la partie suivante.

a. Surpoids, obésité, prise de poids et composition corporelle

Un surpoids (IMC ≥ 25 kg/m²) ou une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) avant le diagnostic de cancer du sein pourrait avoir un effet sur la survie et les risques de récidive après le diagnostic. Plusieurs études ont montré que la prise de poids avant le diagnostic serait plus prédictive du risque de mortalité des patientes que la prise de poids advenant après celui-ci (Caan et al., 2006; Caan et al., 2008; Kroenke et al., 2005). En ce qui concerne le risque de récurrence après diagnostic, les résultats sont moins significatifs, même si la prise de poids est de 5 ou 10 % 1 an avant le diagnostic (Caan et al., 2006). Une analyse des risques de récidive et de mortalité associés à une prise de poids avant diagnostic de la cohorte Nurse Health Study (NHS), montre une association plus marquée chez les femmes non-fumeuses (Kroenke et al., 2005).

Après diagnostic de cancer du sein, une grande partie des patientes est affectée par un surpoids, une obésité et/ou une prise de poids qui va influencer différentes composantes, notamment la qualité de vie (Wolin et al., 2010). La prise de poids serait une des seules complications post-diagnostic ayant une prévalence qui augmente dans le temps (Schmitz et al., 2012). Dans une cohorte française de 272 patientes suivies au Centre Léon Bérard entre 2004 et 2006 pour un cancer du sein non métastatique, 25,7 % des patientes étaient en surpoids et 15,1 % étaient obèses au moment du diagnostic (Trédan et al., 2010). Parmi ces patientes, plus de 52,1 % ont pris du poids 6 mois après la fin de la chimiothérapie adjuvante, avec une augmentation moyenne du poids de 3,2 ± 2,2 kg. Parmi elles, 33 % ont pris entre 5 et 10 % de leur poids et 7 % ont augmenté leur poids initial d'au moins 10 % (Trédan et al., 2010). Le gain de poids chez les patientes en cours de traitement adjuvant de chimiothérapie est décrit comme allant de 1 à 6 kg selon les études (Demark-Wahnefried et al., 1993; Demark-Wahnefried et al., 2001; Freedman et al., 2004; Goodwin et al., 1999; Heideman et al., 2009; Irwin et al., 2005; Saquib et al., 2007; Trédan et al., 2010). Une tendance à cette prise de poids semble plus marquée chez les patientes pré-ménopausées, plus jeunes, traitées par une chimiothérapie adjuvante associée ou non à un traitement hormonal, présentant un IMC < 25 kg/m² au moment du diagnostic, un stade du cancer plus sévère et une AP diminuée depuis le diagnostic (Camoriano et al., 1990; Heideman et al., 2009; Irwin et al., 2005; Kroenke et al., 2005; Makari-Judson et al., 2007).

Les patientes obèses et en surpoids après le diagnostic, ont une moins bonne survie globale et un risque de récidive plus important par rapport aux patientes ayant un IMC normal (Dal Maso et al., 2008; Dawood et al., 2008). Les conséquences de la prise de poids pendant les traitements adjuvants sont notamment un risque de récidive multiplié par 1,5 et un risque de mortalité multiplié par 1,6 pour les patientes pré-ménopausées ayant pris plus de 5,9 kg (Camoriano et al., 1990). Le risque de métastases à distance, 10 ans après le diagnostic, serait augmenté de 46 % avec un IMC ≥ 30 kg/m² et le risque de mortalité après 30 ans augmenterait de 38 % à 47 % par rapport aux patientes ayant un IMC < 25 kg/m² (Demark-Wahnefried et al., 2012; Ewertz et al., 2011). L'excès de poids représente des risques de développer un cancer du sein controlatéral (RR = 1,37, 95 % CI. 1,20-1,57), un second cancer du sein (RR = 1,40, 95 % CI. 1,24-1,58), un cancer de l'endomètre (RR = 1,96, 95 % CI. 1,43-2,70), ou un cancer colorectal (RR = 1,89, 95 % CI. 1,28-2,79). En effet, Si l'IMC

augmente de 5 kg/m² après diagnostic, le risque relatif d'un cancer du sein controlatéral est de 1,12 (95 % CI. 1,06-1,20) et un second cancer du sein primitif de 1,14 (95 % CI. 1,07-1,21) (Druesne-Pecollo et al., 2012). De plus, le fait d'être obèse après diagnostic de cancer du sein engendre une fatigue plus importante, des arthralgies, une diminution de la santé des os et une incidence plus importante de lymphœdème (Demark-Wahnefried et al., 2012).

L'augmentation du risque de mortalité, marquée par le surpoids, l'obésité, ou la prise de poids pourrait être due en partie à l'association de ces facteurs avec l'incidence plus élevée de cancer du sein inflammatoire (Dawood et al., 2008) ou encore par le risque de métastases plus important (Ewertz et al., 2011) ; mais aussi avec par l'obésité viscérale (Abrahamson et al., 2006) engendrant des co-morbidités métaboliques, ou cardio-vasculaires (Lofgren et al., 2004).

Les traitements du cancer du sein ont aussi une influence sur la composition corporelle. En effet, Freedman *et al.* ont observé des changements non favorables durant les traitements de chimiothérapie, sans pour autant observer de changement du poids des patientes. Le pourcentage de masse grasse a augmenté de 4,0 ± 6,0 % entre le début de la chimiothérapie et 6 mois après la chimiothérapie. La masse maigre a, quant à elle, diminué de -3,8 ± 6,0 % (Freedman et al., 2004). Cette détérioration de la composition corporelle est aussi observée par Irwin *et al.* sur une durée plus importante, entre la première année et la 3^{e} année après diagnostic, où 74 % des patientes ont vu leur masse grasse augmenter (+ 2,1 ± 3,8 % en moyenne sur toute la population de 514 femmes) (Irwin et al., 2005). Les effets semblent plus importants chez les patientes sous chimiothérapie, chez lesquelles on observe une prise de masse grasse de 2,2 ± 0,6 % en 1 an après diagnostic, versus -0,1 ± 0,4 % pour les patientes ayant un traitement localisé. Il est aussi mis en avant une diminution de la masse maigre plus importante chez les patientes en chimiothérapie (-0,4 ± 0,3 kg versus +0,8 ± 0,2 Kg) (Demark-Wahnefried et al., 2001). Ceci souligne le risque plus important d'obésité dite « sarcopénique » chez les patientes en traitement chimiothérapique, c'est-à-dire une obésité définie par une prise de masse grasse accompagnée d'une perte de masse maigre (Demark-Wahnefried et al., 2001; Fearon et al., 2011; Fearon, 2011; Jacquelin-Ravel et al., 2012). La perte de masse maigre peut être liée à une diminution de la dépense énergétique (Moses et al., 2004), et amènera une diminution de la tolérance aux thérapies

anticancéreuses (Bachmann et al., 2008), ainsi qu'une diminution de la survie (Dewys et al., 1980; Fearon et al., 2006). De manière générale, toute modification négative de la composition corporelle (augmentation de la masse grasse et diminution de la masse maigre) est décrite comme entraînant une augmentation des facteurs de risques pour la santé, notamment à l'augmentation du risque métabolique (Wajchenberg, 2000), à l'augmentation des concentrations d'œstrone et d'œstradiol chez les survivantes du cancer du sein (McTiernan et al., 2003), ou encore à l'augmentation de l'insuline et des IGF-1, plus la masse grasse est importante (Irwin et al., 2005).

Seules 10 % des patientes retrouvent leur poids précédent le diagnostic après 6 ans et plus la prise de poids a été importante, moins les patientes retrouveront leur poids initial (Saquib et al., 2007). La prise de poids, le surpoids et l'obésité chez les patientes atteintes de cancer du sein pourraient être notamment expliqués par des changements des apports alimentaires et du niveau d'AP qui entraînent un changement du métabolisme de base et de la thermogénèse (Demark-Wahnefried et al., 1993).

b. Alimentation

Après le diagnostic et pendant les traitements, l'utilisation de compléments alimentaires tels que les vitamines, les minéraux, ou encore les préparations à base de plantes reste controversée. Les antioxydants sont déconseillés car ils pourraient diminuer l'effet de la chimiothérapie ou de la radiothérapie sur les cellules cancéreuses (Doyle et al., 2006). Une carence en vitamine D pourrait augmenter le risque de récidive et la mortalité (Goodwin, 2009). De même, il a été montré qu'une alimentation riche en viande rouge, en viande transformée, ou en céréales raffinées aurait un impact négatif sur la survie globale ainsi que sur la mortalité en dehors du cancer du sein (Kwan et al., 2009). Chez les patientes pré-ménopausées, une alimentation riche en matières grasses serait associée négativement au risque de récidive et de mortalité (Cho et al., 2003). A contrario, et surtout chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs, il a été mis en évidence des bénéfices venant d'une diminution de la consommation d'aliments riches en matière grasse (Chlebowski et al., 2006).

Un régime alimentaire riche en fruits et légumes, en fibres, en grains entiers, en volaille et pauvre en graisse pourrait être un facteur protecteur contre la récidive, la progression de la maladie et diminuerait de 43 % la mortalité globale (Davies et al., 2011; Kwan et al., 2009; McEligot et al., 2006). Ce régime alimentaire a aussi un effet favorable sur le risque de co-morbidités chez les survivantes du cancer du sein (Demark-Wahnefried et al., 2003).

Cependant, malgré le nombre d'études qui s'y sont intéressé, aucun réel consensus ne ressort à propos de l'alimentation. L'American Cancer Society (ACS) recommande de limiter les aliments riches en sucre, en sel et en matière grasse, et de limiter les viandes rouges ou transformées, mais aussi de réduire la consommation d'alcool à un maximum d'un verre par jour chez la femme. Par contre, il est recommandé de consommer cinq portions de fruits et légumes par jour, et de maintenir un poids stable (Davies et al., 2011; Doyle et al., 2006; Kushi et al., 2012).

Une intervention diététique sans perte de poids ou sans AP semble par ailleurs insuffisante pour améliorer la survie après cancer du sein (Patterson et al., 2010). Une intervention diététique associée à une AP régulière peu apporter les meilleurs bénéfices. On peut notamment l'observer grâce à l'étude de cohorte Women's Healthy Eating and Living (WHEL) qui montre un bénéfice de 4 % en survie à 5 ans et 6 % à 10 ans, chez les femmes ayant une consommation importante de fruits et légumes (5 portions/j) et une AP régulière (30 min, 6j/sem), en comparaison avec une consommation inférieure aux 5 portions recommandées en fruits et légumes et/ou une AP en deçà de 30 min, 6j/sem [Figure 3 (Pierce et al., 2007a)].

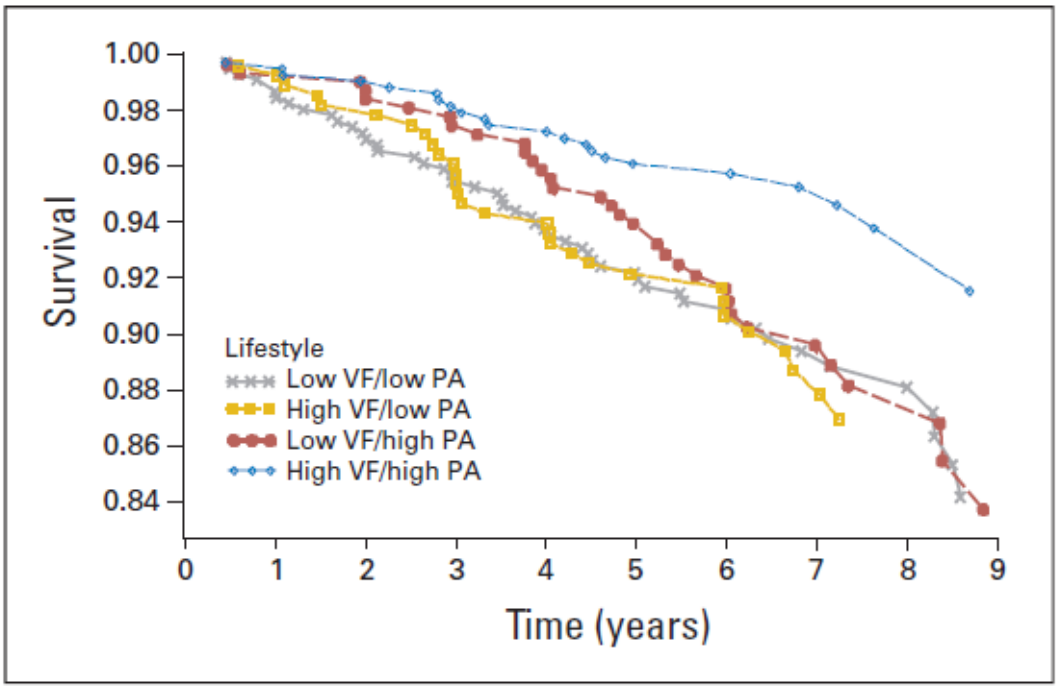


Figure 3 : Graphique de survie (Kaplan-Meier) de l'étude Women's Healthy Eating and Living (WHEL) (Pierce et al., 2007a)

Quatre catégories d'alimentation et d'activité physique. Moins de 5 portions/j de fruits et légumes (low vegetables and fruits-VF) ; plus de 5 portions/j de fruits et légumes (high VF) ; moins de 540 MET-h/sem d'activité physique (low physical activity-PA) ; plus de 540 MET-h/sem d'activité physique (high PA)

c. Activité physique et comportements sédentaires après diagnostic

Au cours d'une étude observationnelle de 287 patientes atteintes de cancer du sein, interrogées entre 6 et 18 mois après le diagnostic, Harrison *et al.* ont remarqué que 46 % des patientes se considèrent suffisamment actives vis-à-vis des recommandations internationales ; pourtant, 1/3 d'entre elles ont en fait diminué leur AP et 30 % sont devenues sédentaires dans les 8 mois après le diagnostic de cancer du sein (Harrison et al., 2009). Selon différentes études prospectives, les patientes atteintes d'un cancer du sein ont une AP modérée moins importante après le diagnostic et pendant les traitements par rapport à l'avant diagnostic. Le temps passé dans des AP modérées augmente après les traitements mais sans systématiquement revenir au niveau pré-diagnostic (Chen et al., 2011; Devoogdt et al., 2010; Huy et al., 2012; Kwan et al., 2012).

Afin de faire état des connaissances, le tableau 1 présente les pourcentages de patientes atteintes d'un cancer du sein respectant les recommandations internationales (AP modérée ≥ 150 min/sem), et les niveaux d'AP moyens à différentes périodes de la prise en charge thérapeutique, selon 6 études prospectives différentes. En synthèse ci-dessous, et pour chacune des périodes, sont présentées les fourchettes de valeurs extrêmes des niveaux d'AP pouvant être issues de l'une ou l'autre de ces études (Chen et al., 2011; Devoogdt et al., 2010; Harrison et al., 2009; Huy et al., 2012; Irwin et al., 2003; Kwan et al., 2012) (Tableau 1) :

- avant le diagnostic : entre 20 et 70 MET-h/sem ;
- entre le diagnostic et les 6 mois post diagnostic : entre 1 et 46,3 MET-h/sem ;
- entre 6 et 8 mois post diagnostic : entre 6 et 36,9 MET-h/sem ;
- entre 8 et 12 mois post diagnostic : entre 12 et 35,3 MET-h/sem ;
- 1 an post diagnostic : entre 15,4 et 33,4 MET-h/sem.

Dans l'étude de Kwan *et al.* concernant 1 696 patientes californiennes, l'AP modérée a diminué de -9,4 MET-h/sem dans les 6 mois post diagnostic ; 4 % des patientes n'avaient aucune AP modérée au moment du diagnostic et 7 % à 6 mois (Kwan et al., 2012). A plus long terme, dans la cohorte Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL, n = 806) entre la 1ère et la 3ème année après le diagnostic, 52 % des patientes ont augmenté leur niveau d'AP, 41 % l'ont diminué, et 7 % l'ont maintenu (Irwin et al., 2003). Les patientes ayant le plus diminué leur niveau d'AP à travers la diminution des activités sportives étaient celles qui étaient traitées par chirurgie et radio-chimiothérapie, en comparaison avec les patientes ayant subi une chirurgie seule et les patientes traitées seulement par radiothérapie (Irwin et al., 2003).

Chronologiquement, avant le diagnostic de cancer du sein, 86 % des patientes suivent les recommandations d'au moins 150 min/sem d'AP modérée, seules 61 % les suivent encore pendant les traitements (Huy et al., 2012), et de façon régressive : 70 % à 2 mois du diagnostic et 58 % à 6 mois (Kwan et al., 2012). Un an après la chirurgie, 85 % pratiquent une AP comme recommandé (Huy et al., 2012). Puis 73 % suivent les recommandations 1 à 3 ans après le diagnostic (si les travaux ménagers et de jardinage sont inclus dans l'analyse) (Irwin et al., 2004). En définitive, les patientes diminueraient le temps passé dans des AP modérées dès le diagnostic et la plupart n'arriverait toujours pas à atteindre à nouveau les

recommandations d'AP pour le maintien de la santé 1 à 3 ans après l'annonce de la maladie (Tableau 1).

Tableau 1 : Aperçu de la proportion de patientes atteintes de cancer du sein suivant les recommandations internationales de 150 min/sem d'activité physique modérée ainsi que leur niveau d'activité physique moyen suivant les différentes périodes de la prise en charge thérapeutique. Selon 6 études prospectives (Chen et al., 2011; Devoogdt et al., 2010; Harrison et al., 2009; Huy et al., 2012; Irwin et al., 2003; Kwan et al., 2012)

(Méthodes d'analyse de l'AP différentes, en majorité AP modérée = AP occupationnelles et domestiques)

	Etudes	**avant diagnostic**	**diag. à 6 mois**	**6 à 8 mois**	**8 à 12 mois**	**12 à 18 mois**	**18 à 36 mois**
Pourcentage de patientes suivant les recommandations internationales (AP modérée ≥ 150min/sem) *(%)*	n = 806, USA, HEAL, (Irwin et al., 2003)						
	n = 1696, Californie, (Kwan et al., 2012)		70	58			
	n = 267, Belgique, (Devoogdt et al., 2010)						
	n = 1067, Allemagne, (Huy et al., 2012)	86,2	61		85		
	n = 4511, Chine, (Chen et al., 2011)		65			74	74
	n = 287, Australie, (Harrison et al., 2009)			46,4	46,3	44,3	
Niveau d'AP moyen des patientes *(MET-h/sem)*	n = 806, USA, HEAL, (Irwin et al., 2003)	20	17,1				
	n = 1696, Californie, (Kwan et al., 2012)		46,3	36,9			
	n = 267, Belgique, (Devoogdt et al., 2010)	70	1	6	12		
	n = 1067, Allemagne, (Huy et al., 2012)	36,2	14		34		
	n = 4511, Chine, (Chen et al., 2011)		8,3			15,4	15,8
	n = 287, Australie, (Harrison et al., 2009)			33,1	35,3	33,4	

La diminution du niveau d'AP au cours de la prise en charge du cancer du sein pourrait être expliquée par une « limitation de performance » physique (ou limitation d'AP) et une restriction de participation à une AP qui apparaissent respectivement chez 53 % et 31 % de femmes (Ness et al., 2006). De plus Ness *et al.* ont décrit que cette limitation d'AP et restriction de participation ont une prévalence jusqu'à 1,8 fois plus importante que chez les personnes sans cancer (Ness et al., 2006). Les femmes ménopausées, vivant seules, en surpoids ou obèses et sous chimiothérapie et/ou radiothérapie, ont vu leur niveau d'AP diminuer de façon plus importante notamment pour les activités de loisir, domestiques et de déplacement (Huy et al., 2012; Irwin et al., 2003; Kwan et al., 2012). A contrario, un niveau d'AP initial important, la jeunesse, une éducation élevée, la vie en couple, l'absence de tabagisme, un stade de maladie moins sévère, l'absence de symptômes dus aux traitements, être plus loin du diagnostic, une meilleure qualité de vie (QdV), un ratio tour de taille/taille et un IMC moindre, seraient prédictifs d'un maintien de l'AP et du suivi des recommandations internationales d'AP (Beasley et al., 2012; Chen et al., 2011; Harrison et al., 2009; Pinto et al., 2002). La marche serait pratiquée et préférée chez la majorité des patientes (Chen et al., 2011; Harrison et al., 2009; Irwin et al., 2003; Volaklis et al., 2013).

Avant de décrire les bénéfices de l'AP en prévention secondaire et tertiaire du cancer du sein, il convient de définir dans un premier temps les composantes de l'AP.

II. Composantes de l'activité physique

1. Activité physique et condition physique

L'activité physique (AP) désigne « tout mouvement corporel, produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique » (Caspersen et al., 1985). Elle est composée de 4 catégories : (a) les activités professionnelles ou occupationnelles, (b) les activités de loisir (pouvant inclure le sport, et les activités récréatives non structurées), (c) les activités domestiques, et (d) les activités de déplacement (Khan et al., 2012). Le type d'activité, son intensité, sa fréquence et sa durée

permettent de doser et caractériser l'AP (Caspersen et al., 1985). L'AP peut être distinguée de l'exercice correspondant à « l'ensemble des mouvements du corps planifiés, structurés et répétitifs, dont l'objectif est d'améliorer ou maintenir la condition physique » (Caspersen et al., 1985). Le sport, quant à lui, est un sous-ensemble de l'exercice, qui peut être effectué individuellement ou par équipe, et dont les participants adhèrent à un ensemble commun de règles ou d'attentes, et avec un but défini (Caspersen et al., 1985).

Toute AP provoque une dépense énergétique qui est mesurée en kilocalories (kcal) ou en kilojoules (kJ) (1 kcal = 4,184 kJ) (Bureau international des poids et mesures, 2006; Caspersen et al., 1985). Le coût énergétique ou intensité de l'AP peut aussi être exprimé en *Metabolic Equivalent Task* (MET) ou équivalent métabolique, unité utilisée pour estimer le coût métabolique de l'AP. La valeur du MET pour un adulte correspond à la dépense énergétique de repos de 3,5 mlO_2/min/kg (Howley, 2001; U.S.Department of Health and Human Services, 1996). Un compendium des activités physiques élaboré par Ainsworth *et al.,* permet d'accéder à une classification des AP spécifiques par niveau de dépense énergétique en MET (Ainsworth et al., 2000). Le niveau d'AP peut être exprimé au MET-h/sem définissant l'intensité totale d'AP sur la semaine ; par exemple, effectuer 3 fois 30 min par semaine une AP de 4 METs correspond à 3 x 0,5 x 4 = 6 MET-h/sem.

La condition physique liée à la santé est différenciée de l'AP et désigne un ensemble de caractéristiques d'un individu ; elle peut être définie par « l'habilité à mener à bien les tâches de la vie quotidienne avec vigueur et vigilance, sans fatigue induite et avec assez d'énergie pour profiter des moments de loisirs et pouvoir réagir aux situations d'urgences » (Clarke, 1971). Les différentes composantes qui constituent la condition physique dans le cadre de la santé sont la capacité cardio-respiratoire, la force musculaire, l'endurance musculaire, la composition corporelle, la souplesse et flexibilité, ainsi que l'équilibre (Caspersen et al., 1985).

2. Inactivité physique, sédentarité et déconditionnement

L'inactivité physique et la sédentarité sont des facteurs concomitants de risque liés à la santé. C'est pourquoi ces concepts sont importants à prendre en compte, au même titre que l'AP. L'inactivité physique représente le manque d'AP au moins modérée c'est-à-dire ≥ 3

METs. Le comportement sédentaire est distinct de l'inactivité physique (Tremblay et al., 2010). Il est défini par une « situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique (< 1.5 METs) en position assise ou allongée », proche de la dépense énergétique de repos (Tremblay et al., 2012). Parmi les activités sédentaires, on peut citer par exemple les activités « écran » (télévision ou encore informatique).

L'inactivité physique a été reconnue par l'OMS comme un des facteurs de risques principaux de morbidité et mortalité prématurée (WHO, 2011c). Dans le monde, 31,1 % (95 % CI 30,9 – 31,2) des adultes sont physiquement inactifs, en Europe 34,8 % le sont (Hallal et al., 2012). Cette inactivité physique est plus importante chez la femme (33,9 %) que chez l'homme (27,9 %), elle est aussi plus observée dans les pays à revenus élevés (Hallal et al., 2012). Six à 10 % de mortalité par maladie non transmissible (maladie cardiaque, diabète de type II, cancer du sein (9,7 %) et cancer du côlon) pourrait être causée par l'inactivité physique (Lee et al., 2012). L'inactivité physique aurait ainsi causé 9 % de morts prématurées ou plus de 5,3 des 57 millions de morts dans le monde en 2008 (WHO, 2011a). Lee et *al.* ont estimé que si l'inactivité physique était diminuée de 10 % ou 25 %, respectivement plus de 533 000 et plus de 1,3 million de morts seraient évitées chaque année dans le monde. En France, l'espérance de vie augmenterait de 0,55 (0,44-0,67) ans si l'inactivité physique était *éliminée* (Lee et al., 2012).

Un comportement sédentaire peut entraîner une dégradation accélérée de la forme. En effet, le manque de mouvement (hypokinésie) peut provoquer une baisse puis une perte de la capacité aérobie. Ceci s'assimile donc à une perte de la capacité à faire de l'exercice ou toute autre activité de la vie quotidienne (hypoxie). La diminution ou la perte de capacité aérobie entraîne une difficulté ressentie associée à une perte d'envie de faire (hypodynamie). Les conséquences seront une augmentation de la fatigue ressentie à l'effort, apparaissant de plus en plus rapidement, ainsi qu'une dégradation de la capacité de récupération qui sera de plus en plus longue. La charge de travail que l'individu pourra supporter afin d'être actif devra être ajustée et donc diminuée étant donné son manque de capacité aérobie. Au fur et à mesure, la pratique d'AP sera une source d'affects négatifs (sensations négatives de fatigue et d'altération de l'humeur, de l'estime de soi) que l'individu va alors progressivement anticiper. S'ensuit une perte de plaisir lors d'une AP qui

va engendrer un manque de mouvement encore plus important et faire rentrer l'individu dans un évitement et un désinvestissement de toute AP, passant notamment par une dévalorisation de soi. Ainsi, et au fur et à mesure, l'individu ayant un manque de mouvement, verra une diminution de sa capacité aérobie, augmentant les difficultés ressenties et la perte de l'envie de faire. Le sujet entre alors dans un « cercle vicieux de la sédentarité », comme l'illustre la Figure 4 (Berthouze-Aranda et al., 2011; Simard et al., 1996).

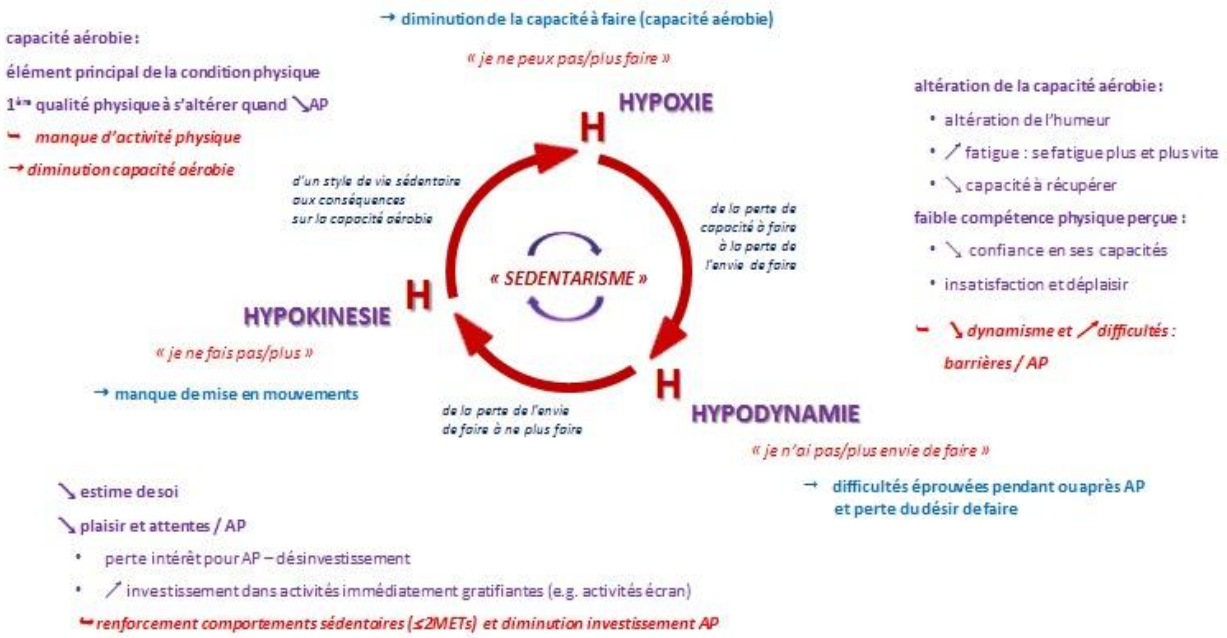


Figure 4 : Syndrome des 3H ou cercle vicieux de la sédentarité (Berthouze-Aranda et al., 2011)

La sédentarité aggravée peut être exprimée en termes de déconditionnement physique. Celui-ci peut être considéré comme un syndrome regroupant l'ensemble des conséquences physiques, psychiques et sociales qui s'installent progressivement à cause d'un manque d'AP et aboutissent à une inadaptation de l'individu à son environnement (Bortz, 1984). Il représente donc une altération de toutes les grandes fonctions, notamment les fonctions cardio-respiratoires, musculo-squelettiques mais aussi la dévalorisation de soi et la dégradation de la QdV (Berthouze-Aranda et al., 2011). Le déconditionnement est un amplificateur de vulnérabilité, et ainsi de co-morbidités (Olivier et al., 2008; Takahashi et al., 2008).

La sédentarité et l'inactivité physique sont deux facteurs de risque liés mais indépendants vis-à-vis de la santé. Les conséquences négatives de ces deux facteurs peuvent être réduites en faisant entrer l'individu dans un style de vie plus actif. Une pratique d'AP progressive et adaptée amènera la personne dans ce qui peut s'apparenter à un « cercle vertueux » de l'AP (Berthouze SE). Cependant, dans certaines circonstances, l'AP n'est pas aisée à mettre en place, à conduire et à suivre. Car l'AP demandera plus d'attention afin de répondre aux contraintes liées au déconditionnement ou à une situation de pathologie, dans des conditions de sécurité. L'activité physique adaptée (APA) devient la clé de cette mise en œuvre.

3. L'Activité Physique Adaptée (APA)

> « La mise en mouvement des personnes qui, en raison de leur état physique, mental, ou social, ne peuvent pratiquer une activité physique ordinaire, se fait au moyen de l'Activité Physique Adaptée (APA) qui répond aux besoins spécifiques de santé et d'intégration de ces personnes. La pratique régulière d'une activité physique adaptée permet la mise en fonction de l'organisme en luttant contre les effets délétères de la sédentarité et en évitant leurs interactions avec une pathologie existante ou des conditions de vie particulières.
>
> L'APA-Santé est ainsi tout à la fois l'art et la science :
>
> - de la prise en charge des publics à besoins spécifiques au moyen de toute activité physique **ou** sportive,
> - du diagnostic, de la conception, la mise en œuvre, l'évaluation, le suivi, puis le développement d'un programme d'exercices adapté à ces personnes,
> - le tout dans le cadre d'un projet de Prévention – Promotion de la Santé, d'Education, de Réhabilitation ou d'Intégration, et/ou d'un projet de recherche lié à la motricité humaine, développés auprès de ces publics. » (Robert et al., 2011)

L'acronyme « APA » pour « Activité Physique Adaptée » est né au Québec en 1970. En France, la formation universitaire en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) APA s'est développée à partir des années 1980, et la mention APA apparaît

dans l'intitulé du diplôme en 1999. Les intervenants en APA sont de niveau licence, mais aussi de niveaux master ou doctorat, et contribuent selon les cas à la conduite pédagogique de séances pratiques d'activité physique adaptée, la coordination de programmes spécifiques, le développement de recherches scientifiques et de projets innovants dans ce domaine (Hutzler et al., 2007; Sherrill et al., 2008).

Les APA regroupent d'une part l'ensemble des Activités Physiques et Sportives, adaptées aux capacités de la personne, mais aussi d'autre part la mise en mouvement selon des besoins et attentes spécifiques à l'aide d'activités de la vie quotidienne (activités de déplacement, d'occupations, domestiques). Lors de séances d'APA, les bases d'adaptations se font par rapport aux capacités des participants (et non pas par rapport à leurs incapacités) grâce à l'expertise apportée par l'approche multi-dimensionnelle de la Classification Internationale du Fonctionnement et du handicap (CIF) (WHO, 2001). Elles sont dispensées auprès des personnes en situation de handicap, et/ou vieillissantes, atteintes de maladie chronique, ou en difficulté sociale, à des fins de prévention, de rééducation, de réadaptation, de réhabilitation, de réinsertion, d'éducation et/ou de participation sociale et ne pouvant pas pratiquer une AP régulière (non adaptée). Le mot « adaptation » signifie que l'AP est modifiée, ajustée ou accommodée en accord avec les habiletés individuelles relevées notamment grâce à des évaluations menées par l'enseignant en APA (IFAPA, 2013).

L'APA ne peut se résumer à la seule adaptation d'une activité physique en termes d'accessibilité ou de réglementation. Au contraire, l'APA est un projet, lié aux besoins de celui qui la pratique. L'APA n'est pas une finalité en soi, le but n'est pas de pratiquer une activité pour ce qu'elle est, mais pour ce qu'elle apporte et ce qu'elle suggère. L'APA est donc un projet et un moyen dans la prise en charge de l'individu, réalisée par un professionnel formé spécifiquement. La prise en charge de l'enseignant en APA répond à des objectifs éducatifs et/ou thérapeutiques en concertation pluridisciplinaire notamment avec le corps médical (Rimmer et al., 2012). Le projet d'APA est en phase avec le stade de la maladie, des traitements suivis ou prévus, des capacités physiques, des ressources mobilisables du sujet et son état de déconditionnement, de ses préférences et attentes en matière d'exercice et de son état psychologique (SFP-APA, 2013).

4. Les recommandations nationales et internationales d'AP

Des recommandations nutritionnelles ont été élaborées en vue d'informer les adultes des bénéfices d'une alimentation équilibrée et d'une AP quotidienne pour le maintien de la santé, c'est à dire en prévention des maladies non transmissibles telles que les maladies métaboliques, cardio-respiratoires, ostéo-articulaires. Ces recommandations englobent les activités récréatives, de loisirs, sportives, professionnelles mais aussi de déplacement et les tâches ménagères, réalisées dans le contexte quotidien, familial ou social. Ainsi, les recommandations internationales en matière d'AP, érigées par l'Organisation Mondiale de la Santé sont d'effectuer au minimum 30 min d'AP d'intensité modérée (≥ 3 METs correspondant à 10 000 pas) au moins 5 jours par semaine (équivalant à 7,5 MET-h/sem) ou au moins 75 min par semaine d'AP d'intensité soutenue (≥ 6 METs) ou une combinaison équivalente d'intensité modérée et soutenue (Haskell et al., 2007; WHO, 2011b). Les recommandations françaises, quant à elles, mises en place pour le Plan National Nutrition Santé (PNNS), sont d'effectuer 30 min d'AP modérée (≥ 3 METs), tous les jours (PNNS, 2011) (correspondant à 10,5 MET-h/sem). Les activités d'endurance, aérobies (≥ 3 METs), peuvent être séquencées en périodes d'au moins 10 minutes. Ces recommandations permettent un niveau d'AP minimum pour le maintien de l'état de santé. Afin d'augmenter les bénéfices sur la santé, il est préconisé d'effectuer une dose plus importante d'AP quant à la durée, notamment en atteignant 300 min/sem d'AP modérée ou 150 min d'activité soutenue. Il est aussi bénéfique et favorable au renforcement des muscles et les os d'intégrer des exercices de renforcement musculaire 2 fois par semaine (Société canadienne de physiologie de l'exercice, 2012; U.S.Department of Health and Human Services, 2008; WHO, 2011b).

Nous considérerons aussi les AP ≥ 4 METs, d'une intensité un peu plus soutenue que l'AP recommandée à 3 METs (Beasley et al., 2012), mais qui sembleraient définir plus précisément les AP d'intensité modérée à soutenue selon les recommandations analytiques des questionnaires d'AP internationaux (IPAQ, 2005; WHO, 2010). En effet, et conformément au Compendium d'AP, une intensité de 4 METs et plus, correspond par exemple à se déplacer à vélo, marcher à 4,8 km/h (3 miles/h), effectuer les activités ménagères modérées, jouer avec les enfants ou encore jardiner, toutes considérées comme étant d'intensité modérée (Ainsworth et al., 2000). Le suivi de ces recommandations est

bénéfique, mais il est important de prendre en compte l'importance de limiter le temps passé à des activités nécessitant une très faible dépense énergétique (< 2 METs) (WHO, 2011b). Ainsi, il est aussi recommandé d'éviter les comportements sédentaires, notamment les activités dites « écran » comme l'ordinateur ou la télévision. En France, un adulte passe en moyenne 3,35 heures par jour dans des activités « écran » (PNNS, 2011).

III. Bénéfices de l'AP en prévention secondaire et tertiaire du cancer du sein

Après le diagnostic du cancer du sein, environ 60 % des femmes expérimentent un ou plusieurs effets secondaires (Schmitz et al., 2012). On peut citer la fatigue, la dégradation de la qualité de vie, le risque de prise de poids et de dégradation de la composition corporelle, le risque de présenter un lymphœdème, mais aussi les risques inflammatoires, hormonaux et métaboliques (Schmitz et al., 2012; Hansen et al., 1997; Schmitz, 2011; Cramp et al., 2008; Romieu et al., 2012). L'AP a des effets bénéfiques sur ces facteurs de risque qui constituent des co-morbidités liées au cancer du sein. Tous ces facteurs sont étroitement liés et multiples.

Cette troisième partie fait état des connaissances actuelles concernant les effets d'une AP régulière pratiquée après le diagnostic du cancer du sein. Nous aborderons tout d'abord les principaux résultats d'études observationnelles et interventionnelles relatifs aux bénéfices de l'AP en matière de prévention secondaire et tertiaire, c'est-à-dire ses bénéfices sur la condition physique, le niveau d'AP, la fatigue, les facteurs psychologiques et psychoaffectifs, la qualité de vie, le risque de prise de poids, ainsi que sur les risques de récidives et de mortalité en ce qui concerne la prévention tertiaire. Nous ferons la distinction entre la période de traitements adjuvants et la période post-traitements. Ensuite, les mécanismes probables intervenant dans la relation entre l'AP et le cancer du sein seront abordés d'après les connaissances actuelles. Cet état des connaissances sera mis en parallèle avec une revue des principales études interventionnelles internationales mettant en œuvre des programmes d'AP depuis plusieurs décennies. Nous y développerons quelles ont été les modalités de pratique de l'AP (durée, fréquence, intensité), leur efficacité vis-à-vis de l'amélioration de différents facteurs et objectifs, ainsi que le risque possible assimilé à cette pratique. Cette revue de littérature, qui fait l'objet de l'article 5 présenté en partie C, permettra de proposer des recommandations de « bonnes pratiques » en matière de mise en place d'AP auprès des patientes atteintes de cancer du sein en France, notamment afin d'implémenter le meilleur type de programme possible vis-à-vis d'objectifs spécifiques.

De nombreuses études contrôlées randomisées, méta-analyses et revues de littérature, ont montré que l'AP peut améliorer la condition physique, les taux d'IGF-1 (facteur de prolifération des cellules cancéreuses), la fonction immunitaire, la composition corporelle dont une diminution de la masse grasse, la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs, la fatigue, la qualité de vie, l'image de soi et l'adhésion aux traitements (Milne et al., 2007; Volaklis et al., 2013; White et al., 2009; Courneya et al., 2007; Cramp et al., 2008; Daley et al., 2007c; Fong et al., 2012; Ibrahim et al., 2011; Speck et al., 2010a). De plus, Il y aurait certaines évidences provenant de méta-analyses d'une relation inverse entre l'AP et la mortalité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (Ibrahim et al., 2011). Notamment, Knobf *et al.* ont identifié que 3 à 5 h/semaine d'AP modérée amélioreraient la mortalité globale chez les survivantes du cancer du sein (Knobf et al., 2011). Si les survivantes s'installent dans une inactivité physique (AP < 3 METs) elles ressentent davantage de colère, de fatigue, de dépression, de troubles de l'humeur, une pression artérielle diastolique et une activité α-amylase salivaire plus importantes par rapport aux survivantes actives (Ariza-Garcia et al., 2013). De plus, le risque de mortalité pourrait être multiplié par 4 si les patientes diminuent leur AP après le diagnostic (Irwin et al., 2008b).

1. Bénéfices de l'AP sur la capacité cardio-respiratoire, le niveau d'AP et la condition physique

a. Capacité cardio-respiratoire

La méta-analyse de Kim *et al.*, comprenant 24 études, a montré qu'un exercice aérobie permettait d'augmenter significativement le VO_{2peak}, ainsi que la performance au test de marche de 12 minutes (TM12) (Kim et al., 2009). L'amélioration de ces variables témoigne d'une amélioration de la capacité cardio-respiratoire ou capacité aérobie, comme peut le montrer la diminution de la fréquence cardiaque (FC) au repos et de la pression artérielle (PA) systolique.

Au sein des études se déroulant pendant et après les traitements, un maintien ou une augmentation de la capacité aérobie est possible à partir de 8 semaines d'exercices (Kim et al., 2006; Segal et al., 2001; Schneider et al., 2007). Son augmentation significative n'est observée que pour des programmes supervisés et comprenant toujours une composante aérobie, complétée (Cheema et al., 2006; Naumann et al., 2012a; Nuri et al., 2012) ou non d'un travail spécifique de renforcement musculaire (Hsieh et al., 2008). L'amélioration de la capacité cardio-respiratoire paraît plus importante lorsque l'exercice s'effectue après les traitements (Schneider et al., 2007). Cette amélioration ne semble pas présenter de relation « dose-effet » selon l'intensité de l'exercice ni selon la durée du programme. En effet on peut constater une amélioration du VO_{2max} de + 6,3 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ ou de + 3 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ en 8 semaines (Cheema et al., 2006; Naumann et al., 2012a), de + 3,5 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ en 15 semaines (Nuri et al., 2012) ou encore de + 3 à 5 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ pour un programme de 24 semaines (Hsieh et al., 2008). Il est possible que le niveau d'AP des patientes au début du programme joue un rôle : en effet, l'amélioration la plus importante est observée pour un groupe de 27 survivantes déjà actives depuis au moins une saison de dragon boat avant l'entrée dans un programme de 8 semaines (+ 6,3 ± 7,3 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$) (Cheema et al., 2006). On peut supposer que ces patientes avaient déjà restauré leur capacité aérobie grâce à la saison de dragon boat et ont donc pu supporter une charge d'entraînement plus soutenue. Ainsi elles ont vu leur capacité aérobie s'améliorer de façon plus importante par rapport à des femmes moins actives au début d'un programme d'AP.

Les bénéfices d'un programme d'AP sur la capacité cardio-respiratoire peuvent aussi être observés grâce à des tests de marche tels que le test de marche de 6 min (TM6) ou de 12 min (TM12). Ainsi, si la distance parcourue lors de ces tests est plus importante qu'à l'entrée dans le programme, cela atteste d'une amélioration de la capacité aérobie. Par exemple, après des programme d'AP aérobie pendant les traitements, on voit une amélioration de la distance parcourue au TM12 de + 130 m (Mutrie et al., 2007) ou encore de + 244 m (Schwartz et al., 2007). Une amélioration au TM12 a aussi été observée après un programme de 6 mois d'aérobie et renforcement musculaire, mis en place 2 mois après les traitements adjuvants (Portela et al., 2008).

Si les études montrent unanimement des améliorations de la capacité cardio-respiratoire, les améliorations répertoriées diffèrent en fonction des traitements reçus au

moment du programme ou dans le passé. La chimiothérapie semblerait être un facteur limitant son amélioration, car seules les patientes non traitées par chimiothérapie ont vu leur VO_{2max} augmenter significativement grâce à 26 semaines d'exercice par rapport aux patientes sous chimiothérapie (Segal et al., 2001). Au sein d'une autre étude se déroulant après les traitements, et après 6 mois de programme aérobie, aucune différence significative dans l'amélioration du VO_{2max} n'a été constatée, alors que la FC au repos a réduit significativement (- 5,8 %) seulement pour les patientes ayant subi une chirurgie, une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvantes par rapport à celles ayant eu une chirurgie seule ou une chirurgie avec chimiothérapie ou radiothérapie (Hsieh et al., 2008). Ainsi, il semblerait que la FC au repos montre des résultats plus discriminants chez ces patientes. On pourrait supposer que la cardio-toxicité des traitements de chimiothérapie et radiothérapie ait eu une influence sur la sensibilité de la FC de repos, ce qui pourrait montrer une adaptation cardio-vasculaire plus importante à l'exercice chez ces patientes.

b. Niveau d'AP

La littérature révèle que des programmes d'AP aérobie pendant et après les traitements permettent une amélioration du niveau d'AP, c'est-à-dire du temps passé dans des AP modérées, et ce, quelle que soit la durée du programme. Par exemple, pendant traitement avec des programmes de 6, 8 et 12 semaines (Adamsen et al., 2009; Kim et al., 2006; Mutrie et al., 2007) et après les traitements avec des programmes de 8 semaines (Daley et al., 2007a; Wilson et al., 2005) comme de 24 semaines (Irwin et al., 2008a). Il semblerait que pendant les traitements, l'amélioration soit effective avec des programmes au moins partiellement supervisés. Par exemple le temps passé dans des AP modérées a augmenté de 218 min/sem (de 367 ± 306 min/sem à 585 ± 385 min/sem) après 12 semaines d'exercice supervisé pendant la chimiothérapie et la radiothérapie (Mutrie et al., 2007). Après les traitements adjuvants, il apparaît qu'une d'AP aérobie même non supervisée permettrait une amélioration du temps moyen passé dans des AP modérées (+ 110 min/sem en 12 semaines de programme) (Pinto et al., 2005; Rabin et al., 2009). Mais dans ce cas de programme non supervisé, de simples conseils ne suffiraient pas à apporter une amélioration satisfaisante (seulement + 30 min/sem) ; alors que si le suivi est plus important,

notamment grâce à un feedback sur leur programme par l'utilisation d'un podomètre par exemple et/ou l'utilisation d'un manuel, les patientes augmentent significativement plus leurs AP modérées (respectivement + 89 min/sem et + 87 min/sem) (Vallance et al., 2007). Cette augmentation du temps passé en AP modérée régresse généralement après un suivi post-programme de 12 semaines, 6 mois et 9 mois, mais reste toujours significativement supérieure au temps passé dans les AP modérées avant le programme (Pinto et al., 2008a; Pinto et al., 2009; Rabin et al., 2009). Ceci montre que même des programmes faciles à entreprendre, courts et non entièrement supervisés, permet aux patientes d'améliorer leur niveau d'AP.

c. Autres paramètres de la condition physique

Pendant les traitements du cancer du sein, l'AP améliore la condition physique générale (Markes et al., 2006). Mais en dehors des effets de l'exercice sur la capacité aérobie des patientes, déjà développés, il est important d'observer aussi les autres composantes de la condition physique : la force, l'endurance musculaire, l'équilibre et la souplesse. Ces composantes pourraient en effet avoir tendance à se dégrader s'il y a diminution du niveau d'AP après le diagnostic du cancer du sein.

Les programmes proposant du renforcement musculaire, complété ou non d'AP aérobie, ont un effet sur la force. Pendant les traitements et que ce soit pour des programmes de 6, 16 ou 24 semaines, il a été mis en avant une amélioration de la force des membres inférieurs et des membres supérieurs (Kolden et al., 2002; Adamsen et al., 2009; Hutnick et al., 2005). La littérature est plus fournie en ce qui concerne la période post-traitement. Tous les programmes qui ont montré une amélioration de la force, disposent toujours au minimum d'une composante de renforcement musculaire. En effet, l'amélioration de la force musculaire n'est pas significative pour des programmes comprenant seulement de l'AP aérobie (Musanti, 2012). Deux exceptions, du point de vue de modalité d'exercice, ont été observées pour un programme de Tai Chi Chuan qui a permis une amélioration de la force de préhension, seulement du côté opéré (+ 4,8 kg) (Mustian et

al., 2006), et un programme de Hatha Yoga qui a permis une augmentation de la force des membres supérieurs et inférieurs (Van et al., 2011).

On observe cependant de nombreuses contradictions à propos de la magnitude des améliorations moyennes de la force en fonction des programmes après traitement. On peut supposer qu'elles soient dues aux modalités des programmes proposés qui s'avèrent très hétérogènes. Notamment au point de vue de l'intensité du renforcement musculaire (avec poids de corps ou avec charge), les groupes musculaires travaillés, la présence ou non d'exercices aérobies et/ou d'assouplissements, la durée du programme, la fréquence des sessions, ou encore l'adhésion des patientes au programme. Sur l'exemple de l'adhésion il a été montré que les survivantes qui effectuaient au moins 50 % d'un programme de renforcement musculaire (3 fois/semaine), présentaient une augmentation de la force générale plus importante que celles effectuant moins de séances (Winters-Stone et al., 2012). De plus, les critères d'inclusion des patientes varient selon les études (inclusion de toutes patientes, ou seulement des patientes sédentaires par exemple). L'effet de l'exercice sur le gain de force significatif des membres supérieures peut aller d'un extrême à l'autre suivant qu'il sollicite très peu ou beaucoup les membres supérieurs, de + 0,8 kg après 12 semaines d'entraînement composé en grande partie de sauts (Nikander et al., 2007) à + 10,9 kg par un entraînement de 20 semaines de dragon boat (Lane et al., 2005). Un programme complet du point de vue des groupes musculaires sollicités et de modalités d'exercices (aérobie, renforcement musculaire, et assouplissement) de 8 semaines a permis un gain de force des membres supérieurs de + 7,9 kg mais pas des membres inférieurs (Naumann et al., 2012a). Au contraire, d'autres programmes un peu plus longs (12 et 24 semaines) ont montré une amélioration de la force des membres inférieurs et même du tronc (Milne et al., 2008; Twiss et al., 2009).

En ce qui concerne l'endurance musculaire, des améliorations sont révélées avec des programmes d'aérobie et de renforcement musculaire d'une durée minimale de 8 semaines et proposés en période post-traitement (Cheema et al., 2006; Gomez et al., 2011). Il semble que la durée du programme influence les améliorations suivant les groupes musculaires. En effet, une amélioration de l'endurance des muscles abdominaux (muscle posturaux) a été montrée à partir de 3 mois, alors que l'endurance musculaire des membres supérieurs et

inférieurs ne s'est améliorée qu'à partir de 6 mois (Sprod et al., 2010). Les effets plus importants à 6 mois pourraient être dus en partie à une diminution de la fatigue (Sprod et al., 2010), à l'augmentation du temps depuis les traitements, ou encore à une moins grande appréhension lors du test physique. Ainsi les performances sont améliorées notamment au niveau des mouvements demandés pour les tests des membres supérieurs et inférieurs (barre de traction et presse).

La littérature est très peu fournie quant aux composantes de la souplesse et de l'équilibre. Ainsi, des améliorations de la souplesse du tronc et des épaules apparaissent dès 8 semaines chez des survivantes ayant fait une saison préalable de dragon boat (Cheema et al., 2006), et après 16 semaines d'aérobie, de renforcement musculaire et stretching, pendant les traitements (Kolden et al., 2002). Une seule étude a mis en évidence une amélioration de l'équilibre de 39,4 % par rapport au groupe contrôle grâce à un programme d'AP de 24 mois de renforcement musculaire proposé à des survivantes ménopausées atteintes d'ostéoporose, et associé à une supplémentation en calcium et vitamine D (Twiss et al., 2009).

2. Bénéfices de l'AP sur la fatigue et le sommeil

La fatigue cancéro-induite affecte une grande majorité de patientes atteintes de cancer du sein. Celle-ci est définie comme un sentiment pénible et persistant de fatigue ou d'épuisement physique, émotionnelle et/ou cognitive liée au cancer ou au traitement du cancer ; elle n'est pas proportionnelle à une activité récente et elle interfère avec les activités de la vie quotidienne (National Comprehensive Cancer Network, 2013). Cette expérience subjective et multidimentionelle peut persister plusieurs mois voire des années après les traitements (Curt et al., 2000; Cramp et al., 2008). La fatigue cancéro-induite est significativement diminuée de plus de 30 % par des programmes d'AP [différence moyenne standardisée, SMD : - 0,35 (95 % CI - 0,51 à - 0,19)] (Figure 5). Cette amélioration est significative avec des AP aérobie pendant et après les traitements adjuvants ; les résultats ne sont pas significatifs pour le renforcement musculaire ou l'AP d'intensité légère (Cramp et

al., 2012). Dans une méta-analyse incluant 56 études dont 11 études sur la fatigue, l'effet de l'AP sur la diminution de la fatigue est plus important (effect size) ES : - 0,315 (95 % CI - 0,532 à - 0,098, p = 0,004), par rapport aux programmes comportementaux qui ont aussi un effet significatif de -0,158 (95 % CI - 0,233 à - 0,082, p < 0,001) (Duijts et al., 2011; Mishra et al., 2012).

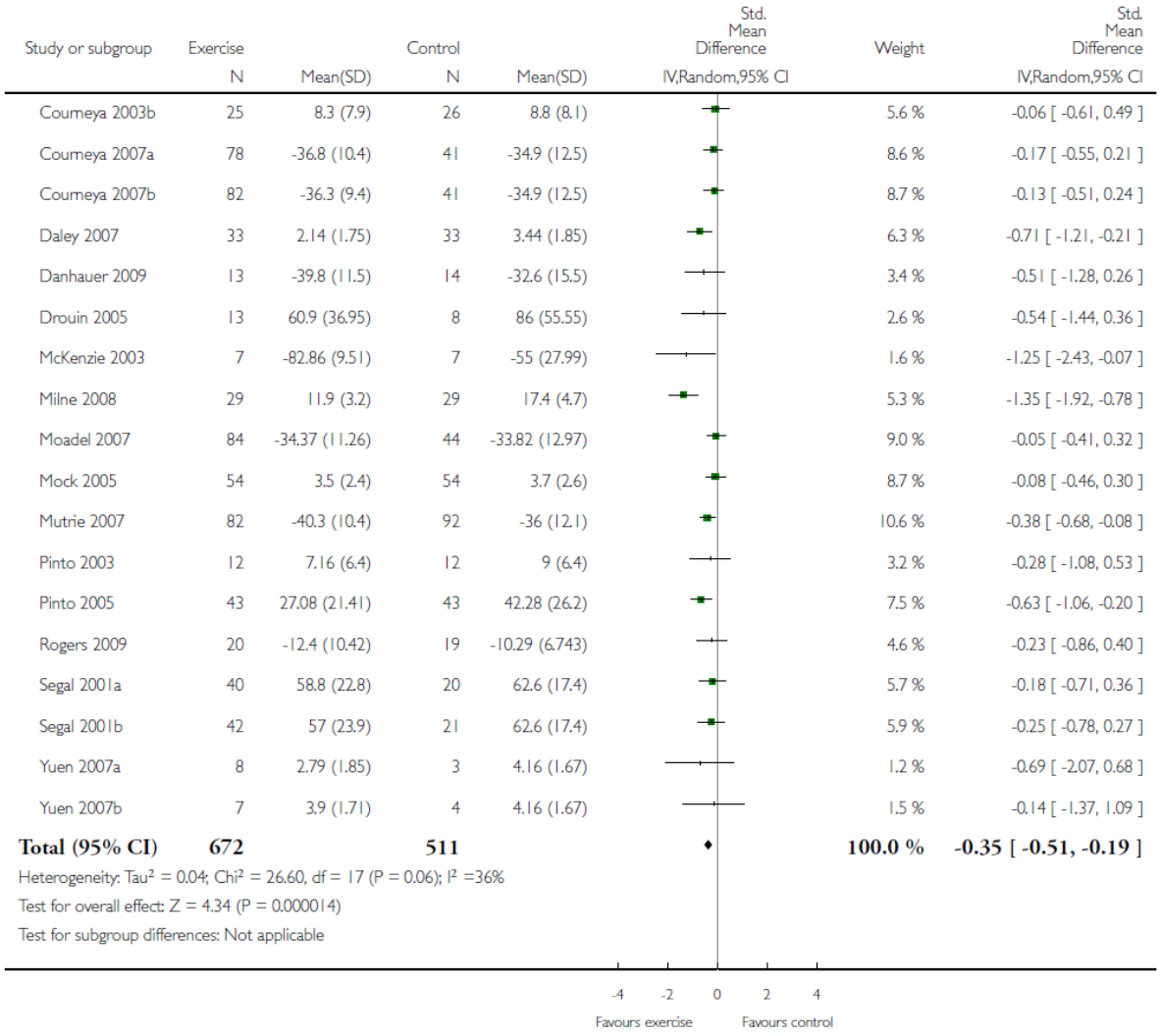


Figure 5 : Effet de l'activité physique sur la fatigue, comparaison de l'exercice versus groupes contrôles sans intervention (Cramp et al., 2012)

Les études cliniques montrent un effet de l'AP aérobie sur la fatigue pendant les traitements à partir de 6 semaines de programmes supervisés et/ou non supervisés (Wang et al., 2011) alors que la fatigue augmente chez les patientes n'effectuant pas d'AP (Hayes et al., 2013). Il semblerait que les effets soient plus effectifs pour des patientes ayant déjà un

niveau de fatigue important avant l'entrée dans le programme (Mock et al., 2001). Un seul programme d'intensité plus vigoureuse et de renforcement musculaire a montré une diminution de la fatigue en 6 semaines pendant la chimiothérapie (Adamsen et al., 2009). Mais l'intensité peut s'expliquer par le fait que les patientes étaient déjà actives à l'entrée dans le programme.

La plupart des programmes montrant une diminution de la fatigue après les traitements adjuvants ont une durée d'au moins 12 semaines et sont composés d'AP aérobie (Rabin et al., 2006; Sprod et al., 2010) à l'exception d'un programme de 3 semaines en Spa qui a lui aussi permis une diminution de la fatigue (Strauss-Blasche et al., 2005). L'exercice aérobie serait en effet plus efficace que le renforcement musculaire seul (Yuen et al., 2007). L'effet de l'AP sur la fatigue est aussi possible auprès de survivantes sédentaires à l'entrée dans le programme (Rabin et al., 2009). De plus, il semblerait qu'il y ait un bénéfice à ce que l'AP soit accompagnée de conseils psychologiques (Naumann et al., 2012a). Il apparaît que le bénéfice sur la fatigue, largement démontré dans la littérature, diminuerait 6 mois après l'intervention mais serait finalement maintenu à 9 mois par rapport au groupe contrôle (Pinto et al., 2008b).

Les bénéfices de l'AP sur la qualité du sommeil sont peu renseignés. Il semblerait que la durée du programme n'ait pas d'influence sur son amélioration, et que l'AP aérobie pourrait être la plus efficace. On peut en effet relever une diminution de la perturbation du sommeil pendant les traitements adjuvants avec une AP aérobie non supervisée pendant 6 semaines (Wang et al., 2011). Après les traitements, la qualité du sommeil est améliorée avec une AP supervisée de 2 semaines en Spa et de 12 semaines d'AP aérobie et de stretching (Kwiatkowski et al., 2013; Rabin et al., 2009), et les troubles du sommeil diminuent en 14 semaines (Payne et al., 2008).

3. Bénéfices de l'AP sur les facteurs psychologiques

La revue de littérature de Mishra *et al.* et la méta-analyse de Duijts *et al.* montrent que les femmes atteintes d'un cancer du sein ayant une AP régulière présenteraient un état

de dépression et d'anxiété moindre, ainsi qu'une QdV liée à la santé et une image de soi améliorées en comparaison avec des femmes sédentaires (Figure 6) (Duijts et al., 2011; Mishra et al., 2012).

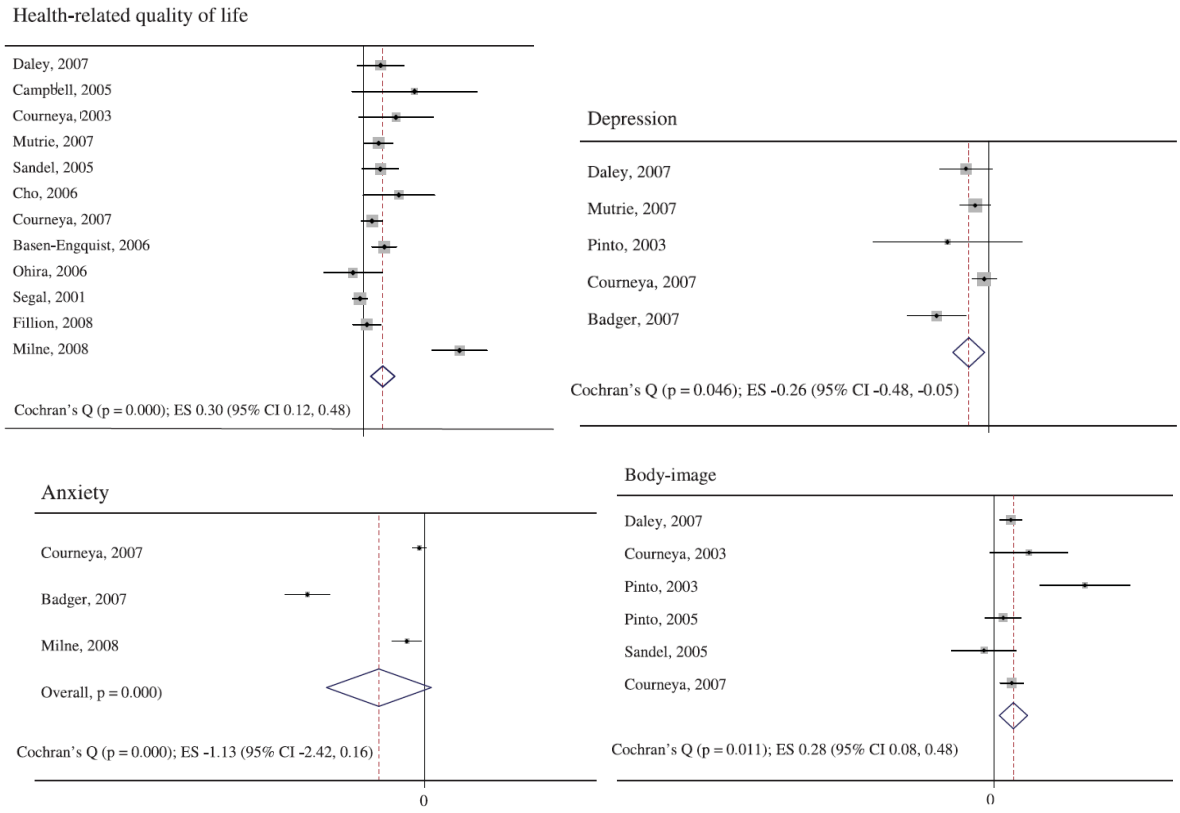


Figure 6 : Effet de l'activité physique sur la qualité de vie, la dépression, l'anxiété et l'image du corps. Comparaison de l'exercice versus groupes contrôles sans intervention (Duijts et al., 2011)

a. Qualité de vie

Des programmes d'AP aérobie d'au minimum 6 semaines pendant la chimiothérapie et la radiothérapie adjuvantes amélioreraient significativement la QdV (Mock et al., 2001; Wang et al., 2011), et ce, même chez des patientes présentant un lymphœdème (Gautam et al., 2011; McClure et al., 2010) ou encore des patientes sédentaires (Ligibel et al., 2010). Il semblerait que la composante aérobie avec (Hayes et al., 2013; Hwang et al., 2008; Kolden et al., 2002) ou sans renforcement musculaire (Mutrie et al., 2007) soient efficaces sur l'amélioration de la QdV, et ce, lors de programmes supervisés et/ou non supervisés. Il a été montré que même l'intensité légère pendant 9 semaines améliorerait notamment les

dimensions physique, émotionnelle, sociale et spirituelle de la QdV pendant les traitements (Maryam et al., 2010).

Il apparaît que les programmes d'AP post-traitement améliorent aussi la QdV, dès 3 semaines (Strauss-Blasche et al., 2005), et que tous les types d'AP permettent les améliorations, comme le « pilates » chez les survivantes ménopausées pendant 8 semaines (Eyigor et al., 2010), la danse pendant 12 semaines, 5 ans après les traitements (Sandel et al., 2005), 2 semaines de Spa (Kwiatkowski et al., 2013), du Tai Chi Chuan pendant 12 semaines (Mustian et al., 2004; Sprod et al., 2012). Et ceci, quel que soit le moment de prise en charge (entre 1 mois et 5 ans après le diagnostic) (Mustian et al., 2006; Sandel et al., 2005) ou encore le niveau de surpoids (Scott et al., 2013) ou de sédentarité des survivantes (Daley et al., 2007c). L'intensité de l'AP n'influerait pas non plus sur l'amélioration de la QdV. Ainsi, les programmes proposant une AP d'intensité légère (Sherman et al., 2010), modérée (Milne et al., 2008) ou vigoureuse (Saarto et al., 2012a) montrent tous une amélioration de cette composante chez les survivantes. Cependant, il semblerait qu'une AP pratiquée en individuel, en face-à-face avec l'entraîneur, serait plus efficace sur l'amélioration de la QdV (Naumann et al., 2012b). En ce qui concerne l'AP non supervisée, lors d'un programme proposant un matériel imprimé de conseil de pratique d'AP et/ou un podomètre, les survivantes qui avaient l'objectif d'effectuer 10 000 pas/j auraient une amélioration de leur QdV seulement si elles étaient en possession du matériel imprimé et du podomètre (Vallance et al., 2007). Ce qui montre qu'un soutien matériel ou humain pendant le programme serait nécessaire. De plus, Sherman *et al.* ont montré que la familiarité avec l'exercice et le sentiment d'auto-efficacité pourraient influencer la QdV (Sherman et al., 2010).

b. Dépression et anxiété

Une amélioration de l'humeur peut accompagner l'amélioration de la QdV par des programmes d'AP, notamment pour des programmes d'au minimum 6 semaines pendant les traitements de radiothérapie (Mock et al., 1997) et de chimiothérapie (MacVicar et al., 1986). Des résultats sur la diminution des troubles de l'humeur pendant les traitements

adjuvants sont montrés pour des exercices supervisés, non supervisés ou partiellement supervisés (MacVicar et al., 1986; Mutrie et al., 2007; Yang et al., 2011).

Après les traitements, et de la même manière que pour la QdV, la dépression et l'anxiété ont été diminuées à l'aide de programmes d'AP diverses ; par exemples des programmes de danse traditionnelle grecque (Kaltsatou et al., 2011), de Tai Chi Chuan (Sprod et al., 2012) ou de « pilates » (Eyigor et al., 2010) pour la diminution de la dépression. Un programme de dragon boat a eu un effet sur l'anxiété des survivantes anxieuses (Blanchard et al., 2001), et un programme de 2 semaines en Spa (2h/j d'AP aérobie, renforcement musculaire, stretching et aquagym) a diminué l'anxiété de façon transitoire et la dépression de manière plus durable (Kwiatkowski et al., 2013). Il semblerait que l'humeur soit améliorée plutôt par des AP aérobie (Mehnert et al., 2011; Rabin et al., 2009; Segar et al., 1998), et ce même chez des survivantes sédentaires (Kim et al., 2011). La dépression serait diminuée quelle que soit la durée du programme d'AP (3 vs. 6 mois) (Sprod et al., 2010). Il apparaîtrait que chez les survivantes du cancer, il y aurait un effet modeste mais positif de l'AP sur les symptômes de dépression d'après la méta-analyse de Craft *et al.*, et que cet effet serait plus important pour les programmes d'AP entièrement ou partiellement supervisés, et disposant de séances d'une durée minimum de 30 minutes (Craft et al., 2012).

c. Estime de soi

L'estime de soi est un facteur abordé dans différentes études impliquant un programme d'AP. Il semblerait cependant que l'amélioration de l'estime de soi soit moins importante pendant les traitements. En effet, une seule étude montre un effet significatif de l'AP sur l'amélioration de l'estime de soi avec un programme de 17 semaines à raison de 3 séances par semaine d'AP aérobie supervisée mis en œuvre pendant la chimiothérapie (Courneya et al., 2007).

Après les traitements adjuvants, l'estime de soi serait maintenue chez des survivantes sédentaires pratiquant 10 semaines d'exercice aérobie sans supervision (Segar et al., 1998). A partir de 12 semaines d'AP, l'amélioration de l'estime de soi (physique et globale) serait significative avec toutes les modalités d'exercice (aérobie ou résistance ou les deux) (Musanti, 2012), ou encore du Tai Chi Chuan (Mustian et al., 2004).

d. Image de soi

L'image de soi s'est révélée améliorée dans trois études entre 4 semaines et 5 ans des traitements avec des programmes supervisés d'AP aérobie de 10 à 12 semaines (Mehnert et al., 2011; Pinto et al., 2003; Sandel et al., 2005). L'image de soi et la perception de soi ont aussi été améliorées chez les survivantes randomisées dans un programme de renforcement musculaire d'un an (supervisé pendant les 13 premières semaines) (Speck et al., 2010b). Une amélioration de l'attraction du corps a été observée seulement lorsque les survivantes effectuaient un programme de renforcement musculaire (par rapport à un programme d'AP aérobie seule et un programme d'AP aérobie et de renforcement musculaire) (Musanti, 2012). Musanti postule que cette variable aurait été améliorée par la perte de masse grasse et l'amélioration de la force musculaire, assimilées par les patientes à des attributs déterminés comme attractifs socialement (Musanti, 2012).

e. Socialisation

Une amélioration du fonctionnement social et de la relation aux autres serait aussi possible avec des programmes de Tai Chi Chuan ou de renforcement musculaire, après les traitements allant de 12 semaines à 12 mois (Speck et al., 2010b; Sprod et al., 2012). Une amélioration du bien-être familial a été montrée chez des femmes sédentaires pratiquant une AP aérobie supervisée, 3 fois par semaine pendant 8 semaines (Daley et al., 2007c).

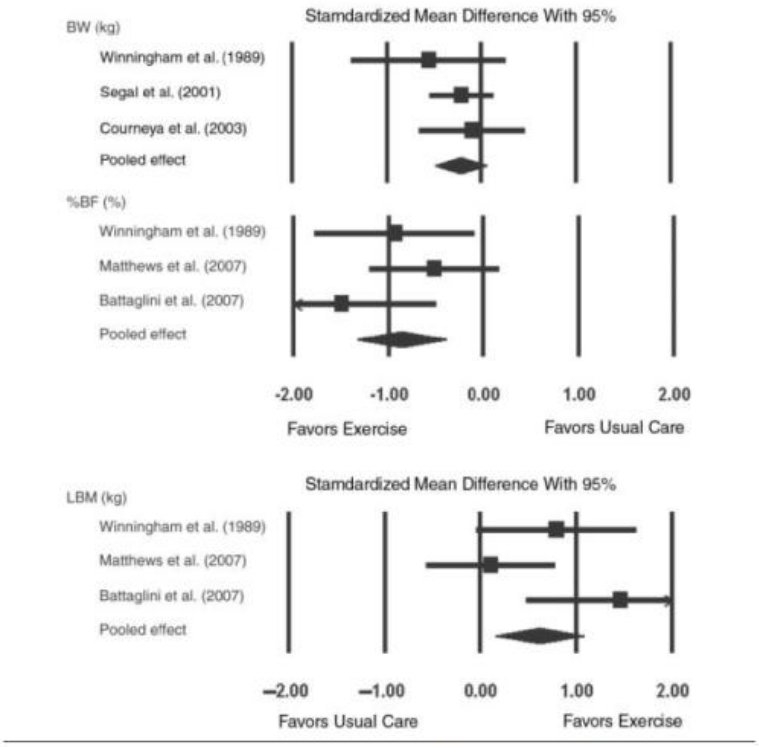
f. Satisfaction et motivation

La satisfaction de la vie s'est améliorée pour des survivantes sédentaires ayant participé à 8 semaines d'AP aérobie supervisée (Daley et al., 2007c), ainsi que chez des survivantes ayant pratiqué la danse traditionnelle grecque complétée de renforcement musculaire des membres inférieurs pendant 24 semaines (Kaltsatou et al., 2011). De plus, grâce à un programme d'AP aérobie de 12 semaines non supervisé, les survivantes sédentaires ont amélioré leur motivation à être actives et à faire attention à leur alimentation (Kim et al., 2011). Les survivantes ayant suivi des exercices de renforcement

musculaire accompagnés d'une intervention comportementale (utiliser des éléments déclencheurs pour le comportement positif, la relation avec l'autre, assumer son choix de changer, et effectuer un retour sur ses propres actions), pendant 6 mois, ont amélioré leur niveau d'efficacité personnelle, c'est-à-dire le jugement de leur capacité à parvenir à initier et maintenir un changement (Ott et al., 2004).

4. Bénéfices de l'AP sur la prise de poids, la composition corporelle et la densité osseuse

L'exercice aurait un effet modéré à important sur la diminution du pourcentage de masse grasse et sur l'augmentation de la masse maigre, mais un effet minime sur le poids pour les femmes atteintes d'un cancer du sein pendant ou après traitements [Figure 7, (Kim et al., 2009)]. La revue de littérature de Kim *et al.* montre que les effets sur la masse grasse et la masse maigre sont plus significatifs lorsque l'intervention est en aérobie seule par rapport aux programmes combinés d'aérobie et de renforcement musculaire. De plus, il apparaît que les effets d'une intervention d'AP sur le poids, la masse grasse et la masse maigre soient plus importants pendant les traitements adjuvants. La durée du programme, s'il dépasse 6 semaines, ne paraît pas être associée à un effet dose-effet sur la perte poids ni sur le gain de masse maigre, cependant, la masse grasse diminuerait de façon plus importante si le programme excède 12 semaines (Kim et al., 2009). Strasser *et al.* montrent que le renforcement musculaire aurait, lui, un effet modéré sur la perte de masse grasse et sur le gain de masse maigre pendant et après traitement du cancer du sein. En effet, il apparaît que leur programme permettrait de réguler la composition corporelle par un effort de puissance qui tend vers un travail en aérobie, car il est composé de 6 répétitions en moyenne par grand groupe musculaire à une intensité de 50-80 % d'une répétition maximale (Strasser et al., 2013). Quant au choix d'AP, Fernandez-Lao *et al.* ont montré que afin d'obtenir une amélioration de la composition corporelle, une pratique d'AP de charge (sur terre) serait plus bénéfique qu'une AP dans l'eau (Fernandez-Lao et al., 2013).



Note: BW = body weight; %BF = percentage body fat; LBM = lean body mass.

Outcomes	Number of Studies	Sample Size (*n*)	*SMD* (Effect Size)	95% CI Lower	95% CI Upper	Q
Body composition						
BW (kg)	3	173	–.223	–0.495	0.049	0.830
LBM (kg)	3	80	.721	0.047	1.490	5.250
%BF (%)	3	80	–.890***	–1.425	–0.355	2.553

Note: BW = body weight; LBM = lean body mass; %BF = percentage body fat; *SMD* = standardized mean difference; CI = confidence interval; Q calculated from weighted sum of squares for heterogeneity across studies.
*$p < .05$. ***$p < .001$.

Figure 7 : Effet de l'activité physique sur le poids (BW), la masse maigre (LBM) et le pourcentage de masse grasse (%BF). Comparaison de l'intervention en AP versus pas d'intervention. Forêt de points et taille de l'effet (Kim et al., 2009)

a. Bénéfices de l'AP sur les variables anthropométriques

Au sein des programmes d'AP proposés strictement pendant traitement, les patientes (sédentaires ou non) maintiennent leur poids initial en pratiquant au moins 8 semaines d'AP aérobie supervisées (Ligibel et al., 2010; Schwartz, 2000; Segal et al., 2001), ainsi que leurs tour de taille et tour de hanche (Ligibel et al., 2010), alors que le groupe contrôle, ne pratiquant pas d'AP, prend significativement du poids (+ 3.3 kg) (Schwartz,

2000). Il apparaît que lorsque le programme dépasse 24 semaines et est complété par une prise en charge diététique, les patientes pré-ménopausées, en chimiothérapie, perdent du poids (- 2,0 ± 1,3 kg) (Demark-Wahnefried et al., 2002). Les effets sur la diminution du poids seraient plus importants pour les patientes n'ayant pas de chimiothérapie (vs. radiothérapie et/ou chirurgie) (Segal et al., 2001).

A partir de 8 semaines de programme disposant au moins de la composante aérobie, suivi après les traitements, les survivantes ont maintenu leur poids et diminué leur tour de taille (-2,3 à -3,8 cm), tour de hanche (-2,3 cm) et ratio tour de taille/tour de hanche (-0.03) (Fernandez-Lao et al., 2013; Knobf et al., 2008; Rogers et al., 2009; Nuri et al., 2012). Ces résultats sont observés aussi pour des survivantes sédentaires avec ou sans surpoids (Ligibel et al., 2008). Si les programmes sont complétés par une restriction alimentaire, une réduction des apports énergétiques ou une réduction des matières grasses dans l'alimentation, ils permettent des améliorations plus importantes de l'anthropométrie (de - 1,18 à - 3,8 kg, de - 2,4 à - 4,3 cm de tour de taille, de - 4,6 à - 5,5 cm de tour de hanche) (McTiernan et al., 1998; Campbell et al., 2012b; Scott et al., 2013).

Au-delà des modifications du poids, l'AP apporte des modifications de la composition corporelle, favorables pour la santé, comme nous pouvons l'observer ci-dessous.

b. Bénéfices de l'AP sur la composition corporelle

Pendant les traitements, il apparaît dans une étude randomisée comparant l'exercice aérobie au renforcement musculaire pendant 17 semaines, que l'AP aérobie a permis de prévenir la prise de masse grasse, et le renforcement musculaire a été associé à une amélioration de la masse maigre (Courneya et al., 2007). Alors que les patientes n'effectuant pas d'AP voient la masse grasse augmenter et la masse maigre diminuer (Demark-Wahnefried et al., 2002; DeNysschen et al., 2011), celles qui effectuent une AP aérobie d'au moins 12 semaines ont un maintien de la masse grasse (DeNysschen et al., 2011; Ligibel et al., 2010). Il apparaît que si le programme dépasse 24 semaines, et est complété de renforcement musculaire, il permet une diminution de la masse grasse et une amélioration de la masse maigre (Demark-Wahnefried et al., 2002).

Après les traitements, les programmes d'AP aérobie avec ou sans renforcement musculaire, d'au moins 8 semaines, et au moins partiellement supervisés, montrent des bénéfices en ce qui concerne un maintien de la composition corporelle des survivantes sédentaires, avec ou sans surpoids (Daley et al., 2007c; Ligibel et al., 2008; Rogers et al., 2009). Lorsqu'une diminution des apports énergétiques est effectuée pendant un programme d'AP aérobie, la masse grasse diminue significativement (Campbell et al., 2012b; McTiernan et al., 1998). Ces observations sont effectuées sur du court terme (8 à 16 semaines) et chez des survivantes sédentaires avant l'entrée dans le programme ; on peut ainsi présumer que les améliorations ont été certes significatives mais qu'elles ne seront probablement pas durables dans le temps. Seul un programme composé seulement de renforcement musculaire, pendant 24 semaines, a montré une amélioration de la masse grasse et de la masse maigre (Schmitz et al., 2005).

Parmi les études, on trouve une exception, en effet après 24 semaines d'AP aérobie, les survivantes ménopausées n'avaient pas de changement de masse maigre ni de la masse grasse ; Knobf *et al.* ont alors observé un effet d'interaction entre la masse grasse et le traitement hormonal. Effectivement, les survivantes sans traitement endocrinien ont maintenu leur masse grasse, et une diminution de la masse grasse a été observée chez les femmes traitées respectivement par tamoxifen et aromatase (Knobf et al., 2008).

c. Bénéfices de l'AP sur la densité osseuse

Schwartz *et al.* ont montré qu'après 6 mois d'exercice aérobie en charge, la perte de densité osseuse des patientes en chimiothérapie était moins importante que dans le groupe contrôle et dans le groupe pratiquant l'AP de résistance (Schwartz et al., 2007).

Après les traitements et notamment chez les survivantes non ménopausées et débutant une hormonothérapie, le déclin de la densité osseuse est observé les 6 premiers mois du traitement (Hojan et al., 2013). Cette dégradation est ralentie avec un programme d'AP aérobie de 6 mois (tous les jours pendant 40 à 45 min), et lorsque des renforcements musculaires sont ajoutés (3 fois par semaine) à l'AP aérobie pour 6 nouveaux mois, la densité osseuse est maintenue (Hojan et al., 2013). On voit un effet de l'AP sur le maintien de la densité osseuse, mais ce programme est très lourd. Or, des programmes demandant moins d'investissement et d'une durée de 12 semaines au minimum permettent aussi de

prévenir la perte de masse osseuse avec de l'AP aérobie d'intensité modérée à vigoureuse (Knobf et al., 2008; Winters-Stone et al., 2011; Saarto et al., 2012b; Nikander et al., 2012).

Dans un programme particulier alliant une AP de renforcement musculaire et une supplémentation en vitamine D et calcium pour des survivantes ménopausées, l'exercice a permis une amélioration de la densité osseuse du col du fémur, de la hanche, de la colonne lombaire et du radius. Waltman *et al.* ont mis en évidence qu'une adhésion supérieure ou égale à 50 % du programme était associée à des bénéfices plus importants sur la densité osseuse de la hanche et du col du fémur (Waltman et al., 2010).

5. Bénéfices de l'AP sur les symptômes liés aux traitements

a. Bénéfices sur le lymphœdème et la mobilité de l'épaule

De nombreuses études ont abordé les effets de l'AP sur les risques de lymphœdème, pour ensuite montrer que l'AP pourrait atténuer celui-ci. En effet, il a été montré que les survivantes ayant pratiqué pendant 6 à 8 mois un renforcement musculaire, notamment des membres supérieurs, complété d'AP aérobie ou encore d'entraînement en dragon boat, n'ont eu aucune apparition, ni aggravation du lymphœdème, ni augmentation de la circonférence de leur bras entre l'entrée et la sortie du programme (Ahmed et al., 2006; Harris et al., 2000). Seule une étude a montré une augmentation du volume des deux bras avec un programme de 20 semaines d'AP aérobie, renforcement musculaire et dragon boat. Cette augmentation peut être expliquée par le gain de force (+10.9 kg de gain de force des membres supérieurs après entraînement) (Lane et al., 2005).

L'AP pourrait même éviter l'occurrence de lymphœdème chez les patientes ayant fait du renforcement musculaire pendant 12 mois, même si le nombre de ganglions enlevés est élevé (> 5 ganglions) (Schmitz et al., 2010). Kaltsatou *et al.* ont montré, chez des survivantes non touchées par le lymphœdème, une diminution du volume des bras, ce qui pourrait s'expliquer par une perte de masse grasse avec un programme supervisé de danse traditionnelle grecque et de renforcement musculaire des membres supérieurs (Kaltsatou et al., 2011). Par ailleurs, les programmes ayant inclus des survivantes avec lymphœdème ont permis une amélioration de la bio-impédancemétrie du bras touché, de son volume et de sa

circonférence à partir de 5 semaines d'aérobie (McClure et al., 2010), ou de renforcement musculaire des membres supérieurs (Gautam et al., 2011), optionnellement complété du port d'un manchon compressif et de massage lymphatique (Kim et al., 2010).

En ce qui concerne l'effet indésirable de la mastectomie, de la chirurgie ganglionnaire et/ou de la radiothérapie, sur la limitation des mouvements de l'épaule, il s'avère que l'AP serait bénéfique à l'amélioration de l'amplitude de ces mouvements. Notamment, 4 à 6 semaines après la chirurgie et avec 8 semaines de renforcement musculaire des membres supérieurs complété d'étirements supervisés, ce bénéfice était maintenu 6 mois après l'intervention (Kilbreath et al., 2012). L'amélioration de la mobilité de l'épaule est aussi possible, pendant la radiothérapie (Hwang et al., 2008), pour des patientes atteintes d'un lymphœdème (McClure et al., 2010), ou encore pour des survivantes à 5 ans des traitements (Sandel et al., 2005).

b. Bénéfice sur d'autres symptômes

Pendant la chimio-radiothérapie, une AP de type aérobie, d'au moins 10 semaines, permettrait une diminution de l'intensité ou de la sévérité des symptômes (Mock et al., 1994; Yang et al., 2011). Il apparaît notamment une diminution des nausées, une amélioration du goût et l'odorat, une diminution de la constipation et des risques d'anorexie (DeNysschen et al., 2011; Winningham et al., 1988).

Dès 5 semaines d'AP aérobie, il apparaît une diminution de la douleur chronique due notamment à la radiothérapie, sachant que pour ce qui est de la douleur ressentie, les patientes se plaignent d'abord de l'épaule du côté opéré, puis de l'emplacement de la mastectomie, et du bras du côté opéré (Hwang et al., 2008).

Après les traitements, Speck *et al.* montrent une amélioration de la sexualité, grâce à l'amélioration de l'image de soi, après un programme de renforcement musculaire pendant 12 mois (Speck et al., 2010b).

Avec une chimiothérapie contenant des anthracylcines comme la doxorubicine, une cardio-toxicité est connue pour les patientes : cette complication peut causer des risques de co-morbidité, telle que l'insuffisance cardiaque (Wieshammer et al., 2013). Une revue de

littérature, s'appuyant sur des essais de phase 1 avec des modèles murins, a montré qu'il serait possible qu'une AP de type aérobie puisse être une stratégie d'atténuation des effets cardio-toxiques de la doxorubicine (notamment sur la fonction systolique et diastolique du ventricule gauche) (Scott et al., 2011).

6. Bénéfices de l'AP sur le risque de mortalité spécifique par cancer, de mortalité globale et de récidive

Les bénéfices de l'AP sur le risque de récidive ou de mortalité ont été observés dans les études prospectives de suivi de cohortes ou de suivi de populations d'études cas-témoins, mais ils n'ont pas encore été vérifiés par des études cliniques randomisées. Ainsi, d'après les revues d'études prospectives, l'AP pratiquée avant ou après le diagnostic serait un facteur protecteur avec une relation dose-effet (Davies et al., 2011; Loprinzi et al., 2012; Ballard-Barbash et al., 2012). Notamment, une AP pratiquée selon les recommandations (≥ 9 MET-h/sem équivalant à 2 à 3 h/sem d'AP modérée) avant le diagnostic diminuerait la mortalité par cancer du sein (Cleveland et al., 2012). D'après la méta-analyse de Ibrahim *et al.*, l'AP pratiquée après le diagnostic, indépendamment du niveau d'AP initial, permettrait une diminution de la mortalité par cancer de 34 % (HR = 0,66 ; 95 % CI : 0,57-0,77 ; $P < 0,00001$), une diminution de la mortalité globale de 41 % (HR = 0,59 ; 95 % CI : 0,53-0,65 ; $P < 0,00001$), et une diminution du risque de récidive de 24 % (HR = 0,76 ; 95 % CI : 0,66-0,87 ; $P = 0,00001$) (Ibrahim et al., 2011).

Cinq études cas-témoins ont été prolongées par un suivi du groupe de cas, constituant une cohorte de patients. Parmi elles, trois ont concerné le niveau d'AP moyen dans la vie (Friedenreich et al., 2009; Enger et al., 2004) ou durant certaines périodes de la vie (Dal Maso et al., 2008). Deux ont abordé le niveau d'AP après le diagnostic, au cours de l'année écoulée (Rohan et al., 1995; Holick et al., 2008). Les trois études cas-témoins sur l'AP avant le diagnostic ont inclus entre 717 et 1453 femmes atteintes de cancer du sein, suivies pendant une période s'étendant de 8,3 et 12,6 ans. Celles-ci ont montré une réduction non-significative du risque de mortalité globale et par cancer du sein chez les femmes actives en comparaison avec les femmes inactives (Friedenreich et al., 2009; Dal Maso et al., 2008;

Enger et al., 2004). Cependant, un effet significatif sur la mortalité par cancer du sein a été observé pour les femmes pratiquant une activité de loisir d'intensité modérée à intense. De plus, l'AP de loisir d'intensité modérée a été liée à une réduction du risque de récidive, de progression et de survenue d'un nouveau cancer du sein primitif (Friedenreich et al., 2009). Les deux études cas-témoins qui ont abordé le niveau d'AP des femmes après le diagnostic de cancer du sein ont montré des résultats discordants. Ronan *et al.* n'ont pas observé de relation entre l'AP et la survie (Rohan et al., 1995), alors que Holick *et al.* ont montré une diminution significative de la mortalité globale (HR = 0,44 (95 % CI = 0,32-0,61), $P_{tendance}$ < 0.001) et de la mortalité par cancer du sein suivant une relation dose-effet (HR = 0,49 (95 % CI = 0,27-0,89), $P_{tendance}$ = 0.05) chez les femmes ayant effectué plus de 21 MET-h/sem d'AP durant les deux années suivant le diagnostic, en comparaison avec celles pratiquant moins de 2,8 Met-h/sem (Holick et al., 2008).

Parmi les études prospectives de suivi de cohortes, nous aborderons les résultats de six publications récentes ayant inclus le plus grand nombre de femmes atteintes d'un cancer du sein. D'après Irwin *et al.* dans l'étude prospective Health, Eating, Activity, and Lifestyle study (HEAL, n = 933 femmes survivantes du cancer du sein), les femmes pratiquant un an avant le diagnostic un minimum de 9 MET-h/sem d'AP, auraient une diminution du risque de mortalité de 31 % par rapport aux femmes inactives (HR = 0,69 ; 95 % CI : 0,45-1,06 ; *P* = 0,045). Si les patientes pratiquent 2 ans après le diagnostic de cancer du sein, ce risque diminue de 67 % (HR = 0,33 ; 95 % CI : 0,15-0,73 ; *P* = 0,046). La mortalité diminuerait de 45 % chez les femmes augmentant leur niveau d'AP après le diagnostic indépendamment du niveau d'AP antérieur. A contrario, les patientes ayant diminué leur niveau d'AP après le diagnostic ont une mortalité multipliée par 4 (Irwin et al., 2008b).

Au sein de l'étude prospective Women's Health Initiative, WHI (n = 4 643 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein invasif), si l'AP avant le diagnostic est de 9 MET-h/sem et plus, la mortalité globale après diagnostic diminue (HR : 0.61 ; 95 % CI : 0,44-0,87 ; *P* = 0,01). Si l'AP après diagnostic est supérieure à 9 MET-h/sem, la mortalité par cancer du sein diminue (HR : 0,61 ; 95 % CI : 0,35-0,99 ; *P* = 0,049) ainsi que la mortalité globale (HR : 0,54 ; 95 % CI : 0,38-0,79 ; *P* < 0,01). Les patientes qui ont maintenu une AP de 9 MET-h/sem depuis le diagnostic ont une diminution de la mortalité globale (HR : 0,67 ; 95 % CI : 0,46-

0,96). Cette diminution de la mortalité est aussi observée pour des patientes, inactives ou non avant le diagnostic, et qui ont augmenté leur niveau d'AP à 9 MET-h/sem (Irwin et al., 2011).

D'après Holick *et al.* (Collaborative Women's Longevity Study, CWLS, n = 4 482 femmes), dès un niveau d'AP > 2,8 MET-h/sem, les femmes voient leur risque de mortalité par cancer du sein diminuer de 35 à 49 %, et ce bénéfice est observé avec un effet dose-effet (*P = 0.05*) :

- HR = 0,65; 95 % CI : 0,39–1,08 pour 2,8 à 7,9 MET-h/sem;
- HR = 0,59; 95 % CI : 0,35–1,01 pour 8,0 à 20,9 MET-h/sem;
- HR = 0,51; 95 % CI : 0,29–0,89 pour 21.0 MET-h/sem et plus.

Les bénéfices sur la mortalité par cancer du sein sont observés pour une intensité modérée. L'AP d'intensité vigoureuse, elle, n'est pas associée à une diminution de la mortalité (Holick et al., 2008).

Chen *et al.* (Shanghai Breast Cancer Survival Study, SBCSS, n = 5 042 femmes atteintes d'un cancer du sein) présentent un bénéfice sur la mortalité et sur la survie sans récidive chez les patientes pratiquant une AP dans les 36 premiers mois après le diagnostic (HR = 0,70 ; 95 % CI : 0,56-0,88 et HR = 0,60 ; 95 % CI : 0,47-0,76 respectivement), toujours avec un effet dose-effet et quel que soit le statut ménopausique, les co-morbidités ou encore le poids des patientes (Chen et al., 2011).

Emaus *et al.* (Norwegian Counties Study, NCS, n = 1 364 femmes atteintes d'un cancer du sein) mettent en avant que chez les patientes ayant un IMC < 25 kg/m², et plus de 55 ans au diagnostic, l'AP serait associée à une diminution de la mortalité globale de 66 % par rapport aux sédentaires (HR : 0,34 ; 95 % CI : 0,16-0,71) (Emaus et al., 2010).

Dans l'étude prospective Nurses' Health Study, NHS (n = 2 987 femmes atteintes de cancer du sein), la diminution du risque de mortalité est de 6 % à 10 ans pour les femmes ayant une tumeur hormono-dépendante et pratiquant plus de 9 MET-h/sem, par rapport aux femmes pratiquant moins de 9 MET-h/sem. Le bénéfice serait plus important pour les femmes ayant un cancer du sein hormono-dépendant (Holmes et al., 2005).

Une mise en commun des grandes études de cohorte (LACE, NHS, SBCSS et WHEL, n = 13 302) a permis de montrer une diminution de 27 % du risque de mortalité globale chez les patientes qui suivent les recommandations d'AP après le diagnostic de cancer du sein (ici

10 MET-h/sem et plus : 30 min, 5 fois/sem, d'une AP > 4 METs) par rapport aux inactives (HR = 0,73 ; 95 % CI : 0,66-0,82), et une diminution de 25 % de la mortalité spécifique par cancer du sein (HR = 0,75 ; 95 % CI : 0,65-0,85) (Beasley et al., 2012). Ces bénéfices sont montrés avec un effet dose-effet, c'est-à-dire que le volume de temps passé dans des AP modérées est associé positivement au bénéfice en survie, et ce quels que soient l'IMC, le statut ménopausique ou le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur. Les conclusions en matière d'effet sur la diminution de la récidive du cancer du sein restent incertaines car les résultats sont divergents : d'après les résultats de Beasley *et al.*, il n'y aurait pas d'association entre l'AP et la récidive (Beasley et al., 2012), contrairement à Ibrahim *et al.* qui montrent une diminution de la récidive de 24 % (Ibrahim et al., 2011).

7. Mécanismes d'action de l'AP en sénologie

Selon l'état des connaissances actuelles, le postulat est que les mécanismes d'action de l'AP en prévention primaire du cancer du sein seraient potentiellement les mécanismes impliqués en prévention secondaire et tertiaire. Un modèle biologique a été proposé par Romieu *et al.* (Figure 8) (Romieu et al., 2012). Ainsi, il apparaîtrait que l'AP ait un effet direct et indirect (notamment par son action sur la réduction de l'adiposité) sur les mécanismes biologiques impliqués dans le développement du cancer (Romieu et al., 2012; Campbell et al., 2007a). Les bénéfices provenant de l'AP seraient notamment liés aux effets sur les taux circulants de certaines hormones et facteurs de croissance, ou encore sur l'immunité (Friedenreich et al., 2010; INCa, 2009).

a. Les hormones peptidiques

L'hyper-insulinémie stimule la croissance tumorale indirectement car elle contribue à la synthèse et à l'activité de l'IGF-1 (stimule la mitose et inhibe l'apoptose qui est la mort programmée des cellules) (Pollak, 2008). De plus, l'obésité est liée à des niveaux élevés d'insuline et d'IGF-1 (Lorincz et al., 2006).

Une AP aérobie et/ou de renforcement musculaire de 12 semaines permettrait un maintien de l'insuline des patientes (Janelsins et al., 2011) et à partir de 15 semaines, l'AP

aurait des effets sur la diminution des taux d'insuline à jeun, de la résistance à l'insuline, et des taux de glucose circulants (Ligibel et al., 2008; Nuri et al., 2012; Irwin et al., 2009; Schmitz et al., 2005). Ces résultats ont été observés pour des survivantes sédentaires et en surpoids (Ligibel et al., 2008), et des survivantes ménopausées sédentaires (Irwin et al., 2009) ou non sédentaires (Nuri et al., 2012; Schmitz et al., 2005).

Dès 15 semaines d'AP aérobie, il est observé une diminution des facteurs de croissance, c'est-à-dire des taux d'IGF-1 sanguins (Irwin et al., 2009; Fairey et al., 2003), ainsi que des taux d'IGF-2 sanguins (Schmitz et al., 2005; Lof et al., 2012). L'action de l'AP sur les taux d'IGFBP-3 (qui fixe l'IGF-1 dans le sang) n'a pas encore été assez explorée pour générer des résultats ; en effet une augmentation des taux d'IGFBP-3 est observée dans une étude (Fairey et al., 2003), alors qu'une diminution de ces taux est mise en évidence dans une deuxième étude (Irwin et al., 2009). L'inconsistance de ces résultats pourrait être expliquée par le niveau d'AP de base des patientes (sédentaires vs. non sédentaires) ou encore par des différences de composition corporelle.

D'autre part, un programme de 24 semaines d'aérobie et renforcement musculaire associé à un régime hypocalorique a permis une diminution de la leptine chez des survivantes en surpoids (Scott et al., 2013). Une diminution de la leptine permettrait une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses, car la présence de ses récepteurs sur les cellules de cancer du sein rend la leptine capable de stimuler leur prolifération. De plus la diminution de la leptine permettrait mais aussi une augmentation de l'acceptation des traitements anti-œstrogéniques par le métabolisme (Peyrat et al., 2008).

b. Les hormones stéroïdes

Le cancer du sein est considéré comme hormono-dépendant ; notamment, il a été montré que le temps d'exposition aux œstrogènes, s'il est trop important, augmente le risque de développer un cancer du sein (Clavel-Chapelon et al., 2002). L'AP aurait un effet direct et indirect sur la diminution des taux circulants d'œstrogènes. De façon directe, l'AP réduirait la capacité de conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase (chez les femmes ménopausées) et augmenterait le niveau des globulines sériques se liant aux œstrogènes, faisant diminuer son taux. Indirectement, l'AP diminuerait les niveaux

d'œstrogènes par son action sur la diminution de l'adiposité (Lorincz et al., 2006; Romieu et al., 2012). De plus, le niveau d'œstrogènes et l'activité œstrogénique seraient améliorés avec un changement favorable du ratio 2-hydroxyestrone (2-OHE_1) sur 16α-hydroxyestrone (16α-OHE_1) qui peut être le résultat du changement de la masse musculaire résultant de l'AP (Campbell et al., 2007b).

c. L'inflammation

L'AP permettrait une diminution de l'inflammation chronique (Friedenreich et al., 2010), elle agirait sur les bio-marqueurs de l'inflammation notamment par une diminution des niveaux de protéines C-réactives (Lof et al., 2012).

L'obésité est liée à la production de cytokines inflammatoires (Lorincz et al., 2006). Or, il a été mis en exergue, avec seulement 8 semaines d'AP aérobie et de renforcement musculaire, un maintien du niveau de cytokines basal chez les survivantes sédentaires ayant effectué le programme par rapport au groupe contrôle qui a eu une augmentation de l'inflammation, avec une élévation des niveaux cutanés de chimiokines (cytokine attirant les lymphocytes T) (Gomez et al., 2011). Un programme de 12 semaines, montre une amélioration des niveaux de cytokines interleukines, notamment par l'augmentation des IL-6 et la diminution des IL-2, qui sont respectivement anti-inflammatoires et pro-inflammatoires (Janelsins et al., 2011). Mais ce résultat ne semble pas concordant avec les autres résultats de la littérature, qui, d'après la revue de littérature de Lof *et al.*, ne montrent pas d'effet de l'AP sur les interleukines (Lof et al., 2012).

De plus, l'AP aérobie contribuerait à diminuer le stress oxydatif des survivantes ménopausées, c'est-à-dire à diminuer le déséquilibre entre la formation et l'élimination d'espèces réactives d'oxygène, grâce à une augmentation de la capacité anti-oxydante dans le sang qui perdurerait encore après l'exercice (Knop et al., 2011).

Les marqueurs de l'inflammation sont étroitement liés au système immunitaire car ils en sont les messagers chimiques. Ainsi, une diminution de l'inflammation permet une amélioration de l'immunité.

d. *Le système immunitaire*

L'AP agirait sur une augmentation de la fonction immunitaire et une atténuation de l'immunodépression (Fairey et al., 2003). En effet, l'AP permettrait une augmentation du nombre et/ou de l'activité des macrophages (Goh et al., 2012). Une augmentation des lymphocytes est aussi observée, notamment après 6 mois d'AP aérobie et de renforcement musculaire pendant la chimiothérapie (INCa, 2009; Hutnick et al., 2005). Une augmentation de la concentration en granulocytes (globule blanc non spécifique) et une augmentation du nombre et du pourcentage en lymphocytes et monocytes serait aussi observée après 6 mois d'aérobie (Peters et al., 1995).

L'effet de l'AP sur l'activité cytotoxique des lymphocytes « natural killer » ne semble pas effectif pour un programme d'AP aérobie et de renforcement musculaire de 8 semaines (Nieman et al., 1995), alors qu'à partir de 15 semaines, l'AP aérobie stimulerait l'activité des « natural killer » (Peters et al., 1994; Fairey et al., 2005).

e. *Les bio-marqueurs*

Un programme court de 3 semaines en Spa après les traitements a permis une diminution de la glycoprotéine CA 15-3, marqueur de tumeur, au moment du suivi à 6 mois (Strauss-Blasche et al., 2005). Ce marqueur s'élève en phase métastatique dans 50 à 80 % des cas (Bensouda et al., 2009).

f. *Bénéfices sur le profil lipidique*

L'AP aurait un effet sur le profil lipidique, ce qui permettrait une diminution des risques métaboliques et cardio-vasculaires, qui représenteraient des co-morbidités pour la patiente. Ainsi, une AP d'au moins 15 semaines en aérobie, complétée ou non de renforcement musculaire, permet une augmentation des High Density Lipoprotein (HDL, bon cholestérol), une diminution des Low Density Lipoprotein (LDL) et une diminution des triglycérides (Campbell et al., 2012b; Nuri et al., 2012; Scott et al., 2013). Cet effet est

montré pour des survivantes sédentaires et/ou en surpoids (Campbell et al., 2012b; Scott et al., 2013), et des survivantes ménopausées sous hormonothérapie (Nuri et al., 2012).

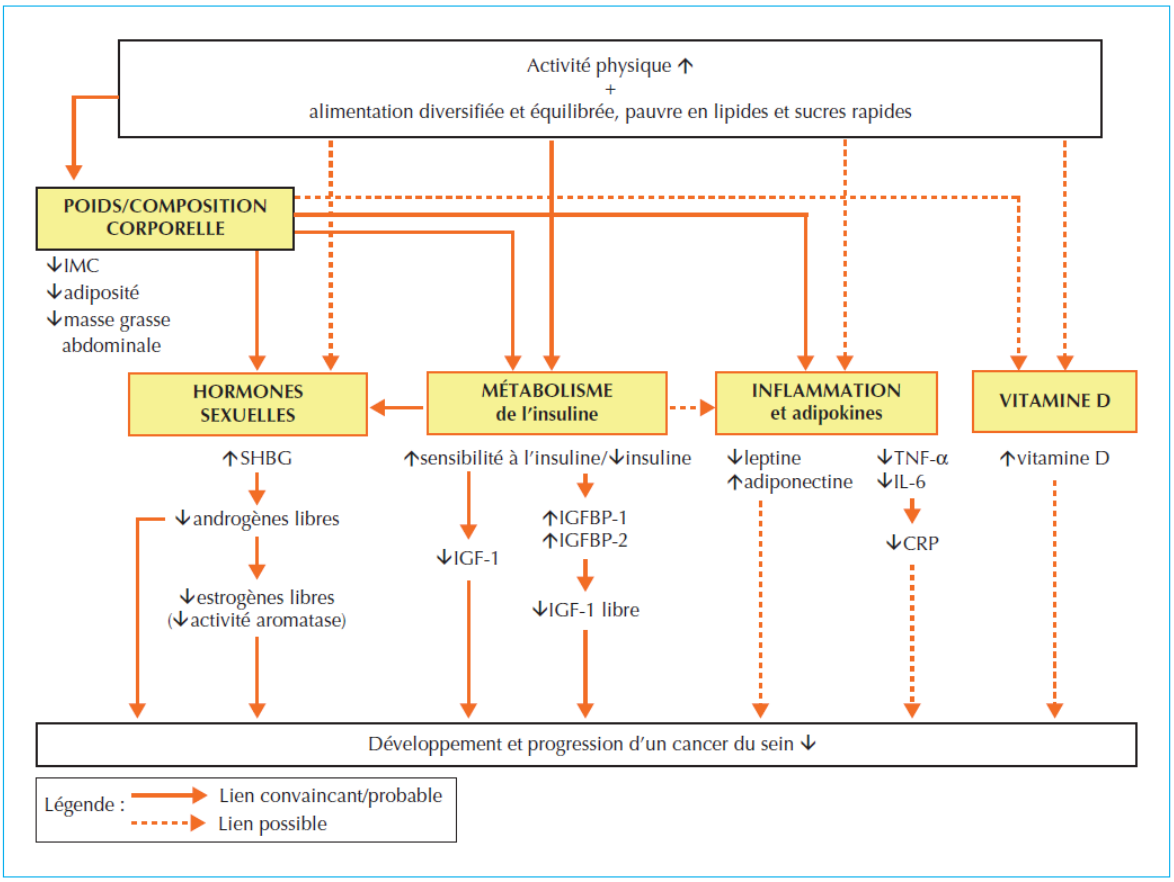


Figure 8 : Modèle biologique proposé pour expliquer la relation entre l'activité physique, l'alimentation, les hormones sexuelles, la résistance à l'insuline, l'inflammation et le cancer du sein (Romieu et al., 2012)

PARTIE B : Problématique de recherche, et rationnel spécifique au travail de thèse

I. Etat des lieux de la place de l'AP en cancérologie en France

Le Centre de Lutte contre le cancer Léon Bérard (CLB) de Lyon est un hôpital de référence en cancérologie à l'échelon national. Il a une vocation régionale, couvrant les huit départements de la région Rhône-Alpes. Il fait partie de la Fédération française des Centres de lutte contre le cancer (UNICANCER), qui compte en France 20 hôpitaux dédiés aux patients atteints de cancer. Ces centres ont tous le statut de personnes morales de droit privé et sont reconnus d'utilité publique (ESPIC : Etablissement de Soins Privés d'Intérêt Collectif). Le CLB propose une prise en charge de qualité, du diagnostic au suivi, en passant par les traitements et soins des patients atteints de cancer. Plus de 26 455 personnes ont été suivies au Centre en 2012, dont 8 432 nouveaux patients. Parmi les nouveaux patients, 1 306 patientes étaient atteintes du cancer du sein. Plus de 1 500 professionnels y travaillent en interne. Sur 10 000 m², le CLB compte 228 lits en hospitalisation conventionnelle, 34 places en hôpital de jour et 80 places en hospitalisation à domicile (Centre Léon Bérard, 2012; Centre Léon Bérard, 2013).

Le CLB a pour missions les soins, la recherche et l'enseignement. Le Centre est régi par le Code de la Santé Publique et il est financé par la Sécurité Sociale (tarification T2A). Pour les activités de recherche, le Centre peut recevoir des dons de particuliers et d'entreprises, mais le financement se fait principalement dans le cadre d'appels à projets proposés par les institutions et les associations nationales, régionales, publiques ou privées.

Parmi les différents départements, tels que ceux de chirurgie, d'anesthésie réanimation, imagerie, etc., le CLB compte un département de soins de support du patient en oncologie (DISSPO). Celui-ci regroupe l'unité de psycho-oncologie, de lutte contre la douleur, de sophrologie, de kinésithérapie, de diététique et le service social des malades. Un programme d'Activité Physique Adaptée (APA) aurait toute sa place dans un tel département, comme le souligne Schmitz *et al.* (Schmitz et al., 2012) et comme le montre la

présence d'intervenants en APA dans les établissements de soins de suite et de réadaptation (Guiraud et al., 2013) pouvant être assimilés au DISSPO en cancérologie.

En 2010, et malgré le nombre grandissant de preuves d'un bénéfice avéré d'une prise en charge des patients en cancérologie grâce à l'AP, aucun programme n'était proposé aux patients au sein du CLB. De plus, en France, les initiatives de mise en place de l'AP en cancérologie étaient peu nombreuses mais commençaient à apparaître, notamment en ce qui concerne les initiatives de recherche. En 2006, débutait une étude monocentrique, interventionnelle, prospective et descriptive s'adressant aux patients atteints d'un cancer du sein, du côlon, du tractus urinaire ou d'un lymphome, afin de réduire la fatigue (Programme antifatigue) ; et en 2008 commençait une étude clinique multicentrique à Clermont-Ferrand en cure thermale (PACThe). Par la suite, se sont ouverts plusieurs essais, notamment une étude pilote interventionnelle pour la réinsertion professionnelle après un cancer du côlon ou du sein, à Grenoble en janvier 2010 (ELAN-REV), et une étude clinique monocentrique contrôlée et randomisée pour les patientes atteintes de cancer du sein pendant les traitements adjuvants, à Montpellier en 2011 (APAD) (Romieu et al., 2012).

Au CLB, dans une cohorte prospective de 272 patientes suivies entre 2004 et 2006 pour un cancer du sein non métastatique, 26 % des patientes étaient en surpoids et 15 % étaient obèses au moment du diagnostic. Parmi ces patientes, plus de 52 % et 60 % ont pris du poids, respectivement à 6 mois et un an, après la fin de la chimiothérapie adjuvante (Trédan et al., 2010). Face à ce constat, le nombre d'études internationales se multipliant, et dans l'objectif d'amener une solution complémentaire à la diététique, le CLB et plus particulièrement l'unité Cancer, Environnement et Nutrition, a fait appel au Centre de Recherche et d'Innovation sur le Sport (CRIS - EA 647) de l'université Claude Bernard Lyon 1. Le but était d'éviter, pendant les traitements du cancer du sein, la prise de poids montrée comme étant un facteur de mauvais pronostic (Druesne-Pecollo et al., 2012; Kroenke et al., 2005; Nichols et al., 2009). L'unité Cancer, Environnement et Nutrition a été mise en place dans le cadre du projet médical 2009-2014 du CLB. Elle a une triple mission : améliorer l'information validée « evidence-based » pour les professionnels, les patients et leurs proches, sur les liens entre exposition environnementale et risque de cancer ; améliorer le

diagnostic des étiologies professionnelles et la déclaration des cancers professionnels ; et enfin, évaluer la prise en charge nutritionnelle des patients en surpoids ou à risque de l'être.

L'unité Cancer et Environnement proposait déjà depuis Octobre 2009 une prise en charge par une diététicienne du risque de prise de poids et de surpoids pour les patients. L'APA est venue compléter cette prise en charge dès janvier 2010 et plus concrètement à partir de septembre 2010 grâce à l'acceptation par l'ANRT (Association Nationale de la Recherche et de la Technologie) d'une convention CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche) entre le CRIS et le CLB, pour mon arrivée au CLB, et grâce au financement de l'Institut National du Cancer (INCa). L'obtention d'un financement du comité du Rhône de la Ligue Contre le Cancer a permis l'embauche à mi-temps d'un enseignant en APA en Avril 2010 afin de débuter la prise en charge sur le terrain. Par la suite, un autre enseignant en APA est arrivé en Octobre 2010 afin de répondre à la demande grandissante.

Les deux parties suivantes décrivent succinctement les actions qui furent mises en oeuvre au sein du CLB et qui composent le cadre de la « recherche-action » mise en place pour ma thèse. La première partie présente la prise en charge dite « clinique » en APA, et la seconde partie expose l'étude contrôlée randomisée PASAPAS : Programme pour une Alimentation Saine et une Activité Physique Adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer du Sein.

II. Mise en œuvre de l'APA dans la prise en charge clinique de patientes atteintes d'un cancer du sein

Le programme clinique d'APA proposé dans la prise en charge du cancer du sein au CLB est appelé « Rester Active » et il est financé par le Comité du Rhône de la Ligue contre le Cancer. Ce programme est une possibilité parmi de nombreuses prises en charge en soins de support, comme il est dit dans la partie précédente. Les patientes peuvent être amenées à participer à l'APA grâce aux prospectus et aux affiches disposées dans les lieux d'accueil et salles d'attentes du CLB. De plus, les oncologues et autres professionnels ont la possibilité de proposer le programme aux patientes, qui devront ensuite contacter les intervenants en APA afin de programmer les premières séances. La seule condition avant l'entrée dans le programme est de disposer d'un certificat de non contre-indication à l'APA délivré par l'oncologue ou le médecin traitant. Ce certificat est systématiquement notifié dans le Dossier Patient Informatisé (DPI), scanné ou directement intégré par l'oncologue. Le programme vise principalement la période des traitements adjuvants pour une prise en charge au plus tôt.

Deux modalités de pratique sont proposées aux patientes. D'une part un programme de découverte, notamment pour les patientes habitant loin du Centre, qui les amène à être conseillées pour pratiquer en autonomie de retour chez elles. D'autre part, le programme clinique de 3 mois d'APA à raison de 2 séances par semaine (26 séances) d'intensité modérée à vigoureuse, avec une séance de marche nordique et une séance de gymnastique douce. Ces deux activités sont complémentaires, peu coûteuses et ludiques, et de plus, la marche serait l'AP la plus pratiquée et favorisée par la majorité des patientes (Chen et al., 2011; Harrison et al., 2009; Irwin et al., 2003; Volaklis et al., 2013).

La marche nordique est une autre conception de la marche ; elle est beaucoup plus active. Il s'agit d'accentuer le mouvement naturel des bras pendant la marche, et de propulser le corps vers l'avant à l'aide de deux bâtons qui permettent d'avancer plus vite et plus loin. En plus des membres inférieurs, toute la partie supérieure du corps entre en action. Cela permet une dépense énergétique accrue, le corps fournissant un effort plus soutenu que lors de la marche traditionnelle (Butts et al., 1995), mais avec une sensation de

facilité (Rodgers et al., 1995). De plus, cette pratique favorise une bonne posture, et de ce fait une bonne ouverture de la cage thoracique augmentant l'oxygénation. Elle ménage aussi les articulations des genoux et des hanches (Nottingham et al., 2010). Comme la technicité est relativement simple, le plaisir de la pratique est présent dès le début, sans phase d'apprentissage fastidieuse.

La séance type de marche nordique consiste en :

- Un échauffement de 10 min avec une mise en activation du corps entier, un échauffement musculaire et articulaire, et ainsi une augmentation de la température corporelle ;
- Un corps de séance de 20 à 40 min de 2 types possibles :
    - marche continue avec un rythme soutenu et régulier
    - alternance de phases de marche rapide et de marche lente avec un changement de rythme à la sensation ou en rapport avec le relief
- Une phase d'exercices spécifiques est possible (renforcement musculaire, exercices d'équilibre) ;
- Un retour au calme de 10 min correspondant à une récupération par une marche lente.

La gymnastique douce en intérieur concilie les disciplines de step, de tonification musculaire avec poids de corps et de relaxation. Elle permet d'améliorer la condition physique et notamment la capacité aérobie, le tonus musculaire des membres inférieurs, et la coordination (Scharff-Olson et al., 1996). La gymnastique douce nécessite peu de matériel : petite marche individuelle appelée step, tapis et élastiques de renforcement. L'exercice de base du step consiste à monter et à descendre du plateau horizontal en suivant un rythme musical qui peut varier, et simultanément à enchaîner divers mouvements.

La séance type de gymnastique douce consiste en :

- Un échauffement de 10 min correspondant à une mise en activation du corps entier, un échauffement musculaire et articulaire, et une augmentation de la température corporelle *;*

- Un corps de séance de 20 à 30 min consistant en une alternance de phases d'entraînement cardio-vasculaire (grâce au step) et de renforcement musculaire avec le poids de corps ou des élastiques de renforcement *;*
- Un retour au calme de 5 min de travail de respiration et/ou relaxation.

Dans chaque groupe sont intégrées 8 à 10 patientes ce qui permet une adaptation plus simple de la pratique aux capacités de chacune, notamment la durée et l'intensité sont adaptées au niveau initial des patientes par les professionnels. Ceux-ci sont formés en APA en 4 ou 5 ans, et titulaires d'un diplôme supplémentaire d'instructeur fédéral de marche nordique.

Chaque patiente est rencontrée avant et à la fin du programme de 3 mois afin de prendre ses mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille et tour de hanche) et d'évaluer son niveau d'AP grâce au questionnaire PAQAP© (Physical Activity Questionnaire Activité Physique) (Berthouze-Aranda et al., 2001; Berthouze et al., 1993; Berthouze et al., 1995) (Annexe 1). Les patientes justifiant d'une indisponibilité pour les séances, peuvent les reporter. De même, si un arrêt de plus longue durée survient, notamment pour une chirurgie, les patientes peuvent aussi reporter les séances afin que la totalité des sessions soit de 26.

Le nombre de groupes pris en charge étant quatre par semaine, jusqu'à 40 patients par semaine peuvent bénéficier du programme « Rester Active ». En 2011, ce programme s'est ouvert à tout patient adulte pris en charge au CLB. A ce jour, 225 patients ont bénéficié de ce programme clinique, dont 80 % sont des patientes atteintes d'un cancer sein. Parmi elles, 61 patientes ont complété le programme clinique d'APA. Leurs évaluations au cours du programme font l'objet d'une publication dans la revue *Supportive Care in Cancer*, et sont présentées dans l'article 1. Cette étude fait état de l'effet du programme clinique d'APA sur la réduction des facteurs de risques liés à la santé.

III. Mise en œuvre de l'APA dans le cadre d'une étude contrôlée randomisée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein débutant une chimiothérapie adjuvante

L'étude PASAPAS pour « **P**rogramme pour une **A**limentation **S**aine et une **A**ctivité **P**hysique **A**daptée pour les patientes atteintes d'un cancer du **S**ein », est une étude interventionnelle, prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique avec deux bras parallèles, évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle, chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante.

L'objectif principal de l'étude PASAPAS est d'évaluer la faisabilité de la mise en œuvre d'un programme d'APA couplé à une prise en charge diététique, concomitant à la prescription d'une première ligne de chimiothérapie adjuvante.

Les objectifs secondaires consistent à :

- valider les modalités de déroulement du programme et de la mise en place de l'essai (capacités de recrutement, acceptabilité de l'intervention et de la randomisation, compliance, satisfaction) ;
- décrire l'évolution des données nutritionnelles, d'AP, de composition corporelle, anthropométriques, de critères psychologiques et les modifications du métabolisme ;
- évaluer l'impact médico-économique de l'intervention qui fait l'objet de l'article 4 présenté dans la partie suivante.

L'étude PASAPAS a été approuvée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé le 7 mars 2011 (avis présenté en Annexe 2), qui inclut les avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, et du Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV le 8 mars 2011 (avis présenté en Annexe 3). L'étude a également été approuvée par le Comité de Revue des Etudes Cliniques interne au CLB le 7 avril 2011. PASAPAS a été enregistrée sur le site www.clinicaltrials.gov qui répertorie les études cliniques menées à travers le monde (numéro d'identification : NCT01331772). L'étude est financée par l'Institut National du Cancer (INCa), le comité du Rhône de la Ligue contre le

Cancer, la Fondation De France (FDF), et le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA). Le protocole fait l'objet de l'article 3 présentée dans la partie suivante.

Cette étude est actuellement menée auprès de 61 patientes adultes atteintes d'un premier cancer du sein non métastatique, sous chimiothérapie adjuvante et randomisées dans deux bras selon un ratio 2:1. Les 20 participantes randomisées dans le bras « contrôle » bénéficient d'une prise en charge diététique (bilan diététique systématique, brochure de recommandations – cf Annexe 4, proposition d'un suivi personnalisé) conforme aux recommandations du Programme National Nutrition Santé. Les 40 participantes randomisées dans le bras d'intervention « APA » bénéficient de la prise en charge diététique et de séances de marche nordique et gymnastique douce pendant 6 mois (deux séances collectives hebdomadaires pendant la chimiothérapie sauf la semaine de la cure, puis trois séances après l'arrêt de la chimiothérapie). Les patientes sont suivies sur une durée totale d'un an. Les évaluations ont lieu au début des première (T_1) et quatrième cures de chimiothérapie (T_2), puis à 6 mois (fin du programme d'APA, T_3) et 12 mois post-randomisation (T_4) (Figure 9). Voici un récapitulatif des données recueillies (Tableau 2) :

- les données nutritionnelles par un recueil des ingesta de 3 jours ;
- le profil d'AP, le temps passé dans les activités selon leur intensité, la dépense énergétique quotidienne moyenne habituelle (DEQMH) et la capacité aérobie estimée (VO_{2max} estimée) sont évalués par interview (questionnaires « Physical Activity Questionnaire Activité Physique », PAQAP©) et le niveau d'AP est aussi évalué par l'*International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ, Annexe 5) pour comparaison à la littérature. L'interview à T_1 concerne la période pré-diagnostic à postériori ($T_{avtdiag}$) et le mois précédent la chimiothérapie ; les profils d'AP sont aussi évalués par les mêmes questionnaires à postériori pour la période pré-diagnostic.
- le poids (kg), la taille (cm), le tour de taille et le tour de hanche (cm), sont mesurés, et déclarés pour les périodes précédant l'inclusion (-1 mois, -6 mois et -1 an) ;
- la composition corporelle est estimée par impédancemétrie bioéléctronique (Bodystat® Quadscan 4000) et une analyse de la coupe tomodensitométrique en L3 (logiciel Slice-O-Matic software V4.3 – Tomovision) est effectuée au recueil du scanner réalisé au moment du diagnostic ;

- les critères psychologiques sont relevés par auto-questionnaire : la qualité de vie par les questionnaires QLQ-C30-BR-23 (Annexe 6) et MOS SF-36 (Annexe 7), la perception de soi par le QSCPGS (Annexe 8), l'estime de soi par l'échelle de l'estime de soi de Rosenweig (Annexe 9) et la dépression et l'anxiété respectivement par les questionnaires BDI (Annexe 10) et STAI (Annexe 11). La satisfaction globale de la prise en charge est relevée à 6 mois chez les patientes du bras APA (Annexe 12).
- les modifications du profil lipidique sont évaluées par une mesure des taux circulants de cholestérol total, HDL, LDL et triglycérides ;
- une description de l'évolution de la glycémie à jeun, du métabolome, du lipidome, des facteurs cytokiniques et endocriniens plasmatiques (leptine, adiponectine, TNFα, TGFβ, insuline, IGF-1, SHGB) et des marqueurs sériques de consommation alimentaire d'antioxydants, est effectuée en parallèle grâce à une étude biologique ancillaire (Annexe 13) ;
- une évaluation de l'impact médico-économique de l'intervention est effectuée par un relevé des coûts des prises en charge hospitalières, des coûts induits et coûts évités par l'intervention.

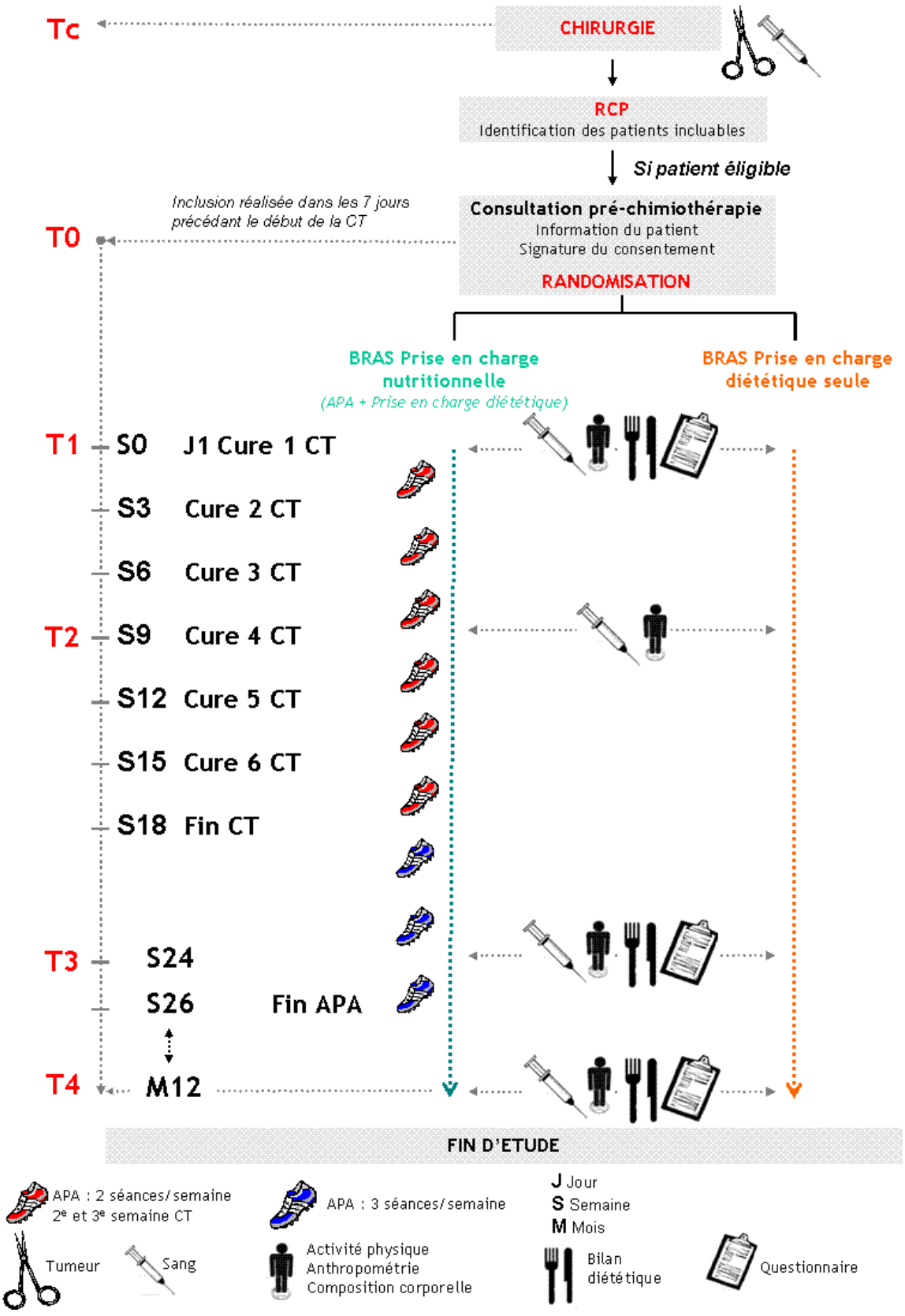


Figure 9 : Schéma du déroulement de l'étude PASAPAS

Tableau 2 : récapitulatif des évaluations de PASAPAS

Temps		Etude biologique (glycémie a jeun, albumine, lipidome, facteurs cytokiniques et endocriniens, antioxydants, métabolome)	Bilan diététique (évaluation des apports nutritionnels, respect PNNS2) *(45 min)*	Evaluation Activité physique (PAQAP© / IPAQ) *(40 min)*	Evaluation anthropométrique, composition corporelle *(20 min)*	Evaluation des critères psychologiques *(30 min)*	Scanner TAP (analyse coupe L3)
0	*Inclusion (Randomisation)*						
1	*J1 CT (cure 1)*	X	X	X *	X	X	X
2	*J1 CT + 9 semaines (cure 4)*	X		X	X		
3	*J1 CT + 26 semaines* ± 1 semaine	X	X	X	X	X	
4	*J1 CT + 12 mois 6 mois post-programme APA*	X	X	X	X	X	

CT : chimiothérapie
J : Jour
T : Temps
* 2 questionnaires PAQAP© et IPAQ à l'inclusion

L'équipe responsable de l'organisation opérationnelle de l'étude a été constituée au sein de l'Unité Cancer et Environnement, de l'Unité de Biostatistique et d'Evaluation des Thérapeutiques, et du Bureau des Etudes Cliniques au CLB. L'ensemble de l'équipe travaille en étroite collaboration afin d'assurer la gestion et la coordination de l'étude (mise en place, logistique, …), ainsi que la demande de financements, la communication scientifique et à terme l'analyse des données. Des collaborations pour les analyses biologiques ultérieures ont été établies, en particulier avec le Centre de Ressources Biologiques du CLB et des équipes de recherche externes expertes en biologie ou métabolomique (protocole en Annexe 13).

Un cahier d'observation a été formalisé : il est nécessaire au recueil des données de l'étude. D'autres outils comme la plate-forme de randomisation ou le système de saisie des données ont également été mis en place. L'étude bénéficie du cadre de gestion des essais cliniques du CLB, labellisé par l'INCa comme « Centre de Traitement des Données » (CTD) et « Centre Labellisé INCa de Phase Précoce » (CLIP²).

Les inclusions ont pu débuter dès le 15 juin 2011. La totalité des 61 patientes a été incluse dans le protocole (fin des inclusions le 13 juin 2013) (Figure 10). Toutes les patientes ont terminé le T_2 (4^e cure de CT), 44 patientes ont terminé le suivi à T_4 et 59 ont passé le T_3 (6 mois). Une patiente s'est retirée de l'étude après avoir signé le consentement. Celle-ci n'avait pas compris les prérogatives de l'étude et s'est désistée. Les données d'inclusion des 60 patientes sont soumises à publication dans *Cancer Nursing* et présentées en article 2 dans la partie suivante.

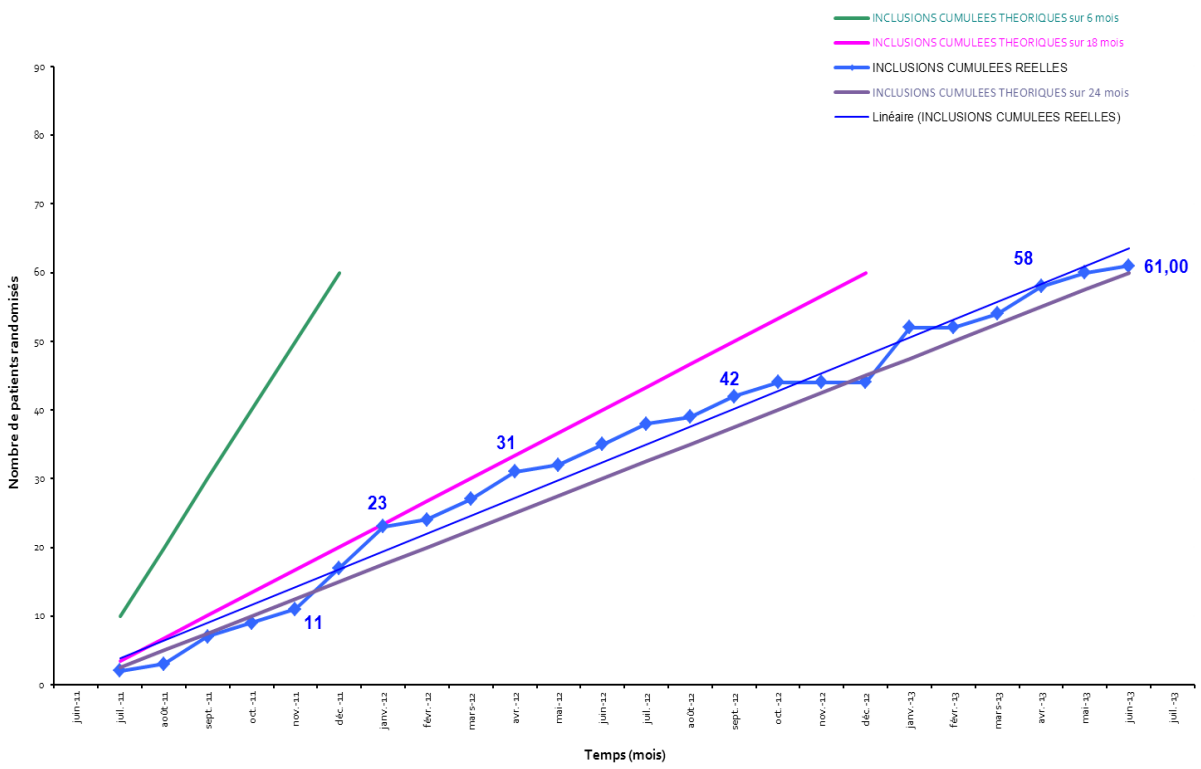


Figure 10 : Courbe des inclusions de l'étude PASAPAS

En parallèle de l'étude PASAPAS ont été mis en place des focus groupes de soignants et de patientes avec des objectifs qualitatifs afin d'étayer les perspectives de l'étude. L'objectif était d'évaluer l'opportunité de l'intervention nutritionnelle (diététique et AP), c'est-à-dire sa capacité à répondre aux attentes et besoins des personnes malades et des soignants. Deux focus groupes de patientes ont été réalisés ainsi que deux focus groupes de soignants (Carretier et al., 2013).

Cette étude de faisabilité a pour objectif d'implémenter une étude multicentrique de phase 3, randomisée, contrôlée, en ouvert, comparant l'efficacité d'un programme couplant l'APA et une intervention diététique habituelle, à une intervention diététique habituelle seule, sur la diminution de la masse grasse intra-abdominale, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant. Le nombre de sujets nécessaires à cette étude est de 328 patientes. Le synopsis du protocole se trouve en Annexe 14.

IV. Objectifs des travaux de thèse

En tant que facteur de risque modifiable, la nutrition, impliquant la diététique et l'activité physique, doit être considérée comme un facteur essentiel, car une action est possible (Kushi et al., 2012). En effet, ce facteur permet d'apporter de nombreux bénéfices dans les domaines physique, physiologique, psychologique et social. Malgré le nombre grandissant de preuves de ces bénéfices, et ce, sans effet indésirable, l'Activité Physique Adaptée (APA) en cancérologie n'a pas encore une place reconnue dans la prise en charge clinique des patients dans les centres de lutte contre le cancer.

Une des particularités de mes travaux de thèse est d'avoir été conduits sous convention CIFRE au sein du Centre Léon Bérard (CLB). Ils se placent ainsi dans le cadre d'une « recherche-action », et ont donc été mis en place en situation de pratique clinique réelle, en sénologie. Ils s'articulent autour de deux axes en réponse aux attentes du CLB :

- L'expérience clinique et le suivi de cohorte des patientes prises en charge au CLB ont permis de soulever la problématique d'une prise de poids pendant les traitements chez plus de la moitié d'entre elles (Trédan et al., 2010). Une prise en charge clinique particulièrement attentive à ce facteur de risque a été motivée par son importance pour la survie et le développement de co-morbidités. Ainsi, la mise en œuvre de programmes d'APA au CLB vise à apporter une solution complémentaire à la prise en charge diététique, déjà mise en place dans la prévention de la prise de poids. Il convenait ensuite d'étudier l'impact des programmes sur ce facteur.
- Au-delà de cette étude, et de manière générale, la question de l'applicabilité des évidences scientifiques sur le « terrain clinique » se pose : comment passer des preuves scientifiques, recueillies dans des conditions le plus souvent idéales (essais randomisés, moyens importants), à la mise en œuvre de programmes d'APA auprès des patientes atteintes de cancer du sein, au cours de leur prise en charge dans un centre de cancérologie français. Cet axe consiste à tester la faisabilité de la mise en œuvre de ce type de programme, ainsi que les difficultés et bénéfices rencontrés *in situ* et en conditions réelles de soins.

Une autre particularité de mes travaux de thèse est de se situer sur un plan pluridisciplinaire, permettant de brosser différents aspects, allant de l'adhésion au coût d'un programme, en passant par une prise en compte des facteurs nutritionnels de mauvais pronostic que sont la prise de poids, l'adiposité viscérale, l'inactivité physique et la sédentarité.

Ainsi un certain nombre de problématiques se posent :

- Quels sont les bénéfices d'un programme clinique d'APA de 3 mois, notamment dans la réduction des facteurs de risques liés à la santé tels que la prise de poids, l'adiposité viscérale, le niveau d'AP et la sédentarité ?
- Quels sont les caractéristiques nutritionnelles des patientes atteintes d'un cancer du sein entrant dans un essai contrôlé randomisé d'APA au moment de la chimiothérapie et quels sont les facteurs influençant les variations du niveau d'AP et des comportements sédentaires ?
- Quel type de protocole implémenter afin de tester la faisabilité d'un programme randomisé d'APA pendant les traitements adjuvants du cancer du sein ?
- Quel est le coût d'une prise en charge incluant 6 mois d'APA et de conseils diététiques pendant les traitements adjuvants ?

L'objectif principal des travaux de recherche au CLB est donc de tester la faisabilité de la mise en œuvre d'un programme d'APA pendant les traitements adjuvants du cancer du sein. Cette faisabilité a été testée au cours d'une étude clinique observationnelle de 3 mois, et d'une étude contrôlée randomisée incluant 6 mois d'intervention.

Les objectifs secondaires couvrent des domaines pluridisciplinaires, et visent à :

- observer l'état nutritionnel des patientes après un diagnostic de cancer du sein et à l'entrée des traitements adjuvants ;
- évaluer les bénéfices nutritionnels d'un programme d'APA ;
- estimer le coût d'un programme interventionnel d'APA.

En cherchant à approfondir et mettre en lien les connaissances théoriques et pratiques, ces travaux de recherche permettront de proposer des recommandations de modalités de prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein, en complémentarité des traitements.

PARTIE C : Articles et manuscrits

I. Article 1 : Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer

Cette étude a été publée dans la revue *Supportive Care in Cancer* le 3 Décembre 2013. Revue d'impact factor 2,649 de rang C.

Le propos de cette étude prospective est de montrer l'efficacité d'un programme d'APA de 3 mois, notamment quant à la limitation des facteurs de risque pour la santé ou facteurs de mauvais pronostic, tels que l'inactivité physique, la sédentarité et les risques métaboliques (exprimé par l'adiposité viscérale grâce au tour de taille). Ce programme se déroule pendant ou aussitôt après les traitements adjuvants de radio-chimiothérapie chez patientes atteintes d'un cancer du sein. Celles-ci participent de manière volontaire au programme proposé et leur adhésion est importante. L'étude observationnelle montre qu'il est possible de maintenir les variables anthropométriques avec un programme d'APA court d'intensité modérée à raison de 2 séances par semaine. De plus, il est possible d'influencer le style de vie des patientes, notamment par la diminution du temps passé dans les activités sédentaires et l'augmentation des AP d'intensité modérée. Cette étude met aussi en évidence l'importance d'utiliser le tour de taille en complément de l'indice de masse corporelle (IMC) afin de surveiller les risques métaboliques des patientes considérées comme normo-pondérées. Finalement, elle montre la faisabilité de ce type de programme.

A notre connaissance, cette action clinique en APA a été la première à prendre place au sein d'un centre de lutte contre le cancer en France pendant ou juste après les traitements adjuvants sous forme d'un programme d'APA supervisé de 3 mois. Grâce au questionnaire d'AP utilisé, nous avons pu montrer que l'augmentation des AP modérées s'est faite sans affecter les activités nécessaires de la vie quotidienne, ce qui, à notre connaissance, n'a pas été montré dans d'autres études.

Cette étude met en évidence l'importance de la mise en place de programmes d'APA comme dans le parcours de soins des patientes atteintes de cancer du sein. Ma contribution à cet article réside dans l'élaboration du protocole, le développement du programme d'APA, la conduite des évaluations et des analyses statistiques. J'en suis son premier auteur.

Support Care Cancer
DOI 10.1007/s00520-013-2065-3

ORIGINAL ARTICLE

Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer

A.-M. Foucaut · S. E. Berthouze-Aranda · M. Touillaud · A.-S. Kempf-Lépine · C. Baudinet · R. Meyrand · J. Carretier · P. Bachmann · B. Fervers

Received: 3 June 2013 / Accepted: 15 November 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract
Purpose After a breast cancer diagnosis, patients are at high risk of reducing their physical activity and gaining weight. Lack of physical activity and weight gain are known negative but modifiable prognostic factors. An observational study of a 3-month adapted physical activity (APA) program was performed to assess its effectiveness in improving physical activity level and reducing risk factors related to health during or after breast cancer treatments.
Method Height, weight, and waist circumference (WC) were measured at the beginning and end of the 26-session program. Body mass index (BMI) and WC to height ratio (WHtR) were calculated. Physical activity profile, aerobic capacity, and usual average daily energy expenditure were estimated. Median values were compared using nonparametric tests.
Results Sixty-one (61) voluntary breast cancer patients attended 80 % of the sessions. At baseline, median (minimum–maximum) BMI was 23.3 (16.1–36.8)kg.m^{-2} and WC and WHtR showed metabolic risks. After 3 months, anthropometric data remained stable. Moderate physical activity significantly improved (+13 min/day) and sedentary tended to decrease (−18 min/day).
Conclusion A 3-month APA program allows patients to limit risk factors related to health such as physical inactivity and metabolic risks. This study reinforces the need to promote physical activity as early as possible in cancer patients' care.

Keywords Adapted physical activity · Breast cancer · Health risk factors · Sedentary

A.-M. Foucaut · S. E. Berthouze-Aranda
Center for Research and Innovation on Sport EA647, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Bâtiment Raphaël DUBOIS – Campus Universitaire de la Doua, 69622 Villeurbanne Cedex, France

A.-M. Foucaut · M. Touillaud · A.-S. Kempf-Lépine · C. Baudinet · R. Meyrand · J. Carretier · B. Fervers
Cancer, Environment and Nutrition Unit, Léon Bérard Comprehensive Cancer Center, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France

J. Carretier · B. Fervers
Laboratory « Santé, Individu, Société » EA 4128, Laennec Faculty of Medicine, Université de Lyon, 7-11 rue Guillaume Paradin – Bât B, 69008 Lyon, France

P. Bachmann
Nutrition Department, Léon Bérard Comprehensive Cancer Center, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France

B. Fervers (✉)
Unité Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France
e-mail: beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr

Published online: 03 December 2013

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide. Due to improvements in cancer treatment, the number of women surviving the disease is steadily increasing [1]. Lifestyle factors, such as alcohol consumption, diet, weight gain, obesity and overweight [2], and sedentary behavior [3] have been shown to be associated with poorer outcome after BC. As modifiable risk factors, nutrition and particularly physical activity (PA) should be considered [4].

Numerous studies have reported weight gain after BC treatment, in particular after chemotherapy [5]. In a prospective cohort study (n =272 BC patients) conducted in France between 2004 and 2006, 26 % of women were overweight [25–29.9 kg.m^{-2} of body mass index (BMI)] and 15 % were obese (≥30 kg.m^{-2}). Moreover, 52 and 60 % of them gained weight 6 and 12 months after completion of chemotherapy, respectively [6]. Another prospective cohort study conducted in the USA among 1,185 BC patients suggested that a lack of PA is a possible factor for weight gain during treatment [7].

Several observational studies have suggested that PA performed after a diagnosis of BC may decrease global and specific mortality (34 % risk reduction) and recurrence risk by 24 % [8]. Evidence from randomized controlled trials (RCTs) and meta-analyses has shown that PA increases physical fitness, quality of life, self-image, and adherence to treatment as well as decreasing fatigue [8–11].

Total PA level of women diagnosed with BC has been shown to decrease the first month after surgery and not recover during the first year after surgery [7]. Evidence from RCTs further indicates that exercise training is safe during and after cancer treatment [9, 12]. This suggests the possibility of BC patients to increase their PA as soon as possible after diagnosis [7, 12]. In several countries, PA intervention studies after a BC diagnosis have been conducted recently, such as in Canada [13, 14], in the USA [12, 15], or in England [11, 16]. Although these studies did not evaluate PA level of patients and its evolution during adjuvant treatment, they all highlight the importance to examine the effectiveness of PA interventions in improving PA levels in BC patients.

In this context, a supervised 3-month program of adapted PA (APA) concomitant to treatment has been offered to volunteer BC patients, in parallel to other supportive care such as dietary management, within a French comprehensive cancer center since May 2010. The aim of the present study was to analyze the benefits of this intervention in improving the PA level (i.e., increase of moderate PA and decrease of sedentary activity) and reducing risk factors related to health, especially waist circumference lowering.

Patients and methods

Study design and population

This study was conducted at the Léon Bérard Comprehensive Cancer Center and was approved according to French legislation (CNIL, 1528755 v0). The study population consists of women over 18 years of age, treated for BC, without contraindications for PA (medical certificate requested) and enrolled in the APA program during adjuvant radio-chemotherapy treatment or soon after they had achieved it. Patients were not enrolled in the program when showing serious or unstable cardiac or respiratory pathology, uncontrolled diabetes, malnutrition, bone metastases, and severe osteoporosis. Information about the program was provided by dieticians or oncologists and through posters in the services and information areas.

Description of the APA program and dietary counseling

The program was supervised by trained APA professionals and consisted of 3 months of two weekly exercise sessions (26 sessions overall): one session of outdoor Nordic walking and one session of indoor gymnastic (including step, muscle toning, and relaxation) performed in groups of 8–10 participants. The Nordic walking session lasted 60 min and the gym session 45 min, both of which included a 10-min warm-up and a 10-min cooldown. The PA intensity was moderate to vigorous, exceeding three metabolic equivalent tasks (3 METs) [17]. Sessions were individualized according to the initial capacity of the patient. A "talk test" was used to ensure that the exercise was of moderate intensity, "talk test" consists to verify that the person is close to breathlessness and is still able to speak [18]. Participation in the program and Nordic sticks were free of charge. In addition to supervised sessions, patients were advised to remain active in their daily activities and to reduce sedentary activities. In the case of anticipated program interruptions that are frequent during or after cancer treatment (e.g., surgery, holidays), patients could postpone the sessions (this was not accounted for as nonadherence).

Although this study primarily focused on the physical fitness of patients performing the APA program, a dietary counseling program that existed at the center in which the study was taking place was offered to the women enrolled in the study. For those participants who enrolled in that counseling program on a voluntary basis, the dietician performed a dietary analysis and provided dietary advice according to a print material based on current guidelines for a healthy diet during and after treatment for BC [2, 19]. Those women were further offered an individualized dietary management throughout the study duration.

Data collection

Data collection was performed at baseline (T_1) prior to entering the program for the adaptation of the patient's PA level and at the end of the 3-month intervention (T_2). Evaluation consisted of the measurement of anthropometric variables, PA level, and adherence to the program.

A single research assistant measured height (centimeters) with a stadiometer accurate to 0.1 cm and body weight (kilograms) with a mechanical scale calibrated at each measurement (SECA®, 7617019004, 2011, GmbH & Co., France) accurate to 0.5 kg. BMI was calculated (weight/height^2), and patients were classified into normal weight (18.5–24.9 kg.m^{-2}), overweight (25–29.9 kg.m^{-2}), or obese (≥30 kg.m^{-2}) categories according to the World Health Organization reference values.

Waist circumference (WC; expressed in centimeters) was measured to the nearest 0.1 cm at the end of a gentle expiration, taken horizontally and midway to the lowest rib margin and the top of the iliac crest [20]. However, the WC was not consistently measured at the beginning of the study because it was not part of standard care at that time. According to the

reference values of the International Diabetes Federation [21], a WC equal to or over 80 cm in women indicates a risk of insulin resistance. The WC to height ratio (WHtR) was calculated. WHtR over 0.5 indicates a central fat distribution, a known metabolic risks factor [22].

The PA level was estimated by an interviewer-administered validated and reproducible PA questionnaire, the PAQAP© [23] that divides activities into five categories: professional or extra-professional activities, leisure time activities, household activities, basic everyday activities, and travel. The following data were analyzed in this study: estimated VO_{2max} (milliliters per minute per kilogram), which is evaluated according to the daily energy expenditure (DEE) that explains 89 % of the total variance of VO_{2max}; usual average DEE (expressed in kilojoule per day); PA profile, that is the time spent in PAs of moderate intensity (≥3 METs) and of more sustained intensity (≥4 METs); and time spent in sitting, lying, screen activities, and sleeping.

Patient's adherence to the APA program was reported as the percentage of sessions attended relative to the 26 sessions scheduled. The distance in kilometers of patient's residence from the cancer center was recorded.

Statistical analyses

In this observational pre-post test single-group design study, categorical variables were presented as frequency and percentage. Percentages between pre- and post-data were compared using a McNemar's test. Continuous variables were presented as median, minimum, and maximum values. As most variables were non-normally distributed, we used the Wilcoxon rank test to compare initial and final data.

To assess the deviation from the norm at baseline, which is a global indicator of the state of physical fitness of the study population compared to healthy women, we compared VO_{2max} of patients to the VO_{2max} standard value for their age and sex using the scale of Péronnet [24]; the DEE was compared to the standard value for women 60 kg heavy, with a sedentary lifestyle, and 50 years of age (7,536 $kJ.day^{-1}$) [25], and the time spent by patients in moderate-intensity activities (≥3 METs) was compared to the international guidelines of at least 150 min/week [4]. When no standard value was available in the literature, we conducted comparisons to mean data available from the healthy French population, which unfortunately does not distinguish between genders: time spent in screen activities (3.35 $h.day^{-1}$) [19], time spent in sitting and lying activities and in sleeping (4.03 and 6.6 $h.day^{-1}$, respectively) [26]. Regression testing was done with the Spearman rank test.

All statistical analysis was performed with the Statview© statistical package for Windows (5.0, SAS Institute Inc., Cary, NC 27513) and R© (2.14.1, 2011, Package: Rcmdr, Version: 1.8-1). To avoid type I error, and according to Bonferroni correction, the level of statistical significance was considered at 0.05 divided by the number of comparisons, that is 0.05/33 equal to 0.0015.

Results

Between May 2010 and May 2011, 61 women with BC having a median age of 50 (29–73)years (Table 1) followed the program and 41 (67 %) of them benefited from dietary advice concomitantly. Patients lived at a median distance of 5.3 (0.6–83.2)km from the cancer center.

At baseline (T_1), BMI was 23.3 (16.1–36.7)$kg.m^{-2}$ (Table 2) and 23 (38 %) patients were overweight or obese (Table 3). WC was available for 33 (54 %) women who had a baseline median WC of 84 (69–121)cm; baseline WC was missing for women first included in the study because this measure was not included in routine clinical examination at that time. However, BMI tended to be lower in patients with WC assessment than those without, albeit not significantly [22.9 (16.1–36.8)$kg.m^{-2}$ and 25.1 (20.9–36.1)$kg.m^{-2}$, respectively ($P=0.03$)]. Among patients with WC assessment, 22 (67 %) had a WC above the female thresholds predicting metabolic risks (≥80 cm); the median WHtR of 0.52 (0.40–0.71) showed abdominal fat accumulation, and WHtR was

Table 1 Characteristics of the study population

Characteristic	$n=61$
Age (year), med (min–max)	50 (29–73)
Time from diagnosis (month), med (min–max)	7 (1–88)
Tumor stage, *n* (%)	
T1	28 (46)
T2	27 (44)
T3	6 (10)
N stage, *n* (%)	
N0	25 (41)
N1	26 (43)
N2	7 (11)
N3	3 (5)
Cancer type, *n* (%)	
Localized	59 (97)
Metastatic	2 (3)
Treatment received at baseline, *n* (%)	
Surgery	59 (97)
Chemotherapy	52 (85)
Radiotherapy	40 (65)
Treatments during APA program, *n* (%)	
Chemotherapy	19 (31)
Radiotherapy	9 (15)
Chemotherapy followed by radiotherapy	9 (15)
At distance of treatments	24 (39)

Table 2 Anthropometrics and physical activity level of breast cancer patients at baseline (T_1) and at the end of the 3-month program of adapted physical activity (T_2)

	T_1 (n=61) med (min–max)	T_2 (n=61) med (min–max)	Mean change	P value[b]
Body height (cm)	163.0 (151.0–177.0)			
Body weight (kg)	62.0 (49.0–105.0)	62.5 (50.0–102.0)	+0.5	0.55
BMI ($kg.m^{-2}$)	23.3 (16.1–36.7)	23.8 (16.1–35.7)	+0.5	0.55
WC[a] (cm)	84.5 (69.0–121.0)	85.0 (69.0–123.0)	+0.5	0.98
WHtR[a]	0.52 (0.40–0.71)	0.52 (0.41–0.73)	0	0.79
Estimated VO_{2max} ($ml.min^{-1}.kg^{-1}$)	26.8 (17.3–34.4)	27.4 (18.2–34.3)	+0.6	<0.0001
DEE ($kJ.day^{-1}$)	7390 (5,435–9,415)	7917 (6,298–9,480)	527	<0.0001
Time spent in PA≥3 METs (min/day)	108.0 (0–271.2)	136.8 (9.6–401.4)	+28.8	<0.0001
Time spent in PA≥4 METs (min/day)	7.2 (0–127.8)	20.4 (0–189.6)	+13.2	<0.0001
Sitting and lying time (h/day) (minus sleeping time)	10.2 (5.8–15.1)	9.6 (6.02–15.2)	−0.6	0.20
Screen-time activities (min/day)	204 (0–498)	186 (6–492)	−18	0.04
Sleeping time (h/day)	8.9 (5.8–16.6)	8.5 (5.5–11.6)	−0.4	0.39

BMI body mass index, *WC* waist circumference, *WHtR* waist circumference on height ratio, VO_{2max} aerobic capacity, *DEE* usual average daily energy expenditure

[a] n=33

[b] Based on Wilcoxon rank post hoc analysis

above the threshold predicting metabolic risk for 21 (64 %) of them. DEE and estimated VO_{2max} of all patients were similar to the standards (P=0.02 and P=0.35, respectively). Sixty (98 %) patients reached international PA guidelines for the time spent in moderate-intensity activities. In comparison to the French general population, patients spent significantly more time sitting and lying [10.2 (5.8–15.1)$h.day^{-1}$, P<0.0001] as well as time sleeping [8.9 (5.8–16.6)$h.day^{-1}$, P<0.0001] but spent similar time in screen activities (P=0.99). At baseline, the more time the women spent in screen activities, the higher their BMI tented to be, with borderline significance (ρ=0.26; P=0.046).

Thirty-seven (61 %) patients performed the 3-month program during the cancer treatment and 24 (39 %) patients participated after the end of radio-chemotherapy (median time after end of treatments, 0 month; min–max, 0–83). There were no statistically significant differences at baseline in age, PA level, VO_{2max}, DEE, BMI, and WC between patients participating during and after cancer treatments.

The 61 patients participated in a median of 23 (4–26) sessions, representing an adherence of 80 % of the 26 sessions. Twenty-five (41 %) participants attended all sessions. There was no difference of adherence between the group of patients participating during treatments and those participating after treatments [22 (3–26) and 24 (8–26) sessions, respectively, P=0.24]. There were no adverse events due to PA. Forty-seven (77 %) patients had temporary interruptions, lasting 6 (1–16)weeks. The duration of breaks was neither correlated with the distance of patient's residence from the center nor the variation of physical fitness as shown by DEE variation during follow-up (P=0.046).

At the end of the 3-month program (T_2), anthropometrics of the participants remained stable (Table 2). Overall, patients increased their estimated VO_{2max} by 0.6 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ (P<0.001). DEE increased by 527 $kJ.day^{-1}$ (P<0.001). The same patients (60, 98 %) reached the international PA guidelines as at baseline, but overall participants increased their time spent in PA≥3 METs by 29 min/day (P<0.0001) (Table 3). PA of more sustained intensity (≥4 METs) increased by 13 min/day (P<0.0001) (Table 2). While sleeping time and total time spent in sitting and lying remained unchanged, we observed a qualitative change in sedentary activities. Screen time decreased by 18 min/day (P=0.04), albeit nonsignificantly (Table 2). The borderline significant correlation observed at baseline between screen activities and BMI was not found after the program (P=0.76). The changes observed in women following the program during their treatments and those practicing after treatments were similar (data not shown).

Discussion

The results of this observational cohort study of 3-month PA intervention in 61 women with BC during or soon after cancer treatment showed that PA level significantly improved during their participation in semiweekly moderate-to-vigorous PA program and sedentary activities, particularly screen activity, in everyday life tended to decrease.

Patients had a good adherence to the program. The observed average adherence of 80 % was comparable or superior to the findings in the literature of PA programs for BC patients

Table 3 Anthropometric classes and comparison with thresholds predicting metabolic risks and with levels of PA and sedentary status in general population

T_1 (n=61)			T_2 (n=61)		P value[b]
BMI classes, n (%)					
18.5–24.9 kg.m^{-2}	37	60.7	39	63.9	0.97
25–29.9 kg.m^{-2}	16	26.2	14	23.0	
>30 kg.m^{-2}	7	11.5	7	11.5	
WC[a], n (%)					
<80 cm	11	33.3	7	21.2	0.27
>80 cm	22	66.7	26	78.8	
WHtR[a], n (%)					
>0.5	21	63.6	18	54.5	0.45
Overweight depending on different measurements[a], n (%)					
BMI	8	24.2	9	27.3	0.78
WC	22	66.6	26	78.7	0.27
Estimated VO_{2max}, n (%)					
<threshold/age and sex	36	59.0	29	47.5	0.20
≥threshold/age and sex	25	41.0	32	52.5	
DEE, n (%)					
<1,800 Kcal.day^{-1}	40	65.6	22	36.1	0.0011
≥1,800 Kcal.day^{-1}	21	34.4	39	63.9	
Time spent in PA≥3 METs, n (%)					
<150 min/week	1	1.6	1	1.6	1
≥150 min/week	60	98.4	60	98.4	
Screen-time activities, n (%)					
<201 min/day	30	49.2	36	59.0	0.28
≥201 min/day	31	50.8	25	41.0	

BMI body mass index, *WC* waist circumference, *WHtR* waist circumference on height ratio, VO_{2max} aerobic capacity, *DEE* usual average daily energy expenditure

[a] n=33

[b] Based on chi-square post hoc analysis

[27, 28]. In this study, patients could interrupt the program for surgery or holidays. Second or reconstructive surgeries and holidays are indeed not avoidable as well as other reasons like weather conditions or time for childcare. There was no significant effect of the interruption duration on health benefits, showing that a 3-month APA program is beneficial despite interruption. There was also no difference between patients participating during or after cancer treatment, showing the feasibility of this program during BC treatment. Patients were in real life situation during their clinical care. Therefore, it is important to empower patients to be autonomous, practice home-based sessions, and to resume the PA sessions as soon as possible. Overall in the literature, adherence to supervised exercise training was predicted by the location of the center, which was not observed in our study [29].

Given the length of the program (3 months) and the majority of patients entering the program during treatments that last for several months, patients were not globally far enough after treatments to attribute observed improvements in recovering from cancer treatments. That is observational, but it is reasonable to suggest that observed improvements might be due to PA. Similarly, PA has been shown to have a palliative effect during treatment and a recuperative effect after treatment, particularly on fatigue [30].

Weight gain in BC patients undergoing adjuvant chemotherapy has been described ranging from 1 to 6 kg across studies [6, 31, 32]. In the present study, no significant increase in weight, BMI, WC, or WHtR was observed in the women receiving concomitant treatment and PA. It is possible that a longer program would even result in weight and WC losses, as shown in two studies: −3 kg for a 26-week program during treatments [14], −3 kg and −4.2±6.6 cm for a 24-week program 2 years after treatments [13]. Hence, the present study confirms the interest of a relatively short program to prevent weight gain during or soon after BC treatments.

An important proportion of patients showed visceral adiposity, which impacts health. Almost half of the patients, who were considered as normal-weight women according to BMI while their WC was at health-related risk, could be considered as normal-weight obese [33]. Moreover, women with missing WC data at the beginning of the study had a higher BMI, which suggests that their WC would be even greater than that in women with WC assessment and could increase their risk of visceral adiposity. Although BMI in an indicator of obesity, WC and WHtR are better predictors and provide more comprehensive information on risk factors related to health than BMI [22]. This reinforces the importance, in usual care, of measuring WC in addition of BMI calculation.

All PA outcomes were improved in the participants. We observed an improvement of the DEE, and this increase is important as BC patients can decrease their DEE of 927 kJ.day^{-1} in the 6 months after diagnosis [34]. Moreover, the estimated VO_{2max}, which at baseline was the same as the standard, increased by 0.6 ml.min^{-1}.kg^{-1} after completion of the program. These results show that the maintenance of the patients' aerobic capacity was successfully achieved. While the increase in aerobic capacity was lower than in studies of a longer duration, it is probably dependent on the amount and duration of PA performed. Indeed, a study of a 26-week program resulted in an increase in VO_{2max} (assessed with the submaximal modified Canadian aerobic fitness test) of 3.1 ml.min^{-1}.kg^{-1} among patients under radiotherapy or hormonotherapy [14]. In another 24-week program for overweight and obese women after treatments, VO_{2peak} (assessed by a maximal graded treadmill test) increased by 2.5 ml.min^{-1}.kg^{-1} [13]. Certainly, measurements done with laboratory tests such as peak oxygen uptake (i.e., gold standard to assess physiological progression after exercise training in patients with heart disease and healthy elderly) and submaximal tests are difficult to compare with indirect techniques

such as questionnaires. Nevertheless, validated questionnaires such as the PAQAP© are inexpensive tools and easily applicable to large populations [35].

At baseline and after the program, almost all patients (98 %) met international PA guidelines. This may be explained by the fact that physically active patients are potentially more likely to volunteer for the program. In a German study, 61 % of patients followed recommendations during treatments and 85 % 1 year after surgery [36]. A cohort study of American and Chinese BC women has shown that, at 18 months after diagnosis, 48 % survivors reached PA guidelines [37]. Another recommendation related to PA is to reduce sedentary behaviors. In the present study, participants increased their PA greater than or equal to 4 METs in the same proportion as they decreased screen-time activities (+13 min/day and −18 min/day, respectively), which suggests that patients have probably substituted screen activities by PAs above 4 METs. Moreover, the borderline significant screen time correlation with a greater BMI ($\rho = 0.26$) at baseline disappeared at the end of the program. This suggests that even overweight patients may have replaced screen-time activities by moderate PA. The increase in PA occurred without being detrimental or affecting the necessary daily sitting activities, which stayed stable but were still above the time that French women spend sitting [26].

In the present study, patients spent a lot of time sitting and lying (more than 9 h/day), which is a health-related risk factor [38], but the PA program had helped stabilize or reduce this time. A study has shown that BC patients who stayed longer in sitting or lying had a higher all-cause death rate [39]. Compared to other questionnaires that estimate inactivity with time spent sitting in the past year [39], the estimation in the present study of inactivity using the PAQAP© was probably more complete because sitting and lying time covered many sedentary activities (including reading, eating, watching TV or computer, driving, taking a bath, etc.).

Sleeping time remained stable and was above the average time of the French population [40]. Many studies have shown that sleep duration and quality of sleep during BC chemotherapy were poor [41]. For example, a study has shown that BC patients were sleeping 7.2 h/day in average during chemotherapy period [42]. In the present study, women slept a median of 8.9 h/day at the entry of the program and 8.5 h/day at the end of it. This longer sleeping time compared to other studies might either be real in women already physically active or motivated for PA or be explained by the PAQAP© that include sleeping during night and day.

This kind of PA program should be encouraged as part of usual care. To our knowledge, no evaluation of APA program was reported at this time in France and most evaluations have been published in North American populations with significant different lifestyle and behavior [9, 14, 15]. In Europe, evaluations have been published in the UK [11], for example. In the present experience, the 3-month duration was the minimum required to preserve the initial PA level and to modify living habits, and it was revealed to be successful. Its relatively short duration allows a greater number of patients to benefit from the program. Small groups allowed patients to strengthen the social side of these PAs [43]. Nordic walking and gym activities are inexpensive and accessible, both in terms of technique and easy access to them.

A strength of this study was to use the PAQAP© questionnaire, which effectively characterizes the reality of daily activities both quantitatively and qualitatively. For example, while the sitting time did not change, there was a qualitative change from watching TV to other more social activities. But this study also had several limitations. First, observational design and small sample size limited conclusions regarding causal effect of PA on observed benefits. But this study was comparable to other clinical studies on PA that had included between14 and 108 patients [11–13, 15, 16, 27, 44]. Second, the population was dispersed in terms of age, PA profile, and anthropometrics. However, its heterogeneity in age and weight was representative of the population treated at the center. Third, no historical data on detail anthropometrics and PA level from BC patients were available for comparison. Comparative analysis using data from general population provided a basis for the patients' individualized re-training. Fourth, this study took place in the clinical practice, which raises some concerns regarding the validity of our results. Some data, as WC, were available for only a subgroup of the population (i.e., women first included in the study because this measure was not initially included in routine clinical examination). Only 67 % of the study population accepted the dietary counseling program on a voluntary basis that existed at the study center and was offered to them. This study focused primarily on APA program that is an innovative care in the center. We however argue the need of voluntary participation in clinical PA or dietetic programs as the change in PA level and/or diet should be a choice of the patient and should facilitate adhesion. Finally, despite discontinuity in the program, there were still benefits revealing and adaptation to exercise, and we could expect more benefits from a program conducted with more continuity [45]. A longer follow-up of the patients would also be of interest to observe whether any changes occurred after the program. Such a follow-up study is currently under way.

In conclusion, a 3-month APA program seems to help patients limit risk factors related to health and poor outcome after BC such as physical inactivity and metabolic risks, with a good adherence and without occurrence of adverse events. The findings of this study reinforce the need to use WC to complement BMI, so as to capture the prevalence of metabolic risks factors in women diagnosed with BC and the need to promote PA in cancer centers, as early as possible in BC patients' care.

Acknowledgments We are indebted to all participants for providing the data issued in this study and for their participation to the APA program. The APA program is being carried out with financial support from the Rhône Committee of the French National League against Cancer. The dietician was supported by the Direction Générale de Santé and the Lions Club of Bourg-en-Bresse and Pérouges. A-M Foucaut is supported by a doctoral grant from the French National Research Agency (CIFRE/ ANRT no. 426/2010). A-M Foucaut is grateful to S Chabaud for statistical assistance and to D Binks for editing assistance.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 18:581–592
2. WCRF/AICR (2007) Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective
3. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS (2009) Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. Int J Cancer 124:1954–1962
4. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T (2012) American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin 62:30–67
5. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R (2011) Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. Obes Rev 12:282–294
6. Trédan O, Bajard A, Meunier A, Roux P, Fiorletta I, Gargi T, Bachelot T, Guastalla JP, Lallemand Y, Faure C, Pérol D, Bachmann P (2010) Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study. Clin Nutr 29:187–191
7. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner R, Gilliland FD, Kriska A, Ballard-Barbash R (2003) Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. Cancer 97:1746–1757
8. Ibrahim EM, Al-Homaidh A (2011) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Med Oncol 28:753–765
9. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, Ladha AB, Proulx C, Vallance JK, Lane K, Yasui Y, McKenzie DC (2007) Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. J Clin Oncol 25:4396–4404
10. Cramp F, Byron-Daniel J (2012) Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev 11, CD006145
11. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, Mutrie N, Coleman R, Roalfe A (2007) Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. J Clin Oncol 25:1713–1721
12. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, Yee D (2005) 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 14:1672–1680
13. Campbell KL, Van Patten CL, Neil SE, Kirkham AA, Gotay CC, Gelmon KA, McKenzie DC (2012) Feasibility of a lifestyle intervention on body weight and serum biomarkers in breast cancer survivors with overweight and obesity. J Acad Nutr Diet 112:559–567
14. Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, Woodard S, Wells G, Reid R (2001) Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. J Clin Oncol 19:657–665
15. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, Dipietro L, Mayne ST, Yu H (2009) Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18:306–313
16. Payne JK, Held J, Thorpe J, Shaw H (2008) Effect of exercise on biomarkers, fatigue, sleep disturbances, and depressive symptoms in older women with breast cancer receiving hormonal therapy. Oncol Nurs Forum 35:635–642
17. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr, Leon AS (2000) Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc 32:S498–S504
18. Loose BD, Christiansen AM, Smolczyk JE, Roberts KL, Budziszewska A, Hollatz CG, Norman JF (2012) Consistency of the counting talk test for exercise prescription. J Strength Cond Res 26:1701–1707
19. PNNS (2011) Programme National nutrition santé 2011–15. -66
20. Lohman TG, Roche AF, Martorell R (1988) Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books, Champaign
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2006) Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 23:469–480
22. Ashwell M, Gibson S (2009) Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: analysis of data from the British National Diet and Nutrition Survey of adults aged 19–64 years. Obes Facts 2:97–103
23. Berthouze-Aranda SE, Aranda P (2001) Un logiciel pour la mesure de l'activité physique : le PAQAP. Sport Sci 16:171–172
24. Péronnet F, Thibault G, Ledoux M, Brisson G. Le Marathon. Equilibre énergétique, alimentation et entraînement du coureur sur route, 2 ed. Paris: Vigot; 1991: -438
25. Cornet P, Masseboeuf N. Guide nutrition et santé, Vidal ed. Vidal; 2006: -480
26. INPES (2008) Baromètre santé nutrition 2008
27. Courneya KS, Blanchard CM, Laing DM (2001) Exercise adherence in breast cancer survivors training for a dragon boat race competition: a preliminary investigation. Psychooncology 10:444–452
28. Daley AJ, Crank H, Mutrie N, Saxton JM, Coleman R (2007) Determinants of adherence to exercise in women treated for breast cancer. Eur J Oncol Nurs 11:392–399
29. Courneya KS, Segal RJ, Gelmon K, Reid RD, Mackey JR, Friedenreich CM, Proulx C, Lane K, Ladha AB, Vallance JK, McKenzie DC (2008) Predictors of supervised exercise adherence during breast cancer chemotherapy. Med Sci Sports Exerc 40:1180–1187
30. Puetz TW, Herring MP (2012) Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. Am J Prev Med 43:e1–e24
31. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, Blackwell K, Rimer BK (2001) Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 19:2381–2389
32. Heideman WH, Russell NS, Gundy C, Rookus MA, Voskuil DW (2009) The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. Eur J Cancer 45:119–126
33. Marques-Vidal P, Chiolero A, Paccaud F (2008) Large differences in the prevalence of normal weight obesity using various cut-offs for excess body fat. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism 3: e159-e162

34. Charbonnier J, Levy A, Guichard JB, Garet M, Auberdiac P, Roche F, Malkoun N, Moncharmont C, Jacquin JP, de LG, Magne N (2012) Establishment of a pilot study of awareness retraining in physical activity in two selected populations of patients with breast cancer. Bull Cancer 99:753–759
35. Vanhees L, Lefevre J, Philippaerts R, Martens M, Huygens W, Troosters T, Beunen G (2005) How to assess physical activity? How to assess physical fitness? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 12:102–114
36. Huy C, Schmidt ME, Vrieling A, Chang-Claude J, Steindorf K (2012) Physical activity in a German breast cancer patient cohort: one-year trends and characteristics associated with change in activity level. Eur J Cancer 48:297–304
37. Beasley JM, Kwan ML, Chen WY, Weltzien EK, Kroenke CH, Lu W, Nechuta SJ, Cadmus-Bertram L, Patterson RE, Sternfeld B, Shu XO, Pierce JP, Caan BJ (2012) Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: findings from the after breast cancer pooling project. Breast Cancer Res Treat 131:637–643
38. Tremblay MS, Colley RC, Saunders TJ, Healy GN, Owen N (2010) Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. Appl Physiol Nutr Metab 35:725–740
39. Patel AV, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapstur SM, Colditz GA, Thun MJ (2010) Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. Am J Epidemiol 172:419–429
40. Beck F, Léon C, Léger D (2008) Troubles du sommeil:une approche exploratoire. In: Beck F, Guibert P, Gautier A (eds) Baromètre santé 2005:attitudes et comportements de santé. Inpes, Saint-Denis, pp 519–532
41. Liu L, Rissling M, Natarajan L, Fiorentino L, Mills PJ, Dimsdale JE, Sadler GR, Parker BA, Ancoli-Israel S (2012) The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. Sleep 35:237–245
42. Thompson CL, Li L (2012) Association of sleep duration and breast cancer OncotypeDX recurrence score. Breast Cancer Res Treat 134: 1291–1295
43. Bulmer SM, Howell J, Ackerman L, Fedric R (2012) Women's perceived benefits of exercise during and after breast cancer treatment. Women Health 52:771–787
44. Knobf MT, Insogna K, Dipietro L, Fennie C, Thompson AS (2008) An aerobic weight-loaded pilot exercise intervention for breast cancer survivors: bone remodeling and body composition outcomes. Biol Res Nurs 10:34–43
45. Lucia A, Earnest C, Perez M (2003) Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? Lancet Oncol 4:616–625

II. Article 2 : Deterioration of physical fitness after a breast cancer diagnosis: an increasing risk factor of co-morbidities at the beginning of adjuvant chemotherapy

Cette étude a été soumise à la revue *Cancer Nursing* le 19 Septembre 2013. Revue d'impact factor 1,824 et de rang C. Elle est en cours de révision à la date de la rédaction du manuscrit.

Cet article présente les résultats de base de l'étude PASAPAS (Programme pour une Alimentation Saine et une Activité Physique Adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer du Sein). Les évaluations présentées dans cet article concernent la période du diagnostic, de façon rétrospective, et le jour de la première cure de chimiothérapie adjuvante. On observe qu'au début de la chimiothérapie, les patientes passent significativement moins de temps à effectuer des AP d'intensité modérée et plus de temps dans des activités sédentaires, comparativement à leur activité habituelle d'avant la maladie. Il apparaît que le maintien d'une activité professionnelle et le suivi des recommandations nutritionnelles sont des facteurs protecteurs à ces variations. On observe aussi des risques métaboliques pour une majorité de patientes, liés à une masse grasse corporelle importante, notamment au niveau viscéral, et ce même pour des femmes considérées comme de poids normal, d'après le calcul de l'IMC. Le changement défavorable de style de vie des patientes depuis le diagnostic et la présence de facteurs de risques plaident en faveur de la nécessité de permettre aux patientes de s'engager dans une AP au plus tôt après le diagnostic afin de prévenir les facteurs de mauvais pronostic comme le déconditionnement physique et les co-morbidités. Cette étude est, à notre connaissance, la première à s'intéresser spécifiquement à la période comprise entre le diagnostic et la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein. Elle apporte une analyse très détaillée du profil d'activité des patientes, notamment en matière de comportements sédentaires et d'activités d'intensité modérée.

Ma contribution à cet article réside en l'élaboration du protocole, la conduite des évaluations et des analyses statistiques. J'en suis son premier auteur.

CANCER NURSING: An International Journal for Cancer Care

Deterioration of physical fitness after a breast cancer diagnosis: an increasing risk factor of co-morbidities at the beginning of adjuvant chemotherapy.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Deterioration of physical fitness after a breast cancer diagnosis: an increasing risk factor of co-morbidities at the beginning of adjuvant chemotherapy.
Short Title:	Physical fitness deterioration after breast cancer diagnosis
Article Type:	Original Research Study
Keywords:	physical fitness, body composition, breast cancer, sendentary, health risk factors
Corresponding Author:	Aude-Marie Foucaut, M.S. Léon Bérard Cancer Centre Lyon, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Léon Bérard Cancer Centre
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Aude-Marie Foucaut, M.S.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Aude-Marie Foucaut, M.S.
	Sophie E Berthouze, Ph.D.
	Marina Touillaud, Ph.D.
	Magali Morelle, M.S.
	Valérie Bourne-Branchu, B.S.
	Anne-Sophie Kempf-Lépine, R.D.
	Julien Carretier, M.S.
	David Pérol, M.D.
	Olivier Trédan, M.D., Ph.D.
	Patrick Bachmann, M.D.
	Béatrice Fervers, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	FRANCE

Deterioration of physical fitness after a breast cancer diagnosis: an increasing risk factor of co-morbidities at the beginning of adjuvant chemotherapy.

Aude-Marie Foucaut, MS; Sophie E. Berthouze, PhD; Marina Touillaud, PhD; Magali Morelle, MS; Valérie Bourne-Branchu, BS; Anne-Sophie Kempf-Lépine, RD; Julien Carretier, MS; David Pérol, MD; Olivier Trédan, MD PhD; Patrick Bachmann, MD; Béatrice Fervers, MD PhD

Author Affiliations: Centre for Research and Innovation on Sport - EA647, University Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France (Ms Foucaut and Dr Berthouze); Cancer and Environment Unit, Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France (Ms Foucaut, Dr Touillaud, Mrs Kempf-Lépine, Mr Carretier, and Dr Fervers); EA4129 'Santé, Individu, Société', University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France (Mr Carretier and Dr Fervers); Direction of Clinical Research and of Innovation, Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France (Mrs Morelle, Dr Pérol, and Mrs Bourne-Branchu); Department of Medical Oncology, Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France (Dr Trédan); and Nutrition Unit-DISSPO, Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France (Dr Bachmann)

Correspondance: Béatrice Fervers, MD PhD, Cancer and Environment unit, Léon Bérard Cancer Center, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France (beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr)

Acknowledgements:

The authors are grateful to the participants for providing the data issued in this study. The PASAPAS trial is financially supported by the French Cancer Institute ("Institut National du Cancer"), the "Ligue contre le cancer", the "Fondation de France" and the "Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes". AMF was supported by the French Ministry of Research during her doctoral training. The authors have no conflicts of interest to disclose.

Background: In breast cancer patients, a lack of physical activity (PA) is a possible factor of weight gain during adjuvant treatment. Observational evidence shows that moderate-intensity PA improves breast cancer survival and numerous prognosis factors, including weight stabilization.

Objective: This study aims at describing the change in PA, sedentary behavior, anthropometric characteristics, and body composition in breast cancer patients from

diagnosis to the first day of adjuvant chemotherapy, and identifying factors influencing PA and sedentary variations.

Methods: Baseline data of 60 patients enrolled in a pilot randomized controlled trial of PA are presented. Height, weight, waist circumference, hip circumference, and bioelectrical impedance were measured at the beginning of chemotherapy. Computed tomography scans done at diagnosis were retrieved from medical records. PA levels were estimated on the first day of chemotherapy and retrospectively for the time preceding diagnosis. Linear regression analysis evaluated factors associated with variations of moderate PA and sedentary behavior.

Results: Patients' moderate PA decreased and sedentary behavior increased from diagnosis to chemotherapy onset. Better adherence to nutritional guidelines before diagnosis and maintaining a professional occupation were associated with less deterioration. Almost all the patients had deleterious adipose tissue leading to metabolic risks.

Conclusions: This study showed significant deterioration of physical fitness from diagnosis to onset of adjuvant treatments which lead to a rapid worsening of health risk factors.

Implications for practice: This supports the necessity of engaging breast cancer patients in PA soon after diagnosis to prevent poor prognostic factors such as physical fitness loss, weight gain, or increased adiposity.

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide, with almost 1,383,500 new cases diagnosed each year.[1] Lifestyle factors, such as weight gain, obesity, and overweight[2] as well as sedentary behavior[3] have been shown to be associated with poorer outcomes after a BC diagnosis. Numerous prospective cohort studies have shown that a lack of physical activity (PA) is a probable factor of weight gain[3] and of worsening body composition in BC patients.[4] These alterations can affect the ability of patients to carry out daily activities and increase the risk for the development of co-morbidities such as cardiovascular diseases, diabetes, hypertension, or other metabolic disorders.[5]

Conversely, randomized controlled trials have shown that moderate-intensity PA practiced after a BC diagnosis could increase physical fitness, quality of life, self-image, and adherence to treatment and reduces fatigue.[6-8] Large cohort studies have suggested that PA may also reduce the risk of recurrence and of mortality.[9] Despite accumulating evidence on the beneficial role of PA after a BC diagnosis, the energy expenditure spent in moderate to vigorous PA in patients remains lower than that in healthy women.[10] In the largest American cohort of BC patients, moderate PA considerably decreased by 9.4 MET-h/week (i.e., average reduction of at least 3 h/week of PA above 3 METs) and the proportion of patients with no moderate-intensity PA almost doubled (from 4% to 7%) during the first six months following diagnosis.[11] Patients might be more likely to reduce their PA by decreasing their occupational activities,[12] because of the healing period after surgery, or because of advice to rest to manage fatigue.[13] However, the magnitude of both this decrease in PA and increase in sedentary behavior, as well as their determinants, during the period between BC diagnosis and adjuvant chemotherapy are not well documented.

The purpose of this study is to describe the changes in PA levels, anthropometry, and body composition in BC patients from diagnosis to the first day of adjuvant chemotherapy and to identify predictors for the variations of moderate PA and sedentary behavior. The corresponding data were collected at the baseline of an ongoing randomized controlled trial including a PA intervention in BC patients starting adjuvant treatments.

- **Methods**

Study setting

The data were collected in an ongoing randomized controlled trial conducted to study the feasibility and benefits of a 6-month nutrition program promoting adapted physical activity (APA) and healthy diet in BC patients undergoing adjuvant chemotherapy at the Léon Bérard comprehensive cancer center, Lyon, France. This trial known as PASAPAS was approved by the French ethics Committee and was registered under the reference number NCT01331772 on the website ClinicalTrials.gov. All participants signed a written informed consent form.

Study participants

The study population consists of women from 18 to 75 years of age, treated at the cancer center for a first non-metastatic and non-inflammatory localized BC, and candidate for adjuvant chemotherapy. Patients were living within a radius of 60 km of the cancer center. They had to be volunteers and available for participating in the 6-month intervention program and a 6-month follow-up (total study duration of one year). Patients were not eligible if they had contraindications to PA at chemotherapy onset, such as serious or unstable cardiac conditions, respiratory, and chronic unstable conditions including uncontrolled diabetes, malnutrition, eating disorders, bone metastases, and severe osteoporosis.

Procedures for data collection

After their inclusion in the trial and their random allocation to a PA intervention or a control arm, all participants were evaluated on the first day of adjuvant chemotherapy both for baseline (T_1) and retrospectively for the time of diagnosis (T_{diag}). At their arrival, the patients were fasting and first measured for baseline (T_1) anthropometrics and body composition by a single and trained research assistant. After taking breakfast and having a medical consultation for chemotherapy prescription, they were interviewed by the research assistant about PA and by the dietitian about lifestyle and diet. Data at the time of diagnosis (T_{diag}) were retrospectively self-declared by the patients at the baseline visit and the clinical data were retrieved by a clinical research technician from the patients' medical records. After all baseline and pre-diagnostic data were collected, they were doubled keyed for quality purposes and outliers or invalid values were checked.

Measures and Survey Instruments

SOCIO-ECONOMIC, REPRODUCTIVE, HORMONAL, LIFESTYLE, AND CLINICAL PARAMETERS

Socio-economic and epidemiologic risk factors were collected at T_1 with an interviewed-administered questionnaire. Socio-economic data included age, family status (living alone or not), educational level, professional status, and the distance from residence to cancer center. Reproductive and hormonal factors included menopausal status (pre-, peri-, post-menopause), number of pregnancies, age at first pregnancy, and breastfeeding duration. Lifestyle factors included smoking status and duration during the life (calculation of number of pack-years), alcohol consumption over the last 6 months (type of alcoholic beverages, frequency, amount), and dietary intake (total energy in kJ/d assessed by a 3-day food diary including two week days and one week-end day). Clinical factors, including SBR grade, stage (pTpN), and HER2 receptor status (positive or negative) were retrieved from medical records.

ANTHROPOMETRICS

Baseline (T_1) anthropometrics were objectively assessed by the research assistant who measured height (using a fathom) accurate to 0.1 cm and body weight (using a mechanical scale calibrated at each measurements SECA®, 761 7019004, 2011, gmbh & co., France) accurate to 0.5 kg. Body mass index (BMI; expressed in kg/m²) was calculated as weight/height²; patients with BMI from 25 to 29.9 kg/m2 were considered as overweight and those with BMI equal to or over 30 kg/m2 were considered as obese according to the WHO reference values. The research assistant measured waist circumference (WC; expressed in cm) to the nearest 0.1 cm using a measuring tape. The measurement was performed at the end of a gentle expiration, taken horizontally and midway between the lowest rib margin and the top of the iliac crest;[14] a WC equal to or over 80 cm indicated a risk of insulin resistance and a WC equal to or over 88 cm indicated additional cardiovascular risk.[15] The hip circumference (HC; expressed in cm) was measured at the pubic symphysis, which corresponds to the widest portion of the buttocks.[15] Waist-to-hip ratio was calculated; a value over 0.80 reveals a visceral fat accumulation or android obesity.[15] Additionally, the waist-to-height ratio (WHtR) was calculated; a value equal to or over 0.5 indicates a central fat distribution, a known metabolic risks factor.[16] Body weight at the time of diagnosis (T_{diag}) was self reported by the patients and BMI at T_{diag} was calculated using baseline height.

BODY COMPOSITION

The research assistant measured body composition at baseline (T_1) by bioelectrical impedance analysis (Bodystat® Quadscan 4000) that assesses the impedance (i.e., resistance to a small electrical current travelling through the body's water).[17] Patients were fasting and lying for 10 minutes prior to body composition assessment. The research assistant placed two electrodes on the right hand (behind the joint of the medium finger and on the wrist) and two others on the right foot (backside the second toe and on the ankle between both malleolus). Bioelectrical impedance calculated percentage of body fat (%BF), body fat mass (BF; expressed in kg), fat free mass (FFM; expressed in kg), and lean body mass (LBM; expressed in kg). Patients were classified using a scale of %BF according to age and sex.[18]

A computed tomography (CT) scan that had been performed for clinical purposes shortly after diagnosis (T_{diag}) was retrieved from the patients' medical records and the images were analyzed by a single trained technician (Slice-O-Matic software V4.3 Tomovision, Montréal, Canada). A lumbar vertebral landmark was established at the L3 vertebral disc, because it quantifies whole-body tissue in nonmalignant populations[19] and can be considered as the gold standard for adipose tissue evaluation.[19] It also has been used in cancer populations.[20] We assessed the lumbar visceral adipose tissue (VAT; expressed in cm^2), the lumbar subcutaneous adipose tissue (SAT; expressed in cm^2), the skeletal muscle area (SMA; expressed in cm^2), and the muscular density (MD; expressed in Hounsfield Unit noted HU). A VAT area over 100 cm^2 is considered as moderate disturbance in the risk profile and an area over 130 cm^2 showed further deterioration of metabolism variables.[21] The normal value of intact MD is between 50 and 60 HU.[22]

PHYSICAL ACTIVITY LEVEL

PA level of participants was evaluated by the trained research assistant during an interview using the PAQAP© questionnaire,[23] a validated and reproducible PA questionnaire. The questionnaire was administered twice during the interview, once for baseline as PA (T_1) performed over the month prior to chemotherapy, and a second time retrospectively for PA performed over the 3 months preceding diagnosis (T_{diag}). The interviewee indicated a mean time spent in each usual activity listed in different categories: occupational activities (professional or volunteer), leisure time activities [sport, recreational activities, gardening, sedentary activities and particularly screen time activities (computer, television viewing)],

household activities (cleaning, catering, vacuuming), basic everyday activities (washing, dressing, meals, and sleeping), and transportation (on foot, by car, by public transportation, etc.). The following data were analyzed in this study: estimated maximal oxygen consumption or estimated $\dot{V}O_{2max}$ (ml/min/kg); mean habitual daily energy expenditure (DEE; expressed in kJ/d); PA profile, which is the time spent in PAs of moderate intensity (≥ 3 METs) and of more sustained intensity (≥ 4 METs) expressed in min/week or min/d; time spent in sitting and lying activities with a differentiation between sitting time for occupation, for leisure, for screen activities, and for daily living (such as taking meals). The time spent sleeping during nights and days were also evaluated.

In parallel, the international physical activity questionnaire (IPAQ short form)[24] was used for evaluating PA at T_{diag} and T_1 and comparing their values to published data. The total PA level (expressed in MET-h/week) was assessed through 27 questions. Participants were asked to evaluate their PA during the last seven days before each period (T_1 and T_{diag}). PA was categorized by frequency and duration regarding different intensities and categories (professional activity, displacements, household, leisure activities, and sitting time). Score was calculated from the addition of frequency and duration of PA multiplied by the metabolic equivalent according intensities (3.3 METs for walking, 4 METs for moderate intensity, and 8 METs for vigorous intensity). Patients doing a PA over 9 MET-h/week (i.e., 2 to 3 h/week of moderate PA)[25] were considered as following guidelines.

SCORE OF ADHERENCE TO GUIDELINES

A score of adherence to the dietary and PA guidelines for the general population, according to the French “Programme National Nutrition Santé” (PNNS)[26] or, when data were not detailed enough for matching French guidelines, to the international guidelines.[2,27] This score was computed from the data collected through the 3-day food diary and PA interview. Healthy food (e.g., fruit and vegetables) consumption and high PA level were positively quoted and unhealthy food (e.g., alcohol and salt) consumption gave negative points. Best adherence to guidelines produced a maximal score of 9 that was reached with the following consumptions: water ≥ 1 000 mL/d, salt < 6 g/d, fruit and vegetables ≥ 5 portions/d, red meat ≤ 500 g/week, cereals ≥ 3 portions/d, alcohol consumption < 10 g/d (equivalent to one glass); and with the practice of moderate PA of at least 3 METs for more than 30 min/d.

Analysis Plan

A descriptive analysis was first performed. Categorical data were described by their frequency and percentage. The frequency of missing values is presented but missing values were not included in the calculation of percentages. Quantitative data were described by either mean and standard deviation (SD) for normally distributed variables or median and minimum-maximum for skewed variables.

Statistical comparisons were performed using appropriate parametric or non-parametric tests with a significance level of 5%. More precisely, one-sample t tests and one-sample median tests (for mean and median values, respectively) were used to compare measures to national or international recommendations or standards.

To assess the deviation from the norm, which is a global indicator of the state of physical fitness of the study population compared to healthy women, we compared %BF and FFM with those of women of the same age group in the general European population.[28] We compared estimated VO_{2max} with the mean VO_{2max} for their corresponding age and sex using the scale of Péronnet.[18] DEE was compared with the standard values for women 60 kg of weight, with a sedentary lifestyle, 50 years of age (7536 kJ/d),[29] the times spent by patients in moderate-intensity PA (≥ 3 METs) and in more sustained PA (≥ 4 METs) was compared with international guidelines of 150 min/week.[30] When no standard value was available in the literature, we conducted comparisons to mean data available from the healthy French population, which do not differentiate by gender: the time spent in screen activities (3.35 h/d),[31] time spent in sitting and lying activities and in sleeping (4.03 h/d and 6.6 h/d, respectively).[32] To characterize the study population in the French context, we also compared the prevalence of overweight and obesity in this study with that of healthy women of the same age group.[33]

The Wilcoxon signed rank test was used to compare repeated measurements made at different times (Body weight, BMI, estimated VO_{2max}, DEE, time spent in PA ≥ 3 METs and ≥ 4 METs, sitting and lying times, sleeping time, and IPAQ score). The McNemar test was used to compare matched proportions between both periods (estimated VO_{2max}, DEE, time spent in PA ≥ 3 METs and ≥ 4 METs, sitting and lying time, screen time activities, sleeping time, IPAQ score, and the respective standard values). The Spearman correlation coefficient was used to

calculate the correlations between VAT at T_{diag} and %BF and WC at T_1. Multiple linear regression analyzes were performed to investigate the possible effects of different variables (age, tumor stage, node stage, tumor grade, type of surgery, education, menopausal, family, professional, and smoking status, score of adherence to guidelines, body weight, time spent in PA ≥ 3 METs before diagnosis), all other things being equal, on the relative changes in moderate PA and screen activity for the period preceding diagnosis (T_{diag}) and the first day of adjuvant chemotherapy (T_1). Given the small sample size, we considered levels of significance at 1%, 5%, and 10% for the linear regression. All statistical analyzes were performed with the SAS software (Version 9.3; SAS Institute, Cary, NC).

- **Results**

Between June 2011 and June 2013, 61 women newly diagnosed with BC were included in the randomized controlled trial PASAPAS. One patient dropped out after signing the consent form which left 60 patientes for the analysis. The mean age was 52.1 years (SD, 10.9), half (50%) were postmenopausal and 89% had a BC with SBR grade II to III (Table 1). More than half (52%) had at least some college education. The majority of patients were retired (20%), unemployed (12%) or on sick leave (58%) at chemotherapy onset, and the majority lived with someone at home (82%). They lived at a median distance of 10 km (min-max, 1-55) of the cancer center. Half (50%) of patients were current or former smokers at the time of chemotherapy with a mean consumption of 11.7 (SD, 10.7) pack-years of cigarettes.

Descriptive Analysis of Patients at The Time Of Diagnosis

At the time of diagnosis (T_{diag}), 25 (42%) women were overweight or obese, similar to the French population (i.e., 43%). These women had a VAT significantly under 100 cm² (95% CI: 59.2-98.7, P = 0.037), including 17 (31%) women over 100 cm² and, among those, 10 (18%) women over 130 cm². Subcutaneous fat (SAT) averaged 189.5 (SD, 118.5) cm² and ranged from 34.5 to 533.4 cm². Anthropometrics and body composition data at diagnosis are shown in Table 2.

Before diagnosis, participants were significantly over standard DEE (P = 0.0006). Women spent a median time of 1038.6 min/week (i.e., 148.5 min/d) in PA ≥ 3 METs, including a median time of 87.7 min/week (i.e., 12.5 min/d) in PA ≥ 4 METs. Before diagnosis, almost all

(98%) patients followed international guidelines of 150 min/week of PA ≥ 3 METs. If we consider moderate PA of more sustained intensity, 35% of patients did at least 150 min/d of PA ≥ 4 METs before diagnosis. The median PA level identified with IPAQ questionnaire was 38.1 (range, 0.0-141.9) MET-h/week. At the diagnosis period, the median time spent on screen activities of 2.8 h/d (range, 0.0-5.8) was significantly below the French population mean time of 3.35 h/d ($P < 0.0001$). The total time spent in sitting and lying activities and the sleeping time of patients were significantly over the national mean ($P < 0.0001$ for both). PA and sedentary activities at diagnosis are shown in Table 3.

Descriptive Analysis Of Patients At Chemotherapy Onset

Chemotherapy onset (T_1) occurred on average 49.9 days (SD, 15.9) after surgery. T1 measurements showed that, overall, neither BMI ($P = 0.79$) nor body weight ($P = 0.87$) significantly varied from diagnosis. Sixteen (27%) patients were overweight and 11 (18%) were obese at chemotherapy onset. WC showed visceral adiposity (WC ≥ 80 cm) that revealed an insulin resistance risk in 63% of patients, including 45% of patients with an additional cardio-vascular risk (WC ≥ 88 cm). A majority (60%) of patients showed metabolic risks according to WHtR (≥ 0.5, $P = 0.0007$) and 73% had an android fat accumulation (Waist-to-hip ratio > 0.80, $P < 0.0001$). According to the bioelectrical impedance data, the majority (88%) of patients had a high body fat percentage for their age (%BF ≥ standard value, $P < 0.0001$) and 75% were over the European population median of %BF ($P < 0.0001$). Conversely, at the time of chemotherapy, the patients were not significantly different in FFM from the European population ($P = 0.17$). Among the study population, 25 (42%) women had high metabolic risks while they had a normal weight according to their BMI. Indeed, they presented excessive overall body fatness, among which 11 patients had visceral fat according to their WC. WC and %BF at T_1 were highly correlated with VAT at T_{diag} (rho = 0.92, $P < 0.0001$ and rho = 0.71, $P < 0.0001$, respectively). Anthropometric and body composition data at chemotherapy onset (T_1) are reported in Table 2. The total energy intake at the time of chemotherapy (T_1) was 7200.6 (SD, 1815.4) kJ/d and was not significantly different from DEE at chemotherapy onset ($P = 0.26$).

Median score of adherence to guidelines was 6.5 on a total of 9 points, ranging from 2.8 to 8.5. The majority of patients followed recommendations for PA (82%), water consumption

(80%), and red meat consumption (72%). Inversely, only 25% and 13% of patients followed recommendations for fruit and vegetable consumption and for cereal consumption, respectively. More than half (52%) of patients were considered as non drinkers of alcoholic beverages and 3% consumed more alcohol than the national recommendation of one glass per day for women during the 6 months preceding chemotherapy onset. Mean alcohol consumption was 3.5 (SD, 5.2) g/d.

PA And Sedentary Activities From Diagnosis To Chemotherapy

All PA variables of study participants worsened significantly between the period prior to diagnosis and the first day of adjuvant chemotherapy. As seen in Table 3, median estimated VO_{2max} and median DEE decreased by 1.3 ml/min/kg and 644 kJ/d, respectively ($P < 0.0001$ for both). Sixteen (26%) patients had a DEE over standard at diagnosis and decreased below standard at chemotherapy onset ($P = 0.0003$). The median time spent in PA ≥ 3 METs significantly decreased by 25.3 min/d ($P < 0.0001$), and PA of more vigorous intensity (≥ 4 METs) reduced by 8.2 min/d ($P < 0.0001$). Compared to pre-diagnosis period (T_{diag}), the same proportion of patients at the time of chemotherapy onset followed the international PA guidelines (150 min/week of PA ≥ 3 METs), but 25% less followed the guidelines when considering PA ≥ 4 METs ($P = 0.0016$). Median PA score from the IPAQ showed a decrease in PA level of 7.8 MET-h/week between diagnosis and chemotherapy onset ($P < 0.0007$) (Table 3); only one patient out of 44 with a PA score over 9 MET-h/week at diagnosis decreased her PA to below recommendations at chemotherapy onset.

The total sitting and lying time did not change from diagnosis to chemotherapy onset ($P = 0.44$) (Table 3). However, by breaking down the different situations of sedentary activities, median leisure sitting time (other than screen time), and median screen time increased by 1.4 h/d and 0.7 h/d, respectively ($P < 0.0001$ for both). Fourteen (23%) patients were under the national mean time spent in screen activities before diagnosis and increased their screen time to over 3.35 h/d ($P = 0.0008$) at chemotherapy onset. On the opposite, median occupational sitting time decreased by 1.1 h/d ($P < 0.0001$). The daily living sitting time did not change significantly ($P = 0.89$). Median sleeping time increased by 0.8 h/d ($P < 0.0001$). PA and sedentary activities are shown in Table 3.

Factors Influencing PA Decrease From Diagnosis To Chemotherapy

The decrease in moderate PA (≥ 3 METs) between diagnosis and chemotherapy was statistically significantly more important for patients who had a high PA level (over guidelines of 150 min/week) before diagnosis compared to patients with lower PA level ($P < 0.0001$) (Table 4). Women with a SBR grade III BC and postmenopausal (or perimenopausal) women also had a higher decrease in moderate PA than patients with a SBR grade I or II or premenopausal women ($P = 0.029$ and $P = 0.059$, respectively). Conversely, former smokers and women who maintained occupational activity had a significantly (at 5% and 10%, respectively) smaller decrease in moderate PA than patients who never smoked or were retired or housewife ($P = 0.0304$ and $P = 0.059$, respectively). In addition, patients with a higher score for adherence to guidelines diagnosis, had significantly at 10% level a smaller decrease in moderate PA between diagnosis and chemotherapy compared to women who did not follow nutritional guidelines ($P = 0.067$). The age, tumor stage, node stage, type of surgery, education, family status, and body weight did not significantly influence the decrease in moderate PA.

Factors Influencing Sedentary Increase From Diagnosis to Chemotherapy

The increase in screen activities between diagnosis and chemotherapy were significantly less important in patients who followed nutritional guidelines (according to adherence score) ($P = 0.014$), who were more physically active in the pre-diagnosis period ($P = 0.065$), and who kept their occupational activity compared to retired women or housewives ($P = 0.0026$). In comparison to retired women or housewives, being on sick leave since diagnosis did not significantly influence sedentary variation ($P = 0.91$). Patients with a SBR grade III BC had a significantly at 10% level a higher increase in screen time ($P = 0.064$), as well as patients with a higher education level ($P = 0.0907$) and those living alone ($P = 0.079$). No significant effect of an education level higher than college was noticed compared to no diploma ($P = 0.52$). The age, tumor stage, node stage, type of surgery, menopausal status, smoking status, and body weight did not significantly influence the increase in time spent in screen activities.

- **Discussion**

In the last years, an increasing number of studies have been conducted to investigate the benefits of PA interventions in BC patients. The present analysis focused on the impact of a BC diagnosis on PA level and lifestyle in women until adjuvant chemotherapy onset. These results showed a decrease in PA level and an increase of sedentary activities from diagnosis to onset of chemotherapy, which put them at high metabolic risks. Patients with a grade III BC were more at risk of decreasing their PA level and increasing sedentary. Conversely, patients who maintained their professional activity after diagnosis and who followed nutritional guidelines (according to adherence score) were less likely to have an important PA decrease and sedentary increase from diagnosis to chemotherapy.

Overall, we observed a decrease in the PA level (mainly moderate PA), DEE, and estimated VO_{2max} from diagnosis to the chemotherapy onset. This finding is consistent with the observations of the prospective study by Kwan et al.,[11] who found moderate PA decrease of 9.4 MET-h/week during the first six months following diagnosis. We observed a decrease of 7.8 MET-h/week over a shorter period (a few weeks from diagnosis to the first day of chemotherapy). As the vicious circle of the sedentary lifestyle process (termed the "3H syndrome" for hypodynamy-hypokinesia-hypoxia) explains, the more the physiological capacity is altered, inherent to the lack of PA, the more the individual feels difficulties towards PA, therefore does not want to practice, and gets locked into inactivity.[34] This situation leads to a loss of physical fitness and self-confidence.[34] Moreover, after adjuvant treatment, sedentary BC patients would be more likely to feel anger, fatigue, depression, and mood disorders compared to physically active women.[35] The risk for this study population is to have a constant and progressive decrease in PA during adjuvant treatments. Furthermore, recent studies showed that women with BC decreased the duration of moderate PA from diagnosis and most of them did not return to their initial PA level one to three years after diagnosis.[11,36,37] The general decline of PA level would be explained by a limitation of physical performance and a restriction of participation, which has a higher prevalence in BC patients than women with no cancer history.[38]

The PA level of participants (38 MET-h/week at diagnosis and 30 MET-h/week at chemotherapy onset) was comparable with PA level of BC patients in prospective studies at

both periods.[11,36,39] In this study, almost all the patients followed international guidelines of PA if we considered moderate intensity equal to or over 3 METs. It suggests that these volunteers for a trial with an adapted PA program during adjuvant therapies were already physically active enough to restore or maintain health, besides cancer burden. Beside people with very low physical fitness, an intensity of 3 METs may be considered minimally stimulating regarding energy expenditure.[40] However, if an intensity equal to or over 4 METs was used to better reflect moderate intensity PA, most patients in this study did not follow guidelines. This detailed observation of moderate-intensity PAs (≥ 3 METs and 4 METs) in regard to guidelines suggests that it might be important to differentiate PA ≥ 3 METs that is necessary to maintain health and PA of more sustained intensity (≥ 4 METs) that might be necessary to improve health.

We observed a smaller decrease in PA level for women maintaining an occupational activity from diagnosis to chemotherapy, and in patients with a better adherence to general nutritional guidelines (i.e., with a higher score of adherence to guidelines). Both factors are supposed to favor PA. We assume on one hand that patients who maintain a professional activity may be more active through their work and transportations. On the other hand, overall adherence to guidelines may lead to a better awareness and understanding by patients of the importance of staying active. Patients had a good adherence to guidelines (6.5 out of the 9 maximum score) and Vergnaud et al.[27] showed that cancer patients from the EPIC prospective cohort who adhered the most to nutritional guidelines (in that case, WCRF/AICR guidelines) had a 34% lower hazard of death, specific mortality from cancer or other causes of mortality such as circulatory or respiratory diseases, compared to patients with low scores of adherence. Therefore, adherence to guidelines might be important to consider to identify patients at risk of worsening their lifestyle. Interestingly, former smokers had a lower decrease in moderate PA than non smokers. The literature has shown that former smokers have similar activity levels as never smokers for leisure PA, walking, and cycling, but are more likely to engage in sports than never or current smokers.[41] All this observations suggests that a healthier lifestyle, such as good adherence to nutrition and PA guidelines or as smoking cessation, may create awareness as regards of PA practice and prevent PA decrease after a BC diagnosis.

The PAQAP© questionnaire used in the present study allows a detailed assessment of sedentary activities. Data showed that patients significantly increased sitting time for leisure activities such as socializing, contrary to Kwan et al.[11] who observed a decrease in socializing. Although this inconsistency might be due to differences in cultural environment, this kind of leisure sitting activities can facilitate social support and might be encouraged to improve quality of life of patients.[42] Kwan et al.[11] showed an increase in screen activity of 0.32 h/week (i.e., 0.04 h/d), while the present study showed a greater increase (+0.7h/d) partly due to the addition of computer time. Screen time increase was particularly high for women with a higher education level, which could be explained by the information-seeking behavior of highly-educated BC patients about cancer-related issues,[43] especially through the internet.[44] In contrast to socializing, the time spent watching TV can be qualified as a deleterious sedentary activity with energy expenditure close to rest and should be decreased. For instance, screen activity is a stronger predictor of N-3 fatty acid levels than PA for BC patients at the time of chemotherapy[45] (PA has been shown to increase and screen activities to decrease N-3 fatty acid levels). An increase in N-3 fatty acid levels has been linked with lower rates of BC recurrence and mortality.[46]

Decrease in PA accompanied by an increase in sedentary behavior from the diagnosis of BC may increase the health risk factors of patients if nothing is done to reverse their lifestyle behaviors. The risk is even greater given the high level of metabolic risks already existing in 45% of the study population who are overweight or obese, in addition to the other 42% of the study population who were so-called normal-weight obese[47] (or metabolically obese) according to their body fatness. It seems important to alert oncologists to these risks, especially as these patients are not identifiable with the only use of BMI. These metabolic risk factors imply risks of co-morbidities, such as insulin resistance, cardiovascular diseases, diabetes, hypertension, and other metabolic disorders.[48] They may lead to difficulties to carry out daily activities and to maintain quality of life through treatment.[5] Moreover, body composition monitoring is warranted in BC patients to determine chemotherapeutic drug dosing, because body surface or BMI are poorly accurate for determining chemotherapy toxicity.[20] Conversely, PA and a decrease in sedentary activities may lower these health risk factors, particularly through the maintenance or decrease in body fatness.[48] A decrease could itself act on sexual hormones, insulin metabolism, and inflammation[9] and may reduce

the risk of recurrence and of mortality after a BC diagnosis.[9] All these findings reinforce the need to support patients in decreasing their sedentary lifestyle, by limiting their time spent in screen activities, in addition to the promotion of an active lifestyle through moderate PA as soon as possible after diagnosis.

The authors acknowledge a number of methodological limitations in this study. First, the observational design hinders causal inference and the limited sample size limits statistical power and interpretation of the results obtained at baseline. The sample size of this randomized controlled trial was defined empirically and seemed to be sufficient for the primary goal of the trial to explore the feasibility of implementing an APA program. Second, because the APA program is supervised and performed locally, the study population was limited to patients living in the large urban area surrounding the cancer center. The data obtained may not be generalized to the French population of BC patients. Third, body composition was measured with two different methods at the time of diagnosis (CT-scan through the lumbar vertebrae L3) and at chemotherapy onset (bioelectrical impedance), which hinders longitudinal comparisons. However, small changes in body composition were expected over the short period between cancer diagnosis and onset of adjuvant chemotherapy and a good correlation (rho = 0.71) was observed between these measurements. Particularly, an asset of this study was the absence of source of inter-examiner variability and limited intra-examiner variability owing to standardized measurement procedures and one single operator. During the trial follow-up, only bioelectrical impedance will be used because variations of body composition during the PA intervention would be very relevant data and must be monitored accurately. Indeed, favorable changes in body composition are expected during the 6-month APA program, all the more since BC patients undergo unfavorable changes in body composition during chemotherapy, such as gain of body fat and loss of lean mass.[49] Finally, PA assessments by an interviewed-based questionnaire may increase the risk of over- or under-estimation of the time spent in reported activities and even more for the period before diagnosis identified a posteriori. But the PAQAP© questionnaire allows feedback on the total time reported by the participant and the software does not validate the responses if the total weekly time is not 168h (i.e., 7 days of 24h) at 5% precision.[23]

Conclusion and practice implications

In conclusion, this is the first study to our knowledge that focused on the period between BC diagnosis and the onset of adjuvant chemotherapy. A detailed analysis of PA level and more particularly of sedentary activities (sitting time and screen activities) has not been well documented in the literature, although sedentary behavior has been shown to be as important to consider as PA.[40] This study particularly suggests that PA recommendations might need to be reconsidered to increase the threshold of moderate-intensity PAs to 4 METs instead of 3 METs.

From the diagnosis of BC to the first line of adjuvant chemotherapy, the high decrease in moderate to vigorous PA was accompanied by a high increase in sedentary activities, which lead to a quick worsening of health risk factors if patients are not engaging in a better lifestyle. Moreover, almost all the present population of BC patients seemed to have deleterious adipose tissue leading to metabolic risks. This study supports the necessity of engaging patients in PA soon after BC diagnosis to avoid loss of physical fitness and associated co-morbidities. In the ongoing randomized controlled trial “PASAPAS”, the 6-month adapted PA program starting the first day of chemotherapy aims at reversing the decrease in PA level observed in these baseline data and to maintain weight during adjuvant treatments of patients treated for BC. Given the growing population affected by BC worldwide and the important benefit of PA on numerous outcomes, it is now necessary to study the impact of PA on disease-free and overall survival and on changes in sedentary lifestyle in a multicenter randomized controlled trial. However, studying overall survival might be difficult to achieve given the good prognosis of BC and the necessary large study population.[50] The PASAPAS trial acts as feasibility study of an adapted PA program before implementing a multicenter study to validate an intermediate survival endpoint.

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
2. WCRF AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC; 2007.
3. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. Int J Cancer. 2009;124(8):1954-1962.
4. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2001;19(9):2381-2389.
5. Visovsky C. Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. Integr Cancer Ther. 2006;5(3):183-191.
6. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR 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):4396-4404.
7. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, Mutrie N, Coleman R, Roalfe A. Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(13):1713-1721.
8. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. Med Oncol. 2011;28(3):753-765.
9. Romieu I, Touillaud M, Ferrari P et al. Activité physique et survie après cancer [Physical activity and cancer survival]. Bull Cancer. 2012;99:979-994.
10. Guichard JB, Garet M, Auberdiac P et al. [Assessment of daily physical activity of breast cancer patients and comparison with two control populations]. Bull Cancer. 2011;98(7):733-740.
11. Kwan ML, Sternfeld B, Ergas IJ et al. Change in physical activity during active treatment in a prospective study of breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2012;131(2):679-690.
12. Hassett MJ, O'Malley AJ, Keating NL. Factors influencing changes in employment among women with newly diagnosed breast cancer. Cancer. 2009;115(12):2775-2782.
13. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet. 2012;380(9838):219-229.
14. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ. 1995;311(6998):158-161.
15. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. 2008 Dec 11.
16. Ashwell M, Gibson S. Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: Analysis of data from the British National Diet And Nutrition Survey of adults aged 19-64 years. Obes Facts. 2009;2(2):97-103.
17. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11(5):566-572.
18. Péronnet F, Thibault G, Ledoux M, Brisson G. Le Marathon. Equilibre énergétique, alimentation et entraînement du coureur sur route. 2 ed. Paris: Vigot; 1991.

19. Shen W, Punyanitya M, Wang Z et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. J Appl Physiol. 2004;97(6):2333-2338.
20. Jacquelin-Ravel N, Pichard C. Clinical nutrition, body composition and oncology: a critical literature review of the synergies. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;84(1):37-46.
21. Despres JP, Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. Nutr Res Rev. 1993;6(1):137-159.
22. Bulcke JA, Termote JL, Palmers Y, Crolla D. Computed tomography of the human skeletal muscular system. Neuroradiology. 1979;17(3):127-136.
23. Berthouze-Aranda SE, Aranda P. Un logiciel pour la mesure de l'activité physique : le PAQAP. Sport & Science. 2001;16:171-172.
24. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003;35(8):1381-1395.
25. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. J Clin Oncol. 2008;26(24):3958-3964.
26. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V et al. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. J Am Diet Assoc. 2009;109(6):1031-1041.
27. Vergnaud AC, Romaguera D, Peeters PH et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study1,4. Am J Clin Nutr. 2013;97(5):1107-1120.
28. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. Nutrition. 2001;17(7-8):534-541.
29. Cornet P, Masseboeuf N. Guide nutrition et santé. Vidal ed. Vidal; 2006.
30. Kushi LH, Doyle C, McCullough M et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):30-67.
31. PNNS. Programme National nutrition santé 2011-15. 2011 Jul.
32. INPES. Baromètre santé nutrition 2008. Escalon,H.; Brossard,C.; Beck,F.; 2008.
33. ObEpi, INSERM, TNS HEALTHCARE, ROCHE. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2009.
34. Berthouze-Aranda SE, Reynes E. La sédentarité : un processus physio-psychologique et un facteur de risque pour la santé pour tous. Science & Sport. 2011;26(4):191-196.
35. Ariza-Garcia A, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Diaz-Rodriguez L, Arroyo-Morales M. Influence of physical inactivity in psychophysiolocigal state of breast cancer survivors. Eur J Cancer Care (Engl). 2013.
36. Huy C, Schmidt ME, Vrieling A, Chang-Claude J, Steindorf K. Physical activity in a German breast cancer patient cohort: one-year trends and characteristics associated with change in activity level. Eur J Cancer. 2012;48(3):297-304.
37. Irwin ML, McTiernan A, Bernstein L et al. Physical activity levels among breast cancer survivors. Med Sci Sports Exerc. 2004;36(9):1484-1491.
38. Ness KK, Wall MM, Oakes JM, Robison LL, Gurney JG. Physical performance limitations and participation restrictions among cancer survivors: a population-based study. Ann Epidemiol. 2006;16(3):197-205.

39. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A 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):1746-1757.
40. Haskell WL, Lee IM, Pate RR et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc. 2007;39(8):1423-1434.
41. Steindorf K, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Schmidt ME. Determinants of sports, cycling, walking and overall leisure-time physical activity among postmenopausal women in Germany. Public Health Nutr. 2010;13(11):1905-1914.
42. Kwan ML, Ergas IJ, Somkin CP et al. Quality of life among women recently diagnosed with invasive breast cancer: the Pathways Study. Breast Cancer Res Treat. 2010;123(2):507-524.
43. Protiere C, Moumjid N, Bouhnik AD, Le Corroller Soriano AG, Moatti JP. Heterogeneity of cancer patient information-seeking behaviors. Med Decis Making. 2012;32(2):362-375.
44. Mancini J, Nogues C, Adenis C et al. Patients' characteristics and rate of Internet use to obtain cancer information. J Public Health (Oxf). 2006;28(3):235-237.
45. Djuric Z, Ren J, Brown PR, Ellsworth JS, Sen A. Lifestyle factors associated with serum N-3 fatty acid levels in breast cancer patients. Breast. 2012;21(4):608-611.
46. Patterson RE, Flatt SW, Newman VA et al. Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. J Nutr. 2011;141(2):201-206.
47. Marques-Vidal P, Chiolero A, Paccaud F. Large differences in the prevalence of normal weight obesity using various cut-offs for excess body fat. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. 2008;3:e159-e162.
48. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000;21(6):697-738.
49. Freedman RJ, Aziz N, Albanes D et al. Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2248-2253.
50. Ballard-Barbash R, Neuhouser ML. Challenges in design and interpretation of observational research on health behaviors and cancer survival. JAMA. 2009;302(22):2483-2484.

Figure legend

Table 1. Selected characteristics of the study population (n = 60).

Table 2. Anthropometrics, body composition by CT scan and bioimpedance of breast cancer patients (n = 60) before diagnosis (T_{diag}) and at chemotherapy onset (T_1).

Table 3. Physical activity level and sedentary lifestyle of breast cancer patients (n = 60) before diagnosis (T_{diag}) and on the first day of chemotherapy (T_1).

Table 4. Results of the linear regression models of the relative changes in moderate physical activity (PA ≥ 3 METs) and screen time activity between diagnosis (T_{diag}) and the first day of adjuvant chemotherapy (T_1).

Table 1. Selected characteristics of the study population (n = 60)	
Variables	
Age, year	
Mean (SD)	52.1 (10.9)
Median (min-max)	52.7 (26.2-71.5)
Tumor stage, n (%)	
pT1a	2 (3.3)
pT1b	12 (20.0)
pT1c	15 (25.0)
pT2	28 (46.7)
pT3	1 (1.7)
pTx	1 (1.7)
pT1mi	1 (1.7)
Node stage, n (%)	
pN0	30 (50.0)
pN1	25 (41.7)
pN2	2 (3.3)
pN3	2 (3.3)
pNx	1 (1.7)
SBR grade, n (%)	
I	6 (10.5)
II	26 (45.6)
III	25 (43.9)
Type of surgery, n (%)	
Mastectomy	21 (35.0)
Tumorectomy	37 (61.7)
Tumorectomy then mastectomy	2 (3.3)
Time from surgery to chemotherapy (days)	
Mean (SD)	48.9 (15.9)
Median (min-max)	44.5 (20.0-113.0)
HER2 status, n (%)	
Negative (0+, 1+ or 2+)	51 (85.0)
Positive (3+)	9 (15.0)
Menopausal status, n (%)	
Premenopausal	23 (38.3)
Postmenopausal	30 (50.0)
Perimenopausal	2 (3.3)
Unknown	5 (8.3)
Reproductive history	
Parous women, n (%)	49 (81.7)
Number of pregnancies[a]	
Mean (SD)	2.1 (1.9)
Median (min-max)	2.0 (0.0-12.0)
Breastfeeding[a], n (%)	40 (81.6)
Duration of breast feeding[a] (months)	
Mean (SD)	8.3 (12.5)
Median (min-max)	4.0 (1.0-64.0)
Family status: living with someone, n (%)	49 (81.7)
Education completed, n (%)	
No diploma or under high school	21 (35.0)
High school	8 (13.3)
Some college/technical training	16 (26.7)

Table 2. Anthropometrics, body composition by CT scan and bioimpedance of breast cancer patients (n = 60) before diagnosis (T_{diag}) and at chemotherapy onset (T_1)

	T_{diag}		T_1		
Variables	**mean**	**SD**	**mean**	**SD**	***P*-value**[b]
Anthropometrics					
Body height (m)			1.61	0.006	
Body weight (kg)[a]	65.4	14.6	65.6	16.1	0.87
BMI ($kg.m^{-2}$)	25.2	5.3	25.3	5.9	0.79
WC (cm)			87.3	14.8	
HC (cm)			102.3	10.5	
WHtR			0.54	0.09	
Waist-to-hip ratio			0.85	0.08	
Body composition					
CT scan					
VAT (cm^2)	78.9	72.9			
SAT(cm^2)	189.5	118.5			
SMA (cm^2)	133.5	153.3			
MD (HU)	33.5	10.7			
Bioelectrical impedance					
%BF			35.2	7.2	
BF (kg)			23.9	10.9	
FFM (kg)			41.5	7.0	
LBM (kg)			9.04	3.48	

Abbreviation: SD = standard deviation; BMI = body mass index; WC = waist circumference; HC = hip circumference; WHtR = waist to height ratio; CT = computed tomography; VAT = visceral adipose tissue; SAT = subcutaneous adipose tissue; SMA = skeletal muscle area; MD = muscular density; HU = Hounsfield unit; %BF = percent body fat; BF = body fat mass; FFM = fat free mass; LBM = lean body mass.

[a]declared for T_{diag} corresponding to pre diagnosis period

[b]Based on Wilcoxon signed rank *post hoc* analysis

Table 3. Physical Activity Level and Sedentary Lifestyle of Breast Cancer Patients (n = 60) Before Diagnosis (T_{diag}) and on the First Day of Chemotherapy (T_1)

	T_{diag}		T_1			
Variables	**median**	**min-max**	**median**	**min-max**	**Δ**	***P*-value**[a]
Estimated VO2max (ml/min/kg)	27.8	17.9-37.2	26.5	17.5-34.5	1.3	**< .0001**
DEE (kJ/d)	7895	6495-10343	7251	6070-9150	644	**< .0001**
Time spent in PA ≥ 3 METs (min/week)	1038.6	75.0-3203.2	858.3	161.5-1693.9	177.3	**< .0001**
Time spent in PA ≥ 4 METs (min/week)	87.7	0.0-642.1	30.1	0.0-499.5	57.6	**< .0001**
Sitting and lying time (h/d)	9.8	5.8-15.2	10.3	6.0-14.5	0.5	.44
Screen-time activities	2.8	0.0-5.8	3.5	0.0-8.9	0.7	**< .0001**
Leisure sitting time other than screen-time	2.7	0.7-7.6	4.1	0.8-8.9	1.4	**< .0001**
Occupational sitting time	1.2	0.0-6.8	0.1	0.0-5.2	1.1	**< .0001**
Daily living sitting time	1.7	0.7-4.1	1.7	0.8-3.8	0	.89
Sleeping time (h/d)	7.9	4.0-10.9	8.7	5.9-11.7	0.8	**< .0001**
IPAQ score (MET-h/sem)	38.1	0.0-141.9	30.3	0.0-102.7	7.8	**.0007**

Abbreviation: VO2max = oxygen uptake; DEE = usual average daily energy expenditure; IPAQ = international physical activity questionnaire

[a]Based on Wilcoxon signed rank *post hoc* analysis

Table 4. Results of the Linear Regression Models of the Relative Changes in Moderate Physical Activity (PA ≥ 3 METs) and Screen Time Activity Between Diagnosis (T_{diag}) and the First Day of Adjuvant Chemotherapy (T_1)

	% Δ PA ≥ 3 METS		**% Δ screen time activity**	
	Coeff. (SE)	***P-value***	**Coeff. (SE)**	***P-value***
Intercept	-9.1 (47.0)	.85	253.6 (64.50)	.0004
Age (continuous scale)	0.4 (0.7)	59	-1.5 (0.9)	.13
Tumor stage				
pT1	Ref.		Ref.	
pT2, pT3	-10.9 (9.6)	.26	4.6 (13.3)	.73
Node stage				
pN0	Ref.		Ref.	
pN1, pN2, pN3	-0.8 (10.2)	.42	1.4 (14.03)	.92
SBR grade				
I, II	Ref.		Ref.	
III	-23.3 (10.2)	**.029**[b]	27.04 (14.1)	**.064**[a]
Type of surgery				
Mastectomy +/- tumorectomy	Ref.		Ref.	
Tumorectomy only	8.2 (10.2)	.43	6.3 (14.5)	.66
Menopausal status				
Premenopausal	Ref.		Ref.	
Postmenopausal or perimenopausal	-27.9 (14.3)	**.059**[a]	-11.8 (19.7)	.55
Education				
High school education	-1.7 (16.9)	.92	17.1 (23.2)	.46
Some college	-10.9 (11.7)	.36	28.1 (16.1)	**.091**[a]
Under graduate, graduate or post graduate	2.6 (11.7)	.82	10.5 (16.3)	.52
No diploma or under high school	Ref.		Ref.	
Living alone				
Yes	-0.9 (12.3)	.94	31.1 (17.1)	**.079**[a]
No	Ref.		Ref.	
Smoking status				
Former Smoker	25.1 (11.1)	**.0304**[b]	-17.3 (15.5)	.27
Current smoker	13.6 (13.2)	.31	-3.4 (18.1)	.85
Never smoked	Ref.		Ref.	
Professional activity				
Professional occupation kept during treatment	32.1 (16.4)	**.059**[a]	-73.6 (22.6)	**.0026**[b]
On sick leave since diagnosis	-12.5 (12.7)	.33	2.06 (17.6)	.91
No professional occupation	Ref.		Ref.	
PNNS score (continuous scale)	7.2 (3.8)	**.067**[a]	-13.6 (5.2)	**.014**[b]
Body weight before diagnosis (continuous scale)	-0.04 (0.3)	.91	-0.7 (0.4)	.13
Time spent in PA ≥ 3 METs before diagnosis (continuous scale)	-0.04 (0.007)	**<.0001**[c]	-0.02 (0.009)	**.065**[a]
Number of observations used	**51**		**50**	
Adjusted R-square	**0.49**		**0.48**	

[a] *p < 0.1;* [b] *p < 0.05;* [c] *p < 0.01*

Abbreviation: coeff. = coefficient; SE = standard error

III. Article 3 : Design of a randomized controlled trial of adapted physical activity during adjuvant treatment for localized breast cancer: the PASAPAS feasibility study

Cette étude a été publiée par la revue *British Medical Journal (BMJ) Open* le 28 Octobre 2013. Revue d'impact factor 1,583.

Le propos de cet article est de présenter le rationnel et le protocole de l'étude contrôlée randomisée PASAPAS qui a pour objectif principal d'évaluer la faisabilité de la mise en œuvre d'un programme de 6 mois d'APA concomitant à la prescription d'une première ligne de chimiothérapie adjuvante.

L'étude a été approuvée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et par le Comité de Revue des Etudes Cliniques interne au CLB. L'étude PASAPAS a été enregistrée sur le site www.clinicaltrials.gov (NCT01331772).

Les résultats scientifiques seront communiqués dans la littérature à caractère scientifique et serviront de base aux futurs essais contrôlés randomisés d'efficacité. Cette étude permet de vérifier l'applicabilité des évidences internationales du bénéfice de l'AP après diagnostic de cancer du sein au contexte de la population française, étant donné les différences majeures du point de vue culturel et d'habitudes de vie. L'originalité de cette étude est de mettre en œuvre un programme d'AP personnalisé, et supervisé par des professionnels en APA pendant les traitements du cancer du sein. Elle montrera la nécessité de maintenir ou augmenter le niveau d'AP le plus tôt possible après le diagnostic afin d'éviter un déconditionnement physique. Comme dans la plupart des études de faisabilité, la population d'étude est peu nombreuse, mais cet essai permet de tester le déroulement adéquat d'une telle intervention d'APA afin de poser les bases de la mise en œuvre clinique des programmes et de la mise en place d'études interventionnelles randomisées testant les bénéfices de l'APA.

Ma contribution à cet article réside dans l'élaboration du protocole, le développement du programme d'APA, la conduite des évaluations et analyses. J'ai participé à la rédaction de l'article en tant que deuxième auteur.

Downloaded from bmjopen.bmj.com on November 6, 2013 - Published by group.bmj.com

BMJ Open

Design of a randomised controlled trial of adapted physical activity during adjuvant treatment for localised breast cancer: the PASAPAS feasibility study

M Touillaud, A-M Foucaut, S E Berthouze, et al.

BMJ Open 2013 3:
doi: 10.1136/bmjopen-2013-003855

Updated information and services can be found at:
http://bmjopen.bmj.com/content/3/10/e003855.full.html

These include:

References This article cites 48 articles, 11 of which can be accessed free at:
http://bmjopen.bmj.com/content/3/10/e003855.full.html#ref-list-1

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/

Email alerting service Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Topic Collections Articles on similar topics can be found in the following collections

Nutrition and metabolism (84 articles)
Oncology (107 articles)
Sports and exercise medicine (54 articles)

Notes

To request permissions go to:
http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions

To order reprints go to:
http://journals.bmj.com/cgi/reprintform

To subscribe to BMJ go to:
http://group.bmj.com/subscribe/

Downloaded from bmjopen.bmj.com on November 6, 2013 - Published by group.bmj.com

BMJ Open

Design of a randomised controlled trial of adapted physical activity during adjuvant treatment for localised breast cancer: the PASAPAS feasibility study

M Touillaud,[1] A-M Foucaut,[1,2] S E Berthouze,[2] E Reynes,[2] A-S Kempf-Lépine,[1] J Carretier,[1,3] D Pérol,[4] S Guillemaut,[4] S Chabaud,[4] V Bourne-Branchu,[4] L Perrier,[1,5] O Trédan,[6] B Fervers,[1,3] P Bachmann[7]

To cite: Touillaud M, Foucaut A-M, Berthouze SE, *et al*. Design of a randomised controlled trial of adapted physical activity during adjuvant treatment for localised breast cancer: the PASAPAS feasibility study. *BMJ Open* 2013;**3**:e003855. doi:10.1136/bmjopen-2013-003855

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003855).

Received 20 August 2013
Accepted 25 September 2013

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Patrick Bachmann; patrick.bachmann@lyon.unicancer.fr

ABSTRACT

Introduction: After a diagnosis of localised breast cancer, overweight, obesity and weight gain are negatively associated with prognosis. In contrast, maintaining an optimal weight through a balanced diet combined with regular physical activity appears to be effective protective behaviour against comorbidity or mortality after a breast cancer diagnosis. The primary aim of the Programme pour une Alimentation Saine et une Activité Physique Adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer du Sein (PASAPAS) randomised controlled trial is to evaluate the feasibility of implementing an intervention of adapted physical activity (APA) for 6 months concomitant with the prescription of a first line of adjuvant chemotherapy. Secondary aims include assessing the acceptability of the intervention, compliance to the programme, process implementation, patients' satisfaction, evolution of biological parameters and the medicoeconomic impact of the intervention.

Methods and analysis: The study population consists of 60 women eligible for adjuvant chemotherapy after a diagnosis of localised invasive breast cancer. They will be recruited during a 2-year inclusion period and randomly allocated between an APA intervention arm and a control arm following a 2:1 ratio. All participants should benefit from personalised dietetic counselling and patients allocated to the intervention arm will be offered an APA programme of two to three weekly sessions of Nordic walking and aerobic fitness. During the 6-month intervention and 6-month follow-up, four assessments will be performed including blood draw, anthropometrics and body composition measurements, and questionnaires about physical activity level, diet, lifestyle factors, psychological criteria, satisfaction with the intervention and medical data.

Ethics and dissemination: The study was approved by the French Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV) and the national agencies for biomedical studies and for privacy. All participants will give written informed consent. The study findings will be disseminated through the scientific public and serve as a foundation for future randomised controlled trials of efficacy.

ARTICLE SUMMARY

Strengths and limitations of this study

- This study will provide feasibility of implementing an innovative 6-month programme of adapted physical activity during breast cancer treatment for a future full-scale randomised controlled trial testing the effectiveness of physical activity on survival-related outcomes.
- The physical activity programme presented has the advantage of being performed during breast cancer adjuvant treatment, personalised and supervised by trained professionals. It reflects growing evidence showing the necessity to maintain or start physical activity as soon as possible after a cancer diagnosis and avoid loss of physical fitness.
- As in most feasibility studies, the sample size is small but it is sufficient to test procedure adequacy for formalising the design of a definitive trial.

INTRODUCTION

Throughout the world, breast cancer is the leading cause of cancer in women and the leading cause of cancer death, with c.1 383 500 new cases and 458 400 deaths in 2008.[1] Thanks to progress in diagnostic tools, care and treatments in Western countries, survival after diagnosis is greater than 80% at 5 years.[2] Overall, breast cancer seems to be a disease of the developed world and particularly affects Western countries or those with a Western lifestyle. Therefore, it is important for patients with breast cancer and survivors to maintain optimal health and minimise the deleterious effects of cancer and its treatment such as fatigue, stress, anxiety or obesity.

Weight gain in adulthood,[3] overweight, obesity,[4] as well as lack of physical activity (PA)[5] and alcohol consumption are risk

factors commonly associated with risk of breast cancer (mainly in postmenopause for overweight and obesity).[6] After a diagnosis of breast cancer, obesity appears to double the risk of recurrence and death in these patients, regardless of the state of menopause.[7 8] Weight gain after diagnosis is also recognised as a risk factor for increased risk of recurrence and mortality and increases the risk of comorbidities.[8 9] In contrast, PA performed appropriately could improve many prognostic factors as well as survival in women after breast cancer. Several large cohort studies of women with breast cancer have shown an average reduction of 45% mortality associated with moderate exercise compared to a sedentary lifestyle.[10–14] Randomised control trials have also shown that PA improves fitness, quality of life, self-esteem and treatment adherence and reduces fatigue.[7 15 16] Thus, maintaining an optimal weight through a balanced diet combined with regular PA appears to be effective protective behaviour against breast cancer as well as comorbidity or mortality after a diagnosis of breast cancer.[11]

Observational cohorts of patients with breast cancer conducted in France have shown that currently almost half of the French patients are overweight or obese at diagnosis,[9 17] and that nearly half of them gain weight within 1 year after chemotherapy.[17] Patients treated for breast cancer practice less physical exercise of moderate to vigorous intensity than the healthy population for a similar energy expenditure.[18] Indeed, reduced PA is a factor that is most likely implicated in weight gain among women receiving adjuvant chemotherapy for localised breast cancer.[19–21] Given the poor prognosis associated with overweight, weight gain and insufficient PA, supportive care including PA and dietetic care is necessary in patients with breast cancer.

Despite the encouraging results of mainly North American studies on the impact of PA after breast cancer, no intervention studies of PA were conducted until recently in France.[22] Therefore, our aim was to transpose the international evidence to the French population and context, given the major cultural differences concerning food, the practice of PA and other lifestyle-related factors between the French and the North American populations. In this article, we have described the design of the randomised controlled trial Programme pour une Alimentation Saine et une Activité Physique Adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer du Sein (PASAPAS, meaning 'Programme for healthy eating and adapted PA for patients with breast cancer' in English). This study aims at evaluating the feasibility in human, material and financial terms of implementing an individualised programme of dietary counselling and adapted PA (APA) in a French population of women being treated for breast cancer. The APA intervention programme was tailored to prevent the risk of overweight, obesity or weight gain and to maintain and/or increase the patients' PA level.

The main objective of the PASAPAS study is to evaluate, in a cohort of adult patients with a first localised (ie, non-metastatic) breast cancer, the feasibility of implementing an APA intervention for 6 months, in addition to a dietary management, concomitant with the prescription of a first line of adjuvant chemotherapy (which lasts between 12 and 18 weeks according to the protocol). The secondary objectives are to: (1) assess the acceptability of the intervention and randomisation and the recruiting capabilities; (2) assess the patients' adherence to the intervention programme and analyse the reasons for non-adherence; (3) verify the adequacy between the procedures of the intervention programme (APA and dietetic), as well as the data collection and management, and the constraints of implementing the study in real conditions; (4) describe the patients' satisfaction with the dietetic and APA programmes; (5) perform a health economics analysis; (6) describe the baseline state and evolution of a number of variables (PA level and profile, dietary intake, anthropometrics, body composition, lipid profiles, quality of life, body satisfaction/self-perception, self-esteem, depression, anxiety); (7) finally, as part of a joint biological study, describe the metabolomic profiles, lipidomic profiles, as well as the expression of endocrine factors and adipokines linked to breast cancer at initial diagnosis (ie, comparing between tumour and circulating blood before surgery in a cross-sectional study) and metabolic changes during the interventions (longitudinal study).

METHODS AND DESIGN

Study design

The PASAPAS study is an interventional, controlled, randomised, single-centre, open-label, parallel-group study with two arms: an intervention (or 'APA') group where patients are invited to a 6-month exercise programme in supervised groups in addition to the usual and personalised dietetic care; a control group receiving the usual dietetic care and PA national guidelines. The 6-month intervention is followed by a 6-month monitoring, that is a 12-month study duration for each participant. The enrolment is planned over a period of 24 months, which corresponds to a total study duration of 36 months.

The trial was registered on the website http://www.clinicaltrials.gov (registration number: NCT01331772).

STUDY PARTICIPANTS

Inclusion criteria

The study sample is composed of adult women, aged 18 years or older and under 75 years, being diagnosed with a first invasive non-metastatic breast carcinoma that has been histologically confirmed, and requiring the prescription for a first line of adjuvant chemotherapy. Other inclusion criteria are: being treated in the clinical site (Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France); being able to participate in the APA intervention and providing a medical certificate of no contraindications to exercise issued by the general practitioner, the referring physician or the main investigator physician; living

within a 60 km perimeter and agreeing to support travel expenses to attend group exercise sessions; available and willing to participate in the PASAPAS study for the duration of the programme (6 months) and during the postprogramme monitoring (6 months); able to understand, read and write French; affiliated with a social security system; having dated and signed informed consent.

Non-inclusion criteria

Non-inclusion criteria are woman with metastatic or inflammatory breast cancer; personal history or coexistence of another primary carcinoma (except another in situ carcinoma regardless of the site and/or basal cell skin carcinoma and/or non-mammary cancer in complete remission for more than 5 years); contraindications to exercise according to the investigator such as serious or unstable cardiac or respiratory pathology, uncontrolled diabetes, bone metastases and severe osteoporosis; state of severe malnutrition under the criteria of the French National Health Authority[23]; personal history of eating disorders; unable to be followed for medical, social, family, geographical or psychological reasons, for the study duration; deprived of their liberty by court or administrative decision; pregnant or nursing or of childbearing age without effective contraception during the study.

RECRUITMENT AND RANDOMISATION

Patients eligible for the study are identified during the multidisciplinary meeting following surgery. They are presented and offered the study protocol by the oncologist during the consultation performed for planning the chemotherapy (prechemotherapy consultation). If a

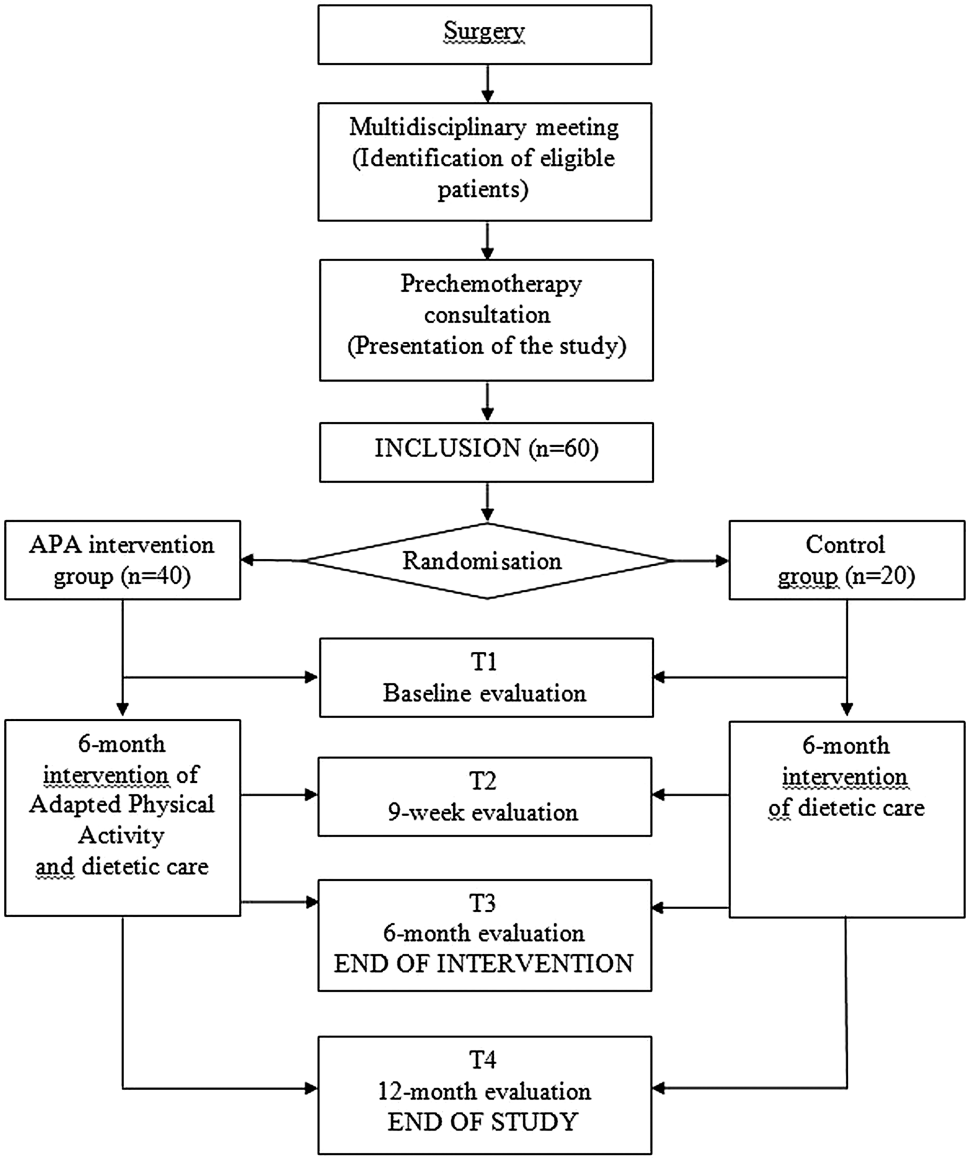


Figure 1 Flow chart of participants through the Programme pour une Alimentation Saine et une Activité Physique Adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer du Sein (PASAPAS) study.

patient agrees to participate, she has to sign an informed consent form. Inclusion and randomisation are conducted within 15 days before the start of chemotherapy (figure 1). Participants are randomly allocated between the APA intervention arm and the control arm following a 2:1 ratio in favour of APA intervention.

INTERVENTIONS

Dietetic intervention

All participants (intervention as well as control arms) benefit from dietetic and PA support, according to the recommendations of the second French National Health and Nutrition Program (Plan National Nutrition Santé 2, PNNS2).[24] At the first visit (beginning of adjuvant chemotherapy), the participants meet the dietician and receive individualised dietary counselling according to dietary analysis, as well as print material (entitled "Tips for a healthy diet and practicing physical activity" and labelled in accordance with the PNNS2). Moreover, dietary management is offered to each participant; in case of acceptance, dietetic consultations are offered on the patient's request for the duration of the intervention (6 months).

APA intervention

Women randomised to the intervention arm are offered, in addition to dietary management (see Dietetic intervention section), an opportunity to participate in group sessions of APA over a period of 6 months, including: (1) 2 sessions/week throughout the duration of chemotherapy (four to six 3-week courses depending on the protocol, ie, for 12–18 weeks), except during the first week of each course as a recovery from exercise and to take into account fatigue and other side effects related to chemotherapy; (2) 3 sessions/week after cessation of chemotherapy, until the end of the 6-month intervention (ie, for 8–14 weeks). For the duration of chemotherapy, the APA programme includes one session of Nordic walking outdoors and one session of aerobic fitness indoors (combining cardiovascular workouts such as step, muscle strengthening and stretching or relaxation) per week. After chemotherapy, the APA programme includes two sessions of Nordic walking and one session of aerobic fitness per week.

The group sessions of a maximum of eight patients are supervised by an APA professional. Exercises consist of aerobics of moderate intensity (4–6 Metabolic Equivalents of Task, METs) adapted according to the initial PA profile of each participant. The APA programme is an individualised exercise according to comorbidities and defined by the PA level (jointly defined by the PA profile or time spent in PAs of different intensities and by aerobic capacity) and the body composition status. Each session comprises a warm-up of 10 min, a core period (20–30 min for aerobic fitness exercise or 30–40 min for Nordic walking) and a cool-down period of 10 min. The progressive increase in workload is conducted by an increased frequency (from two sessions early in the programme to three sessions at the end of the programme), then the actual duration and lastly (after the end of chemotherapy) the intensity depending on the patient's desire and capacity. In all cases, the intensity of activity remains less than 80% of the age-adjusted maximal heart rate (equal to 220—age expressed in years).

Attending the group sessions is required to determine the compliance of each participant with the APA programme, but participants are free to practice more exercise individually or attend additional group sessions. In case a participant cannot attend a group session (for medical or personal reasons or due to exceptional circumstances such as holidays), she must replace it during the same week with an individual session of another aerobic exercise (eg, Nordic walking, free swimming, hiking, biking), which is planned in advance with the APA professional; this intends to avoid a decrease in physical fitness. To verify attendance in the programme, exercise is recorded in a notebook and the number of steps is recorded by a pedometer given to participants.

If side effects occur during 3-week cycles of chemotherapy, patients may be prescribed a weekly chemotherapy (mainly paclitaxel). The APA programme remains the same for these patients, meaning they have no session during each weekly chemotherapy cycle and resume APA at the end of chemotherapy, but they can attend group sessions if they wish.

DATA COLLECTION AND EVALUATIONS

As part of this study, patients of both arms are followed over a total duration of 12 months (ie, for the 6-month dietetic and APA intervention programme and a 6-month follow-up after the intervention). Four evaluations are performed (see figure 1): at baseline (T1, day 1 of chemotherapy), at 9 weeks (T2, day 1 of the fourth 3-week course of chemotherapy), at 26 weeks±1 week (T3, end of the intervention 6 months after initiation of chemotherapy) and at 52 weeks±4 weeks (T4, end of the 6-month follow-up postintervention), which corresponds to the end of the study for patients. All the following data are collected at each evaluation, except dietary and psychological assessments that are performed at T1, T3 and T4 only and patients' satisfaction for the intervention in both arms that is evaluated at T3 only.

Physical activity

The level and profile of PA are assessed at each evaluation using the Physical Activity Questionnaire Activité Physique (PAQAP) questionnaire[25] administered by interview; the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) is filled at the same time for international comparison. PA before the time of diagnosis is also assessed retrospectively at T1, to distinguish between activities that are no longer practiced since diagnosis and new activities practiced since surgery. The

PAQAP questionnaire provides the estimated aerobic capacity (VO_{2max}, mL/min/kg), usual average daily energy expenditure (kJ/day), PA profile (ie, time spent in activities of the following intensities: below 2 METs or sedentary, 2–2.9 METs, 3–3.9 METs, 4–5.9 METs, 6–9.9 METs and >10 METs) and time spent sitting and lying.

Anthropometrics and body composition

The following anthropometric data are measured at each evaluation: weight (kg) using the same scale throughout the study, height (cm) using a fathom, waist circumference (cm) and hip circumference (cm) using a measuring tape. For standardising measurements, waist circumference is measured midway between the last floating rib and the iliac crest and the hip circumference is measured at the tip of the pubis. Body mass index (BMI) is calculated as weight (kg) divided by the square of height (m). Weight 1 month ago (close to surgery), 6 months ago (close to diagnosis) and 1 year ago is also declared retrospectively at baseline.

Risk of metabolic diseases is identified for this population as follows: metabolic risk[26] if waist circumference to height ratio >0.5; insulin-resistance risk[27] if waist circumference >80 cm; and additionally cardiovascular risk[28] if waist circumference >88 cm.

Body composition is evaluated using a multifrequency bioelectrical impedance analysis (QuadScan4000, Bodystat; measure duration of about 30 s, after lying for 10 min) that provides body fat (%, kg), lean mass (%, kg), dry lean mass, basal metabolic rate, basal metabolic rate to weight ratio and body water (%, l; total, intracellular, extracellular). Normal-weight obese women are identified using the waist circumference and more particularly the percentage of body fat in comparison to BMI status.[29 30] Body composition is also assessed at the time of diagnosis by analysing a CT scan (systematically performed for clinical management) at the L3 lumbar position and measuring the area occupied by adipose (subcutaneous and visceral) and lean tissue (Slice-O-Matic Software, V.4.3, Tomovision).

Nutritional intake

Dietary intake is assessed by a 3-day food diary (2-weekdays and 1-weekend day) completed by the patient in the week preceding the evaluation and reviewed by the dietician using standardised portions.[31] A dietary analysis using the GENI software (Micro 6, Villers-les-Nancy, France, V.7.4) provides the caloric, macronutrient and fluid intake. The dietician also assesses the usual consumption of alcoholic beverages over the preceding 6 months, the use of dietary supplements and the compliance with the PNNS2 guidelines.[32]

Biological samples

A fasting blood sample is collected at each evaluation as part of the biological study (in particular, blood will be drawn before infusion of chemotherapy at T1 and T2). Two tubes are drawn each time (one dry tube of 10 mL and one EDTA tube of 10 mL). Blood parts (ie, serum, plasma and buffy coat) are separated and stored in aliquots of 300 µL in liquid nitrogen. After completion of the study, the following analyses will be performed longitudinally:

- Levels of plasma biomarkers of dietary intake of antioxidants (total carotenoids, lycopene, β-carotene, α-tocopherol);
- Lipidomics analysis: complete profile of about 50 fatty acids, including the circulating levels of saturated, monounsaturated *cis*, n-6 polyunsaturated, n-3 polyunsaturated and *trans* fatty acids, as well as the ω3 to ω6 ratio;
- Levels of cytokinic factors (leptin, adiponectin, tumour necrosis factor-α, transforming growth factor-β) and endocrine factors (insulin, insulin-like growth factor 1, sex hormone-binding globulin) in plasma;
- Metabolomics analysis: measurement of serum metabolites identified by the profile obtained by nuclear MR such as amino acids, sugars, organic acids and all identifiable metabolites of molecular weight below 1 kDa; identification of multivariate metabolic profile characteristics for each study arm.

For the cross-sectional study at surgery, a tumour sample (frozen if tumour size ≥20 mm) and a circulating blood sample that were collected whenever possible during surgery will be obtained retrospectively from the clinic biobank. Then, a complete profile of fatty acids, measurement of cytokinic and endocrine factors and metabolomics analysis will also be performed on them.

Finally, levels of fasting glucose, albumin, lipids (total cholesterol and its high-density lipoprotein and low-density lipoprotein fractions, triglycerides) are measured at each evaluation.

Psychological criteria

Psychological criteria are assessed at each evaluation using self-administered questionnaires: quality of life using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) questionnaire with its module BR-23 specific for breast cancer[33 34] and the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (MOS SF-36) questionnaire[35 36] (V.4.0 in the French language); body satisfaction and global self-perception using the Questionnaire de Satisfaction Corporelle et de Perception Globale de Soi (QSCPGS) questionnaire[37]; self-esteem using the Scale of Rosenweig[38 39]; depression using the Beck Depression Inventory (BDI) questionnaire[40–42]; and anxiety using the State Trait Anxiety Inventory (STAI) questionnaire.[43 44]

Patients' satisfaction

Overall satisfaction of the patients for the intervention in both arms is assessed at the end of the programme (T3) using a graduated scale.

Other data collection

Clinical data, demographic data, medical history and reproductive history are collected at baseline. Tobacco use is collected at each evaluation.

In the intervention group, adherence to the APA sessions (primary outcome) is monitored by the APA professionals and reasons for non-adherence are recorded.

All adverse events (except haematological adverse events, gastrointestinal and hepatobiliary events that are frequently linked to adjuvant treatment of cancer) and all concomitant medications are reported by the patients continuously during the 6-month intervention period using a booklet.

Globally, the duration of each evaluation is estimated to be approximately 2 h/patient (10 min for anthropometric measurements, 10 min for the rest necessary for impedance measurements, 45–60 min for PA assessment and 35–45 min for the dietary evaluation).

STUDY OUTCOMES

The primary endpoint will be the proportion of patients in the intervention group who participate in at least two group sessions of APA per week for the duration of the APA programme (ie, 26 weeks from day 1 of chemotherapy), except during the first week of each course (see APA intervention section).

Secondary endpoints are

1. Assessment of the acceptability of the intervention and randomisation (proportion of eligible and invited patients who volunteer to participate in the study, rate of recruitment), as well as the qualitative analysis of barriers to recruitment (eg, competition with other therapeutic trials, geographic distance, etc).
2. Assessment of patients' compliance (percentage of patients who complete the full APA programme), as well as the qualitative analysis of the reasons for non-compliance.
3. Formalisation of the APA and dietetic intervention programme and the data collection and management process to implement in a future study (adequacy between procedures and study implementation in real conditions).
4. Score of overall satisfaction of the patients with the intervention, at the end of the intervention.
5. Costs supported/avoided for healthcare providers.
6. Baseline and changes in nutritional intake, PA level and profile, anthropometrics, body composition and psychological parameters.
7. Baseline and changes in biological parameters (metabolome, lipidome, cytokines, endocrine factors) along the intervention, as well as their comparison between the tumour and circulating blood at the time of initial diagnosis (before surgery).

WITHDRAWAL FROM THE PASAPAS STUDY

Participants may interrupt the study prematurely for the following various reasons: a relapse of disease; a decision of the promoter or the investigator; death of the patient. Except in the last case, a final evaluation will be performed.

HEALTH ECONOMICS ANALYSIS

The literature shows a growing interest in health economics questions relating to PA for patients with cancer.[45 46] The economics impact of an APA intervention in patients with localised invasive breast cancer undergoing chemotherapy will be assessed based on a cost analysis and a budget impact analysis.

Cost analysis

Costs will be assessed prospectively for each patient. The identification, measurement and valuation of costs will be performed based on the hospital's point of view. Hence, cost computations will focus on inpatient, outpatient and home care. Length of stay within a conventional medical unit, rehabilitation unit, home care, etc will be identified and multiplied by their respective unit costs. The time frame will be 12 months. Mean costs will be assessed for APA intervention as well as control groups. All costs will be related to 2013 and will be given in euros.

Budget impact analysis

The hospital perspective will be retained and a 1-year baseline period presented. Target and prevalent populations will be estimated based on this study and the Léon Bérard Cancer Centre data.

STATISTICAL ANALYSIS

Sample size

The number of patients to include was defined empirically. A sample size of 60 patients seems sufficient to explore the feasibility of such a programme and to identify the potential corrective measures to take into account in interventions in the context of a future randomised clinical trial for efficacy. To emphasise the size of the group of patients supported by the APA intervention (main target of the study), an unbalanced randomisation (2:1 ratio) has been proposed.

Statistical analyses

The analysis will be performed in the intent-to-treat population, including all patients randomised in the arm allocated by randomisation, in order to limit the possibility of bias associated with participants not receiving the intervention they were allocated for. Baseline characteristics will be summarised by treatment arms using standard descriptive statistics. Primary outcome will be described as the proportion of patients who participate in at least two planned APA sessions per week, with its 95% CI. Participation in the APA programme will be evaluated by the rate of patients who participate in all APA sessions and reasons for non-participation will be described. Tolerance analysis will be performed by studying the rate and its 95% CI of patients who had at least one adverse event in the APA arm.

For secondary outcome variables, changes in the anthropometric measurements, body composition variables, PA profile and dietary, psychological and biological variables will be analysed by the absolute and relative variations of each of these endpoints between randomisation (initial assessment at T1) and follow-up assessments (T2–T4). These variations will be compared between both arms of randomisation using a non-parametric test. A method for imputing missing data will be considered if necessary.

Health economics analysis

Descriptive statistics will be used to present costs. Ninety-five per cent CIs will be calculated. Costs will be compared using the Mann-Whitney test. When necessary, multiple regression analyses will be performed to examine the relationship between costs and a range of potentially explanatory clinical variables.

ETHICS CONSIDERATIONS AND DISSEMINATION

The PASAPAS study was approved by the French ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV), the National Security Agency of Medicines and Health Products that applies for biomedical studies (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) and the French National Committee on Informatics and Privacy (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). All participants give written informed consent. The study imposes no risks on the participants and the APA programme is safe.

The study findings will be widely disseminated through the scientific public by publication in international peer-reviewed journals and presentation in national and international conferences. They will also be useful for optimising the intervention programme and serve as a foundation for a future full-scale randomised controlled trial.

DISCUSSION

The goal of this article was to describe the protocol of a multidisciplinary 6-month intervention study of APA and dietary management for patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. This single centre feasibility study is designed to evaluate the feasibility of implementing an APA programme and test the study process prior to a multicentre full-scale randomised controlled trial testing the effectiveness of an APA programme during breast cancer treatment on survival-related outcomes. Inclusions in the PASAPAS study started in June 2011 and the study will be closed in June 2014.

The optimal management for an improved PA level of a healthy individual appears to be at least three sessions/week, 30–60 min each and of moderate intensity, allowing a sufficient dose of exercise. The intensity and type of exercise included in the APA programme for patients with breast cancer were based on literature evidence that recommends moderate-intensity exercise that combines aerobic and resistance exercise.[47 48] Therefore, sessions of aerobic and resistance exercise of at least 4 MET intensity, such as Nordic walking and aerobic fitness, were planned two to three times a week to permit a progressive increase in exercise frequency. An interval of at least 48 h between sessions allows a complete recovery and the sessions are close enough to promote metabolic responses.[49] The APA programme is individualised in terms of intensity (above 4 METs) and duration of the sessions according to the initial PA level, anthropometrics, body composition and comorbidities. APA sessions are supervised by trained APA professionals (similar to exercise physiologists).

The APA programme was designed to be feasible for patients with breast cancer undergoing treatment and to obtain a metabolic response to exercise. The APA programme aims: (1) to prevent physical deconditioning (ie, to preserve the initial PA level or improve it if it is insufficient or below recommendations); (2) to avoid weight gain, which is common during or after breast cancer treatment; (3) to improve the quality of life; (4) and to reduce fatigue. Improvements are expected in terms of body composition (maintenance or increase in lean mass, no increase or decrease in body fat), cardiorespiratory capacity, balance and flexibility. PA has been shown to be safe in patients with cancer.[50]

The strengths of the study include, first, the PA intervention that is personalised and supervised by trained professionals. Group sessions provide support to patients with cancer for being physically active and following an exercise programme. Moreover, meeting other patients with cancer with similar health conditions and creating social links or friendship are reinforcement techniques for successfully modifying lifestyle habits such as PA or sedentary behaviours. Second, the timing of the APA intervention during adjuvant treatment makes the study original. Most PA interventions in patients with cancer are performed after treatment[51–53] and are not necessarily randomised.[54] However, growing evidence shows the necessity to maintain or start PA as soon as possible after a cancer diagnosis and avoid loss of physical fitness.[55 56] Third, the 6-month programme is relatively long compared to other programmes published in the literature and may help patients sustain in a regular practice of PA. Fourth, a biological substudy will provide insight into the mechanisms involved in cancer and during an exercise intervention. In spite of the small size of this feasibility study, biological results will raise mechanistic hypotheses for a future large-scale randomised controlled trial. Fifth, a medicoeconomic evaluation is original and will guide the institution in integrating PA in the care of patients with cancer. Finally, the 6-month programme is relatively long compared to other programmes published in the literature and may help patients sustain in a regular practice of PA.

The authors also recognise the limitations of the study. The small sample size does not provide statistical power to test the efficacy of the APA intervention in

modifying prognosis factors, but it is sufficient for the primary goal of the study to test the feasibility of implementing the programme. Feasibility studies are often of very small size indeed.[57 58] Because the APA programme is supervised and performed locally, the target population is limited to patients living in the close area of the clinic. Recruitment in the study is strongly limited for this reason.

Given the large and growing population affected by breast cancer worldwide and the important benefit of PA on breast cancer survival identified in observational studies, it is now necessary to study the impact of PA on disease-free survival and overall survival in a multicenter randomised study design. However, studying overall survival might be difficult, if not impossible, to achieve given the relatively good prognosis of breast cancer[59] and the growing efforts of national nutrition and PA prevention programmes. Therefore, a valid intermediate survival endpoint might be necessary, which might be related to body composition or a composite endpoint based on biological mechanisms.[60]

Author affiliations
[1]Department of Cancer and Environment, Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France
[2]Centre for Research and Innovation on Sport EA647, University Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France
[3]EA4129 'Santé, Individu, Société', University Lyon 1, Lyon, France
[4]Unit of Biostatistics and Therapeutic Evaluation, Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France
[5]University Lyon 2, CNRS, GATE Lyon Saint-Etienne, Ecully, France
[6]Department of Medical Oncology, Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France
[7]Nutrition Unit-DISSPO, Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France

Acknowledgements The authors are grateful to Dr Véronique Chajès, Pr Marie-Paule Vasson, Dr Ruth Rimokh, Pr Joëlle Goudable and Dr Bénédicte Elena-Herrmann for their contribution during the development of the biological study.

Contributors PB conceived the idea for the study. All authors contributed to the design of the study. A-MF and SEB contributed to the development of the adapted physical activity programme and are responsible for the physical activity analysis. MT, A-MF, A-SK-L, SG and VB-B contributed to the set-up of the study. SC will be responsible for the statistical analysis. LP will be responsible for the medicoeconomic analysis. MT wrote the manuscript. All authors read, revised and approved the final manuscript.

Funding The PASAPAS trial is financially supported by the French Cancer Institute ('Institut National du Cancer', grant no. 2010-228/VO-HO), the 'Ligue contre le cancer', the 'Fondation de France' (grant no. 2010-15024) and the 'Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes'. A-MF was supported by the French Ministry of Research during her doctoral training.

Competing interests None.

Ethics approval Ethics approval was provided by the Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV.

Provenance and peer review Not commissioned; peer reviewed for ethical and funding approval prior to submission.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/

REFERENCES

1. Jemal A, Bray F, Center MM, *et al*. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
2. INCa. La situation du cancer en France en 2011. 2011.
3. Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K, *et al*. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer* 2005;93:582–9.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, *et al*. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38.
5. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008;42:636–47.
6. WCRF/AICR. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington, DC: AICR, 2007.
7. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, *et al*. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;4:87–100.
8. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011;28:753–65.
9. Majed B, Moreau T, Senouci K, *et al*. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:329–42.
10. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, *et al*. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293:2479–86.
11. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, *et al*. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25:2345–51.
12. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, *et al*. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:379–86.
13. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, *et al*. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008;26:3958–64.
14. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, *et al*. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer* 2009;124:1954–62.
15. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11):CD006145.
16. Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, *et al*. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psychooncology* 2011;20:115–26.
17. Trédan O, Bajard A, Meunier A, *et al*. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study. *Clin Nutr* 2010;29:187–91.
18. Guichard JB, Garet M, Auberdiac P, *et al*. [Assessment of daily physical activity of breast cancer patients and comparison with two control populations]. *Bull Cancer* 2011;98:733–40.
19. Demark-Wahnefried W, Hars V, Conaway MR, *et al*. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1495–501.
20. Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, *et al*. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer* 2003;97:1746–57.
21. Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, *et al*. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83:201–10.
22. Romieu I, Touillaud M, Ferrari P, *et al*. Activité physique et survie après cancer [Physical activity and cancer survival]. *Bull Cancer* 2012;99:979–94.
23. HAS. Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. *ANAES, Service des recommandations professionnelles* 2003.
24. Ministère de la Santé et des Solidarités. Deuxième Programme national nutrition santé, 2006–2010—Actions et mesures. 1–51. 2006. Paris. 2006.
25. Berthouze-Aranda SE, Aranda P. Un logiciel pour la mesure de l'activité physique : le PAQAP. *Sports Sci* 2001;16:171–2.
26. Ashwell M, Gibson S. Waist to height ratio is a simple and effective obesity screening tool for cardiovascular risk factors: analysis of data from the British National Diet And Nutrition Survey of adults aged 19–64 years. *Obes Facts* 2009;2:97–103.
27. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469–80.

28. NCEP Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
29. DeLorenzo A, Martinoli R, Vaia F, *et al*. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:513–23.
30. Marques-Vidal P, Chiolero A, Paccaud F. Large differences in the prevalence of normal weight obesity using various cut-offs for excess body fat. *e-SPEN* 2008;3:e159–62.
31. Su.Vi.Max. *Portions alimentaires*. Paris: Manuel-photos pour l'estimation des quantités, 2002.
32. Estaquio C, Kesse-Guyot E, Deschamps V, *et al*. Adherence to the French Programme National Nutrition Sante Guideline Score is associated with better nutrient intake and nutritional status. *J Am Diet Assoc* 2009;109:1031–41.
33. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *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;85:365–76.
34. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 4):S125–33.
35. Leplege A, Ecosse E, Verdier A, *et al*. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1013–23.
36. Wade JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care* 1994;30:473–83.
37. Evers L, Verbanck P. [Creation of a body satisfaction and global self-perception questionnaire: the QSCPGS. Norms and first validation]. *Encephale* 2010;36:21–7.
38. Rosenberg M. Society and the adolescent self-image. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1965.
39. Vallières EF, Vallérand RJ. Traduction et validation canadienne-française de l'échelle de l'estime de soi de Rosenberg. *Int J Psychol* 1990;25:305–16.
40. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, *et al*. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
41. Beck AT. *Depression inventory*. Philadelphia: Center for Cognitive Therapy, 1978.
42. Bourque P, Beaudette D. Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones. *Rev Can Sci comportement* 1982;14:211–18.
43. Bruchon-Schweitzer ML, Paulhan I. *Manuel pour l'inventaire d'anxiété trait-état (forme Y)*. Paris: Edition du centre de psychologie appliquée, 1993.
44. Spielberger CD. *Manual for the state-trait anxiety inventory (form Y)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1983.
45. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, *et al*. Design of the Physical exercise during Adjuvant Chemotherapy Effectiveness Study (PACES): a randomized controlled trial to evaluate effectiveness and cost-effectiveness of physical exercise in improving physical fitness and reducing fatigue. *BMC Cancer* 2010;10:673.
46. Kampshoff CS, Buffart LM, Schep G, *et al*. Design of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of exercise interventions after chemotherapy on physical fitness and fatigue. *BMC Cancer* 2010;10:658.
47. Courneya KS, Mackey JR, McKenzie DC. Exercise for breast cancer survivors: research evidence and clinical guidelines. *Phys Sportsmed* 2002;30:33–42.
48. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, *et al*. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4396–404.
49. Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise*. Champaign, IL: Human kinetics, 1999.
50. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, *et al*. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1409–26.
51. Irwin ML, Cadmus L, Alvarez-Reeves M, *et al*. Recruiting and retaining breast cancer survivors into a randomized controlled exercise trial: the Yale Exercise and Survivorship Study. *Cancer* 2008;112(11 Suppl):2593–606.
52. Kwiatkowski F, Mouret-Reynier MA, Duclos M, *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;49:1530–8.
53. Saarto T, Penttinen HM, Sievanen H, *et al*. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res* 2012;32:3875–84.
54. Schmitz KH, Ahmed RL, Hannan PJ, *et al*. Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1672–80.
55. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology for survivorship. 14 Mar 2013.
56. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, *et al*. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62:243–74.
57. Campbell KL, Van Patten CL, Neil SE, *et al*. Feasibility of a lifestyle intervention on body weight and serum biomarkers in breast cancer survivors with overweight and obesity. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:559–67.
58. Portela AL, Santaella CL, Gomez CC, *et al*. Feasibility of an exercise program for Puerto Rican women who are breast cancer survivors. *Rehabil Oncol* 2008;26:20–31.
59. Ballard-Barbash R, Hunsberger S, Alciati MH, *et al*. Physical activity, weight control, and breast cancer risk and survival: clinical trial rationale and design considerations. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:630–43.
60. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, *et al*. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:815–40.

IV. Article 4 : Cost analysis of physical activity intervention during adjuvant chemotherapy in breast cancer: results of the randomized trial PASAPAS

Cette étude va être soumise à la revue *BioMed Central (BMC) Health Services Research*. Revue d'impact factor 1,77 de rang C.

L'effet bénéfique d'une intervention en APA pour les patients atteints de cancer devient de plus en plus évident. Le coût d'une telle intervention devrait être évalué. L'analyse présentée dans cet article, menée au cours de l'étude PASAPAS, a pour but de quantifier le coût des deux modalités de prise en charge (conseils seuls ou intervention en APA) ainsi que le coût en fonction de l'adhésion des patientes au programme. L'analyse des coûts est basée sur une étude *micro-costing* en relation avec le point de vue de l'hôpital (en Euros, 2012). Les incertitudes ont été levées grâce à une analyse de sensitivité unidirectionnelle et une analyse probabiliste. L'analyse a portée sur les 34 premières patientes incluses dans l'étude PASAPAS et ayant terminé les 6 premiers mois de l'étude. Le coût moyen des conseils seuls est de 122 € par patiente et le coût moyen de 6 mois d'intervention d'APA est de 466 € par patiente. Le coût de l'intervention en APA est relativement modéré, surtout s'il est comparé aux bénéfices potentiels de l'APA du point de vue de la qualité de vie et de la santé des patientes. Il a notamment été identifié qu'un retour sur investissement était possible sur la somme dépensée dans des programmes de bien-être tels que des programmes d'APA (Batman, 2012). Une analyse du coût-efficacité sera effectuée dès la fin de l'étude en Juin 2014.

Ma contribution à cet article réside dans l'élaboration du protocole, le développement du programme d'APA, la conduite des évaluations d'AP, anthropométriques, économiques. J'ai participé à la rédaction de l'article en tant que deuxième auteur.

Cost analysis of physical activity interventions during adjuvant chemotherapy in breast cancer: results of the randomized trial PASAPAS

Lionel Perrier [1,2], Aude-Marie Foucaut [2,3], Marina Touillaud [2], Anne-Sophie Kempf-Lepine [2], Magali Morelle [1,4], Renaud Meyrand [2], Cédric Baudinet [2], Sophie Berthouze-Aranda [3], Julien Carretier [2,5], Séverine Denizot-Guillemaut [4], David Pérol [4], Olivier Trédan [6], Thierry Philip [2], Patrick Bachmann [7], Béatrice Fervers [2]

[1] University of Lyon, Lyon, F-69007, France; CNRS, GATE Lyon Saint-Etienne, Ecully, F-69130, France; University Lyon 2, Lyon, F-69007, France.
[2] Cancer and Environment department, Cancer Centre Léon Bérard, Lyon, France.
[3] Center for Research and Innovation on Sport EA647, Claude Bernard Lyon 1 University, Villeurbanne, France.
[4] UBET, Centre Léon Bérard, Lyon.
[5] EA 4129 Santé, Individu, Société, Université Lyon 1, Villeurbanne.
[6] Hematology unit, Cancer Centre Léon Bérard, Lyon, France
[7] Anesthésie-réanimation, DISSPO-Nutrition, Centre Léon Bérard, Lyon

Corresponding author:

Lionel Perrier, PhD.

Cancer Center Léon Bérard

Department Cancer and Environnement

28 rue Laënnec 69008 Lyon, France

Phone: +33 (0)4 78 78 29 08

Fax: +33 (0)4 78 78 28 83

Email: lionel.perrier@lyon.unicancer.fr

Total number of pages: 37

Total numbers of tables: 4

Total numbers of figures: 1

Running title: Cost of physical activity

ABSTRACT

***Purpose*:** In the context of increasing evidence of the benefits of physical activity (PA) in cancer patients, costs of those interventions should be assessed. This analysis is aimed to quantify the cost of PA during chemotherapy depending on modalities and adherence.

***Material and methods*:** Patients receiving a first line adjuvant chemotherapy for localized breast cancer were randomized into 2 groups (6 months physical activity program in supervised sessions in addition to usual personalized dietary advices (PA) vs. usual personalized dietary advices and physical activity national recommendations (DA). Cost calculations were based on micro-costing from the perspective of the hospital (in Euros, 2012). Uncertainties were assessed by one-way sensitivity analyses and probabilistic analysis using a non-parametric bootstrap method.

***Results*:** The analysis is based on 34 patients enrolled in the Cancer Centre Léon Bérard, Lyon, France. The mean costs per patient reached € 466 (n=22 patients) and € 122 (n=12 patients) for PA and DA respectively ($p<0.0001$). For the PA group, the most sensitive parameter was the unit cost of PA certified trainer followed by the number of patients per session. Multiple linear regression analysis showed that neither the cost of dietary consultations (n=34) nor the cost of Nordic walking and aerobic fitness (n=22) were predicted by age, education, and chemotherapy courses.

***Conclusions*:** The cost of combined PA intervention seems relatively moderate compared with the potential benefit in terms of quality of life and health outcomes (NCI trial: NCT01331772).

Keywords: breast; cancer; cost analysis; physical activity.

BACKGROUND

Due to detection and advances in treatment, survival rates are increasing in cancer patients. Survivors are faced with long term health consequences, e.g. fatigue, reductions in physical and cognitive functioning [1-4]. This is particularly true in breast cancer were survivors have an increased risk of comorbidity [5]. There is a growing need for effective cancer recovery services in order to decrease health burdens and risk, and to increase quality of life [6]. Chronic fatigue is a common problem reported in patients undergoing chemotherapy with high rate of prevalence and negative impact on social reintegration and quality of life [7].

One promising cancer recovery intervention is the promotion of regular physical activity (PA) [1;8;9]. Maintaining an optimal weight through a balanced diet combined with regular physical activity appears to be effective protection against comorbidities and mortality after a diagnosis of breast cancer [11]. There is in fact growing evidence that regular physical activity during chemotherapy may contribute (i) to preserve cardiorespiratory fitness [18-23]; (ii) to increase muscle strength [22;24]; (iii) to decrease fatigue [17;22;23;25-27]; (iv) to increase quality of life [15;16;22;24;6]. Observational research suggests that regular physical activity may also have positive impact on survival in breast cancer patients with a lower risk of cancer recurrence, comorbidities, and death [5;10;14;29].

To assess the feasibility of implementing current evidence and WCRF PA recommendations in cancer patients in the French context of cancer care, a randomized controlled trial (PASAPAS) was designed to assess the feasibility. The trial aimed to evaluate the feasibility in implementing an adapted physical activity supervised program in addition to usual personalized dietary advice (PA) in a French population of women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. This paper presents a cost analysis (CA) of both interventions (PA) vs. usual personalized dietary advice and physical activity national recommendations (DA) in order to improve cost information and support perspectives of cancer recovery services. Inform decision makers on the cost of a generalization of PA interventions in breast cancer patients concomitant treatment.

METHODS

Study population

The inclusion criteria were patients aged between 18 and 75 years old being diagnosed with a first invasive non-metastatic breast carcinoma histologically confirmed. Patients had to undergo prescriptions for a first line of adjuvant chemotherapy and to be treated in the Léon Bérard Cancer Centre, Lyon, France; had to be able to participate in the APA intervention and provide a medical certificate of no contraindications to physical activity; live within a 60-km perimeter and agree to support travel expenses to attend APA sessions; be available and willing to participate in the PASAPAS study for the duration of the program (6 months) and during the post-program monitoring (6 months); be able to understand, read and write French; affiliated with a social security system. All patients provided informed consent.

Study design and physical activity program procedure

The Cost Analysis was performed prospectively in an interventional, controlled, randomized, single center, open label randomized study. Patients were randomized into two groups: an intervention group (PA) where patients are invited to a 6-month supervised adapted physical activity (PA) program in addition to dietary advice; a control group (DA) receiving dietary and physical activity advice only based on national recommendations.

Patients randomized in the PA arm but who did not perform any APA session, were excluded from the study. The study was approved by the regional ethic review board (Comité de protection des personnes sud-est IV), the National Security Agency of Medicines and Health Products (ANSM) and the French National Committee on Informatics and Privacy (CNIL). The trial was registered on the website www.clinicaltrials.gov (registration number: NCT01331772).

Dietary and physical activity advice: All participants (both intervention and control arms) benefited from dietary and physical activity support, according to the recommendations of the second French National Health and Nutrition Program (PNNS2). At the first visit (beginning of adjuvant chemotherapy), the participants received a dietary analysis and dietary counselling, and an information sheet (leaflet?) entitled "*Tips for a healthy diet and practicing physical activity*", labelled in accordance with the PNNS2. Moreover, a personalized dietary management was offered to each participant; in case of acceptance, dietary consultations are offered on patient's request for the duration of the intervention (6 months). Corresponding in usual care at the Léon Bérard Cancer Center, Lyon, France

PA intervention: Women randomized to the PA intervention arm are invited, in addition to usual and personalized dietary and physical activity advice, to participate in sessions of APA over a period of 6 months, including: (i) two sessions (one session of Nordic walking outdoor and one session of aerobic fitness indoor) per week throughout the duration of chemotherapy, except during the first week of each course to take into account fatigue and other side effects related to chemotherapy; (ii) three sessions (two sessions of Nordic walking and one session of aerobic fitness) per week after discontinuation of chemotherapy, until the end of the 6-month intervention. The sessions with a maximum of eight patients

are supervised by an APA professional. Each session comprises a warm-up (10 minutes), a core period (40 and 25 minutes for Nordic walking and aerobic fitness, respectively) and a cool-down period (10 minutes).

Attending the group sessions is required to determine the compliance of each participant to the APA program, but participants are free to practice more exercise individually or attend additional sessions. When patients cannot attend a session (for medical or personal reasons), they have to replace it the same week by an individual session of another aerobic exercise (e.g., Nordic walking, hiking, biking), which is planned in advance with the APA certified trainer. To verify attendance in the program, each exercise is recorded in a notebook and the number of steps during Nordic walking is recorded by a pedometer given to participants.

Cost assessment

Economic analysis was performed from the perspective of the hospital during the duration of the program (6 months). Only resources that entered the hospital production process were therefore considered (personnel, equipment, personnel transportation, gymnasium rental). Data on consumption of resources were prospectively collected from the beginning of the first consultation until the end of the APA program. Calculations were strictly based on a micro-costing approach [30]. Case report forms were used to collect resource utilization data within the whole program. Unit prices and costs were provided by the accounting departments of the Léon Bérard Cancer Center. Times required from APA certified trainer and dietitian was assessed for each patient by direct measurement using chronometers. Equipment (Nordic hiking poles and pedometer) were keep by patients after their participation to the program, mat and bungee cord were lent. Transportation fee of APA certified trainer were reimbursed based on the distance covered. Mean costs were assessed for both groups. For the interventions group, two calculations were made: (i) a cost assessment based on the mean number of sessions done by patients and the mean number of patients per session; (ii) a cost assessment based on the number of sessions and number of patients per session planned by the protocol. All costs were expressed in €2012, and all taxes included. All formulae are shown in Table 1. [Table 1]

Statistical analysis

Patient and disease characteristics, along with resource consumption and costs, were summarized using descriptive statistics. Univariate differences were determined using Pearson's chi-squared or Fisher's exact test for categorical variables, and the Wilcoxon-Mann-Whitney test for continuous variables. Multiple linear regressions were performed to model the relationship between the cost of interventions and potentially explanatory variables (age, education, previous cancer, chemotherapy courses). The mean cost sensitivities of the APA program to variations in resources consumption and unit cost parameters were assessed. Variations of ±20% in the value of each parameter were retained and illustrated graphically within Tornado diagrams [31]. Uncertainties regarding costs were also assessed by probabilistic analysis using non-parametric bootstrap methods: 1,000 simulated bootstrap samples were generated by independent draws. All 95% confidence intervals were computed. All analyses were performed using SAS® v.9.1 (SAS Institute, Cary, NC), STATA® v.12.0 (StataCorp LP, College Station, TX 77845 USA) and Treeplan SensIt®.San Francisco, CA 94115) USA.

RESULTS

Patients and treatment characteristics

Since July 2011, 55 patients were included in the trial. The first 37 patients were enrolled for the CA from July 2011 to July 2012 in the French Léon Bérard cancer center (Lyon). Three patients were excluded from analysis because they did not perform any Nordic walk or aerobic fitness session. Among the 34 analyzed patients, 22 patients were in the PA arm and 12 patients in the DA arm. Patient characteristics, presented in Table 2, were not statistically different between the two groups. The mean numbers of protocol deviations related to the number of sessions done were 16 for Nordic walking and 9 for aerobic fitness ($p<0.01$).

Resource consumption and unit costs

Table 3 illustrates the time spent by staff per consultation and personalized follow-up when request by patients according to interventions. All consultations taken into account, PA did not significantly increased APA certified trainer and dietitian intervention duration compared

with DA: 396 min (SD: 91 min) vs. 359 min (SD: 54 min) in the case of PA and DA respectively. [Table 3]

The hourly staff costs were: € 24.40 for APA certified trainer and dietitian. The prices of equipment were: € 39.90 per Nordic hiking poles pair, € 10.00 per pedometer, € 19.00 per mat, and € 7.00 per bungee cord. Transportation fees were € 0.38 per kilometer; cost of gymnasium rental reached € 192.00 per month.

Mean costs according to intervention modalities

Table 4 shows the mean costs per patient for both groups (in €, 2012). PA was significantly more expensive than DA ($p<0.0001$). The mean cost for PA reached € 466 (SD: € 134) based on the number of sessions done by patients (17 and 11 for Nordic walking and aerobic fitness, respectively) and the number of patients per session (2.5 for both); which was significantly higher compared to the mean cost for PA based on the number of sessions (34 and 20 for Nordic walking and aerobic fitness respectively) and the number of patients per session (8 for both) planned by the protocol (€ 364 (SD: € 31), $p=0.001$). The mean cost for DA reached € 122 (SD: € 18). [Table 4]

Multiple linear regression analysis showed that neither the cost of consultations (n=34) nor the cost of Nordic walking and aerobic fitness (n=22) were predicted by age, education, previous cancer, and chemotherapy courses.

Sensitivity analysis

Fig. 1 shows the Tornado diagrams illustrating the impact of ±20% variation in parameters taken into account in the calculation of costs for PA based on the number of sessions done by patients and the number of sessions planned by protocol, respectively. The vertical lines, which represent the mean cost when all parameters assume their base values, are at € 466 for PA based on the number of sessions done by patients (Figure 1A) and € 364 for PA based on the number of sessions planned by protocol (Figure 1B). Regardless of the PA based on the number of sessions done by patients, the most sensitive parameter was the unit cost of APA certified trainer, followed by number of patients per Nordic walking session. Increasing the unit cost of APA certified trainer by 20% increased the mean total cost from € 466 to € 527. [Figure 1] Using non-parametric bootstrap methods, 95% confidence intervals for PA

were [€ 411-€ 522] based on the number of sessions done by patients, [€ 351-€ 377] based on the number of sessions planned by protocol. 95% confidence interval for DA was [€ 112-€ 132].

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first cost assessment of PA interventions in breast cancer patients in France. The mean cost of PA was € 344, ie € 242 higher compared to the cost of DA according to the assumption made (number of sessions done by patients and number of patients based on observations vs. defined within the protocol respectively). The cost of PA appear relatively low compared with the relative benefit particularly in term of lower fatigue by 30 % [3], higher quality of life and better health outcomes already shown in the literature [13]. Reducing fatigue is associated with reduction in caregiver burden. These benefits may also have broader implications for well-being and societal impact [32]. However, patients did not reach all sessions mainly because of fatigue [33]. In the United States of America, because of evidence documenting the extensive health benefits of PA, Health Maintenance Organizations (HMO) put effort to encourage patients to be physically active [34]. A recent meta-analysis identified a return of investment of US$ 3.27 for every dollar spent on wellness program [35]. Worldwide clinical trials based on PA interventions are actually in progress in patients receiving chemotherapy [36-38]. These effective cancer recovery services appear particularly important because of the benefit in the long term of those interventions and that even years after treatments, fatigue and other adverse events persist with a great impact on quality of life [39;40]. Cancer rehabilitation program by PA interventions have therefore growing interest to enhance patient's quality of life [41-42]. Systematic reviews of the literature underline positive physical and psychological benefits from PA program [17;25;26]. The American College of Sport Medicine concluded that PA are recommended to be prescribe in cancer patients [1].

Most intervention to increase PA appears to save costs or be cost-effective when compared with international threshold [43;44]. In the setting of worksite PA and /or nutrition programs, the systematic review performed by Van Dongen et al. found twelve cost-effectiveness analyses (CEA). Based on USD 2010 incremental cost-effectiveness ratios

(ICERs) ranged from USD 26 to USD 1534 [44]. Garrett et al. conducted a systematic review of economic analyses of lifestyle interventions that included PA advice and/or programs for adults based in either primary care or the community [43]. Thirteen studies were included in their review (from 2001 to 2011). Costs per quality adjusted life year (QALY) ranged from € 348 and € 86,877. Participants had mainly back pain, osteoarthritis, or diabetes. Hogg et al. assessed the cost of integrating a PA counselor into a primary care team for patients who did not meet the international guideline of at least 150 minutes per week of PA. At the end of the three months, direct health costs per participant reached CA$ 274 [45]. To our knowledge, no CA comparing the costs of PA interventions during adjuvant chemotherapy has previously been reported.

This study presents some limitations: as micro costing made by direct measurement using chronometer requires important resources, selected parameters in our study were only those which could potentially impact on PA costs. The following costs were therefore not taken into account: (i) Productivity losses of personnel involved in PA related to organisational constraints or absenteeism (disease, training), and (ii) costs of administrative personnel, logistics and general management. The study gives detailed information on the cost of implementation of APA programs within a health care institution. It does not permit to conclude if PA is cost-effective. A CEA will be performed based on the National Health Insurance perspective.

CONCLUSION

For improving physical activity as a dimension of prevention and intervention worldwide, especially in low and middle incomes countries further studies need to be done [46]; The present CA should be completed by (i) research on exercise schemes in order to determine the efficient frequency, intensity, and type of physical activity to prescribe; (ii) cost-effectiveness analyses in cancer patients in order to highlight the most efficient strategies.

References

1. Schmitz KH, Speck R: **Risks and benefits of physical activity among breast cancer survivors who have completed treatment**. *Womens Health* 2010, **6**:221.
2. Conn VS, Hafdahl AR, Brown SA, Brown LM: **Meta-analysis of patient education interventions to increase physical activity among chronically ill adults**. *Patient Educ Couns* 2008, **70**:157–172.
3. Cramp F, Daniel J: **Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults**. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, **16**:CD006145.
4. Chlebowski R: **Lifestyle change including dietary fat reduction and breast cancer outcome**. *J Nutr* 2007, **137**:233S–235S.
5. Baade PD, Fritschi L, Eakin E: **Non-cancer mortality among people diagnosed with cancer (Australia)**. *Cancer Causes Control* 2006, **17**:287–297.
6. Feuerstein M: *Handbook of cancer survivorship*. New York: Springer Science + Business Media; 2007.
7. Hartvig P, Aulin J, Hugerth M, Wallenberg S, Wagenius G: **Fatigue in cancer patients treated with cytotoxic drugs**. *J Oncol Pharm Pract* 2006, **12**:155-164.
8. Courneya KS, Tamburrini AL, Woolcott CG, McNeely ML, Karvinen KH, Campbell KL, McTiernan A, Friedenreich CM: The Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial: quality of life outcomes. *Prev Med.* 2011,52:26-32.
9. Hayes S, Spence RR, Galvao DA, Newton RU: **Australian Association for Exercise and Sport Science position stand: optimising cancer outcomes through exercise**. *J Sci Med Sport* 2009, **12**:428–434.
10. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA: **Physical activity and survival after breast cancer diagnosis**. *JAMA* 2005; **293**(20):2479-2486.
11. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L et al.: **Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity**. *J Clin Oncol* 2007; **25**(17):2345-2351.
12. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer MJ et al.: **Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; **17**(2):379-386.
13. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Cronin K, Gilliland FD et al.: **Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study**. *J Clin Oncol* 2008; **26**(24):3958-3964.
14. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS. **Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival**. *Int J Cancer* 2009, **124**(8):1954-1962.
15. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, Mutrie N, Coleman R, Roalfe A. **Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer**. *J Clin Oncol* 2007, **25**(13):1713-1721.
16. 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):4396-4404.
17. Cramp F, Daniel J: **Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults**. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, **2**:CD006145.
18. Mock V, Pickett M, Ropka ME, Muscari Lin E, Stewart KJ, Rhodes VA, McDaniel R, Grimm PM, Krumm S, McCorkle R: **Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment**. *Cancer Pract* 2001, **9**:119-127.
19. Adamsen L, Midtgaard J, Rorth M, Borregaard N, Andersen C, Quist M, Moller T, Zacho M, Madsen JK, Knutsen L: **Feasibility, physical capacity, and health benefits of a multidimensional exercise program for cancer patients undergoing chemotherapy**. *Support Care Cancer* 2003, **11**:707-716.

20. 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**:56-63.
21. Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, Woodard S, Wells G, Reid R: **Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer**: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001, **19**:657-665.
22. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, Tankel K, Basi S, Chua N, Mazurek A, et al: **Randomized Controlled Trial of the Effects of Aerobic Exercise on Physical Functioning and Quality of Life in Lymphoma Patients**. *J Clin Oncol* 2009. **27**(27):4605-12.
23. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, Kearney N, Walker A, Ritchie D: **Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial**. *BMJ* 2007, **334**:517.
24. Cheema B, Gaul CA, Lane K, Fiatarone Singh MA: **Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials**. *Breast Cancer Res Treat* 2008, **109**:9-26.
25. Galvao DA, Newton RU: **Review of exercise intervention studies in cancer patients**. *J Clin Oncol* 2005, **23**:899-909.
26. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G: **Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials**. *J Clin Oncol* 2005, **23**:3830-3842.
27. Kuchinski AM, Reading M, Lash AA: **Treatment-related fatigue and exercise in patients with cancer: a systematic review**. *Medsurg Nurs* 2009, **18**:174-180.
28. Lynch B, Dunstan D, Healy G, Winkler E, Eakin E, Owen N: **Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003– 2006)**. *Cancer Causes Control* 2010, **21**:283–288.
29. Ministère de la Santé et des Solidarités. *Deuxième Programme national nutrition santé, 2006-2010 - Actions et mesures*. Paris: 51p.
30. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddard GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
31. Eschenbach T. *Engineering economy: applying theory to practice*. 2nd ed. Oxford University Press; 2010.
32. Berndt E, Kallich J, McDermott A, Xu X, Lee H, Glaspy J: **Reductions in anaemia and fatigue are associated with improvements in productivity in cancer patients receiving chemotherapy**. *Pharmacoeconomics* 2005, **23**(5):505-14.
33. Buffart LM, De Backer IC, Schep G, Vreugdenhil A, Brug J, Chinapaw MJ: **Fatigue mediates the relationship between physical fitness and quality of life in cancer survivors**. *J Sci Med Sport* 2013, **16**(2):99-104.
34. Blair SN, Sallis RE, Hutber A, Archer E. Exercise therapy - the public health message.*Scand J Med Sci Sports*. 2012, 22(4):e24-8.
35. Batman DC: Hippocrates: 'Walking is man's best medicine!' *Occup Med* 2012, 62(5):320-2.
36. Short CE, James EL, Girgis A, McElduff P, Plotnikoff RC: **Move more for life: the protocol for a randomised efficacy trial of a tailored-print physical activity intervention for post-treatment breast cancer survivors**. *BMC Cancer*. 2012; 8;12:172.
37. Van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Sonke GS, Aaronson NK: **Design of the Physical exercise during Adjuvant Chemotherapy Effectiveness Study (PACES): a randomized controlled trial to evaluate effectiveness and cost-effectiveness of physical exercise in improving physical fitness and reducing fatigue.** *BMC Cancer* 2010, **7**(10):673.
38. Kampshoff CS, Buffart LM, Schep G, van Mechelen W, Brug J, Chinapaw MJ: **Design of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of exercise**

interventions after chemotherapy on physical fitness and fatigue. *BMC Cancer*. 2010, **30**(10):658.
39. Dimeo FC. **Effects of exercise on cancer-related fatigue**. *Cancer* 2001, 15, 92(6 Suppl):1689-93.
40. De Backer IC, Vreugdenhil G, Nijziel MR, Kester AD, van Breda E, Schep G: **Long-term follow-up after cancer rehabilitation using high-intensity resistance training: persistent improvement of physical performance and quality of life**. *Br J Cancer* 2008, **99**(1):30-6.
41. May AM, Van Weert E, Korstjens I, Hoekstra-Weebers JE, Van Der Schans CP, Zonderland ML, Mesters I, Van Den Borne B, Ros WD: **Improved physical fitness of cancer survivors: a randomised controlled trial comparing physical training with physical and cognitive-behavioural training**. *Acta Oncol*. 2008, **47**(5):825-34.
42. De Backer IC, Schep G, Hoogeveen A, Vreugdenhil G, Kester AD, van Breda E: **Exercise testing and training in a cancer rehabilitation program: the advantage of the steep ramp test**. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007; **88**(5):610-6.
43. Garrett S, Elley CR, Rose SB, O'Dea D, Lawton BA, Dowell AC: **Are physical activity interventions in primary care and the community cost-effective? A systematic review of the evidence**. *Br J Gen Pract*. 2011, **61**(584):e125-33.
44. Van Dongen JM, Proper KI, van Wier MF, van der Beek AJ, Bongers PM, van Mechelen W, van Tulder MW: **A systematic review of the cost-effectiveness of worksite physical activity and/or nutrition programs**. *Scand J Work Environ Health* 2012, **38**(5):393-408.
45. Hogg WE, Zhao X, Angus D, Fortier M, Zhong J, O'Sullivan T, Sigal RJ, Blanchard C: **The cost of integrating a physical activity counselor in the primary health care team**. *J Am Board Fam Med*. 2012,**25**(2):250-2.
46. Das P, Horton R: **Rethinking our approach to physical activity**.*Lancet* 2012, 21, 380(9838):189-90.

LIST OF ABREVIATIONS AND ACRONYMS

ANSM	National Security Agency of Medicines and Health Products
CA	Cost analysis
CEA	Cost-effectiveness analyses
CNIL	French National Committee on Informatics and Privacy
DA	Dietary advice
HMO	Health Maintenance Organizations
ICER	Incremental cost-effectiveness ratios
PA	Physical activity
PNN	French National Health and Nutrition Program
QALY	Cost per quality adjusted life year

COMPETING INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

LP, AMF, MT, ASKL, SBA, JC, SDG, DP, OT, TP, PB, BF designed the study, acquired and interpreted the cost data and prepared the manuscript. LP, AMF, MM undertook the statistical analysis. AMF, ASKL, RM, CD, participated in clinical data acquisition.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors received funding from the National Institute of Cancer (INCa), the "Ligue contre le cancer", the "Fondation de France" and the "Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes". A doctoral training was supported by the French Ministry of Research.

NCI trial: NCT01331772

Table 1. Description of cost assessment

Cost Items [1,2]	**Formulas**
Cost of personnel for consultations[3]	= Cost of APA certified trainer and dietitian $\sum_{personnel=1}^{2} \left[\left(\frac{\text{yearly wage cost (€)}}{\text{annual working time (minutes)}}\right) \times \text{time required for patient } i \text{ (minutes)}\right]$
Cost of nordic walking	= Cost of APA certified trainer $\left[\left(\frac{\frac{\text{yearly wage cost (€)}}{\text{annual working time (minutes)}} \times \text{duration of a nordic walking session (minutes)}}{\text{mean number of patients per session}}\right) \times \text{number of sessions of patient } i\right]$ + Cost of equipments (nordic stick pair and podometer) $\sum_{equipment=1}^{2} [unit\ costs]$ + Cost of APA certified trainer transportation $\left[\left(\frac{distance\ Hospital\ /\ park\ (km) \times \text{fees per km(€)}}{\text{mean number of patients per session}}\right) \times \text{number of sessions of patient } i\right]$
Costs of aerobic fitness	= Cost of APA certified trainer $\left[\left(\frac{\frac{\text{yearly wage cost (€)}}{\text{annual working time (minutes)}} \times \text{duration of a gymnastic session (minutes)}}{\text{mean number of patients per session}}\right) \times \text{number of sessions of patient } i\right]$ + Cost of equipments (mat and bungee cord) $\sum_{equipment=1}^{2} [unit\ costs]$ + Cost of APA certified trainer transportation

	$\left[\left(\frac{distance\ Hospital\ /\ park\ (km) \times \text{fees per km}(€)}{\text{mean number of patients per session}}\right) \times \text{number of sessions of patient } i\right]$ + Cost of gymnasium rental $\left[\left(\frac{\frac{\text{monthly cost of gymnasium rental } (€)}{\text{number of sessions per month}}}{\text{mean number of patients per session}}\right) \times \text{number of sessions of patient } i\right]$

[1]Cost of PA (6 months physical activity program in supervised sessions in addition to usual personalized dietary advices) for the patient *i* corresponded to the sum of cost of personnel for consultations including personalized follow-up when required (APA certified trainer and dietitian), cost of Nordic walking (APA certified trainer, equipments, transportation), and cost of gymnastic (APA certified trainer, equipment, transportation, gymnasium rental).

[2]Cost of DA (usual personalized dietary advice and physical activity national recommendations) for the patient *i* corresponded to the sum of cost of personnel for consultations including personalized follow-up when required (APA certified trainer and dietitian).

[3]Times and durations were assessed by direct measurement using chronometer.

Table 2. Patients characteristics according to PA vs. DA groups

	PA (n=22)	DA (n=12)	Total (n=34)	P-value
Age at diagnosis in years				
mean (SD)	54 (11)	51 (10)	53 (11)	0.42
median (range)	55 (26-69)	51 (27-69)	53 (26-69)	
Education				
Primary /high School	11 (50%)	4 (33.3%)	15 (44.1%)	0.47
College/University/Post-graduate	11 (50%)	8 (66.7%)	19 (55.9%)	
Previous cancer				
Yes	13 (59.1%)	4 (33.3%)	17 (50%)	0.28
No	9 (40.9%)	8 (66.7%)	17 (50%)	
Chemotherapy courses				
mean (SD)	6 (3)	6 (1)	6 (2)	0.44
median (range)	5 (3-13)	6 (4-10)	6 (3-13)	

PA: 6 months physical activity program in supervised sessions in addition to usual personalized dietary advice; DA: usual personalized dietary advice and physical activity national recommendations.

Table 3. Required mean time (SD) from staff for consultations according to PA vs. DA groups (in minutes)

	PA (n=22)	DA (n=12)	Total (n=34)	P-value
APA certified trainer				
Consultation 1	117.4 (23.5)	107.5 (23.9)	113.9 (23.8)	0.32
Consultation 2	77.5 (16.5)	79.2 (24.9)	78.1 (19.5)	0.84
Consultation 3	81.6 (17.4)	70.6 (12.9)	77.7 (16.6)	0.08
Total (1)	276.6 (42.0)	257.3 (47.4)	269.8 (44.3)	0.36
Dietitian				
Consultation 1	57.7 (16.8)	54.6 (11.3)	56.6 (15.0)	0.97
Consultation 2	42.9 (11.7)	43.3 (9.8)	43.0 (10.9)	0.81
Personalized follow-up	18.6 (68.6)	4.0 (10.4)	13.4 (55.5)	0.98
Total (2)	119.2 (76.9)	101.9 (17.9)	113.1 (62.8)	0.91
Total (1+2)	**395.8 (90.8)**	**359.2 (53.9)**	**382.9 (80.8)**	**0.34**

PA: 6 months adapted physical activity program in supervised sessions in addition to usual personalized dietary advice; DA: usual personalized dietary advice and physical activity national recommendation.

Table 4. Number of sessions for PA program (n=22)

	Nordic walking	Gym	Total
Number of sessions done			
mean (SD)	17.4 (9.9)	10.7 (4.6)	28.1 (14.0)
median (range)	18.5 (1-38)	12.5 (3-17)	31 (4-54)
Number of sessions planned by the protocol			
mean (SD)	33.8 (4.9)	19.9 (2.7)	53.7 (7.1)
median (range)	38 (24-38)	21 (14-22)	56.0 (39-60)

Table 5. Mean costs (SD) according to PA vs. DA groups (in €, 2012)

Table 5a. Mean cost (SD) of consultations

	PA (n=22)	DA (n=12)	Total (n=34)	P-value
APA certified trainer				
Consultation 1	39.9 (7.9)	36.5 (8.15)	38.7 (8.1)	0.32
Consultation 2	26.4 (5.6)	26.9 (8.48)	26.6 (6.6)	0.84
Consultation 3	27.7 (5.9)	23.9 (4.4)	26.4 (5.6)	0.07
Total (1)	94.0 (14.3)	87.5 (16.1)	91.7 (15.0)	0.04
Dietitian				
Consultation 1	19.6 (5.7)	18.6 (3.8)	19.2 (5.1)	0.97
Consultation 2	14.6 (3.9)	14.7 (3.3)	14.6 (3.7)	0.81
Personalized follow-up	6.3 (23.3)	1.4 (3.5)	4.6 (18.9)	0.98
Total (2)	40.5 (26.2)	34.6 (6.1)	38.4 (21.4)	0.91
Total consultations (1+2)	**134.5 (30.9)**	**122.1 (18.3)**	**130.1 (27.5)**	**0.34**

Table 5.b. Mean costs (SD) of PA program

	PA (n=22)			DA (n=12)
	Done by patient	**Planned by protocol**	**Difference**	
Nordic walking				
APA certified trainer	141.7 (80.6)	86.2 (12.7)	55.4 (76.5)[(a)]	0
Equipment	49.9 (0)	49.9 (0)	0	0
Transportation	16.9 (9.6)	10.3 (1.5)	6.6 (85.6) [(a)]	0
Total (3)	208.5 (90.2)	146.4(14.2)	62.1 (85.6) [(a)]	
Gym				0
APA certified trainer	63.3 (28.4)	37.9 (5.2)	27.4 (28.8) [(b)]	0
Equipment	26 (0)	26.0 (0)	0	0
Transportation	6.5 (2.8)	3.7 (0.5)	2.7 (2.8) [(b)]	0
Gym room rental	25.6 (11.1)	14.9 (2.0)	10.7 (11.3) [(b)]	0
Total (4)	123.5 (42.4)	82.6 (7.8)	40.8 (42.9) [(b)]	0
Total (3+4)	**332.0 (128.1)**	**229.0 (20.3)**	**102.9 (123.6)[(c)]**	0
Total program (1+2+3+4)	**466.5 (133.6)**	**363.6 (31.3)**	**102.9 (123.6) [(c)]**	**122.1 (18.3)**

(a) p-value=0,0025; (b) p-value=0,003,(c) p-value=0,0012

Figure 1. Cost-sensitivity of PA program

These Tornado diagrams illustrate the impact of ±20% variation on the value of each parameter. The length of each bar represents the extent to which the mean cost is sensitive to this parameter. The graph is laid out so that the most sensitive parameter (the one with the longest bar) is at the top, and the least sensitive is at the bottom. The vertical line represents the mean cost, when all parameters assume their base values [31].

Figure 1A. Cost-sensitivity of APA program based on to the number of sessions done by the patients and the number of patients per sessions

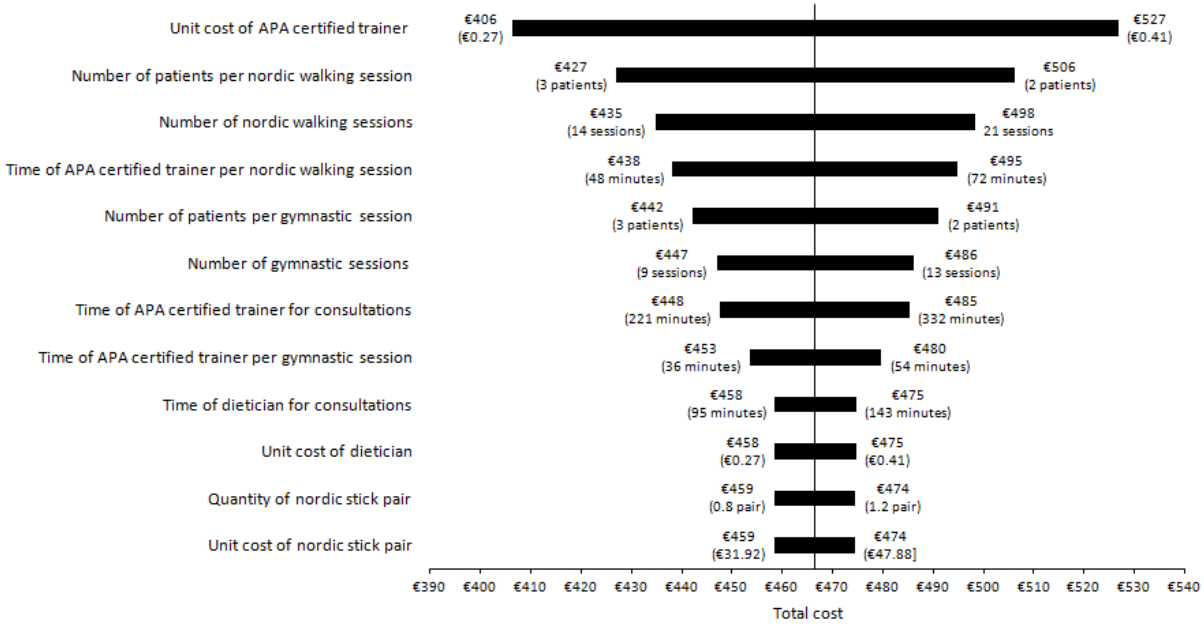
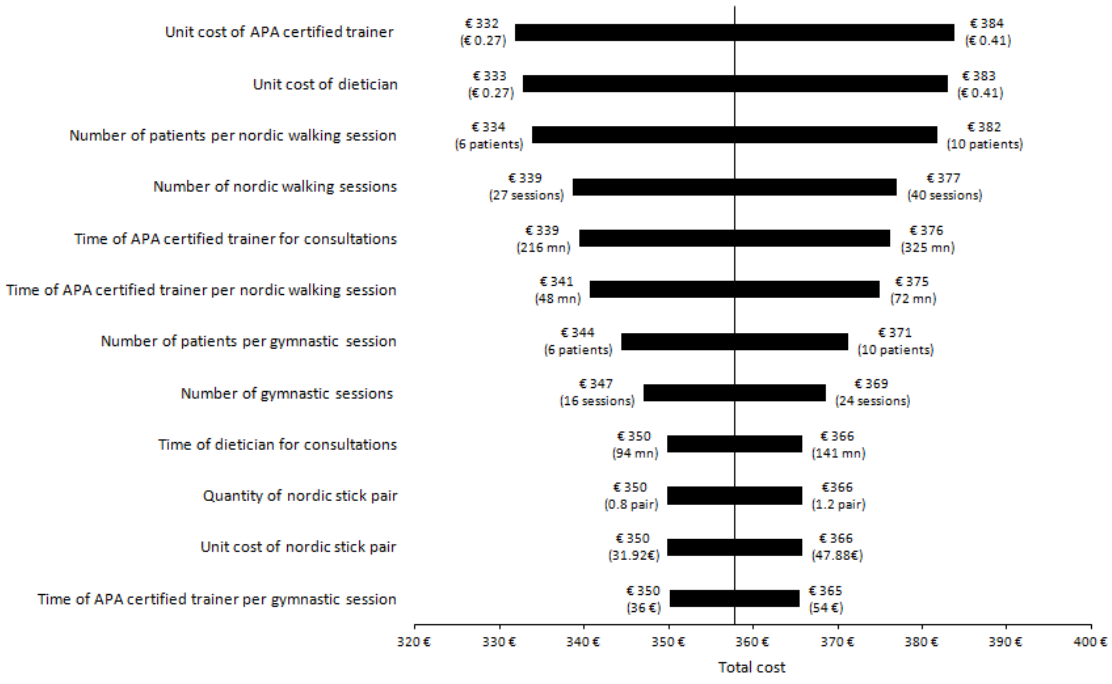


Figure 1B. Cost-sensitivity of APA program based on the number of sessions and the number of patients per session planned by the protocol



V. Article 5 : Les programmes interventionnels d'activité physique pendant et après les traitements adjuvants du cancer du sein : revue de littérature

Cet article de revue de littérature n'est pas encore finalisé à la date de rédaction du manuscrit. J'ai élaboré l'équation de recherche, sélectionné et résumé l'intégralité des articles présentés. L'article est en cours de rédaction et j'en suis le premier auteur.

A.-M. Foucaut[1,2], M. Touillaud[2], B. Fervers[2,3], S.E. Berthouze[1]

[1]Centre de Rechercher et d'Innovation sur le Sport EA647, Université Claude Bernard Lyon 1, Bâtiment Raphaël DUBOIS - Campus Universitaire de la Doua, 69622 Villeurbanne Cedex, France

[2]Unité Cancer, Environnement et Nutrition, Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France

[3]Laboratoire « Santé, Individu, Société » EAM 4128, Univesité de Lyon, Faculté de Médecine, 7-11 rue Guillaume Paradin - Bât B, 69008 Lyon

Les bénéfices significatifs de l'AP montrent qu'il devient de plus en plus urgent d'implanter des programmes d'AP au cœur des soins de supports en oncologie en France. Cette revue des essais interventionnels ayant lieu pendant et/ou après les traitements adjuvants du cancer du sein, et des résultats en rapport avec ceux-ci est alors nécessaire.

Ce récapitulatif de la littérature concerne les essais interventionnels d'AP en sénologie. Cette revue non exhaustive développe 95 programmes, répartis en 114 articles, dont 61 études sont contrôlées et randomisées (RcTs). Cette approche originale consiste à décrire les différentes modalités de programmes interventionnels d'AP dans le monde et de les mettre en relation avec les effets bénéfiques constatés et présentés dans le corps de la

thèse (Partie A.III). Les études sont présentées sous forme de tableaux en ordre alphabétique et selon deux catégories :

- les 32 études interventionnelles impliquant un programme d'AP pendant les traitements adjuvants du cancer du sein dont les 2 dernières en grisé incluent des femmes pendant et après les traitements adjuvants (Tableau 3) ;
- les 63 études interventionnelles impliquant un programme d'AP après les traitements adjuvants des survivantes du cancer du sein (Tableau 4). Le terme *survivantes* est utilisé pour désigner les femmes atteintes de cancer du sein ayant terminé les principaux traitements adjuvants (chimiothérapie et/ou radiothérapie) mais pouvant encore être traitées par hormonothérapie.

Chaque tableau présente l'auteur et l'année de publication de l'étude, la population et les critères d'inclusion spécifiques s'il y a lieu, ainsi que le traitement des patientes (Tableau 3) ou la période après les traitements adjuvants des survivantes (Tableau 4). Ensuite, le design de l'étude présente les programmes non randomisés, contrôlés ou non, et les études contrôlées randomisées (RcTs), ainsi que les particularités interventionnelles des différents « bras » ou groupes. Le type d'exercice proposé est présenté en détail : ainsi, le terme « aérobie » désigne toutes les AP à caractère aérobie ou d'endurance de type marche ou vélo d'intensité modérée et/ou vigoureuse. Toutes les AP notées « renforcement musculaire » correspondent à des exercices musculaires localisés en charge (intensité vigoureuse) ou avec poids de corps (intensité modérée). Le détail a été indiqué si l'AP était spécifique (yoga, tai chi chuan, aquagym etc.). La durée du programme, la fréquence, la durée des sessions, l'intensité de l'exercice et le mode d'encadrement sont aussi présentés. Puis un résumé des résultats significatifs est exposé pour chaque étude, ceux-ci pouvant provenir de plusieurs articles à propos du même programme.

Tableau 3 : Recherches interventionnelles impliquant un programme d'activité physique pendant les traitements adjuvants du cancer du sein (n = 32)				
auteur, année	**population et traitements**	**design de l'étude**	**exercice**	**Résultats**
(Adamsen et al., 2009)	22 patientes actives avant diagnostic (âge moyen 28 ans), pendant chimiothérapie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 séances/sem, supervisées, 120 min, aérobie, renforcement musculaire et relaxation, 6 semaines, 70 à 100 % du 1RM, 85 à 95 % FC max, intensité modérée à vigoureuse	Diminution de la fatigue. Amélioration de la vitalité, de la capacité aérobie, de la force musculaire, de l'activité physique, du fonctionnement physique et du bien-être émotionnel
(Courneya et al., 2007)	242 patientes en chimiothérapie	RcT (3 bras : intervention aérobie vs. intervention résistance vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, aérobie ou renforcement musculaire, 15 à 45 min, 17 semaines, 60 à 80 % VO_{2max} ou 60 à 70 % de 1 RM	Groupe aérobie : amélioration de la capacité aérobie associée à une amélioration de la QdV. Prévention de la prise de masse grasse, amélioration de l'estime de soi. Groupe renforcement musculaire : amélioration de la force musculaire, augmentation de la masse musculaire associée à l'amélioration de la QdV, de l'estime de soi et à la diminution de la dépression. Amélioration de la compliance aux traitements
(Demark-Wahnefried et al., 2002)	9 patientes en pré ménopause pendant chimiothérapie, vs 36 contrôles historiques	non randomisée (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 à 5 séances/sem aérobie, 15 à 60 min, 11 à 15 sur l'échelle de Borg et 2 à 3 séances/sem renforcement musculaire, supervisées, 6 mois, intensité modérée (but : effectuer au moins 3 séances/sem). Programme associé à une prise en charge diététique	Diminution du poids, du pourcentage de masse grasse et de la masse grasse, augmentation de la masse maigre
(DeNysschen et al., 2011)	100 patientes pendant chimiothérapie et radiothérapie	non randomisée (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 à 5 séances/sem, non supervisées, 20 à 30 min, aérobie, 4 à 6 mois suivant le traitement, 12 à 14 sur l'échelle de Borg, intensité modérée	Maintien de la masse maigre. Amélioration du goût et de l'odorat, diminution de la constipation, des nausées et de l'anorexie

auteur, année	population et traitements	design de l'étude	exercice	Résultats
(Drouin et al., 2006)	20 patientes sédentaires pendant radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. placebo stretching)	3 à 5 séances/sem, non supervisées, 20 à 45 min, marche, 7 semaines, 50 à 70 % FC max	Augmentation de VO_{2peak}, maintien du niveau d'érythrocyte (nombre de globules rouges augmente, les hématocrites et hémoglobine augmentent)
(Hayes et al., 2013)	194 patientes 6 semaines après chirurgie	RcT (3 bras : intervention face à face vs. intervention par téléphone vs. contrôle)	4 séances/sem, supervisées et/ou non supervisées, aérobie et renforcement musculaire, 45 min, 8 mois, intensité modérée	Amélioration de la QdV, de la capacité aérobie et diminution de la fatigue versus le groupe contrôle qui a vu une dégradation
(Hutnick et al., 2005)	49 patientes pendant chimiothérapie	non randomisée (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 30 min, aérobie et renforcement musculaire, 6 mois, 60 à 75 % des capacités fonctionnelles, intensité modérée	Amélioration de la VO_{2max} et de la force des membres supérieurs. L'exercice pourrait améliorer la fonction immunitaire et l'activation des lymphocytes
(Hwang et al., 2008)	40 patientes pendant radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 50 min, aérobie, 5 semaines, intensité modérée	Amélioration de la QdV, de la fatigue, de l'amplitude des mouvements de l'épaule. Diminution de la douleur. Le groupe contrôle expérimente une détérioration de ces variables
(Kilbreath et al., 2012)	160 patientes 4 à 6 semaines après la chirurgie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	1 séances/sem supervisée, renforcement musculaire des membres supérieurs et étirements tous les jours, 8 semaines, intensité légère à modérée	Pas de changement dans les symptômes par rapport au bras, malgré un gonflement juste après le programme et à 6 mois. Amélioration de l'amplitude de l'épaule
(Kim et al., 2006)	41 patientes pendant traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 40 min, aérobie, 8 semaines, intensité modérée à intense	Diminution de la FC au repos, de la pression artérielle systolique au repos et à l'exercice, amélioration de la VO_{2peak}, de la dépense énergétique, de l'activité volontaire et diminution du comportement sédentaire

auteur, année	population et traitements	design de l'étude	exercice	Résultats
(Kolden et al., 2002)	40 patientes sédentaires, pendant les traitements adjuvants	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 séances/sem, supervisées, 60 min, aérobie, renforcement musculaire et stretching, 16 semaines, 40 à 70 % VO_{2max} estimé	Amélioration de la condition physique (souplesse, force et test de marche), et de la QdV
(Ligibel et al., 2010)	41 patientes sédentaires pendant chimiothérapie et/ou radiothérapie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	150 min/sem, exercice non supervisé, aérobie, 12 semaines, 55 à 80 % FC max, intensité modérée	Amélioration de la capacité cardio-respiratoire, de la QdV. Tendance à diminuer la fatigue et maintien du poids et de la masse grasse.
(MacVicar et al., 1986)	10 patientes en chimiothérapie	non randomisée (3 bras : intervention vs. intervention de patientes déconditionnées vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 60 min, cycloergomètre, 10 semaines, intensité modérée, intervalle training	Amélioration de la capacité fonctionnelle et de l'humeur
(MacVicar et al., 1989)	45 patientes en chimiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. placebo assouplissements et stretching vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 60 min, cycloergomètre, 10 semaines, intensité modérée, intervalle training	Amélioration de la capacité aérobie
(Maryam et al., 2010)	56 patientes pendant la chimiothérapie	non randomisée (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 à 5 séances/sem, non supervisées, 30 min, aérobie, 9 semaines, intensité légère	Amélioration de la QdV, notamment les dimensions physique, émotionnelle, sociale et spirituelle.
(Mock et al., 1994)	14 patientes en chimiothérapie et radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	4 à 5 séances/sem, non supervisées, 15 à 50 min, marche, 4 à 6 mois suivant le traitement (CT ou RT), intensité modérée	Amélioration de la performance au TM12, des ajustements psychologiques et de l'intensité des symptômes

auteur, année	population et traitements	design de l'étude	exercice	Résultats
(Mock et al., 1997)	46 patientes en radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	4 à 5 séances/sem, non supervisées, 25 à 35 min, marche, 6 semaines, intensité modérée	Diminution de la fatigue, de l'anxiété et de la dépression
(Mock et al., 2001)	52 patientes en chimiothérapie et radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	5 à 6 séances/sem, non supervisées, 10 à 30 min, marche, 4 à 6 mois suivant le traitement (CT ou RT), intensité modérée	Diminution de la fatigue, de la détresse émotionnelle, amélioration des habilités fonctionnelles et de la QdV par rapport aux femmes moins actives
(Mutrie et al., 2007)	177 patientes en chimiothérapie et radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 séances/sem supervisées et 1 séance/sem non supervisée, 45 min, aérobie, 12 semaines, 50 à 75 % FC max	Amélioration de la performance au TM12, du temps passé dans des activités physiques modérées, de la mobilité de l'épaule, de la QdV spécifique au cancer du sein, et de l'humeur. Maintien à 6 mois
(Owens et al., 2009)	13 survivantes hispaniques dans les 6 mois après le début de la chimiothérapie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 séances/sem en centre sportif, 1 heure (dont aérobie 20 min et renforcement musculaire 30), 6 mois, intensité modérée	Si l'exercice est structuré, monitoré et en groupe, cela augmente les chances de le poursuivre
(Pickett et al., 2002)	48 patientes pendant chimiothérapie et radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	5 à 6 séances/sem, non supervisées, 10 à 30 min, marche, durée suivant le traitement (chimiothérapie ou radiothérapie), intensité modérée, 60 à 80 % FC max	Adhésion à 67 % à la dose prescrite. 22 % n'ont jamais fait le programme, 13 % ont arrêté 1 mois avant la fin du programme
(Schwartz et al., 2007)	66 patientes en chimiothérapie	RcT (3 bras : intervention aérobie vs. intervention résistance vs. contrôle)	4 séances/sem, non supervisées, aérobie ou renforcement musculaire, 15 à 30 min, 6 mois, intensité modérée	Amélioration de la densité minérale osseuse (exercice aérobie), amélioration de la performance au TM12 (25 % groupe aérobie, 4 % groupe renforcement) et diminution de la performance de 10 % dans le groupe contrôle

auteur, année	population et traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Schwartz, 1999; Schwartz, 2000a)	27 patientes en chimiothérapie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 à 4 séances/sem, non supervisées, 15 à 30 min, activité au choix aérobie, 8 semaines, intensité légère à modérée	Amélioration de la performance au TM12, prise de poids moins importante et diminution de la qualité moins grande que pour les patientes non adhérentes à l'exercice. L'activité physique changerait l'interprétation de la fatigue
(Schwartz, 2000; Schwartz et al., 2001)	71 patientes en chimiothérapie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 à 4 séances/sem, non supervisées, 15 à 30 min, activité au choix aérobie, 8 semaines, intensité légère à modérée	Maintien du poids chez les patientes en exercice, et prise de poids chez les patientes du groupe contrôle. Amélioration de la performance au TM12.
(Segal et al., 2001)	123 patientes en chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie	RcT (3 bras : intervention supervisée vs. intervention autodirigée vs. contrôle)	5 séances/sem, non supervisées VS. 3 séances/sem, supervisées et 2 séances non supervisées, aérobie, 30 min, 26 semaines, 50 à 60 % FC max	Augmentation de la capacité cardio-respiratoire (seulement chez les patientes en dehors de la chimiothérapie). Diminution du poids dans le groupe supervisé sans chimiothérapie.
(Swenson et al., 2010)	36 patientes pendant chimiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. traitement par biphosphonate pour la densité osseuse)	10 000 pas/j, exercice non supervisé, aérobie, 6 semaines, intensité modérée	Adhésion à 74 % aux 10 000 pas/j (en moyenne 7362 pas/j), adhésion moins bonne pendant la chimiothérapie, et l'inactivité en début de programme prédit l'adhésion
(Wang et al., 2011)	72 patientes pendant chimiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 à 5 séances/sem, non supervisées, 30 min, marche, 6 semaines, 40 à 60 % FC max, intensité légère à modérée	Amélioration de la QdV, de la performance au TM6, du comportement par rapport à l'exercice et de l'auto-efficacité. Diminution de la fatigue, de la perturbation du sommeil

auteur, année	population et traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Winningham et al., 1988)	42 patientes en chimiothérapie	RcT (3 bras : intervention vs. placebo vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, cycloergomètre, 10 semaines, 60 à 85 % FC max, intensité modérée, intervalle training	Diminution des nausées
(Winningham et al., 1989)	24 patientes en chimiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 20 à 30 min, cycloergomètre, 10 à 12 semaines, 60 à 85 % FC max	Diminution de la graisse corporelle (plis cutanés). Effets plus importants chez les patientes obèses.
(Yang et al., 2011)	40 patientes pendant chimiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, non supervisées, 40 min, marche, 12 semaines, 60 à 80 % FC max, intensité modérée	Diminution de la sévérité des symptômes et des troubles de l'humeur
(McClure et al., 2010)	32 patientes et survivantes avec lymphœdème, à 5 à 228 mois du diagnostic	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 séances/sem, supervisées, 1 heure et être actif quotidiennement, aérobie et relaxation, 5 semaines, intensité légère à modérée	Amélioration de la bioimpédance du bras, et de sa souplesse. Amélioration de la QdV, de l'humeur et diminution du poids
(Schneider et al., 2007)	96 survivantes après chimiothérapie et radiothérapie. Et 17 patientes en traitement adjuvant	non randomisée (2 bras : intervention pendant traitements vs. intervention après traitements)	2 à 3 séances/sem, supervisées, 60 min, activité aérobie, renforcement musculaire et stretching, 6 mois, 40 et 75 % FC réserve	Maintien de la fonction cardiovasculaire (pression artérielle systolique) si exercice pendant traitements.Amélioration de la fonction cardiovasculaire, pulmonaire et de la FC de repos si exercice après traitements.Diminution de la fatigue

Tableau 4 : Recherches interventionnelles impliquant un programme d'activité physique après les traitements adjuvants des survivantes du cancer du sein (n = 63)				
auteur, année	**population et période après traitements**	**design de l'étude**	**exercice**	**résultats**
(Ahmed et al., 2006)	45 survivantes au moins 20 mois après le diagnostic	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 séances/sem, supervisées pendant 3 mois puis non supervisées, 60 min, renforcement musculaire, 6 mois, intensité modérée à vigoureuse	Aucune apparition ni aggravation de lymphœdème
(Blanchard et al., 2001)	34 survivantes, 6 à 134 mois du diagnostic	non randomisée (2 bras : patientes anxieuses vs. patientes non anxieuses)	2 à 3 séances/sem, supervisées, dragon boat (durées des séances et du programme non connues)	Diminution de l'anxiété chez les patientes anxieuses
(Campbell et al., 2012b)	14 survivantes sédentaires et en surpoids à 5 ans du diagnostic	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	2 séances/sem de 45 min supervisées, et 150 min/sem non supervisées, aérobie, 24 semaines, intensité modérée à vigoureuse. Complétées de 1 à 2 séances/sem de diététique avec diminution des apports énergétiques	Diminution du poids, du pourcentage de masse grasse et de la masse grasse (kg), du tour de taille et du tour de hanche. adhésion à 67 % des exercices supervisés. Lors du suivi à 36 semaines, le taux de LDL a diminué et le taux de HDL a augmenté
(Cheema et al., 2006)	27 survivantes, 6 mois au moins après les traitements adjuvants. Ayant toutes effectué une saison de dragon boat	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	2 séances/sem supervisées renforcement musculaire et 3 séances/sem non supervisées, activité aérobie, 15 à 30 min, 8 semaines, 65 à 85 % FC max	Diminution de la somme des plis cutanés, du tour de taille et tour de hanche. Maintien du poids. Amélioration de la force et de l'endurance des membres inférieurs et supérieurs. Amélioration de la VO_{2peak}, de la souplesse du tronc et de l'épaule. Amélioration de la QdV
(Courneya et al., 2001)	24 survivantes, 6 à 134 mois après diagnostic	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	2 séances/sem, supervisées, 70 min, dragon boat, 12 semaines, intensité modérée	Adhésion à 65.8 % des séances. L'intention à effectuer un exercice est un déterminant de l'adhésion

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Daley et al., 2007a; Daley et al., 2007c; Daley et al., 2007b)	108 survivantes sédentaires, entre 1 et 3 ans après diagnostic	RcT (3 bras : intervention vs. groupe placebo vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 10 à 30 min, aérobie, 8 semaines, intensité modérée, 60 à 85 % FC max. Placebo : 3 séances/sem, supervisées, 50 min, stretching et relaxation, 8 semaines, intensité légère, FC < 100 pbm	Amélioration du bien-être familial, de la QdV, de la satisfaction de la vie, du temps passé dans des activités physiques modérées et de la capacité aérobie. Pas de changement de la composition corporelle. 77 % dans le groupe d'exercice aérobie, et 88.9 % dans le groupe placebo ont effectué 70 % des séances
(Eyigor et al., 2010)	52 survivantes ménopausées	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 60 min, « pilates », 8 semaines, intensité légère à modérée	Diminution de la dépression et amélioration de la QdV
(Fairey et al., 2003; Fairey et al., 2005)	52 survivantes ménopausées après traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 20 à 40 min, cycloergocycle, 15 semaines, 70 à 75 % VO_{2peak}	Augmentation de l'activité cytotoxique des cellules "Natural killer" et diminution de l'activité d'absorption des [3H]thymidine par les lymphocytes. Diminution des IGF-1 et augmentation des IGFBP-3. Diminution du ratio IGF-1/IGFBP3
(Fernandez-Lao et al., 2013)	98 survivantes après traitements adjuvants	non randomisée (3 bras : intervention sur terre vs. intervention dans l'eau vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 60 min, aérobie ou activité en piscine, 8 semaines, 60 % FC max	Lorsque l'exercice n'est pas pratiqué dans l'eau, la diminution du pourcentage de masse grasse et l'augmentation de la masse maigre sont plus importantes. Moins de symptômes sont ressentis quand l'exercice se fait dans l'eau. Diminution du tour de taille pour les deux modalités d'exercices
(Gautam et al., 2011)	32 patientes après la mastectomie avec lymphœdème	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 à 4 séances/sem, non supervisées, renforcement musculaire membres supérieurs, 8 semaines, intensité légère à modérée	Diminution du volume et de la circonférence des membres supérieurs et amélioration de la QdV

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Gomez et al., 2011; Herrero et al., 2006)	16 survivantes ménopausées, 2 à 5 ans après traitements	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 90 min, aérobie et renforcement musculaire, 8 semaines, intensité modérée	Amélioration de la QdV, de la VO_{2peak} et de la force des membres inférieurs. Grâce à l'activité physique, il n'y a pas de changements majeurs dans le niveau de cytokine basal alors que le groupe contrôle voit une augmentation des niveaux cutanés de chimiokines attirant les lymphocytes T
(Harris et al., 2000)	20 survivantes, 1 à 17 ans après diagnostic	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 séances/sem, non supervisées, 20 à 30 min, aérobie et résistance, 8 mois, intensité modérée	Pas de différence dans les circonférences des bras
(Hojan et al., 2013)	41 survivantes en pré ménopause sous hormonothérapie depuis 6 mois	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	7 séances/sem, non supervisées, 40-45 min, aérobie, pendant 6 mois, et entre 6 et 12 mois, 3 séances/sem, supervisées, renforcement musculaire et poursuite de l'aérobie tous les jours, 12 mois, intensité modérée, 65-75 % FCmax	le déclin de la densité osseuse et la prise de masse grasse observé les 6 premier mois du traitement est diminué avec l'AP aérobie. La masse grasse, le poids et le ratio tour de taille/taille diminue avec AP aérobie. Quand introduction de la résistance, poids diminue encore et la diminution de la densité osseuse est arrêtée
(Hsieh et al., 2008)	96 survivantes après chirurgie avec chimiothérapie et/ou radiothérapie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	2 à 3 séances/sem, supervisées, 60 min, aérobie, 6 mois, 40-75 % FC réserve	Amélioration de la fonction cardio-pulmonaire, de la FC de repos (seulement pour les patientes ayant eu une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvante). Diminution de la fatigue cognitive, affective et amélioration de l'humeur des patientes qui ont eu un traitement adjuvant

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Irwin et al., 2008a; Irwin et al., 2009; Latka et al., 2009)	75 survivantes ménopausées et sédentaires, dans les 10 ans après diagnostic	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem supervisées et 2 séances/sem non supervisées, 15 à 30 min, aérobie, 6 mois, intensité modérée à vigoureuse, 60 à 80 % FC de réserve	Augmentation du temps passé dans les activités physiques modérées. 61 % dans les recommandations internationales. Importance de l'AP supervisée et en groupe. Diminution du taux d'insuline, d'IGF-1 et IGFBP3 (augmentation dans le groupe contrôle). adhésion de 81 %, qui est prédit par un IMC et un tour de taille plus bas, un niveau d'AP plus haut avant le programme, et être dans un stade de changement "préparation" plutôt que "contemplation" (selon modèle transthéorique)
(Janelsins et al., 2011)	19 survivantes entre 1 et 30 mois après les traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 60 min, tai chi chuan, 12 semaines, intensité modérée	L'insuline reste stable alors que les patientes du groupe contrôle ont une augmentation de leur insuline. Diminution de la masse grasse, amélioration de la masse maigre. Amélioration des niveaux de cytokines (Augmentation de IL-6 et diminution de IL-2)
(Kaltsatou et al., 2011)	27 survivantes, 3 mois après les traitements adjuvants	non randomisée (2 bras : intervention vs. contrôle patientes sédentaires)	3 séances/sem, supervisées, 60 min, dance traditionnelle grecque et renforcement musculaire des membres supérieurs, 24 semaines, intensité modérée	Amélioration de la performance au TM6, de la force des membres supérieurs, de la satisfaction de la vie. Diminution de la dépression, et du volume des bras
(Kim et al., 2011)	45 survivantes sédentaires, après traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	5 séances/sem, non supervisées, 30 min, aérobie, 12 semaines, 40 à 59 % FC réserve. Prise en charge diététique	Augmentation de la motivation à être prêt à s'exercer et à faire attention à son alimentation. Amélioration au niveau des émotions, de la fatigue et de la dépression

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Kim et al., 2010)	40 survivantes avec lymphœdème	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	5 séances/sem, supervisées, 15 min, renforcement musculaire des membres supérieurs avec manchon compressif et massage lymphatique, 8 semaines, intensité légère	Diminution du volume de la partie proximale du bras. Amélioration de la santé physique, et de la santé générale.
(Knobf et al., 2008)	26 survivantes ménopausées, 3 ans après les traitements de chimiothérapie et de radiothérapie, sous hormonothérapie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 séances/sem, supervisées, 10 à 45 min, marche avec poids de 0.45 à 2.3 kg, 24 semaines, 50 à 75 % FC max, intensité modérée à vigoureuse	88.2 % d'adhésion. Maintien de la masse osseuse, du poids. Diminution de la masse grasse de 1.7 % et 2.3 % chez les femmes traitées respectivement par Tamoxifen et Aromatase
(Kwiatkowski et al., 2013)	251 survivantes, moins de 9 mois après la chimiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	7 séances/sem, supervisées, 2 heures, aérobie, renforcement musculaire, stretching et aquagym, 2 semaines, intensité légère à modérée. Prise en charge diététique	Amélioration de la QdV à 6 mois, avec maintien à 12 et 24 mois, et de la qualité du sommeil. Diminution de l'anxiété et de la dépression
(Lane et al., 2005)	16 survivantes sans lymphœdème, 6 mois après les traitements adjuvants	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 séances/sem de renforcement musculaire et 3 séances/sem d'aérobie, 30 à 45 min, non supervisées et 2 séances/sem, supervisées, 90 min, dragon boat en entraînement intermittent (à partir de la 8ème semaine), 60 % FC max, 20 semaines	Augmentation du volume des deux bras, le gain de force peut l'expliquer

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Ligibel et al., 2008)	101 survivantes sédentaires, en surpoids, au moins 3 mois après la chimiothérapie et la radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	1 séance/sem, non supervisées, aérobie, 90 min et 2 séances/sem, supervisées, renforcement musculaire, 50 min, 16 semaines, intensité modérée à vigoureuse	Diminution du taux d'insuline à jeun et tendance à l'amélioration de la résistance à l'insuline. Pas de changement dans le taux de glucose à jeun. Diminution du tour de hanche. Pas de changement de poids ni de composition corporelle
(McGuire et al., 2011; Twiss et al., 2009; Waltman et al., 2010)	223 survivantes ménopausées avec ostéoporose ou ostéopénie au moins 6 mois après les traitements adjuvants (n = 120, (McGuire et al., 2011))	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 séances/semaine non supervisées, 30 à 45 min, renforcement musculaire (pas plus de 9kg portés), 8 mois et 2 séances/semaine supervisées, renforcement musculaire, jusqu'au 24e mois, intensité modérée à vigoureuse. Supplémentation en calcium et vitamine D, "Strength/weight training exercises" du livre Stong women stay young (Nelson et al., 1997))	Adhésion de 69.4 %. Amélioration de la flexion et de l'extension de la hanche, du genou et de la flexion du poignet. Amélioration de la force et de l'équilibre. Effet additionnel de l'AP additionnelle de la supplémentation en vitamine D et calcium sur la densité osseuse (non significatif). Effet plus important chez les patientes avec la plus grande adhésion (> 50 % du programme) sur l'amélioration de la densité osseuse. Plus les patientes ont un feedback sur leurs séances et plus l'adhésion est importante. L'AP moyenne est de 38.2 METs
(McKenzie et al., 2003)	14 survivantes à 6 mois des traitements avec lymphœdème et manchon compressif	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 30 min, exercices de renforcement du haut du corps et ergomètre à bras à partir de la semaine 3, 8 semaines, intensité légère à modérée	Pas de différence dans les circonférences et volumes des bras. Amélioration du fonctionnement physique, de la santé générale, de la vitalité, de la santé mentale (composantes de la QdV)
(McTiernan et al., 1998)	9 survivantes sédentaires et en surpoids, 4 mois après les traitements adjuvants	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 séances/sem, supervisées, et 3 séances/sem non supervisées, 30 à 45 min, aérobie, 8 semaines, 70 à 80 % FC max. Prise en charge diététique (diminution des graisses)	Diminution du poids (-1.18 kg), du tour de taille, tour de hanche et pourcentage de masse grasse (-2.3 %). Diminution de la pression artérielle systolique et diastolique et de la FC. Amélioration de la masse maigre de 2.3 %

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Mehnert et al., 2011)	58 survivantes, 4 semaines après la chimiothérapie ou la radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle liste d'attente)	2 séances/sem, supervisées, 90 min, marche ou gymnastique, 10 semaines, 60 % VO_{2max}, intensité modérée	Diminution de l'anxiété, de la dépression et amélioration de l'image de soi et de la VO_{2max}
(Milne et al., 2008)	58 survivantes, 2 ans après les traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle liste d'attente)	3 séances/sem, supervisées, 25 min, aérobie et renforcement musculaire, 12 semaines, intensité modérée	Amélioration de la QdV, de la fatigue, de l'anxiété sociale, de la capacité aérobie et de la force musculaire
(Musanti, 2012)	42 survivantes au moins 3 mois après chimiothérapie et 6 semaines après radiothérapie	non randomisée (4 bras : intervention assouplissements vs. intervention aérobie vs. intervention résistance vs. intervention aérobie et résistance)	Différents modes d'exercices non supervisés : souplesse, ou 3 séances/sem aérobie, 15 à 30 min, 40 à 65 % FC max, ou 3 séances/sem renforcement musculaire, 1 x 10 à 12 répétitions, ou 3 à 5 séances/sem aérobie et renforcement musculaire, 12 semaines	Amélioration de la condition physique, de l'estime de soi physique et globale dans tous les groupes. Amélioration de l'attraction du corps et de la force dans le groupe ayant pratiqué seulement en renforcement musculaire
(Mustian et al., 2004; Mustian et al., 2006; Peppone et al., 2010; Sprod et al., 2012)	21 survivantes entre 1 et 30 mois après les traitements adjuvants (16 survivantes, (Peppone et al., 2010))	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 60 min, tai chi chuan, 12 semaines, intensité modérée	Amélioration des capacités fonctionnelles (capacité aérobie, force musculaire et souplesse). Amélioration de la QdV et de l'estime de soi. Améliore le niveau de formation des os et la résorption osseuse. Amélioration de la QdV générale, du fonctionnement physique, de la limitation physique, du fonctionnement social et de la santé mentale générale. La QdV pourrait être améliorée par la régulation de la réponse inflammatoire et d'autres bio-marqueurs (notamment IGF-1, IGFBP1, IGFBP3, cortisol, glucose et IL8)

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Naumann et al., 2012a)	43 survivantes 12 mois après les traitements adjuvants	RcT (4 bras : intervention vs. conseils vs. intervention et conseils vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 45 à 60 min, aérobie, renforcement musculaire, réhabilitation spécifique et assouplissements, 8 semaines, intensité modérée	Amélioration de la VO_{2max}, de la force musculaire. Diminution de la dépression. Si des conseils sont donnés en supplément : diminution de la fatigue et amélioration clinique
(Naumann et al., 2012b)	36 survivantes, 12 mois après les traitements adjuvants	non randomisée (3 bras : intervention en individuel vs. intervention en groupe vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisée en individuel ou en groupe, 45 à 60 min, activités aérobie, 9 semaines, intensité modérée	Amélioration de la QdV dans les deux groupes d'exercices mais plus importante chez les patientes pratiquant en individuel
(Nieman et al., 1995)	12 survivantes, 4 ans après traitements	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 60 min, marche et résistance, 8 semaines, 75 % FC max	Amélioration de la performance au TM6 et de la force des membres inférieurs. Pas de changement dans l'activité des "Natural killer cell"
(Nikander et al., 2007)	30 survivantes dans les 6 mois après chimiothérapie et radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	1 séance/sem supervisées et 2 à 3 séances/sem non supervisées, 40 à 50 min, entraînement de sauts (step et circuit training), 12 semaines, intensité modérée à vigoureuse (échelle de Borg 11 à 16)	Amélioration de la vitesse de marche ou de course, et de la force des membres supérieurs (préhension)
(Nikander et al., 2012)	86 survivantes 4 mois après les traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	1 séance/sem supervisées et 2 à 3 séances/sem non supervisées, 40 à 50 min, entraînement de sauts (step et circuit training), 12 semaines, intensité modérée à vigoureuse (échelle de Borg 11 à 16)	Effet de l'entraînement sur la distribution de la masse osseuse du col du fémur. Amélioration de l'agilité et de la force des membres supérieurs

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Nuri et al., 2012)	29 survivantes ménopausées pendant hormonothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 séances/sem aérobie et 2 séances/sem renforcement musculaire, supervisées, 25 à 65 min, 15 semaines, 45 à 65 % FC max, intensité modérée	Amélioration du syndrome métabolique : amélioration de la VO_{2peak}, diminution du poids, de l'IMC, du ratio tour de taille/tour de hanche, de la pression artérielle systolique, de l'insuline à jeun, du glucose. Amélioration des HDL et diminution des triglycérides
(Ott et al., 2004)	23 survivantes entre 40 et 65 ans, 6 mois après les traitements adjuvants	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	2 séances/sem, non supervisées, "Strength/weight training exercises" du livre Stong women stay young (Nelson et al., 1997), 6 mois, intensité modérée à vigoureuse. Supplémentation en calcium et vitamine D, et action sur les comportements	Maintien d'un haut niveau d'efficacité personnelle. Un processus comportemental est positivement corrélé à une augmentation des poids levés à l'exercice
(Payne et al., 2008)	20 survivantes ménopausées, pendant hormonothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	4 séances/sem, non supervisées, 20 min, marche, 14 semaines, intensité modérée	Raisons de non consentement à l'étude : les transports, la randomisation, le temps d'évaluation. Pas de différence de fatigue avec le groupe contrôle, mais les troubles du sommeil sont moins importants. Diminution de la sérotonine
(Peters et al., 1994; Peters et al., 1995)	24 survivantes, 6 mois après chirurgie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	5 séances/sem, supervisées pendant 5 semaines puis 2 à 3 séances/sem, non supervisées pendant 6 mois, cycloergomètre, intensité modérée	Augmentation de la concentration en granulocytes et diminution du nombre et du pourcentage en lymphocytes et monocytes. L'exercice physique stimule l'activité des "Natural killer cell"
(Pinto et al., 2003)	24 survivantes dans les 3 ans après diagnostic	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle liste d'attente)	3 séances/sem, supervisées, 20 min, aérobie, 12 semaines, intensité modérée	Amélioration de l'image de soi

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Pinto et al., 2005; Pinto et al., 2008b; Rabin et al., 2006)	86 survivantes sédentaires dans les 5 ans après diagnostic	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 à 5 séances/sem, non supervisées, 10 à 30 min, aérobie, 12 semaines, intensité modérée	Augmentation de la dépense énergétique et du temps passé dans des activités physiques modérées. Après 6 et 9 mois post programme, la vigueur et la fatigue sont améliorées par rapport au groupe contrôle. Diminution du temps passé dans des AP à 6 mois, maintenu à 9 mois. L'amélioration de la fatigue de fin de programme est perdue à 6 mois et revient à 9 mois. La condition physique est maintenue et la vigueur est maintenue à 6 mois et diminue à 9 mois. Pendant le programme, le stade du modèle transthéorique dans lequel est la patiente n'influence pas l'effet de l'AP
(Pinto et al., 2008a)	25 survivantes sédentaires, au moins 12 semaines après la radiothérapie ou 24 semaines après la chimiothérapie	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	2 à 5 séances/sem, non supervisées, 10 à 30 min, aérobie, 12 semaines, intensité modérée	Amélioration de l'AP, de la QdV, de la vigueur et diminution de la fatigue. Maintien à 6 mois
(Pinto et al., 2009)	43 survivantes diagnostiquées dans les 5 ans	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 à 5 séances/sem, non supervisées, 10 à 30 min, aérobie, 12 semaines, intensité modérée	Le sentiment d'auto-efficacité pour l'exercice et le niveau d'activité physique avant le programme prédisent l'adhésion
(Portela et al., 2008)	44 survivantes 2 mois après le traitement et dans les 5 ans du diagnostic	RcT (3 bras : intervention en salle de gym vs. intervention à la maison vs. contrôle)	3 séances/sem, aérobie 30 min à 60-80 % FC max (6 à 20 sur l'échelle de Borg) et 2 séances/sem, renforcement musculaire à 13-15 sur l'échelle de Borg, supervisées ou non supervisées, 26 semaines, Intensité modérée à vigoureuse	Diminution des soucis de santé et augmentation de la distance au TM12

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Rabin et al., 2009)	23 survivantes sédentaires après les traitements adjuvants	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	5 séances/sem aérobie, 30 min, et 4 séances/sem de stretching/relaxation, non supervisées, 12 semaines, intensité légère à modérée	Amélioration de l'AP, de l'humeur, de la qualité du sommeil, et diminution de la fatigue
(Rogers et al., 2009)	41 survivantes sédentaires, sous hormonothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	1 à 3 séances/sem supervisées et 2 à 5 séances/sem non supervisées, 30 min, aérobie, 12 semaines, intensité modérée	Amélioration de la capacité cardiorespiratoire, de la force d'extension de la hanche, du bien-être social et diminution du ratio tour de taille/tour de hanche
(Saarto et al., 2012a; Saarto et al., 2012b)	574 survivantes au moins 4 mois après les traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	1 séance/sem supervisées, et 2 à 3 séances/sem non supervisées, 60 min, step aérobic ou circuit training, 12 mois, 86 à 92 % FC max, 14 à 16 sur l'échelle de perception de l'exercice de Borg (≈ 5-7 METs), intensité vigoureuse	Amélioration de la QdV. Prévention de la perte de densité osseuse du col du fémur chez les femmes pré ménopausées
(Sandel et al., 2005)	35 survivantes à 5 ans des traitements	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle liste d'attente)	2 séances/sem pendant 6 semaines puis 1 séance/sem, supervisées, 50 à 60 min, danse et mouvements, 12 semaines, intensité modérée	Amélioration de la QdV, de la mobilité de l'épaule et de l'image du corps
(Schmitz et al., 2005)	85 survivantes ménopausées sédentaires, 4 à 36 mois après chimiothérapie et radiothérapie	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle liste d'attente)	2 séances/sem, supervisées pendant 13 semaines puis non supervisées pendant 13 semaines, renforcement musculaire, 60 min, 6 mois, intensité modérée à vigoureuse	Augmentation de la masse musculaire, diminution de la masse grasse. Diminution des IGF-2, de l'insuline

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Schmitz et al., 2010; Speck et al., 2010b)	134 survivantes entre 1 et 5 années du diagnostic. 234 survivantes dont 114 avec lymphœdème, au moins 1 an après le diagnostic (Speck et al., 2010a)	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 séances/sem, supervisées pendant 13 semaines, non supervisées pendant 9 mois, 90 min, renforcement musculaire, 12 mois, 3 x 10 répétitions (membres inférieurs et supérieurs), intensité modérée à vigoureuse	Moins d'occurrence de lymphœdème chez les patientes ayant suivi le programme vs. groupe contrôle, même si le nombre de ganglions enlevés était élevé (5 et plus). Amélioration de l'image du corps, de la perception de soi, de santé, de sa force, de sa sexualité, des relations aux autres, du fonctionnement social
(Scott et al., 2013)	90 survivantes en surpoids entre 3 et 18 mois après les traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	3 séances/sem, supervisées, 30 min aérobie et 10 à 15 min renforcement musculaire, 6 mois, 65-85 % FC max, intensité modérée à vigoureuse. Régime hypocalorique avec séminaire 1 séance/sem	Tendance à perdre du poids. Diminution du tour de taille, du ratio tour de taille/tour de hanche, de la consommation de matière grasse et de graisse saturée, de la leptine, du cholestérol total, de la pression artérielle diastolique au repos. Amélioration de la capacité cardiorespiratoire et de la QdV
(Segar et al., 1998)	24 survivantes sédentaires, 42 mois après chirurgie	RcT (3 bras : intervention exercice vs. intervention exercice et modification comportementale vs. contrôle)	4 séances/sem, non supervisées, 30 à 40 min, aérobie, 10 semaines, ≥ 60 % FC max	Diminution de la dépression et de l'anxiété. L'estime de soi reste inchangée. Si la recommandation de pratiquer une AP est donnée par un médecin, les patientes s'exercent significativement plus
(Sherman et al., 2010)	162 survivantes, au moins 8 semaines après chirurgie et sans traitement actif	non randomisée (2 bras : intervention vs. contrôle liste d'attente)	1 séance/sem, supervisées, 1 heure (dont 20 min stretching, 30 min d'exercices lents et progressifs de résistance hydrothérapique), 8 semaines, intensité légère à modérée. 1 heure de séminaire	Amélioration de la QdV, du support social. La familiarité avec l'exercice et l'auto-efficacité influencent la QdV

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Sprod et al., 2010)	114 survivantes	non randomisée (3 bras : intervention 3 mois vs. intervention 6 mois vs. contrôle patientes sédentaires)	2 à 3 séances/sem, supervisées, 60 min, activité aérobie et renforcement musculaire, 3 mois ou 6 mois, intensité légère à modérée, 30 à 55 % FC réserve	Amélioration de la capacité cardiovasculaire, de l'endurance musculaire des abdominaux. Diminution de la fatigue et de la dépression. Amélioration de la fonction pulmonaire, de l'endurance musculaire des jambes, et des membres supérieurs (seulement après 6 mois d'exercice)
(Sprod et al., 2005)	12 survivantes après les traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. contrôle)	2 séances/sem, supervisées, 1 heure (20 min aérobie avec ou sans bâtons de marche, 30 min renforcement musculaire et assouplissements), 8 semaines, 40 à 50 % FC réserve, intensité modérée	Amélioration de l'endurance musculaire des membres supérieurs avec l'utilisation de bâtons
(Strauss-Blasche et al., 2005)	149 survivantes ayant eu une chirurgie dans les 72 derniers mois	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	8 à 16 séances en 3 semaines, supervisées, 25 min, aérobie, 3 semaines, intensité modérée. Séjour en Spa avec drainage lymphatique, massages, conseils phycologiques, relaxation, bains au CO_2 et bain de boue.	Amélioration de la QdV, de l'humeur (diminution de l'anxiété et de la dépression), de la fatigue, des nausées, vomissements et douleurs. Diminution du marqueur de tumeur CA 15-3 au suivi à 6 mois. Le bénéfice est plus important chez les patientes plus âgées, non obèses et avec lymphœdème
(Turner et al., 2004)	10 survivantes en moyenne 17 mois après diagnostic	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	1 séance/sem, supervisées, 40 à 60 min, aérobie et renforcement musculaire, 8 semaines, intensité modérée à vigoureuse	Tendance à améliorer la QdV et à diminuer la fatigue

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Vallance et al., 2007)	377 survivantes dans les 3 ans après diagnostic	RcT (4 bras : conseils habituels nutritionnels vs. support papier avec conseils spécifiques vs. podomètre vs. support papier et podomètre)	5 séances/sem, non supervisées, 30 min ou 10 000 pas/jour, marche, 12 semaines, intensité modérée. Matériel de consignes et/ou podomètre	Augmentation du temps passé dans les activités physiques modérées. Le groupe ayant eu le matériel imprimé et le podomètre a eu une amélioration de la QdV et une diminution de la fatigue
(Van et al., 2011)	30 survivantes au moins 9 mois après les traitements adjuvants	non randomisée (2 bras : intervention Hatha Yoga vs. intervention exercices d'intensité légère)	2 séances/sem, supervisées, 75 min, Hatha Yoga, et 3 séances/sem, non supervisées, 30 min, 8 semaines, intensité modérée	Diminution de la restriction d'AP, amélioration de la force et de la souplesse des membres supérieurs et inférieurs, amélioration de la condition physique
(Wilson et al., 2005)	24 survivantes africaines américaines, au moins 3 mois après les traitements adjuvants	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	8 séances/sem possibles au choix des participantes, supervisées, 75 min, aérobie, 8 semaines, intensité modérée	Augmentation du nombre de pas/j, de l'attitude vis-à-vis de l'AP. Diminution de l'IMC, du poids, du pourcentage de masse grasse, du tour de taille, du tour de hanche, de la circonférence de l'avant-bras et de la pression artérielle
(Winters-Stone et al., 2011; Winters-Stone et al., 2012)	106 survivantes ménopausées au moins 1 an après les traitements adjuvants	RcT (2 bras : intervention vs. placebo stretching)	3 séances/sem, deux supervisées et une non supervisée (après 1 mois de programme), 45 à 60 min, renforcement musculaire modéré et progressif et sauts, 12 mois, 60 à 70 % de 1 RM, intensité modérée à vigoureuse	Maintien de la densité osseuse de la colonne lombaire, plus faible augmentation de l'ostéocalcine et diminution plus importante de la déoxypyrodinoline par rapport au groupe contrôle avec des exercices d'intensité légère et de stretching. Diminution du risque de fractures. Amélioration de la force des jambes et des membres supérieurs. Plus les patientes avaient une adhésion importante (> 50 % des sessions), plus l'augmentation de force générale était importante

auteur, année	population et période après traitements	design de l'étude	exercice	résultats
(Wong et al., 2012)	10 survivantes avec douleur à la poitrine et à la paroi thoracique	non randomisée, non contrôlée, 1 bras	3 séances/sem, deux supervisées et une non supervisée, 1 heure, aérobie, renforcement musculaire et stretching, 12 semaines, 65 à 85 % FC max, 13 à 14 maximum sur l'échelle de Borg	Amélioration de la QdV, celle-ci est plus importante que le groupe control historique à la fin du programme et après 6 mois de suivi. Amélioration des symptômes
(Yuen et al., 2007)	22 survivantes après les traitements adjuvants	RcT (3 bras : intervention aérobie vs. intervention résistance vs. contrôle)	3 séances/sem, non supervisées, 30 à 50 min, aérobie, ou 2 séances/sem, non supervisées, renforcement musculaire, 2 à 3 fois 8 à 12 répétitions de 8 exercices, 12 semaines, intensité modérée	L'exercice aérobie diminue le niveau de fatigue. L'exercice de renforcement musculaire améliore la performance au TM6 (capacités fonctionnelles)

Le Tableau 5 permet de remarquer les caractéristiques des différents programmes d'AP mis en place en sénologie, pendant (n = 32) et après (n = 63) les traitements adjuvants, entre les années 1986 et 2013. Vingt (60,6 %) études seulement parmi celles mises en place pendant les traitements sont randomisées, contre 39 (62,9 %) après les traitements, à savoir que 2 études incluant des femmes pendant et après traitements ont été incluses dans l'analyse des programmes ayant lieu pendant les traitements (en grisé à la fin du Tableau 3) (McClure et al., 2010; Schneider et al., 2007). Les études ont inclues entre 9 et 242 patientes pendant les traitements du cancer du sein et entre 9 et 574 survivantes après les traitements.

Les programmes pendant traitements adjuvants ont une durée moyenne de 14,6 (± 8,2) semaines contre 16,5 (± 14,3) semaines après les traitements. Des programmes très courts (2 ou 3 semaines en cure thermale ou en Spa) (Kwiatkowski et al., 2013; Strauss-Blasche et al., 2005), comme des programmes très longs ont été mis en œuvre. Notamment un programme de 32 semaines d'AP aérobie et de renforcement musculaire pendant les traitements (Hayes et al., 2013) et 96 semaines de renforcement musculaire après les traitements [sur la base de "Strength/weight training exercises" du livre *Stong women stay young* (Nelson et al., 1997)] (McGuire et al., 2011; Twiss et al., 2009; Waltman et al., 2010).

Une majorité de programmes proposent une AP aérobie que ce soit pendant ou après les traitements (respectivement 68,8 % et 47,6 %). Cependant un tiers des programmes mis en place après traitements (34,9 %) intègrent en plus des renforcements musculaires. Des programmes de renforcement musculaire seul ont même été proposés après traitements (n = 10, 15,9 %).

L'intensité est modérée pour la grande majorité des programmes (75,0 % pendant et 58,7 % après traitement) et elle tend à être plus vigoureuse pour les programmes après les traitements (30,2 % vs. 6,3 % pendant traitements).

Le nombre de séances d'AP varient entre 1 et 8 fois par semaines (4 ± 1,5) pendant les traitements, et après les traitements, la fréquence de sessions varie entre 1 et 10 fois par semaine (3,8 ± 1,7). Certains programmes proposent en effet plusieurs séances dans une seule journée.

La durée des séances est un peu plus importante après les traitements : 50,3 (± 21,1) minutes contre 44,5 (± 19,0) minutes pendant les traitements, mais sans jamais excéder 120 min.

Pendant et après les traitements, dans la moitié des cas, l'AP est proposée de manière supervisée (respectivement 46,9 % et 47,6 %), c'est-à-dire de manière encadrée par un professionnel, en groupe ou en face-à-face. De nombreux programmes sont non supervisés pendant les traitements (43,7 %) et après les traitements (33,3 %). Ces programmes non supervisés se déroulent à domicile, ou parfois dans des salles de gymnastique publiques, mais sans l'intervention d'un professionnel ; les patientes reçoivent alors une « prescription » d'entraînement à effectuer selon le protocole. Dans ce cadre il est possible, selon les cas, qu'elles participent à une séance d'apprentissage et/ou qu'elles reçoivent un matériel imprimé et/ou un suivi téléphonique. Des programmes partiellement supervisés sont aussi proposés après les traitements, plus souvent que pendant les traitements (19,1 % vs. 9,4 % respectivement). Ces programmes offrent deux façons de répartir les séances supervisées et non supervisées : soit en commençant par une période supervisée d'une durée de 5 à 13 semaines, suivie d'une période non supervisée de 12 et 26 semaines (Peters et al., 1994; Peters et al., 1995); Schmitz et al., 2005; (Ahmed et al., 2006) ; soit en répartissant, dans la semaine, 1 à 3 séances supervisées et 1 à 5 séances non supervisées.

Tableau 5 : Caractéristiques des programmes d'activité physique mis en place en sénologie, pendant et après les traitements adjuvants

	Pendant les traitements adjuvants	Après les traitements adjuvants
	Nombre d'études (%)	
Nombre total d'études	32	63
Nombre d'études randomisées	20 (62,5)	39 (61.9)
Type d'AP		
Aérobie	22 (68,8)	30 (47,6)
Résistance	1 (3,1)	10 (15,9)
aérobie et résistance	9 (28,1)	22 (34,9)
aérobie ou résistance	0	1 (1,6)
Intensité		
Légère	1 (3,1)	1 (1,6)
légère à modérée	5 (15,6)	5 (7,9)
Modérée	24 (75,0)	37 (58,7)
modérée à vigoureuse	2 (6,3)	19 (30,2)
Vigoureuse	0	1 (1,6)
Modalité d'encadrement		
Supervisé	15 (46,9)	30 (47,6)
partiellement supervisé	3 (9,4)	12 (19,1)
non supervisé	14 (43,7)	21 (33,3)
	Moyenne ± ET (min-max)	
Nombre de participants	64,5 ± 57,4 (9 - 242)	67,2 ± 91,0 (9 - 574)
Durée du programme d'AP en semaines	14,6 ± 8,2 (5-32)	16,5 ± 14,3 (2 - 96)
Nombre de sessions par semaine	4,0 ± 1,5 (1 - 8)	3,8 ± 1,7 (1 - 10)
Durée des sessions en minutes	44,5 ± 19,0 (30 - 120)	50,3 ± 21,1 (15 -120)

On observe que les essais interventionnels s'orientent vers l'étude de diverses variables en fonction notamment du parcours de soin des patientes (Figure 11). En effet, les programmes proposés pendant les traitements adjuvants du cancer du sein étudient et montrent majoritairement des effets bénéfiques significatifs sur la capacité aérobie (dans 50 % des études), la QdV (31 %), les facteurs psychologiques (28 %), et la fatigue (25 %). Les programmes après traitements étudient et obtiennent des résultats significatifs sur la QdV (32 %), les facteurs psychologiques (32 %), et la capacité aérobie (29 %), puis sur la force musculaire (24 %) des survivantes. Les variables étudiés de façon plus importante que sont la capacité aérobie pendant traitement et la force musculaire en post-traitement, pourraient

être dues notamment aux modalités de programmes proposées : l'AP est plutôt de type aérobies et d'intensité modérée pendant les traitements, alors qu'après traitements un plus grand nombre de programmes proposent un renforcement musculaire et une intensité plus vigoureuse.

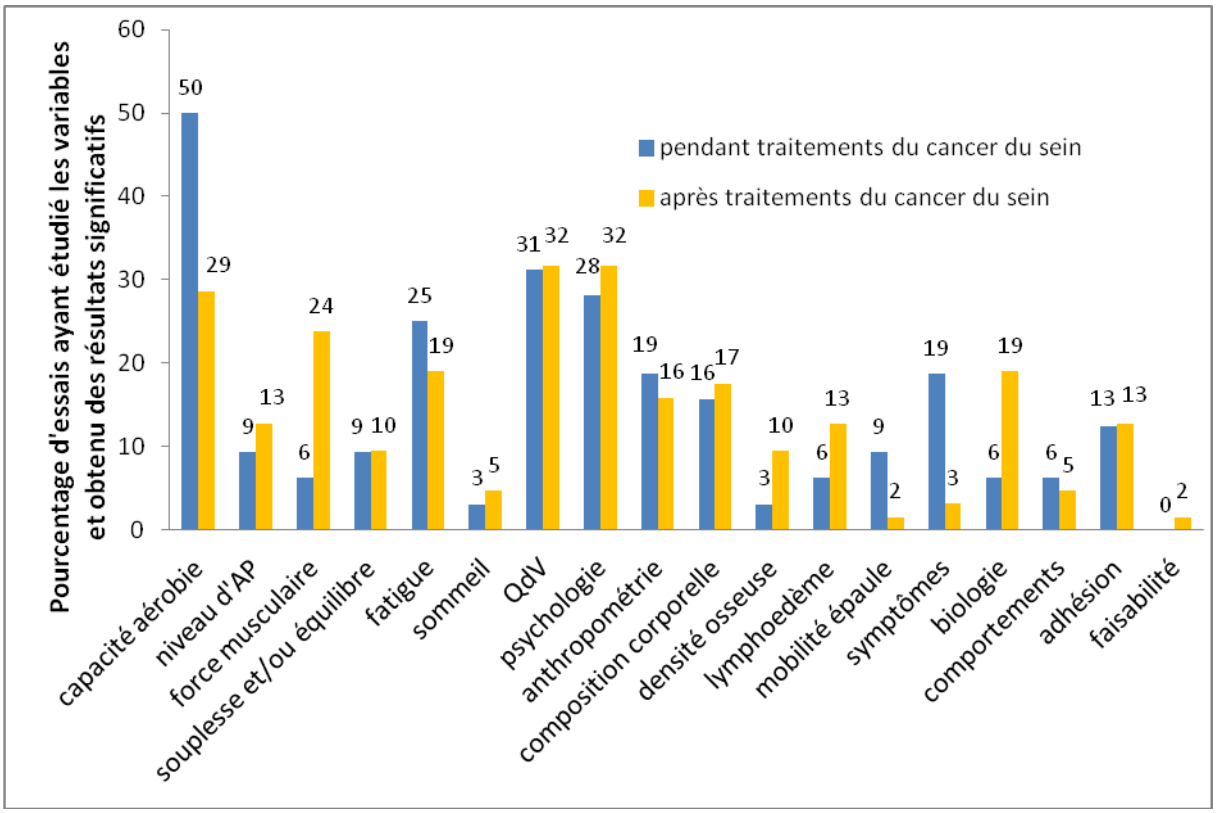


Figure 11 : Nombre d'essais ayant étudié les variables en obtenant des résultats significatifs après mise en œuvre d'un programme d'activité physique pendant les traitements adjuvants (n = 32) et après les traitements du cancer du sein (n = 63)

Les effets de l'AP en prévention secondaire et tertiaire sont indiqués dans le Tableau 6. Celui-ci reprend les principaux résultats significatifs tant au point de vue des variables cardio-respiratoires, du niveau d'AP, de la condition physique, de la fatigue et du sommeil, des variables psychologiques, de l'anthropométrie, de la composition corporelle, des divers symptômes dus aux traitements, que des facteurs biologiques. Ces résultats sont mis en relation avec le type d'AP (aérobie et/ou renforcement musculaire), l'intensité et la modalité d'encadrement des programmes ayant abouti à ces effets.

Tableau 6 : Bénéfices de programmes d'activité physique sur différents facteurs, pendant et après les traitements adjuvants du cancer du sein et la modalité d'activité physique correspondante. Selon les principaux résultats significatifs des études cliniques interventionnelles
AP : activité physique, RM : renforcement musculaire, QdV : qualité de vie, HDL : high density lipoprotein, LDL : low density lipoprotein

		pendant traitement	après traitement	type d'AP	intensité	encadrement
capacité cardio-respiratoire	**capacité cardio-respiratoire**	↗	↗	aérobie avec ou sans RM	au moins modérée	supervisé
	fréquence cardiaque de repos	↘	↘	aérobie avec ou sans RM	au moins modérée	supervisé
	pression artérielle systolique	↘	↘	aérobie avec ou sans RM	au moins modérée	supervisé
niveau d'AP	**temps passé dans des AP modérées**	↗	↗	aérobie avec ou sans RM	au moins modérée	supervisé et/ou non supervisé
condition physique	**force musculaire (membres supérieurs et inférieurs)**	↗	↗	RM avec ou sans aérobie	au moins modérée	au moins partiellement supervisé
	endurance musculaire	/	↗	RM avec ou sans aérobie	au moins modérée	au moins partiellement supervisé
	souplesse	↗	↗	aérobie et RM	au moins modérée	supervisé
	équilibre	/	↗	RM	au moins modérée	non supervisé
fatigue et sommeil	**fatigue**	↘	↘	aérobie	au moins modérée	supervisé et/ou non supervisé
	troubles du sommeil	↘	↘	aérobie	au moins modérée	non supervisé
variables psychologiques	**QdV**	↗	↗	aérobie avec ou sans RM	légère à modérée	supervisé et/ou non supervisé
	dépression et anxiété	↘	↘	aérobie	au moins modérée	supervisé et/ou non supervisé
	estime de soi	/	↗	aérobie	au moins modérée	supervisé et/ou non supervisé
	image de soi	/	↗	RM	au moins modérée	supervisé et/ou non supervisé
	socialisation	/	↗	toute AP	au moins modérée	supervisé
	satisfaction de la vie et motivation	/	↗	toute AP	au moins modérée	supervisé
anthropométrie	**poids**	→	→ et ↘ si restriction alimentaire	aérobie	au moins modérée	supervisé
	tour de taille	→	↘	aérobie avec ou sans RM	au moins modérée	supervisé

		pendant traitement	après traitement	type d'AP	intensité	encadrement
composition corporelle	**masse grasse**	↘	→ et ↘ si restriction alimentaire	aérobie	au moins modérée	supervisé
	masse maigre	↗	→	RM	au moins modérée	supervisé
	densité osseuse	→	→ et ↗ si vitamine D et calcium	RM et aérobie en charge	au moins modérée	au moins partiellement supervisé
symptômes dus à la chirurgie et aux traitements	**Lymphœdème**	/	↘ si lymphœdème préexistant	aérobie et RM	au moins modérée	supervisé et/ou non supervisé
	amplitude de l'épaule	↗	↗	aérobie et RM	légère à modérée	supervisé
	sévérité des symptômes	↘	/	aérobie	au moins modérée	supervisé
facteurs biologiques	**érythrocytes**	→	/	aérobie	au moins modérée	non supervisé
	fonction immunitaire	↗	/	aérobie et RM	au moins modérée	supervisé
	insuline	/	↘	aérobie et/ou RM	au moins modérée	partiellement supervisé
	IGF-1	/	↘	aérobie	au moins modérée	supervisé
	IGF-2	/	↘	RM	au moins modérée	partiellement supervisé
	glucose	/	↘	aérobie et RM	au moins modérée	supervisé
	HDL	/	↗	aérobie avec ou sans RM	au moins modérée	partiellement supervisé
	LDL	/	↘	aérobie avec ou sans RM	au moins modérée	partiellement supervisé
	triglycéride	/	↘	aérobie avec ou sans RM	au moins modérée	partiellement supervisé
	leptine	/	↘	aérobie et RM	au moins modérée	supervisé

Cette revue de littérature montre l'orientation des études en fonction du parcours de soin de la patiente. En effet, certaines variables sont plus ou moins intéressantes à étudier suivant le moment de la prise en charge. Elle donne une vue d'ensemble des types d'AP proposés et des principaux résultats significatifs qui eux aussi varient en fonction du moment du parcours de soins. On peut donner l'exemple des études évaluant l'effet de l'AP sur la perte la densité osseuse, qui se déroulent chez des femmes ménopausées (Winters-Stone et al., 2011), sous hormonothérapie (Hojan et al., 2013), ou ayant de l'ostéoporose (Waltman et al., 2010) et ayant terminé les traitements adjuvants (Saarto et al., 2012b). Néanmoins, certaines variables telles que la QdV, les critères psychologiques, la condition physique, le niveau d'AP et le comportement face à l'AP sont sensiblement analysés de la même manière pendant et après les traitements. Cette revue de littérature montre une grande diversité de programmes d'AP strictement mis en place en sénologie dans des études randomisées (62,5 %) ou non randomisées (61,9 %), en détaillant les modalités des exercices pratiqués par les patientes. En comparaison, les revues de littérature récentes à propos de l'AP en sénologie ont inclus seulement des études randomisées (Speck et al., 2010a), et ayant étudié seulement certaines variables, comme l'effet de l'AP sur la QdV (Bicego et al., 2009), ou sur les bio-marqueurs (Lof et al., 2012).

PARTIE D : Discussion, conclusions et perspectives de recherche

I. Discussion

La littérature apporte de plus en plus de preuves d'une efficacité et du bénéfice de l'AP en sénologie (Cramp et al., 2012; Markes et al., 2006; Mishra et al., 2012). Comparativement et en complément des autres prises en charge du cancer du sein, l'APA apparaît comme une façon peu coûteuse d'atteindre des objectifs d'amélioration de la QdV globale et de la santé des patientes en cours des traitements et à la suite de ceux-ci, et ce, sans effets secondaires indésirables (Courneya et al., 2007). L'APA permet entre autre une amélioration de la capacité fonctionnelle, un maintien du poids et des risques métaboliques, qui sont des facteurs reconnus de mauvais pronostic du cancer du sein. Elle apparaîtrait aussi comme un moyen d'améliorer la possibilité de réinsertion optimale à la vie ordinaire ou la vie « d'avant la maladie ». Ainsi, le rapport bénéfices-risques est très élevé, justifiant une fois de plus la mise en œuvre de programmes d'APA au cours du parcours de soin des patientes atteintes d'un cancer du sein.

- **Barrières et stratégies à la mise en œuvre de programmes d'AP en sénologie**

Les effets bénéfiques étant de plus en plus exposés dans la littérature, et afin de faire bénéficier les patientes d'une action d'APA dans les centres de lutte contre le cancer en France, il est nécessaire de prendre en compte les barrières et les stratégies à sa mise en place. En 2009, Irwin a proposé un modèle sur les stratégies et barrières à la mise en œuvre des programmes interventionnels en AP pour les survivants du cancer dans le contexte nord-américain (Irwin, 2009). Ce modèle a été adapté au contexte français, aux patientes atteintes de cancer du sein pendant et après traitements, et complété de données à propos des barrières personnelles, et environnementales modifiables (Phillips et al., 2009; Rimmer et al., 2004) (Figure 12).

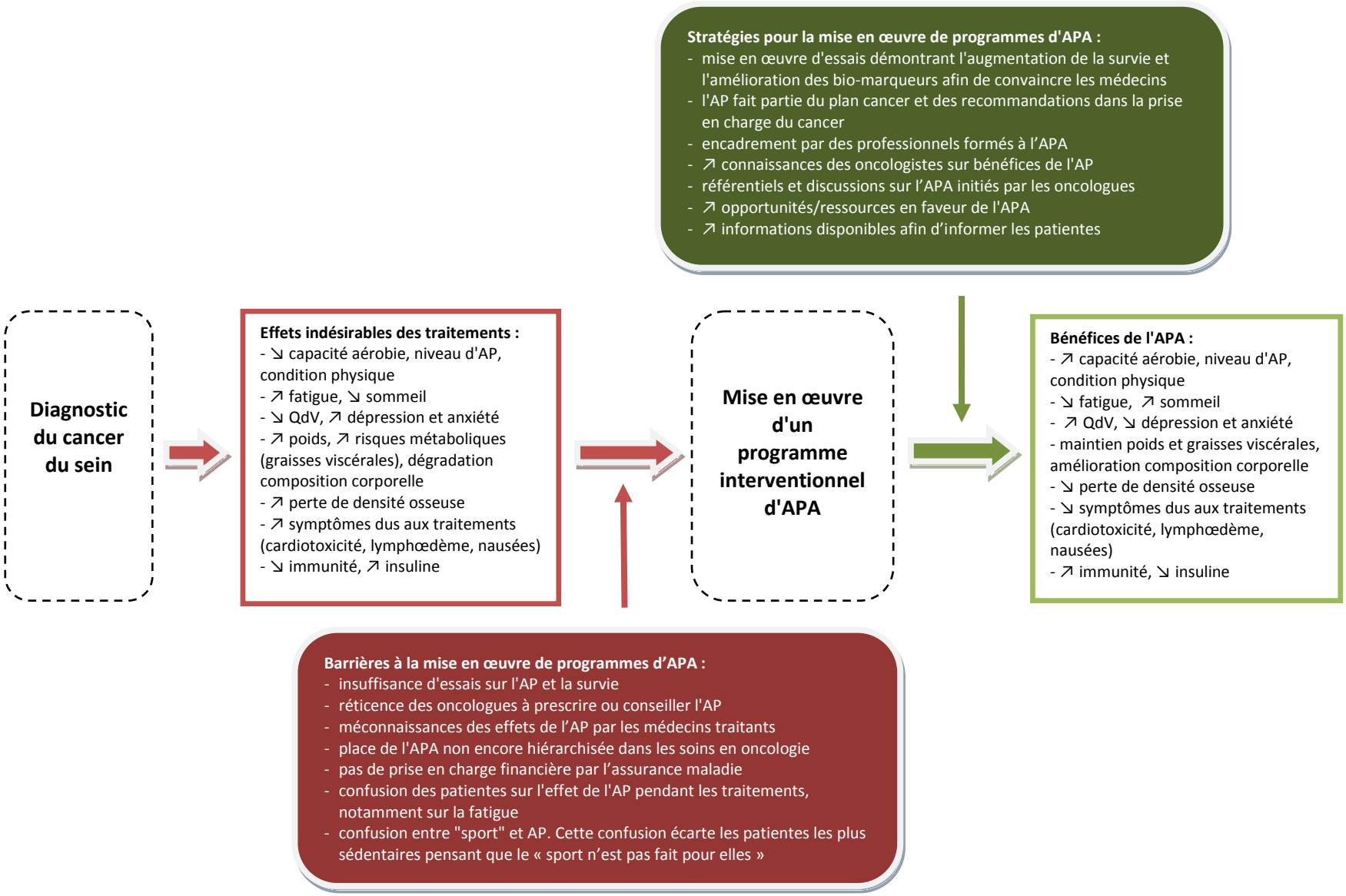


Figure 12 : Stratégies et barrières à la mise en œuvre d'interventions d'activité physique adaptée après diagnostic de cancer du sein en France. Adapté de (Irwin, 2009; Phillips et al., 2009; Rimmer et al., 2004)

Après diagnostic de cancer du sein, 60 % des femmes expérimentent un ou plusieurs effets secondaires : fatigue, complication post-chirurgie, réaction de la peau avec la radiothérapie, prise de poids (Schmitz et al., 2012). La masse grasse est plus importante de 1,2 % chez les patientes peu de temps après le diagnostic de cancer du sein en comparaison avec les femmes de la population ordinaire (95 % CI -1,6 % - 4,0 %) (Hansen et al., 1997). De plus, la prévalence de morbidités à long terme du bras et de l'épaule est de 38 à 58 %, et 20 à 30 % des patientes développent un lymphœdème (Schmitz, 2011). Mais l'inactivité physique et la sédentarité s'installent, notamment car socialement, être inactif après le diagnostic d'un cancer est perçu comme normal, et aussi parce que la réponse spontanée à la fatigue, tant des patients que des médecins, est le repos (Lee et al., 2012). Ce manque d'AP et la sédentarité engendrent une dégradation accélérée des facteurs de condition physique et de santé comme développé à l'aide du concept du cercle vicieux de la sédentarité [Figure 4 (Berthouze-Aranda et al., 2011)]. L'inactivité physique et la sédentarité vont engendrer des difficultés dans les activités de la vie quotidienne, et par là même, une augmentation de la fatigue qui est ressentie par la majorité des patientes (Mock et al., 2001; Longman et al., 1996). Le manque d'AP augmente aussi les risques de prise de poids et de modification de la composition corporelle (Demark-Wahnefried et al., 1997), d'augmentation de la masse grasse viscérale et ainsi des risques métaboliques (Despres et al., 1993). Ces effets constituent des co-morbidités qui s'ajoutent aux effets indésirables des traitements touchant les patientes après diagnostic de cancer du sein. Tous ces facteurs de risques sont étroitement liés et multiples.

Malgré les bénéfices reconnus de l'AP dans la diminution des co-morbidités, il persiste de nombreuses barrières à sa mise en place, notamment, les barrières personnelles que sont la douleur, la fatigue, le manque d'énergie, l'appréhension à pratiquer en public, la perception que l'exercice est trop difficile (Phillips et al., 2009). Les barrières environnementales, quant à elles, peuvent être le manque de transport, le manque d'équipement, un personnel d'encadrement non qualifié, le coût des programmes et équipements, la discrimination dans les centres de fitness et les lieux de loisir (Rimmer et al., 2004). D'autres barrières à la mise en place de l'AP en sénologie ont été observées directement dans l'environnement où s'est déroulée la thèse. En effet, nous avons pu constater une méconnaissance importante des bénéfices de l'AP tant des oncologues que

des patientes. Notamment, d'après le passage d'un questionnaire sur la perception de l'AP, de nombreuses patientes du centre confondaient « AP » et « sport » et se tenaient en retrait de la pratique d'AP, gardant en mémoire l'idée de compétition et de performance sportive (Jacoud, 2013). Elles indiquaient notamment que l'AP augmentait la fatigue alors qu'elles se plaignent en premier lieu de cet effet indésirable ; ainsi la fatigue était la raison majeure invoquée contre l'entrée dans un programme d'AP ou d'APA (Hofman et al., 2007; Jacoud, 2013). Les patientes font preuve de prime abord d'un apriori défavorable face à l'AP, par manque de connaissance, et redoutent ainsi de s'inscrire dans un programme (Jacoud, 2013). La mise en œuvre récente de programme d'APA en sénologie en France (elle n'existait pas en 2010 lorsque nous l'avons initié au CLB) renforce le manque d'informations à son propos. De plus, le fait qu'elle ne soit pas encore une prise en charge systématique en oncologie, implique une absence de législation, de hiérarchisation, de réglementations, et de financements ciblés ; alors que la même prise en charge en cardiologie ou encore en traumatologie est remboursée par l'assurance maladie sur la base de la tarification T2A du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Cette activité remboursée prend place en établissement ou service de soins de suite et de réadaptation (SSR), ce qui n'existe pas au sein des centres de lutte contre le cancer et n'est autorisé exclusivement que pour les hémopathies malignes chez l'adulte[1].

On peut relever les nombreuses raisons qui pourraient être invoquées pour la mise en place de l'APA en oncologie. En effet, ce type de prise en charge s'inscrit complètement dans les objectifs du plan cancer 2009-2013, notamment la mesure 11 : « promouvoir des actions de prévention sur les liens entre l'alimentation, l'activité physique et les cancers » et plus particulièrement, la sous-partie 11.4 : « améliorer la connaissance sur le risque nutritionnel et la prise en charge nutritionnelle des personnes atteintes de cancer » (Ministère des affaires sociales et de la santé, 2010). Par l'inscription dans les missions du Plan Cancer, les opportunités de financements et les ressources en faveur des projets d'APA seront plus importantes. Qui plus est, des oncologues et professionnels de santé ont engagé des réflexions et discussions afin de mettre en place des référentiels et des

[1] Décret DHOS no 2008-377 du 3 Octobre 2008, relatif aux conditions d'implantation de l'activité de SSR ; Ministère du Travail, des Relations Sociales, de la Famille et de la Solidarité ; Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative.

recommandations : on peut citer les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) de Nice St Paul de Vence, les groupes de travail de l'Association Française pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS), les projets Activité Physique Et Soins Esthétiques en Oncologie (APESEO) de la ligue Nationale Contre le Cancer, le groupe de travail « Activité Physique pendant et après cancer » mis en place depuis peu au sein de l'INCa, et internationalement le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (National Comprehensive Cancer Network, 2013).

Au Centre Léon Bérard, les stratégies mises en place afin que les patientes puissent bénéficier d'une APA dès le début du traitement du cancer du sein ont été nombreuses. Par le biais de conférences grand public ou encore lors des réunions rassemblant les oncologues, nous avons pu aborder les données récentes de la littérature auprès des médecins, des patients et de leurs proches. L'encadrement des programmes, effectué par des enseignants en APA possédant les connaissances pratiques et scientifiques nécessaires, a permis de répondre aux besoins spécifiques et individuels de santé des patientes. Cet encadrement a facilité l'intégration de l'APA au processus de soins des patientes, et l'approbation des oncologues. L'importance de cette approbation dans le processus de mise en œuvre de l'AP a d'ailleurs été mis en avant dans différentes études (Blaney et al., 2013; Jones et al., 2004). De plus, au sein de la prise en charge elle-même, les activités de marche nordique et de gymnastique douce ont été introduites, ce qui correspond à des AP qui améliorent la motivation des patientes, car variées, aisées, plaisantes et intégrant l'utilisation de musique (Blaney et al., 2013; Jones et al., 2004).

- **Un contexte social et culturel particulier**

Le contexte social est différent de celui des études se déroulant dans d'autres pays et notamment sur le continent nord-américain ; on peut notamment l'observer par les comportements sédentaires dit « socialisants » : effectués assis mais permettant du lien social comme par exemple aller au restaurant, rendre visite aux amis et à la famille, ou assister à des spectacles. Ces comportements augmentent entre le diagnostic et la chimiothérapie dans notre population d'étude (Foucaut et al., 2013a), alors que l'inverse est observé dans une étude de cohorte de 1 696 femmes américaines atteintes de cancer du

sein (Kwan et al., 2012). Cela justifie la nécessité d'implanter des études de faisabilité en France, afin d'améliorer les connaissances dans ce contexte, étant donné les différences quant à l'alimentation et le style de vie, les normes et les pratiques. Il est important de replacer dans leur contexte écologique les études présentées dans cette thèse.

Comme le montre Baumann *et al.*, les différences interpersonnelles, notamment les normes et pratiques culturelles, les environnement sociaux (construits et naturels), les politiques (de transport, de santé), mais aussi les historiques personnels d'AP sont à prendre en compte lorsqu'on souhaite comprendre les déterminants de l'AP [Figure 13 (Bauman et al., 2012)]. On peut ajouter à ces facteurs, difficilement modifiables, la composante temps, l'entourage, les comportements individuels (alcool, tabagisme), et les déterminants socio-économiques (éducation, emploi) (Bosdriesz et al., 2012; Bakhtari et al., 2013).

Certaines valeurs culturelles peuvent affecter les modèles d'AP selon les communautés ou régions, de même que la valeur sociale donnée à l'AP, qui peut varier de manière importante selon les cultures. Ces valeurs peuvent changer dans le temps, en effet, les interventions afin de changer la norme sociale peuvent être une façon effective d'avoir un impact sur l'AP, notamment par l'intermédiaire de la communication et des médias (Bauman et al., 2009). Ainsi, il serait possible, avec le temps, de faire évoluer les croyances en oncologie.

Par exemple, de nombreux oncologues (37 %) recommandaient jusqu'à peu à leurs patients de se reposer lors des traitements et de faire le moins d'activités possibles, afin de réduire la fatigue (Lee et al., 2012; Curt et al., 2000). Or, il a été démontré, en dehors de contraintes d'une pathologie sous-jacente (anémie, hypothyroïdie par exemple), que l'AP était le seul moyen efficace d'améliorer l'état de fatigue (Cramp et al., 2012). Ce symptôme est l'un des plus ressentis par les patientes atteintes de cancer du sein (le deuxième pendant la chimiothérapie et le premier après la chimiothérapie) (Curt et al., 2000). Il est reconnu que le médecin ou l'oncologue a une implication très importante dans la communication des messages de santé. Ainsi, Segar *et al.* ont montré que si un médecin recommandait de pratiquer une AP, les patientes s'exerçaient plus que celles qui n'avaient pas eu ces recommandations (Segar et al., 1998). Il est donc très important et urgent que les oncologues et professionnels de santé accordent la place qui revient à l'AP au regard des connaissances actuelles afin que les patients évoluent dans leur approche et leurs croyances

à propos de l'AP, et soient plus incités et enclines à s'inscrire ainsi dans un style de vie plus actif dès le diagnostic de la maladie.

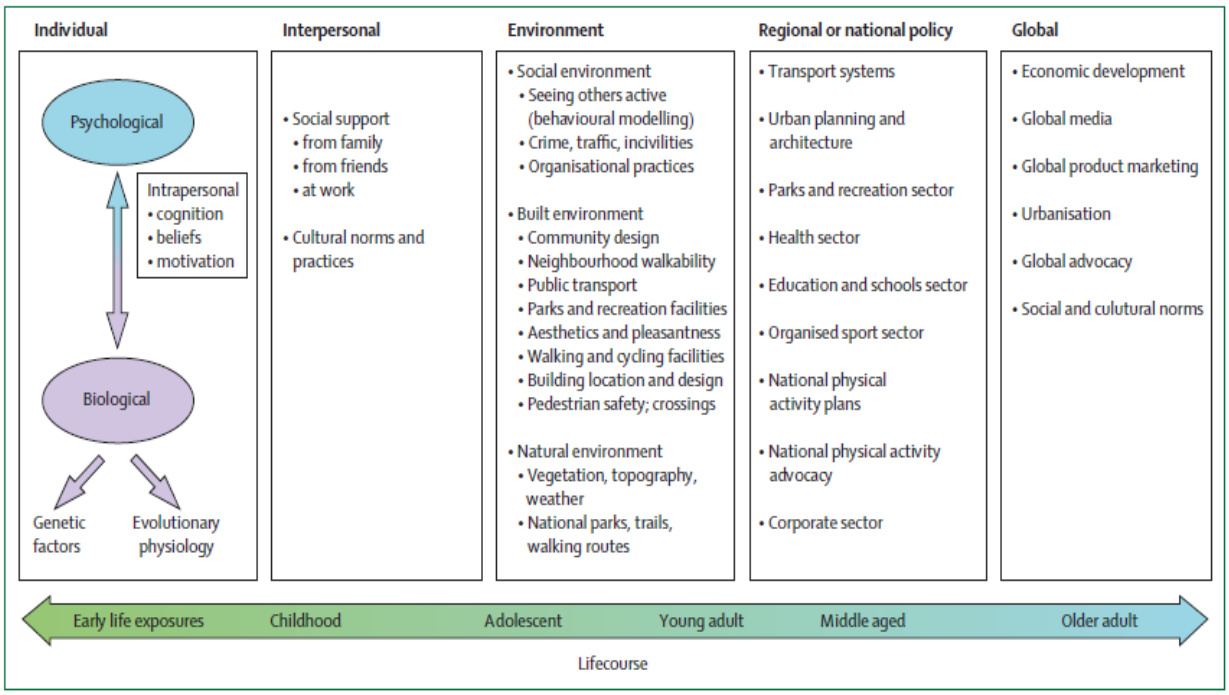


Figure 13 : Modèle écologique adapté des déterminants de l'activité physique (Bauman et al., 2012)

- **Recommandations pour les programmes d'APA en sénologie**

Selon une revue de littérature récente, un programme d'APA en sénologie doit prendre en compte les co-morbidités, les effets des traitements, les préférences des patientes, et leur niveau d'AP initial (Volaklis et al., 2013). Comme l'indiquent Hayes *et al.*, les patientes rapportent qu'un programme supervisé par un professionnel spécialiste est « vital », réduisant leur peur de surdose d'AP, de blessure, et d'apparition ou d'aggravation du lymphœdème (Hayes et al., 2009).

L'intensité de l'exercice n'implique pas la même dépense énergétique selon le niveau d'AP initial ou l'âge des patientes, comme le montre le Tableau 7 (U.S.Department of Health and Human Services, 1996). Ainsi, l'intensité préconisée pour un programme d'APA en

sénologie devrait se situer entre 50 et 75 % du VO_{2peak}[1] (Volaklis et al., 2013). Pour s'assurer d'être dans l'intensité ciblée modérée, il est possible d'utiliser le « talk test » qui consiste à vérifier que la personne est capable de parler pendant l'exercice, tout en étant à la limite de l'essoufflement (Loose et al., 2012). Le bénéfice sera plus important si le programme est composé d'AP aérobie complétée de renforcements musculaires, et s'il est composé de sessions d'au moins 30 minutes d'effort continu (Volaklis et al., 2013).

En plus de l'AP intentionnelle, procurée par les programmes, il est recommandé aux personnes atteintes de cancer d'effectuer dans le quotidien 30 à 60 min d'AP modérée à vigoureuse, au moins 5 jours par semaine, et d'éviter les comportements sédentaires (American Cancer Society, 2012; Campbell et al., 2012a; Doyle et al., 2006); (National Comprehensive Cancer Network, 2013).

Tableau 7 : Classification des intensités d'exercice en fonction de l'âge (en Metabolic Equivalent Task – METs) (U.S.Department of Health and Human Services, 1996)

	Exercice aérobie – intensité absolue (en METs) pour des sujets sains			
Intensité	**20-39 ans**	**40-64 ans**	**65-79 Ans**	**> 80 ans**
très légère	< 3	< 2,5	< 2	< 1,25
Légère	3 – 4,7	2,5 – 4,4	2 – 4,4	1,26 – 2,2
modérée	4,8 – 7,1	4,5 – 5,9	3,6 – 4,7	2,3 – 2,95
vigoureuse	7,2 – 10,1	6 – 8,4	4,8 – 6,7	3 – 4,25
très vigoureuse	> 10,2	> 8,5	> 6,8	> 4,25
maximale	12	10	8	5

D'après la revue de la littérature présentée dans la partie A.III. et l'article 5, il semble ressortir certaines prérogatives ou recommandations minimales pour la pratique de l'APA en sénologie, pendant et après traitements :

[1] Equivalant à 60 à 80 % de la Fcmax, ou sur l'échelle de perception de l'exercice de Borg (allant de 6 à 20), entre l'exercice perçu comme « assez léger » a « un peu difficile » (entre 11 et 14).

Recommandations minimales pour la mise en œuvre de programmes d'Activité Physique Adaptée au cours des traitements en sénologie

Préconisations	Création du programme en multidisciplinarité avec l'implication de la patiente à son projet d'APA
médecin et personnel soignant	→ informer et conseiller les patientes pour une pratique régulière d'AP et une alimentation équilibrée selon les recommandations nationales → promouvoir les programmes d'APA auprès de toutes les patientes dès le début de la prise en charge → fournir un certificat médical de non contre indication à l'APA
professionnel en APA	→ de niveau licence APA, avoir une formation minimum à la cancérologie → effectuer un bilan d'évaluation initial lors d'une consultation APA → concevoir un programme personnalisé : être attentif aux choix de la patiente quant à ses préférences de pratique

MISE EN ŒUVRE DU PROGRAMME : préconisations pour le professionnel en APA

→ Programme au moins partiellement supervisé :

Type d'AP	Intensité	Durée	Fréquence	Durée du programme
aérobie et renforcement musculaires	augmentation progressive : modérée à vigoureuse, selon le niveau d'AP de la patiente	≥ 30 minutes	≥ 2 séances par semaine	≥ 8 semaines

→ pratique en groupes de 4 à 10 personnes ou en individuel

→ optionnellement : compléter de relaxation, stretching, ou autres activités demandant une dépense énergétique plus faible

CAS PARTICULIERS

→ patientes en surpoids : concevoir un programme majoritairement aérobie, accompagné d'une rééquilibration des apports alimentaires

→ patientes atteintes de lymphœdème : conseiller le port d'un manchon compressif pendant l'exercice

- **Synthèse et argumentaire des études effectuées dans le cadre de la thèse**

La mise en place d'études randomisées démontrant l'augmentation de la survie et l'amélioration des bio-marqueurs représente un argument de poids dans le recours systématique à l'AP en sénologie (Figure 12), mais plusieurs étapes sont nécessaires à la mise en œuvre d'essais d'efficacité. La première étape, le programme clinique d'APA (article 1), a permis de vérifier la faisabilité logistique d'un programme pilote de 3 mois pendant et juste après les traitements adjuvants du cancer du sein, du point de vue humain, matériel, au niveau des locaux, des modes de recrutement et des systèmes d'information. L'étape suivante a été de tester la faisabilité de la conduite d'un programme d'APA au cours d'un essai clinique randomisé : PASAPAS (articles 2, 3 et 4). Finalement et afin d'élargir les connaissances et d'apporter des préconisations à la mise en place de programmes d'APA en sénologie, il a été nécessaire de relever les différentes interventions d'AP mises en œuvres dans le monde ainsi que les résultats observés en conséquence (article 5 et partie A.III).

L'étude observationnelle (article 1) effectuée dans le cadre du programme d'APA de 3 mois a inclus 61 patientes pendant et juste après les traitements adjuvants. Elle montre que les patientes ont significativement amélioré leur niveau d'AP, diminué leurs activités « écran », et maintenu leurs poids et adiposité viscérale. Ces bénéfices ont été significatifs aussi bien pendant qu'après les traitements. Ce programme a la particularité d'avoir été mis en œuvre dans une situation de vie réelle : en cas d'interruption du programme, les patientes avaient la possibilité de reporter les séances non effectuées. Néanmoins, l'adhésion a été importante et les interruptions n'ont pas influencé les bénéfices significatifs. La mise en œuvre d'un programme court en situation de pratique clinique est donc faisable et apporte des bénéfices pendant et après le traitement du cancer du sein. Il a pour vocation d'être un *starting block* pour une pratique régulière d'AP, permettant à la personne malade de vivre une situation d'AP adaptée à ses propres capacités et besoins, et qui l'incite à inscrire cette dynamique dans sa vie quotidienne. Une étude effectuée en parallèle a montré que les patientes maintenaient effectivement leur niveau d'AP et leur poids 6 à 9 mois après le programme (Baudinet et al., 2012). De plus, ce programme pourrait avoir un effet à moyen et long terme sur la qualité de vie perçue. Les patientes ont apprécié la dimension d'interaction sociale de la prise en charge collective ; ainsi, elles ont trouvé dans ces groupes d'APA l'occasion de créer des liens sociaux forts qui perdurent après la prise en charge.

La nécessité de la mise en place précoce de ce type de programme dans la prise en charge thérapeutique est démontrée (article 2). Entre le moment du diagnostic et le début de la chimiothérapie adjuvante, le niveau d'AP des patientes diminue et leur comportement sédentaire augmente de façon importante. Cela amplifie le risque de déconditionnement physique et les facteurs de risques métaboliques qui y sont liés.

Le protocole PASAPAS (article 3) a été établi afin de tester la faisabilité de la mise en œuvre d'un programme de 6 mois d'APA à raison de 2 à 3 séances par semaine, complétées de conseils diététiques dès le début de la chimiothérapie adjuvante. Le suivi des patientes incluses dans cette étude contrôlée randomisée n'étant pas terminé, les données ne sont pas encore accessibles et ne le seront pas avant juin 2014, date de fin de suivi à 1 an de la dernière patiente incluse. Certes, cette étude vise à montrer la faisabilité d'un tel programme au sein d'un centre de lutte contre le cancer en France, pendant les traitements ; mais nous attendons également beaucoup des objectifs secondaires visant à montrer les bénéfices de l'APA au cours du programme et lors du suivi de 6 mois, sur le niveau d'AP, l'anthropométrie, la composition corporelle, l'alimentation, le profil lipidique, le métabolome, et les variables psychologiques.

L'article 4, concernant les 34 premières patientes incluses dans l'étude PASAPAS, a pu montrer que le programme d'APA de 6 mois était peu coûteux notamment par rapport aux bienfaits probables. Une analyse du coût-efficacité sera effectuée dès l'ouverture des bases de données en Juin 2014. Elle permettra notamment, au regard de ces premiers résultats, d'apporter un argumentaire de poids aux instances décisionnelles et financières sur la question pratique du coût de tels programmes. Ce sera un élément favorable à leur mise en œuvre dans le parcours de soins en sénologie – qui nécessiterait une prise en charge financière par l'assurance maladie au même titre que la diététique, la kinésithérapie ou encore la psycho-oncologie.

L'article 5, en cours de finalisation, est une approche originale de la littérature. Il récapitule les modalités de 95 programmes d'AP internationaux mis en œuvre depuis plusieurs décennies. Par l'intermédiaire de la description détaillée de ces interventions en matière de durée, fréquence, intensité et supervision des exercices, cette revue donne la possibilité d'approfondir les connaissances théoriques et pratiques concernant les programmes, vis-à-vis des objectifs d'amélioration des facteurs de mauvais pronostic. Ceci a permis de proposer des recommandations minimales de « bonnes pratiques » pour une

prise en charge adaptée de ce public spécifique, que ce soit pendant ou après les traitements.

- **Justification des modalités des programmes mis en œuvre au CLB**

Selon les grands principes de l'entraînement, l'endurance (la première qualité physique, reposant sur la capacité du corps à travailler en aérobie, donc à utiliser l'oxygène) doit être la première à être mise en place dans le cas d'un maintien des capacités ou un reconditionnement physique (Astrand et al., 1994; Billat, 2003; Wilmore et al., 1999). Cette approche permet un engagement personnel dans l'activité, un maintien ou une augmentation du niveau d'AP par rapport au niveau initial, et elle génère des bénéfices rapides et durables. Dans le contexte ordinaire, 2 séances par semaine est la fréquence minimum pour une réponse physiologique à l'exercice (Wilmore et al., 1999). De manière optimale, la durée des sessions doit dépasser 30 min et l'intensité doit être modérée, c'est-à-dire d'environ 4 METs, ou 60 à 79 % de la FCmax, ou 50 à 74 % du VO_{2max} ou de la FCmax de réserve, ou encore 12-13 sur l'échelle de fatigue (Pollock et al., 1990). Les premiers bénéfices de l'entraînement apparaissent au bout de 6 à 10 semaines (Wilmore et al., 1999). Ainsi, la durée de 3 mois du programme semble être un minimum afin de préserver le niveau d'AP initial des patientes, et de laisser apparaître une augmentation significative de la capacité aérobie et de la dépense énergétique quotidienne moyenne habituelle (Foucaut et al., 2013b).

Sur ces principes, adaptés au niveau d'AP des patientes, nous avons mis en œuvre le programme clinique d'APA (étude 1). Le programme PASAPAS (article 3) propose, lui, une augmentation progressive de la fréquence de deux à trois séances par semaine et sur une durée plus importante (6 mois). Nous espérons ainsi que les améliorations seront encore plus significatives pour les patientes.

Les patientes de l'étude PASAPAS (étude 3) n'ont pas l'obligation de se rendre aux séances supervisées lors de la semaine de cure de chimiothérapie, les effets indésirables étant particulièrement ressentis lors de la période qui suit l'injection (Byar et al., 2006). De ce fait, nous avons choisi d'adapter le principe de périodisation de l'entraînement à cette semaine particulière. Cela permet une récupération grâce à une charge allégée d'AP, ordinairement appliquée une semaine sur quatre (Berthouze SE). Par ailleurs, si les patientes

souhaitent néanmoins se rendre aux séances, ou effectuer une AP à leur domicile pendant cette semaine, ces séances sont alors considérées comme supplémentaires à celles qui sont programmées (un relevé d'AP est systématiquement rempli par la patiente pour toute séance effectuée).

Les séances sont entièrement supervisées pour le programme clinique d'APA (article 1) et dans le cadre de PASAPAS (article 3), il est possible pour les patientes d'effectuer des séances non supervisées, si elles doivent s'absenter, ont un empêchement, ou si elles souhaitent en augmenter la fréquence. Les patientes sont prises en charge en groupe restreint (8 à 10 personnes au maximum), permettant à l'enseignant en APA d'adapter et individualiser au mieux l'activité, et aux patientes de pouvoir renforcer leur lien social (Bulmer et al., 2012). L'exercice adapté n'entraîne pas de complications de santé (Portela et al., 2008). Le fait que l'APA soit supervisée et en groupe, est important pour les patientes (Irwin et al., 2008a), et augmente les chances de continuer l'exercice par la suite (Owens et al., 2009).

Ces programmes sont totalement gratuits. Seuls les trajets sont à la charge des patientes et la difficulté réside dans l'éloignement géographique par rapport au centre de soins. En effet, le CLB accueille seulement 47 % de patients de Rhône-Alpes (Ain, Ardèche, Drôme, Isère, Loire, Haute-Savoie, Savoie), 44 % des patients résident de Saône-et-Loire, et 10 % de patients hors Rhône-Alpes et Saône-et-Loire (Centre Léon Bérard, 2012). Afin de tester la faisabilité du programme PASAPAS (article 3), le choix a été fait de n'inclure que les patientes domiciliées dans un rayon de 60 km autour du centre, ce qui implique déjà un déplacement d'environ une heure. Ainsi les patientes incluses vivent à une distance médiane de 10,3 (1,3-55) km du centre, mais il n'est pour le moment pas possible de savoir si cela influence l'adhésion au programme, ou si la distance pourrait être une barrière à l'exercice (Foucaut et al., 2013a). Dans l'étude de Irwin *et al.* se déroulant dans le Connecticut, une des barrières à l'adhésion du programme était le fait de devoir se rendre jusqu'au centre de gymnastique pour les 3 séances par semaine pendant 6 mois (Irwin et al., 2008a). Néanmoins, les patientes participant au programme clinique d'APA vivaient à une distance médiane de 5,3 (0,6-83,2) km du centre, et cette distance relativement minime n'a pas eu d'influence sur l'adhésion ni sur la durée des interruptions du programme (Foucaut et al., 2013b).

Tenant compte des connaissances sur l'exercice à préconiser dans des situations de vulnérabilité dues à une pathologie chronique, nous avons choisi la marche nordique et la gymnastique douce, car ces activités sont peu coûteuses, et abordables du point de vue de la technique ou pour la facilité d'effectuer cette activité à domicile après la fin du programme. La gymnastique douce est une activité dynamisante, par l'utilisation de la musique et d'accessoires tels que des élastiques de renforcement, mais apportant aussi de la détente par la relaxation.

Un des objectifs de nos programmes était d'éviter la prise de poids pendant les traitements adjuvants. Par conséquent, s'ajoute à l'APA une prise en charge diététique qui permet de prendre en compte la balance énergétique. La prise en charge diététique existait auparavant au sein du Centre, elle n'a donc pas été évaluée au même titre que la mise en place de l'APA. Cependant, des conseils et/ou une prise en charge individualisée étaient proposés systématiquement à toutes les patientes, inscrites sur la base du volontariat. Cette participation volontaire est d'ailleurs indispensable, et peut être assimilée au stade minimum de la « préparation » dans le « modèle transthéorique du changement » ; en effet, un changement de style de vie doit être un choix et un projet de la patiente, entraînant une meilleur adhésion (Latka et al., 2009; Prochaska et al., 1983).

Nous avons produit un DVD offert à toutes les patientes à la sortie des programmes ; celui-ci comprend un accompagnement pour des séances de marche nordique, de gymnastique douce et de relaxation ainsi que des conseils d'AP et de diététique, afin que les patientes puissent poursuivre les activités initiées au CLB en autonomie.

En plus des interventions proposées aux patientes, il leur était aussi conseillé de rester actives tous les jours dans les activités quotidiennes, c'est-à-dire d'effectuer au moins 30 min d'AP modérée par jour [recommandées pour le maintien de la santé (PNNS, 2011)]. Cette activité quotidienne est un complément de nos programmes car 2 ou 3 séances par semaine d'AP ne sont pas suffisantes si la patiente est inactive le reste du temps (Wilmore et al., 1999). En effet, l'objectif étant d'adopter un style de vie actif, il est important de se mobiliser quotidiennement.

- **Une intensité modérée à 3 ou 4 METs ?**

Dans les articles 1 et 2, nous avons pu observer que la grande majorité des patientes (98 %) atteignaient les recommandations internationales de maintien de la santé de 150 min/sem d'AP modérée (≥ 3 METs) (WHO, 2011b). Cela paraît surestimé étant donné que seulement 64,1 % des adultes de la population ordinaire reportent marcher au moins 10 min consécutives au moins 5 jours par semaine (et 66,8 % en Europe) (Hallal et al., 2012). Cette proportion nous a aussi parue surestimée, étant donné les facteurs de risques métaboliques révélés dans nos populations d'étude, d'une part par le tour de taille (au-delà des seuils de risque pour plus de 60 % des patientes), et d'autre part par la masse grasse corporelle (en excès pour 88 % de la population de l'étude PASAPAS) (Foucaut et al., 2013b; Foucaut et al., 2013a). De plus dans d'autres études, le nombre de patientes suivant les recommandations est seulement de 61 % en Allemagne (Huy et al., 2012) ou encore de 31 % en Australie (Milne et al., 2007) ; cependant pour cette dernière étude, l'intensité de l'AP considérée comme modérée n'est pas précisée.

Si l'on considère que moins de 10 ans en arrière, l'AP modérée était une AP ≥ 4 METs, et que les nouvelles recommandations incluent de plus en plus implicitement les AP vigoureuses (Oja et al., 2010; Haskell et al., 2007), il semblerait alors intéressant de s'attarder aux valeurs seuils de l'intensité ciblée. Selon le compendium de Ainsworth *et al.*, une AP ≥ 4 METs correspond au déplacement en bicyclette, au grands nettoyages, à jouer avec les enfants, faire du jardinage ou marcher modérément à 4,8 km/h (3 mph) (Ainsworth et al., 2000). Ces activités sont celles pour lesquelles une personne sera juste à la limite de l'essoufflement et aura une accélération notable (mais modérée et sans risque) de la fréquence cardiaque, comme sont généralement définies les AP modérées (Haskell et al., 2007) et conformément aux recommandations analytiques des questionnaires d'AP internationaux (IPAQ, 2005; WHO, 2010). Les activités de 3 METs, quant à elles, correspondent aux promenades à vélo avec un effort très léger, passer la serpillière, porter ses enfants, ou encore marcher doucement à 4 km/h (2,5 mph) (Ainsworth et al., 2000), donc à des activités de moindre intensité.

Les recommandations ont été revues à la baisse lors des deux dernières décennies : du point de vue de la fréquence-durée, elles sont passées de « 30 min ou plus d'AP modérée le maximum de jours de la semaine et de préférence tous les jours », à « 150 min/sem d'AP

modérée » (U.S.Department of Health and Human Services, 2008; Oja et al., 2010). Il est donc cohérent de penser que l'intensité ciblée a implicitement diminué elle aussi. On pourrait croire que ces diminutions de la dose minimum « standard » d'AP recommandée permettraient de revoir à la baisse les besoins de la population. Ceci amènerait à réduire les moyens alloués à la prévention, moins de personnes en ayant besoin.

Dans les études mises en œuvre pour cette thèse, si notre objectif n'est pas seulement un maintien de la santé, mais une amélioration de celle-ci, ou une diminution des risques de co-morbidité, il faut proposer d'augmenter la dose d'AP notamment en matière d'intensité, et d'excéder la dose minimum d'AP recommandée (Haskell et al., 2007; Kesaniemi et al., 2001). Si effectivement on observe les AP modérées ≥ 4 METs et la dose d'au moins 30 min/j à une fréquence journalière comme recommandée en France (PNNS, 2011) et par les premières recommandations américaines (Oja et al., 2010), on observe chez les patientes de l'article 1 et 2 que seules 16 % et 10 % d'entre elles atteignaient ce niveau (Foucaut et al., 2013b; Foucaut et al., 2013a). Ainsi, une majorité de patientes n'étaient pas assez actives pour espérer des bénéfices du point de vue de la santé. Après le programme d'APA de 3 mois, 31 % des patientes atteignaient les 30 min/j tous les jours d'AP ≥ 4 METs ; la proportion de patientes pouvant espérer un bénéfice a ainsi doublé (Foucaut et al., 2013b).

Nous avons utilisé, dans nos articles, la référence de 150 min par semaine d'AP ≥ 3 METs pour une question de statistique et de comparaison aux autres études. Mais il serait intéressant de reconsidérer les valeurs seuils à 4 METs ou tout au plus de différencier les activités à 3 et 4 METs ; en effet, à part des cas très spécifiques de personnes déconditionnées, l'intensité de 3 METs peut être considérée comme peu stimulante quant à la dépense énergétique (Haskell et al., 2007), alors qu'une activité à 4 METs permettra d'apprécier et de discriminer au mieux la population.

- **Les facteurs de risques nutritionnels : une prise en charge au plus tôt**

Nous avons pu mettre en exergue des facteurs de risques importants et souvent oubliés lors la prise en charge du cancer du sein, déjà compliquée et très « protocolisée ». Or ces facteurs de risques que sont la diminution des AP modérées (apparentées à l'inactivité physique), la sédentarité, et le risque métabolique par une adiposité viscérale importante,

sont à prendre en compte dès le diagnostic (Foucaut et al., 2013b; Foucaut et al., 2013a). Ces facteurs de risques peuvent induire des difficultés à mener à bien les activités de la vie quotidienne et à maintenir la QdV au cours des traitements (Visovsky, 2006).

Si la capacité aérobie d'un individu peut se dégrader très vite dans le temps, la reprise est proportionnellement plus difficile (McArdle et al., 2001), qui plus est, les variations sont encore plus importantes quand le sujet a une capacité aérobie élevée avant le déconditionnement (Wilmore et al., 2006). En effet, nous avons remarqué que les patientes ayant une AP ≥ 3 METs plus importante avant le diagnostic du cancer du sein, présentaient une diminution plus importante de leur AP entre le diagnostic et la chimiothérapie. Elles présentent donc un risque encore plus élevé d'avoir des difficultés de reconditionnement physique (Foucaut et al., 2013a).

La prise de poids peut être très rapide et délétère, alors que la perte de poids est plus longue dans le temps si l'on souhaite un maintien à long terme (Basdevant et al., 2004). Les facteurs de risques métaboliques peuvent affecter l'acceptabilité, l'observance, mais aussi l'efficacité des traitements adjuvants (Swenson et al., 2010; Jacquelin-Ravel et al., 2012). Ils impliquent des risques de co-morbidités telles que les maladies cardio-vasculaires, le diabète, l'hypertension artérielle, ou d'autres désordres métaboliques (Wajchenberg, 2000). De plus, ils peuvent entraîner une diminution des niveaux sanguins en acides gras N-3 (Djuric et al., 2012), alors que leur augmentation est un facteur reconnu de diminution du risque de récidive et de mortalité (Patterson et al., 2011). La surveillance de ces facteurs et notamment de la composition corporelle serait importante afin de déterminer les doses de chimiothérapie, car l'utilisation de la surface corporelle ou de l'IMC ne sont pas assez précis pour déterminer la toxicité chimiothérapique (Jacquelin-Ravel et al., 2012). De plus, nos travaux ont mis en évidence la présence de nombreuses « obèses de poids normal » tels que définis par Marques-Vidal *et al.* (Marques-Vidal et al., 2008). Cela incite à la prise en compte des risques métaboliques même chez les patientes dites de poids normal (IMC < 25 kg/m²) grâce notamment à la mesure du tour de taille.

Si on fait référence à la balance énergétique, plus le niveau d'AP diminue, et plus le risque de prendre du poids est important si l'alimentation n'est pas équilibrée en conséquence. Afin d'éviter un déconditionnement physique et une prise de poids, il est

important d'agir au plus tôt, notamment par un style de vie actif accompagné d'une prise en charge ou de conseils diététiques pour une alimentation saine. Cela permettra notamment une diminution du cholestérol, et de la pression artérielle. Ces deux facteurs, s'ils sont trop élevés, peuvent augmenter le risque de mortalité de 29 % et 41 % respectivement par rapport à des patientes atteintes de cancer du sein ayant un taux de cholestérol bas et une pression artérielle basse (Emaus et al., 2010). L'AP et la diminution des comportements sédentaires peuvent aussi amener un maintien ou une diminution de la masse grasse (Wajchenberg, 2000), elle-même agissant sur les hormones sexuelles, le métabolisme de l'insuline, et l'inflammation (Romieu et al., 2012).

- **Facteurs de risques métaboliques**

Pour les diverses analyses effectuées dans les articles 1 et 2, nous avons souhaité mettre en exergue des facteurs de risques pour la santé des patientes, tels que les risques métaboliques dus à des taux trop importants de masse grasse, à une adiposité viscérale, ainsi que les risques de déconditionnement par l'inactivité physique et la sédentarité. Les objectifs des deux programmes d'APA au CLB étaient de permettre aux patientes de maintenir leur niveau d'AP et dans le même temps d'éviter la prise de poids pendant les traitements. Nous avons constaté qu'une majorité de patientes présentaient un tour de taille important dès l'entrée dans les programmes, 67 % à l'entrée dans le programme clinique d'APA et 63 % à l'entrée du programme PASAPAS, avec un tour de taille au-delà du seuil de risque d'insulino-résistance [≥ 80 cm, (Alberti et al., 2006)]. Parmi elles, des patientes avaient une adiposité viscérale encore plus conséquente, atteignant le seuil de risque cardio-vasculaires [≥ 88 cm, (ATP III, 2001)] (39 % à l'entrée du programme clinique d'APA et 45 % pour l'étude PASAPAS). Qui plus est, cette adiposité viscérale, signe de risques métaboliques, était même présente chez les patientes normo-pondérées, qui sont alors considérées comme « fausses négatives » au regard de l'IMC ou « obèses de poids normal » ou encore « métaboliquement obèses » (Marques-Vidal et al., 2008; Wajchenberg, 2000). En effet, 42 % des patientes avaient des risques métaboliques [tour de taille > 80 cm, (Alberti et al., 2006)] tout en ayant un IMC dans la norme (< 25 kg/m²) (Foucaut et al., 2013b; Foucaut et al., 2013a). Dans l'article 2, nous avons pu effectuer des mesures de la composition corporelle et cette fois, nous avons pu observer que la quasi-totalité des patientes (88 %)

avaient un pourcentage de masse grasse supérieur aux standards attendus pour leur âge respectif (Péronnet et al., 1991) et 75 % des femmes présentaient un pourcentage de masse grasse au-dessus de la moyenne des femmes européennes selon l'âge (Kyle et al., 2001). Pourtant, parmi elles, 47,2 % étaient considérées comme normo-pondérées (IMC < 25 kg/m²).

Il apparaît qu'une simple mesure du tour de taille pourrait être effectuée de manière systématique dans la prise en charge clinique des patientes afin de pouvoir détecter les facteurs de risques métaboliques (Mokdad et al., 2003; McArdle et al., 2001; Lofgren et al., 2004). Cette mesure pourrait presque être considérée comme un meilleur indicateur que le pourcentage de masse grasse (Shen et al., 2006) et pourrait prédire les taux de graisse viscérale, sous-cutanée, ou même non abdominale (Janssen et al., 2004; Janssen et al., 2002).

Une variation de la composition corporelle (augmentation de la masse grasse et/ou diminution de la masse maigre), ou encore une augmentation du poids, pourraient influencer la toxicité de la chimiothérapie et donc de la tolérance aux traitements et devraient amener à adapter les doses si ces variables étaient relevées (Jacquelin-Ravel et al., 2012). Or, selon nos observations, seul le poids est mesuré au début de la chimiothérapie et ses variations sont souvent non-indiquées dans le dossier des patientes. Il serait ainsi important d'améliorer le monitoring de ces variables.

- **Le profil d'activité physique**

Peu d'études se sont intéressées au comportement sédentaire. Or, ce comportement est à prendre en compte au même titre que l'inactivité physique, car ces facteurs de risque sont liés, mais à distinguer vis-à-vis de la santé. Dans la population ordinaire, l'inactivité physique devient une priorité de santé publique, car elle est désormais considérée comme une pandémie (Kohl, III et al., 2012), et en ce qui concerne la sédentarité, plus le temps passé assis est important (> 6h/j versus < 3h/j), plus le risque de mortalité augmente (40 %) (Patel et al., 2010). Pourtant il n'est pas rare que les cliniciens recommandent encore à leurs patients de se mettre au repos, voire d'être alité en plus d'être inactif de manière prolongée, notamment par méconnaissance de leurs possibilités et capacités (Lee et al., 2012; Astrand et al., 1994).

Nous avons pu observer que la majorité des patientes des études 1 et 2 effectuaient une AP modérée correspondant aux recommandations internationales (150 min/sem d'AP ≥ 3 METs), alors qu'elles passaient beaucoup de temps assises, à l'entrée dans les programmes d'APA (respectivement 6,8 h/j et 10,3 h/j), ce qui indique un comportement sédentaire important (Foucaut et al., 2013b; Foucaut et al., 2013a). Par exemple, entre le diagnostic de cancer du sein et la 1ère cure de chimiothérapie, les patientes avaient toujours une AP modérée dans les recommandations, mais le temps qu'elles y passaient avait réduit significativement et leur comportement sédentaire avait augmenté de manière conséquente (Foucaut et al., 2013a). Récemment, il a été observé que les survivants de cancer du sein et de la prostate (n = 10 472, dans les 3 ans suivant le diagnostic) avaient tendance à être plus actifs en matière de durée, fréquence et dépense d'énergie que la population non malade, mais ils étaient aussi plus sujets à avoir un style de vie sédentaire (Kim et al., 2013). Or, les patientes sont susceptibles d'améliorer leur style de vie en suivant un programme d'APA de seulement 3 mois et comportant des conseils d'AP (et de diététique sur demande) (Foucaut et al., 2013b). De plus, le diagnostic de cancer pourrait engendrer potentiellement une période où les personnes seraient plus réceptives au changement, si on leur donne les bons outils (Kim et al., 2013; Blanchard et al., 2003). Ainsi, Demark-Wahnefried et al. montrent que 79 % de patientes atteintes de cancer du sein interrogées ont un intérêt fort envers les programmes de promotion à la santé, et ils indiquent que ces programmes devraient être initiés au moment du diagnostic ou peu de temps après (dans les 6 mois) (Demark-Wahnefried et al., 2000). En général, les données de la littérature abordent davantage la mise en œuvre d'une AP après les traitements. Mais il semble de plus en plus évident qu'il y ait un intérêt certain et une réceptivité de la part des patientes à la mise en place de programmes au plus tôt après le diagnostic (Demark-Wahnefried et al., 2000). De nombreux bénéfices sont avérés, et pourtant en France, la mise en place de programme d'APA pendant les traitements reste très rare. C'est notamment pour ces raisons que nous avons mis en place les programmes d'APA clinique et le programme de recherche PASAPAS au plus tôt dans la prise en charge des patientes au Centre Léon Bérard. La chirurgie implique généralement un mois de contre-indication temporaire à l'exercice, du fait de la cicatrisation, et la chimiothérapie est mise en place environ un mois après la chirurgie. Ainsi, la chimiothérapie semblait être le meilleur moment pour débuter un programme d'APA, dans le cadre de la faisabilité de l'étude PASAPAS (Foucaut et al., 2013a; Touillaud et al.,

2013). Cette temporalité était importante d'une part pour éviter une dégradation trop importante de l'AP et une trop grande augmentation de la sédentarité, comme constaté entre le diagnostic et le début de la chimiothérapie (Foucaut et al., 2013a).

Nous avons constaté que toutes les patientes n'avaient pas une variation similaire de leurs AP modérées et sédentaires entre le diagnostic et le premier jour de la chimiothérapie. Les patientes atteintes d'un cancer du sein de grade SBR III, ont eu une diminution plus importante de leurs AP modérées et une augmentation plus importante de leur activité écran (Foucaut et al., 2013a). Ce grade histologique (Scarff-Bloom-Richardson, basé sur un examen anatomopathologique), est attribué aux tumeurs provoquant un risque relatif de rechute multiplié par 4,4 par rapport aux tumeurs de grade I (Le Doussal et al., 1989). Les patientes ayant un niveau d'éducation élevée ont eu une augmentation plus importante des activités écran. En revanche, les patientes gardant une activité professionnelle après le diagnostic de cancer du sein et celles qui suivent les recommandations générales nutritionnelles (déterminé par un score prenant en compte l'alimentation, la consommation d'alcool, le tabac, et l'AP), présentaient une diminution moins importante de l'AP modérée et une augmentation moins importante des activités écran (Foucaut et al., 2013a). Ces observations peuvent donner des indications aux professionnels de la santé afin d'adapter les messages nutritionnels selon leurs interlocuteurs. Il en ressort qu'une information sur la nutrition est primordiale dès le diagnostic, pour une meilleure connaissance et une meilleure compréhension de la part des patientes, de l'importance et des bénéfices d'avoir un style de vie actif et une alimentation saine. Il a d'ailleurs été montré que, plus l'adhésion aux recommandations était importante chez les patients atteints de cancer, plus le risque de mortalité, mortalité spécifique par cancer et mortalité due à des co-morbidités, était diminué (Vergnaud et al., 2013). En support à l'information, et afin d'identifier plus aisément les patientes les plus à risque d'avoir une détérioration de leur style de vie, il serait intéressant d'utiliser un score basé sur les recommandations nutritionnelles (AP, alimentation, tabac, alcool). Plus le score d'adhésion aux recommandations serait bas et plus les patientes auraient besoin d'une prise en charge individualisée en APA et/ou en diététique.

L'utilisation du questionnaire du PAQAP© a permis de caractériser la réalité des activités quotidiennes, de manière quantitative et qualitative. Notamment il a été possible, dans les études 1 et 2, d'observer que les activités assises changeaient qualitativement, même si leur durée générale n'était pas modifiée. En effet, entre le diagnostic et la chimiothérapie, les patientes n'ont pas modifié les activités assises pour la vie quotidienne (dans les déplacements, pour les repas), mais elles ont passé moins de temps dans les activités assises dites occupationnelles (pour l'activité professionnelle ou les activités associatives, de volontariat). Elles ont par ailleurs augmenté le temps passé dans les activités assises dans le cadre des activités de loisirs (activités sociales, aller au cinéma, aller au restaurant, rendre visite aux amis et à la famille, lire), ainsi que les activités « écran » comme la télévision et l'ordinateur (Foucaut et al., 2013a). A l'inverse de nos résultats, pour cette période, Kwan *et al.* ont montré une diminution des comportements sédentaires et une réduction importante des activités sociales (Kwan et al., 2012). Après le programme d'APA, le temps total passé dans les activités assises n'ont pas non plus changé, les activités sociales et de loisir ont aussi augmenté et les activités « écran » ont diminué de 18 min/j en moyenne. Les activités sociales qui ont augmenté, même si elles n'impliquent pas de dépense énergétique élevée, peuvent être un facilitateur de support social pendant les traitements, et devraient être encouragées afin d'améliorer la qualité de vie des patientes (Kwan et al., 2010).

Ce questionnaire nous a également permis de montrer que l'augmentation du temps passé dans les AP modérées, pendant le programme d'APA, s'est faite sans être au détriment du temps passé dans les activités nécessaires de la vie quotidienne, resté stable, notamment pour travailler, manger, conduire, pour les activités sociales, etc. (Foucaut et al., 2013b). Comparée à l'évaluation en une seule question dans d'autres questionnaires (moyenne sur l'année) (Patel et al., 2010), l'estimation du temps passé assis effectuée par le PAQAP© paraît très complète. En effet, ce questionnaire permet de considérer et comptabiliser ce temps passé assis parmi toutes les activités sédentaires de la personne interrogée. Ici, les activités assises sont ressorties des questions sur le temps passé à la lecture, l'écriture, le temps du repas en étant assis, les jeux de société et de carte, faire une sieste, écouter de la musique, conduire, aller au cinéma ou au théâtre, prendre un bain, être assis dans les transports publics, avoir un rendez-vous médical. Le PAQAP© répertorie le temps passé assis au cours d'activités plus variées que dans d'autre questionnaires, et de ce

fait, il est possible que notre évaluation soit surestimée par rapport à d'autres études. Cependant le questionnaire du PAQAP©, comme les autres questionnaires, est un outil peu coûteux, facilement applicable à une population importante et il permet de disposer d'une évaluation complète et facile de l'activité quotidienne (Vanhees et al., 2005), comparativement à des tests physiques.

- **L'adhésion au programme clinique d'APA**

L'adhésion au programme clinique d'APA (article 1) a été importante (80 % de la totalité des séances). Ces résultats sont en accord et même supérieurs à d'autres études. En effet, l'adhésion au programme de Kim *et al.*, a été de 78,3 % pour 8 semaines d'AP modérée à vigoureuse d'au moins 2 séances par semaine pendant les traitements adjuvants (Kim et al., 2006). Un entraînement pour une compétition de dragon boat (2 séances par semaine pendant 12 semaines) a montré un niveau d'adhésion de 65,8 % (Courneya et al., 2001). Swenson *et al.* ont eu une adhésion de 74 % à un programme non supervisé de 10 000 pas pendant les traitements adjuvants (Swenson et al., 2010). L'adhésion à un autre programme non supervisé de marche active a été de 67 % (Pickett et al., 2002). L'adhésion à un programme d'AP ne semble pas différer selon la modalité de supervision. Mais il serait possible que l'adhésion change en fonction de l'effet de groupe ou encore de la motivation donnée par l'encadrant (Irwin et al., 2008a). Les principales raisons des interruptions lors du programme d'APA clinique étaient les RDV médicaux, une hospitalisation, les effets indésirables dus aux traitements comme la fatigue ou la douleur ; le trajet pour venir jusqu'au lieu de pratique pouvait aussi être un frein à la venue des patientes 2 fois par semaine ; à cela s'ajoute le mauvais temps ou la chaleur, la garde des enfants, les vacances ou encore le retour à une activité professionnelle (Foucaut et al., 2013b). Or nous avons fait le choix d'être en situation de vie réelle, et de ce fait les patientes avaient la possibilité de reporter leurs séances si leur absence était justifiée. Il s'avère que ces interruptions, sensiblement importantes [médiane de 6 (1-16) semaines], n'ont cependant pas influencé les bénéfices du programme, notamment la dépense énergétique (P = 0.046). De plus, aucune patiente n'a abandonné le programme (Foucaut et al., 2013b). On pourrait supposer qu'elles aient compensé cette interruption par une pratique en autonomie. En outre, les individus bénéficient d'une d'AP, même si elle est modeste, en comparaison avec les inactifs

(Wen et al., 2011). On pourrait alors espérer des bénéfices supplémentaires si le programme est suivi par les patientes avec une continuité plus importante (Lucia et al., 2003).

- **Les limites de notre travail**

Ces travaux présentent des limites notamment par le caractère observationnel des deux études et le nombre de sujets étudiés. En effet, l'évaluation de l'étude clinique d'APA n'a pu être faite qu'auprès des 61 premières patientes entrées dans le programme et ayant effectué les 2 évaluations d'entrée et de sortie du programme (Foucaut et al., 2013b). Mais cette étude clinique portait sur une population comparable à celles des études du même type (entre 14 et 108 patientes) (Daley et al., 2007b; Schmitz et al., 2005; Campbell et al., 2012b; Irwin et al., 2009; Payne et al., 2008; Courneya et al., 2001; Knobf et al., 2008). Les patientes de l'étude randomisée PASAPAS (Foucaut et al., 2013a; Touillaud et al., 2013) sont au nombre de 60 ; ce nombre a été défini en tenant compte des possibilités d'inclusion de manière à pouvoir répondre à l'hypothèse de faisabilité de l'étude. Les études de faisabilité comptent souvent une population d'étude restreinte (Campbell et al., 2012b; Portela et al., 2008). L'évaluation économique a été faite auprès des premières patientes incluses dans l'étude PASAPAS et ayant effectué les 6 premiers mois de l'essai (n = 34), mais elle sera complétée dès la fin du programme d'APA de la dernière patiente incluse (Perrier et al., 2013). Si le nombre de patientes incluses dans l'étude PASAPAS permet la vérification de l'objectif principal de faisabilité, il limitera la puissance statistique pour les analyses de l'effet bénéfique de l'AP et de l'étude médico-économique. Une des raisons de ce nombre peu important de sujets est due au fait que les programmes sont supervisés et effectués localement ; ainsi, il a fallu limiter la population d'étude aux patientes vivant dans un rayon relativement restreinte de 60 km autour du centre, essentiellement constitué de zones urbaines. La durée d'inclusion dans l'étude PASAPAS a été fortement augmentée pour cette raison.

Par ailleurs, le caractère urbain de notre population peut apporter un biais et de ce fait, les résultats ne peuvent pas être généralisés à la population française de patientes atteintes de cancer du sein.

La population d'étude est dispersée du point de vue de l'âge, du profil d'AP, de l'anthropométrie, mais cette hétérogénéité est représentative de la population traitée au

centre. Cependant, notre population d'étude n'est pas représentative de la population générale de femmes atteintes de cancer du sein en France.

Nous ne disposions d'aucune donnée historique exploitable sur l'AP et l'anthropométrie de patientes du CLB ne participant pas à nos programmes. Nous avons alors fait le choix de comparer nos données à celles provenant de la population générale, d'une part afin d'obtenir une base pour le réentraînement individuel des patientes, d'autre part afin de rendre compte de la déviation à la norme, indicateur global de l'état de condition physique de la population d'étude en comparaison avec une population sans cancer. En effet, l'objectif était de maintenir ou d'améliorer le niveau d'AP des patientes, et qu'elles reviennent aussi à un niveau ordinaire ou d'avant la maladie. Au sein de l'étude PASAPAS, le groupe témoin n'est pas un réel groupe contrôle, étant donné que les patientes ont la possibilité d'avoir des conseils nutritionnels en routine au sein du centre, et qu'elles n'avaient pas d'interdiction de s'inscrire dans un programme d'AP extérieur (Touillaud et al., 2013). Un groupe de patientes témoin aurait été difficile à mettre en place, notamment pour une question d'éthique et de bénéfices-risques en ne conseillant pas une AP pendant les traitements.

Le fait de ne pas avoir effectué de test physique afin d'évaluer la capacité aérobie des patientes peut être considéré comme une autre limite. Le coût de ces tests et la présence obligatoire d'un cardiologue, même pour les tests sous-maximaux, nous ont freinés dans le choix des évaluations. Il aurait été possible d'effectuer des tests de marche tels que le TM6 ou TM12 comme utilisés dans d'autres études pendant les traitements (Mock et al., 1994; Mutrie et al., 2007; Schwartz et al., 2007; Wang et al., 2011), mais nous n'avons pas fait ce choix car ces tests ne nous semblaient pas assez discriminants pour une population de patientes atteintes de cancer du sein, non déconditionnées, et ayant une AP s'inscrivant dans les recommandations internationales. Nous avons choisi de travailler à partir du profil d'AP établi à l'aide du questionnaire du PAQAP©, validé et reproductible chez les adultes ($r = 0.916$ et $r = 0.997$ respectivement) (Berthouze et al., 1993; Berthouze et al., 1995). Il permet d'estimer la capacité aérobie ou consommation maximale d'oxygène estimée ($\dot{V}O_{2max}$ estimé) en fonction de la Dépense Energétique Quotidienne Moyenne Habituelle (DEQMH) qui explique 89.35 % de la variance totale du $\dot{V}O_{2max}$ (Berthouze et al., 1995). En comparaison avec une mesure directe du $\dot{V}O_{2max}$, le $\dot{V}O_{2max}$ estimé par le PAQAP© est très fiable ($r = 0.997$), avec 4 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ d'erreur (Berthouze et al., 1993).

L'évaluation du niveau d'AP par questionnaire basé sur une interview peut amener des risques de surestimation ou sous-estimation par les patientes de leur propre activité et leur comportement sédentaire. Ce risque était plus élevé notamment dans l'étude PASAPAS par le questionnement à postériori au moment de la 1^{e} cure de chimiothérapie à propos des activités habituelles avant diagnostic. Mais le questionnaire utilisé, contrairement aux questionnaires « papier-crayon » comme l'IPAQ ou le GPAQ (IPAQ, 2005; WHO, 2010), confère un feedback sur le temps total déclaré par la personne questionnée. La saisie effectuée directement sur logiciel ne valide pas les réponses tant que le temps total sur la semaine n'est pas proche de 168h (c'est-à-dire 7 jours de 24h) avec une erreur de 5 % acceptée (Berthouze-Aranda et al., 2001).

La durée des inclusions a été allongée pour de nombreuses raisons, ce qui a amené à présenter cette thèse sans les résultats de l'étude PASAPAS, notamment les versants psychologiques et biologiques. PASAPAS est une étude contrôlée randomisée pour laquelle il n'est pas possible de sortir certaines données tant que l'intégralité de l'étude n'est pas terminée ; ainsi, les analyses économiques ne sont pas complètes et l'étude du coût-efficacité ne pourra être finalisée qu'à la clôture des bases de données ; de plus, les variables psychologiques et biologiques de base n'ont pas pu être analysées car non encore décodées ou non encore effectuées (échantillons sanguins en attente d'analyse). Les résultats de cette étude sur la faisabilité et l'évolution des variables ne pourront être analysés qu'à partir de Juin 2014. Lorsque toutes les données seront disponibles, cette étude permettra d'observer les effets bénéfiques de l'AP, tout en sachant qu'il sera difficile voire impossible d'isoler le seul effet de l'AP, étant donné les nombreux facteurs environnementaux et comportementaux pouvant influer sur l'état de santé d'un individu au long d'une année.

II. Conclusions, applications et perspectives pour l'action clinique et la recherche

Avec une approche de type « recherche-action », ce doctorat a permis de mettre en œuvre deux études interventionnelles en Activité Physique Adaptée (APA) associées à la prise en charge diététique préexistante, auprès de femmes atteintes de cancer du sein accueillies au Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard de Lyon. Nous avons observé, dès le diagnostic du cancer du sein, une dégradation du niveau d'AP et une augmentation des activités sédentaires des patientes. Cela démontre la nécessité de les faire bénéficier de programmes d'APA au plus vite après le diagnostic. La mise en œuvre d'un programme clinique d'APA de 3 mois a permis de montrer sa faisabilité et son l'efficacité juste après ou au cours des traitements adjuvants du cancer du sein. Ce programme a notamment permis d'augmenter le niveau d'AP des patientes. Elles ont eu tendance à diminuer leurs activités sédentaires, et ont maintenu leur poids et leur tour de taille, alors que la prise de poids est observée habituellement chez une majorité de patientes suivies au Centre (Trédan et al., 2010). L'étude contrôlée randomisée PASAPAS montrera la faisabilité de la mise en œuvre d'un programme d'APA et de conseils diététiques pendant 6 mois, de façon concomitante à la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein. Le suivi n'étant pas encore terminé, seule une partie des résultats économiques ont pu être exploités ainsi que les données d'inclusion. Ceux-ci nous montrent d'ores et déjà qu'au vu des bénéfices importants attendus de l'AP pour les patientes, le programme interventionnel d'APA et de diététique, complété des évaluations nécessaires à l'individualisation de la prise en charge, n'est pas un programme coûteux.

Mes travaux de thèse ont aussi donné lieu à une revue de la littérature sur les bénéfices que peut apporter un style de vie actif après le diagnostic du cancer du sein, tant du point de vue physique, physiologique, que psychologique ou social. En complément, un état des lieux des programmes interventionnels internationaux existants rend compte des modalités spécifiques de leur mise en œuvre. Cette partie de nos travaux permettra d'amener les professionnels à prendre connaissance des effets bénéfiques significatifs de

l'AP dans le cadre de la prise en charge des patientes, sans effet indésirable si elle est encadrée et adaptée.

Le défi actuel est d'amener l'APA à être une prise en charge systématique dans le cadre des soins de support en oncologie en France, en collaboration avec les oncologues, diététiciens, kinésithérapeutes, psycho-oncologues, et les autres prises en charge parallèles à la thérapeutique médicamenteuse. Les programmes mis en place lors de ce doctorat, construits sur la base des données de la littérature, peuvent ainsi être pris comme exemple. Une AP suivie au plus tôt dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein doit être effectuée en toute sécurité. Ainsi, la proposition de recommandations de « bonnes pratiques » quant à la mise en place d'APA auprès des patientes atteintes de cancer du sein en France, pendant les traitements adjuvants, permettra d'engager les discussions afin de mettre plus aisément en œuvre des programmes dans les centres de soin.

Il est de plus en plus évident qu'une APA, effectuée pendant les traitements du cancer, doit être encadrée par des professionnels ayant des connaissances suffisantes sur la physiopathologie du cancer, les mécanismes d'action de l'AP dans le contexte de cette pathologie, ainsi que sur la physiologie de l'entraînement. Ces professionnels doivent aussi être capables, dans la prise en charge, de considérer l'individu dans son entier, et donc de prendre en compte son environnement, ses facteurs psycho-sociaux, culturels et historiques. Depuis peu, la formation des enseignants en APA est complétée de modules sur la cancérologie, et cette démarche se développe de plus en plus dans différentes Unités de Formation et de Recherche en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS). Un complément de formation est aussi possible par des diplômes universitaires développés à ce jour à Paris et à Besançon. Ainsi, l'implication des enseignants en APA dans cette démarche doit se développer ; mais pour cela, un renforcement de la communication sur l'apport de l'APA en oncologie doit se développer, afin que cette prise en charge fasse partie des prochaines recommandations.

Dans cet objectif, nous avons pu engager des échanges avec les instances en faveur de l'APA en cancérologie. Nous avons notamment été reçues par la secrétaire d'Etat chargée de la Santé, Madame Nora Berra, au Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé le 10 Octobre 2011, ainsi qu'à la réception de l'Elysée organisée dans le cadre d'Octobre rose, mois du dépistage du cancer du sein, en présence du Président Nicolas Sarkozy. De plus, de

nombreux groupes de travail sont en place, afin de proposer des référentiels pour l'implémentation de l'AP dans le cadre de la prise en charge du cancer et pour la promotion des enseignants en APA dans ce même cadre. Leurs réflexions se basent sur les programmes déjà mis en place, et notamment ceux du Centre Léon Bérard de Lyon. De plus en plus de professionnels de l'APA, membres de la Société Française des Professionnels en APA (SFP-APA), et intervenants auprès d'un public en cancérologie, sont maintenant rassemblés au sein d'une commission nationale dont je suis la référente. Un rapport, effectué par les membres de cette commission, a été envoyé à l'INCa dans le cadre des contributions à la préparation du 3e Plan Cancer. Celui-ci a permis très récemment de faire apparaître clairement les professionnels en APA dans le rapport d'orientation qui servira de base à l'élaboration du 3e Plan Cancer, piloté par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé et le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

L'originalité des actions de ce doctorat, en matière d'engagement direct sur le « terrain » dans un cadre de recherche et appuyé sur les résultats de la littérature, a permis d'améliorer l'accueil et l'acceptation de cette action novatrice par le corps médical et les patients. Ainsi, les programmes ont reçu le soutien des oncologues et des autres professionnels de santé du Centre, et c'est par leur engagement dans la voie de la promotion de l'APA et de la diététique que de tels programmes pourront se développer. De plus, le comité du Rhône de la Ligue contre le Cancer, et l'Institut National du Cancer (INCa), ont aussi permis de soutenir cette intervention qui entre dans les objectifs des plans gouvernementaux. Cette action a été mise en place dans un contexte politique et culturel porteur, comme en témoigne l'implication de plus en plus importante des instances et des financeurs dans la promotion du « bien-être » et de la santé en matière de prévention primaire, secondaire, et tertiaire. Ainsi, la faisabilité du programme de recherche PASAPAS est en cours d'évaluation ; l'action clinique en APA initiée depuis 2010 a démontré sa faisabilité logistique et ses bénéfices, et s'inscrit désormais dans la prise en charge globale du patient adulte au Centre Léon Bérard.

Ces travaux de thèse ont fait l'objet de nombreuses communications orales ou affichées en conférences scientifiques internationales et nationales. L'engouement et l'intérêt au sujet de l'AP en oncologie est grandissant et généralisé chez les scientifiques, les épidémiologistes, les oncologues, les patients, et les proches. De plus, il m'a été possible

d'intervenir sur invitation auprès de professionnels de santé, et de patients lors de conférences grand public. Il est intéressant de constater que de plus en plus de patients témoignent de leur expérience et prennent aussi les devants pour diffuser l'information du bénéfice de l'APA auprès du corps médical et des autres patients.

L'intérêt pour l'APA gagne peu à peu les autres services du Centre Léon Bérard ; en effet, les oncologues des services d'hématologie et de pédiatrie ont fait appel à nous afin de faire bénéficier de l'APA dans de nouvelles études cliniques au sein du CLB. Une étude pilote innovante de prise en charge des patients atteints de lymphome et myélome subissant une chimiothérapie intensive avec autogreffe fait actuellement l'objet d'une demande de financement. Cette étude permettra d'évaluer l'acceptabilité, chez une population de patients porteurs de myélome ou de lymphome, d'un programme d'APA qui peut améliorer leurs conditions de vie quotidienne. De plus, cette étude permettra de décrire les barrières et les facilitateurs à une pratique régulière d'AP dans cette population de patients, d'évaluer l'évolution de facteurs physiologiques et psychologiques, de démontrer d'éventuels effets favorables de l'APA par rapport à un groupe contrôle (patients refusant le programme) grâce à des critères d'évaluation objectifs ; elle permettra aussi d'évaluer la faisabilité d'un essai proposant une telle intervention, notamment en matière d'adhésion au programme.

Les oncologues en pédiatrie ont souhaité mettre en place une prise en charge en APA dans le cadre de l'appel à projet de l'INCa pour une population d'adolescents et de jeunes adultes (15-24 ans). L'objectif de l'étude pilote interventionnelle contrôlée, non randomisée, est d'évaluer la faisabilité d'un programme d'APA de 4 mois, à raison de 2 séances par semaine, au Centre et supervisées par l'enseignant en APA, ou à domicile et non supervisées. Ce projet permettra d'améliorer la prise en charge interdisciplinaire de ces patients, en intégrant un volet d'APA à la prise en charge psycho-sociale déjà en place.

En parallèle à l'étude PASAPAS, ont été mis en place des focus groupes avec des femmes atteintes d'un cancer du sein, en cours de chimiothérapie, de radiothérapie, ou après les traitements, ainsi qu'avec les professionnels de santé du Centre Léon Bérard impliqués dans le traitement de ces patientes, afin d'évaluer l'opportunité de l'intervention nutritionnelle (diététique et AP) – c'est-à-dire sa capacité à répondre aux attentes et besoins des personnes malades et des soignants. Deux focus groupes impliquant en tout 9 patientes

et deux focus groupes impliquant 10 soignants ont été réalisés au début du programme PASAPAS entre avril et septembre 2011 (Carretier et al., 2013). Les attentes des participants concernant un programme nutritionnel adapté aux patientes atteintes de cancer du sein sont communes et font émerger trois thèmes explicites : les besoins d'information, les besoins de soutien, et la question de la coordination entre les professionnels. Les obstacles et les barrières concernant le programme nutritionnel étaient des facteurs physiques, organisationnels et psychosociaux. Les patientes ont exprimé leur besoin d'être mieux informées sur l'existence du programme et sur son déroulement. La notion de motivation des patientes a été mentionnée dans les deux groupes (de patientes et de professionnels) comme étant une autre dimension importante pour la participation à un tel programme. La qualité de la motivation est fortement influencée par l'environnement et l'attitude de la famille, ce qui a été largement souligné par les professionnels participant à cette étude. La dynamique de groupe prévue par le programme d'APA tient une place très importante pour les patientes atteintes de cancer du sein. Ces observations permettent l'ajustement des programmes en fonction des dimensions prioritaires que sont : la prise en compte des préférences des patientes et la sensibilisation des professionnels de santé vis-à-vis de l'information, l'évaluation des affects négatifs liés à la pratique de l'AP et/ou une modification des habitudes alimentaires, et enfin les relations de confiance avec le médecin.

Dans un même objectif de comprendre les barrières et les facilitateurs à la poursuite d'une AP cette fois-ci, une recherche dans la continuité du programme clinique d'APA, a été initiée par le travail de master 2 d'un des enseignants en APA du Centre. Pour cela, 22 patientes avaient été incluses 6 à 9 mois après le programme d'APA. Cette étude a montré que les patientes ont maintenu leur niveau d'AP et leur poids à distance du programme. Elle montre la difficulté pour les femmes sans activité professionnelle de ne pas augmenter le temps d'activités sédentaires. L'analyse des freins et facilitateurs à la poursuite d'une AP régulière plaide en faveur d'une offre diversifiée d'AP et un suivi dans le temps, ou une intégration à des programmes d'éducation thérapeutique, afin d'aider les patientes à atteindre et maintenir les recommandations d'AP (Baudinet et al., 2012). Cette étude va pouvoir être développée à plus grande échelle grâce à un financement de l'INCa reçu en Mai 2013. Un des enjeux est de montrer qu'un programme de 3 mois permet de changer durablement le style de vie des patientes, afin qu'elles évitent le plus tôt possible

l'accumulation de co-morbidités telles que le déconditionnement physique ou encore les risques métaboliques.

Dans l'objectif de répondre aux attentes des patientes identifiées par les focus groupes et le suivi du programme clinique d'APA, un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) en nutrition a été élaboré. Celui-ci à reçu récemment l'accord de l'Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes, ainsi qu'un financement, et a pu débuter. Ce programme allie une prise en charge diététique à une prise en charge d'APA. Il est basé sur la pratique de quelques séances d'APA, et sur des retours en séances collectives d'ETP relatives à l'APA et/ou à la diététique. La prise en charge très individualisée, dont le patient est le cœur, sera basée sur des bilans individuels. L'ETP sera évaluée quant à son efficacité à permettre aux patientes de s'engager dans un changement de leurs comportements individuels à risque.

La mise en place de programmes pendant les traitements amènent à se poser la question de l'après traitement. En effet, une action doit se développer afin de permettre aux patients, ayant encore besoin d'une APA, d'être conduits à la pratique d'une AP dans le milieu ordinaire (AFSOS). Ces « passerelles » permettraient notamment de pallier à cette période d'abandon que ressentent souvent les patientes après la période de traitements adjuvants, très intense, et ainsi de quitter progressivement ce statut de patient pour un retour optimal vers la vie ordinaire. Une solution pourrait être apportée par le fait que différents professionnels médicaux, universitaires, paramédicaux, de l'AP et de l'APA, ainsi que des patients, créent des associations ayant pour objectif de promouvoir l'AP en oncologie. Une telle association (Activ'RA) a vu le jour en Rhônes-Alpes en 2011. Ce type d'initiative manifeste le désir de construire un maillage de professionnels permettant aux patients de bénéficier au plus tôt de l'information sur l'AP, et d'une action sur le terrain notamment par la création de « passerelles ».

De nombreux projets sont en cours et à venir, et des perspectives de recherche peuvent être développées suite à ce travail. Notamment, grâce au protocole PASAPAS qui est une première étape à la mise en place d'une étude multicentrique, initiée par le CLB. Ainsi, cette étude de phase 3, randomisée, contrôlée, a pour objectif de comparer l'efficacité d'un programme d'APA couplé à une intervention diététique versus une intervention diététique seule. Elle sera prochainement mise en place chez des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant, et débutant une chimiothérapie adjuvante. Cette étude aura pour critère intermédiaire de survie la diminution de la masse grasse intra-abdominale (Annexe

14). Une étude de cette ampleur (APAD 2) est en cours actuellement et pilotée par le Centre de Lutte contre le Cancer Val D'Aurelle de Montpellier. Cette étude, à laquelle le CLB participe grâce à la présence de l'APA, évalue l'intérêt d'un programme d'APA avec un conseil diététique pour la réduction de la fatigue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Une visite de trois semaines au sein du 'Department of Population Health Research, Alberta Health Services-Cancer Care' à Calgary, Alberta, du Pr Christine Friedenreich et du laboratoire dirigé par Dr Kerry Courneya à l'Université d'Alberta à Edmonton, a permis des rencontres et des échanges riches avec de multiples chercheurs qui effectuent depuis plus de 10 ans des recherches sur le rôle de l'AP après diagnostic de cancer du sein non métastatique et métastatique, du colon, du rein, de la prostate, et des cancers tête et cou. La méthodologie des études basées au Canada est très similaire à la nôtre, ce qui est rassurant quant à la qualité des études mises en place au cours de ce doctorat. Leur crédibilité est grande notamment grâce à leur travail de longue date en collaboration importante avec la faculté de kinésiologie (équivalente à la faculté des sciences du sport – STAPS en France) et avec leur possibilité d'effectuer des mesures et tests physiques considérés comme gold standard [tests physiques de capacité aérobie (VO_{2max}) sur tapis roulant par exemple]. De plus, au Canada, les bénéfices de l'AP ne sont plus à prouver auprès des oncologues et des patients car cela fait maintenant plus de 10 ans que des actions sont mises en place. Pour le moment, en France, les institutions sont encore timides sur le fait de mettre en place l'APA auprès des patients traités pour un cancer. Il sera important dans nos études futures d'utiliser les méthodes gold standard afin de mesurer au mieux les effets de l'AP et d'ainsi crédibiliser encore plus nos actions, comme il l'a été fait auparavant en diabétologie ou encore en cardiologie. Il serait intéressant de se rapprocher des méthodes de recherche internationales, de créer des collaborations avec les différents programmes d'exercice individualisé à l'étranger, mais aussi d'étudier le bénéfice de la mise en place de programmes pour des patients atteints de cancer à des stades plus avancés.

Au-delà des statistiques de ces travaux de thèse, les témoignages des patients parlent d'eux-mêmes. Après plus de 3 ans de recul, ils nous confirment que l'AP prend maintenant une place importante dans leur vie après l'expérience de nos programmes. Cela

nous encourage à perdurer dans notre engagement pour que l'Activité Physique Adaptée soit massivement adoptée au cœur de la prise en charge du patient en oncologie.

Références

1. A.D.A.M. Medical Encyclopedia (3-9-2012). Cancer. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0002267/

2. Abrahamson, P. E., Gammon, M. D., Lund, M. J., Flagg, E. W., Porter, P. L., Stevens, J. et al. (2006). General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 15,* 1871-1877.

3. Adamsen, L., Quist, M., Andersen, C., Moller, T., Herrstedt, J., Kronborg, D. et al. (2009). Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ, 339,* b3410.

4. Ahmed, R. L., Thomas, W., Yee, D., & Schmitz, K. H. (2006). Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology, 24,* 2765-2772.

5. Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J. et al. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 32,* S498-S504.

6. Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet.Med., 23,* 469-480.

7. American Cancer Society (2012). *Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention*.

8. ANSES (2011). *Nutrition et cancer : rapport d'expertise collective*.

9. Ariza-Garcia, A., Galiano-Castillo, N., Cantarero-Villanueva, I., Fernandez-Lao, C., Diaz-Rodriguez, L., & Arroyo-Morales, M. (2013). Influence of physical inactivity in psychophysiolocigal state of breast cancer survivors. *Eur.J.Cancer Care (Engl.)*.

10. Astrand, P. & Rodahl, K. (1994). *Précis de physiologie de l'exercice musculaire*. (Lavoisier, 3e ed. ed.).

11. ATP III (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA, 285,* 2486-2497.

12. Bachmann, J., Heiligensetzer, M., Krakowski-Roosen, H., Buchler, M. W., Friess, H., & Martignoni, M. E. (2008). Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J.Gastrointest.Surg., 12,* 1193-1201.

13. Bakhtari, A. F., Baghiani Moghaddam, M. H., Asghari, J. M., Allahverdipour, H., Dabagh, N. S., & Noorizadeh, R. (2013). Explaining the role of personal, social and physical environment factors on employed women's physical activity: a structural equation analysis. *Glob.J.Health Sci., 5,* 189-199.

14. Ballard-Barbash, R., Friedenreich, C. M., Courneya, K. S., Siddiqi, S. M., McTiernan, A., & Alfano, C. M. (2012). Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute, 104,* 815-840.

15. Basdevant, A. & Guy-Grand, B. (2004). *Médecine de l'obésité*. (Flammarion ed.).

16. Batman, D. C. (2012). Hippocrates: 'Walking is man's best medicine!'. *Occup.Med.(Lond), 62,* 320-322.

17. Baudinet, C., Berthouze-Aranda, S. E., Foucaut, A. M., Touillaud, M., Reynes, E., Carretier, J. et al. (2012). Evaluation du maintien de l'activité physique après un programme d'activité physique adaptée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein. In *10èmes Journées Francophones de Nutrition*.

18. Bauman, A. & Chau, J. (2009). The role of media in promoting physical activity. *J.Phys.Act.Health, 6 Suppl 2,* S196-S210.

19. Bauman, A. E., Reis, R. S., Sallis, J. F., Wells, J. C., Loos, R. J., & Martin, B. W. (2012). Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? *Lancet, 380,* 258-271.

20. Beasley, J. M., Kwan, M. L., Chen, W. Y., Weltzien, E. K., Kroenke, C. H., Lu, W. et al. (2012). Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: findings from the after breast cancer pooling project. *Breast Cancer Research and Treatment, 131,* 637-643.

21. Belot, A., Grosclaude, P., Bossard, N., Jougla, E., Benhamou, E., Delafosse, P. et al. (2008). Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev.Epidemiol.Sante Publique, 56,* 159-175.

22. Bensouda, Y., Andre, F., Boulet, T., Al-Ghuzlan, A., Conforti, R., Troalen, F. et al. (2009). [Prevalence of elevated serum CA 15-3 at time of metastatic relapse of breast cancer and correlation with hormone receptor status]. *Bull.Cancer, 96,* 923-928.

23. Beral, V. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet, 362,* 419-427.

24. Berthouze, S. E., Minaire, P. M., Castells, J., Busso, T., Vico, L., & Lacour, J. R. (1995). Relationship between mean habitual daily energy expenditure and maximal oxygen uptake. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 27,* 1170-1179.

25. Berthouze, S. E., Minaire, P. M., Chatard, J. C., Boutet, C., Castells, J., & Lacour, J. R. (1993). A new tool for evaluating energy expenditure: the "QAPSE" development and validation. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 25,* 1405-1414.

26. Berthouze-Aranda, S. E. & Aranda, P. (2001). Un logiciel pour la mesure de l'activité physique : le PAQAP. *Sport & Science, 16,* 171-172.

27. Berthouze-Aranda, S. E. & Reynes, E. (2011). La sédentarité : un processus physio-psychologique et un facteur de risque pour la santé pour tous. *Science & Sport, 26,* 191-196.

28. Bicego, D., Brown, K., Ruddick, M., Storey, D., Wong, C., & Harris, S. R. (2009). Effects of exercise on quality of life in women living with breast cancer: a systematic review. *Breast J., 15,* 45-51.

29. Billat, V. (2003). *Physiologie et méthodologie de l'entrainement - De la théorie à la pratique*. (2e ed.).

30. Blanchard, C. M., Courneya, K. S., & Laing, D. (2001). Effects of acute exercise on state anxiety in breast cancer survivors. *Oncol.Nurs.Forum, 28,* 1617-1621.

31. Blanchard, C. M., Denniston, M. M., Baker, F., Ainsworth, S. R., Courneya, K. S., Hann, D. M. et al. (2003). Do adults change their lifestyle behaviors after a cancer diagnosis? *Am.J.Health Behav., 27,* 246-256.

32. Blaney, J. M., Lowe-Strong, A., Rankin-Watt, J., Campbell, A., & Gracey, J. H. (2013). Cancer survivors' exercise barriers, facilitators and preferences in the context of fatigue, quality of life and physical activity participation: a questionnaire-survey. *Psychooncology., 22,* 186-194.

33. Bortz, W. M. (1984). The disuse syndrome. *West J.Med., 141,* 691-694.

34. Bosdriesz, J. R., Witvliet, M. I., Visscher, T. L., & Kunst, A. E. (2012). The influence of the macro-environment on physical activity: a multilevel analysis of 38 countries worldwide. *Int.J.Behav.Nutr.Phys.Act., 9,* 110.

35. Bulmer, S. M., Howell, J., Ackerman, L., & Fedric, R. (2012). Women's perceived benefits of exercise during and after breast cancer treatment. *Women Health, 52,* 771-787.

36. Bureau international des poids et mesures (2006). *Le Système international d'unités* (Rep. No. 8e éd.). Sèvres, France: BIPM.

37. Butts, N. K., Knox, K. M., & Foley, T. S. (1995). Energy costs of walking on a dual-action treadmill in men and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 27,* 121-125.

38. Byar, K. L., Berger, A. M., Bakken, S. L., & Cetak, M. A. (2006). Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncol.Nurs.Forum, 33,* E18-E26.

39. Caan, B. J., Emond, J. A., Natarajan, L., Castillo, A., Gunderson, E. P., Habel, L. et al. (2006). Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment, 99,* 47-57.

40. Caan, B. J., Kwan, M. L., Hartzell, G., Castillo, A., Slattery, M. L., Sternfeld, B. et al. (2008). Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control, 19,* 1319-1328.

41. Camoriano, J. K., Loprinzi, C. L., Ingle, J. N., Therneau, T. M., Krook, J. E., & Veeder, M. H. (1990). Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, 8,* 1327-1334.

42. Campbell, A., Stevinson, C., & Crank, H. (2012a). The BASES Expert Statement on exercise and cancer survivorship. *J.Sports Sci., 30,* 949-952.

43. Campbell, K. L., Lane, K., Martin, A. D., Gelmon, K. A., & McKenzie, D. C. (2007a). Resting energy expenditure and body mass changes in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nurs., 30,* 95-100.

44. Campbell, K. L., Van Patten, C. L., Neil, S. E., Kirkham, A. A., Gotay, C. C., Gelmon, K. A. et al. (2012b). Feasibility of a lifestyle intervention on body weight and serum biomarkers in breast cancer survivors with overweight and obesity. *J.Acad.Nutr.Diet., 112,* 559-567.

45. Campbell, K. L., Westerlind, K. C., Harber, V. J., Bell, G. J., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2007b). Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 16,* 731-739.

46. Cancer et Environnement (13-6-2013). Cancer du sein. www.cancer-environnement.fr

47. Carretier, J., Durif-Bruckert, C., Moumjid, N., Foucaut, A. M., Touillaud, M., Philip, T., Bachmann, P., & Fervers, B. (2013). Barriers and facilitators to breast cancer patient participation in diet and physical activity interventions: perceptions of breast cancer patients and healthcare professionals (soumission en cours).
Ref Type: Unpublished Work

48. Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep., 100,* 126-131.

49. Centre Léon Bérard. (2012). Rapport d'activité 2012.
Ref Type: Unpublished Work

50. Centre Léon Bérard (2013). Centre Léon Bérard. http://www.centreleonberard.fr/

51. Cheema, B. S. & Gaul, C. A. (2006). Full-body exercise training improves fitness and quality of life in survivors of breast cancer. *J.Strength.Cond.Res., 20,* 14-21.

52. Chen, X., Lu, W., Zheng, W., Gu, K., Matthews, C. E., Chen, Z. et al. (2011). Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev.Res.(Phila), 4,* 1409-1418.

53. Chlebowski, R. T., Blackburn, G. L., Thomson, C. A., Nixon, D. W., Shapiro, A., Hoy, M. K. et al. (2006). Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *Journal of the National Cancer Institute, 98,* 1767-1776.

54. Cho, E., Spiegelman, D., Hunter, D. J., Chen, W. Y., Stampfer, M. J., Colditz, G. A. et al. (2003). Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute, 95,* 1079-1085.

55. Clarke, H. (1971). Basic understanding of physical fitness. *Physical Fitness Research Digest, 1*.

56. Clavel-Chapelon, F. & Gerber, M. (2002). Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Research and Treatment, 72,* 107-115.

57. Cleveland, R. J., Eng, S. M., Stevens, J., Bradshaw, P. T., Teitelbaum, S. L., Neugut, A. I. et al. (2012). Influence of prediagnostic recreational physical activity on survival from breast cancer. *Eur.J.Cancer Prev., 21,* 46-54.

58. Colditz, G. A. (2005). Epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 14,* 768-772.

59. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996). Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception, 54,* 1S-106S.

60. Courneya, K. S., Blanchard, C. M., & Laing, D. M. (2001). Exercise adherence in breast cancer survivors training for a dragon boat race competition: a preliminary investigation. *Psychooncology., 10,* 444-452.

61. Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M. et al. (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin.Oncol., 25,* 4396-4404.

62. Craft, L. L., Vaniterson, E. H., Helenowski, I. B., Rademaker, A. W., & Courneya, K. S. (2012). Exercise effects on depressive symptoms in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 21,* 3-19.

63. Cramp, F. & Byron-Daniel, J. (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane.Database.Syst.Rev., 11,* CD006145.

64. Cramp, F. & Daniel, J. (2008). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane.Database.Syst.Rev.,* CD006145.

65. Cui, Y., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2006). Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment, 100,* 293-299.

66. Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M. et al. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist., 5,* 353-360.

67. Dal Maso, L., Zucchetto, A., Talamini, R., Serraino, D., Stocco, C. F., Vercelli, M. et al. (2008). Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *International Journal of Cancer, 123,* 2188-2194.

68. Daley, A. J., Crank, H., Mutrie, N., Saxton, J. M., & Coleman, R. (2007a). Determinants of adherence to exercise in women treated for breast cancer. *Eur.J Oncol.Nurs., 11,* 392-399.

69. Daley, A. J., Crank, H., Mutrie, N., Saxton, J. M., & Coleman, R. (2007b). Patient recruitment into a randomised controlled trial of supervised exercise therapy in sedentary women treated for breast cancer. *Contemp.Clin.Trials, 28,* 603-613.

70. Daley, A. J., Crank, H., Saxton, J. M., Mutrie, N., Coleman, R., & Roalfe, A. (2007c). Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin.Oncol., 25,* 1713-1721.

71. Davies, N. J., Batehup, L., & Thomas, R. (2011). The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. *British Journal of Cancer, 105 Suppl 1,* S52-S73.

72. Dawood, S., Broglio, K., Gonzalez-Angulo, A. M., Kau, S. W., Islam, R., Hortobagyi, G. N. et al. (2008). Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin.Cancer Res., 14,* 1718-1725.

73. Demark-Wahnefried, W., Campbell, K. L., & Hayes, S. C. (2012). Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer, 118,* 2277-2287.

74. Demark-Wahnefried, W., Kenyon, A. J., Eberle, P., Skye, A., & Kraus, W. E. (2002). Preventing sarcopenic obesity among breast cancer patients who receive adjuvant chemotherapy: results of a feasibility study. *Clin.Exerc.Physiol, 4,* 44-49.

75. Demark-Wahnefried, W., Peterson, B., McBride, C., Lipkus, I., & Clipp, E. (2000). Current health behaviors and readiness to pursue life-style changes among men and women diagnosed with early stage prostate and breast carcinomas. *Cancer, 88,* 674-684.

76. Demark-Wahnefried, W., Peterson, B. L., Winer, E. P., Marks, L., Aziz, N., Marcom, P. K. et al. (2001). Changes in weight, body composition, and factors influencing

energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol, 19,* 2381-2389.

77. Demark-Wahnefried, W., Rimer, B. K., & Winer, E. P. (1997). Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J.Am.Diet.Assoc., 97,* 519-529.

78. Demark-Wahnefried, W. & Rock, C. L. (2003). Nutrition-related issues for the breast cancer survivor. *Semin.Oncol., 30,* 789-798.

79. Demark-Wahnefried, W., Winer, E. P., & Rimer, B. K. (1993). Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol, 11,* 1418-1429.

80. DeNysschen, C. A., Brown, J. K., Cho, M. H., & Dodd, M. J. (2011). Nutritional symptom and body composition outcomes of aerobic exercise in women with breast cancer. *Clin.Nurs.Res., 20,* 29-46.

81. Despres, J. P. & Lamarche, B. (1993). Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr.Res.Rev., 6,* 137-159.

82. Devoogdt, N., Van, K. M., Geraerts, I., Coremans, T., Fieuws, S., Lefevre, J. et al. (2010). Physical activity levels after treatment for breast cancer: one-year follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment, 123,* 417-425.

83. Dewys, W. D., Begg, C., Lavin, P. T., Band, P. R., Bennett, J. M., Bertino, J. R. et al. (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Medicine, 69,* 491-497.

84. Djuric, Z., Ren, J., Brown, P. R., Ellsworth, J. S., & Sen, A. (2012). Lifestyle factors associated with serum N-3 fatty acid levels in breast cancer patients. *Breast, 21,* 608-611.

85. Doyle, C., Kushi, L. H., Byers, T., Courneya, K. S., Demark-Wahnefried, W., Grant, B. et al. (2006). Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J.Clin., 56,* 323-353.

86. Drouin, J. S., Young, T. J., Beeler, J., Byrne, K., Birk, T. J., Hryniuk, W. M. et al. (2006). Random control clinical trial on the effects of aerobic exercise training on erythrocyte levels during radiation treatment for breast cancer. *Cancer, 107,* 2490-2495.

87. Druesne-Pecollo, N., Touvier, M., Barrandon, E., Chan, D. S., Norat, T., Zelek, L. et al. (2012). Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment, 135,* 647-654.

88. Duijts, S. F., Faber, M. M., Oldenburg, H. S., van, B. M., & Aaronson, N. K. (2011). 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., 20,* 115-126.

89. Emaus, A., Veierod, M. B., Tretli, S., Finstad, S. E., Selmer, R., Furberg, A. S. et al. (2010). Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment, 121,* 651-660.

90. Enger, S. M. & Bernstein, L. (2004). Exercise activity, body size and premenopausal breast cancer survival. *British Journal of Cancer, 90,* 2138-2141.

91. Ewertz, M., Jensen, M. B., Gunnarsdottir, K. A., Hojris, I., Jakobsen, E. H., Nielsen, D. et al. (2011). Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, 29,* 25-31.

92. Eyigor, S., Karapolat, H., Yesil, H., Uslu, R., & Durmaz, B. (2010). 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., 46,* 481-487.

93. Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., & Mackey, J. R. (2003). Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 12,* 721-727.

94. Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., & Mackey, J. R. (2005). Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J.Appl.Physiol, 98,* 1534-1540.

95. Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L. et al. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol., 12,* 489-495.

96. Fearon, K. C. (2011). Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *New England Journal of Medicine, 365,* 565-567.

97. Fearon, K. C., Voss, A. C., & Hustead, D. S. (2006). Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *American Journal of Clinical Nutrition, 83,* 1345-1350.

98. Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., & Boyle, P. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann.Oncol., 18,* 581-592.

99. Fernandez-Lao, C., Cantarero-Villanueva, I., Ariza-Garcia, A., Courtney, C., Fernandez-de-las-Penas, C., & Arroyo-Morales, M. (2013). Water versus land-based multimodal exercise program effects on body composition in breast cancer survivors: a controlled clinical trial. *Support.care Cancer, 21,* 521-530.

100. Fong, D. Y., Ho, J. W., Hui, B. P., Lee, A. M., Macfarlane, D. J., Leung, S. S. et al. (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ, 344,* e70-doi: 10.1136/bmj.e70.

101. Foucaut, A. M., Berthouze, S. E., Touillaud, M., Morelle, M., Bourne-Branchu, V., Kempf-Lépine, A. S., Carretier, J., Pérol, D., Trédan, O., Bachmann, P., & Fervers, B. (2013a). Deterioration of physical fitness after a breast cancer diagnosis: an increasing risk factor of co-morbidities at the beginning of adjuvant chemotherapy.
Ref Type: Unpublished Work

102. Foucaut, A. M., Berthouze-Aranda, S. E., Touillaud, M., Kempf-Lépine, A. S., Baudinet, C., Meyrand, R., Carretier, J., Bachmann, P., & Fervers, B. (2013b). Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, (in press).

103. Fournier, A., Berrino, F., & Clavel-Chapelon, F. (2008). Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment, 107,* 103-111.

104. Fournier, A., Berrino, F., Riboli, E., Avenel, V., & Clavel-Chapelon, F. (2005). Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int.J Cancer, 114,* 448-454.

105. Freedman, R. J., Aziz, N., Albanes, D., Hartman, T., Danforth, D., Hill, S. et al. (2004). Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin.Endocrinol.Metab, 89,* 2248-2253.

106. Friedenreich, C. M., Gregory, J., Kopciuk, K. A., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2009). Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *International Journal of Cancer, 124,* 1954-1962.

107. Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., & Lynch, B. M. (2010). State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur.J.Cancer, 46,* 2593-2604.

108. Gautam, A. P., Maiya, A. G., & Vidyasagar, M. S. (2011). Effect of home-based exercise program on lymphedema and quality of life in female postmastectomy patients: pre-post intervention study. *J.Rehabil.Res.Dev., 48,* 1261-1268.

109. Goh, J., Kirk, E. A., Lee, S. X., & Ladiges, W. C. (2012). Exercise, physical activity and breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. *Exerc.Immunol.Rev., 18,* 158-176.

110. Gomez, A. M., Martinez, C., Fiuza-Luces, C., Herrero, F., Perez, M., Madero, L. et al. (2011). Exercise training and cytokines in breast cancer survivors. *Int.J.Sports Med., 32,* 461-467.

111. Goodwin, P. J. (2009). Vitamin D in cancer patients: above all, do no harm. *Journal of Clinical Oncology, 27,* 2117-2119.

112. Goodwin, P. J., Ennis, M., Pritchard, K. I., McCready, D., Koo, J., Sidlofsky, S. et al. (1999). Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology, 17,* 120-129.

113. Goria, S., Daniau, C., de Crouy-Chanel, P., Empereur-Bissonnet, P., Fabre, P., Colonna, M. et al. (2009). Risk of cancer in the vicinity of municipal solid waste incinerators: importance of using a flexible modelling strategy. *Int.J.Health Geogr., 8,* 31.

114. Guiraud, T., Darolles, Y., Sanguignol, F., Labrunée, M., Pathak, A., Gremeaux, V. et al. Quid des enseignants en activité physique adaptée dans les établissements de soins de suite et de réadaptation en 2013 ? *Science & Sports,* (in press).

115. Hallal, P. C., Andersen, L. B., Bull, F. C., Guthold, R., Haskell, W., & Ekelund, U. (2012). Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet, 380,* 247-257.

116. Hansen, S., Cold, S., Petersen, P. H., & Rose, C. (1997). Estimates of the sources of variation (variance components) of bioelectric impedance and anthropometric measurements in an epidemiological case-control study of breast cancer. *Eur.J.Clin.Nutr., 51,* 764-770.

117. Harris, S. R. & Niesen-Vertommen, S. L. (2000). Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: a series of case reports. *J.Surg.Oncol., 74,* 95-98.

118. Harrison, S., Hayes, S. C., & Newman, B. (2009). Level of physical activity and characteristics associated with change following breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology., 18,* 387-394.

119. HAS/INCA (2010). *Guide - Affection longue durée : Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein* France.

120. Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A. et al. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 39,* 1423-1434.

121. Hayes, S. C., Reul-Hirche, H., & Turner, J. (2009). Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 41,* 483-489.

122. Hayes, S. C., Rye, S., DiSipio, T., Yates, P., Bashford, J., Pyke, C. et al. (2013). Exercise for health: a randomized, controlled trial evaluating the impact of a pragmatic, translational exercise intervention on the quality of life, function and treatment-related side effects following breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment, 137,* 175-186.

123. Heideman, W. H., Russell, N. S., Gundy, C., Rookus, M. A., & Voskuil, D. W. (2009). The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. *Eur.J.Cancer, 45,* 119-126.

124. Herrero, F., San Juan, A. F., Fleck, S. J., Balmer, J., Perez, M., Canete, S. et al. (2006). Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *Int.J.Sports Med., 27,* 573-580.

125. Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist., 12 Suppl 1,* 4-10.

126. Hojan, K., Milecki, P., Molinska-Glura, M., Roszak, A., & Leszczynski, P. (2013). Effect of physical activity on bone strength and body composition in breast cancer premenopausal women during endocrine therapy. *Eur.J.Phys.Rehabil.Med., 49,* 331-339.

127. Holick, C. N., Newcomb, P. A., Trentham-Dietz, A., Titus-Ernstoff, L., Bersch, A. J., Stampfer, M. J. et al. (2008). Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 17,* 379-386.

128. Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA, 293,* 2479-2486.

129. Howley, E. T. (2001). Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 33,* S364-S369.

130. Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Hydock, D. S., Carter, S. D., Hayward, R., & Schneider, C. M. (2008). Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. *Oncol.Nurs.Forum, 35,* 909-915.

131. Hutnick, N. A., Williams, N. I., Kraemer, W. J., Orsega-Smith, E., Dixon, R. H., Bleznak, A. D. et al. (2005). Exercise and lymphocyte activation following chemotherapy for breast cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 37,* 1827-1835.

132. Hutzler, Y. & Sherrill, C. (2007). Defining adapted physical activity: international perspectives. *Adapt.Phys.Activ.Q., 24,* 1-20.

133. Huy, C., Schmidt, M. E., Vrieling, A., Chang-Claude, J., & Steindorf, K. (2012). Physical activity in a German breast cancer patient cohort: one-year trends and characteristics associated with change in activity level. *Eur.J.Cancer, 48,* 297-304.

134. Hwang, J. H., Chang, H. J., Shim, Y. H., Park, W. H., Park, W., Huh, S. J. et al. (2008). Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Med.J., 49,* 443-450.

135. Ibrahim, E. M. & Al-Homaidh, A. (2011). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med.Oncol., 28,* 753-765.

136. IFAPA (2013). International federation of adapted physical activity: What is APA ? http://www.ifapa.biz/?q=whatisapa

137. INCa (2009). *Nutrition et prévention des cancers*.

138. INCa (2012). *Le cancer du sein : état des lieux en 2012*.

139. INSERM (2007). *Activité Physique : contextes et effets sur la santé* Paris, France.

140. INSERM (2013). Cancer du sein. http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-sein

141. InVS, HCL, INCa, FRANCIM, & INSERM (2011). *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011:Rapport technique*.

142. IPAQ (2005). *Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-Short and Long Forms* IPAQ Web site.

143. Irwin, M. L. (2009). Physical activity interventions for cancer survivors. *Br.J.Sports Med., 43,* 32-38.

144. Irwin, M. L., Cadmus, L., Alvarez-Reeves, M., O'Neil, M., Mierzejewski, E., Latka, R. et al. (2008a). Recruiting and retaining breast cancer survivors into a randomized controlled exercise trial: the Yale Exercise and Survivorship Study. *Cancer, 112,* 2593-2606.

145. Irwin, M. L., Crumley, D., McTiernan, A., Bernstein, L., Baumgartner, R., Gilliland, F. D. et al. (2003). Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer, 97,* 1746-1757.

146. Irwin, M. L., McTiernan, A., Baumgartner, R. N., Baumgartner, K. B., Bernstein, L., Gilliland, F. D. et al. (2005). Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *Journal of Clinical Oncology, 23,* 774-782.

147. Irwin, M. L., McTiernan, A., Bernstein, L., Gilliland, F. D., Baumgartner, R., Baumgartner, K. et al. (2004). Physical activity levels among breast cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 36,* 1484-1491.

148. Irwin, M. L., McTiernan, A., Manson, J. E., Thomson, C. A., Sternfeld, B., Stefanick, M. L. et al. (2011). Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prev.Res.(Phila), 4,* 522-529.

149. Irwin, M. L., Smith, A. W., McTiernan, A., Ballard-Barbash, R., Cronin, K., Gilliland, F. D. et al. (2008b). Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *Journal of Clinical Oncology, 26,* 3958-3964.

150. Irwin, M. L., Varma, K., Alvarez-Reeves, M., Cadmus, L., Wiley, A., Chung, G. G. et al. (2009). Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 18,* 306-313.

151. Jacoud, J. (2013). *Les bénéfices de l'activité physique pour les personnes souffrant d'un cancer: mémoire de master 1.*

152. Jacquelin-Ravel, N. & Pichard, C. (2012). Clinical nutrition, body composition and oncology: a critical literature review of the synergies. *Crit Rev.Oncol.Hematol., 84,* 37-46.

153. Janelsins, M. C., Davis, P. G., Wideman, L., Katula, J. A., Sprod, L. K., Peppone, L. J. et al. (2011). Effects of Tai Chi Chuan on insulin and cytokine levels in a randomized controlled pilot study on breast cancer survivors. *Clin.Breast Cancer, 11,* 161-170.

154. Janssen, I., Heymsfield, S. B., Allison, D. B., Kotler, D. P., & Ross, R. (2002). Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *American Journal of Clinical Nutrition, 75,* 683-688.

155. Janssen, I., Katzmarzyk, P. T., & Ross, R. (2004). Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. *American Journal of Clinical Nutrition, 79,* 379-384.

156. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J.Clin., 61,* 69-90.

157. Jones, L. W., Courneya, K. S., Fairey, A. S., & Mackey, J. R. (2004). Effects of an oncologist's recommendation to exercise on self-reported exercise behavior in newly diagnosed breast cancer survivors: a single-blind, randomized controlled trial. *Ann.Behav.Med., 28,* 105-113.

158. Kaltsatou, A., Mameletzi, D., & Douka, S. (2011). Physical and psychological benefits of a 24-week traditional dance program in breast cancer survivors. *J.Bodyw.Mov Ther., 15,* 162-167.

159. Kesaniemi, Y. K., Danforth E Jr, Jensen, M. D., Kopelman, P. G., Lefebvre, P., & Reeder, B. A. (2001). Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 33,* S351-S358.

160. Key, T. J., Verkasalo, P. K., & Banks, E. (2001). Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol., 2,* 133-140.

161. Khan, K. M., Thompson, A. M., Blair, S. N., Sallis, J. F., Powell, K. E., Bull, F. C. et al. (2012). Sport and exercise as contributors to the health of nations. *Lancet, 380,* 59-64.

162. Kilbreath, S. L., Refshauge, K. M., Beith, J. M., Ward, L. C., Lee, M., Simpson, J. M. et al. (2012). Upper limb progressive resistance training and stretching exercises following surgery for early breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment, 133,* 667-676.

163. Kim, C. J., Kang, D. H., & Park, J. W. (2009). A meta-analysis of aerobic exercise interventions for women with breast cancer. *West J.Nurs.Res., 31,* 437-461.

164. Kim, C. J., Kang, D. H., Smith, B. A., & Landers, K. A. (2006). Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer Nurs., 29,* 156-165.

165. Kim, d. S., Sim, Y. J., Jeong, H. J., & Kim, G. C. (2010). Effect of active resistive exercise on breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Arch.Phys.Med.Rehabil., 91,* 1844-1848.

166. Kim, R. B., Phillips, A., Herrick, K., Helou, M., Rafie, C., Anscher, M. S. et al. (2013). Physical activity and sedentary behavior of cancer survivors and non-cancer individuals: results from a national survey. *PLoS.One., 8,* e57598.

167. Kim, S. H., Shin, M. S., Lee, H. S., Lee, E. S., Ro, J. S., Kang, H. S. et al. (2011). Randomized pilot test of a simultaneous stage-matched exercise and diet intervention for breast cancer survivors. *Oncol.Nurs.Forum, 38,* E97-106.

168. Knobf, M. T. & Coviello, J. (2011). Lifestyle interventions for cardiovascular risk reduction in women with breast cancer. *Curr.Cardiol.Rev., 7,* 250-257.

169. Knobf, M. T., Insogna, K., Dipietro, L., Fennie, C., & Thompson, A. S. (2008). An aerobic weight-loaded pilot exercise intervention for breast cancer survivors: bone remodeling and body composition outcomes. *Biol.Res.Nurs., 10,* 34-43.

170. Knop, K., Schwan, R., Bongartz, M., Bloch, W., Brixius, K., & Baumann, F. (2011). Sport and oxidative stress in oncological patients. *Int.J.Sports Med., 32,* 960-964.

171. Kohl, H. W., III, Craig, C. L., Lambert, E. V., Inoue, S., Alkandari, J. R., Leetongin, G. et al. (2012). The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet, 380,* 294-305.

172. Kolden, G. G., Strauman, T. J., Ward, A., Kuta, J., Woods, T. E., Schneider, K. L. et al. (2002). A pilot study of group exercise training (GET) for women with primary breast cancer: feasibility and health benefits. *Psychooncology., 11,* 447-456.

173. Kroenke, C. H., Chen, W. Y., Rosner, B., & Holmes, M. D. (2005). Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology, 23,* 1370-1378.

174. Kushi, L. H., Doyle, C., McCullough, M., Rock, C. L., Demark-Wahnefried, W., Bandera, E. V. et al. (2012). American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J.Clin., 62,* 30-67.

175. Kwan, M. L., Ergas, I. J., Somkin, C. P., Quesenberry, C. P., Jr., Neugut, A. I., Hershman, D. L. et al. (2010). Quality of life among women recently diagnosed with invasive breast cancer: the Pathways Study. *Breast Cancer Research and Treatment, 123,* 507-524.

176. Kwan, M. L., Sternfeld, B., Ergas, I. J., Timperi, A. W., Roh, J. M., Hong, C. C. et al. (2012). Change in physical activity during active treatment in a prospective study of breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment, 131,* 679-690.

177. Kwan, M. L., Weltzien, E., Kushi, L. H., Castillo, A., Slattery, M. L., & Caan, B. J. (2009). Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, 27,* 919-926.

178. Kwiatkowski, F., Mouret-Reynier, M. A., Duclos, M., Leger-Enreille, A., Bridon, F., Hahn, T. et al. (2013). 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, 49,* 1530-1538.

179. Kyle, U. G., Genton, L., Slosman, D. O., & Pichard, C. (2001). Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition, 17,* 534-541.

180. Lane, K., Jespersen, D., & McKenzie, D. C. (2005). The effect of a whole body exercise programme and dragon boat training on arm volume and arm circumference in women treated for breast cancer. *Eur.J.Cancer Care (Engl.), 14,* 353-358.

181. Latka, R. N., Alvarez-Reeves, M., Cadmus, L., & Irwin, M. L. (2009). Adherence to a randomized controlled trial of aerobic exercise in breast cancer survivors: the Yale exercise and survivorship study. *J.Cancer Surviv., 3,* 148-157.

182. Le Doussal, V., Tubiana-Hulin, M., Friedman, S., Hacene, K., Spyratos, F., & Brunet, M. (1989). Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer, 64,* 1914-1921.

183. Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet, 380,* 219-229.

184. Ligibel, J. A., Campbell, N., Partridge, A., Chen, W. Y., Salinardi, T., Chen, H. et al. (2008). Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology, 26,* 907-912.

185. Ligibel, J. A., Partridge, A., Giobbie-Hurder, A., Campbell, N., Shockro, L., Salinardi, T. et al. (2010). Physical and psychological outcomes among women in a telephone-based exercise intervention during adjuvant therapy for early stage breast cancer. *J.Womens Health (Larchmt.), 19,* 1553-1559.

186. Lof, M., Bergstrom, K., & Weiderpass, E. (2012). Physical activity and biomarkers in breast cancer survivors: a systematic review. *Maturitas, 73,* 134-142.

187. Lofgren, I., Herron, K., Zern, T., West, K., Patalay, M., Shachter, N. S. et al. (2004). Waist circumference is a better predictor than body mass index of coronary heart disease risk in overweight premenopausal women. *Journal of Nutrition, 134,* 1071-1076.

188. Longman, A. J., Braden, C. J., & Mishel, M. H. (1996). Side effects burden in women with breast cancer. *Cancer Pract., 4,* 274-280.

189. Loose, B. D., Christiansen, A. M., Smolczyk, J. E., Roberts, K. L., Budziszewska, A., Hollatz, C. G. et al. (2012). Consistency of the counting talk test for exercise prescription. *J.Strength.Cond.Res., 26,* 1701-1707.

190. Loprinzi, P. D. & Cardinal, B. J. (2012). Effects of physical activity on common side effects of breast cancer treatment. *Breast Cancer, 19,* 4-10.

191. Lorincz, A. M. & Sukumar, S. (2006). Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr.Relat Cancer, 13,* 279-292.

192. Lucia, A., Earnest, C., & Perez, M. (2003). Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol., 4,* 616-625.

193. MacVicar, M. G. & Winningham, M. L. (1986). Response of cancer patients on chemotherapy to a supervised exercise program. *Education, Nursing, Organization, 13,* 265-274.

194. MacVicar, M. G., Winningham, M. L., & Nickel, J. L. (1989). Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs.Res., 38,* 348-351.

195. Makari-Judson, G., Judson, C. H., & Mertens, W. C. (2007). Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J., 13,* 258-265.

196. Markes, M., Brockow, T., & Resch, K. L. (2006). Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane.Database.Syst.Rev.,* CD005001.

197. Marques-Vidal, P., Chiolero, A., & Paccaud, F. (2008). Large differences in the prevalence of normal weight obesity using various cut-offs for excess body fat. *e-SPEN, 3,* e159-e162.

198. Maryam, A., Fazlollah, A., Eesa, M., Ebrahim, H., & Abbas, V. F. (2010). The effect of designed exercise programme on quality of life in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Scand.J.Caring.Sci., 24,* 251-258.

199. McArdle, W., Katch, F., & Katch, V. (2001). *Physiologie de l'activité physique: énergie, nutrition et performance*. (Maloine, 4e ed. ed.).

200. McClure, M. K., McClure, R. J., Day, R., & Brufsky, A. M. (2010). Randomized controlled trial of the Breast Cancer Recovery Program for women with breast cancer-related lymphedema. *Am.J.Occup.Ther., 64,* 59-72.

201. McEligot, A. J., Largent, J., Ziogas, A., Peel, D., & Anton-Culver, H. (2006). Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer. *Nutrition and Cancer, 55,* 132-140.

202. McGuire, R., Waltman, N., & Zimmerman, L. (2011). Intervention components promoting adherence to strength training exercise in breast cancer survivors with bone loss. *West J.Nurs.Res., 33,* 671-689.

203. McKenzie, D. C. & Kalda, A. L. (2003). Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *Journal of Clinical Oncology, 21,* 463-466.

204. McTiernan, A., Rajan, K. B., Tworoger, S. S., Irwin, M., Bernstein, L., Baumgartner, R. et al. (2003). Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology, 21,* 1961-1966.

205. McTiernan, A., Ulrich, C., Kumai, C., Bean, D., Schwartz, R., Mahloch, J. et al. (1998). Anthropometric and hormone effects of an eight-week exercise-diet intervention in breast cancer patients: results of a pilot study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 7,* 477-481.

206. Mehnert, A., Veers, S., Howaldt, D., Braumann, K. M., Koch, U., & Schulz, K. H. (2011). Effects of a physical exercise rehabilitation group program on anxiety, depression, body image, and health-related quality of life among breast cancer patients. *Onkologie., 34,* 248-253.

207. Michels, K. B., Mohllajee, A. P., Roset-Bahmanyar, E., Beehler, G. P., & Moysich, K. B. (2007). Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer, 109,* 2712-2749.

208. Milne, H. M., Gordon, S., Guilfoyle, A., Wallman, K. E., & Courneya, K. S. (2007). Association between physical activity and quality of life among Western Australian breast cancer survivors. *Psychooncology., 16,* 1059-1068.

209. Milne, H. M., Wallman, K. E., Gordon, S., & Courneya, K. S. (2008). Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment, 108,* 279-288.

210. Ministère des affaires sociales et de la santé (6-9-2010). Plan cancer 2009-2013. www.plan-cancer.gouv.fr

211. Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., & Topaloglu, O. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane.Database.Syst.Rev., 8,* CD008465.

212. Mock, V., Burke, M. B., Sheehan, P., Creaton, E. M., Winningham, M. L., McKenney-Tedder, S. et al. (1994). A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol.Nurs.Forum, 21,* 899-907.

213. Mock, V., Dow, K. H., Meares, C. J., Grimm, P. M., Dienemann, J. A., Haisfield-Wolfe, M. E. et al. (1997). Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol.Nurs.Forum, 24,* 991-1000.

214. Mock, V., Pickett, M., Ropka, M. E., Muscari, L. E., Stewart, K. J., Rhodes, V. A. et al. (2001). Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract., 9,* 119-127.

215. Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S. et al. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA, 289,* 76-79.

216. Monninkhof, E. M., Peeters, P. H., & Schuit, A. J. (2007). Design of the sex hormones and physical exercise (SHAPE) study. *BMC.Public Health, 7,* 232.

217. Moses, A. W., Slater, C., Preston, T., Barber, M. D., & Fearon, K. C. (2004). Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *British Journal of Cancer, 90,* 996-1002.

218. Musanti, R. (2012). A study of exercise modality and physical self-esteem in breast cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 44,* 352-361.

219. Mustian, K. M., Katula, J. A., Gill, D. L., Roscoe, J. A., Lang, D., & Murphy, K. (2004). Tai Chi Chuan, health-related quality of life and self-esteem: a randomized trial with breast cancer survivors. *Support.care Cancer, 12,* 871-876.

220. Mustian, K. M., Katula, J. A., & Zhao, H. (2006). A pilot study to assess the influence of tai chi chuan on functional capacity among breast cancer survivors. *J.Support.Oncol., 4,* 139-145.

221. Mutrie, N., Campbell, A. M., Whyte, F., McConnachie, A., Emslie, C., Lee, L. et al. (2007). Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ, 334,* 517.

222. Narod, S. A., Dube, M. P., Klijn, J., Lubinski, J., Lynch, H. T., Ghadirian, P. et al. (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute, 94,* 1773-1779.

223. National Comprehensive Cancer Network (2013). *Clinical practice guidelines in oncology for survivorship* (Rep. No. Version 1).

224. Naumann, F., Martin, E., Philpott, M., Smith, C., Groff, D., & Battaglini, C. (2012a). Can counseling add value to an exercise intervention for improving quality of life in breast cancer survivors? A feasibility study. *J.Support.Oncol., 10,* 188-194.

225. Naumann, F., Munro, A., Martin, E., Magrani, P., Buchan, J., Smith, C. et al. (2012b). An individual-based versus group-based exercise and counselling intervention for improving quality of life in breast cancer survivors. A feasibility and efficacy study. *Psychooncology., 21,* 1136-1139.

226. Nelson, M. E. & Wernick, S. (1997). *Strong women stay young*. (Bantam ed.) New York.

227. Ness, K. K., Wall, M. M., Oakes, J. M., Robison, L. L., & Gurney, J. G. (2006). Physical performance limitations and participation restrictions among cancer survivors: a population-based study. *Ann.Epidemiol., 16,* 197-205.

228. Nichols, H. B., Trentham-Dietz, A., Egan, K. M., Titus-Ernstoff, L., Holmes, M. D., Bersch, A. J. et al. (2009). Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 18,* 1403-1409.

229. Nieman, D. C., Cook, V. D., Henson, D. A., Suttles, J., Rejeski, W. J., Ribisl, P. M. et al. (1995). Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *Int.J.Sports Med., 16,* 334-337.

230. Nikander, R., Sievanen, H., Ojala, K., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Palva, T., Blomqvist, C. et al. (2012). Effect of exercise on bone structural traits, physical performance and body composition in breast cancer patients--a 12-month RCT. *J.Musculoskelet.Neuronal.Interact., 12,* 127-135.

231. Nikander, R., Sievanen, H., Ojala, K., Oivanen, T., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., & Saarto, T. (2007). Effect of a vigorous aerobic regimen on physical performance in breast cancer patients - a randomized controlled pilot trial. *Acta Oncol., 46,* 181-186.

232. Nottingham, S. & Jurasin, A. (2010). *Nordic walking for total fitness*. (Human kinetics ed.).

233. Nuri, R., Kordi, M. R., Moghaddasi, M., Rahnama, N., Damirchi, A., Rahmani-Nia, F. et al. (2012). Effect of combination exercise training on metabolic syndrome parameters in postmenopausal women with breast cancer. *J.Cancer Res.Ther., 8,* 238-242.

234. Oja, P., Bull, F. C., Fogelholm, M., & Martin, B. W. (2010). Physical activity recommendations for health: what should Europe do? *BMC.Public Health, 10,* 10.

235. Olivier, N., Weissland, T., Berthoin, S., Legrand, R., Prieur, F., Rogez, J. et al. (2008). Arrêt de l'entraînement et déconditionnement à l'effort aérobie. *Science & Sport, 23,* 136-144.

236. Ott, C. D., Lindsey, A. M., Waltman, N. L., Gross, G. J., Twiss, J. J., Berg, K. et al. (2004). Facilitative strategies, psychological factors, and strength/weight training behaviors in breast cancer survivors who are at risk for osteoporosis. *Orthop.Nurs., 23,* 45-52.

237. Owens, B., Jackson, M., & Berndt, A. (2009). Pilot study of a structured aerobic exercise program for Hispanic women during treatment for early-stage breast cancer. *Medsurg.Nurs., 18,* 23-9, 32.

238. Patel, A. V., Bernstein, L., Deka, A., Feigelson, H. S., Campbell, P. T., Gapstur, S. M. et al. (2010). Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *American Journal of Epidemiology, 172,* 419-429.

239. Patterson, R. E., Cadmus, L. A., Emond, J. A., & Pierce, J. P. (2010). Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas, 66,* 5-15.

240. Patterson, R. E., Flatt, S. W., Newman, V. A., Natarajan, L., Rock, C. L., Thomson, C. A. et al. (2011). Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. *Journal of Nutrition, 141,* 201-206.

241. Payne, J. K., Held, J., Thorpe, J., & Shaw, H. (2008). Effect of exercise on biomarkers, fatigue, sleep disturbances, and depressive symptoms in older women with breast cancer receiving hormonal therapy. *Oncol.Nurs.Forum, 35,* 635-642.

242. Peppone, L. J., Mustian, K. M., Janelsins, M. C., Palesh, O. G., Rosier, R. N., Piazza, K. M. et al. (2010). Effects of a structured weight-bearing exercise program on bone metabolism among breast cancer survivors: a feasibility trial. *Clin.Breast Cancer, 10,* 224-229.

243. Péronnet, F., Thibault, G., Ledoux, M., & Brisson, G. (1991). *Le Marathon. Equilibre énergétique, alimentation et entraînement du coureur sur route*. (2 ed.) Paris: Vigot.

244. Perrier, L., Foucaut, A. M., Touillaud, M., Kempf-Lépine, A. S., Morelle, M., Meyrand, R., Baudinet, C., Berthouze-Aranda, S. E., Carretier, J., Denizot-Guillemaut, S., Pérol, D., Trédan, O., Philip, T., Bachmann, P., & Fervers, B. (2013). Cost analysis of physical activity intervention during adjuvant chemotherapy in breast cancer: results of the randomized trial PASAPAS.
Ref Type: Unpublished Work

245. Peters, C., Lotzerich, H., Niemeier, B., Schule, K., & Uhlenbruck, G. (1994). Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res., 14,* 1033-1036.

246. Peters, C., Lotzerich, H., Niemeir, B., Schule, K., & Uhlenbruck, G. (1995). Exercise, cancer and the immune response of monocytes. *Anticancer Res., 15,* 175-179.

247. Peyrat, J. P., Révillion, F., Grosjean, J., Charlier, M., & Djiane, J. (2008). La leptine: un lien entre obésité et cancer du sein. *Obésité, 3,* 66-71.

248. Phillips, M., Flemming, N., & Tsintzas, K. (2009). An exploratory study of physical activity and perceived barriers to exercise in ambulant people with neuromuscular disease compared with unaffected controls. *Clin.Rehabil., 23,* 746-755.

249. Pickett, M., Mock, V., Ropka, M. E., Cameron, L., Coleman, M., & Podewils, L. (2002). Adherence to moderate-intensity exercise during breast cancer therapy. *Cancer Pract., 10,* 284-292.

250. Pierce, J. P., Natarajan, L., Caan, B. J., Parker, B. A., Greenberg, E. R., Flatt, S. W. et al. (2007a). Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA, 298,* 289-298.

251. Pierce, J. P., Stefanick, M. L., Flatt, S. W., Natarajan, L., Sternfeld, B., Madlensky, L. et al. (2007b). Greater survival after breast cancer in physically active women

with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *Journal of Clinical Oncology, 25,* 2345-2351.

252. Pinto, B. M., Clark, M. M., Maruyama, N. C., & Feder, S. I. (2003). Psychological and fitness changes associated with exercise participation among women with breast cancer. *Psychooncology., 12,* 118-126.

253. Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., & Marcus, B. H. (2005). Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology, 23,* 3577-3587.

254. Pinto, B. M., Rabin, C., Abdow, S., & Papandonatos, G. D. (2008a). A pilot study on disseminating physical activity promotion among cancer survivors: a brief report. *Psychooncology., 17,* 517-521.

255. Pinto, B. M., Rabin, C., & Dunsiger, S. (2009). Home-based exercise among cancer survivors: adherence and its predictors. *Psychooncology., 18,* 369-376.

256. Pinto, B. M., Rabin, C., Papandonatos, G. D., Frierson, G. M., Trunzo, J. J., & Marcus, B. H. (2008b). Maintenance of effects of a home-based physical activity program among breast cancer survivors. *Support.care Cancer, 16,* 1279-1289.

257. Pinto, B. M., Trunzo, J. J., Reiss, P., & Shiu, S. Y. (2002). Exercise participation after diagnosis of breast cancer: trends and effects on mood and quality of life. *Psychooncology., 11,* 389-400.

258. PNNS (2011). *Programme National nutrition santé 2011-15*.

259. Pollak, M. (2008). Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat.Rev.Cancer, 8,* 915-928.

260. Pollock, M. L. & Wilmore, J. H. (1990). *Exercise in health and disease: evaluation and prescription for prevention and rehabilitation*. (2nd edition ed.) Philadelphia: Saunders.

261. Portela, A. L., Santaella, C. L., Gomez, C. C., & Burch, A. (2008). Feasibility of an Exercise Program for Puerto Rican Women who are Breast Cancer Survivors. *Rehabil.Oncol., 26,* 20-31.

262. Preston, D. L., Mattsson, A., Holmberg, E., Shore, R., Hildreth, N. G., & Boice, J. D., Jr. (2002). Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiation Research, 158,* 220-235.

263. Prochaska, J. O. & DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J.Consult Clin.Psychol., 51,* 390-395.

264. Rabin, C., Pinto, B., Dunsiger, S., Nash, J., & Trask, P. (2009). Exercise and relaxation intervention for breast cancer survivors: feasibility, acceptability and effects. *Psychooncology., 18,* 258-266.

265. Rabin, C., Pinto, B. M., & Frierson, G. M. (2006). Mediators of a randomized controlled physical activity intervention for breast cancer survivors. *Journal of Sport & Exercise Psychology, 28,* 269-284.

266. Reynolds, P., Hurley, S. E., Hoggatt, K., Anton-Culver, H., Bernstein, L., Deapen, D. et al. (2004). Correlates of active and passive smoking in the California Teachers Study cohort. *J.Womens Health (Larchmt.), 13,* 778-790.

267. Rimmer, J. H. & Marques, A. C. (2012). Physical activity for people with disabilities. *Lancet, 380,* 193-195.

268. Rimmer, J. H., Riley, B., Wang, E., Rauworth, A., & Jurkowski, J. (2004). Physical activity participation among persons with disabilities: barriers and facilitators. *Am.J.Prev.Med., 26,* 419-425.

269. Robert, B. & resonsables de formations APA-Santé des Universités de Bordeaux, G. 1. L. 2. L. 1. M. 1. N. 1. O. T. I. I. C.-P. I. H. S. (2011). L'activité physique adaptée-santé (APA-Santé) et le professionnel en APA-Santé: document synthétique collectif pour la Ligue Nationale Contre le Cancer.
Ref Type: Unpublished Work

270. Rodgers, C. D., VanHeest, J. L., & Schachter, C. L. (1995). Energy expenditure during submaximal walking with Exerstriders. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 27,* 607-611.

271. Rogers, L. Q., Hopkins-Price, P., Vicari, S., Pamenter, R., Courneya, K. S., Markwell, S. et al. (2009). A randomized trial to increase physical activity in breast cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 41,* 935-946.

272. Rohan, T. E., Fu, W., & Hiller, J. E. (1995). Physical activity and survival from breast cancer. *Eur.J.Cancer Prev., 4,* 419-424.

273. Romieu, I., Touillaud, M., Ferrari, P., Bignon, Y. J., Antoun, S., Berthouze-Aranda, S. E. et al. (2012). Activité physique et survie après cancer [Physical activity and cancer survival]. *Bull.Cancer, 99,* 979-994.

274. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L. et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA, 288,* 321-333.

275. Saarto, T., Penttinen, H. M., Sievanen, H., Kellokumpu-Lehtinen, P. L., Hakamies-Blomqvist, L., Nikander, R. et al. (2012a). Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of breast cancer survivors. *Anticancer Res., 32,* 3875-3884.

276. Saarto, T., Sievanen, H., Kellokumpu-Lehtinen, P., Nikander, R., Vehmanen, L., Huovinen, R. et al. (2012b). Effect of supervised and home exercise training on bone mineral

density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial. *Osteoporos.Int., 23,* 1601-1612.

277. Sandel, S. L., Judge, J. O., Landry, N., Faria, L., Ouellette, R., & Majczak, M. (2005). Dance and movement program improves quality-of-life measures in breast cancer survivors. *Cancer Nurs., 28,* 301-309.

278. Saquib, N., Flatt, S. W., Natarajan, L., Thomson, C. A., Bardwell, W. A., Caan, B. et al. (2007). Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Research and Treatment, 105,* 177-186.

279. Scharff-Olson, M., Williford, H. N., Blessing, D. L., & Brown, J. A. (1996). The physiological effects of bench/step exercise. *Sports Med., 21,* 164-175.

280. Schmitz, K. (2011). Physical activity and breast cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res., 186,* 189-215.

281. Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Hannan, P. J., & Yee, D. (2005). Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 14,* 1672-1680.

282. Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Troxel, A. B., Cheville, A., Lewis-Grant, L., Smith, R. et al. (2010). Weight lifting for women at risk for breast cancer-related lymphedema: a randomized trial. *JAMA, 304,* 2699-2705.

283. Schmitz, K. H., Speck, R. M., Rye, S. A., DiSipio, T., & Hayes, S. C. (2012). Prevalence of breast cancer treatment sequelae over 6 years of follow-up: the Pulling Through Study. *Cancer, 118,* 2217-2225.

284. Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007). Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer, 110,* 918-925.

285. Schwartz, A. L. (2000). Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Pract., 8,* 231-237.

286. Schwartz, A. L., Mori, M., Gao, R., Nail, L. M., & King, M. E. (2001). Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 33,* 718-723.

287. Schwartz, A. L., Winters-Stone, K., & Gallucci, B. (2007). Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol.Nurs.Forum, 34,* 627-633.

288. Scott, E., Daley, A. J., Doll, H., Woodroofe, N., Coleman, R. E., Mutrie, N. et al. (2013). Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers

associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes Control, 24,* 181-191.

289. Scott, J. M., Khakoo, A., Mackey, J. R., Haykowsky, M. J., Douglas, P. S., & Jones, L. W. (2011). Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation, 124,* 642-650.

290. Segal, R., Evans, W., Johnson, D., Smith, J., Colletta, S., Gayton, J. et al. (2001). Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology, 19,* 657-665.

291. Segar, M. L., Katch, V. L., Roth, R. S., Garcia, A. W., Portner, T. I., Glickman, S. G. et al. (1998). The effect of aerobic exercise on self-esteem and depressive and anxiety symptoms among breast cancer survivors. *Oncol.Nurs.Forum, 25,* 107-113.

292. SFP-APA (2013). SFP-APA. www.sfp-apa.fr

293. Shen, W., Punyanitya, M., Chen, J., Gallagher, D., Albu, J., Pi-Sunyer, X. et al. (2006). Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity.(Silver.Spring), 14,* 727-736.

294. Sherman, K. A., Heard, G., & Cavanagh, K. L. (2010). Psychological effects and mediators of a group multi-component program for breast cancer survivors. *J.Behav.Med., 33,* 378-391.

295. Sherrill, C. & Hutzler, Y. (2008). *Adapted physical activity science: a journey through time: the changing face of ICSSPE*.

296. Simard, C., Berthouze, S. E., & Calmels, P. (1996). Vieillissement et morbidité: situations de handicap et chronicité. *Réseau International CIDIH et Facteurs Environnementaux, 8,* 10-19.

297. Société canadienne de physiologie de l'exercice (2012). *Directive canadiennes en matière d'activité physique, directives canadiennes en matière de comportement sédentaire*.

298. Soto, A. M., Sonnenschein, C., Chung, K. L., Fernandez, M. F., Olea, N., & Serrano, F. O. (1995). The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives, 103 Suppl 7,* 113-122.

299. Speck, R. M., Courneya, K. S., Masse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010a). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv., 4,* 87-100.

300. Speck, R. M., Gross, C. R., Hormes, J. M., Ahmed, R. L., Lytle, L. A., Hwang, W. T. et al. (2010b). Changes in the Body Image and Relationship Scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema. *Breast Cancer Research and Treatment, 121,* 421-430.

301. Sprod, L. K., Drum, S. N., Bentz, A. T., Carter, S. D., & Schneider, C. M. (2005). The effects of walking poles on shoulder function in breast cancer survivors. *Integr.Cancer Ther., 4,* 287-293.

302. Sprod, L. K., Hsieh, C. C., Hayward, R., & Schneider, C. M. (2010). Three versus six months of exercise training in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment, 121,* 413-419.

303. Sprod, L. K., Janelsins, M. C., Palesh, O. G., Carroll, J. K., Heckler, C. E., Peppone, L. J. et al. (2012). Health-related quality of life and biomarkers in breast cancer survivors participating in tai chi chuan. *J.Cancer Surviv., 6,* 146-154.

304. Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El, G. F., Bouvard, V. et al. (2007). Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol., 8,* 1065-1066.

305. Strasser, B., Steindorf, K., Wiskemann, J., & Ulrich, C. M. (2013). Impact of Resistance Training in Cancer Survivors: a Meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*.

306. Stratton, M. R. & Rahman, N. (2008). The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat.Genet., 40,* 17-22.

307. Strauss-Blasche, G., Gnad, E., Ekmekcioglu, C., Hladschik, B., & Marktl, W. (2005). Combined inpatient rehabilitation and spa therapy for breast cancer patients: effects on quality of life and CA 15-3. *Cancer Nurs., 28,* 390-398.

308. Swenson, K. K., Nissen, M. J., & Henly, S. J. (2010). Physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer: adherence to a walking intervention. *Oncol.Nurs.Forum, 37,* 321-330.

309. Takahashi, H., Contal, O., Molleyres, S., & Michotte, J. B. (2008). Déconditionnement et réhabilitation du patient cancéreux . *Kinésithérapie, la Revue, 8,* 32-37.

310. Touillaud, M., Foucaut, A. M., Berthouze, S. E., Reynes, E., Kempf-Lépine, A. S., Carretier, J. et al. (2013). Design of a randomized controlled trial of adapted physical activity during adjuvant treatment for localized breast cancer: the PASAPAS feasibility study. *BMJ Open,* 3 (10).

311. Trédan, O., Bajard, A., Meunier, A., Roux, P., Fiorletta, I., Gargi, T. et al. (2010). Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study. *Clinical Nutrition, 29,* 187-191.

312. Tremblay, M. & Réseau de recherche sur le comportement sédentaire (2012). *Utilisation standardisée des termes "sédentarité" et "comportements sédentaires"*.

313. Tremblay, M. S., Colley, R. C., Saunders, T. J., Healy, G. N., & Owen, N. (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle. *Appl.Physiol Nutr.Metab, 35,* 725-740.

314. Turner, J., Hayes, S., & Reul-Hirche, H. (2004). Improving the physical status and quality of life of women treated for breast cancer: a pilot study of a structured exercise intervention. *J.Surg.Oncol., 86,* 141-146.

315. Twiss, J. J., Waltman, N. L., Berg, K., Ott, C. D., Gross, G. J., & Lindsey, A. M. (2009). An exercise intervention for breast cancer survivors with bone loss. *J.Nurs.Scholarsh., 41,* 20-27.

316. U.S.Department of Health and Human Services (1996). *Physical activity and health: a report of the surgeon general* GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.

317. U.S.Department of Health and Human Services (2008). *Physical actvity guidelines advisory committee report*.

318. Vallance, J. K., Courneya, K. S., Plotnikoff, R. C., Yasui, Y., & Mackey, J. R. (2007). Randomized controlled trial of the effects of print materials and step pedometers on physical activity and quality of life in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology, 25,* 2352-2359.

319. Van, P. M., Schmid, A., Shinew, K. J., & Hsieh, P. C. (2011). Influence of Hatha yoga on physical activity constraints, physical fitness, and body image of breast cancer survivors: a pilot study. *Int.J.Yoga.Therap.,* 49-60.

320. Vanhees, L., Lefevre, J., Philippaerts, R., Martens, M., Huygens, W., Troosters, T. et al. (2005). How to assess physical activity? How to assess physical fitness? *Eur.J.Cardiovasc.Prev.Rehabil., 12,* 102-114.

321. Vergnaud, A. C., Romaguera, D., Peeters, P. H., van Gils, C. H., Chan, D. S., Romieu, I. et al. (2013). Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines and risk of death in Europe: results from the European Prospective Investigation into Nutrition and Cancer cohort study1,4. *American Journal of Clinical Nutrition, 97,* 1107-1120.

322. Visovsky, C. (2006). Muscle strength, body composition, and physical activity in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Integr.Cancer Ther., 5,* 183-191.

323. Volaklis, K. A., Halle, M., & Tokmakidis, S. P. (2013). Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wien.Klin.Wochenschr., 125,* 297-301.

324. Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr.Rev., 21,* 697-738.

325. Waltman, N. L., Twiss, J. J., Ott, C. D., Gross, G. J., Lindsey, A. M., Moore, T. E. et al. (2010). The effect of weight training on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal breast cancer survivors with bone loss: a 24-month randomized controlled trial. *Osteoporos.Int., 21,* 1361-1369.

326. Wang, Y. J., Boehmke, M., Wu, Y. W., Dickerson, S. S., & Fisher, N. (2011). Effects of a 6-week walking program on Taiwanese women newly diagnosed with early-stage breast cancer. *Cancer Nurs., 34,* E1-13.

327. WCRF AICR (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective* Washington DC: AICR.

328. WCRF AICR (2010). *Continuous update project. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer*.

329. Wen, C. P., Wai, J. P., Tsai, M. K., Yang, Y. C., Cheng, T. Y., Lee, M. C. et al. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet, 378,* 1244-1253.

330. White, S. M., McAuley, E., Estabrooks, P. A., & Courneya, K. S. (2009). Translating physical activity interventions for breast cancer survivors into practice: an evaluation of randomized controlled trials. *Ann.Behav.Med., 37,* 10-19.

331. WHO (2001). *International classification of functioning, disability and health (ICF)*.

332. WHO (2010). *Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide*.

333. WHO (2011a). *Global health observatory data repository*.

334. WHO (2011b). *Global recommendations on physical activity for health*.

335. WHO (2011c). *Physical inactivity: a global public health problem*.

336. WHO (2013). WHO. http://www.who.int/fr/

337. Wieshammer, S., Dreyhaupt, J., Muller, D., Momm, F., Jakob, A., & Freund, U. (2013). Cardiotoxicity and Cancer Therapy: Treatment-Related Cardiac Morbidity in Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Heart or Lung Disease. *Oncology, 85,* 137-144.

338. Wilmore, J. H. & Costill, D. L. (1999). *Physiology of sport and exercise*. (vols. 2nd edition) Champaign, IL: Human kinetics.

339. Wilmore, J. H., Costill, D. L., & Kenney, L. (2006). *Physiologie du sport et de l'exercice: adaptation physiologique à l'exercice physique*. (De Boeck, 6e ed. ed.).

340. Wilson, D. B., Porter, J. S., Parker, G., & Kilpatrick, J. (2005). Anthropometric changes using a walking intervention in African American breast cancer survivors: a pilot study. *Prev.Chronic.Dis., 2,* A16.

341. Winningham, M. L. & MacVicar, M. G. (1988). The effect of aerobic exercise on patient reports of nausea. *Oncol.Nurs.Forum, 15,* 447-450.

342. Winningham, M. L., MacVicar, M. G., Bondoc, M., Anderson, J. I., & Minton, J. P. (1989). Effect of aerobic exercise on body weight and composition in patients with breast cancer on adjuvant chemotherapy. *Oncol.Nurs.Forum, 16,* 683-689.

343. Winters-Stone, K. M., Dobek, J., Bennett, J. A., Nail, L. M., Leo, M. C., & Schwartz, A. (2012). The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J.Cancer Surviv., 6,* 189-199.

344. Winters-Stone, K. M., Dobek, J., Nail, L., Bennett, J. A., Leo, M. C., Naik, A. et al. (2011). Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment, 127,* 447-456.

345. Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, G. A. (2010). Obesity and cancer. *Oncologist., 15,* 556-565.

346. Wong, P., Muanza, T., Hijal, T., Masse, L., Pillay, S., Chasen, M. et al. (2012). Effect of exercise in reducing breast and chest-wall pain in patients with breast cancer: a pilot study. *Curr.Oncol., 19,* e129-e135.

347. Yang, C. Y., Tsai, J. C., Huang, Y. C., & Lin, C. C. (2011). Effects of a home-based walking program on perceived symptom and mood status in postoperative breast cancer women receiving adjuvant chemotherapy. *J.Adv.Nurs., 67,* 158-168.

348. Yuen, H. K. & Sword, D. (2007). Home-based exercise to alleviate fatigue and improve functional capacity among breast cancer survivors. *J.Allied Health, 36,* e257-e275.

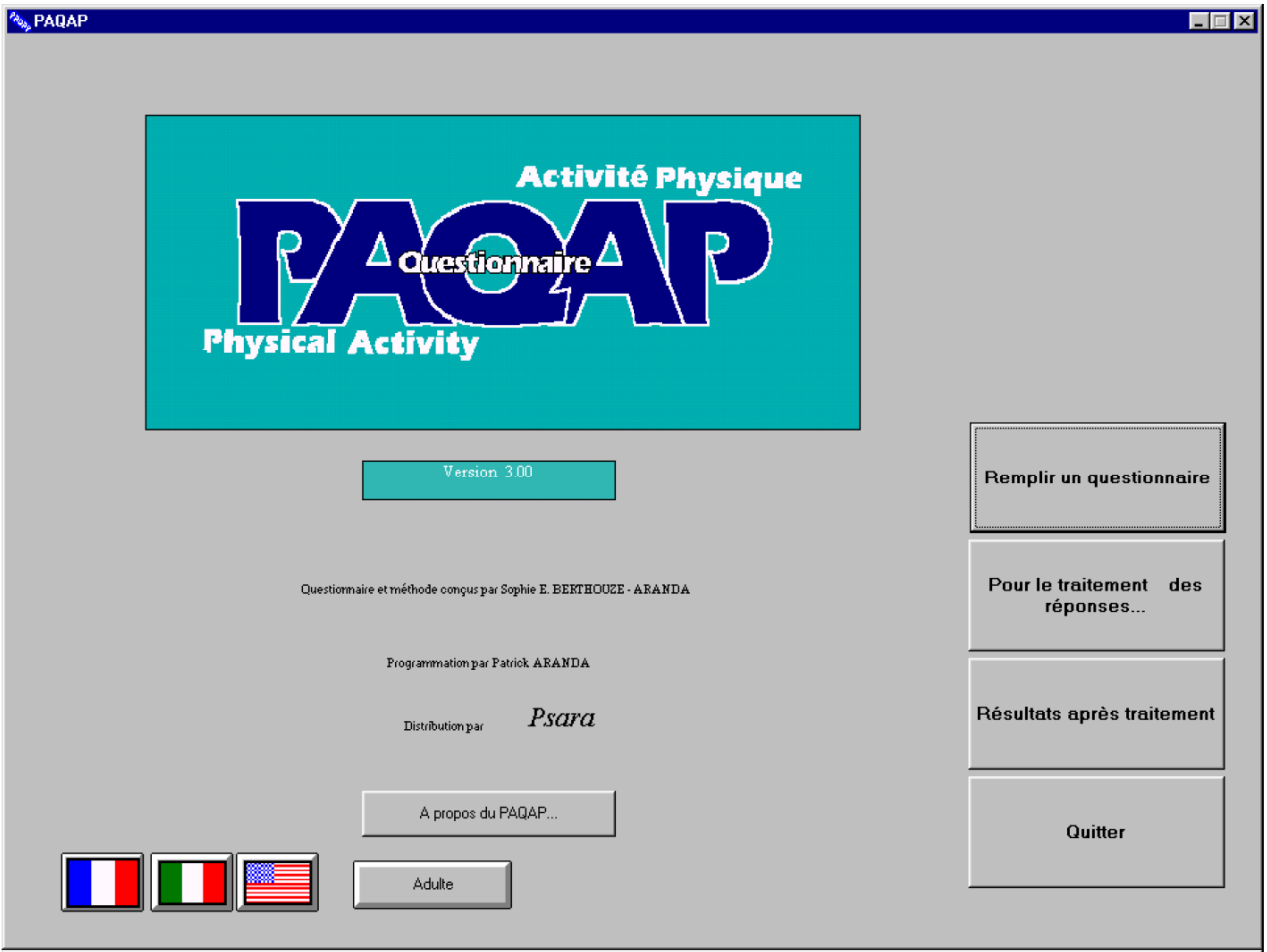
Annexes

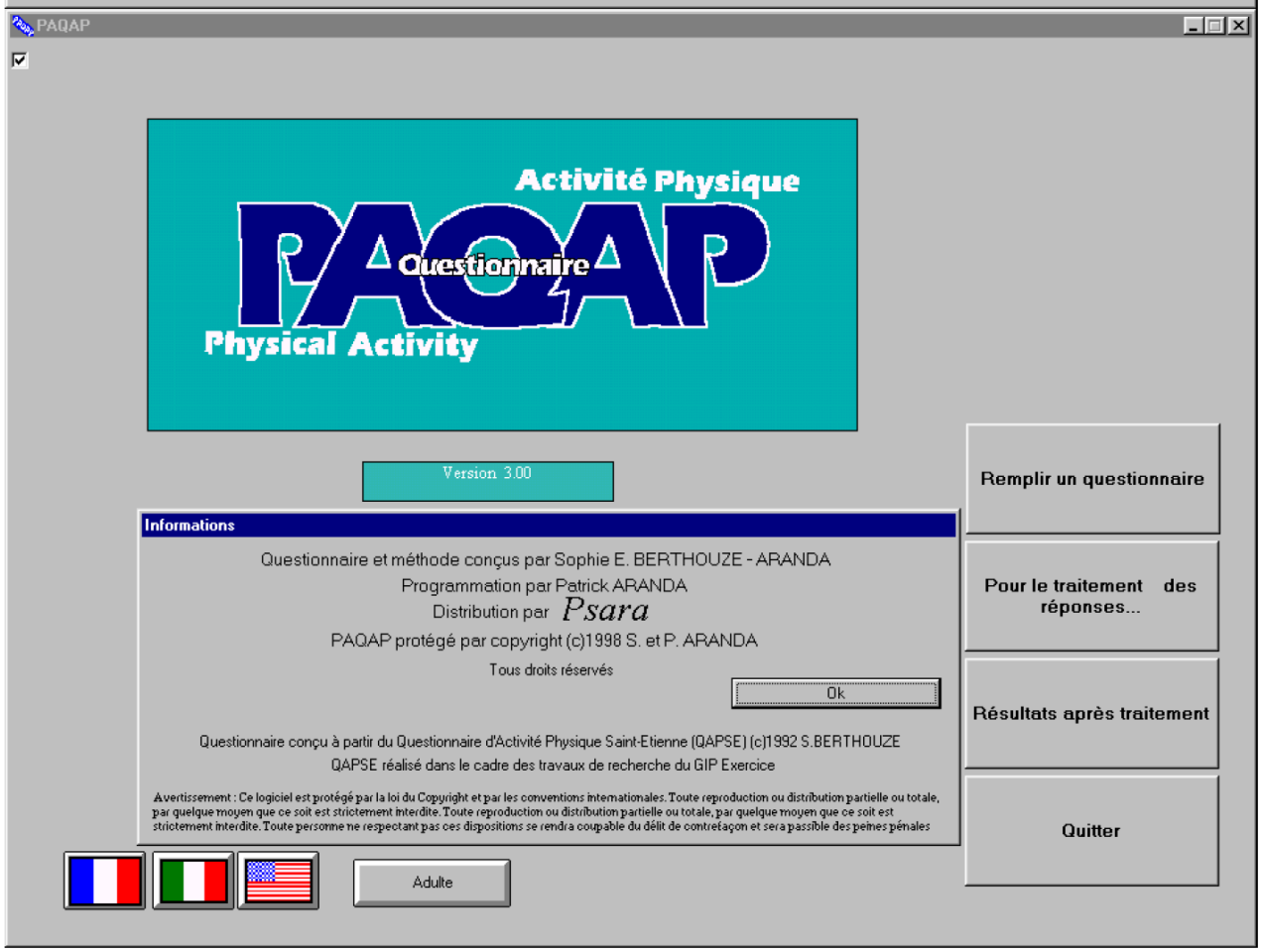
Sommaire des annexes :

ANNEXE 1
QUESTIONNAIRE PAQAP© 248
ANNEXE 2
AUTORISATION DE L'AFSSAPS INITIALE ET AMENDEMENTS 254
ANNEXE 3
AVIS DU CPP INITIAL ET AMENDEMENTS 260
ANNEXE 4
BROCHURE « CONSEILS ESSENTIELS POUR UNE ALIMENTATION EQUILIBREE ET LA PRATIQUE D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE PENDANT ET APRES LES TRAITEMENTS D'UN CANCER DU SEIN » 268
ANNEXE 5
QUESTIONNAIRE IPAQ 272
ANNEXE 6
EORTC QLQ-C30 (VERSION 3) ET MODULE BR23 284
ANNEXE 7
QUESTIONNAIRE GENERALISTE MOS SF36 (QUALITE DE VIE) 290
ANNEXE 8
QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION CORPORELLE ET DE LA PERCEPTION GLOBALE DE SOI - QSPCPGS 298
ANNEXE 9
ECHELLE DE L'ESTIME DE SOI DE ROSENBERG 300
ANNEXE 10
QUESTIONNAIRE BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI) 302
ANNEXE 11
QUESTIONNAIRE STATE TRAIT ANXIETY INVENTORY (STAI) 306
ANNEXE 12
ECHELLE DE SATISFACTION GLOBALE DE LA PRISE EN CHARGE 310
ANNEXE 13
ETUDE BIOLOGIQUE DE PASAPAS 312
ANNEXE 14
SYNOPSIS DU PROTOCOLE ETUDE APA PHASE III 316
ANNEXE 15
NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES PARTICIPANT A LA RECHERCHE BIOMEDICALE 330
ANNEXE 16
CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ 338
ANNEXE 17
FICHE DE DEMANDE D'INCLUSION 342
ANNEXE 18
FORMULAIRE DE « NOTIFICATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE » 344
ANNEXE 19
ATTESTATION D'ASSURANCE 346

Annexe 1

QUESTIONNAIRE PAQAP©


PAQAP
Activité Physique
PAQAP
Questionnaire
Physical Activity
Version 3.00
Questionnaire et méthode conçus par Sophie E. BERTHOUZE - ARANDA
Programmation par Patrick ARANDA
Distribution par Psara
A propos du PAQAP...
Adulte
Remplir un questionnaire
Pour le traitement des réponses...
Résultats après traitement
Quitter


PAQAP
Activité Physique
PAQAP
Questionnaire
Physical Activity
Version 3.00
Informations
Questionnaire et méthode conçus par Sophie E. BERTHOUZE - ARANDA
Programmation par Patrick ARANDA
Distribution par Psara
PAQAP protégé par copyright (c)1998 S. et P. ARANDA
Tous droits réservés
Ok
Questionnaire conçu à partir du Questionnaire d'Activité Physique Saint-Etienne (QAPSE) (c)1992 S.BERTHOUZE
QAPSE réalisé dans le cadre des travaux de recherche du GIP Exercice
Avertissement : Ce logiciel est protégé par la loi du Copyright et par les conventions internationales. Toute reproduction ou distribution partielle ou totale, par quelque moyen que ce soit est strictement interdite. Toute reproduction ou distribution partielle ou totale, par quelque moyen que ce soit est strictement interdite. Toute personne ne respectant pas ces dispositions se rendra coupable du délit de contrefaçon et sera passible des peines pénales
Adulte
Remplir un questionnaire
Pour le traitement des réponses...
Résultats après traitement
Quitter

Présentation PAQAP© - Sophie Berthouze-Aranda

Le PAQAP© (Physical Activity Questionnaire – Questionnaire d'Activité Physique) est un questionnaire informatisé *(version informatisée et améliorée du "Questionnaire d'Activité Physique Saint-Etienne", QAPSE©)* conçu pour fournir un tableau complet de l'activité physique habituel du sujet. Il prospecte à la fois le type et la quantité d'AP habituelle sur l'ensemble des dimensions de la vie quotidienne (Tableau I) : la profession – les occupations, les loisirs sportifs, les loisirs non sportifs, les travaux ménagers, les activités élémentaires quotidiennes (sommeil, toilette, repas) et les déplacements [1,5,6]. Les activités sont rappelées rétrospectivement sur une durée d'une semaine incluant le week-end, avec la consigne de reconstruire un "emploi du temps type" d'une semaine traditionnelle [1,5,6].

Le questionnaire est rempli soit en auto-questionnement, soit par interview ; remplir le questionnaire prend 20 à 30 min environ.

La dépense énergétique est calculée à partir des données collectées, en déterminant l'intensité (en METs.min^{-1}) et la durée (min.sem^{-1}) de chaque activité. En cas d'importante limitation d'activité due à l'état de santé, il est également demandé à l'individu s'il a besoin de l'aide d'une tierce personne et/ou de temps de repos particuliers pendant l'exécution de cette activité. Les tables de coûts énergétiques des activités ont été conçues sur la base des DE de jeunes hommes sains, or la pratique d'une activité pour une femme, un enfant, une personne âgée ou encore une personne handicapée peut avoir un coût différent. Des correctifs DE ont donc été établis pour le sexe et l'âge, et éventuellement pour la sévérité de la pathologie [1,3,5,6,7].

Le PAQAP© permet d'obtenir plusieurs indicateurs de l'activité habituelle du sujet :

- la DEQMH (dépense énergétique quotidienne moyenne habituelle = dépense énergétique hebdomadaire ajustée divisée par 7), exprimée en kJ.j^{-1} ;
- l'estimation du VO_{2max} en ml.min^{-1}.kg^{-1} (r=0.997 [6]) ;
- la description du profil d'activité physique du sujet : les dépenses énergétiques et les temps consacrés à chaque activité, et leurs répartitions ;
- sa participation au minimum d'activité recommandé par l'OMS pour le maintien de la santé (30 min d'activité quotidienne d'intensité modérée pour un adulte ; 60 min d'activité quotidienne d'intensité modérée à vigoureuse pour un enfant [11]), ainsi que

les dépenses et temps d'activité répartis dans les différentes classes d'AP : faible intensité, intensité modérée, bonne intensité, forte et très forte intensité.

Le questionnaire (version informatique et/ou méthode originale) a été validé auprès de différents publics d'âge et de niveau de condition physique variés [1,3-8], et dans des conditions climatiques diverses (milieu tempéré, et tropical [2]). Il a montré une excellente reproductibilité auprès de sujets volontaires sains, et auprès de personnes âgées (r=0.96 [5,7]). Les coefficients de validation de la DEQMH versus des mesures de la capacité physique (caloric intake, VO_{2max}, eau doublement marquée) obtenus s'échelonnent entre 0.56 auprès de personnes âgées à 0.92 chez des sujets volontaires sains d'âge variés [1,4-8]. Les hautes corrélations obtenues résultent de la précision de la mesure d'AP, dans toutes les composantes de la vie quotidienne, bien que l'investissement tant pour le sujet que pour l'investigateur reste acceptable [1,5,7].

Son utilisation permet :

- d'évaluer de façon précise, et non invasive, le niveau d'AP ou d'entraînement d'un sujet ; il permet notamment d'étudier si le sujet atteint les recommandations d'AP minimale pour le maintien de sa santé selon l'OMS [10] ;
- de programmer et quantifier l'impact d'un entraînement, en limitant les risques de "surentraînement" ;
- de relever des indices essentiels à la prescription de l'exercice, et particulièrement auprès de public dont l'état de santé demande une attention particulière au regard de la pratique, et de programmer et quantifier l'impact d'une prise en charge thérapeutique, d'un programme de réhabilitation, etc., puisque les modifications des habitudes de vie sont l'objectif principal de ces programmes
- en prospectant à la fois le type et la quantité d'AP habituelle ("free living") sur l'ensemble des dimensions de la vie quotidienne, il peut être considéré comme une mesure de la performance fonctionnelle selon la terminologie de la Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF [9]), il permet de quantifier l'impact d'un état de santé sur la vie quotidienne (limitation d'activité et restriction de participation), d'étudier les modifications des habitudes de vie conséquentes à un état de santé et/ou à une prise en charge ;
- d'étudier les déterminants de l'AP, les facteurs de risques d'une pathologie, l'épidémiologie de la sédentarité, etc.

Bibliographie :

1- BERTHOUZE-ARANDA S.E., ARANDA P.,Un logiciel pour la mesure de l'activité physique : le
PAQAP, *Sciences & Sports*, 16: 171-172, 2001.
2- BERTHOUZE-ARANDA S.E., B. VOLTAIRE, Adaptations physiologiques au climat tropical. Premiers
résultats, *L'enfant, l'Adolescent et le Sport. Conference proceedings du 4ème Colloque International de cadres techniques et sportifs de la Guadeloupe*, 1998.
3- BERTHOUZE S.E., P. CALMELS, P.MINAIRE, J. CASTELLS, J.-R. LACOUR, Le QAPSE : un nouvel outil de
mesure de la dépense énergétique, *Conference proceedings du Troisième Congrès International Médical sur le Sport pour les Personnes Handicapées*, Fondation en Adapatation Motrice, Canada, 1996.
4- BERTHOUZE S.E., P.M.MINAIRE, J. CASTELLS, T. BUSSO, L. VICO, J.-R. LACOUR, Relationship between
mean daily habitual energy expenditure and maximal oxygen uptake, *Medicine and Sciences in Sports and Exercise*, 27(8): 1170-1179, 1995.
5- BERTHOUZE S.E., P.M.MINAIRE, J.-C. CHATARD, C. BOUTET, J. CATSELLS, J.-R. LACOUR A new tool for
evaluating energy expenditure : the "QAPSE" - Development and validation, *Medicine and Sciences in Sports and Exercise*, 25(12): 1405-1414, 1993.
6- BERTHOUZE S.E., *Thèse de Doctorat en Science de la Nature et de la vie : Biologie de l'Exercice Musculaire*, Université de Saint-Etienne, sous la direction du PR P.MINAIRE, Mise au
point et validation d'une méthode de mesure de l'activité physique. Le Questionnaire d'Activité Physique Saint-Etienne, 1993.
7- BONNEFOY M., T. KOSTKA, S.E. BERTHOUZE, J.-R. LACOUR, Validation of a physical activity
questionnaire in the elderly, *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 74: 528-533, 1996.
8-MESSONNIER L., S.E. ARANDA-BERTHOUZE,M. BOURDIN, Y. BREDEL, J.R. LACOUR, Rowing performance
and estimated training load, *International Journal of Sports Medicine*, 25: 000A-000G, 2004.
9- WHO, *International classification of functioning, disability and health: ICF*, Geneva: World
Health Organization, 2001.
10- WHO, Program and Projets, *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health* and *Move for Health*, Geneva: World Health Organization, 2008

Annexe 2

AUTORISATION DE L'AFSSAPS INITIALE ET AMENDEMENTS

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI-HPS)

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 07 MARS 2011

Identifiants de l'essai clinique					
Titre	Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante				
Promoteur	Centre Léon Bérard			Réf. CPP	Non disponible
Réf. Promoteur	ET2010-054 PASAPAS	N° ID RCB	2011-A00064-37	Réf. Afssaps	**B110268-80**

Expéditeur	**Destinataire** (demandeur : nom / société / tél.)		
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier **Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé**	Sylvie GUILLEMAUT Centre Léon Bérard 04 78 78 29 68		
Dossier suivi par : Stéphanie VALLET - H. CASAERT Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42	Fax	**04 78 78 27 15**	
CPP destinataire en copie Sud-Est IV (Lyon CRLCC)	**Fax**	**04.78.78.28.58**	**Code 20**

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Cette autorisation annule et remplace celle datée du 2 mars 2011 où la référence du CPP était erronée.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter du 2 mars 2011, date de la décision d'autorisation initiale.

Pour le Directeur Général et par délégation
Dr Philippe VELLA
Chef de l'unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé

07 MARS 2011

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boîte **contact-essaiscliniques**@afssaps.sante.fr.
Je vous demande alors de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **AEC/B110268-80.**

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion des dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'essai sus-cité, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte **ams-essaiscliniques**@afssaps.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :
- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MSI/B110268-80**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/B110268-80**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.

Confidentialité
Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S) D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI(S)-HPS)

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 05 DEC. 2011

Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)			
Promoteur	CENTRE LEON BERARD		
Réf. Essai(s)		**Réf. Modification(s)**	
N° ID RCB	**Réf. Afssaps**	**Réf. Afssaps**	**Réf. Promoteur**
2011-A00064-37	B110268-80		Courriel du 29/11/2011 protocole version 2.0 du 4/11/2011

Expéditeur	**Destinataire** (demandeur : nom / société / tél.)
AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier **Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé**	**Séverine GUILLEMAUT** CENTRE LEON BERARD 04 78 78 29 68
Dossier suivi par : Carine CONDY Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42	Fax **04 78 78 27 15**

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 1123-9, R. 1123-37 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'Afssaps ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée(s) ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'Afssaps.

Pour le Directeur Général et par délégation
Dr C. BELORGEY-BISMUT
Chef du Dpt de l'Evaluation des Essais Cliniques
et des Médicaments à Statut Particulier

05 DEC. 2011

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boite **contact-essaiscliniques@afssaps.sante.fr.**
Je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **MSA / SXXXXX-YYYY.**

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion d'autres dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'(les) essai(s) cité(s) en objet, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte **ams-essaiscliniques@afssaps.sante.fr**. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : **MSI / BXXXXX-YY** ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA / BXXXXX-YY.**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.

Confidentialité
Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataires ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

ansm

AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S) D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI(S)-HPS)

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 07 JUIN 2012

Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)			
Promoteur	CENTRE LEON BERARD		
Réf. Essai(s)		Réf. Modification(s)	
N° ID RCB	Réf. ANSM	Réf. ANSM	Réf. Promoteur (item D 1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-A00064-37	B110268-80	S110268-8002	Courriel du 4 mai 2012 – protocole version 3.0 du 25/5/2012

Expéditeur	Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)
ANSM / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier **Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé**	Séverine GUILLEMAUT CENTRE LEON BERARD 04 78 78 29 68
Dossier suivi par : Marion PERRIN Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42	Fax : **04 78 78 27 15**

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 1123-9, R. 1123-37 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) acressé à l'ANSM ,

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée(s) ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.

Pour le Directeur Général et par délégation
Dr Philippe VIOLA
Chef de l'unité essais cliniques médicaments
et hors produits de santé

07 JUIN 2012

Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel uniquement sur la boite **contact-essaiscliniques@ansm.sante.fr**.
Je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : **MSA / SXXXXX-YYYY.**

Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion d'autres dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'(les) essai(s) cité(s) en objet, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé uniquement sur la boîte **ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr**. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : **MSI / BXXXXX-YY** ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA / BXXXXX-YY.**

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.

Confidentialité
Cette transmission est à l'attention exclusive de(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, revelation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous renvoyer le message original par courrier. Merci.

Confidentiality
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential and/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

ansm
(Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)

AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S) D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI(S)-HPS)

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 13 FEV. 2013

Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)

Promoteur	**Centre Léon Bérard**		
Réf. Essai(s)		**Réf. Modification(s)**	
N° ID RCB	**Réf. ANSM**	**Réf. ANSM**	**Réf. Promoteur** (item D.1 du formulaire de demande d'AMS)
2011-A00064-37	B110268-80	S110268-8003	Non applicable

Expéditeur
ANSM / Direction Produit ONCOH / **Equipe oncologie solide-Radiopharmaceutique - Produits de contraste**

Dossier suivi par : Laura THOMAS-BOURGNEUF
Tél : 33 (0) 1 55 87 31 88 / Fax : 33 (0) 1 55 87 34 52

Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)
Sophie DUSSART
Centre Léon Berard
04 78 78 74 12

Fax **04 78 78 27 15**

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 1123-9, R. 1123-37 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;

Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée(s) ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'ANSM.

Le chef produits oncologie, radiopharmaceutique
Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie, néphrologie

Vincent GAZIN

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boite : **hps-essaiscliniques@ansm.sante.fr**. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : **MSI / Réf ANSM du dossier** ;
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA / Réf ANSM du dossier** .

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit XXXXX / Equipe xxxx au : 33 (0) 1 55 87 XX XX.

Confidentialité
Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataires ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality
This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you

Annexe 3

AVIS DU CPP INITIAL ET AMENDEMENTS

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard – 28 rue Laennec – 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-président : Mme Carine DIVER
Secrétaire général : Mme Odette MARITAZ - Trésorier : Dr. David PEROL

Madame Séverine GUILLEMAUT
Centre Léon Bérard
28, rue Laennec
69008 LYON

Lyon, le 14 mars 2011

N° CPP : 11/023
Réf. de la délibération : A 11-66
N° ID RCB : 2011-A00064-37

Le Comité a été saisi le 25 février 2011 par le Centre Léon Bérard d'une demande d'avis sur un projet de recherche intitulé :
"PASAPAS – Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante" **– Protocole n° ET2010-054, version 1.0 du 21 février 2011;**
Documents d'information et de consentement, version 1 de février 2011 ;
Liste des investigateurs, de février 2011 ;
L'investigateur coordonnateur est le Dr. Patrick BACHMANN, Centre Léon Bérard à Lyon (69).

Le Comité a examiné les informations relatives à ce projet au cours de sa séance du 8 mars 2011.

Membres présents à la séance :
- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme B. PIGNATELLI (titulaire), Dr. D. ESPINOUSE (titulaire), Mme N. FALETTE (suppléante).
- Médecin généraliste : Dr. M. LE GAL (titulaire).
- Pharmacien : Mme C. STAMM (titulaire).
- Infirmiers : Mr. G. DUYCK (titulaire), Mme S. PRADAT (suppléante).
- Personnes qualifiées "Ethiques" : Mme C. KAPITZ (titulaire), Mme F. TOURAINE-MOULIN (suppléante).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : M. J. RIONDET (titulaire), Dr. D. AZOULAY (titulaire), Mme C. VAURS (suppléante).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE

L'étude proposée s'intéresse à la prise en charge de patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique en soulignant une corrélation entre des facteurs de surpoids et la prévalence de la maladie.

Secrétariat : Odette MARITAZ
☎ 04 78 78 27 61 - 🖷 04 78 78 28 58 – E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

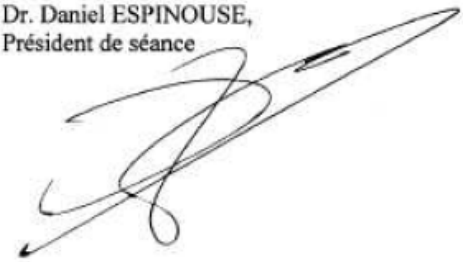
L'objectif principal est d'évaluer la faisabilité de la mise en œuvre d'une intervention APA (activité physique adaptée) d'une durée de 6 mois, en complément d'une prise en charge diététique, concomitante à la première ligne de chimiothérapie adjuvante.

L'étude est prospective, contrôlée, randomisée, en ouvert, avec deux cohortes parallèles : une cohorte "intervention" ou "APA" et une cohorte "témoin" ou "contrôle".

A la suite de la chirurgie, l'inclusion se fera en parallèle avec la consultation pré-chimiothérapie.
Les patientes du bras "témoin" bénéficieront d'un bilan diététique et si elles le souhaitent d'une prise en charge diététique conforme aux pratiques habituelles.
Les patientes du bras "intervention" se verront proposer un programme alliant deux à trois séances d'APA (gymnastique et marche nordique) par semaine avec un suivi diététique (bilan et prise en charge à la demande).

Au long de l'étude, quatre bilans sont prévus avec prélèvement sanguin, bilan diététique, évaluation du niveau d'activité physique, des critères psychologiques, des données anthropométriques et de composition corporelle, et de satisfaction des patientes.

Dr. Daniel ESPINOUSE,
Président de séance



Secrétariat : Odette MARITAZ
☎ 04 78 78 27 61 - 🖷 04 78 78 28 58 – E-mail : maritazo@lyon.fnclcc.fr

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard – 28 rue Laennec – 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-président : Mme Carine DIVER
Secrétaire général : Mme Odette MARITAZ - Trésorier : Dr. David PEROL

Madame Séverine GUILLEMAUT
Centre Léon Bérard
28, rue Laennec
69008 LYON

Lyon, le 8 décembre 2011

N° CPP : 11/023
Réf. de la délibération : A 11-387
N° ID RCB : 2011-A00064-37

Le Comité a été saisi le 29 novembre 2011 par le Centre Léon Bérard d'une demande d'avis complémentaire sur une modification substantielle n° 1 au projet de recherche intitulé :
"PASAPAS – Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante" **– Protocole n° ET2010-054, version 2.0 du 4 novembre 2011;**
Documents d'information et de consentement, version 2 de novembre 2011 ;
Liste des investigateurs, de novembre 2011 ;
L'investigateur coordonnateur est le Dr. Patrick BACHMANN, Centre Léon Bérard à Lyon (69).
Ce projet a précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 8 mars 2011.

Cette modification substantielle n° 1 vise à :

- Prolonger la durée d'inclusion de 12 mois.
- Augmenter le délai d'inclusion de 7 à 15 jours avant le J1 de la chimiothérapie.
- Ajouter le recueil des événements indésirables pendant toute la durée de l'étude à l'exception des EI hématologiques, gastro-intestinaux et hépatobiliaires.
- Ajouter le recueil des traitements concomitants pendant toute la durée de l'étude.
- Ajouter le recueil des données cliniques et démographiques, et des antécédents.
- Supprimer le recueil de la donnée "nutrition (index + pourcentage normal)".
- Mettre à jour la liste des investigateurs au Centre Léon Bérard en déclarant le Dr. Béatrice FERVERS et en supprimant le Dr. Laurence LANCRY-LECOMTE.
- Mettre à jour le document d'information en spécifiant que les séances d'activité se déroulent à proximité du CLB mais pas sur le site du CLB.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 6 décembre 2011.

Membres présents à la séance :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme B. PIGNATELLI (titulaire), Dr. D. ESPINOUSE (titulaire), Dr. P. CONY-MAKHOUL (suppléante, qualifiée en matière de biostatistique), Mme N. FALETTE (suppléante), Mme A. LEFRANC (suppléante), Mme R. MARAVAL-GAGET (suppléante).

Secrétariat : Odette MARITAZ
04 78 78 27 61 - 04 78 78 28 58 – E-mail : odette.maritaz@lyon.unicancer.fr

- Médecin généraliste : Dr. M. LE GAL (titulaire).
- Pharmaciens : Mme C. STAMM (titulaire), Mme L. GILLES-AFCHAIN (suppléante).
- Infirmier : Mr. G. DUYCK (titulaire).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mme F. TOURAINE-MOULIN (suppléante).
- Psychologue : Mme P. COSTANZO (titulaire).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : M. J. RIONDET (titulaire), Mme C. FABRY (suppléante), Mme C. VAURS (suppléante).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE à la modification substantielle n° 1

Dr. Daniel ESPINOUSE,
Président de séance

Secrétariat : Odette MARITAZ
☎ 04 78 78 27 61 - 🖷 04 78 78 28 58 - E-mail : odette.maritaz@lyon.unicancer.fr

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard – 28 rue Laennec – 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. Daniel ESPINOUSE - Vice-président : Mme Carine DIVER
Secrétaire général : Mme Odette MARITAZ - Trésorier : Dr. David PEROL

Madame Séverine GUILLEMAUT
Centre Léon Bérard
28, rue Laennec
69008 LYON

Lyon, le 7 juin 2012

N° CPP : 11/023
Réf. de la délibération : A 12-204
N° ID RCB : 2011-A00064-37

Le Comité a été saisi le 4 juin 2012 par le Centre Léon Bérard d'une demande d'avis complémentaire sur une modification substantielle n° 2 au projet de recherche intitulé :
"PASAPAS – Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante" – **Protocole n° ET2010-054, version 3.0 du 25 mai 2012;**
Documents d'information et de consentement, version 2 de novembre 2011 ;
L'investigateur coordonnateur est le Dr. Patrick BACHMANN, Centre Léon Bérard à Lyon (69).
Ce projet a précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 8 mars 2011 et d'un avis complémentaire le 8 décembre 2011.

Cette modification substantielle n° 2 vise à :

- Modifier un critère de non inclusion relatif aux antécédents personnels d'autre cancer.
- Remplacer la version 1 du questionnaire SF36 par la version 2.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 5 juin 2012.

Membres présents à la séance :

- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme B. PIGNATELLI (titulaire), Mme N. FALETTE (suppléante), Mme A. LEFRANC (suppléante), Mme R. MARAVAL-GAGET (suppléante).
- Médecin généraliste : Dr. M. LE GAL (titulaire).
- Pharmacien : Mme C. STAMM (titulaire).
- Infirmier : Mr. G. DUYCK (titulaire).
- Personnes qualifiées "Ethiques" : Mme C. KAPITZ (titulaire), Mme F. TOURAINE-MOULIN (suppléante).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : M. J. RIONDET (titulaire), Dr. D. AZOULAY (titulaire).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE à la modification substantielle n° 2

Dr. David PEROL,
Président de séance

Secrétariat : Odette MARITAZ
☎ 04 78 78 27 61 - 🖷 04 78 78 28 58 – E-mail : odette.maritaz@lyon.unicancer.fr

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard – 28 rue Laennec – 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. David PEROL - Vice-président : Mme Pascale CHIFFE-COSTANZO
Secrétaire général : Dr. Daniel ESPINOUSE - Trésorier : Mme Anne LEFRANC

Madame Séverine GUILLEMAUT
Centre Léon Bérard
28, rue Laennec
69008 LYON

Lyon, le 20 septembre 2012

N° CPP : 11/023
Réf. de la délibération : A 12-329
N° ID RCB : 2011-A00064-37

Le Comité a été saisi le 17 septembre 2012 par le Centre Léon Bérard d'une demande d'avis complémentaire sur une modification substantielle n° 3 au projet de recherche intitulé :
***"PASAPAS – Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante"* – Protocole n° ET2010-054, version 4.0 du 14 septembre 2012;**
L'investigateur coordonnateur est le Dr. Patrick BACHMANN, Centre Léon Bérard à Lyon (69).
Ce projet a précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 8 mars 2011 et de deux avis complémentaires les 8 décembre 2011 et 7 juin 2012.

Cette modification substantielle n° 3 vise à prolonger la période de recrutement de 6 mois.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 18 septembre 2012.

Membres présents à la séance :
- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Dr. D. ESPINOUSE (titulaire), Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Mme N. FALETTE (suppléante), Mme R. MARAVAL-GAGET (suppléante).
- Médecin généraliste : Dr. M. LE GAL (titulaire).
- Pharmacien : Mme L. GILLES-AFCHAIN (suppléante).
- Infirmier : Mr. G. DUYCK (titulaire).
- Personnes qualifiées "Ethiques" : Mme C. KAPITZ (titulaire), Mme F. TOURAINE-MOULIN (suppléante).
- Psychologue : Mme P. CHIFFE-COSTANZO (titulaire).
- Personnes qualifiée "Juridique" : Mme S. GANDREAU (suppléante).
- Représentants d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mr. J. RIONDET (titulaire), Mme C. VAURS (suppléante).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE à la modification substantielle n° 3

Dr. David PEROL,
Président de séance

Secrétariat : Odette MARITAZ
☎ 04 78 78 27 61 - 🖷 04 78 78 28 58 – E-mail : odette.maritaz@lyon.unicancer.fr

Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV

Centre Léon Bérard – 28 rue Laennec – 69373 LYON CEDEX 08

Président : Dr. David PEROL - Vice-président : Mme Pascale CHIFFE-COSTANZO
Secrétaire général : Dr. Daniel ESPINOUSE - Trésorier : Mme Anne LEFRANC

Docteur Sophie DUSSART
Centre Léon Bérard
28, rue Laennec
69008 LYON

Lyon, le 31 janvier 2013

N° CPP : 11/023
Réf. de la délibération : A 13-55
N° ID RCB : 2011-A00064-37

Le Comité a été saisi le 28 janvier 2013 par le Centre Léon Bérard d'une demande d'avis complémentaire sur un amendement n° 4 au projet de recherche intitulé :
***"PASAPAS – Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante"* – Protocole n° ET2010-054, version 5.0 du 14 janvier 2013;**
Liste des investigateurs, du 14 janvier 2013 ;
L'investigateur coordonnateur est le Dr. Patrick BACHMANN, Centre Léon Bérard à Lyon (69).
Ce projet a précédemment fait l'objet d'un avis favorable du Comité le 8 mars 2011 et de trois avis complémentaires les 8 décembre 2011, 7 juin et 20 septembre 2012.

Cet amendement n° 4 vise à :
- Modifier un critère de non inclusion afin de permettre l'inclusion de patientes ayant eu un cancer mammaire in situ, non traité par chimiothérapie ⇒ mise en adéquation de la définition de la cohorte de patientes au niveau de l'objectif principal.
- Déclarer le Dr. Pierre Etienne HEUDEL, investigateur au Centre Léon Bérard.

Le Comité a examiné les informations relatives à cet avis complémentaire lors de sa séance du 29 janvier 2013.

Membres présents à la séance :
- Personnes qualifiées "Recherche Biomédicale" : Dr. D. ESPINOUSE (titulaire), Mme M. MONTANGE (titulaire), Dr. D. PEROL (titulaire, qualifié en matière de biostatistique), Dr. P. CONY-MAKHOUL (suppléante, qualifiée en matière de biostatistique), Mme N. FALETTE (suppléante), Mme R. MARAVAL-GAGET (suppléante).
- Médecin généraliste : Dr. M. LE GAL (titulaire).
- Pharmacien : Mme C. STAMM (titulaire).
- Infirmier : Mr. G. DUYCK (titulaire).
- Personne qualifiée "Ethique" : Mme F. TOURAINE-MOULIN (suppléante).
- Psychologue : Mme P. CHIFFE-COSTANZO (titulaire).
- Personne qualifiée "Juridique" : Mme S. GANDREAU (suppléante).
- Représentante d'associations de malades et d'usagers de la santé : Mme C. FABRY (suppléante).

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE à l'amendement n° 4

Dr. David PEROL,
Président de séance

1/1

Secrétariat : Odette MARITAZ
☎ 04 78 78 27 61 - 🖷 04 78 78 28 58 – E-mail : odette.maritaz@lyon.unicancer.fr

Annexe 4

BROCHURE « CONSEILS ESSENTIELS POUR UNE ALIMENTATION EQUILIBREE ET LA PRATIQUE D'UNE ACTIVITE PHYSIQUE PENDANT ET APRES LES TRAITEMENTS D'UN CANCER DU SEIN »

Compléments alimentaires

- En dehors d'un déficit connu, ne prenez pas régulièrement des antioxydants, spécialement du béta-carotène, sans prescription médicale. Ils peuvent entrainer des risques pour votre santé.
- Il est préférable de satisfaire vos besoins nutritionnels par une alimentation variée et équilibrée.

Une activité physique régulière

- Chaque jour, pratiquez au moins 30 minutes d'activité physique modérée (équivalente à 30 minutes de marche rapide par jour).
- Bougez au quotidien c'est marcher, faire du vélo, monter les escaliers, jardiner ou toutes autres occasions de faire de l'exercice, seule ou en groupe.
- Réduisez le temps passé à des activités sédentaires comme regarder la télévision et consulter internet.

Une alimentation équilibrée associée à la pratique d'une activité physique régulière est essentielle pour garder un bon état nutritionnel et un poids stable.

L'alimentation doit rester un plaisir. Variez vos repas dans la mesure du possible : jouez avec les couleurs et les goûts différents.

Sources de référence

- Programme National Nutrition Santé
  http://www.mangerbouger.fr
- Brochure : Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations
  Janvier 2009, Institut National du Cancer
  http://www.e-cancer.fr
- Relecture par des professionnels et des personnes malades

Unité de Nutrition et de Diététique
Consultation Diététique
Centre Léon Bérard
28 rue Laënnec
69373 Lyon Cedex 08
Secrétariat : 04.78.78.27.53
www.lyon.fnclcc.fr
www.cancer-environnement.fr

Cette brochure a bénéficié d'un soutien de la Direction Générale de la Santé et du comité du Rhône de la Ligue contre le cancer.

réalisation: meneo - Iconographie CLB : Patrick Carré

Avril 2010 - © Centre Léon Bérard - Unité cancer et environnement

cancer environnement
comprendre informer prévenir

Conseils essentiels pour une alimentation équilibrée & la pratique d'une activité physique, pendant et après les traitements d'un cancer du sein

Centre Régional Léon-Bérard

Contre le cancer La Ligue
Comité du Rhône

Cette brochure a pour objectif de vous présenter les informations de référence pour une alimentation équilibrée et le maintien d'un poids stable pendant et après les traitements.

Les traitements proposés contre les cancers sont fréquemment associés à une modification des habitudes alimentaires et de vie. Ils peuvent favoriser une prise de poids, notamment chez les femmes traitées pour un cancer du sein.
Le maintien d'un poids normal pendant et après les traitements est alors recommandé.

Une activité physique régulière améliore le bien-être et diminue la fatigue. Cela peut avoir un effet favorable sur votre maladie.

Au minimum 3 repas
répartis sur la journée

- Prenez 3 repas équilibrés par jour.
- Evitez les grignotages tout au long de la journée, ils apportent des calories superflues.

5 fruits et légumes
par jour

- Consommez au moins 5 portions par jour de fruits et légumes variés, quelles que soient leurs formes : crus, cuits, frais, surgelés, en conserve ou jus de fruits 100% pur jus.

Du pain et des céréales
à chaque repas

- Mangez une part de féculents à chaque repas principal : pain, pâtes, riz, pommes de terre, légumes secs ou semoule, en privilégiant la variété et en choisissant des aliments complets le plus souvent possible.

Des produits laitiers
3 fois par jour

- A chaque repas, mangez un produit laitier : fromage sec, fromage frais ou autre laitage.

Viandes, poissons ou œufs
1 à 2 fois par jour

- Mangez au maximum 2 portions par jour de viande, poisson ou œufs.
- Privilégiez, le choix de viandes maigres (poulet, dinde, lapin, veau…) et consommez du poisson au moins 2 fois par semaine.

Des matières grasses
limitez leur consommation

- Limitez la consommation de graisses, surtout celles d'origine animale (beurre, crème…) et privilégiez les huiles végétales.
- Soyez attentive aux aliments contenant des graisses cachées comme les fromages, les chips ou biscuits salés, la charcuterie, les aliments frits, certaines sauces...

Des produits sucrés
à consommer avec modération

- Evitez de consommer des boissons et aliments très sucrés (sodas, biscuits, pâtisseries, viennoiseries, glaces...).

Boire abondamment
tout au long de la journée

- Boire au moins l'équivalent de 1 litre et demi d'eau ou boissons non alcoolisées (thé, infusion…) chaque jour.
- Limitez les boissons sucrées.
- La consommation d'alcool est déconseillée quel que soit le type de boisson alcoolisée : vin, bière, digestif…

Annexe 5

QUESTIONNAIRE IPAQ

QUESTIONNAIRE SUR LES ACTIVITES PHYSIQUES DES 7 DERNIERS JOURS

Format Téléphonique Long 7 Derniers Jours

LIRE : Je vais vous interroger sur le temps que vous avez passé à être actif physiquement ces 7 derniers jours. Merci de répondre à chaque question même si vous ne vous considérez pas comme une personne physiquement active. Pensez aux activités que vous faites au travail, à domicile et dans votre jardin, pour vos déplacements d'un endroit à l'autre et pendant votre temps libre pour les loisirs, l'exercice ou le sport.

1ERE PARTIE : ACTIVITE PHYSIQUE LIEE AU TRAVAIL

LIRE : Les premières questions portent sur votre travail. Par travail on entend les emplois payés, le travail agricole, le travail bénévole, les études, les stages et tout autre type de travail non payé que vous avez effectué en dehors du domicile. Ne tenez pas compte du travail non payé que vous effectuez à domicile, comme faire le ménage, le jardinage, entretenir la maison ou vous occuper de votre famille. Je vous interrogerai sur ces activités plus tard.

1. Avez-vous actuellement un emploi ou faites-vous un travail payé ou non payé en dehors de votre domicile ? [Travail ; Oui = 1, Non = 0 ; 8,9]

   ____ Oui
   ____ Non *[Passez à la 2ème Partie]*
   8. Ne sait pas / Pas sûr *[Passez à la 2ème Partie]*
   9. N'a pas répondu

   [**Clarification de l'enquêteur** : Cela comprend aussi les cours, les études et les stages. Cela comprend aussi le travail bénévole et le temps passé à chercher un emploi. Cela ne comprend pas le travail non payé fait à la maison ou dans votre jardin, ni le temps passé à s'occuper d'une personne à charge. Ceci fera l'objet de questions plus tard.]

LIRE : Les questions suivantes portent sur toutes les activités physiques que vous avez faites au travail qu'il soit payé ou non. Cela ne comprend pas les trajets entre votre domicile et votre travail.

LIRE : Tout d'abord, pensez aux activités *intenses* qui vous ont demandé un gros effort physique au travail. Les activités intenses font respirer beaucoup plus fort que d'habitude. Il peut s'agir d'activités comme porter des charges lourdes, creuser, faire de la maçonnerie ou monter des escaliers. Pensez seulement aux activités physiques intenses qui ont duré au moins dix minutes d'affilée.

2. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous fait des activités physiques **intenses au travail** ? [De 0 à 7, 8, 9]

   ____ Jours par semaine *[Si la personne répond 0, passez à la question 4]*
   8. Ne sait pas/pas sûr *[Passez à la question 4]*
   9. N'a pas répondu *[Passez à la question 4]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Clarification de l'enquêteur** : Le travail comprend le travail payé et non payé ainsi que les études et les stages. Tenez compte de tous les emplois et du travail bénévole.]

3. Quand vous avez fait des activités physiques **intenses** au travail au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne ?

___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas / Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre ou bien parce qu'il y a une grande variété de travaux payés ou non, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos activités physiques intenses au travail **ces 7 derniers jours** ? »

___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas/pas sûr
9999. N'a pas répondu

LIRE : Maintenant pensez aux activités qui vous ont demandé un effort physique modéré au travail. Les activités physiques modérées font respirer un peu plus fort que d'habitude et peuvent comprendre des activités comme porter des charges légères. N'incluez pas la marche. Là encore, pensez seulement aux activités physiques modérées qui ont duré au moins 10 minutes d'affilé.

4. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous fait des activités physiques **modérées au travail** ? [De 0 à 7, 8, 9]
____ Jours par semaine *[Si la personne répond 0, passez à la Question 6]*
8. Ne sait pas / pas sûr *[Passez à la question 6]*
9. N'a pas répondu *[Passez à la question 6]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Clarification de l'enquêteur** : Le travail comprend le travail payé et non payé ainsi que les études et les stages. Tenez compte de tous les emplois et du travail bénévole.]

5. Quand vous avez fait des activités physiques **modérées** au travail au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne ?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas / pas sûr
999. N'a pas répondu à la question

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre ou bien parce qu'il y a une grande variété de travaux payés ou non, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos activités physiques modérées au travail **ces 7 derniers jours** ? »

___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas/Pas sûr
9999. N'a pas répondu

LIRE : Maintenant, pensez au temps que vous passez à marcher pendant au moins 10 minutes au travail. Ne tenez pas compte de la marche entre votre domicile et votre lieu de travail.

6. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous **marché au travail ?** [De 0 à 7, 8, 9]
___ Jours par semaine *[Si la personne répond 0, passez à la 2ème partie]*
8. Ne sait pas/Pas sûr *[Passez à la 2ème partie]*
9. N'a pas répondu *[Passez à la 2ème partie]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement à la marche qui a duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Clarification de l'enquêteur** : Tenez compte de tous les types de travail.]

7. Quand vous avez **marché** au travail au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas/Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement à la marche qui a duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre ou bien parce qu'il y a une grande variété de travaux payés ou non, demandez : « Quelle a été la durée totale de votre marche au travail **ces 7 derniers jours** ? »]
___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas/Pas sûr
9999. N'a pas répondu

2ème PARTIE : ACTIVITE PHYSIQUE LIEE AUX DEPLACEMENTS

LIRE : Maintenant, pensez à la manière dont vous vous êtes déplacé d'un endroit à un autre, notamment pour vous rendre au travail, dans des magasins, au cinéma, etc.

8. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours vous êtes-vous **déplacé en véhicule motorisé** comme le train, le bus, la voiture ou le tramway ? [De 0 à 7, 8, 9]
___ Jours par semaine *[Si la personne interrogée répond 0, passez à la question 10]*
Ne sait pas / Pas sûr *[Passez à la question 10]*
N'a pas répondu *[Passez à la question 10]*

9. Quand vous vous êtes **déplacé** dans un véhicule à moteur (comme un train, un autobus, une voiture ou un tram) au cours d'un de ces jours, combien de temps cela a-t'il duré en moyenne ?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas / Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos déplacements en véhicule motorisé **ces 7 derniers jours** ? »]
___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas / Pas sûr
9999. N'a pas répondu

LIRE : Maintenant, pensez à vos déplacements *à vélo* entre votre domicile et votre travail, pour faire des courses ou pour aller d'un endroit à un autre. Ne tenez compte que des trajets à vélo qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.

10. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous fait du vélo pour aller d'un endroit à un autre ? [De 0 à 7, 8, 9]
___ Jours par semaine *[Si la personne répond 0, passez à la question 12]*
8. Ne sait pas/Pas sûr *[Passez à la question 12]*
9. N'a pas répondu *[Passez à la question 12]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez à vos déplacements à vélo qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

11. Quand vous avez fait du **vélo** au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne ?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas/Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez à vos déplacements à vélo qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos déplacements à vélo pour aller d'un endroit à un autre **ces 7 derniers jours** ? »]
___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas/Pas sûr
9999. N'a pas répondu

LIRE : Maintenant, pensez au temps que vous avez passé à *marcher* pour vous déplacer entre votre domicile et votre travail, pour faire des courses ou pour aller d'un endroit à un autre. Incluez seulement la marche qui a duré au moins 10 minutes d'affilée. Ne tenez pas compte de la marche de loisir qui n'avait pas pour but le déplacement d'un endroit à un autre.

12. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours vous êtes-vous **déplacé à pied** ? [De 0 à 7, 8, 9]
    ___ Jours par semaine *[Si la personne répond 0, passez à la 3ème partie]*
    8. Ne sait pas/Pas sûr *[Passez à la 3ème partie]*
    9. N'a pas répondu *[Passez à la 3ème partie]*

    [**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement à la marche qui a duré au moins 10 minutes d'affilée.]

13. Quand vous avez marché **pour vos déplacements** au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne ?
    ___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
    ___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
    998. Ne sait pas/Pas sûr
    999. N'a pas répondu

    [**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement à la marche qui a duré au moins 10 minutes d'affilée.]
    [**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos déplacements à pied pour aller d'un endroit à un autre **ces 7 derniers jours** ? »]
    ___ ___ Heures par semaine [De 0 à112]
    ___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
    9998. Ne sait pas/Pas sûr
    9999. N'a pas répondu

3ème PARTIE : MENAGE, ENTRETIEN DE LA MAISON, TEMPS PASSE A S'OCCUPER DE SA FAMILLE

LIRE : Maintenant pensez aux activités physiques que vous avez faites ces 7 derniers jours à l'intérieur et à l'extérieur de votre domicile comme faire le ménage, le jardinage, faire des travaux d'entretien et vous occuper de votre famille.

LIRE : Pensez d'abord aux activités *intenses* qui demandent *un gros effort physique* et que vous avez faites dans votre jardin ou votre cour. Les activités intenses font respirer beaucoup plus fort que d'habitude et comprennent des activités comme soulever des charges lourdes, couper du bois, déblayer la neige ou bêcher. Encore une fois, pensez seulement aux activités physiques intenses qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.

14. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous fait des activités physiques **intenses dans votre jardin ou votre cour** ? [De 0 à 7, 8, 9]
    ___ Jours par semaine *[Si la personne répond 0, passez à la question 16.]*
    8. Ne sait pas / pas sûr *[Passez à la question 16]*
    9. N'a pas répondu *[Passez à la question 16]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

15. Quand vous avez fait des activités physiques **intenses** dans votre jardin ou votre cour au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas / pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos activités physiques intenses dans votre jardin ou votre cour **ces 7 derniers jours** ? »]
___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas / Pas sûr
9999. N'a pas répondu

LIRE : Maintenant pensez aux activités dans votre jardin ou votre cour qui vous ont demandé un effort physique *modéré*. Les activités physiques modérées font respirer un peu plus fort que d'habitude et comprennent des activités comme soulever des charges légères, balayer, nettoyer les vitres et ratisser. Encore une fois, ne tenez compte que des activités physiques modérées qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.

16. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous fait des activités **modérées dans votre jardin ou votre cour** ? [De 0 à 7, 8, 9]
___ Jours par semaine *[Si la personne interrogée répond 0, passez à la question 18]*
8. Ne sait pas / Pas sûr *[Passez à la question 18]*
9. N'a pas répondu *[Passez à la question 18]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée]

17. Quand vous avez fait de l'activité physique **modérée** dans votre jardin ou votre cour au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas / Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos activités physiques modérées dans votre jardin ou votre cour **ces 7 derniers jours** ? »]
___ ___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]

___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 960, 998, 999]
9998. Ne sait pas / Pas sûr
9999. N'a pas répondu

LIRE : Maintenant pensez aux activités *à l'intérieur de votre domicile* qui vous ont demandé au moins un effort physique *modéré*. Cela comprend des activités comme soulever des charges légères, nettoyer le sol ou les vitres et balayer. Ne tenez compte que des activités physiques modérées qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.

[**Clarification de l'enquêteur** : Les activités modérées font respirer un peu plus fort que d'habitude.]

18. Ces **7 derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous fait des activités **modérées à l'intérieur de votre domicile** ? [De 0 à 7, 8, 9]
___ Jours par semaine *[Si la personne interrogée répond 0, passez à la 4ème partie]*
8. Ne sait pas / pas sûr *[Passez à la 4ème partie]*
9. N'a pas répondu *[Passez à la 4ème partie]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Clarification de l'enquêteur** : Ces **7 derniers jours**, combien de jours avez-vous fait des activités qui demandent **au moins un effort modéré** à l'intérieur de votre domicile ?]

19. Quand vous avez fait de l'activité physique **modérée** à l'intérieur votre maison au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas / Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos activités physiques modérées à l'intérieur de votre domicile **ces 7 derniers jours** ? »]
___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas / Pas sûr
9999. N'a pas répondu

4ème PARTIE : ACTIVITE PHYSIQUE LIEE AUX LOISIRS, AU SPORT ET AU TEMPS LIBRE

LIRE : Maintenant, pensez à toutes les activités physiques que vous avez faites ces 7 derniers jours seulement dans le cadre de votre temps libre, de vos activités sportives ou de vos loisirs. Ne tenez pas compte des activités que vous avez déjà mentionnées.

20. Sans compter la marche que vous avez déjà mentionnée, ces **7 derniers jours**, combien de jours avez-vous **marché** pendant au moins 10 minutes **pendant votre temps libre** ? [De 0 à 7, 8, 9]

___ Jours par semaine *[Si la personne répond 0, passez à la question 22]*
8. Ne sait pas / pas sûr *[Passez à la question 22]*
9. N'a pas répondu *[Passez à la question 22]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement à la marche qui a duré au moins 10 minutes d'affilée.]

21. Quand vous avez marché au cours de votre temps libre au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne ?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas/Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement à la marche qui a duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de votre marche pendant votre temps libre **ces 7 derniers jours** ? »]
___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas / Pas sûr
9999. N'a pas répondu

LIRE : Maintenant, pensez aux autres activités physiques que vous avez faites pendant votre temps libre pendant au moins 10 minutes d'affilée.

LIRE : Tout d'abord, pensez aux activités *intenses* qui demandent un gros effort physique et que vous avez faites pendant votre temps libre. Il peut s'agir d'activités comme courir, faire du vélo ou nager vite ou faire de la gym type aérobic.

[**Clarification de l'enquêteur** : Les activités intenses font respirer plus fort que d'habitude.]

22. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous fait des activités physiques **intenses pendant votre temps libre** ? [De 0 à 7, 8, 9]
___ Jours par semaine *[Si la réponse est 0, passez à la question 24]*
8. Ne sait pas / pas sûr *[Passez à la question 24]*
9. N'a pas répondu *[Passez à la question 24]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques **intenses** qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

23. Quand vous avez fait des activités physiques **intenses** au cours de votre temps libre au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne ?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas / Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos activités physiques intenses pendant votre temps libre **ces 7 derniers jours** ? »]

___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas / Pas sûr
9999. N'a pas répondu

LIRE : Maintenant, pensez aux activités qui demandent un effort physique *modéré* et que vous avez faites pendant votre temps libre. Il peut s'agir d'activités comme faire du vélo ou nager à un rythme tranquille ou jouer au tennis en double. Encore une fois, ne tenez compte que des activités modérées qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.

[**Clarification de l'enquêteur** : les activités physiques modérées font respirer un peu plus fort que d'habitude.]

24. Ces 7 **derniers jours**, pendant combien de jours avez-vous fait des activités physiques **modérées pendant votre temps libre** ? [De 0 à 7, 8, 9]

___ Jours par semaine *[Si la personne répond 0, passez à la 5ème partie]*
8. Ne sait pas / pas sûr *[Passez à la 5ème partie]*
9. N'a pas répondu *[Passez à la 5ème partie]*

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

25. Quand vous avez fait des activités physiques modérées pendant votre temps libre au cours d'un de ces jours, combien de temps y avez-vous consacré en moyenne ?

___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas/Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Pensez seulement aux activités physiques de ce type qui ont duré au moins 10 minutes d'affilée.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Quelle a été la durée totale de vos activités physiques modérées pendant votre temps libre **ces 7 derniers jours** ? »]

___ ___ Heures par semaine [De 0 à 112]
___ ___ ___ ___ Minutes par semaine [De 0 à 6720, 9998, 9999]
9998. Ne sait pas/Pas sûr
9999. N'a pas répondu

5ème PARTIE : TEMPS PASSE ASSIS

LIRE : La dernière question porte sur le temps que vous avez passé *assis* ces 7 derniers jours. Incluez le temps passé au travail, à la maison, le temps passé à étudier ou en stage et le temps de loisirs. Cela peut comprendre le temps passé assis à votre bureau, assis lors d'une visite chez des amis, le temps passé à lire ou bien le temps passé assis ou allongé à regarder la télé. N'incluez pas le temps passé assis dans un véhicule motorisé que vous avez déjà mentionné.

26. En moyenne, ces 7 **derniers jours**, combien de temps avez-vous passé **assis pendant un jour de semaine** ?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas/Pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Incluez le temps passé allongé sans dormir en plus du temps passé assis.]

[**Précision pour l'enquêteur** : On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Au total, combien de temps avez-vous passé assis **mercredi dernier** ? »

___ ___ Heures le mercredi [De 0 à 16]
___ ___ ___ ___ Minutes le mercredi [De 0 à 960, 998, 999]
9998. Ne sait pas/Pas sûr
9999. N'a pas répondu

27. En moyenne, le week-end dernier, combien de temps avez-vous passé **assis au cours d'une journée** ?
___ ___ Heures par jour [De 0 à 16]
___ ___ ___ Minutes par jour [De 0 à 960, 998, 999]
998. Ne sait pas / pas sûr
999. N'a pas répondu

[**Clarification de l'enquêteur** : Incluez le temps passé allongé sans dormir en plus du temps passé assis.]

[**Précision pour l'enquêteur :** On recherche une durée moyenne par jour. Si la personne interrogée ne peut pas répondre parce que le temps consacré aux activités varie beaucoup d'un jour à l'autre, demandez : « Au total, combien de temps avez-vous passé assis **samedi dernier** ? »

___ ___ Heures le samedi [De 0 à 16]
___ ___ ___ ___ Minutes le samedi [De 0 à 960, 998, 999]
9998. Ne sait pas/Pas sûr
9999. N'a pas répondu

Annexe 6

EORTC QLQ-C30 (VERSION 3) ET MODULE BR23

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 longue promenade?	1	2	3	4
3.	Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors?	1	2	3	4
4.	Etes-vous obligé(e) 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 gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7.	Avez-vous été gêné(e) 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 senti(e) 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 constipé(e)?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatigué(e)?	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 senti(e) tendu(e)?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	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 gêné(e) dans votre vie familiale?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (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

© Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés Version 3.0.

FRENCH

EORTC QLQ - BR23

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:		**Pas du tout**	**Un peu**	**Assez**	**Beaucoup**
31.	Avez-vous eu la bouche sèche?	1	2	3	4
32.	La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel?	1	2	3	4
33.	Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux?	1	2	3	4
34.	Avez-vous perdu des cheveux?	1	2	3	4
35.	Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : La perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée?	1	2	3	4
36.	Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante?	1	2	3	4
37.	Avez-vous eu des bouffées de chaleur?	1	2	3	4
38.	Avez-vous eu mal à la tête?	1	2	3	4
39.	Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement?	1	2	3	4
40.	Vous êtes vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement?	1	2	3	4
41.	Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue?	1	2	3	4
42.	Votre corps vous a-t-il déplu?	1	2	3	4
43.	Vous êtes vous inquiétée de votre santé pour l'avenir?	1	2	3	4

Au cours des quatre dernières semaines:		**Pas du tout**	**Un peu**	**Assez**	**Beaucoup**
44.	Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité?	1	2	3	4
45.	Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport)?	1	2	3	4
46.	Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle: Dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir?	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
47. Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule?	1	2	3	4
48. Avez-vous eu la main ou le bras enflé?	1	2	3	4
49. Avez-vous eu du mal à lever le bras devant vous ou sur le côté?	1	2	3	4
50. Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité?	1	2	3	4
51. La région de votre sein traité était-elle enflée?	1	2	3	4
52. La région de votre sein traité était-elle particulièrement sensible?	1	2	3	4
53. Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche)?	1	2	3	4

© Copyright 1994, 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés. Version 1.0

Annexe 7

QUESTIONNAIRE GENERALISTE MOS SF36 (QUALITE DE VIE)

Votre Santé et votre Bien-Être

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours. ***Merci de répondre à ce questionnaire !***

Pour chacune des questions suivantes, cochez la case ☒ qui correspond le mieux à votre réponse.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

Excellente	Très bonne	Bonne	Médiocre	Mauvaise
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

2. <u>Par rapport à l'année dernière à la même époque</u>, comment trouvez-vous votre état de santé <u>en ce moment</u> ?

Bien meilleur que l'an dernier	Plutôt meilleur	À peu près pareil	Plutôt moins bon	Beaucoup moins bon
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, France (French))

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	☐1	☐2	☐3
b Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	☐1	☐2	☐3
c Soulever et porter les courses	☐1	☐2	☐3
d Monter plusieurs étages par l'escalier	☐1	☐2	☐3
e Monter un étage par l'escalier	☐1	☐2	☐3
f Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	☐1	☐2	☐3
g Marcher plus d'un km à pied	☐1	☐2	☐3
h Marcher plusieurs centaines de mètres	☐1	☐2	☐3
i Marcher une centaine de mètres	☐1	☐2	☐3
j Prendre un bain, une douche ou s'habiller	☐1	☐2	☐3

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, France (French))

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

	En permanence	Très souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
a avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
b avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
c avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
d avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),

	En permanence	Très souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
a avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
b avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
c avez-vous fait ce que vous aviez à faire avec moins de soin et d'attention que d'habitude ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, France (French))

6. **Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u>, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?**

Pas du tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

7. **Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u>, quelle a été l'intensité de vos <u>douleurs physiques</u> ?**

Nulle	Très faible	Faible	Moyenne	Grande	Très grande
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5	☐6

8. **Au cours de ces <u>4 dernières semaines</u>, dans quelle mesure vos <u>douleurs physiques</u> vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?**

Pas du tout	Un petit peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, France (French))

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
a vous vous êtes senti(e) plein de vie ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
b vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
c vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
d vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
e vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
f vous vous êtes senti(e) triste et déprimé(e) ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
g vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
h vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
i vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

En permanence	Très souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, France (French))

11. Indiquez, pour <u>chacune</u> des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totale-ment vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totale-ment fausse
a Je tombe malade plus facilement que les autres	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
b Je me porte aussi bien que n'importe qui	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
c Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5
d Je suis en excellente santé	☐1	☐2	☐3	☐4	☐5

MERCI D'AVOIR RÉPONDU À CES QUESTIONS.

SF-36v2® Health Survey © 1993, 2003, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, France (French))

Annexe 8

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION CORPORELLE ET DE LA PERCEPTION GLOBALE DE SOI - QSPCPGS

QSPCPGS

Situez-vous en entourant le chiffre entre les 2 propositions à l'endroit correspondant à l'état qui vous décrit **EN CE MOMENT PRECIS**

0 = Ni l'un ni l'autre entre les deux
1 = très peu
2 = peu
3 = moyenne
4 = fort
5 = très fort

Vous considérez **VOTRE CORPS** comme

1	en mauvaise santé	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	en bonne santé
2	attirant	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	repoussant
3	source de plaisir	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	source de déplaisir
4	pur	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	impur
5	craintif	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	audacieux
6	féminin	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	masculin
7	froid, indifférent	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	chaleureux, tendre
8	montrant la colère	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	montrant la paix
9	calme, serein	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	nerveux, tendu
10	vieux	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	jeune

GLOBALEMENT vous vous sentez

11	faible	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	forte
12	joyeuse	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	triste
13	vide	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	pleine
14	tout à fait libre	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	pas du tout libre
15	inférieure	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	supérieure
16	fatiguée	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	reposée
17	valorisée	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	dévalorisée
18	impatiente	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	patiente
19	négligée	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	soignée
20	bien	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	mal

Annexe 9

ECHELLE DE L'ESTIME DE SOI DE ROSENBERG

Echelle de l'estime de soi de Rosenberg, (1965, RSE)[1].

Vallières, E.F., Vallérand, R.J. (1990). Traduction et validation canadienne-française de l'échelle de l'estime de soi de Rosenberg. *International Journal of Psychology,* **25**, 305-316.

Pour chacune des caractéristiques ou descriptions suivantes, indiquez à quel point chacune est vraie pour vous en encerclant le chiffre approprié, en fonction de l'échelle ci-dessous

Tout à fait désaccord 1	Plutôt en désaccord 2	Plutôt en accord 3	Tout à fait accord 4

		Désaccord			accord
1.	Je pense que je suis une personne de valeur, au moins égale à n'importe qui d'autre	1	2	3	4
2.	Je pense que je possède un certain nombre de belles qualités	1	2	3	4
3.	Tout bien considéré, je suis porté(e) à me considérer comme un(e) raté(e)	1	2	3	4
4.	Je suis capable de faire les choses aussi bien que la majorité des gens	1	2	3	4
5.	Je sens peu de raisons d'être fier(e) de moi	1	2	3	4
6.	J'ai une attitude positive vis-à-vis de moi-même	1	2	3	4
7.	Dans l'ensemble, je suis satisfait(e) de moi	1	2	3	4
8.	J'aimerais avoir plus de respect pour moi-même	1	2	3	4
9.	Parfois je me sens vraiment inutile	1	2	3	4
10.	Il m'arrive de penser que je suis un(e) bon(ne) à rien	1	2	3	4

Items inversés : 3, 5, 8, 9, 10

[1] Celle-ci mesure une estime de soi globale et a été validée par Vallières & Vallerand (1990) avec un coefficient de **cohérence interne de 0.89** et un coefficient de corrélation pour le **test-retest de 0.84**. Son intérêt réside dans le fait de son association avec des facteurs comme l'anxiété, la dépression, la culpabilité.

Annexe 10

QUESTIONNAIRE BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI)

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel.

Cochez la case qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, cochez les cases correspondantes.

1	Je ne me sens pas triste	∋
	Je me sens cafardeux(se) ou triste	∋
	Je me sens tout le temps cafardeux(se) ou triste, et je n'arrive pas à en sortir	∋
	Je suis triste et si malheureux(se) que je ne peux pas le supporter	∋
2	Je ne suis pas particulièrement découragé(e) ni pessimiste au sujet de l'avenir	∋
	J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir	∋
	Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer.	∋
	Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer.	∋
3	Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie	∋
	J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.	∋
	Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échec.	∋
	J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)	∋
4	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait(e)	∋
	Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances	∋
	je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit	∋
	Je suis mécontent(e) de tout.	∋
5	Je ne me sens pas coupable	∋
	je me sens mauvais(e) ou indigne une bonne partie du temps	∋
	Je me sens coupable.	∋
	Je me juge très mauvais(e), et j'ai l'impression que je ne vaux rien.	∋
6	Je ne suis pas déçu(e) par moi-même.	∋
	Je suis déçu(e) par moi-même.	∋
	Je me dégoûte moi-même.	∋
	Je me hais.	∋

7	Je ne pense pas à me faire du mal.	ə
	Je pense que la mort me libérerait.	ə
	J'ai des plans précis pour me suicider.	ə
	Si je le pouvais, je me tuerai.	ə
8	Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens,	ə
	Maintenant je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.	ə
	J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux.	ə
	J'ai perdu tout intérêt pour les autres, ils m'indifférent totalement.	ə
9	Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume	ə
	J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.	ə
	J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.	ə
	Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.	ə
10	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid(e) qu'avant.	ə
	J'ai peur de paraître vieux(vielle) ou disgracieux(se).	ə
	J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux(se).	ə
	J'ai l'impression d'être laid(e) et repoussant(e).	ə
11	Je travaille aussi facilement qu'auparavant.	ə
	Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.	ə
	Il faut que je fasse un très gros effort pour faire quoi que ce soit.	ə
	je suis incapable de faire le moindre travail.	ə
12	Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.	ə
	Je suis fatigué(e) plus facilement que d'habitude.	ə
	Faire quoi que ce soit me fatigue.	ə
	Je suis incapable de faire le moindre travail.	ə
13	Mon appétit est toujours aussi bon.	ə
	Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude	ə
	Mon appétit est beaucoup moins bon que d'habitude.	ə
	Je n'ai plus du tout d'appétit.	ə

Annexe 11

QUESTIONNAIRE STATE TRAIT ANXIETY INVENTORY (STAI)

Inventaire d'anxiété trait-état de Spielberger

(STAI forme Y).

Bruchon-Schweitzer, M.L., Paulhan, I.(1993). Manuel pour l'Inventaire d'Anxiété Trait- Etat (forme Y). ***Editions du Centre de Psychologie Appliquée*****, Paris.**

Consignes : Un certain nombre de phrase que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis entourez, parmi les 4 chiffres à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **ACTUELS.**

Comment vous sentez-vous actuellement ?

		Pas du tout	un peu	modérément	Tout à fait
1	Je me sens calme	1	2	3	4
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté	1	2	3	4
3	Je suis tendue, crispée	1	2	3	4
4	Je me sens surmenée.	1	2	3	4
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.	1	2	3	4
6	Je me sens émue, bouleversée, contrariée.	1	2	3	4
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.	1	2	3	4
8	Je me sens contente	1	2	3	4
9	Je me sens effrayée.	1	2	3	4
10	Je me sens à mon aise	1	2	3	4
11	Je sens que j'ai confiance en moi	1	2	3	4
12	Je me sens nerveuse irritable.	1	2	3	4
13	Je suis agitée	1	2	3	4
14	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).	1	2	3	4
15	Je me sens indécise	1	2	3	4
16	Je suis décontractée, détendue.	1	2	3	4
17	Je suis satisfaite	1	2	3	4
18	Je suis inquiète, soucieuse	1	2	3	4
19	Je me solide, posée, pondérée, réfléchie.	1	2	3	4
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.	1	2	3	4

Consignes : Un certain nombre de phrase que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis entourez, parmi les 4 chiffres à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **GENERALEMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **HABITUELS.**

Comment vous sentez-vous habituellement ?

		Presque jamais	Parfois (rarement)	Souvent	Presque toujours
21	Je me sens de bonne humeur et aimable	1	2	3	4
22	Je me sens nerveuse et agitée	1	2	3	4
23	Je suis contente de moi	1	2	3	4
24	Je voudrais être aussi heureuse que les autres semblent l'être	1	2	3	4
25	J'ai un sentiment d'échec	1	2	3	4
26	Je me sens reposée	1	2	3	4
27	J'ai tout mon sang froid	1	2	3	4
28	J'ai l'impression que les difficultés se multiplient à un tel point que je ne peux plus les surmonter	1	2	3	4
29	Je m'inquiète à propos de choses sans importance	1	2	3	4
30	Je suis heureuse	1	2	3	4
31	J'ai des pensées qui me perturbent	1	2	3	4
32	Je manque de confiance en moi	1	2	3	4
33	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté	1	2	3	4
34	Je prends facilement des décisions	1	2	3	4
35	Je me sens incompétente, pas à la hauteur	1	2	3	4
36	Je suis satisfaite	1	2	3	4
37	Des pensées sans importances me trottent dans la tête et me tracassent	1	2	3	4
38	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.	1	2	3	4
39	Je suis une personne posée, solide, stable.	1	2	3	4
40	Je deviens tendue et agitée dès que je réfléchis à mes soucis	1	2	3	4

Annexe 12

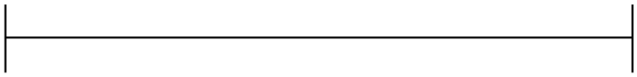
ECHELLE DE SATISFACTION GLOBALE DE LA PRISE EN CHARGE

ECHELLE DE SATISFACTION GLOBALE DE LA PRISE EN CHARGE

Evaluation de la satisfaction

Nous vous demandons d'évaluer votre satisfaction.
Quelle est votre satisfaction globale vis-à-vis la prise en charge ? Indiquez par un trait vertical votre niveau de satisfaction sur l'échelle horizontale qui vous est présentée. Les deux extrémités de l'échelle représentent les deux niveaux extrêmes de satisfaction.

Pas du tout satisfaite — Très satisfaite



Annexe 13

ETUDE BIOLOGIQUE DE PASAPAS

7. ETUDE BIOLOGIQUE

Les approches de recherche translationnelle dans le domaine du métabolisme et du cancer du sein localisé peuvent concerner de façon complémentaire les particularités physiopathologiques de l'individu ou les perturbations métaboliques spécifiques des tumeurs. Lors de l'évolution du cancer du sein, certaines voies énergétiques sont particulièrement perturbées et le surpoids ou l'obésité est associé à un risque accru de rechute et de décès.
Des altérations (liées à l'individu ou à la tumeur) dans l'expression de certains métabolites de la biosynthèse glucidique, lipidique ou adipokinique (leptine et adiponectine) pourraient constituer des marqueurs pour le diagnostic et/ou le pronostic du cancer du sein. Caractériser ces perturbations avant, pendant et après le traitement, en lien avec un programme nutritionnel, permettra une meilleure compréhension de l'impact du métabolisme dans la cancérogenèse mammaire et l'évolution des patientes post traitement.

Des prélèvements tumoraux (lors de la chirurgie) et des prélèvements sanguins (lors de la chirurgie et tout au long de l'étude) seront réalisés (voir tableau récapitulatif des évaluations, §6.3). A partir de ces prélèvements, deux études seront développées :

- Une étude longitudinale : analyse des modifications du métabolisme au cours des interventions nutritionnelles (APA et/ou diététique) et de la prise en charge thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ± radiothérapie ± hormonothérapie adjuvante), c'est-à-dire l'évolution de la glycémie à jeun et de l'albuminémie, du métabolome, du lipidome, des facteurs cytokiniques et endocriniens plasmatiques et des marqueurs sériques de consommation alimentaire d'antioxydants ;
- Une étude transversale : analyse des perturbations métaboliques et de l'expression des adipokines avant la résection chirurgicale de la tumeur (comparaison du métabolome et des adipokines entre la tumeur et le sang circulant).

L'étude biologique permettra d'étudier les perturbations métaboliques liées au cancer du sein et leur évolution au cours d'une intervention nutritionnelle (suivi diététique avec ou sans activité physique) concomitante au traitement anticancéreux initial.

7.1 Conditions et techniquage des prélèvements sanguins

7.1.1 Etude longitudinale

Les échantillons sanguins seront prélevés à jeun au moment des quatre bilans chez toutes les patientes participant à l'étude (cf. 6.2) :

- T1, J1 chimiothérapie (sang 1),
- T2, au cours du programme d'intervention, J1 de la 4ème cure de chimiothérapie (sang 2),
- T3, à la fin du programme d'intervention, 26 semaines ± 1 semaine après le début de la chimiothérapie (sang 3),
- T4, à 6 mois post-programme, 52 semaines ± 4 semaines après le début de la chimiothérapie (sang 4).

Le prélèvement sera réalisé à jeun, avant l'injection de la chimiothérapie pour les bilans T1 et T2, au moyen de deux tubes : 1 tube sec de 10 ml et 1 tube EDTA de 10 ml. Les parties sanguines (sérum, plasma et couche leuco-plaquettaire) seront séparées et conservés sous forme d'aliquots de 300 µl dans de l'azote liquide, au Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CLB. Ainsi, 480 échantillons sanguins seront prélevés et stockés pour les analyses ultérieures (60 patientes x 4 bilans avec prélèvement sanguin x 2 tubes par prélèvement).

7.1.2 Etude transversale

Lorsque cela aura été possible lors de la chirurgie (tumeurs ≥ 20 mm), un échantillon tumoral et un échantillon sanguin auront été congelés. Dans la mesure du possible, les prélèvements tumoraux et sanguins (Tc) recueillis par le Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CLB au moment de la chirurgie seront obtenus *a posteriori* auprès du CRB.

7.2 Analyses réalisées

Les analyses suivantes seront réalisées sur les échantillons sanguins des deux études transversale et longitudinale :

- Profil complet en acides gras incluant :
  - 17 acides gras saturés : 6:0 ; 8:0 ; 10:0 ; 11:0 ; 12:0 ; 13:0 ; 14:0 ; 15:0 ; 16:0 (acide palmitique) ; 17:0 ; 18:0 (acide stéarique) ; 19:0 ; 20:0 ; 21:0 ; 22:0 ; 23:0 ; 24:0 ;
  - 11 acides gras mono-insaturés *cis* : 12:1 ; 14:1 ; 15:1 ; 16:1n-7 (acide palmitoléique) ; 16:1n-9c ; 17:1 ; 18:1n-9 (acide oléique) ; 18:1n-7 (acide vaccénique *cis*) ; 20:1 ; 22:1 ; 24:1 ;
  - 8 acides gras polyinsaturés n-6 : 18:2n-6 (acide linoléique) ; 18:3n-6 (acide gamma-linolénique) ; 20:2n-6 ; 20:3n-6 (acide di-homo-gamma-linolénique) ; 20:4n-6 (acide arachidonique) ; 22:2n-6 ; 22:4n-6 ; 22:5n-6 ;
  - 5 acides gras polyinsaturés n-3 : 18:3n-3 (acide alpha-linolénique) ; 20:3n-3 ; 20:5n-3 (EPA) ; 22:5n-3 ; 22:6n-3 (DHA) ;
  - 5 acides gras *trans* : 16:1n-7 *trans* (acide *trans* palmitoléique) ; 18:1n-9 *trans* (acide élaïdique) ; 18:1n-7 *trans* (acide vaccénique) ; 18:2n-6 *trans* (acide *trans* linoléique) ; CLA (conjugated linoleic acid).
- Dosage des facteurs cytokiniques (leptine, adiponectine, TNFα, TGFβ) et endocriniens (insuline, IGF1, SHBG) plasmatiques.
- Métabolomique : dosage des métabolites sériques identifiés par le profil obtenu par résonance magnétique nucléaire (RMN) : acides aminés, sucres, acides organiques, etc. (tous métabolites identifiables de poids moléculaire inférieur à 1 kDa, dans la limite de détection de la technique) ; et identification de profils métabolique multivariés caractéristiques pour chaque bras de l'étude. Les profils RMN du proton seront enregistrés pour chaque échantillon. Les profils RMN bidimensionnels ^{1}H-^{1}H et ^{1}H-^{13}C seront enregistrés pour quelques échantillons représentatifs (<5) à des fins d'annotation des métabolites détectés dans les expériences 1D.

Ces analyses (profil complet en acides gras, le dosage des facteurs cytokiniques et endocriniens, analyse métabolomique) seront également réalisées sur les échantillons tumoraux de l'étude transversale en vue de leur comparaison entre la tumeur et le sang circulant.

Les analyses suivantes seront également réalisées sur les échantillons sanguins de l'étude longitudinale :

- Glycémie a jeun, albuminémie.
- Bilan lipidique :
  - Dosage du cholestérol total et de ses fractions HDL et LDL.
  - Dosage des triglycérides.
- Dosage des antioxydants (caroténoïdes totaux, lycopène, β-carotène, α-tocophérol).

Annexe 14

SYNOPSIS DU PROTOCOLE ETUDE APA PHASE III

PASAPAS II

Programme pour une Alimentation Saine et une Activité Physique Adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer du Sein

Etude multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée, comparant l'efficacité d'un programme d'activité physique adaptée couplé à une intervention diététique versus une intervention diététique seule, sur la diminution de la masse grasse intra-abdominale, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant

INVESTIGATEUR COORDONATEUR	
Nom	**Dr Olivier TREDAN**
Adresse	Centre Léon Bérard Département de Médecine 28 Rue Laennec 69373 Lyon Cedex 08
E-mail	olivier.tredan@lyon.unicancer.fr

CENTRE DE COORDINATION	
Nom	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)
Adresse	Centre Léon Bérard 28 Rue Laennec 69373 Lyon Cedex 08

PROMOTEUR	Centre Léon Bérard

GESTION ET COORDINATION DE L'ETUDE

REFERENTS CLINIQUES

- Dr Olivier TREDAN – Centre Léon Bérard – Département de Médecine

☎: 04 78 78 59 16 - 💻: olivier.tredan@lyon.unicancer.fr

- Dr Patrick BACHMANN – Centre Léon Bérard – Département d'Anesthésie

☎: 04 78 78 29 96 - 💻: patrick.bachmann@lyon.unicancer.fr

- Dr Béatrice FERVERS – Centre Léon Bérard – Unité Cancer et Environnement

☎: 04 78 78 28 01 - 💻: beatrice.fervers@lyon.unicancer.fr

CENTRE DE COORDINATION

Référents méthodologiques

- Dr David Pérol – Coordonateur scientifique de la DRCI

☎: 04 78 78 27 52 - 💻: david.perol@lyon.unicancer.fr

- Sylvie Chabaud – Responsable du pôle Statistiques - DRCI

☎: 04 78 78 27 98 - 💻 : sylvie.chabaud@lyon.unicancer.fr

- Olivia Pérol - Assistante au chef de projet - DRCI

☎: 04 78 78 59 09 - 💻: olivia.perol@lyon.unicancer.fr

- Marina Touillaud – Chef de projet – Unité Cancer et Environnement

☎: 04 69 16 66 44 - 💻: marina.touillaud@lyon.unicancer.fr

Data Management et Coordination

- - Technicienne de Recherche Clinique - DRCI

☎: - 💻: @lyon.unicancer.fr

- - Attachée de Recherche Clinique - DRCI

☎: - 💻: @lyon.unicancer.fr

Statistiques

- - Statisticienne de l'étude - DRCI

☎: - 💻: @lyon.unicancer.fr

Activité physique

- Aude-Marie Foucaut – Doctorante CIFRE – Unité Cancer et Environnement

☎: 04 78 78 51 48 - 💻: audemarie.foucaut@lyon.unicancer.fr

Diététique

- Anne-Sophie Kempf – Centre Léon Bérard – Unité Cancer et Environnement

☎: 04 26 55 67 38 - 💻: annesophie.kempf@lyon.unicancer.fr

MEDICO-ECONOMIE

- Lionel Perrier – Centre Léon Bérard – Unité Cancer et Environnement

☎: 04 78 78 29 08 - 💻: lionel.perrier@lyon.unicancer.fr

EXPERT DESIGNE POUR L'EVALUATION DE LA COMPOSITION CORPORELLE

NOM	ETABLISSEMENT
Dr Sami ANTOUN	Institut Gustave Roussy 114, rue Édouard-Vaillant 94805 Villejuif Cedex

LABORATOIRES DE RECHERCHE IMPLIQUES POUR L'ETUDE BIOLOGIQUE

NOM	ETABLISSEMENT
Ruth RIMOKH Germain GILLET	Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRLC) Centre Léon Bérard 28 rue Laënnec 69373 LYON Cedex 08
Véronique CHAJES	Centre International de recherche sur le cancer (CIRC) 150 Cours Albert Thomas 69372 LYON Cedex 08
Marie-Paule VASSON	Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire et Nutrition Faculté de Pharmacie 28 place Henri-Dunant 63000 CLERMONT-FERRAND
Bénédicte ELENA-HERRMANN Elodie JOBARD	Institut des Sciences Analytiques, Centre Européen de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) à très hauts champs, ENS/CNRS/UCBL 5 rue de la Doua 69100 VILLEURBANNE
Joëlle GOUDABLE	Centre de Biologie - Nutrition, Métabolisme Centre Hospitalier Lyon-Sud 165 chemin Grand Revoyet 69495 PIERRE-BENITE cedex

ABREVIATIONS

AEC	Assistant(e) d'Etudes Cliniques
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AP	Activité Physique
APA	Activité Physique Adaptée
ARC	Attaché(e) de Recherche Clinique
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CCTIRS	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CLB	Centre Léon Bérard
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CP	Chef de Projet
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CRP	C-Reactive Protein
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Evènement indésirable
EIG	Evènement ou effet indésirable grave
EIGA	Effet indésirable grave attendu
EIGI	Effet indésirable grave inattendu
HR	Hazard Ratio
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IMC	Indice de Masse Corporelle
MET	Metabolic Equivalents of Task
PNNS	Programme National Nutrition et Santé
RCT	Randomized controlled trial (essai contrôlé randomisé)
SG	Survie globale
SSM	Survie sans maladie
TRC	Technicien(ne) de Recherche Clinique

SYNOPSIS

Titre	Etude multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée, comparant l'efficacité d'un programme d'activité physique adaptée couplé à une intervention diététique versus une intervention diététique seule, sur la diminution de la masse grasse intra-abdominale, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant
Promoteur	Centre Léon Bérard
Investigateur Coordonateur	Dr Olivier TREDAN – Centre Léon Bérard – Département de Médecine
N° version et date	Version 1.0 du 04/07/2013
Méthodologie	Etude prospective de phase III, contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert, avec 2 bras parallèles : - Bras expérimental : activité physique adaptée + intervention diététique - Bras contrôle : intervention diététique seule
Indication thérapeutique	Patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant et devant recevoir une chimiothérapie adjuvante
Nombre de patientes / centres	328 patientes / 13 centres
Rationnel	De nombreuses études observationnelles ont suggéré les bénéfices de l'activité physique (AP) sur la survie sans maladie (SSM) et globale (SG) après un diagnostic de cancer du sein localisé, que l'AP soit pratiquée en pré- ou post-diagnostic. Les principales hypothèses évoquées pour expliquer les bénéfices de l'AP sur la survie sont liées au poids, aux hormones sexuelles, à l'insuline et à l'inflammation chronique. Mais les mécanismes biologiques sous-jacents sont encore mal connus. Alors que de nombreuses études randomisées ont montré que l'AP améliore la fatigue et la qualité de vie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, l'impact de l'AP pratiquée après un diagnostic de cancer du sein sur la survie nécessite d'être élucidée, en particulier dans des études de survie

	contrôlées et randomisées. Une étude testant l'efficacité de l'AP sur l'augmentation de la survie, par rapport à une prise en charge nutritionnelle standard, nécessiterait une population d'étude de 3 000 à 4 000 patientes atteintes d'un cancer du sein et un suivi de 3 à 5 ans. Ainsi, le nombre nécessaire de patientes limite la faisabilité d'une étude de survie (globale ou sans maladie) au regard des capacités d'inclusion au plan national et des possibilités de financement dans un contexte académique. Par conséquent, la recherche d'un critère de substitution du critère de jugement principal (la survie) serait nécessaire, mais aucun critère intermédiaire de survie n'est connu à ce jour. L'excès d'adiposité abdominale est un facteur de mauvais pronostic car associé à une insulino-résistance, une inflammation accrue ainsi qu'à une augmentation des taux de leptine et d'oestradiol libre ; ces facteurs sont connus pour augmenter la croissance tumorale. Pour ces raisons, nous avons choisi, pour la présente étude, la variation de la masse grasse intra-abdominale, comme critère de substitution à la survie. Une diminution significative de plus de 1 kg (8,2 vs 7 kg) de la masse grasse abdominale associée à l'activité physique a été observée dans plusieurs études dès 6 mois avec une relation dose-réponse, même en absence d'une perte de poids significative. L'étude PASAPAS a été menée au Centre Léon Bérard et a permis de montrer la faisabilité de l'activité physique adaptée (APA) couplée à une intervention diététique auprès des patientes recevant une chimiothérapie adjuvante. Nous proposons donc de poursuivre ces investigations et de mener une étude randomisée, contrôlée, multicentrique visant principalement à comparer l'efficacité de l'APA et d'une intervention diététique par rapport à une intervention diététique seule. Cette étude permettra également de valider le critère de jugement retenu, la variation de la masse grasse intra-abdominale, comme critère de substitution à la SSM.
Objectifs	Objectif principal Evaluer l'efficacité d'une intervention en activité physique adaptée sur la diminution de la masse grasse intra-abdominale 6 mois après le début de la

chimiothérapie (fin du programme d'APA).

Objectifs secondaires

- Comparer entre les 2 bras de l'étude :
  - La variation de la masse grasse intra abdominale 1 an après le début de la chimiothérapie
  - La variation à 6 mois et à 1 an après le début de la chimiothérapie :
    - De la masse grasse totale
    - De la masse grasse sous-cutanée
    - Du tour de taille
    - De l'IMC
  - Le rapport de la masse grasse intra abdominale sur la masse grasse sous-cutanée
  - Le % de patientes ayant perdu de la masse grasse intra abdominale
- Pour les patientes du bras expérimental :
  - Evaluer la compliance des patientes à l'APA et analyser les motifs de non-observance
  - Evaluer l'acceptabilité de l'intervention d'APA
- Evaluer l'efficacité de l'APA sur la survie sans maladie.

Objectif exploratoire

Etudier la validité de la variation de la masse grasse intra-abdominale comme critère de substitution de la survie sans maladie.

Objectifs ancillaires

Etude biologique

- Etudier les profils métabolomiques et l'expression des adipokines liés au cancer du sein lors du diagnostic initial (avant chirurgie), en particulier comparer les profils métaboliques et cytokiniques au niveau de la tumeur et du sang circulant
- Décrire les modifications des profils métaboliques et cytokiniques au cours des interventions nutritionnelles (APA et/ou diététique) et de la prise en charge thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ± radiothérapie ± hormonothérapie adjuvante).

Etude médico-économique

- Calculer le ratio coût efficacité incrémental exprimé en coût par nombre de cm^2 de masse grasse intra-abdominale perdus 6 mois après le début de la chimiothérapie
- Calculer le ratio coût efficacité incrémental exprimé en coût par

	année de vie gagnée sans maladie à 5 ans.
Population	Critères d'inclusion **I1.** Ayant daté et signé un consentement éclairé de participation **I2.** Femme agée entre 18 et 75 ans **I3.** Atteinte d'un premier carcinome mammaire infiltrant, non métastatique, confirmé histologiquement **I4.** Nécessitant la prescription d'une première ligne de chimiothérapie adjuvante **I5.** Ayant un excès d'adiposité abdominale, défini par un tour de taille ≥ 80 cm, et ce, quel que soit l'IMC **I6.** Disponible et volontaire pour s'investir dans l'APA pendant 6 mois **I7.** Dont la capacité à participer à l'APA aura été attestée par un certificat médical délivré par l'oncologue référent ou l'investigateur **I8.** Capable de comprendre, lire et écrire le français **I9.** Affiliée à un régime de sécurité sociale Critères de non inclusion **E1.** Atteinte d'un cancer du sein métastatique ou inflammatoire **E2.** Antécédent ou co-existence d'un autre cancer primitif (en dehors d'un cancer in situ quelle que soit la localisation et/ou d'un cancer basocellulaire cutané et/ou d'un cancer non mammaire en rémission complète depuis plus de 5 ans) **E3.** Présentant une contre-indication à la pratique d'AP **E4.** En état de dénutrition sévère selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2010, soit : ○ Chez les femmes ≤ 70 ans : une perte de poids ≥ 15% en 6 mois ou ≥ 10% en 1 mois ○ Chez les femmes > 70 ans : une perte de poids ≥ 15% en 6 mois ou ≥ 10% en 1 mois, IMC < 18 kg/m2 **E5.** Ayant des antécédents avérés de troubles du comportement alimentaire **E6.** Ayant subi une chirurgie de l'obésité **E7.** Ne pouvant être suivie pour des raisons médicales, sociales, familiales, géographiques ou psychologiques, pendant toute la durée de l'étude **E8.** Enceinte, allaitante ou en âge de procréer sans contraception efficace pendant l'étude
Interventions de l'étude	Les patientes seront randomisées selon un ratio 1 : 1 dans l'un des 2 bras de l'étude : - Bras expérimental : activité physique adaptée + intervention diététique - Bras contrôle : intervention diététique seule <u>Activité physique adaptée (APA)</u>

Le programme d'APA est organisé sur une durée de 6 mois à raison de 2 heures d'activité physique par semaine. Les activités seront d'intensité modérée (3-6 MET).

Le programme sera initié lors du début de la chimiothérapie.

	Semaine	APA supervisée	APA à domicile
Cure 1	S1[1] – S2[3] – S3[3]	1 h/semaine[2]	1 h/semaine
Cure 2 – Dernière cure	S1[1]	1 h/semaine	1 h/semaine
	S2 – S3		2 h/semaine
Fin chimio – Fin du programme (S26)	S1	1 h/semaine	1 h/semaine
	S2 – S3		2 h/semaine

[1] : le jour de la chimiothérapie

[2] Pour la S1 : séance d'explications de l'APA

[3] Renforcement des séances supervisées pour l'expérimentation de la pratique de l'APA avec un professionnel

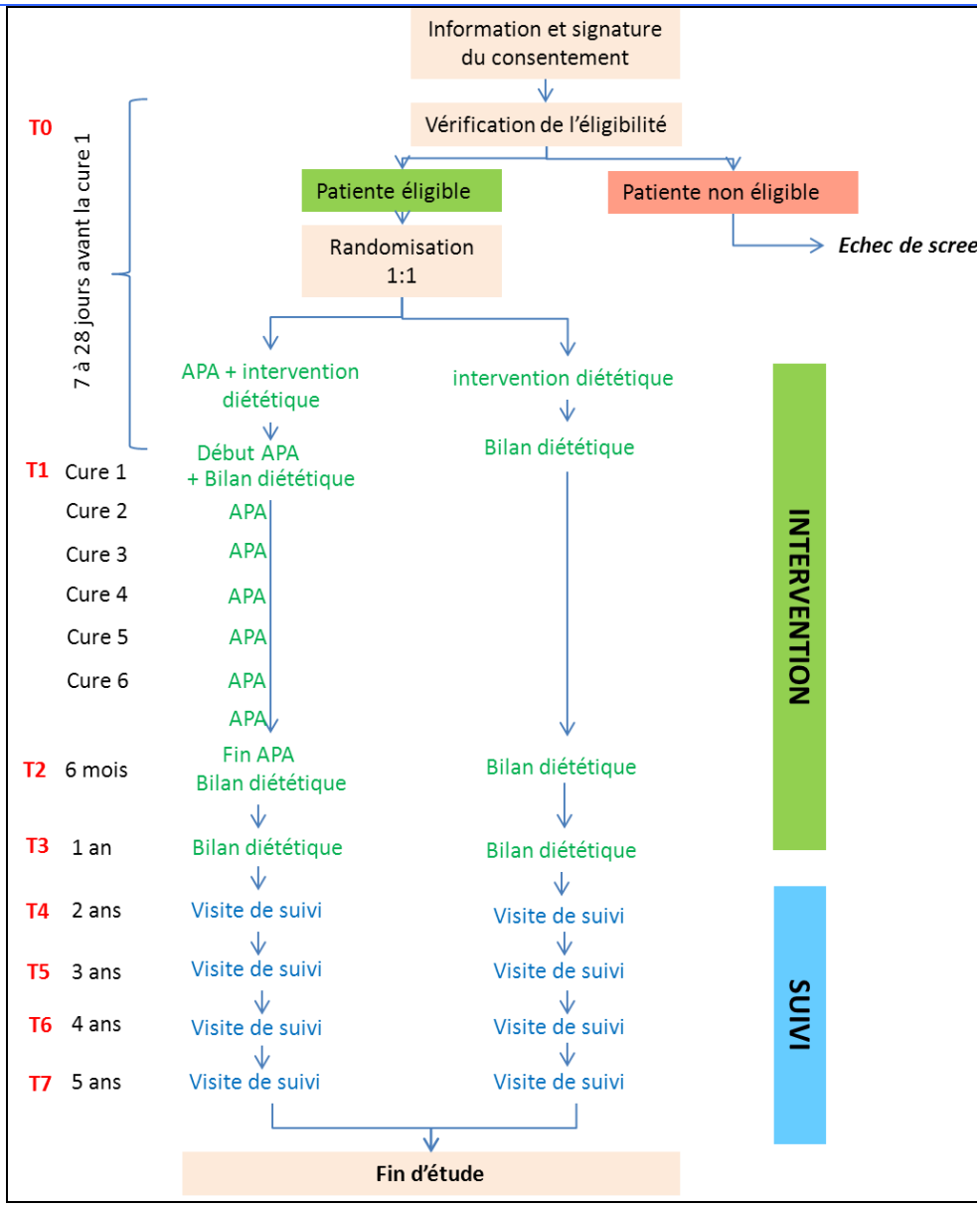
L'APA en séances supervisées sera standardisée. Le programme sera personnalisé pour chaque patiente, en fonction notamment :

- Du statut de composition corporelle
- Du profil d'activité physique
- De l'âge
- Des maladies associées.

Pour l'APA à domicile, un podomètre sera remis aux patientes pour mesurer les distances parcourues. L'observance sera réalisée au moyen d'un carnet d'auto-évaluation.

<u>Intervention diététique</u>

A l'initiation de la chimiothérapie, les patientes se verront remettre une brochure intitulée « Conseils pour une alimentation saine et la pratique d'une activité physique ». Des bilans diététiques seront réalisés au début de la chimiothérapie, à 6 mois et à 1 an après le début de la chimiothérapie.

	Une prise en charge diététique personnalisée pourra être réalisée en cours d'étude à la demande des patientes.
Déroulement de l'étude	
Considérations statistiques	**Nombre de sujets** Dans cette étude, le critère de jugement principal est la variation relative de la masse grasse intra-abdominale dans chaque groupe. Dans le bras contrôle une variation de - 2% est attendue (valeur déterminée à partir des résultats de l'étude canadienne ALPHA). L'efficacité de l'APA pourra être considérée comme substantielle si la différence entre les 2 groupes est au minimum de 9%, soit une variation dans le bras expérimental d'au minimum -11%. En prenant un risque de première espèce de 5% en situation bilatérale, une

puissance de 90%, et un écart-type commun de 24,37 également obtenu à partir des résultats de l'étude ALPHA *(données complémentaires fournies directement par l'auteur)*, il est nécessaire de randomiser 156 patientes par bras, soit 312 patientes au total pour rejeter l'hypothèse nulle.

En considérant qu'environ 5% des patientes ne seront pas évaluables, 328 patientes seront randomisées dans l'étude.

Etude clinique

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la **variation relative de la masse grasse intra-abdominale**, mesurée entre la randomisation et la fin du programme d'APA (soit 6 mois après le début de la chimiothérapie). La masse grasse intra-abdominale sera évaluée en aveugle par un expert indépendant à partir de la coupe L3 des scanners effectués à T0 et T2.

Critères de jugement secondaires

- **Variation absolue et relative de la masse grasse intra-abdominale** entre la randomisation et 1 an après le début de la chimiothérapie, évaluée par scanner (coupe L3)
- **Variations absolue et relative** entre la randomisation et la fin du programme d'APA (6 mois après le début de la chimiothérapie), puis entre la randomisation et 1 an après le début de la chimiothérapie de :
  - **La masse grasse totale**, évaluée par scanner (coupe L3)
  - **La masse grasse sous-cutanée**, évaluée par scanner (coupe L3)
  - **Le tour de taille**, évalué par la mesure du tour de taille entre la dernière côte flottante et le haut de la crête iliaque
  - **L'Indice de Masse Corporelle (IMC)**, évalué par le calcul du poids sur la taille²
- **Taux de patientes ayant perdu de la masse grasse intra-abdominale** 6 mois après le début de la chimiothérapie (fin du programme d'APA)
- **Compliance** :
  - Taux de patientes du bras expérimental ayant suivi le programme complet d'APA

- Motifs de non-compliance

- **Acceptabilité au programme d'APA**

- **Survie sans maladie** : délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un évènement tel que la rechute locale/métastatique, la survenue d'un second cancer ou le décès quelle qu'en soit cause. La rechute sera évaluée selon les critères RECIST 1.1. Ce critère sera analysé lorsque la dernière patiente randomisée présentera 5 ans de suivi.

Critère de jugement exploratoire

- **Validation de la masse grasse intra-abdominale comme critère de substitution de la survie sans maladie**

Une approche comparative multicritères sera effectuée. Seront calculés :

- Les critères de Prentice
- Le Ratio de Freedman (Proportion Expliquée) et le ratio de Buyse (Effet Relatif) sur l'effet du traitement sur le critère final (SSM) et sur le critère de substitution (masse grasse intra-abdominale)

Une approche méta-analytique sera ensuite réalisée en utilisant comme unité : (a) le centre investigateur ; b) des regroupements d'observations constituant des centres « fictifs », obtenus par tirage aléatoire, la taille des regroupements pouvant être volontairement déséquilibrée lors du tirage au sort.

Critères de jugement ancillaires

Etude biologique

- Analyse des profils métabolomiques et de l'expression des adipokines au niveau de la tumeur et du sang circulant, au moment du diagnostic initial

- Analyse de l'évolution du métabolome, du lipidome, des facteurs cytokiniques et endocriniens plasmatiques et des marqueurs biologiques de consommation alimentaire d'antioxydants aux différentes étapes de la prise en charge thérapeutique

Etude médico-économique

Analyses coût-efficacité avec calcul de 2 ratios coût efficacité incrémentaux

	(RCEI) à 6 mois et à 5 ans : • **RCEI** exprimé en coût par nombre de cm² de masse grasse intra-abdominale perdus à 6 mois. Le point de vue retenu pour l'estimation des coûts sera celui de l'établissement de santé. Un coût moyen sera estimé pour les deux bras. Le coût moyen différentiel sera alors rapporté à l'efficacité (nombre de cm² de masse grasse intra-abdominale perdus à 6 mois) moyenne différentielle. • **RCEI** exprimé en coût par année de vie gagnée sans maladie à 5 ans. Le point de vue retenu pour l'estimation des coûts sera celui de l'assurance maladie.
Durée de l'étude	Durée des inclusions : 18 mois Suivi par patiente : 5 ans Durée totale de l'étude : 6,5 ans

Annexe 15

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES PARTICIPANT A LA RECHERCHE BIOMEDICALE

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES PARTICIPANT A LA RECHERCHE BIOMEDICALE

PASAPAS

Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante

Promoteur : CENTRE LEON BERARD - LYON **N°ID-RCB : 2011-A00064-37**

Madame,

Nous vous proposons de participer à une recherche biomédicale ou étude clinique. Avant de vous décider, il est important que vous compreniez pourquoi cette étude est réalisée, ce qu'elle implique, ses bénéfices, ses risques et ses inconvénients possibles. Prenez votre temps pour lire attentivement cette note d'information, et si vous le souhaitez, vous pouvez en parler à vos proches, vos amis ou votre médecin traitant. Vous pouvez également vous adresser au médecin qui vous a proposé cette étude et lui poser toutes les questions que vous souhaitez.

1. QUEL EST L'OBJECTIF DE L'ETUDE ?

Comme votre médecin vous l'a expliqué, vous êtes atteinte d'un cancer du sein. Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme en France. La prise de poids, le surpoids, l'obésité et le manque d'activité physique sont connus comme étant des facteurs de mauvais pronostic pour la survie après un cancer du sein.

Il semble qu'une activité physique régulière associée à une alimentation riche en fruits et légumes puisse augmenter la durée de survie après un cancer du sein.
L'étude PASAPAS (Programme pour une Alimentation Saine et une Activité Physique Adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer du Sein), à laquelle votre médecin vous propose de participer, vise à prendre en charge le risque de surpoids ou d'obésité chez des patientes atteintes d'un premier cancer du sein traitées par

chimiothérapie, par la mise en place d'une prise en charge nutritionnelle (alimentation + activité physique) adaptée et personnalisée à chaque patiente.

Cette étude vise principalement à montrer que cette prise en charge nutritionnelle est réalisable. Par ailleurs, les coûts de cette prise en charge nutritionnelle seront évalués.

Cette étude ne teste aucun nouveau traitement, et en aucun cas ne modifie le traitement que vous a prescrit votre médecin pour votre maladie.

2. COMBIEN DE PERSONNES PARTICIPERONT A CETTE ETUDE ?

60 patientes participeront à cette étude qui se déroulera au Centre Léon Bérard (Lyon). La durée de participation à cette étude est de 12 mois.

3. QUEL EST LE DEROULEMENT DE L'ETUDE ?

Après avoir pris connaissance de ce document et si vous acceptez de participer à cette étude, votre médecin vous demandera de signer un formulaire de consentement de participation.

Votre médecin vérifiera ensuite que vous répondez à tous les critères requis pour participer à cette étude et s'assurera que vous ne présentez aucune contre-indication à la pratique d'une activité physique. Il procèdera alors à votre enregistrement dans l'étude.

Cette étude propose deux types de prise en charge :

- une prise en charge diététique seule,
- une prise en charge diététique associée à une activité physique adaptée (ou APA).

Le type de prise en charge sera alloué par tirage au sort (randomisation). Vous ne pourrez pas choisir entre les deux.

- **En pratique :**

Si le tirage au sort vous attribue la prise en charge diététique seule, vous bénéficierez :

- D'un bilan diététique au début de votre chimiothérapie. Il vous sera expliqué et remis à ce moment là une brochure intitulée « Conseils pour une alimentation saine et la pratique d'une activité physique »,
- D'une prise en charge diététique personnalisée, mais uniquement à votre demande, pendant la durée de l'étude.

NB : Si vous êtes affectés à ce groupe par le tirage au sort mais que vous auriez souhaité faire de l'APA, vous pourrez rentrer dans le programme clinique proposé au Centre Léon Bérard une fois votre participation à cette étude terminée.

Si le tirage au sort vous attribue la prise en charge diététique associée à une activité physique adaptée (ou APA), vous bénéficierez :

- D'un bilan diététique en début de chimiothérapie. Il vous sera expliqué et remis à ce moment-là une brochure intitulée « Conseils pour une alimentation saine et la pratique d'une activité physique »,
- D'une prise en charge diététique personnalisée, mais uniquement à votre demande, pendant la durée de l'étude,
- D'une prise en charge APA qui consistera en des séances collectives d'activité physique (marche nordique et gymnastique douce) par groupe de 8 patientes encadrées par un professeur d'APA. Pendant la chimiothérapie, la fréquence des séances sera adaptée.

  Ce programme se déroulera pendant 6 mois :
  - 2 séances d'APA/semaine (1 séance de marche nordique et 1 séance de gymnastique douce) pendant toute la durée de la chimiothérapie excepté pendant la première semaine de chaque cure,
  - 3 séances d'APA/semaine (2 séances de marche nordique et 1 séance de gymnastique douce) après l'arrêt de la chimiothérapie,
  - Le programme sera personnalisé, c'est-à-dire défini en fonction de votre composition corporelle et de votre niveau d'activité physique.

- **Votre suivi :**

Pendant toute la durée de l'étude (1 an), et quel que soit le groupe auquel vous aurez été affecté, vous serez régulièrement suivi par des professionnels des différents champs de compétence pour :

- Réaliser des bilans diététiques (recueil de tout ce que vous avez mangé sur 3 jours),

- Evaluer votre niveau d'activité physique,
- Vous peser, mesurer votre taille, tour de taille et tour de hanche,
- Réaliser une estimation de votre composition corporelle (mesures réalisées par un appareil pour déterminer par exemple la quantité de masse grasse, de masse maigre, d'eau dans votre corps, etc.).

Il vous sera également remis des questionnaires que vous devrez compléter afin de connaître votre état de santé général et votre bien être tout au long de l'étude.

Des prises de sang seront réalisées à différents moments de l'étude. A plusieurs reprises, 2 tubes de 10 ml de sang seront prélevés :

- Au moment de la mise en route de votre traitement,
- Au moment de la quatrième cure de chimiothérapie,
- 6 mois après le début de votre chimiothérapie,
- 12 mois après le début de votre chimiothérapie.

Ces échantillons seront conservés pour étudier les perturbations métaboliques liées au cancer du sein et leur évolution au cours d'une intervention nutritionnelle (suivi diététique avec ou sans activité physique) réalisée en même que le traitement du cancer du sein.

Enfin, nous vous demandons l'autorisation d'utiliser, lorsque cela sera possible, une partie du fragment de tumeur obtenu au moment de votre chirurgie afin de mettre en rapport les résultats des dosages sanguins avec une analyse de ce fragment de tissu tumoral.

4. ☞ QUELS SONT LES BENEFICES ATTENDUS ?

Il a été démontré que l'activité physique apporte des bénéfices en termes d'amélioration de la fatigue, de la qualité de vie, de l'estime de soi et de la condition physique.
Par ailleurs, votre participation à cette étude pourra vous permettre éventuellement de mieux contrôler votre poids.
Enfin, elle vous permettra de pratiquer régulièrement une activité physique adaptée à votre état de santé et rencontrer d'autres patientes traitées pour la même maladie.
Toutes les participantes à cette étude bénéficieront d'un accompagnement diététique.

5. ☞ QUELS SONT LES RISQUES POTENTIELS ?

Cette étude ne modifie **en aucun cas le traitement que vous a prescrit votre médecin pour votre maladie.** L'ensemble des procédures et examens réalisées à titre diagnostique, thérapeutique ou de surveillance, qu'elles soient médicales ou chirurgicales, seront réalisées dans le cadre de la prise en charge habituelle du cancer du sein, conformément aux recommandations de bonnes pratiques. Les risques auxquels vous pouvez être exposés et inhérents au traitement de votre maladie vous ont été expliqués par votre médecin.
Dans le cadre de cette étude, nous n'envisageons qu'un risque minimal de blessure traumatique comme des entorses par exemple. L'activité physique adaptée n'augmente pas le risque de lymphœdème (sur le bras du côté de la chirurgie).
La quantité de sang prélevée pour cette étude est modérée et n'aura pas de conséquence sur votre état général.
Aucune hospitalisation supplémentaire liée à cette étude ne sera nécessaire.

6. QUE SE PASSE-T-IL SI VOUS REFUSEZ DE PARTICIPER A CETTE ETUDE ?

Si vous décidez de ne pas participer à cette étude, cela ne changera en rien la qualité de votre prise en charge médicale.
Vous bénéficierez alors de la prise en charge qui est habituellement donnée.

7. VOS DROITS

➧ **Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire**
Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude qui vous est proposée. En cas d'acceptation, vous êtes libre de changer d'avis en cours d'étude et d'arrêter à tout moment votre participation. Votre acceptation ou votre refus ne modifiera en rien les rapports que vous aurez avec votre médecin : il continuera à vous proposer les soins qui lui paraissent les plus adaptés à votre état de santé.

➧ **Votre médecin et le Promoteur de cette étude ont la possibilité de l'interrompre si besoin**
Votre médecin-investigateur a la possibilité d'interrompre l'étude s'il le juge nécessaire. L'étude pourra être également interrompue dans le cas où l'on disposerait de nouvelles données sur la recherche, ou sur décision du Promoteur qui assure la gestion et la responsabilité de l'étude, le Centre Léon Bérard situé 28

rue Laennec, 69373 LYON cedex 08 – France (par exemple pour raison administrative sans rapport avec l'objet de l'étude), ou sur décision des autorités réglementaires.

➧ Les informations vous concernant sont strictement confidentielles et anonymisées

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Afin de permettre l'analyse des résultats de la recherche, un traitement informatisé des données enregistrées à l'occasion de cette étude va être mis en œuvre. Conformément aux dispositions de Loi relative à l'informatique et aux libertés (Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relatif aux données vous concernant. Ce droit s'exerce auprès de votre médecin cancérologue qui seul connaît votre identité.

➧ Une assurance Responsabilité Civile couvrant cette étude a été souscrite

Conformément à la loi française, le Promoteur a souscrit une police d'assurance Responsabilité Civile couvrant la réalisation de cette étude, auprès de la compagnie la SHAM (police n°101.998)

➧ Cette étude est réalisée conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique relatives aux recherches biomédicales

Dans ce cadre, l'Autorité Compétente (Agence française de sécurité des produits de santé - AFSSAPS) a autorisé cet essai le 02/03/2011 sous le n°B110268-80. De plus, elle a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est IV en date du 08/03/2011.

➧ Aucune utilisation de vos prélèvements ne sera réalisée sans votre accord écrit préalable

Conformément à la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, l'utilisation ultérieure de vos prélèvements sanguins et de vos échantillons tumoraux dans un autre cadre que celui de cette étude sera soumise à votre accord écrit et préalable.

➧ Vous pourrez être informé des résultats de la recherche

De plus, conformément à l'article L. 1122-1 du Code de la Santé Publique, vous pourrez être informé par votre médecin, sur demande, des résultats globaux de l'étude une fois que celle-ci sera terminée.

☞ **Des questions ?**

Si vous souhaitez des informations complémentaires sur cette étude, vous pouvez contacter le médecin qui vous suit habituellement, le Dr Téléphone

Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, nous vous demandons de donner votre consentement écrit en datant et signant le formulaire joint. Cette signature ne dégage en rien le médecin-investigateur de ses responsabilités ; elle atteste simplement que vous avez été informé de cette étude et que vous y participez librement.

Annexe 16

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Consentement de participation à la recherche biomédicale

PASAPAS

Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention nutritionnelle chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante

N°ID-RCB : 2011-A00064-37

Je soussigné(e) : Nom : ..... Prénom :.....

Adresse : .....

reconnaît avoir été informé(e) par le Docteur .....

de l'objet et des modalités du protocole de recherche PASAPAS (Programme pour une Alimentation Saine et une Activité Physique Adaptée pour les patientes atteintes d'un cancer du Sein).

Il m'a été remis une note d'information. L'objectif de l'étude, ses contraintes, ses bénéfices et risques potentiels, sa durée de réalisation m'ont été clairement expliqués. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses claires et précises. J'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et le présent consentement.

1.

2. J'ai bien noté que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche et que je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation sans avoir à en préciser les raisons et sans que cela ne change la qualité des soins que je recevrai ni ma relation avec l'équipe soignante.

3.

J'accepte que les données qui me concernent fassent l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que je dispose d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification aux informations nominatives me concernant (conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004), et que je pourrai exercer ce droit à tout moment auprès du médecin en charge de la recherche, qui seul connaît mon identité. Je sais que mon identité n'apparaîtra dans aucun rapport ni publication.

J'atteste que je suis affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

J’ai bien noté que toutes les données et informations qui me concernent resteront strictement confidentielles et ne seront consultées que par les organisateurs de cette étude et les représentants des autorités de santé.

Je suis informé(e) que toutes les conditions de cette étude ont été examinées et approuvées par le Comité de Protection (CPP) Sud Est IV qui a donné son accord le XX/XX/XXXX, que cette recherche biomédicale a été autorisée par l’Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) le XX/XX/XXXX.

J'ai également été informé(e) de l'existence d'une assurance destinée à couvrir tout dommage attribuable aux procédures de l'étude ou à l'administration du médicament étudié. Ce contrat d'Assurance spécifique a été souscrit auprès de la compagnie SHAM (contrat n° 101.998) par le Promoteur qui est le Centre Léon Bérard.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités morales et légales. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au médecin en charge de la recherche, le Docteur ..... Téléphone .....

Compte tenu des informations qui m’ont été transmises : *(cocher la case appropriée en fonction de votre volonté)*	**OUI**	**NON**
J’accepte librement et volontairement de participer à cette recherche biomédicale (y compris à l’étude biologique)	☐	☐
J’accepte librement et volontairement qu’une partie du fragment de ma tumeur prélevée au moment de ma chirurgie soit analysé	☐	☐

Le patient

Fait à :_____

Date :_____

Signature du patient

Le médecin

Fait à :_____

Date : _____

Signature du médecin

Annexe 17

FICHE DE DEMANDE D'INCLUSION

PASAPAS — FICHE DE RANDOMISATION

BORDEREAU N° 01 – RAND *Version 4.0 – Janvier 2013*

INCLUSION (randomisation) à réaliser dans les 7 jours précédant le début de la CT

❶ IDENTIFICATION DE LA PATIENTE

N° Centre *(attribué par le Centre de Coordination)* 0 1

N° de la Patiente *(attribué automatiquement par le Centre de Coordination)* ..... |__|__|

Initiales de la patiente ..... |__|__|__|
1ère lettre du nom + - + 1ère lettre du prénom OU en cas de prénom composé, 1ère lettre du nom + 1ère lettre de chaque prénom

Date de randomisation *(générée automatiquement par le serveur)* ..... |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

1.1. Date de naissance de la patiente *(format date MM/AAAA)* ..... |__|__|/|__|__|__|__|

1.2. Date de signature du consentement par la patiente ..... |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

1.3. Date de début prévue de la chimiothérapie adjuvante (J1 Cure 1)..... |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

1.4. Accepte de participer à l'étude biologique transversale ..... Oui ❒ 1 Non ❒ 2
(Analyse des échantillons tumoraux et sanguins prélevés et congelés au moment de la chirurgie)

❷ CRITERES D'ELIGIBILITE

2.1. Les critères d'inclusion sont-ils tous respectés ? ..... Oui ❒ 1 Non ❒ 2

1. Femme âgée de 18 ans ou plus et de moins de 75 ans,
2. Atteinte d'un premier carcinome mammaire infiltrant, non métastatique, confirmé à l'examen histologique,
3. Nécessitant la prescription d'une première ligne de chimiothérapie adjuvante,
4. Suivie au sein du centre investigateur,
5. Dont la capacité à participer à l'intervention d'APA aura été certifiée par un certificat médical délivré par le médecin traitant, le médecin référent ou le médecin investigateur, et retranscrit dans le Dossier Patient Informatisé (DPI),
6. Domiciliée dans un périmètre de 60 km autour du centre investigateur ou acceptant de prendre en charge les frais de déplacement au-delà du remboursement forfaitaire proposé,
7. Disponible et volontaire pour s'investir dans le projet PASAPAS pendant toute la durée du programme (6 mois) puis au cours du suivi post-programme (6 mois),
8. Capable de comprendre, lire et écrire le français,
9. Affiliée à un régime de sécurité sociale,
10. Ayant daté et signé un consentement éclairé.

2.2. Les critères de non-inclusion sont-ils tous respectés ? ..... Oui ❒ 1 Non ❒ 2

1. Femme atteinte d'un cancer du sein métastatique ou inflammatoire,
2. Antécédent ou co-existence d'un autre cancer primitif (en dehors d'un cancer in situ quelque soit la localisation et/ou d'un cancer basocellulaire cutané et/ou d'un cancer non mammaire en rémission complète depuis plus de 5 ans),
3. Présentant une contre-indication à la pratique d'activité physique selon l'appréciation de l'investigateur,
4. En état de dénutrition sévère selon les critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2010, soit :
   - Chez les femmes ≤ 70 ans : une perte de poids ≥ 15% en 6 mois ou ≥ 10% en 1 mois,
   - Chez les femmes > 70 ans : une perte de poids ≥ 15% en 6 mois ou ≥ 10% en 1 mois, indice de masse corporelle < 18 kg/m^2,
5. Ayant des antécédents avérés de troubles du comportement alimentaire,
6. Ne pouvant être suivie pour des raisons médicales, sociales, familiales, géographiques ou psychologiques, pendant toute la durée du programme (6 mois) puis pendant toute la durée du suivi post-programme (6 mois),
7. Privée de liberté par décision de justice ou administrative,
8. Enceinte ou allaitante, en âge de procréer sans contraception efficace pendant l'étude.

❸ NOM & SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR : _____

qui effectue la randomisation

Accès au site Internet de l'étude : http://www.etude-pasapas.org
Cf. procédure de randomisation.
En cas de problème technique lors de l'enregistrement, contacter la hotline ✆ 04.78.61.44.22 ou ✉ hotline@cliniafo.fr

Bras alloué par randomisation

❒ Bras 1 ➔ **« Intervention APA » : Prise en charge nutritionnelle : APA + Prise en charge diététique**

❒ Bras 2 ➔ **« Témoin SANS APA » : Prise en charge diététique seule**

Annexe 18

FORMULAIRE DE « NOTIFICATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE »

A FAXER AU CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE LYON AU 04 72 11 69 85

Protocole PASAPAS

N° EUDRACT : N° AFSSAPS : N° CLB :

☐ Rapport initial ☐ Rapport de suivi n°: |__|

Date de réception : |__|__| / |__|__| / |__|__| (cadre réservé au CRPV)
Numéro : FR-CLB-.....
Date de déclaration AC : |__|__| / |__|__| / |__|__|

1. INFORMATIONS PATIENT

N° inclusion : |__|__|-|__|__|__|	Nom (1 lettre) : |__|	Prénom (1 lettre) : |__|	Date de naissance : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|
Sexe : ☐ F ☐ M	Poids :	Taille :	Date d'inclusion : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Antécédents médicaux pertinents et/ou maladies concomitantes : .....

.....

.....

2. INFORMATIONS SUR L'EVENEMENT

Date de survenue événement : |__|__| / |__|__| / |__|__| **Toxicité (grade NCI – CTC V4) :** ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Sortie d'essai ☐ oui ☐ non si oui, date |__|__| / |__|__| / |__|__|

Diagnostic ou description des principaux symptômes, prise en charge (joindre les CR, résultats de biologie ou imagerie) :

.....

.....

.....

3. TYPE D'EVENEMENT

☐ Décès ..... date |__|__| / |__|__| / |__|__|
☐ Mise en jeu du pronostic vital
☐ Anomalie ou malformation congénitale : .....
☐ Hospitalisation (> 24h) ou prolongation d'hospitalisation : du |__|__| / |__|__| / |__|__| au |__|__| / |__|__| / |__|__|
☐ Invalidité / Incapacité temporaire ou permanente
☐ Médicalement significatif, préciser.....

4. ÉVOLUTION

☐ Événement en cours, évolution à préciser
☐ Guérison sans séquelle, date |__|__| / |__|__| / |__|__|
☐ Résolution avec séquelles, date |__|__| / |__|__| / |__|__|
Nature des séquelles :.....
☐ Décès en relation avec l'événement
☐ Décès sans rapport avec l'événement ; cause : .....
☐ Inconnu

5. SEANCES D'APA

SEANCES D'APA	DATES		MODIFICATION DE LA FREQUENCE DES SEANCES	DISPARITION DE L'EI APRES ARRET DES SEANCES	REAPPARITION APRES REPRISE	IMPUTABILITE
	Du	Au	(1) Réduction des séances (2) Interruption temporaire (3) Interruption définitive (4) Pas de modification	(1) Oui (2) Non (3) NA + date	(1) Oui (2) Non (3) NA + date	0 : Exclue 1 : Improbable 2 : Possible 3 : Probable 4 : Certaine
	|__|__|__|__|__|__|	|__|__|__|__|__|__|	☐ |__|__|__|__|__|__| Date	☐ |__|__|__|__|__|__|	☐ |__|__|__|__|__|__|	|__|

6. TRAITEMENTS CONCOMITANTS *(à l'exclusion de celle utilisée pour traiter l'événement)*

Traitement	Dose/Unité	Voie	Indication	Date début	Date fin	Relation causale		
						oui	non	Possible
.....			.....	|__|__| / |__|__| / |__|__|	|__|__| / |__|__| / |__|__|	☐	☐	☐
.....			.....	|__|__| / |__|__| / |__|__|	|__|__| / |__|__| / |__|__|	☐	☐	☐
.....			.....	|__|__| / |__|__| / |__|__|	|__|__| / |__|__| / |__|__|	☐	☐	☐

7. IMPUTABILITE GLOBALE *(Selon vous, cet événement est plutôt lié)*

☐ au protocole de l'essai ☐ aux traitements concomitants: ..... ☐ autre(s) : .....

8. NOTIFICATEUR

Nom et fonction du notificateur :
Etablissement :
Adresse :

Tél. : Fax :

Date |__|__| / |__|__| / |__|__|

Signature de l'investigateur/co-investigateur

Annexe 19

ATTESTATION D'ASSURANCE

SHAM

ATTESTATION D'ASSURANCE

RESPONSABILITÉ CIVILE
PROMOTEUR DE RECHERCHES BIOMÉDICALES

(Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 et textes d'application subséquents)

SOCIÉTÉ HOSPITALIÈRE D'ASSURANCES MUTUELLES
18, rue Édouard Rochet - 69372 LYON CEDEX 08

atteste que le Centre Régional Léon Bérard
28 Rue Laennec

69373 LYON CEDEX 08

A souscrit sous le n° **101.998** un contrat d'assurance de la Responsabilité Civile Promoteur de Recherche Biomédicale conforme aux dispositions du décret 2006-477 du 26 avril 2006, afin de couvrir les obligations mises à sa charge en application de l'article L.1121-10 du Code de la Santé Publique.

« Etude contrôlée randomisée évaluant la faisabilité, l'opportunité et l'impact médico-économique de la mise en place d'une intervention d'activité physique adaptée (APA) chez des femmes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante ».
(DR BACHMANN)

La garantie prend effet au plus tôt le **7 janvier 2011**, et est automatiquement acquise en cas notamment de modifications affectant le nombre de sujets ou la durée de la recherche.

La présente attestation ne constitue toutefois qu'une présomption d'assurance à la charge de la Société avant validation par les autorités compétentes.

Fait et Certifié, à LYON, le 11 janvier 2011

Maryline PIQUET
SERVICE PRODUCTION

Le Directeur Général

SHAM
18 rue Édouard Rochet - 69372 LYON CEDEX 08
Tél : 33 (0)4 72 75 50 25 - Fax : 33 (0)4 72 74 22 32 - www.sham.fr

CERTIFIÉ ISO 9001

RESUME en français
La littérature apporte de plus en plus de preuves du bénéfice de la pratique d'une activité physique dans le cadre des préventions secondaire et tertiaire du cancer du sein, cancer le plus fréquent chez la femme. Ces travaux de thèse sont nés de la collaboration entre une équipe experte de la prise en charge clinique et de la nutrition de patients atteints de cancer (Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard de Lyon) et une équipe experte de l'activité physique (Centre de Recherche et d'Innovation sur le Sport EA647). Cette approche « recherche-action » a permis d'implanter des programmes novateurs d'activité physique adaptée (APA) auprès des patientes atteintes de cancer du sein et ce, de manière concomitante aux traitements adjuvants. Les programmes d'APA complétés d'une prise en charge diététique apparaissent comme un moyen faisable et peu coûteux de lutter contre les facteurs reconnus de mauvais pronostic que sont la prise de poids, les risques métaboliques, mais aussi la problématique de l'inactivité physique et de la sédentarité qui s'installent dès le diagnostic de la maladie. Les résultats originaux de ce travail de thèse fournissent des avancées importantes pour promouvoir l'intégration de l'APA en tant que soin de support des patients atteints de cancer, tout au long des traitements et dans la phase de réhabilitation. Ces travaux permettent de fixer les modalités de prise en charge de ce public spécifique, mettant à disposition des professionnels du secteur un panel de connaissances scientifiques et pratiques. Ils démontrent ainsi la compatibilité et l'applicabilité directe de la recherche en milieu professionnel.

MOTS-CLES : activité physique adaptée, exercice individualisé, cancer du sein, prévention secondaire, prévention tertiaire, facteurs de risques nutritionnels, étude interventionnelle

---

TITRE en anglais: Adapted Physical Activity for breast cancer patients: from scientific evidence to program implementation

---

RESUME en Anglais
There are growing evidences on physical activity benefiting for primary and secondary prevention of breast cancer, the most common cancer in women. This PhD is a collaborative work between experts in clinical care and nutrition in cancer patients (Léon Bérard comprehensive cancer centre of Lyon) and experts on physical activity (centre for research and innovation on sport EA647). This "action-research" permitted to implement pilot programs of adapted physical activity (APA) for breast cancer patients, concomitantly to adjuvant treatments. APA programs supplemented by dietetic counseling appear as a feasible and inexpensive way to fight against the known factors of poor prognosis, such as weight gain, metabolic risks, and also the problem of physical inactivity and sedentary lifestyles that are gradually installed from the diagnosis of the disease. The results of this original research provides significant advances in promoting the integration of APA programs as supportive care of cancer patients, throughout treatment and rehabilitation phase. This work enables the modalities for programming APA of this specific public, by providing professionals a range of scientific and practical knowledge. It thus demonstrates the compatibility and direct applicability of research in the workplace.

KEYWORDS: adapted physical activity, individualized exercise, breast cancer, secondary prevention, tertiary prevention, nutritional risk factors, interventional study

---

DISCIPLINE: Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives, Activité Physique Adaptée

---

Préparé au Centre de Recherche et d'Innovation sur le Sport (EA 647)
Université Claude Bernard Lyon 1, UFR STAPS,
Bâtiment Jacques SAPIN, 27-29, Boulevard du 11 Novembre 1918,
69622 Villeurbanne Cedex.