



HAL
open science

Modifications métaboliques induites par la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein

Angeline Ginzac Couvé

► **To cite this version:**

Angeline Ginzac Couvé. Modifications métaboliques induites par la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cancer. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019. Français. NNT : 2019CLFAS001 . tel-02286171

HAL Id: tel-02286171

<https://theses.hal.science/tel-02286171>

Submitted on 13 Sep 2019

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.

THÈSE

Présentée à l'Université Clermont-Auvergne pour obtenir le grade de Docteur d'Université

Mention : Biologie santé
Spécialité : Physiologie, Pathologie (Oncologie)

Soutenue publiquement le 03 Avril 2019

Angeline GINZAC COUVÉ

MODIFICATIONS MÉTABOLIQUES INDUITES DURANT LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

Rapporteurs : Mme Béatrice FERVERS, Professeur, Lyon
M. Benoît YOU, Professeur, Lyon

Directeur de thèse : M. Xavier DURANDO, Professeur, Clermont-Ferrand

Co-encadrante : Mme Émilie THIVAT, PhD, Clermont-Ferrand

Membres : M. Yves BOIRIE, Professeur, Clermont-Ferrand
Mme Martine DUCLOS, Professeur, Clermont-Ferrand
M. Frédéric ROCHE, Professeur, Saint Étienne
Mme Caroline ROUSSEAU, Docteur, Nantes

*« La persévérance, c'est ce qui rend l'impossible possible,
le possible probable et le probable réalisé »*

Léon TROTSKY

REMERCIEMENTS

En premier lieu, j'adresse mes sincères remerciements au Professeur Béatrice FERVERS, oncologue et coordinatrice du département « Cancer et environnement » au Centre Léon BÉRARD, ainsi qu'au Professeur Benoît YOU, oncologue aux Hospices Civils de Lyon, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce manuscrit. Merci également au Professeur Martine DUCLOS, au Docteur Caroline ROUSSEAU, au Professeur Yves BOIRIE et au Professeur Frédéric ROCHE de me faire l'honneur d'être membres de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier plus particulièrement le Professeur Martine DUCLOS, chef du service de Médecine du sport du CHU Gabriel MONTPIED, pour son aide et sa disponibilité tout au long de ma thèse en ce qui concerne le projet APACAN2. Merci d'avoir partagé avec moi votre expertise dans le domaine de l'activité physique. J'ai également une pensée pour Madame Béatrice MORIO, directrice de recherche, que je remercie pour ses conseils et pour sa présence lors de mes comités de thèse.

J'adresse un grand merci à mon directeur de thèse, le Professeur Xavier DURANDO, directeur de la Division de Recherche Clinique du Centre Jean PERRIN, qui m'a permis de rejoindre son équipe dès mon stage de Master 2. Je le remercie de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce doctorat. Merci pour vos conseils, pour votre disponibilité et pour la confiance que vous avez su me témoigner.

Je remercie du fond du cœur Émilie THIVAT, chef de projets, pour son implication irréprochable dans mon encadrement pendant ces trois années. Merci pour ta confiance envers moi, pour ton soutien et pour tes encouragements. Merci pour tes nombreuses relectures avisées qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail. Merci pour tout ce que tu m'as appris. C'est un plaisir de travailler avec toi et je suis très heureuse que tu fasses partie de mon jury.

Je tiens également à adresser un merci particulier à Catherine ABRIAL, chef de projets, pour avoir partagé son expérience avec moi dès mon stage de Master 2 et par la suite. Merci pour tes précieux conseils, pour ta bienveillance et aussi, de façon plus légère, pour nos conversations « ronronthérapie ».

Judith, comment te remercier ?! Débuter notre thèse au même moment nous a permis de construire une relation solide basée sur le soutien, l'entraide et la bonne humeur ! Je te remercie infiniment pour tout. Tu es une personne formidable et je suis heureuse de pouvoir te compter parmi mon entourage. Merci pour tous tes conseils, nos échanges, nos fous-rires, merci de me supporter...

même quand je râle (parfois à longueur de journée). Je suis de tout cœur avec toi pour les derniers mois avant ta soutenance !

Je souhaite remercier vivement l'ensemble de l'équipe de la Division de Recherche Clinique du Centre Jean PERRIN :

- Merci à Ghislaine, Émilie V (merci pour toutes tes délicieuses pâtisseries !), Delphine, Adeline, Margaux et Sejdi pour leur aide.
- Fabrice, merci d'avoir fait travailler mes zygomatiques grâce à tes blagues et jeux de mots mais aussi mes neurones lors de nos séances d'analyses des données ! Ioana, merci pour ton implication et ton aide lors de notre collaboration sur l'étude du tissu adipeux brun notamment.
- Un merci particulier pour la fine équipe : Isabelle (merci beaucoup d'avoir relu le manuscrit !), Judith, Marie, Marlène et Rodolphe, merci à vous pour tous les moments passés ensemble qui m'ont permis de décompresser (et de parler d'Iron *alias* Pipou, pendant des heures). Merci pour votre soutien sans faille !
- Merci à Sophie LEVESQUE pour son aide au niveau de la pharmacovigilance des essais.
- Merci à Stessy, Mélanie, Félix et, plus récemment, Émilie, les stagiaires que j'ai co-encadré et qui m'ont permis d'apprendre d'autres facettes du métier de chef de projets.

Je tiens également à remercier toutes les personnes avec qui j'ai pu collaborer depuis mon arrivée au Centre Jean PERRIN :

- Dans le service de médecine nucléaire : merci aux Docteurs Charles MERLIN et Bertrand BARRÈS, à Marion CHANCHOU pour leur grande aide sur l'étude sur le tissu adipeux brun et leur bonne humeur constante!
- Merci également à Izabela BAL, éducatrice médico-sportive, pour son enthousiasme et son implication dans le projet APACAN2.
- Merci à Laure MAYNADIER, infirmière coordinatrice, pour sa gentillesse et pour son aide !
- Sans oublier les médecins, les secrétaires médicales et les IDE.

Il m'est indispensable de remercier les « anciennes doctorantes » notamment pour leur accueil, leur bonne humeur et leur aide :

- Un merci tout particulier adressé à Émilie G, merci pour tes précieux conseils tout au long de la thèse et pour m'avoir transmis avec passion la suite de deux de tes projets de thèse.
- Un grand merci également à Mélanie, merci de m'avoir transmis ta rigueur, tes méthodes de travail et de m'avoir permis d'apprendre énormément lors de mon stage et par la suite !

- Joyce, merci pour ta joie de vivre si communicative et pour tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble dans notre grand bureau.
- Pauline, merci beaucoup pour toutes nos conversations et tous les thés qu'on a pu partager.
- Blandine, merci pour tous les petits moments passés ensemble lors de tes passages dans notre bureau.

Je remercie également mes amis pour leur soutien, leurs encouragements et tout simplement leur présence : Anne-So, Mégane, Marie, Marina, Manon, Marion, Nico, Jonathan, Chupa et Jérem.

Merci à Florian, mon mari, pour son soutien depuis le début de mes études supérieures et pour savoir toujours me montrer le bon côté des choses !

Enfin, un immense merci à mes parents qui m'ont donné la chance de faire des études « loin » de la maison et qui, je l'espère, sont fiers de me voir aujourd'hui épanouie dans ma vie professionnelle comme personnelle.

RÉSUMÉ

Il existe une relation étroite entre le cancer du sein et le poids. Si l'excès de poids est un facteur de risque de survenue du cancer du sein, l'obésité au diagnostic et les variations de poids ($\pm 5\%$ du poids initial) au cours des traitements sont associées à un mauvais pronostic. La perte et le gain de poids résultent d'un déséquilibre de la balance énergétique (apports et dépenses). Les caractéristiques et les causes de ces variations ne sont pas encore totalement décrites. La prise de masse grasse semble être reconnue comme un facteur de mauvais pronostic d'où l'importance de bien comprendre l'évolution de la composition corporelle au cours des traitements du cancer du sein.

Dans ce contexte, les objectifs de cette thèse ont été de caractériser la variation de poids et de composition corporelle tout au long des traitements du cancer du sein et d'étudier les facteurs impliqués dans le déséquilibre de la balance énergétique dont l'activité physique et certaines composantes de la dépense énergétique de repos.

Les travaux menés dans le cadre de cette thèse se sont articulés autour de trois essais cliniques. En premier lieu, l'essai MétaCa2 qui vise à décrire l'évolution à long terme du poids et de la composition corporelle de patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein non métastatique (en moyenne 3 ans post-chimiothérapie). Les résultats cette étude ont montré qu'une perte de poids pendant la chimiothérapie est corrélée à une prise de poids dans la suite des traitements adjuvants. Cette étude a également permis de mettre évidence une prise de poids et de masse grasse au cours de l'hormonothérapie dans la population globale et plus particulièrement chez les patientes en excès de masse grasse au diagnostic. L'augmentation du temps assis entre la fin de la chimiothérapie et le début de l'hormonothérapie a été identifiée comme un facteur lié à la prise de masse grasse à long terme.

Nous avons ensuite exploré une hypothèse avancée par notre équipe qui suggère que la chimiothérapie pourrait avoir un impact sur le tissu adipeux brun. Celui-ci est impliqué dans la thermogénèse adaptative, donc dans les dépenses énergétiques, et pourrait ainsi contribuer à la prise de poids. Pour cela, nous avons réalisé une étude ancillaire au protocole AVATAXHER sur 109 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ et traitées par chimiothérapie néoadjuvante et thérapie ciblée anti-HER2. Les résultats ont mis en évidence une diminution significative de l'activité métabolique du tissu adipeux brun après une cure de chimiothérapie dans la population générale et plus particulièrement dans le sous-groupe de patientes qui prennent du poids au cours de la chimiothérapie.

L'activité physique constitue une possible stratégie de prévention individuelle sur les variations de poids et de composition corporelle. Dans la sous-population de patientes HER2+, elle pourrait également permettre de limiter la cardiotoxicité des traitements standards utilisés. Nous avons mis en place un essai interventionnel prospectif afin d'étudier la faisabilité d'une intervention d'activité physique à domicile pour des patientes en cours de chimiothérapie néoadjuvante + thérapie ciblée pour un cancer du sein HER2 positif. L'intervention consiste à atteindre ou maintenir un niveau d'activité physique correspondant aux recommandations internationales soit 150 minutes par semaine à une intensité modérée grâce à un programme personnalisé combinant activité physique de type aérobie et renforcement musculaire.

Ces résultats originaux ont ainsi conduit à apporter de nouvelles connaissances quant aux variations de poids et de composition corporelle au cours des traitements du cancer du sein à un stade précoce et sur les causes possibles du déséquilibre énergétique.

ABSTRACT

There is a close relationship between breast cancer and weight. If weight excess is a risk factor for the onset of breast cancer, obesity at diagnosis and weight variations ($\pm 5\%$ of initial weight) during treatment are associated with poor prognosis. Weight loss and weight gain result in an energy imbalance (energy intake and energy expenditure). The characteristics and causes of these variations are not well described. Fat mass gain seems to be recognized as a factor of poor prognosis hence the importance to understand body composition evolution during breast cancer treatment.

In this context, the aims of this thesis were to characterize weight and body composition variation throughout treatment and to study the factors involved in the energy imbalance of which physical activity and certain components of resting energy expenditure.

This thesis works have been centered around three clinical trials. Firstly, MétaCa2 trial that attempted to describe the long term evolution of weight and body composition among no-metastatic postmenopausal breast cancer patients (on average 3 years post-chemotherapy). The results of this study have shown that weight loss during chemotherapy is associated with a later weight gain during adjuvant period of treatment. This study has also demonstrated a weight and fat mass gain during endocrine therapy in the overall population and more especially for the patients with an initial fat mass excess. The increase in time spent sitting between the end of chemotherapy and the initiation of endocrine therapy has been identified as a factor associated with long term fat mass gain.

Then, we have explored a hypothesis, supported by our team, suggesting that chemotherapy could have an impact on brown adipose tissue. This one is implied in the adaptive thermogenesis and so in energy expenditure and could contribute to weight gain. For this end, we realised an ancillary study to AVATAXHER trial among 109 HER2+ breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and HER2 targeted therapy. The results have highlighted a significant decrease of BAT metabolic activity after one course of chemotherapy in the overall population and specifically in the subgroup of patients who gained weight during chemotherapy.

Physical activity constitutes a possible strategy for individual prevention against weight and body composition variation. In the HER2+ subpopulation, it could also limit the cardiotoxicity of standard treatments. We have set up a prospective interventional trial in order to study the feasibility of a home-based physical activity intervention among HER2+ breast cancer patients currently treated with neoadjuvant chemotherapy + targeted therapy. The objective of the intervention is to achieve or maintain a physical activity level corresponding to the international recommendations, i.e. at least

150 minutes of moderate-intensity physical activity per week thanks to a personalised program combining aerobic physical activity and muscular strengthening.

These original results have contributed to provide new knowledge about weight and body composition variation during early breast cancer treatments and also about some potential causes imply in energy imbalance.

CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES

TRAVAUX DE RECHERCHE:

- 1) Ginzac A, Thivat É, Mouret-Reynier M-A, Dubray-longeras P, Van Praagh I, Passildas J, Abrial C, Kwiatkowski F, Boirie Y, Duclos M, Morio B, Gadéa É, Durando X. **Weight evolution during endocrine therapy for breast cancer in postmenopausal patients: impact of initial fat mass percentage and previous adjuvant treatments.** Clin Breast Cancer 2018; 18:e1093-e1102.
- 2) Ginzac A, Passildas J, Gadea É, Abrial C, Molnar I, Trésorier R, Duclos, M, Thivat É, Durando X. **Treatment-induced cardiotoxicity in breast cancer: a review of the interest of a physical activity.** En cours de soumission dans *Oncology*
- 3) Ginzac A, Barrès B, Chanchou M, Gadéa É, Molnar I, Merlin C, Courdert B, Thivat É, Durando X. **Decrease of brown adipose tissue activity lead to weight gain during chemotherapy in early breast cancer patient.** En cours de soumission
- 4) Ginzac A, Dubois S, Hager M-O, Kwiatkowski F, Passildas J, Biau J, Abrial C, Mouret-Reynier M-A, Thivat É, Durando X. **Impact of Melatonin on Quality of Life in the Elderly Cancer Patients: a review.** En cours de soumission

TRAVAUX COLLABORATIFS:

Articles

- 1) Passildas J, Collard O, Savoye A-M, Dohou J, Ginzac A, Thivat É, Durando X, Kwiatkowski F, Penault-Llorca F, Abrial C, Mouret-Reynier M-A. **Impact of chemotherapy-induced menopause in women of childbearing age with non-metastatic breast cancer – Preliminary results from the MENOCOR study – An interim analysis.** Clin Breast Cancer, 2018, in press
- 2) Gadéa É, Thivat É, Dubray-Longeras P, Arbre M, Van-praagh I, Mouret-Reynier M-A, Herviou P, Dohou J, Ginzac A, Duclos M, Morio B, Durando X. **Prospective Study on Body Composition, Energy Balance and Biological Factors Changes in Post-menopausal Women with Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy Including Taxanes.** Nutrition and Cancer 2018; 20:1-10
- 3) Gadea É, Ginzac A, Herviou P, Thivat E, Arbre M, Morio B, Durando X. **Une variation de poids pendant le traitement du cancer du sein est-elle toujours de mauvais pronostic ?** La Lettre du Sénologue / N° 71 / mars 2016. Correspondances en MHDN / N° 10 déc. 2015

COMMUNICATIONS:

Présentations sous forme de poster

- Impact of adjuvant breast cancer treatment on weight and body composition. 22 et 23 Juin 2017, International Congress of translational research in human nutrition, Clermont-Ferrand

- Impact des traitements adjuvants du cancer du sein sur le poids et la composition corporelle. *18 et 19 Mai 2017, Journées de l'école doctorale, Clermont-Ferrand*
- Study of body composition during adjuvant antihormonal therapy in postmenopausal breast cancer patients. *04 et 05 Avril 2017, Forum de la cancérologie, CLARA, Villeurbanne*

Présentations orales

- Modifications métaboliques induites par la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique. *08 Mars 2018, Ma thèse en 180 secondes, Clermont-Ferrand*
- Modifications métaboliques induites par la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique. *13 Octobre 2016, Oncoriales, CLARA, Lyon*

PRIX OBTENUS AU COURS DE LA THESE

- Prix de la meilleure présentation : prix mobilité de 250€, 13 Octobre 2016, Oncoriales

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique du sein en coupe	3
Figure 2 : Représentation schématique du cancer du sein canalaire in situ et infiltrant	4
Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de cancer attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 parmi les femmes de 30 ans et plus pour les dix cancers les plus fréquents	7
Figure 4 : Distribution de la corpulence des femmes de 18-74 ans selon la classe d'âge	8
Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'un cancer du sein au stade précoce	17
Figure 6 : Mécanismes induisant la cardiotoxicité des anthracyclines	18
Figure 7 : Localisation du tissu adipeux brun chez l'Homme adulte	28
Figure 8 : Représentation schématique d'un adipocyte brun	29
Figure 9 : Schéma simplifié représentant le découplage mitochondrial par UPC1 au sein d'un adipocyte brun	29
Figure 10 : Contexte et objectifs de la thèse	66
Figure 11 : Schéma de l'étude APACAN2	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Nombre de nouveaux cas de cancer du sein et de décès en 2017 en France métropolitaine par classe d'âge chez la femme.....	5
Tableau 2 : Niveaux d'activité physique chez les adultes âgés de 20 ans ou plus, en France, en 2006	9
Tableau 3 : Méta-analyses montrant un lien entre activité physique et mortalité	12
Tableau 4 : Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer.....	14
Tableau 5 : Classification par stade tumoral dans le cancer du sein	14
Tableau 6 : Critères de sélection de la population de l'étude APACAN2.....	87

ABBREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
APA	Activité physique adaptée
ANSM	Autorité nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATP	Acide triphosphate
BPI	Brief pain inventory
BRCA	Gène BReast CAncer
CPP	Comité de protection des personnes
CT scan	Computer tomography scanner
DE	Dépense énergétique
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
DU	Diplôme universitaire
EBCTCG	Early breast cancer trialists' collaborative group
ESMO	European society for medical oncology
FACT-B	Functional assessment of cancer therapy for patient with breast cancer
FACT-G	Functional assessment of cancer therapy global
FC _{max}	Fréquence cardiaque maximale
FEV	Fraction d'éjection ventriculaire
FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
¹⁸ F-FDG	Fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18
FISH	Fluorescent in situ hybridization
FMT	Fréquence maximale théorique
FMV	Force maximale volontaire
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HEAL study	Étude "Health, Eating, Activity and Lifestyle"
HER2	Human Epidermal growth factor 2
HDL	High density lipoprotein
HR	Hazard ratio
IARC	International agency for research on cancer
IGF	Insulin-like growth factor
IGFBP	Insulin growth factor binding protein
IHC	Immunohistochimie
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
INCa	Institut national du cancer
IPAQ	International physical activity questionnaire
Kcal	Kilocalorie
KJ	Kilojoule
LDL	Low density lipoprotein
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone

MET	Metabolic equivalent of the task
MFI	Multidimensional fatigue inventory
mSBR	Modified Scarff, Bloom and Richardson
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PNNS	Plan national nutrition santé
QdV	Qualité de vie
QLQ-C30	Quality of life questionnaire Core 30
QR	Quotient respiratoire
RH	Récepteurs hormonaux
RPAQ	Recent Physical Activity Questionnaire
RR	Risque relatif
SBR	Scarff, Bloom et Richardson
SEM	Statistique, Epidémiologie, Médecine
SERD	Selective Estrogen Receptor Degradation
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SHBG	Sex hormone-binding globulin
SMD	Standard mean deviation
STAPS	Sciences et techniques des activités physiques et sportives
SUV	Standard uptake value
SV	Seuil ventilatoire
T3	Triiodothyronine
TAB	Tissu adipeux brun
T-DM1	Trastuzumab-emtansine
TDM6	Test de marche de 6 minutes
TEP	Tomographie par émission de positons
TNF α	Tumor necrosis factor alpha
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TSH	Traitement hormonal substitutif
UCP-1	Uncoupling Protein 1
VCO ₂	Volume rejeté de CO ₂
VE	Ventilation
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VO ₂	Volume d'oxygène consommé
VO _{2max}	Volume d'oxygène maximum
WMES	Weight mean effect size
WMD	Weight mean difference
WHEL study	Women's Healthy Eating and Living study

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
CHAPITRE 1 ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	2
I. LE CANCER DU SEIN	3
I. 1. Généralités : rôle et anatomie.....	3
I. 2. Epidémiologie	4
I. 3. Les facteurs de risque et pronostiques	5
I. 3. a. Facteurs de risque	5
I. 3. b. Facteurs pronostiques.....	10
I. 4. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein localisé	16
I. 4. a. Principales chimiothérapies utilisées	17
I. 4. b. Les thérapies anti-HER2	19
I. 4. c. L'hormonothérapie	20
II. MODIFICATION DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE DURANT LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	23
II. 1. Retentissements cliniques.....	23
II. 1. a. Variation de poids	23
II. 1. b. Variation de composition corporelle	25
II. 2. Physiopathologie : hypothèses.....	26
II. 2. a. Apports énergétiques.....	27
II. 2. b. Dépenses énergétiques.....	27
II. 3. Caractère péjoratif des modifications métaboliques sur le pronostic	32
III. INTÉRÊT DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN.....	34
III. 1. Activité physique	34
III. 2. Bénéfices de l'activité physique sur les modifications métaboliques induites pendant les traitements	36
III. 2. a. Bénéfices sur les mesures anthropométriques.....	36
III. 2. b. Bénéfices sur la composition corporelle	37
III. 2. c. Bénéfices sur la qualité de vie.....	38
III. 2. d. Bénéfices sur la tolérance aux traitements.....	39
III. 2. e. Bénéfices sur la capacité cardio-respiratoire, le niveau d'activité physique et la condition physique.....	41
<i>Article n°1</i> : Treatment-induced cardiotoxicity in breast cancer: a review of the interest of practising a physical activity.....	44
OBJECTIF DE LA THÈSE.....	65

CHAPITRE 2 PRÉSENTATION DES RÉSULTATS.....	67
ÉTUDE N°1 : MétaCa2	68
<i>Article n°2</i> : Weight evolution during endocrine therapy for breast cancer in postmenopausal patients: impact of initial fat mass percentage and previous adjuvant treatments.....	69
ÉTUDE N°2 : Tissu adipeux brun	71
<i>Article n°3</i> : Decrease of brown adipose tissue activity lead to weight gain during chemotherapy in early breast cancer patient	72
ÉTUDE N°3 : APACAN 2.....	85
I. PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE	86
I. 1. Objectifs de l'étude	86
I. 2. Schéma de l'étude	87
I. 2. a. Population étudiée.....	87
I. 2. b. Critères et méthodes d'évaluation.....	88
I. 2. c. Intervention d'activité physique	91
I. 2. d. Considérations statistiques	92
II. RÉSULTATS ATTENDUS ET DISCUSSION	93
CHAPITRE 3 DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	95
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	103

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Aujourd'hui, les femmes sont confrontées à deux problèmes majeurs de santé publique : l'obésité, dont les chiffres ont triplé entre 1975 et 2016, et le cancer du sein qui est le cancer le plus fréquent chez la femme.

L'obésité est reconnue comme un facteur de risque de développement de certains cancers, et plus particulièrement de cancers féminins, dont le cancer du sein. De nombreuses études démontrent que les taux de survie globale et sans rechute des femmes en surpoids ou obèses sont inférieurs à ceux des femmes normopondérées. La prise de masse grasse au cours des traitements est également délétère pour le pronostic. Or, la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein est à l'origine d'effets indésirables tels que des troubles nutritionnels ou encore un déconditionnement physique. Ces derniers impactent la balance énergétique (apports et dépenses énergétiques) et résultent en des variations de poids (gain ou perte). Cependant, les causes et les mécanismes impliqués dans les variations de poids au cours de la prise en charge ne sont pas encore totalement décrits.

Pour limiter la prise pondérale en amont et suite au diagnostic, des mesures de prévention sont mises en place. Par exemple, des recommandations alimentaires (diminuer la consommation de produits caloriques, favoriser la consommation de fruits et de légumes) ou encore la promotion de la pratique d'une activité physique régulière à tout âge y compris au cours de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent mes travaux de thèse axés sur l'étude des modifications métaboliques induites au cours des traitements du cancer du sein et leurs implications cliniques. Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré à une analyse bibliographique concernant le cancer du sein et sa prise en charge thérapeutique au stade précoce. Les données de la littérature en rapport avec les modifications métaboliques survenant au cours des traitements seront également décrites ainsi que l'intérêt de l'activité physique pendant la prise en charge. Le second chapitre exposera mes travaux de recherche articulés autour de trois essais cliniques. Enfin, le troisième et dernier chapitre du manuscrit fera l'objet d'une discussion générale et de perspectives.

CHAPITRE 1

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

I. LE CANCER DU SEIN

I. 1. Généralités : rôle et anatomie

Le sein est constitué de peau qui forme l'enveloppe et de tissu graisseux qui enrobe la glande mammaire exocrine proprement dite. Il renferme 15 à 20 lobes glandulaires formés de tissu conjonctif et qui sont séparés par du tissu adipeux. Les lobes de la glande mammaire se divisent en lobules plus petits qui eux-mêmes forment les alvéoles sécrétoires. Chaque lobe débouche au niveau du mamelon par un canal galactophore (**Figure 1**). Les vaisseaux sanguins et lymphatiques circulent dans le tissu conjonctif et adipeux. Le drainage par les vaisseaux lymphatiques s'effectue vers la chaîne ganglionnaire mammaire interne, les ganglions axillaires, sus- et sous-claviculaires. Le développement et le fonctionnement de la glande mammaire sont influencés par les hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) fabriquées majoritairement par les ovaires et aussi par le tissu adipeux.

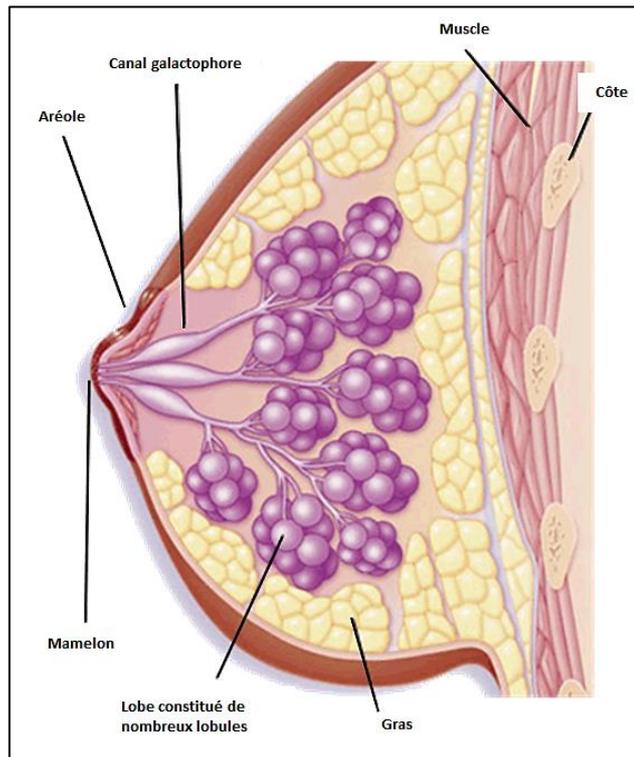


Figure 1 : Représentation schématique du sein en coupe
(*ligue-cancer.net*)

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Il peut se développer à partir de tous les constituants histologiques de la glande mammaire, mais les plus fréquents sont ceux issus

du revêtement des canaux galactophores ou des lobules : il s'agit des carcinomes. Selon leur localisation, ils seront qualifiés de non spécifiques (anciennement « canaux ») ou de lobulaires. On distingue les carcinomes *in situ* des carcinomes invasifs ou infiltrants (**Figure 2**). Dans le cas des carcinomes *in situ*, les cellules cancéreuses se divisent à l'intérieur de l'unité histologique. En revanche, lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et infiltrent les tissus environnants, on parle de carcinome invasif. Ce dernier expose les patientes à un risque de dissémination locale et métastatique.

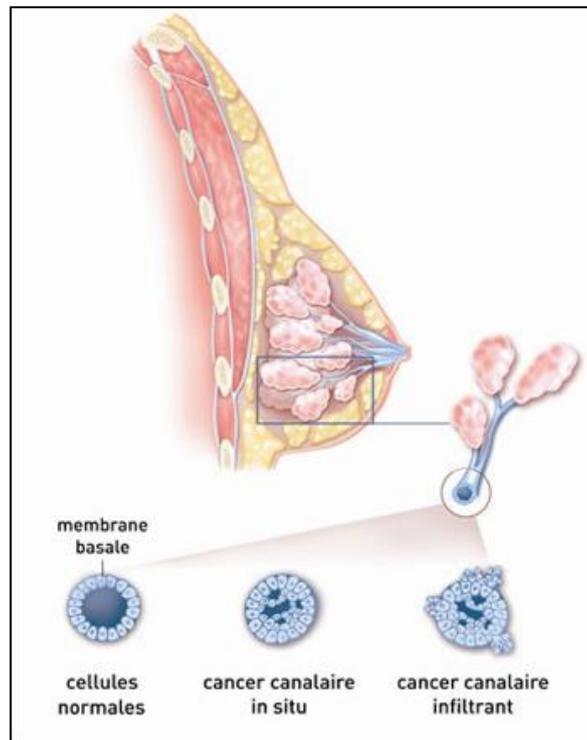


Figure 2 : Représentation schématique du cancer du sein canalaire in situ et infiltrant
(*ligue-cancer.net*)

I. 2. Epidémiologie

Le rapport de l'Institut National du Cancer (INCa), paru en décembre 2017, estime à près de 59 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France métropolitaine en 2017 et à environ 12 000 cas le nombre de décès par cancer du sein (INCa, 2017a) (**Tableau 1**). Il est le cancer le plus fréquent chez la femme en France.

Tableau 1 : Nombre de nouveaux cas de cancer du sein et de décès en 2017 en France métropolitaine par classe d'âge chez la femme (INCa, 2017)

Classe d'âge	Incidence	Mortalité
[00 ; 14]	0	0
[15 ; 49]	11 135	856
[50 ; 64]	19 034	2 374
[65 ; 74]	15 180	2 620
[75 ; 84]	8 574	2 582
[85 ; ++]	5 045	3 451
Total	58 968	11 883

I. 3. Les facteurs de risque et pronostiques

I. 3. a. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Sa survenue est influencée par plusieurs facteurs dits « facteurs de risque ». Ces derniers peuvent être propres à l'individu (âge, sexe, histoire familiale, profil génétique, etc.), on parle alors de facteurs de risque internes. Notre mode de vie (tabac, alcool, alimentation, activité physique, etc.) peut également représenter un facteur de risque externe.

❖ *Facteurs de risque internes*

- Âge

Le risque de survenue d'un cancer du sein augmente avec l'âge. En effet, plus de 80 % des cancers du sein se développent après 50 ans. Dans ce cadre, en France, un dépistage organisé du cancer du sein est proposé aux femmes de 50 à 74 ans depuis 2004 (Rouëssé *et al.*, 2014). Il consiste en la réalisation d'une mammographie et d'un examen clinique des seins tous les deux ans.

- **Imprégnation hormonale**

Une exposition prolongée aux hormones (œstrogène et progestérone) au cours de la vie influence le développement du cancer du sein (Clavel-Chapelon et Gerber, 2002 ; Orgéas *et al.*, 2008). Ainsi, une puberté précoce (avant 12 ans) ou une ménopause tardive (après 55 ans) (Brinton *et al.*, 1988), tout comme la nulliparité et un âge tardif lors de la première grossesse (après 35 ans) sont des facteurs de risque du cancer (Hsieh *et al.*, 1994). En revanche, le nombre d'enfants et l'allaitement sont des facteurs protecteurs (Bernier *et al.*, 2000 ; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002 ; Dall et Britt, 2017).

Concernant la contraception orale, son implication est controversée (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996 ; Hannaford *et al.*, 2007). Une revue de la littérature retrouve une augmentation faible mais significative de l'incidence du cancer du sein lors de la prise d'une contraception orale (Gierisch *et al.*, 2013). La prise d'un traitement hormonal substitutif (TSH) par les femmes ménopausées peut augmenter le risque de cancer du sein (Hou *et al.*, 2013; Pizot *et al.*, 2016; Reeves *et al.*, 2007).

- **Antécédents familiaux et personnels**

Une femme qui a déjà eu un cancer du sein a un risque plus élevé d'en développer un nouveau au cours de sa vie (Chen *et al.*, 2001). Le risque de survenue d'un cancer controlatéral est respectivement de 28,4 % et de 12,9 % selon que le cancer est diagnostiqué avant l'âge de 40 ans ou à partir de 50 ans (Rhiem *et al.*, 2012).

Le risque de survenue d'un cancer du sein est doublé chez les femmes dont la mère ou la sœur a eu un cancer du sein (Colditz *et al.*, 1993 ; Pharoah *et al.*, 1997). Pour une femme dont la mère et la sœur ont été atteintes, le risque est presque quadruplé (RR = 3.6 ; IC [2.5 – 5.0]) (Pharoah *et al.*, 1997).

- **Prédispositions génétiques**

Les prédispositions génétiques sont des mutations génétiques constitutionnelles qui entraînent une augmentation du risque de survenue du cancer du sein. On estime que 5 à 10 % des cancers ont une origine génétique (Lynch, Snyder, et Lynch, 2012). Une mutation est un facteur de risque de cancer du sein même si elle ne conduit pas de façon systématique à son développement. Les prédispositions génétiques les plus connues dans le cancer du sein sont les mutations des gènes

BRCA1 et BRCA2. Les mutations des gènes TP53, CHEK2 ou encore PTEN sont également des facteurs de risque (Wendt et Margolin, 2019).

❖ Facteurs de risque comportementaux

Un rapport d'expertise de l'Institut National du Cancer (INCa) estime que, de façon globale, 40 % des cas de cancers sont liés à des comportements sur lesquels nous pouvons agir comme notamment notre hygiène de vie (consommation d'alcool, tabagisme, activité physique, alimentation, etc.) **(Figure 3)** (INCa, 2015a). De façon plus précise, 38 % des cancers du sein sont attribuables à des facteurs de risques comportementaux (Marant-Micallef, 2015).

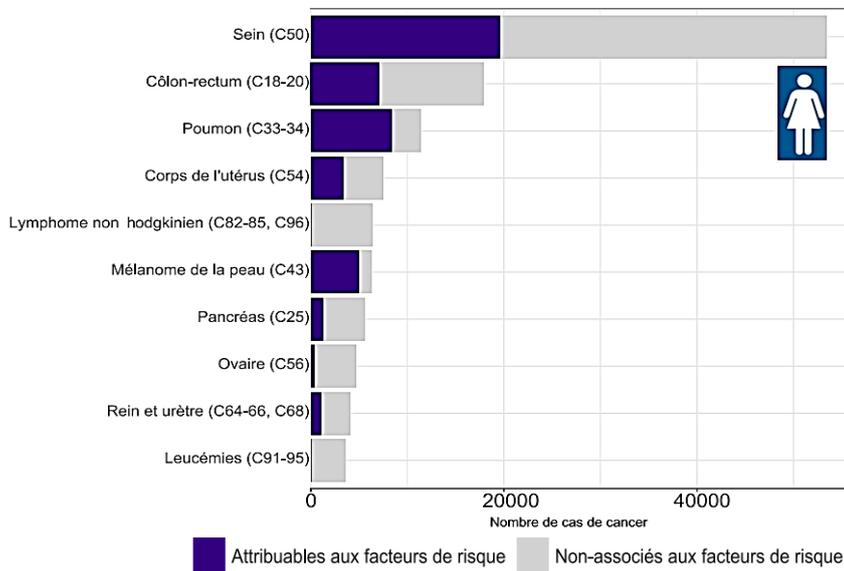


Figure 3 : Nombre de nouveaux cas de cancer attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 parmi les femmes de 30 ans et plus pour les dix cancers les plus fréquents (IARC, 2018)

- **Consommation alcoolo-tabagique**

Dans un rapport, en 2010, l'*International Agency for Research on cancer* (IARC) a mis en évidence une augmentation de 7 à 10 % du risque de cancer du sein pour une consommation d'alcool équivalente à un verre par jour (IARC, 2010). L'un des mécanismes proposés pour expliquer le lien entre la consommation d'alcool et le cancer du sein est que l'alcool entraînerait une augmentation du taux d'œstrogènes circulants (Liu *et al.*, 2015). L'intoxication tabagique est également associée à une augmentation du risque de cancer du sein particulièrement si elle est débutée à l'adolescence (avant l'âge de 17 ans) (Jones *et al.*, 2017).

- **Surpoids et obésité**

Le surpoids et l'obésité, caractérisés respectivement par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25 kg/m² et 30 kg/m², sont un problème majeur de santé publique (OMS, 2000). En France, en 2015, 44% des femmes âgées de 18 à 74 ans étaient en surpoids ou obèses (ESEN, 2017). La prévalence du surpoids augmente avec l'âge (**Figure 4**).

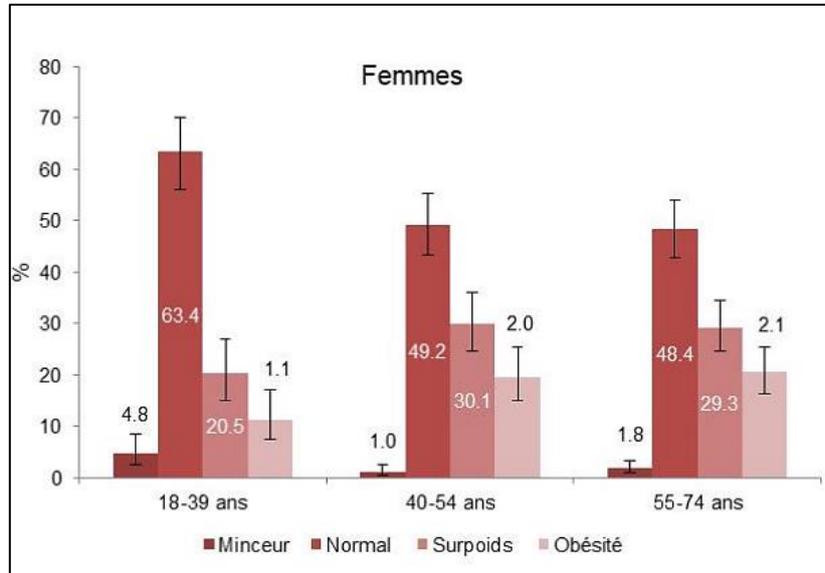


Figure 4 : Distribution de la corpulence des femmes de 18-74 ans selon la classe d'âge (adapté du rapport de l'étude ESTEBAN 2015 (ESEN, 2017))
 Minceur (IMC < 18.5) ; Normal (18.5 ≤ IMC ≤ 25) ; Surpoids (25 ≤ IMC ≤ 30) ; Obésité (IMC ≥ 30)

Le surpoids et l'obésité sont identifiés comme des facteurs de risque de cancer du sein (Carmichael, 2006 ; Reeves *et al.*, 2007). En effet, le risque de survenue d'un cancer du sein est doublé chez les femmes normopondérées ou en surpoids qui deviennent obèses après l'âge de 25 ans (Gathirua-Mwangi *et al.*, 2015). L'excès de poids est particulièrement associé à la survenue du cancer du sein chez les femmes ménopausées (Loi *et al.*, 2005 ; Reeves *et al.*, 2007). Plusieurs méta-analyses, dont l'une réalisée dans le cadre du troisième rapport d'expert de l'institut américain de recherche sur le cancer, ont d'ailleurs montré que dans cette population, le risque de cancer du sein est augmenté de 12 % par tranche de 5 kg/m² d'augmentation de l'IMC (Renehan *et al.*, 2008 ; WCRF/AICR, 2018).

Les caractéristiques de la tumeur sont plus défavorables chez les patientes ayant un IMC > 35 kg/m². En effet, la taille tumorale est plus importante et le risque d'atteinte axillaire et de dissémination locale ou à distance plus élevé (Biglia *et al.*, 2013 ; Neuhouser *et al.*, 2015). L'excès de

poinds au diagnostic augmente ainsi le risque de récurrence et de décès par cancer (voir partie I. 3. b. Facteurs pronostiques).

- **Sédentarité et inactivité physique**

Le comportement sédentaire représente une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique proche de la dépense énergétique de repos, soit inférieure ou égale à 1,5 équivalents métaboliques (ou metabolic equivalent task (METs)). L'équivalent métabolique est une unité qui reflète l'intensité de l'activité physique. Le comportement sédentaire est représenté notamment par le temps passé assis au cours de la journée, par exemple au travail, lors des déplacements passifs ou encore des loisirs. Le comportement sédentaire est reconnu comme un comportement distinct de l'inactivité physique et leurs effets respectifs sur la santé doivent donc être distingués. Indépendamment du niveau d'activité physique, la sédentarité entraîne des effets délétères pour la santé tels que l'augmentation du risque de survenue de maladies cardiovasculaires ou de diabète de type 2 (Biswas *et al.*, 2015 ; Wilmore *et al.*, 2012). La sédentarité augmente également le risque de survenue du cancer du sein (Johnsson *et al.*, 2017 ; Nomura *et al.*, 2016).

L'inactivité physique, quant à elle, est définie comme un manque d'activité physique d'intensité modérée minimum soit ≥ 3 METs (Tremblay *et al.*, 2010). En France, en 2006, 63 % des femmes de 20 ans ou plus ne respectaient pas les recommandations d'activité physique (**Tableau 2**). La part de cancer du sein attribuée à l'inactivité physique est estimée à 21 % (Friedenreich, Neilson, et Lynch, 2010).

Tableau 2 : Niveaux d'activité physique chez les adultes âgés de 20 ans ou plus, en France, en 2006 (IARC, 2018)

Niveau d'activité physique (MET·heure/semaine)	Prévalence (%)		
	Hommes	Femmes	Total
Insuffisant ($\leq 21,0$)			
17,5–21,0	30,8	31,6	31,0
14,0–< 17,5	6,7	6,8	6,7
10,5–< 14,0	4,8	7,2	5,6
7,0–< 10,5	3,8	6,8	4,8
3,5–< 7,0	5,3	6,6	5,8
> 0–< 3,5	4,5	4,0	4,3
Total (> 0–21,0)	55,8	63,0	58,3
Suffisant			
> 21,0	44,2	37,0	41,7

MET = équivalent métabolique
Source : Etude ENNS 2006/2007

I. 3. b. Facteurs pronostiques

Chaque cancer du sein possède des spécificités anatomopathologiques, cliniques ou encore génétiques qui permettent d'orienter la prise en charge thérapeutique. Ces spécificités donnent notamment des indications sur l'agressivité ou l'extension de la maladie et sont alors considérées comme des facteurs pronostiques. Leur identification permet donc d'anticiper l'évolution de la maladie ainsi que l'efficacité du traitement par exemple.

- **Age au diagnostic**

Les cancers du sein survenant chez les femmes jeunes (moins de 40 ans) sont un facteur de mauvais pronostic (Brandt *et al.*, 2015). Ils sont associés à plusieurs facteurs de mauvais pronostic tels qu'une augmentation du risque de décès, une taille tumorale plus importante, un haut risque d'envahissement axillaire et de négativité des récepteurs aux œstrogènes (Gajdos *et al.*, 2000 ; Kroman *et al.*, 2000 ; Walker *et al.*, 1996).

- **Surpoids et obésité**

Le surpoids et l'obésité augmentent également le risque de récurrence et de décès par cancer (Caan *et al.*, 2008 ; Kroenke *et al.*, 2005 ; Thivat *et al.*, 2010).

Un gain de poids est fréquemment observé dans l'année suivant le diagnostic (Demark-Wahnefried, Rimer, et Winer, 1997). Il oscille généralement entre 2 à 6 kg (Demark-Wahnefried, Rimer, et Winer, 1997 ; Heideman *et al.*, 2009 ; Irwin, McTiernan, Baumgartner, *et al.*, 2005 ; Saquib *et al.*, 2007). Une étude menée au Centre Léon BÉRARD (Lyon, France) sur 272 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique a évalué les variations de poids au cours de la chimiothérapie adjuvante. Au diagnostic, un quart des patientes étaient en surpoids (25,7 %) et 15,1 % étaient obèses. Neuf mois après le début du traitement, plus de la moitié des patientes, soit 52,1 %, ont pris du poids tandis que 29,8 % en ont perdu. Parmi celles qui ont pris du poids, 40 % ont pris plus de 5 % de leur poids initial ce qui représente une variation significative sur le plan clinique. Avec un recul de 15 mois, 29,2 % ont perdu du poids contre près de 60 % des patientes qui en ont pris. Parmi ces dernières, 46 % ont pris plus de 5 % de leur poids initial. Notre équipe s'est également intéressée à la variation de poids au cours de la chimiothérapie adjuvante chez 52 patientes ménopausées. Au moment du diagnostic, 22 % d'entre elles étaient en surpoids et 34 % étaient obèses. En fin de chimiothérapie, 20 % des patientes avaient pris plus de 5 % de leur poids initial et 20 % en avaient

perdu. Ces variations sont maintenues six mois après la fin de la chimiothérapie (Gadéa *et al.*, 2018; **travail collaboratif n°2**).

Les femmes jeunes (Basaran *et al.*, 2011 ; Makari-Judson, Judson, et Mertens, 2007 ; Schvartsman *et al.*, 2017), pré-ménopausées (Basaran *et al.*, 2011 ; Heideman *et al.*, 2009 ; Makari-Judson, Judson, et Mertens, 2007 ; Mutschler *et al.*, 2018), ayant un IMC normal en début de traitement (Makari-Judson, Judson, et Mertens, 2007 ; Saquib *et al.*, 2007), dont le stade tumoral est plus avancé (Irwin, McTiernan, Baumgartner, *et al.*, 2005) ou encore celles qui diminuent leur activité physique après le début de la chimiothérapie (Irwin *et al.*, 2003) semblent être les plus sujettes à la prise de poids.

L'effet péjoratif du surpoids ou de l'obésité sur le pronostic peut s'expliquer notamment par le fait que l'excès de poids est associé à la survenue de nombreuses comorbidités comme par exemple les maladies cardiovasculaires ou le diabète (Schmitz *et al.*, 2013). Mais cela provoque également des changements métaboliques tels qu'une hyperinsulinémie, une inflammation, une augmentation de l'activité de l'aromatase ou encore une résistance à certains inhibiteurs de l'aromatase (Goodwin *et al.*, 2002 ; Sestak *et al.*, 2010 ; Subbaramaiah *et al.*, 2012) (*voir chapitre 1, II.3. Caractère péjoratif des modifications métaboliques sur le pronostic*). L'obésité favorise également le risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral ainsi que celui de la survenue d'un second cancer par tranche d'augmentation de 5 kg/m² d'IMC après le diagnostic (Druesne-Pecollo *et al.*, 2012). Par ailleurs, le risque de développement de métastases à distance 10 ans après le diagnostic est augmenté de 46 % chez les patientes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² tout comme leur risque de décès par cancer qui est de 57,2 % alors que pour les patientes normopondérées (IMC < 25 kg/m²) ce risque s'élève à 46,4 % (Ewertz *et al.*, 2011). L'obésité serait associée à une augmentation du risque de rechute et de décès de 35 à 40 % (Jiralerspong et Goodwin, 2016). De plus, le risque de rechute est supérieur chez les femmes obèses dans l'année précédant le diagnostic et par conséquent le pronostic moins bon (Caan *et al.*, 2008). Les taux de survie globale et sans progression des patientes en surpoids ou obèses sont plus faibles que ceux des patientes normopondérées (Goodwin *et al.*, 1999 ; Chlebowski, Aiello, et McTiernan, 2002 ; Nichols *et al.*, 2009 ; Thivat *et al.*, 2010 ; Chen *et al.*, 2010 ; Atalay et Küçük, 2015).

Certaines études ne retrouvent pas de lien entre les variations de poids au cours des traitements et le pronostic (Caan *et al.*, 2006 ; Caan *et al.*, 2008 ; Chaudhary *et al.*, 2014 ; Jeon *et al.*, 2014). Pourtant, des auteurs ont montré que la variation de poids au cours des traitements a des conséquences sur la survie globale et sans progression (Dal Maso *et al.*, 2008 ; Playdon *et al.*, 2015 ; Sun *et al.*, 2018). Camoriano *et al.* ont, par exemple, mis en évidence que le risque de récurrence est multiplié par 1,5 et le risque de mortalité par 1,6 chez des patientes pré-ménopausées ayant gagné plus de 5,9 kg après la chimiothérapie (Camoriano *et al.*, 1990). Mutschler et son équipe ont, quant

à eux, mis en évidence qu'une variation de poids supérieure à 5 % du poids initial a un impact péjoratif sur la survie globale mais pas sur la survie sans progression (Mutschler *et al.*, 2018). Le poids avant le diagnostic semble être davantage prédictif du risque de mortalité que la prise de poids survenant par la suite (Caan *et al.*, 2008 ; Kroenke *et al.*, 2005).

- **Activité physique**

Des méta-analyses ont mis en évidence que la pratique d'une activité physique régulière avant le diagnostic a un impact positif à la fois sur la mortalité globale et la mortalité spécifique du cancer du sein (Ibrahim et Al-Homaidh, 2011 ; Lahart *et al.*, 2015 ; D. Schmid et Leitzmann, 2014).

Tableau 3 : Méta-analyses montrant un lien entre activité physique et mortalité

Auteurs	Activité physique pré-diagnostic	Taux de mortalité globale	Taux de mortalité spécifique
Ibrahim <i>et al.</i> 2011	3 MET-h/sem versus < 3 MET-h/sem	- 18 %	Non significatif
Schmid <i>et al.</i> 2014	Niveau pré-diagnostic élevé versus faible	- 23 %	- 23 %
Lahart <i>et al.</i> 2015	Niveau pré-diagnostic élevé versus faible	- 18 %	- 27 %

Dans l'étude de cohorte « *Health, Eating, Activity and Lifestyle study* » (HEAL study), l'impact de l'activité physique sur la mortalité a été étudié chez 933 patientes atteintes d'un cancer du sein. Il a été montré que les patientes qui pratiquent 9 MET-heure/semaine dans l'année qui précède le diagnostic ont une réduction du risque de mortalité de 31 % par rapport aux patientes inactives. Pour les patientes pratiquant des activités de loisirs ou 9 MET-heure/semaine deux ans après le diagnostic, le taux de mortalité est diminué respectivement de 64 et 67 % par rapport aux patientes inactives. Enfin, les patientes qui réduisent leur niveau d'activité physique après le diagnostic ont un risque quatre fois plus élevé de décès par cancer. A l'inverse, celles qui augmentent leur pratique après le diagnostic, indépendamment de leur niveau d'activité physique antérieur, voient leur taux de mortalité diminuer de 45 % (Irwin *et al.*, 2008).

D'après le même auteur, une étude a montré l'intérêt de l'activité physique sur la survie chez 4 645 patientes ménopausées dans le cadre de l'étude « *Women's Health Initiative* ». En effet, un niveau élevé d'activité physique avant et après le diagnostic est associé à une diminution de la mortalité globale respectivement de 39 % et de 46 %. En comparaison avec les patientes insuffisamment actives avant le diagnostic, celles qui maintiennent leur activité physique après le diagnostic ou l'augmentent jusqu'à 9 MET-heure/semaine ont une diminution du risque de mortalité

globale de 33 % (Irwin *et al.*, 2011). Une autre étude prospective, « Nurse Health Study » (N = 2987) a, par ailleurs, montré que plus le niveau d'activité physique est élevé, meilleurs sont les taux de survie (Holmes *et al.*, 2005). En effet, la survie à 5 ans et à 10 ans des patientes dont l'activité physique est comprise entre 3 et 9 MET-h/semaine est, respectivement de 97% et 92% contre 93% et 86 % pour celles qui font moins de 3 MET-h/semaine.

Plusieurs méta-analyses se sont également intéressées à la relation entre l'activité physique et la survie. D'après Ibrahim *et al.*, pratiquer une activité physique après le diagnostic du cancer du sein est lié à une réduction de 34 % du risque de décès par cancer du sein, de 41 % de la mortalité globale et de 24 % du risque de rechute (Ibrahim et Al-Homaidh, 2010). La méta-analyse de Lee *et al.* a, quant à elle, mis en évidence qu'une diminution du niveau d'activité physique après le diagnostic impacte péjorativement le taux de mortalité globale (Lee, 2018). A l'inverse, l'augmentation du niveau d'activité physique après le diagnostic est en faveur d'une amélioration de ce taux. Les auteurs ont également mis en évidence que le respect des recommandations internationales d'activité physique permet d'améliorer à la fois les taux de mortalité globale et spécifique.

- **Taille tumorale et stade clinique**

La classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) prend en compte la taille de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire (N) et l'éventuelle extension de la maladie à distance (M). Pour chaque lettre, un chiffre, dont la valeur augmente avec l'extension tumorale, est attribué (**Tableau 4**). Le statut TNM permet d'établir le grade de la tumeur par correspondance (**Tableau 5**).

La taille tumorale est un facteur pronostique reconnu du cancer du sein. La fréquence des extensions ganglionnaires chez les patients dont la taille tumorale est inférieure à 1 cm est de 10 à 20 %. De plus, le taux de survie sans rechute des patientes N0 et dont la tumeur mesure moins d'1 cm est de 90 % à 10 ans (Fitzgibbons *et al.*, 2000). Une étude a, par ailleurs, mis en évidence que plus la taille tumorale est importante, plus la survie à 15 ans est impactée que ce soit chez les patientes N+ ou N-. En effet, pour les patientes N+ avec une tumeur ≤ 1 cm, la survie à 15 ans est de 80,4 % alors que pour celles dont la tumeur mesure entre 2,1 et 5 cm, elle n'est plus que de 47,1 %. Pour les N-, on retrouve respectivement des taux de survie de 91,8 % (tumeur ≤ 1 cm) et 78,5 % (tumeur entre 2,1 et 5 cm).

Tableau 4 : Classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (7^{ème} édition, 2010)

Tumeur primaire (T)	Tx	Évaluation de la tumeur impossible
	T0	Tumeur non palpable
	Tis	Carcinome in situ
	T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
	T1mic	Micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
	T1a	1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
	T1b	5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
	T1c	1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
	T2	2 cm ≤ tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
	T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille avec une extension directe soit à la paroi thoracique soit à la peau	
Adénopathies régionales (N)	Nx	Évaluation des adénopathies impossible
	N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional
	N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou détection d'un envahissement sur ganglion sentinelle
	N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement de 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous claviculaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus claviculaires homolatéraux	
Métastases (M)	Mx	Détermination de l'extension métastatique impossible
	M0	Absence de métastases à distance
	M1	Présence de métastases à distance

Tableau 5 : Classification par stade tumoral dans le cancer du sein

Stade	Classification TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

- **Grade histologique**

Le grade histologique le plus utilisé est celui de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis en 1991 (Elston et Ellis, 1991). Trois critères de la tumeur, à savoir : l'architecture, le noyau et l'activité mitotique sont notés de 1 à 3 en fonction des atypies puis chacune des trois notes sont cumulées pour donner un score total compris entre 3 et 9. En fonction du score, la tumeur est classée en grade (I, II ou III) d'agressivité croissante. Le grade II qui caractérise les tumeurs à risque intermédiaire est le plus courant (50 à 60 %). Il regroupe à la fois des tumeurs de bon et de mauvais pronostic donc peu informatif, c'est pourquoi afin de différencier ces deux évolutions possibles, un grade SBR modifié a été élaboré. Il s'agit du grade mSBR (*modified Scarff, Bloom and Richardson*) qui est subdivisé en 5 grades et en 2 catégories : un groupe à faible risque de rechute (grade 1, 2 et 3) et un groupe à haut risque de rechute (grade 4 et 5) (le Doussal *et al.*, 1989).

- **Caractéristiques histologiques des tumeurs infiltrantes**

Les carcinomes infiltrants sont les plus fréquents. Ils représentent 75 % des cas de cancer du sein. Ils sont majoritairement canaux et plus rarement lobulaires. Ils ont un risque potentiel de dissémination locale et à distance. Il existe aussi des formes plus rares de tumeurs infiltrantes comme les carcinomes médullaires, mucineux, tubuleux ou encore papillaires.

- **Emboles vasculaires**

Les emboles vasculaires sont définis par la présence dans la lumière des vaisseaux péri-tumoraux de cellules carcinomateuses et témoignent d'une invasion tumorale. Ils représentent un facteur de mauvais pronostic car leur présence est associée à une augmentation du risque de récurrence (locale et à distance) et de décès (Hwang *et al.*, 2017).

- **Ki-67**

Le Ki-67 est un marqueur de prolifération cellulaire. Il s'agit d'un antigène présent seulement au sein du noyau des cellules en prolifération. L'analyse est réalisée en immunohistochimie (IHC) et consiste à estimer le pourcentage de noyaux marqués. Le seuil optimal pour définir les patients à haut risque et bas risque reste discuté (Brown *et al.*, 1996 ; Luporsi *et al.*, 2012). Cependant, un

Ki-67 \geq 14 % est associé à un risque de rechute et de décès plus important pour les carcinomes invasifs du sein (Tay *et al.*, 2018).

- **Récepteurs hormonaux**

Le statut des récepteurs hormonaux (RH) est réalisé en routine par IHC sur du tissu tumoral. Le résultat est exprimé en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. En Europe, le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées. On distingue ainsi les tumeurs dites RH positives, qui ont au moins l'un des deux récepteurs à leur surface, des tumeurs dites RH négatives qui n'expriment aucun récepteur à leur surface. Les tumeurs ayant des récepteurs positifs à la progestérone et aux œstrogènes sont de meilleur pronostic que les tumeurs n'exprimant que l'un ou l'autre des deux récepteurs ou que les tumeurs RH négatives (Dunnwald, Rossing, et Li, 2007).

- **Statut HER2**

Le récepteur HER2 (Human Epidermal growth factor 2) est une protéine qui appartient à la sous-famille des facteurs de croissances épidermiques (ErbB) de type tyrosine kynase. Cette protéine est codée par un gène impliqué dans la signalisation intracellulaire, la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation cellulaire (Harari et Yarden, 2000). Environ 15 à 20 % des tumeurs mammaires surexpriment le récepteur HER2. Les tumeurs surexprimant HER2 sont associées à des taux de survie sans progression et de survie globale plus défavorables (Cobleigh *et al.*, 1999 ; Slamon *et al.*, 1987).

I. 4. Prise en charge thérapeutique du cancer du sein localisé

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein localisé est adaptée en fonction des différentes caractéristiques cliniques et biologiques de la tumeur (taille, localisation, agressivité, statut des récepteurs hormonaux, etc.). Elle est composée de traitements locorégionaux (chirurgie, radiothérapie) ou systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie). Les recommandations pour la prise en charge thérapeutique du cancer du sein sont répertoriées notamment par la société européenne d'oncologie médicale (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) (**Figure 5**).

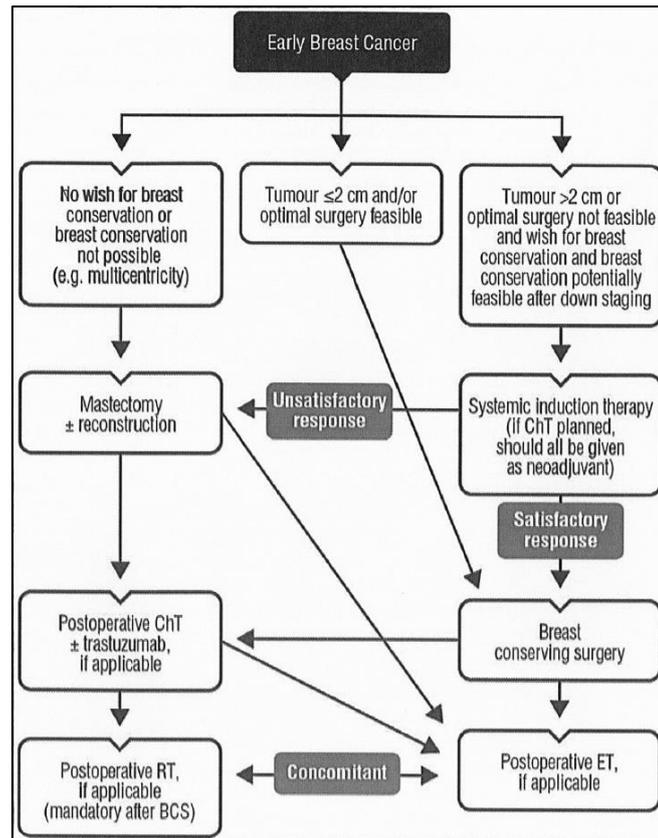


Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'un cancer du sein au stade précoce
(d'après Senkus et al., 2015)

ChT: chimiothérapie ; BCS: chirurgie mammaire conservatrice; ET: hormonothérapie; RT: radiothérapie

I. 4. a. Principales chimiothérapies utilisées

La chimiothérapie peut être administrée par voie intraveineuse ou par voie orale. On distingue les mono et les polychimiothérapies qui comportent respectivement une seule ou plusieurs molécules chimiothérapeutiques. Les polychimiothérapies permettent un effet additif ou synergique des molécules améliorant ainsi la réponse au traitement. En fonction de la séquence thérapeutique, la chimiothérapie est qualifiée de néoadjuvante si elle a lieu avant la chirurgie ou d'adjuvante si elle est réalisée après celle-ci.

❖ Les anthracyclines

Les anthracyclines, comme par exemple l'épirubicine ou la doxorubicine, sont des intercalants de l'ADN et des inhibiteurs de la topoisomérase 2 (Sawyer, 2013) qui interfèrent avec la division cellulaire.

Les anthracyclines peuvent entraîner diverses toxicités telles que des toxicités hématologiques (anémie, leucopénie ou thrombopénie), digestives (mucite, diarrhée, constipation, nausées, vomissements) ou encore des toxicités cutanées comme l'alopecie.

Les anthracyclines sont à l'origine de la production de radicaux libres oxygénés. Ces derniers contribuent à la destruction des cellules tumorales mais entraînent aussi des toxicités spécifiques aux anthracyclines notamment au niveau cardiaque (Chen *et al.*, 2007 ; Henriksen, 2018 ; Simunek *et al.*, 2009 ; Wallace, 2007 ; Zhang *et al.*, 2012). Plusieurs mécanismes conduisent à l'induction de la cardiotoxicité (**Figure 6**) (Henriksen, 2018). L'inhibition de la topoisomérase 2 provoque d'une part l'accumulation de cassures d'ADN dans les cellules tumorales et d'autre part, l'accumulation de radicaux libres oxygénés dans les mitochondries des cardiomyocytes. Cela entraîne l'activation de l'apoptose. Finalement, la taille tumorale régresse mais une dilatation du ventricule gauche est constatée. Cette dernière peut être détectée de façon précoce via le dosage de la troponine dans le sang.

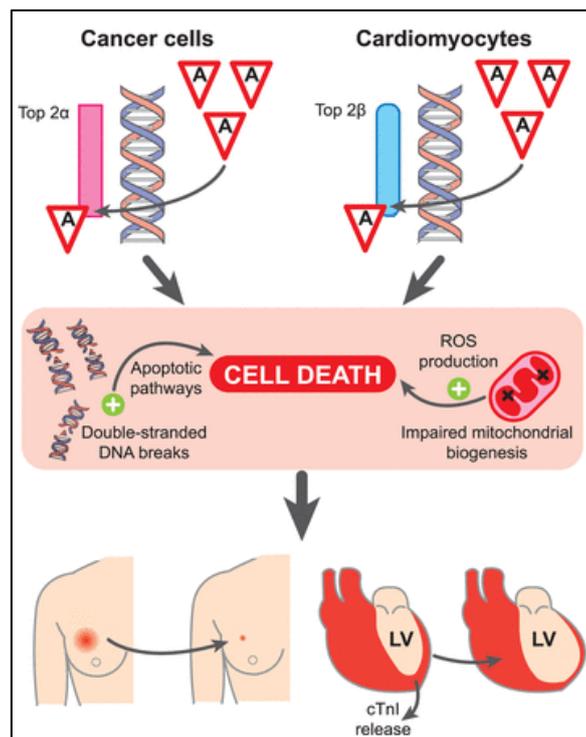


Figure 6 : Mécanismes induisant la cardiotoxicité des anthracyclines

(adapté de Henriksen, 2018)

A : anthracycline, cTnl : troponine cardiaque ; LV : ventricule gauche ; ROS : radicaux libres oxygénés

❖ Les taxanes

Les taxanes appartiennent à la catégorie des poisons du fuseau. Le docétaxel (Taxotère®) et le paclitaxel (Taxol®) en font partie. Ils interfèrent avec le principal constituant du fuseau mitotique : les microtubules en empêchant la dépolymérisation ou la polymérisation de la tubuline, ce qui aboutit à la mort de la cellule en phase de mitose.

Le traitement par taxanes est responsable de toxicités cutanées (alopécie, rash), unguéales (trouble de la croissance, décollement), hématologiques (leucopénie, neutropénie, neutropénie fébrile), digestives (nausées, vomissements) ou encore hépatiques. Les taxanes sont également à l'origine de douleurs musculaires et articulaires. Celles-ci pourraient être liées à la survenue de neuropathies périphériques (Loprinzi *et al.*, 2007 ; Loprinzi *et al.*, 2011 ; Reeves *et al.*, 2012). Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le développement de ces neuropathies dont une dysfonction des mitochondries neuronales entraînant une altération de la fonction neuronale (Fehrenbacher, 2015 ; Flatters et Bennett, 2006 ; Starobova et Vetter, 2017). Enfin, les taxanes peuvent entraîner une rétention d'eau au niveau des membres inférieurs et supérieurs (Lee *et al.*, 2014 ; Zhu *et al.*, 2017). Le blocage des microtubules dans les muscles lisses est à l'origine d'une dérégulation du système capillaire entraînant cette rétention hydrique (Brønstad, Berg, et Reed, 2004).

Les chimiothérapies à base de taxanes améliorent significativement la survie globale et sans rechute des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (De Laurentiis *et al.*, 2008 ; Ferguson *et al.*, 2007). La réduction du risque de rechute et de la mortalité est respectivement de 17 % et 15 % pour les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (De Laurentiis *et al.*, 2008).

I. 4. b. Les thérapies anti-HER2

Les thérapies anti-HER2 ciblent spécifiquement les cellules tumorales qui surexpriment la protéine HER2. Le trastuzumab (Herceptin®) est le gold standard des traitements anti-HER2. Il agit en se fixant sur le domaine extracellulaire des récepteurs HER2. Le trastuzumab a aussi la propriété de stimuler le système immunitaire dans le but de l'aider à détruire les cellules cancéreuses (Bianchini et Gianni, 2014).

Le trastuzumab peut être à l'origine d'une toxicité cardiaque. Les recommandations de l'ESMO préconisent donc une surveillance de la fonction cardiaque tous les 3-4 mois par FEVG.

Les patients traités par trastuzumab et chimiothérapie ont un risque deux fois plus élevé de développer une insuffisance cardiaque ou une diminution de la FEVG (Dahabreh *et al.*, 2008). Le taux cumulé d'événements cardiaques symptomatiques ou sur la FEVG est plus important chez les patients ayant reçu du trastuzumab en association avec un taxane après un traitement par une anthracycline, 2,37 % contre environ 1 % dans les deux bras comparateurs (anthracycline et cyclophosphamide suivis par taxane et taxane, carboplatine et trastuzumab) (Slamon *et al.*, 2011). Une étude rétrospective a comparé l'incidence des cardiotoxicités 5 ans après un traitement associant anthracyclines et trastuzumab ou anthracyclines seules. Parmi les 29,6 % de patientes traitées par anthracyclines seules, l'incidence des cardiotoxicités à 5 ans est de 4,3 % alors que pour les 3,5 % de la population ayant reçu les deux traitements, elle est de 20,1 % soit environ 5 fois supérieure (Bowles *et al.*, 2012). Cependant, la mise en place du traitement standard de l'insuffisance cardiaque suffit parfois à la récupération de cette toxicité (Seidman *et al.*, 2002).

La cardiotoxicité peut avoir de lourdes conséquences à court et à long terme. Elle représente la première cause d'insuffisance cardiaque chez les femmes et est responsable dans 15 à 20 % des cas de l'arrêt des traitements (McArthur et Chia, 2007). Aujourd'hui, de nouvelles thérapies ciblées anti-HER2 sont disponibles pour le traitement du cancer du sein précoce, tels que le pertuzumab, le trastuzumab-emtansine (T-DM1), le lapatinib, le neratinib ou encore l'afatinib mais actuellement, ils n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché en France.

I. 4. c. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée chez les patientes atteintes d'une tumeur dite « hormonosensible », c'est-à-dire exprimant au moins l'un des deux récepteurs hormonaux. Le choix du traitement repose notamment sur le statut ménopausique des patientes (Senkus *et al.*, 2015).

❖ Les deux classes de molécules

- Les anti-oestrogènes

Les anti-oestrogènes sont des médicaments qui entrent en compétition avec les œstrogènes. Ils agissent comme des ligands au niveau des récepteurs aux œstrogènes bloquant ainsi la stimulation de la croissance de la tumeur. Le tamoxifène (Novaldex®) par exemple entraîne une inhibition compétitive des récepteurs aux œstrogènes.

La prise de tamoxifène est associée à une augmentation du risque de complications thromboemboliques et d'hyperplasies endométriales (Senkus *et al.*, 2015). Ce traitement peut également engendrer l'apparition de symptômes caractéristiques de la ménopause (bouffées de chaleur, sueurs) conséquents à la carence oestrogénique.

De nombreuses études ont montré le bénéfice du tamoxifène sur la survie sans progression et la survie globale des patientes (Davies *et al.*, 2013 ; EBCTCG, 2005 ; Fisher *et al.*, 1989 ; Fisher *et al.*, 1996).

- **Les anti-aromatases**

Également appelés inhibiteurs de l'aromatase, il existe deux types d'anti-aromatases. Les anti-aromatases stéroïdiennes (type I) telles que l'exémestane (Aromasine®) et les non-stéroïdiennes (type II) telles que l'anastrozole (Arimidex®) ou le létrozole (Femara®). Les androgènes surrénaliens (testostérone et androsténone) sont des hormones transformées en œstrogènes libres circulants par l'aromatase au niveau de la graisse périphérique. Cette dernière représente la principale source d'œstrogènes circulants après la ménopause.

Le mode d'action des anti-aromatases consiste en l'inhibition de l'aromatase et donc de la conversion des androgènes en œstrogènes. Les anti-aromatases de type I se lient de façon irréversible sur le site d'action de l'aromatase tandis que les anti-aromatase de type II agissent sur le coenzyme du complexe enzymatique, le cytochrome P450, de façon réversible (Cremoux et Extra, 2001).

Les anti-aromatases exposent les patientes à un risque plus élevé de perte osseuse. Leur densité minérale osseuse doit être surveillée périodiquement (Senkus *et al.*, 2015). Les anti-aromatases peuvent également être à l'origine d'arthralgies (Beckwée *et al.*, 2017).

Plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt de ces différentes molécules dans l'amélioration de la survie des patientes (Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group *et al.*, 2005 ; EBCTCG, 2015 ; Howell *et al.*, 2005 ; Smith *et al.*, 2017).

LES POINTS CLÉS

- La prise en charge thérapeutique des cancers du sein repose sur cinq traitements principaux : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée.
- Des facteurs pronostiques tels que l'âge de survenue du cancer, le type et le grade histologique ou encore le statut des récepteurs hormonaux permettent d'adapter le traitement des patientes.
- La pratique d'une activité physique permet une réduction de la mortalité qu'elle soit pratiquée avant ou mise en place après le diagnostic.
- Le surpoids et l'obésité représentent un facteur de risque de développement du cancer du sein mais également un facteur de mauvais pronostic.

II. MODIFICATION DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE DURANT LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

II. 1. Retentissements cliniques

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein localisé peut entraîner des variations de poids et de composition corporelle mais les mécanismes conduisant à ces changements ne sont pas encore bien décrits.

II. 1. a. Variation de poids

L'INCa a défini la variation de poids comme un gain ou une perte de poids supérieur ou égal à 5 % du poids initial (Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0).

❖ *Pendant la chimiothérapie*

De nombreuses études ont mis en évidence qu'une majorité des patientes (52 à 84 %) traitées par chimiothérapie subissent un gain de poids dans l'année suivant le diagnostic (Gadéa *et al.*, 2018; Goodwin *et al.*, 1999; Heideman *et al.*, 2009; Irwin *et al.*, 2003; Makari-Judson *et al.*, 2007; Rock *et al.*, 1999; Saquib *et al.*, 2007; Thivat *et al.*, 2010; Trédan *et al.*, 2010). La perte de poids semble, quant à elle, survenir chez environ 30 % des patientes (Makari-Judson, Judson, et Mertens, 2007 ; Rock *et al.*, 1999 ; Trédan *et al.*, 2010 ; Wang *et al.*, 2014).

L'expression de la variation de poids n'est pas homogène entre les différentes études. Certains auteurs (Harvie *et al.*, 2004a ; Heideman *et al.*, 2009 ; Ingram et Brown, 2004 ; Lankester, Phillips, et Lawton, 2002) utilisent des fourchettes de variations en kilogrammes (kg) alors que d'autres l'expriment selon le seuil de variation à 5 % (Gadéa *et al.*, 2018; Thivat *et al.*, 2010; Trédan *et al.*, 2010). Ainsi, 14 à 21 % des patientes traitées par chimiothérapie subissent un gain de poids supérieur à 5 % de leur poids initial (Gadéa *et al.*, 2018; Thivat *et al.*, 2010; Trédan *et al.*, 2010) tandis que 17 % à 64 % prennent entre 2 et 4 kg (Harvie *et al.*, 2004a ; Heideman *et al.*, 2009 ; Ingram et Brown, 2004 ; Lankester, Phillips, et Lawton, 2002). Une récente méta-analyse sur 25 études retrouve globalement une prise de 2,7 kg (van den Berg *et al.*, 2017). Cette méta-analyse souligne que la prise de poids est plus importante chez les patientes traitées par chimiothérapie avant les années 2000.

Les auteurs supposent ainsi que les régimes de chimiothérapies plus récents entraînent une prise de poids plus faible.

Le gain de poids au cours de la chimiothérapie semble persister dans le temps comme le montrent de grandes études de cohortes (Irwin, McTiernan, Baumgartner, *et al.*, 2005 ; Saquib *et al.*, 2007). Dans la cohorte *Women's Healthy Eating and Living* (WHEL), avec un suivi de 6 ans, seulement 10 % des patients ont retrouvé leur poids initial (Saquib *et al.*, 2007). Quant à la perte de poids, Lankester et ses co-auteurs ont mis en évidence une perte de plus de 2 kg chez 20 % de leur population alors que dans une autre étude, 29 % de la population perd du poids avec une perte moyenne de 3,6 kg (Lankester, Phillips, et Lawton, 2002 ; Makari-Judson, Judson, et Mertens, 2007). Une perte de poids supérieure à 5 % du poids initial est également retrouvée dans deux autres études (Gadéa *et al.*, 2018; Thivat *et al.*, 2010).

Certains auteurs suggèrent que le protocole de chimiothérapie peut être à l'origine des gains de poids observés du fait des effets secondaires de certaines molécules comme les anthracyclines qui peuvent conduire à la rétention d'eau (Ohsumi *et al.*, 2012 ; Schönherr *et al.*, 2012). Bien que des études de cohortes n'aient pas observé de lien entre ces deux facteurs (Goodwin *et al.*, 1999 ; Makari-Judson, Judson, et Mertens, 2007 ; Saquib *et al.*, 2007). La perte de poids est liée aux effets secondaires de la chimiothérapie et notamment aux toxicités de type mucites, aphtes, dysgueusies, ou encore nausées qui perturbent la prise alimentaire. Il faut cependant souligner que la variation de poids pendant la chimiothérapie n'est pas systématique. Plusieurs études ne rapportent aucune variation de poids en moyenne au cours de la chimiothérapie (Camoriano *et al.*, 1990 ; Goodwin, Panzarella, et Boyd, 1988 ; Saquib *et al.*, 2007) y compris par anthracyclines (Levine, Raczynski, et Carpenter, 1991 ; Makari-Judson, Judson, et Mertens, 2007).

Si la variation de poids au cours de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein non métastatique est bien décrite pour la période de traitement par chimiothérapie, son évolution ultérieure durant les traitements adjuvants, comme l'hormonothérapie par exemple est également étudiée.

❖ **Pendant l'hormonothérapie**

Les travaux d'Irwin *et al.* ont montré, dans la cohorte HEAL, que deux ans après le diagnostic du cancer du sein, 68 % des patientes ont pris du poids (Irwin, McTiernan, Baumgartner, *et al.*, 2005). La prise moyenne était de 1,7 kg et 18 % de la population a pris plus de 5 kg. De façon similaire, avec un

recul de 60 mois par rapport au début du traitement par anastrozole ou tamoxifène, 20 % des patientes ont pris plus de 5 kg (Sestak *et al.*, 2012).

Une équipe a publié plusieurs travaux concernant ce sujet et a permis de mettre en évidence l'impact de l'hormonothérapie (tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase) sur la variation de poids chez les femmes pré-ménopausées et ménopausées (Nyrop *et al.*, 2016). Dans une récente revue, ils montrent un gain de poids supérieur à 2 kg chez 39 % des patientes dans les deux premières années de traitement par hormonothérapie (Nyrop, Deal, Lee, Muss, Choi, Dixon, *et al.*, 2017). Par ailleurs, ils attirent l'attention sur une sous population sujette à la prise de poids après la mise en place de l'hormonothérapie. En effet, les patientes qui perdent du poids entre le diagnostic du cancer du sein et l'initiation de l'hormonothérapie semblent, par la suite, en reprendre davantage par rapport à leur poids initial (Nyrop *et al.*, 2017).

II. 1. b. Variation de composition corporelle

Le poids corporel est représenté par la masse adipeuse, la masse cellulaire active (ou masse maigre sèche) et la masse hydrique. La masse cellulaire active représente la masse sèche des muscles et organes.

❖ Pendant la chimiothérapie

Les études en rapport avec la variation de composition corporelle au cours de la chimiothérapie rapportent un gain de masse grasse associé à une perte ou une stabilité de la masse maigre (Aslani *et al.*, 1999 ; Freedman *et al.*, 2004 ; Harvie *et al.*, 2004b ; Campbell *et al.*, 2007 ; Dieli-Conwright *et al.*, 2016).

Les études de la composition corporelle avec les chimiothérapies récentes rapportent une prise hydrique due aux effets secondaires connus de ces molécules et non pas une prise de masse grasse. Cependant une récente revue de la littérature suggère que même si le poids ne varie pas, un changement au niveau de la composition corporelle a lieu en faveur d'une prise hydrique à court terme et d'une prise de masse grasse à long terme (Pedersen *et al.*, 2018). Un essai, dont les résultats ont été publiés récemment par notre équipe, arrive à un constat similaire (Gadéa *et al.*, 2018). L'objectif était d'étudier les changements de composition corporelle de patientes ménopausées pendant leur chimiothérapie à base de taxane et jusqu'à 6 mois post-chimiothérapie. La perte de poids en fin de chimiothérapie correspondait à une perte conjointe de masse grasse et de

masse maigre et ces variations sont maintenues 6 mois après la fin de la chimiothérapie. En revanche, la prise de poids était caractérisée par une prise hydrique en fin de chimiothérapie qui est contrebalancée par une prise de masse grasse dans les 6 mois post-traitement. La prise de masse grasse survient donc dans les mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

❖ **Pendant l'hormonothérapie**

Les études s'intéressant à la variation de composition corporelle au cours de l'hormonothérapie sont peu nombreuses. L'une d'entre elles portent sur une population de patientes en surpoids ou obèses ($25 \leq \text{IMC} \leq 35 \text{ kg/m}^2$) traitées par tamoxifène depuis 2 ou 3 ans puis randomisées afin de continuer ce traitement ou bien changer pour une anti-aromatase. Après un suivi d'un an, il a été mis en évidence, chez les patientes traitées par anti-aromatases, une diminution de masse grasse, en particulier au niveau abdominal, et une augmentation de masse maigre conduisant également à une augmentation du ratio masse maigre/masse grasse (Francini *et al.*, 2006 ; Montagnani *et al.*, 2008). De façon similaire, une autre étude, en double aveugle et contrôlée par placebo, a permis de montrer une augmentation de masse maigre au cours du traitement par anti-aromatases avec un suivi de 24 mois (van Londen *et al.*, 2011). L'équipe de Battisti *et al.* a, quant à elle, démontré une modification de la répartition de masse grasse des patientes, qu'elles gagnent ou perdent du poids (Battisti *et al.*, 2014). Les patientes ont subi une augmentation de masse grasse abdominale totale de 9,1 % par rapport à la baseline et la modification du ratio masse grasse viscérale/masse grasse sous-cutanée est en faveur d'une augmentation de la masse grasse viscérale.

II. 2. Physiopathologie : hypothèses

Les variations de poids au cours des traitements sont multifactorielles et résultent d'une modification du métabolisme énergétique liée à un déséquilibre de la balance énergétique c'est-à-dire des apports et des dépenses énergétiques (Demark-Wahnefried *et al.*, 1997a ; Harvie *et al.*, 2004b).

Les apports énergétiques sont représentés par la prise alimentaire tandis que les dépenses énergétiques comprennent les dépenses liées au métabolisme de base, à l'activité physique, ou encore à la thermogénèse adaptative. Le métabolisme de base représente l'énergie dont le corps a besoin quotidiennement, au repos, pour assurer les fonctions vitales. L'activité physique est décrite comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une dépense

énergétique » (Caspersen, Powell, et Christenson, 1985). Enfin, le troisième composant de la dépense énergétique, la thermogénèse adaptative est assurée, en partie, par le tissu adipeux brun (TAB) (Richard et Picard, 2011) et majoritairement par la prise alimentaire.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein peut conduire au déséquilibre de la balance énergétique et donc à la variation de poids. Dans cette partie, nous nous intéresserons aux causes de la variation de poids suite aux traitements (chimiothérapie et hormonothérapie) et à l'impact de ces derniers sur la balance énergétique. Nous développerons plus particulièrement l'implication de l'activité métabolique du TAB dans la dépense énergétique et son implication avec la prise de poids puisqu'il s'agit d'un des axes majeurs de mon travail de thèse.

II. 2. a. Apports énergétiques

La chimiothérapie peut entraîner des perturbations transitoires au niveau des sens olfactif et gustatif impactant ainsi la prise alimentaire de façon quantitative et qualitative (Boltong *et al.*, 2014 ; Kuba *et al.*, 2018 ; Steinbach *et al.*, 2009). Devant ces altérations sensorielles, les patientes adoptent de nouveaux comportements alimentaires comme la consommation de produits très aromatisés (salés, sucrés, gras). Elles favorisent également les boissons sucrées et cèdent plus facilement au grignotage (Speck *et al.*, 2013).

Par ailleurs, au cours de la chimiothérapie, les nausées et vomissements ou encore les mucites vont, eux aussi, avoir un impact sur l'alimentation pouvant engendrer des variations de poids (Rock *et al.*, 1999 ; de Vries *et al.*, 2017). Enfin, la chimiothérapie va entraîner une diminution de l'activité physique ainsi que du métabolisme de base et donc des dépenses énergétiques (Campbell *et al.*, 2007 ; Demark-Wahnefried *et al.*, 1997a ; Demark-Wahnefried *et al.*, 2001 ; Irwin *et al.*, 2003 ; Irwin, McTiernan, Baumgartner, *et al.*, 2005). En revanche, aucune étude ne relate de changement du comportement alimentaire au cours du traitement par hormonothérapie.

II. 2. b. Dépenses énergétiques

Avec le métabolisme de base, représentant 60 % à 70 % des dépenses énergétiques journalières, l'activité physique et la thermogénèse adaptative sont les deux autres composantes de la dépense énergétique. Elles représentent respectivement 15-30 % et 10 % des dépenses énergétiques

quotidiennes. Tout comme les apports énergétiques, ces différents postes de dépenses peuvent varier au cours des traitements du cancer et donc avoir des répercussions sur le poids.

❖ Le tissu adipeux brun

Alors que l'existence du TAB est bien connue chez les animaux hibernants, le fœtus et le nouveau-né, sa présence chez l'Homme adulte a été un sujet controversé. Ces dernières années, des études ont permis de confirmer sa persistance en faible quantité (Cypess *et al.*, 2009 ; Nedergaard, Bengtsson, et Cannon, 2007 ; Virtanen *et al.*, 2009). En effet, du TAB a été détecté sur des images de tomographie par émission de positons (TEP). Cet examen d'imagerie nécessite une injection de glucose marqué au fluor, le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG), qui va se fixer dans les tissus consommateurs de glucose ce qui est le cas de la plupart des tumeurs cancéreuses. Or le glucose étant l'un des substrats du TAB, ce dernier fixe également le marqueur. Les premières interrogations sont apparues quand les médecins nucléaires ont été confrontés à des fixations symétriques dans différentes régions notamment au niveau du cou et des épaules (Barrington et Maisey, 1996 ; Engel *et al.*, 1996). C'est grâce à la fusion de deux méthodes d'imagerie médicale, à savoir une tomodensitométrie (computer tomography scanner ou CT scan) et une TEP, que la nature du tissu fixant dans ces régions a pu être identifiée comme du tissu adipeux (Nedergaard, Bengtsson, et Cannon, 2007). Du fait de la localisation et en se confrontant à la littérature, il a été suggéré qu'il s'agissait bien de TAB (Nedergaard, Bengtsson, et Cannon, 2007 ; Yeung *et al.*, 2003). Le TAB chez l'Homme adulte est localisé principalement au niveau cervical, sus-claviculaire et paravertébral (**Figure 8**).

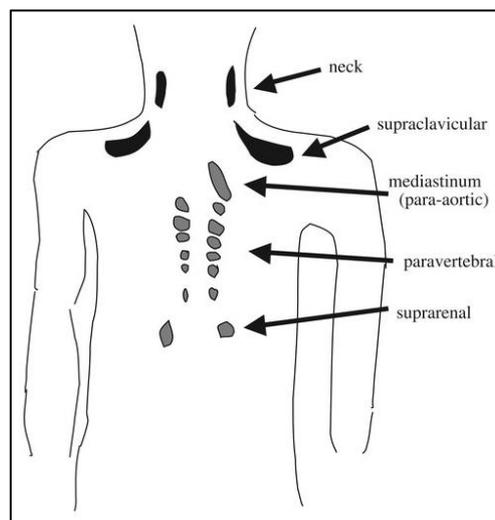


Figure 7 : Localisation du tissu adipeux brun chez l'Homme adulte
(Nedergaard, Bengtsson, et Cannon, 2007)

A la différence du tissu adipeux blanc, le TAB est constitué d'adipocytes bruns. Ces derniers possèdent un cytoplasme riche en vacuoles lipidiques, un noyau central et de nombreuses mitochondries (**Figure 8**). Les adipocytes bruns sont richement innervés (jusqu'à 5 capillaires par adipocytes) (Robidoux, Martin, et Collins, 2004). La forte vascularisation associée à la présence de mitochondries confère au TAB sa couleur brune (Pfeifer et Hoffmann, 2015).

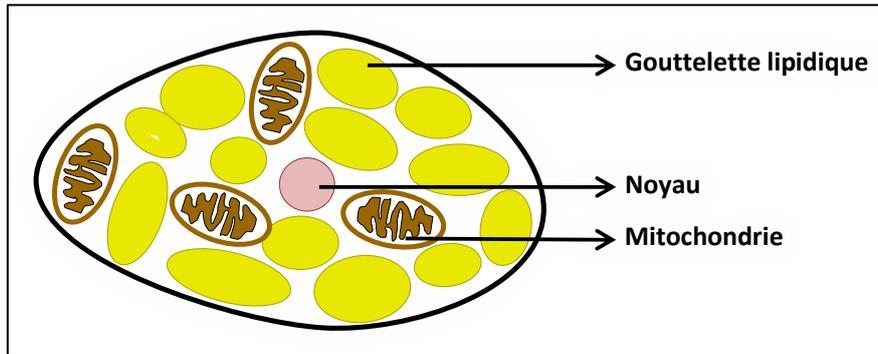


Figure 8 : Représentation schématique d'un adipocyte brun (source personnelle)

Les mitochondries des cellules adipeuses brunes sont dotées d'une protéine particulière, l'UCP-1 (*Uncoupling Protein 1*), insérée dans leur membrane interne (Cypess *et al.*, 2009 ; Lean *et al.*, 1986 ; van Marken Lichtenbelt *et al.*, 2009 ; Saito *et al.*, 2009 ; Virtanen *et al.*, 2009 ; Zingaretti *et al.*, 2009). L'UCP-1 confère aux mitochondries du TAB une fonction particulière : la production de chaleur ou thermogénèse. En effet, cette protéine permet l'entrée des protons de l'espace inter membranaire jusqu'à la matrice ce qui court-circuite l'ATP-synthase et inhibe la production d'ATP tout en activant la thermogénèse (**Figure 9**). De plus, la diffusion de la chaleur ainsi produite à l'ensemble de l'organisme est facilitée par sa localisation à proximité des principaux vaisseaux sanguins.

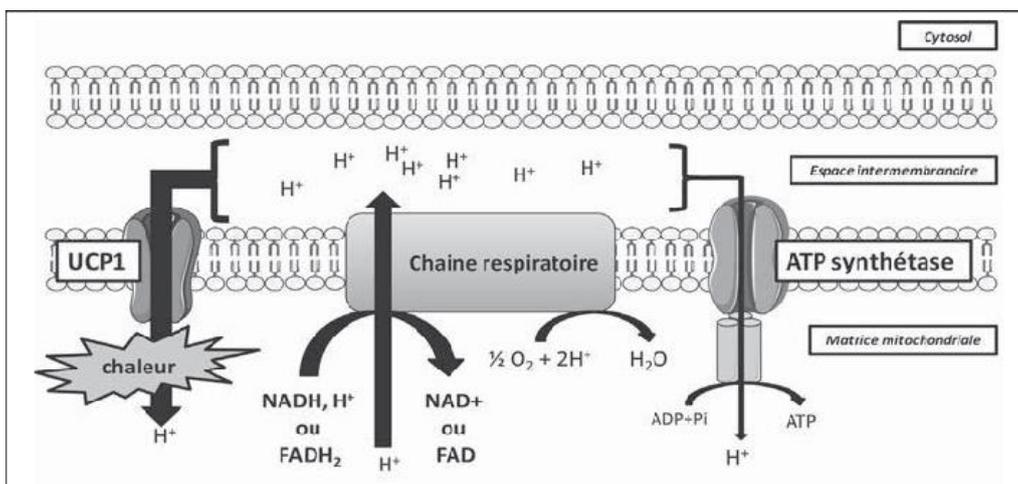


Figure 9 : Schéma simplifié représentant le découplage mitochondrial par UPC1 au sein d'un adipocyte brun (Alligier *et al.*, 2013)

En produisant de la chaleur, le TAB engendre une dépense énergétique. Dans une étude chez des volontaires sains, Yoneshiro *et al.* ont mesuré la dépense énergétique de repos par calorimétrie indirecte ainsi que l'activité du TAB par TEP-scan suite à une exposition au froid. Les résultats ont montré qu'à température ambiante (27°C), la dépense énergétique de repos est identique chez tous les volontaires. Par contre, suite à une exposition au froid, elle est significativement supérieure chez les personnes présentant une activation du TAB (410 kcal/j contre 42 kcal/j) (Yoneshiro *et al.*, 2011). Il existe donc un lien entre l'augmentation de la dépense énergétique par le froid et l'activité métabolique du TAB (Orava *et al.*, 2011 ; Yoneshiro *et al.*, 2011).

Il existe des preuves de l'influence du TAB sur le poids chez l'animal mais aucune ne permet de transposer ces résultats à l'Homme (Feldmann *et al.*, 2009 ; Lowell *et al.*, 1993). Des études menées chez la souris ont permis de démontrer qu'une obésité est engendrée en l'absence de TAB (Lowell *et al.*, 1993) ou de la protéine UCP-1 (Feldmann *et al.*, 2009).

Notre équipe a mené une étude pilote pour connaître l'impact de la chimiothérapie sur l'activité métabolique du TAB. Cette étude vise aussi à étudier la relation entre les variations de poids et les variations d'activité métabolique du TAB. L'étude pilote a été menée sur 26 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ et traitées par chimiothérapie adjuvante. Dans le cadre du protocole auquel participaient les patientes (AVATAXHER), une TEP était réalisée avant la première cure de chimiothérapie et une seconde avant la deuxième cure. L'activité métabolique du TAB est mesurée par l'intensité de fixation du ¹⁸F-FDG dans les régions anatomiques spécifiques. Les résultats ont mis en évidence une diminution significative de la fixation du ¹⁸F-FDG après une cure de chimiothérapie dans la population globale, reflétant ainsi une diminution du métabolisme énergétique du TAB. L'analyse en sous-groupes a permis de montrer que cette diminution d'activité du TAB est significative dans le sous-groupe de patientes ayant pris du poids (> 5% du poids initial) au cours de la chimiothérapie. Aucune variation significative n'a été observée pour les sous-groupes de patientes stables ou ayant perdu du poids. Ces travaux suggèrent ainsi que la chimiothérapie pourrait avoir un impact sur la balance énergétique en agissant sur le métabolisme du TAB (Gadea *et al.*, 2014). Cependant, il est nécessaire de confirmer ces résultats sur une plus grande population de patientes.

Chez l'animal, il a été montré que le traitement par chimiothérapie à base de taxane entraîne des dysfonctionnements au sein des mitochondries (Barrière *et al.*, 2012 ; Flatters et Bennett, 2006). Les chimiothérapies à base d'anthracycline sont à l'origine d'une altération fonctionnelle des mitochondries qui serait responsable d'un dysfonctionnement du muscle squelettique (Gilliam *et al.*, 2013 ; Guigni *et al.*, 2018 ; Sorensen *et al.*, 2016). D'autre part, les neurotoxicités induites par les

taxanes pourraient diminuer l'activation du TAB en empêchant son activation via le système nerveux végétatif. Enfin, les hormones thyroïdiennes, en particulier la triiodothyronine (T3), sont impliquées dans la stimulation de la transcription de la protéine UCP1 et peuvent donc activer le TAB (Celi, 2009). Or il a été montré une réduction du taux de T3 sanguin en fin de traitement chez les patientes traitées pour un cancer du sein (Kumar *et al.*, 2004). On peut alors supposer que l'impact péjoratif des traitements du cancer du sein sur les mitochondries pourrait perturber la thermogénèse du TAB et ainsi entraîner une prise de poids du fait d'une diminution des dépenses énergétiques.

❖ **Activité physique**

Globalement, la dépense énergétique liée à l'activité physique est comprise entre 15 à 30 % mais varie selon le niveau de pratique (Honthâs et Ritz, 2002).

La majorité des patientes ne suivent pas les recommandations d'activité physique, préconisées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), au moment du diagnostic et après l'initiation du traitement, leur niveau d'activité physique tend à diminuer (Gjerset *et al.*, 2011 ; Harrison, Hayes, et Newman, 2009). L'étude HEAL a montré une différence de 11 % entre l'activité physique pré et post-diagnostic soit deux heures par semaine (Irwin *et al.*, 2003). Les patientes traitées par radiothérapie seule ou chimiothérapie seule diminuent respectivement leur activité physique de 23 et 24 %, celles traitées par la combinaison des deux la réduisent de moitié. La diminution de l'activité physique est plus importante chez les patientes traitées de façon systémique (chimiothérapie : - 2,12 ± 0,92 h/semaine; chimiothérapie + radiothérapie : - 1,6 ± 0,94 h/semaine) que chez celles ayant un traitement local (chirurgie ou radiothérapie : - 0,62 ± 0,95 h/semaine) (Kwan *et al.*, 2012). Ces changements peuvent s'expliquer par le déconditionnement physique dont les traitements sont à l'origine. Cependant, d'autres freins à la pratique ont été identifiés comme la fatigue, les nausées ou le changement d'apparence physique (alopécie par exemple) et peuvent conduire à la diminution de l'activité physique (Henriksson *et al.*, 2016 ; Husebø *et al.*, 2015).

Si certains auteurs n'établissent pas de lien entre la diminution de l'activité physique et la prise de poids post-traitement (Goodwin *et al.*, 1999 ; Harvie *et al.*, 2004b), de nombreuses études l'ont démontré (Demark-Wahnefried *et al.*, 1997b ; Demark-Wahnefried *et al.*, 2001 ; Irwin *et al.*, 2003 ; Irwin, McTiernan, Baumgartner, *et al.*, 2005 ; Nissen, Shapiro, et Swenson, 2011 ; Rock *et al.*, 1999 ; Schwartz, 2000).

II. 3. Caractère péjoratif des modifications métaboliques sur le pronostic

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer l'impact péjoratif des variations de poids observées au cours de la prise en charge des cancers du sein au stade précoce (Gadéa *et al.*, 2012 ; Gadéa *et al.*, 2013). Tout d'abord, le tissu adipeux pourrait être assimilé à un organe endocrine capable de sécréter des adipokines comme la leptine et l'adiponectine ou encore des cytokines inflammatoires comme le *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) et l'interleukine 6 (IL-6) (Kershaw et Flier, 2004 ; Proença *et al.*, 2014 ; Vázquez-Vela, Torres, et Tovar, 2008).

En situation de surpoids ou d'obésité, les adipocytes sont hypertrophiés (Björntorp et Sjöström, 1971) or la sécrétion des adipokines et cytokines est proportionnelle à la taille des adipocytes (Skurk *et al.*, 2007). Ces modifications conduisent au développement d'une inflammation chronique (Bulló *et al.*, 2003) et à une insulino-résistance (Chandalia *et al.*, 2007) qui entraînent la prolifération et la dissémination de la tumeur (Park *et al.*, 2014). En effet, les cytokines telles que l'IL-6 et le TNF- α sont impliquées dans la régulation de l'activité de l'aromatase (Macdiarmid *et al.*, 1994 ; Reed *et al.*, 1992) et également dans l'insulino-résistance (Kern *et al.*, 2001). Cette dernière est associée à une hyper-insulinémie conduisant à une augmentation de la biodisponibilité d'*insulin growth factor-I* (IGF-I) entraînée par la diminution des taux d'*insulin growth factor binding protein* (IGFBP) (Tran, Gariani, et Philippe, 2010). Ce phénomène va favoriser le développement et la croissance tumorale (LeRoith et Roberts, 2003 ; Pollak, Schernhammer, et Hankinson, 2004).

D'autre part, l'excès de masse grasse entraîne la synthèse, par le tissu adipeux, de leptine (Irwin, McTiernan, Bernstein, *et al.*, 2005 ; Magni *et al.*, 2005). Cette dernière est impliquée dans le développement du cancer du sein (Jardé *et al.*, 2011 ; Rene Gonzalez *et al.*, 2009 ; Saxena *et al.*, 2008). En effet, la leptine est capable de promouvoir l'angiogenèse et la vascularisation des tumeurs en augmentant l'expression d'un facteur de croissance spécifique, le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) ainsi que son récepteur (Guo et Gonzalez-Perez, 2011 ; Zheng *et al.*, 2011 ; Zhou, Guo, et Gonzalez-Perez, 2011) ou encore d'inhiber l'apoptose des cellules cancéreuses tout en activant le processus de prolifération cellulaire (Dubois *et al.*, 2014 ; Koda *et al.*, 2007 ; Nkhata *et al.*, 2009 ; Perera *et al.*, 2008). La leptine est également impliquée dans l'augmentation du taux d'œstrogènes circulants notamment en amplifiant l'expression de l'aromatase en particulier dans les cancers du sein œstrogènes positifs (Catalano *et al.*, 2003).

Par ailleurs, l'excès de masse grasse induit une augmentation de la production d'androsténione, le précurseur de l'œstrogène, et ainsi une augmentation du taux d'œstrogène libre suite à sa

conversion (Cleary et Grossmann, 2009 ; Rose, Kominou, et Stephenson, 2004). Ce phénomène est associé à une diminution du taux plasmatique de *sex hormone-binding globulin* (SHBG) dont le rôle de transporteur des œstrogènes libres permet de limiter la stimulation de la tumeur par ces derniers.

LES POINTS CLÉS

- Une majorité de patientes (52 à 84 %) subissent une prise de poids sous chimiothérapie et celle-ci persiste dans le temps.
- La prise de poids s'accompagne d'une modification de la composition corporelle en faveur d'une augmentation de la masse grasse associée à une perte ou une stabilité de la masse maigre dans les mois suivant la chimiothérapie.
- La modification de la balance énergétique est à l'origine de ces variations de poids et de composition corporelle. Les apports énergétiques peuvent être impactés par les effets des traitements qui augmentent ou diminuent la prise alimentaire. Par ailleurs, la diminution de l'activité physique et du métabolisme de base entraîne une diminution des dépenses énergétiques.
- La chimiothérapie semble également pouvoir jouer un rôle indirect dans la diminution des dépenses énergétiques en agissant sur la réduction de l'activité du tissu adipeux brun, acteur de la thermogénèse.

III. INTÉRÊT DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN

III. 1. Activité physique

L'activité physique est définie comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une dépense énergétique » (Caspersen, Powell, et Christenson, 1985). On distingue plusieurs catégories d'activité physique : les activités liées aux déplacements, les activités domestiques, les activités professionnelles et les activités de loisirs (Khan *et al.*, 2012). L'activité physique est composée de plusieurs variables que sont la fréquence de pratique, l'intensité, la durée et le type d'activité réalisée (Caspersen, Powell, et Christenson, 1985).

La dépense énergétique liée à l'activité physique est mesurée en kilocalories (kcal) ou kilojoules (kJ) mais peut également être exprimée en équivalent métabolique ou *metabolic equivalent task* (MET). Cette valeur permet d'apprécier l'intensité d'une activité. La dépense énergétique de repos est de 1 MET/h soit 3,5 mlO₂/min/kg. Ainsworth *et al.* ont conçu un compendium des activités physiques permettant de coter chaque activité physique par niveau de dépense énergétique en MET (Ainsworth *et al.*, 2000). Plus l'activité physique est intense, plus la dépense énergétique est importante. Ainsi, les activités de faible intensité telles que la conduite d'un véhicule ou une promenade sont caractérisées par un équivalent métabolique compris entre 2 et 3 METs. Quant aux activités d'intensité modérée, elles engendrent une dépense énergétique supérieure à 3 METs mais ne dépassant pas 6 METs car au-delà il s'agit d'activité d'intensité soutenue. La notion d'activité physique adaptée fait référence aux activités physiques et sportives qui sont adaptées aux capacités des personnes en raison de leur état de santé notamment.

Le comportement sédentaire est défini comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique proche de la dépense de repos, soit inférieure ou égale à 1,5 METs (Tremblay *et al.*, 2010). Indépendamment du niveau d'activité physique, réduire le temps de sédentarité diminue la mortalité mais aussi le risque de développer des maladies cardiovasculaires, diabète de type 2 et certains cancers (Biswas *et al.*, 2015 ; Wilmot *et al.*, 2012). Un temps assis prolongé ou toute autre activité sédentaire sont associés à un risque significativement augmenté de cancer du côlon et de cancer de l'endomètre (Schmid et Leitzmann, 2014). Ces associations persistent après ajustement de l'IMC et du niveau d'activité physique. La méta-analyse de Patterson *et al.* a montré qu'un temps assis prolongé et le temps passé à regarder la télévision sont associés à une augmentation du risque de survenue de maladie (maladie cardiovasculaire, diabète de type 2, cancer). Une augmentation de

la mortalité globale et par maladie cardiovasculaire est également observée (Patterson *et al.*, 2018). La prévalence de l'inactivité physique est plus importante chez les patients en rémission du cancer (74,8 %) que chez des personnes saines (69,2 %) (Coups et Ostroff, 2005).

Les recommandations internationales d'activité physique pour les adultes sont de 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée par semaine (marche rapide par exemple) ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue (course à pied par exemple), ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue (WHO, 2010). En France, les recommandations mises en place pour le Plan National Nutrition Santé (PNNS) encouragent la pratique quotidienne de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée (≥ 3 METs soit 10,5 MET-h/semaine) (PNNS, 2011). Par ailleurs, la promotion de l'activité physique fait partie des actions du dernier Plan Cancer 2014-2019 en France et est également relayée à l'international (Doyle *et al.*, 2006 ; INCa, 2014 ; Rock *et al.*, 2012).

Lors du diagnostic du cancer du sein, la majorité des patientes ont un niveau d'activité physique insuffisant par rapport aux recommandations internationales (Blanchard *et al.*, 2008 ; Coups et Ostroff, 2005 ; Eakin *et al.*, 2007 ; Harrison, Hayes, et Newman, 2009 ; Turner *et al.*, 2018). Il est difficile de rester physiquement actif pendant les traitements à cause de diverses barrières relatives à la prise en charge mais également personnelles (**Article 1** pour revue). Depuis plusieurs années, de nombreux essais cliniques sont élaborés afin d'évaluer l'intérêt l'activité physique au cours des traitements. Les programmes d'activité physique sont très hétérogènes au niveau de la durée, de la période de pratique ou encore des exercices proposés pour ne citer que ces facteurs. Parmi les modalités de réalisation du programme d'activité physique, certaines vont favoriser la pratique alors que d'autres pourront la freiner (horaires et lieu des séances par exemple) (**Article 1** pour revue).

La majorité des programmes propose des exercices de type aérobie comme la marche, la marche nordique ou le vélo elliptique tandis que d'autres les combinent avec du renforcement musculaire. L'activité physique aérobie sollicite un groupe de muscles pendant un effort soutenu sur une certaine durée et sollicite le système cardiovasculaire. Le renforcement musculaire se réfère à un effort répété en série sur de courtes périodes avec des intervalles de repos. Une étude, menée sur 301 patientes débutant une chimiothérapie pour un cancer du sein, a mis en évidence que les patientes sont davantage motivées à participer à un programme supervisé combinant aérobie et renforcement musculaire qu'à un programme composé uniquement d'exercices de type aérobie (Courneya *et al.*, 2016). Les programmes peuvent être réalisés en groupe ou à domicile, seul ou avec un éducateur sportif. Dans ce dernier cas, on parle d'activité supervisée. La pratique de l'activité physique en groupe ou supervisée (sauf si l'activité est supervisée à domicile) sous-entend que les patientes

doivent se rendre dans un lieu spécifique afin de réaliser le programme. Or cela peut représenter une contrainte temporelle et géographique pour les patientes tandis que la pratique à domicile peut être réalisée selon leur emploi du temps. De plus, la durée des programmes est, elle aussi, variable allant de quelques semaines à plusieurs mois. Les programmes d'activité physique peuvent être débutés à différents temps de la prise en charge soit pendant la phase active de traitement soit après celle-ci. Les taux d'adhérence aux différents programmes d'activité physique sont plutôt élevés quel que soit le mode de pratique. Cela met en avant l'importance de l'adaptation individuelle du programme car de toute évidence les patientes n'ont pas toutes les mêmes motivations et les mêmes attentes quant à celui-ci. Ces différents aspects ont été discutés dans une revue de la littérature (**Article 1**).

III. 2. Bénéfices de l'activité physique sur les modifications métaboliques induites pendant les traitements

III. 2. a. Bénéfices sur les mesures anthropométriques

Les programmes d'activité physique de type aérobie proposés aux patientes pendant les traitements permettent un maintien du poids dès 8 semaines de pratique supervisée (Ligibel *et al.*, 2010 ; Schwartz, 2000 ; Segal *et al.*, 2001) tandis qu'une prise de poids est observée dans le groupe de patientes ne pratiquant pas d'activité physique (Schwartz, 2000). Dans l'étude de Nuri *et al.*, après 15 semaines d'activité physique associant exercices aérobie et de renforcement musculaire, les patientes en cours d'hormonothérapie perdent significativement du poids et diminuent également leur IMC ainsi que leur tour de taille et de hanche. Il apparaît que si le programme associe une activité physique (aérobie ± renforcement musculaire) et un régime alimentaire, les patientes perdent du poids (de 1 à 2 kg) et réduisent leur tour de taille et leur tour de hanche (Demark-Wahnefried *et al.*, 2002 ; McTiernan *et al.*, 1998).

Les bénéfices sur les mesures anthropométriques sont également constatés chez les patientes ayant terminé les traitements participant à une intervention composée d'exercice aérobie et d'une prise en charge diététique. En effet, l'étude pilote « *Living well after breast cancer* » a montré après 6 mois d'intervention, une perte de poids de 4,7 kg et une diminution du tour de taille et de hanche respectivement de 3,6 cm et 4,7 cm (Reeves *et al.*, 2017). Ces résultats sont également observés chez des patientes en surpoids ou obèses qui après 10 semaines de participation à un programme perdent 1,4 kg ou encore 7,8 % de leur poids après 12 semaines (M Quintiliani *et al.*, 2016 ; Travier *et al.*, 2014). Dans l'étude de Swisher *et al.*, menée chez des patientes (IMC > 25 kg/m²) atteintes d'un

cancer du sein triple négatif après leur traitement, des bénéfices sur les mesures anthropométriques ont été constatés après 12 semaines d'entraînement alliant aérobie et renforcement (Swisher *et al.*, 2015). Ainsi, les patientes ont perdu 3 kg et ont vu leur IMC diminué de 1,6 kg/m². Au niveau du tour de taille et de hanche, la diminution était respectivement de 3,3 cm et 2,6 cm.

III. 2. b. Bénéfices sur la composition corporelle

La pratique d'une activité physique au cours de la chimiothérapie adjuvante semble également jouer un rôle bénéfique sur la composition corporelle. Deux études interventionnelles ont montré qu'après 6 mois de pratique d'une activité physique (aérobie ± renforcement musculaire), une diminution de la masse grasse ainsi qu'un maintien de la masse musculaire est constaté (Demark-Wahnefried *et al.*, 2002 ; DeNysschen *et al.*, 2011). Dans une autre étude contrôlée, après 21 semaines d'activité physique combinant aérobie et renforcement, les patientes ont augmenté leur masse maigre et diminué leur pourcentage de masse grasse de 10,9 % alors que les patientes du groupe contrôle ont pris 3,5 % de masse grasse. Il apparaît que le renforcement musculaire améliore la masse maigre tandis que l'exercice aérobie permet de diminuer la prise de masse grasse (Courneya *et al.*, 2007). Le bénéfice de l'activité physique sur la composition corporelle est observé dès 8 semaines d'intervention. En effet, Mc Tiernan *et al.* ont constaté une diminution du pourcentage de masse grasse ainsi qu'une augmentation de la masse maigre après 8 semaines de pratique à une intensité modérée, associées à un régime alimentaire (McTiernan *et al.*, 1998). En revanche, les patientes qui ne sont pas actives voient leur masse grasse augmenter, et leur masse maigre a tendance à diminuer (Demark-Wahnefried *et al.*, 2002 ; DeNysschen *et al.*, 2011).

Après les traitements du cancer du sein, l'activité physique présente également un bénéfice sur la composition corporelle. Après un programme d'entraînement aérobie avec des séances supervisées et d'autres à domicile, chez des patientes ménopausées et inactives, il a été montré une amélioration de la masse maigre (+ 0,8 %) et une diminution du pourcentage de masse grasse allant de 1,9 % à 6 mois d'entraînement jusqu'à 2,4 % après 12 mois. Une augmentation du temps d'activité physique de loisir est également constatée (+ 129 minutes/semaines), après 6 mois d'exercice, chez les patientes du bras interventionnel par rapport aux patientes du groupe contrôle (45 minutes/semaine) (Irwin *et al.*, 2009). Lorsque l'intervention est composée d'exercice aérobie et de renforcement, il est observé, après 24 semaines, une amélioration de la force musculaire ainsi qu'une diminution significative de la masse grasse (- 6,3 %) (De Luca *et al.*, 2016). Un essai interventionnel randomisé conduit chez des patientes en cours d'hormonothérapie (aérobie + résistance *versus* étirement ; 36 semaines ; supervisé) a, quant à lui, montré une diminution

significative de 5,9 % de la masse grasse totale, de 5,8 % de la masse grasse au niveau abdominal. Les résultats ont également mis en évidence une diminution du pourcentage de masse grasse de 3,9 % dans le groupe interventionnel alors que pour le groupe contrôle, une augmentation de 2 % de la masse grasse est observée à la fin du programme (de Paulo *et al.*, 2018). Les bénéfices sur la composition corporelle sont également constatés lorsque que le programme d'activité physique est associé à une réduction des apports énergétiques. Ainsi, dans l'étude pilote « *Living well after breast cancer* », dans le groupe de patientes assignées à une intervention d'activité physique aérobie associée à des conseils diététiques, la masse grasse a significativement diminué par rapport au groupe contrôle (- 4,7 kg *versus* - 1,1 kg) (Reeves *et al.*, 2017). D'autre part, les bénéfices sur la composition corporelle sont d'autant plus importants que l'intensité d'activité physique est soutenue (150 minutes/semaine *versus* 300 minutes/semaine), particulièrement chez les patientes obèses ménopausées (Friedenreich *et al.*, 2015).

Les programmes d'activité physique adaptée semblent donc prévenir les patientes contre les facteurs de mauvais pronostic tels que l'augmentation du poids, de l'IMC ou la prise de masse grasse au cours des traitements. Les différentes études cliniques menées jusqu'à ce jour ont démontré les effets positifs de l'activité physique sur l'amélioration des mesures anthropométriques et de la composition corporelle des patientes en phase active de traitement ou bien après traitement.

III. 2. c. Bénéfices sur la qualité de vie

La qualité de vie est évaluée à partir de divers questionnaires spécifiques au cancer comme le FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy Global), le FACT-B (for patients with Breast cancer), le QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30).

Deux méta-analyses se sont intéressées à l'impact d'une intervention d'activité physique pendant les traitements adjuvants du cancer du sein sur la qualité de vie. La première méta-analyse conduite sur 17 essais cliniques randomisés contrôlés a montré une amélioration significative de la qualité de vie globale suite à l'intervention d'activité physique (SMD = 0,343 ; IC 95 % : 0,067 -0,62). Cette méta-analyse met en avant la relation dose-effet inverse entre le niveau d'activité physique et l'amélioration de la qualité de vie (Carayol *et al.*, 2013). Plus récemment, d'après Furmaniak *et al.* (12 essais cliniques randomisés, N = 1012), l'amélioration de la qualité de vie spécifique au cancer des patientes qui participent à un programme d'activité physique pendant les traitements adjuvants est légère voire nulle (SMD = 0,12 ; IC 95 % : 0,00 - 0,25) (Furmaniak, Menig, et Markes, 2016).

Plusieurs méta-analyses ont étudié l'impact de la pratique d'une activité physique au cours des traitements ou après sur la qualité de vie des patientes. La méta-analyse de Mc Neely *et al.* porte sur 3 essais cliniques randomisés comparant une intervention d'activité physique à la pratique standard (N = 194) chez des patientes en cours de traitement ou en période post-traitement (McNeely *et al.*, 2006). Elle a mis en évidence une amélioration de la qualité de vie globale chez les patientes actives avec une amélioration des scores du FACT-G et du FACT-B. De la même façon, une méta-analyse menée sur une population comprenant 83 % de patientes atteintes d'un cancer du sein a montré que la qualité de vie globale est améliorée à la fois chez les patientes actives dès le début des traitements (WMES = 0.13 ; IC 95 % : 0.005 - 0.26) et après les traitements (WMES = 0,29 ; IC 95 % : 0,03 - 0,54) (Speck *et al.*, 2010). Une méta-analyse portant sur 13 essais cliniques randomisés (pendant et après les traitements du cancer du sein) a montré des résultats similaires à ceux-ci. Elle a mis en évidence une amélioration significative de la qualité de vie globale chez les patientes pratiquant une activité physique au cours des traitements ou par la suite (Duijts *et al.*, 2011).

L'impact de l'activité physique chez les patientes ayant terminé leur traitement sur la qualité de vie a été évalué dans une autre méta-analyse (Zeng *et al.*, 2014). Il en ressort que la qualité de vie spécifique au cancer du sein (FACT-B) est meilleure chez les patientes qui pratiquent une activité physique par rapport à celles des groupes contrôles (WMD = 5,72 ; IC 95 % : 1,98 – 9,46). Par ailleurs, les auteurs ont regardé indépendamment l'impact de l'exercice de type aérobie et de la combinaison aérobie-anaérobie sur la qualité de vie des patientes (intervention versus contrôle). Les résultats montrent que ces deux modes d'exercices permettent d'améliorer les scores de qualité de vie (respectivement SMD = 0,53 ; IC 95 % : 0,08 - 0,99 et SMD = 0,50 ; IC 95 % : - 0,21 - 1,22). Cependant les résultats ne sont pas significatifs pour le type d'exercice combinant aérobie et anaérobie.

III. 2. d. Bénéfices sur la tolérance aux traitements

Être physiquement actif au cours des traitements du cancer du sein présente également des bénéfices quant à la tolérance aux traitements. Il a été montré que par rapport aux patientes insuffisamment actives, celles qui pratiquent une activité physique régulière ont 85 % de chance supplémentaire de se sentir rétablies trois semaines après la chirurgie (Nilsson *et al.*, 2016).

Un essai randomisé a testé l'intérêt de l'activité physique de type aérobie ou résistance par rapport à l'absence d'intervention d'activité physique sur la densité minérale osseuse. Il a été mené chez 66 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I à III et débutant leur chimiothérapie adjuvante. Les résultats démontrent qu'après 6 mois d'intervention, les patientes randomisées dans

le groupe aérobie, résistance et pratique courante ont une diminution respective de leur densité minérale osseuse de 0,76 %, 4,92 % et 6,23 %. L'activité physique de type aérobie permet de préserver la densité minérale osseuse de façon significative par rapport à l'absence de pratique (Schwartz, Winters-Stone, et Gallucci, 2007). Une autre étude randomisée menée chez des patientes ménopausées et inactives (N = 75) a mené à la même conclusion. En effet, après 6 mois d'intervention, tandis que la densité minérale osseuse des patientes randomisées dans le bras interventionnel (150 minutes par semaine de gymnastique supervisée associées à une activité de type aérobie d'intensité modérée à soutenue à domicile) est maintenue, celle des patientes inactives diminue (Irwin *et al.*, 2009). Chez les patientes pré-ménopausées et en cours d'hormonothérapie (tamoxifène), il a été observé, après 6 mois de traitement sans activité physique, une diminution de la solidité des os. Pour les 6 mois suivants, les patientes ont pratiqué une activité physique aérobie quotidienne (40-45 minutes/jour). Cela a permis de réduire la perte de densité osseuse. Pour les 6 mois suivants, une activité de type résistance a été ajoutée au programme (3 fois par semaine, 40-45 minutes). Ce modèle mixte d'activité physique a conduit à une amélioration de la densité minérale osseuse (Hojan *et al.*, 2013).

L'activité physique permet également de réduire les douleurs articulaires engendrées par les anti-aromatases. Une étude randomisée a évalué l'impact de l'exercice sur les arthralgies chez 121 patientes sous inhibiteurs de l'aromatase depuis au moins 6 mois, peu actives et ayant des douleurs articulaires (Irwin *et al.*, 2015). Les patientes étaient randomisées dans le bras interventionnel (activité physique de type résistance à raison de 2 séances supervisées par semaine et 150 minutes d'activité aérobie par semaine à domicile) ou bien dans le bras non interventionnel. Les douleurs articulaires ont été cotées via le questionnaire Brief Pain Inventory (BPI). Au bout de 12 mois, une diminution de 29 % du score est observée chez les patientes du groupe interventionnel alors que dans le groupe non-interventionnel, le score augmente de 3 % et la différence entre les groupes est significative. Une étude a également mis en évidence, chez des patientes âgées de 71 ans en moyenne (N = 20) en cours de traitement par inhibiteurs de l'aromatase et qui ont des douleurs articulaires, que respecter les recommandations internationales d'activité physique (dans cet essai : 30 minutes consécutives de marche 5 fois par semaine soit 150 minutes d'activité physique par semaine) contribue à la diminution des symptômes provoqués par les traitements (Nyrop *et al.*, 2014). En effet, après 6 semaines d'activité physique, bien que seulement 50 % des patientes respectaient les recommandations, il a été observé une diminution de 10 % des douleurs articulaires, de 32 % des raideurs articulaires et également de 19 % de la fatigue. Nyrop *et al.* ont également mis en évidence, dans un essai randomisé contrôlé chez des patientes ménopausées, que 6 semaines d'activité physique de type aérobie (marche) à domicile permettent notamment de réduire les

symptômes des arthralgies liées à l'hormonothérapie et de faciliter la réalisation des activités quotidiennes (Nyrop, Callahan, *et al.*, 2017). Dans une méta-analyse (6 études dont 4 pendant les traitements et 2 après les traitements, N = 319), il a été mis en évidence que l'activité physique améliore les symptômes de la fatigue de façon significative (McNeely *et al.*, 2006). Cependant, les auteurs précisent que de façon indépendante, seulement les deux études menées après les traitements ont montré une diminution significative des symptômes. Deux autres méta-analyses concluent, quant à elles, que l'activité physique pratiquée pendant ou à la suite des traitements du cancer permet d'améliorer les symptômes de la fatigue (Duijts *et al.*, 2011 ; Speck *et al.*, 2010).

III. 2. e. Bénéfices sur la capacité cardio-respiratoire, le niveau d'activité physique et la condition physique

La mesure du VO_{2max} est reconnue par l'*American Heart Association* comme un signe vital prédictif de la survenue de maladie chronique et de mortalité (Ross *et al.*, 2016). De nombreuses études ont mis en évidence une amélioration de la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}) chez les patientes atteintes de cancer qui pratiquent une activité physique témoignant ainsi d'une amélioration des capacités cardio-respiratoires.

Après seulement 8 semaines d'exercice aérobie d'intensité modérée pendant la chimiothérapie adjuvante, une augmentation du pic de consommation d'oxygène est observée (VO_{2pic}) (Kim *et al.*, 2006a). Les programmes associant activité aérobie et renforcement musculaire permettent une augmentation du VO_{2max} proportionnelle à la durée du programme allant de 0,6 ml/min/kg après 12 semaines à 1,83 ml/min/kg après 27 semaines d'entraînement (Cornette *et al.*, 2016 ; Foucaut *et al.*, 2014 ; Leach *et al.*, 2016). L'amélioration de ces variables reflète un bénéfice sur les fonctions cardio-respiratoires.

Pendant la chimiothérapie, les patientes pratiquant une activité physique pendant au moins 12 semaines améliorent leur VO_{2max} tandis que chez les patientes ne bénéficiant de cette activité, on constate une diminution comprise entre $1,31 \pm 0,65$ ml/min/kg et $1,5 \pm 2,2$ ml/min/kg (Cornette *et al.*, 2016 ; Hornsby *et al.*, 2014).

Dans une étude randomisée menée après l'arrêt des traitements, un programme combinant exercices aérobie et de renforcement a permis une amélioration de 38,8 % du VO_{2max} entre le début et la fin de l'intervention (De Luca *et al.*, 2016). Par ailleurs, une autre étude randomisée chez des patientes en cours d'hormonothérapie ou non, Fairey *et al.* ont montré que la pratique d'une activité

aérobie 3 fois par semaine était bénéfique avec une différence significative, entre les groupes intervention et contrôle, de 0,29 L/min au niveau du VO_{2max} ($p < 0,001$) (Fairey *et al.*, 2003).

Plusieurs essais ont montré une diminution de la pression systolique et diastolique ainsi que de la fréquence cardiaque au repos après quelques semaines d'exercices à composante aérobie associée ou non avec des exercices de type résistance (Kim *et al.*, 2006b ; Kolden *et al.*, 2002 ; Noble *et al.*, 2012). Haykowsky et son équipe ont testé la pratique d'exercice de type aérobie pendant les 4 premiers mois du traitement par trastuzumab® sur 17 patientes. Ils ont mis en évidence une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire passant de 64 % \pm 4 % avant l'intervention à 59 % \pm 4 % après l'intervention (Haykowsky *et al.*, 2009). Les auteurs précisent cependant que le taux d'adhérence au programme était relativement faible (59 %) ce qui pourrait expliquer ce résultat.

L'amélioration des capacités physiques peut également être appréciée au regard des progrès réalisés sur les tests de marche. En effet, après une intervention d'activité physique supervisée, il a été constaté que la distance parcourue en 12 minutes est améliorée de 75,5 m après 10 semaines et de 129 m après 12 semaines (Murtezani *et al.*, 2014 ; Mutrie *et al.*, 2007). La pratique du programme à domicile pendant 27 semaines amène aussi les patientes à améliorer leur distance parcourue de 21,75 \pm 7,15 m sur le test de marche de 6 minutes alors que les patientes du groupe contrôle la diminue, quant à elle, de 9,54 \pm 6,82 m (Cornette *et al.*, 2016). Chez des patients sédentaires (cancers du sein et du côlon), il a aussi été montré que les patients du groupe intervention (16 semaines, suivi par téléphone) ont parcouru 56,7 m supplémentaires par rapport au test initial après 16 semaines de pratique alors que ceux du groupe contrôle n'ont fait que 24,7 m de plus (Ligibel *et al.*, 2012).

Les patientes participant à un programme d'activité physique, que ce soit au cours des traitements ou après ceux-ci, se révèlent être plus actives par la suite. En effet, après 8 semaines d'entraînement aérobie d'intensité modérée au cours des traitements adjuvants, les patientes ont augmenté leur niveau d'activité physique et ont diminué leur temps d'activité sédentaire (Kim *et al.*, 2006a). De la même façon dans l'étude de Mutrie *et al.*, une augmentation du temps passé à des activités de loisirs est constatée, passant de 367 \pm 306 min/sem à 585 \pm 385 min/sem, soit 218 min/sem, en 12 semaines (Mutrie *et al.*, 2007). La participation à un programme en groupe sur 3 mois permet d'augmenter significativement leur niveau d'activité physique modérée de 13 minutes par jour tout en permettant une diminution du temps sédentaire (18 minutes/jour). Une étude menée sur 400 patientes ménopausées inactives a comparé les effets d'un programme d'activité physique sur 12 mois, soit à une intensité modérée (150 minutes/semaine), soit à une intensité soutenue (300 minutes/semaine). Les résultats ont mis en évidence une augmentation significative de l'activité physique totale dans les deux groupes ainsi qu'une diminution du temps sédentaire

(McNeil *et al.*, 2018). Bien que ces études proposent des programmes supervisés, il apparaît que les patientes suivant des programmes non supervisés rapportent également une hausse significative de leur niveau d'activité physique (Pinto *et al.*, 2005 ; Rabin *et al.*, 2009). Une étude souligne l'importance d'une forme de soutien (podomètre, consignes imprimées) au cours des programmes non supervisés afin de motiver les patientes à augmenter leur activité physique : les patientes ayant réalisé le programme avec un podomètre et/ou un livre de recommandations ont amélioré leur niveau d'activité physique par rapport à celles ayant simplement reçu des conseils (Vallance *et al.*, 2007). A distance du programme interventionnel, malgré une diminution, les patientes conservent un taux d'activité physique supérieur à celui qu'elles avaient avant de débiter l'intervention (Pinto *et al.*, 2005 ; Rabin *et al.*, 2009).

L'effet cardio-protecteur de l'activité physique pourrait être particulièrement bénéfique pour les patientes ayant une tumeur HER2 positive. Le traitement de ces tumeurs est, en effet, connu pour accroître le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires. Ce sujet a fait l'objet d'un article de revue de la littérature dans le cadre de ma thèse (**Article 1**).

LES POINTS CLÉS

- Lors du diagnostic du cancer du sein, la majorité des patientes sont insuffisamment actives au vu des recommandations internationales d'activité physique qui préconisent 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée par semaine ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.
- La pratique d'une activité physique au cours des traitements du cancer du sein et après ceux-ci présente de nombreux avantages pour les patientes par rapport à celles qui ne sont pas suffisamment actives. En effet, un maintien voire une amélioration de leurs mesures anthropométriques (poids, IMC, tour de taille) ainsi que de leur composition corporelle ou encore de leur qualité de vie sont notamment observés.
- L'activité physique de type aérobie permet une amélioration des capacités cardio-respiratoires. Ce qui présente des bénéfices pour les patientes dont les risques de cardiotoxicités sont augmentés par les traitements comme les patientes atteintes d'une tumeur HER2+ par exemple.

**Article n°1: Treatment-induced cardiotoxicity in breast cancer: a review
of the interest of practising a physical activity**

Angeline GINZAC, Judith PASSILDAS, Emilie GADEA, Catherine ABRIAL, Ioana MOLNAR, Romain
TRESORIER, Martine DUCLOS, Emilie THIVAT, Xavier DURANDO

Cet article est en cours de soumission dans le journal Oncology avec un impact factor 2,262

**TREATMENT-INDUCED CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER: A REVIEW OF THE INTEREST OF
PRACTISING A PHYSICAL ACTIVITY**

Angeline GINZAC^{1*}, Judith PASSILDAS¹, Emilie GADEA², Catherine ABRIAL¹, Ioana MOLNAR¹, Romain TRESORIER³, Martine DUCLOS^{4, 5}, Emilie THIVAT¹, Xavier DURANDO¹

¹ Université Clermont Auvergne, Centre Jean Perrin, INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Clermont-Ferrand, France

² Centre Hospitalier Emile Roux, Le Puy en Velay, France

³ Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, FR-63000, France

⁴ INRA, UMR 1019, UNH, CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

⁵ Centre Hospitalier Universitaire Clermont-Ferrand, Service de Médecine du Sport et des Explorations Fonctionnelles, CRNH, INRA, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

CRNH : Centre de Recherche en Nutrition Humaine ; INRA : Institut National de la Recherche Agronomique ; INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ; UNH : Unité de Nutrition Humaine ; UMR : Unité Mixte de Recherche

Short title: Physical activity practice during breast cancer treatment

*Corresponding author:

Angeline GINZAC

Centre Jean Perrin

Division de Recherche Clinique

58, rue Montalembert – BP 392

CLERMONT-FERRAND Cedex 1, Puy-de-Dôme, 63011, France

Tel: 0463663337

Fax: 0473278029

Email: angeline.ginzac@clermont.unicancer.fr

Keywords: *HER2-positive breast cancer, cardiotoxicity, anthracycline, trastuzumab, physical activity*

ABSTRACT

Physical activity is known to prevent cancer occurrence and to decrease the risk of breast cancer. At diagnosis of breast cancer, fewer than half of the patients reach the international recommendation for physical activity. However, breast cancer patients, and particularly HER2+ breast cancer patients, are exposed to treatment-induced cardiotoxicity because of a side effect of two molecules used in standard therapy to treat these tumors: anthracycline and trastuzumab. Cardiotoxicity can sometimes lead to the treatment being discontinued and even to the development of cardiovascular diseases. Exercise is known to protect the cardiovascular system in the healthy population. Consequently, being physically active during treatment appears as a way to prevent the negative impact of cancer treatment on the heart in this population. In particular, aerobic exercising could provide a protective effect against treatment-induced cardiotoxicity.

A supervised physical activity program seems to be the best way for breast cancer patients to be active during their period of treatment. However, there is very little information available to patients, and in particular a lack of guidelines, on exercising. Interventional trials that have been conducted on this topic are very heterogeneous and no standard recommendations have been made available for cancer patients thus far. An effective physical activity program needs to take each patient's barriers and motivations into account in order to encourage the practice of physical activity throughout treatment. To ensure the success of the program, it is essential to facilitate adherence and especially to maintain motivation. Further studies are needed to determine what practice guidelines oncologists should give their patients.

INTRODUCTION

Physical inactivity is the fourth mortality risk worldwide [1]. Regardless of the level of physical activity, reducing sedentary time decreases mortality, and also the risk of developing cardiovascular diseases, type 2 diabetes, obesity and certain cancers [2]. In 2010, the World Health Organization (WHO) issued international physical activity recommendations for the healthy population, by age group [3]. Over the following years, these recommendations were extended to breast cancer patients through different frameworks and by different authorities, for example, the *Plan Cancer* in France [4] and the American Cancer Society [5,6].

The link between high body mass index (BMI) at breast cancer diagnosis and poor prognosis has been well established, and highlights the importance of being physically active [7,8]. Physical activity from diagnosis has become a routine recommendation in breast cancer treatment, especially because of its many benefits on quality-of-life [9,10]. Physical activity also improves survival rates. Indeed, a meta-analysis has shown that being active after diagnosis is linked to a 34% reduction in breast cancer deaths, a 41 % reduction in deaths from all causes and a 24 % reduction in disease recurrence [11]. Another meta-analysis evaluating 5- and 10-year survival rates showed that the higher the level of physical activity, the better were the survival rates [12]. Indeed, the 5-year survival rate was 97 % for patients who engaged in 3 to 9 or more metabolic equivalent task (MET) hours per week, and 93 % for those who engaged in fewer than 3 MET-h/weeks. The 10-year survival rate of patients who engaged in 9 or more MET-h/week was 92 %, whereas for patients engaging in 3 to 8.9 MET-h/week it was 89 %, and 86 % for those who practiced for fewer than 3 MET-h/week. However, at diagnosis, the majority of patients are insufficiently active [13-15] and maintaining an adequate level of physical activity during treatment can be difficult on account of the numerous barriers encountered by patients. The most frequent barriers identified over the last decades are treatment side effects and the management of everyday routine activities. In addition to improving the outcomes of cancer, physical activity could limit some of the toxicity of anticancer treatments. There is strong evidence that meeting the international physical activity recommendation (i.e. 150 to 300 minutes of moderate-intensity or 75 to 150 minutes of vigorous-intensity aerobic activity on a weekly basis) reduces the incidence and recurrence of cardiometabolic disease [16,17]. It can thus be hypothesized that patients who develop treatment-induced cardiotoxicity could draw benefit from a physical activity intervention.

In order to promote physical activity during treatment, interventional programs are offered to patients. Since 2010, the literature on this topic has been developing, and the number of trials involving physical activity interventions has multiplied. Nevertheless, the question arises as to what is the optimal program, particularly in terms of duration, type of exercise or intensity.

The aim of this review was to explore treatment-induced cardiotoxicity and identify the interest, barriers and facilitators of physical activity practice during treatment in order to mitigate cardiac dysfunction.

I. Breast cancer and cardiotoxicity

1. *Anthracycline-induced cardiotoxicity*

Anthracyclines belong to the standard chemotherapy treatment for early breast cancer. Nevertheless, one limitation of this treatment is that it can cause cumulative, dose-dependent cardiac damage, mainly cardiomyopathy and heart failure [18,19].

Patients treated with anthracycline-based chemotherapy are five times more at risk of developing cardiotoxicity than those treated without anthracycline [20]. Some meta-analyses have also shown that the risk of severe cardiotoxicity is higher in patients under anthracycline-based chemotherapy than among those treated with taxanes without anthracycline [21,22]. Cardiotoxicity is defined by a left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50 % or a decrease of 10 % in the LVEF compared to baseline [23-26]. It is the first cause of heart failure among women and is responsible for 15-20 % of cases of treatment discontinuation [27].

Two main hypotheses have been put forward to explain the potential mechanisms implicated in anthracycline-induced cardiotoxicity. Some authors have suggested that the reactive oxygen species (ROS) generated by anthracycline treatment cause damage to the DNA and changes in protein and lipid levels, ultimately leading to cardiomyocyte death [28-30]. It has also been shown that doxorubicin-induced cardiotoxicity is linked to the activation of p53 and the apoptotic pathway, leading to a loss of myocardia mass, which contributes to cardiotoxicity [31].

2. *Trastuzumab-induced cardiotoxicity*

Approximately 20 % of breast cancer patients overexpress the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [32]. This characteristic of the tumour has been associated with poorer disease-free and overall survival [32,33]. One of the standard treatments for this specific cancer is a targeted therapy, trastuzumab (Herceptin[®]), which can be administered alone [23,34] or in combination with chemotherapy [35,36]. Trastuzumab is a recombinant humanized monoclonal anti-body that binds selectively to subdomain IV of the extracellular ErbB2 domain, which downregulates HER2 expression [37]. Adjuvant treatment with trastuzumab reduces by half the rate of recurrence and by one third the mortality rate [38].

It is estimated that 1 % to 4 % of patients treated with trastuzumab develop heart failure [39,40] and nearly 10 % have asymptomatic LVEF reduction [35,41]. The cumulate incidence rate for major cardiac events has been estimated at 6.6 % for sequential therapy (anthracycline and trastuzumab)

and 5.1 % for trastuzumab alone [42]. A meta-analysis has shown that patients treated with trastuzumab were about five times more at risk of developing congestive heart failure in early breast cancer compared to patients not treated with this targeted therapy [43]. Nevertheless, if trastuzumab is discontinued at the time of the first cardiac symptoms, the damage can be reversible [44].

It can be hypothesized that trastuzumab-induced cardiotoxicity is linked to antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), leading to an immune-mediated destruction of cardiomyocytes or to a disruption of HER2 signalling, which is essential for myocardial contractility, see for example [44,45]. It is also important to note that HER2, the target of trastuzumab, is expressed in adult cardiomyocytes and is implicated in cardiomyocyte development [45-49]. When trastuzumab blocks HER2 signalling, it prevents the repair mechanisms in cardiomyocytes [50].

3. Cardiotoxicity associated with anthracyclines and trastuzumab treatment

When trastuzumab and anthracycline-based chemotherapy are associated, the incidence of cardiotoxicity is 27 % against 13 % when trastuzumab is associated with paclitaxel [51]. More generally, the risk of cardiac failure is higher when trastuzumab is administered after anthracycline-based chemotherapy than after non-anthracycline chemotherapy [22]. Patients treated with trastuzumab and chemotherapy are twice as likely to develop heart failure or LVEF decrease [52]. Cardiotoxicity can occur acutely but it can also lead to cardiovascular disease development in the long term. A retrospective study compared the incidence of cardiotoxicity in the five years following treatment associating anthracycline and trastuzumab or anthracycline alone. Among the 29.6 % of the patients treated with anthracyclines alone, cardiotoxicity at five years involved 4.3 %, while for the 3.5 % of population who received an association of the two drugs, the proportion was 20.1 %, more than 4.5 times greater [53].

Today, new targeted anti-HER2 therapies are available, such as pertuzumab, trastuzumab emtansine (T-DM1), lapatinib, neratinib and afatinib, but they do not have an indication for early breast cancer. A study was conducted to determine the cardiac tolerance of pertuzumab. The TRYPHAENA study assessed cardiac tolerance of the concomitant or sequential addition of pertuzumab and trastuzumab to docetaxel with or without anthracycline in neoadjuvant treatment [54]. The results did not show an increased incidence of cardiac dysfunction. However, more data is needed to confirm the results of this study.

A recent literature review concluded that the cardiac impact of these novel drugs was lower than that of trastuzumab, and they mainly led to an asymptomatic decrease of the LVEF [55]. The mechanisms responsible for the lower cardiotoxicity of these novel drugs are still not completely understood. However, lapatinib is known to activate the adenosine monophosphate kinase (AMPK)

pathway, which could protect heart cells against tumor necrosis factor alpha (TNF- α)-induced cell death by inhibiting its stimulation [45].

II. Physical activity to prevent treatment-related cardiotoxicity in breast cancer

1. *Benefits of being physically active for breast cancer patients*

The amount of moderate-to-vigorous physical activity is inversely associated with cardiovascular mortality, and the incidence of cardiovascular disease, stroke and heart failure [16]. Physical activity is also a cornerstone in cardiometabolic chronic diseases such as diabetes or high blood pressure. Among healthy subjects, regular physical activity reduces the incidence of cardiac events such as hypertension or coronary heart disease [1]. In addition, among breast cancer patients, physical activity can to some extent improve cardiopulmonary function (increased LVEF, improved heart rate and systolic blood pressure, etc.) [56-66] suggesting that physical activity could prevent some of the potential negative effects of treatment-related cardiotoxicity in HER2+ breast cancer subtypes.

A recent literature review highlighted the interest in implementing an exercise intervention program in the population at risk for cardiotoxicity [67], as is the case with HER2+ breast cancer patients, especially because breast cancer patients can also have pre-existing comorbidities, such as diabetes and hypertension, that predispose them to cardiotoxicity [67,68]. The mechanisms explaining the benefit of physical activity on cardiovascular function are still not clearly known. A preclinical study conducted on a murine model showed that physical exercising for 5 consecutive days protected the cardiomyocyte mitochondria from the oxidative damage and dysfunction induced by doxorubicin [69]. Indeed, the authors found that in physical exercising conditions, there was a reduction in doxorubicin-induced ROS release from the cardiac mitochondria. In addition, aerobic training induced endogenous antioxidant mechanisms that protect the heart against ROS [70]. A study conducted on 2973 non-metastatic breast cancer patients assessed the relationship between exposure to physical exercise and cardiovascular events [71]. The results, with a median follow-up of 8.6 years, showed a reduction of 23 % in the risk of cardiovascular events for patients that followed physical activity recommendations (i.e. ≥ 9 MET-h/week.) after the end of their treatment (≥ 9 MET-h/week) compared to those who did not follow the recommendations.

2. *Physical activity interventions improving cardiopulmonary capacities*

Haykowsky *et al.* were the first to specifically study the impact of physical activity on trastuzumab-induced cardiotoxicity. They conducted a trial on 17 HER2+ breast cancer patients. A supervised physical activity intervention took place in the course of the first 4 months of trastuzumab administration. The intervention was composed of 3 aerobic sessions of 30 to 60 minutes per week

on an electrically braked cycle ergometer at 60 to 90% of the oxygen peak consumption (VO_{2peak}). The results of the trial concluded that although the aerobic activity took place during the chemotherapy, trastuzumab induced left ventricular cavity dilation and a significant decrease in the ventricular ejection fraction [72]. Nevertheless, according to the authors, the relatively low program adherence (59 %) could explain the absence of a cardioprotective effect of physical activity. Indeed, they highlighted the fact that exercise adherence was predictive of change in peak oxygen consumption and that patients need to attend ≥ 55 % of the prescribed sessions to derive any benefit on cardiopulmonary function. Other studies assessed the effect of physical activity interventions during treatment on the cardiovascular system and cardiorespiratory function among non-HER2+ breast cancer patients (Table 1). The studies were conducted at different moments in treatment: during adjuvant chemotherapy [73,74], during other adjuvant treatments [65-70], or after the end of breast cancer treatment [59]. Rates of adherence to the program were higher than in Haykowsky's study, ranging from 66 % to 98.4 %, and an improvement in cardiopulmonary function was rapidly observed after the physical activity program was started. For example, after 8 or 12 weeks of an aerobic exercise intervention, an increase in the VO_{2peak} and a decrease in systolic blood pressure were observed [63,66]. Furthermore, patients following a 12-week aerobic intervention enhanced their VO_{2max} by 2.6 ± 3.5 mL/min/kg [60] and there was an increase of 2.37 ± 0.68 mL/min/kg for those who attended 27 weeks of an aerobic and reinforcement program [58]. Overall, randomized controlled clinical trials have shown that patients taking part in a physical activity program have better cardiopulmonary outcomes than those who do not take part [57-60]. Phase II of Hornsby's randomized study was the only one conducted on HER2+ patients treated with neoadjuvant chemotherapy (+ aerobic training) [60]. The intervention consisted in a one-to-one supervised cycle ergometry session (3 sessions/week) covering the 12 weeks of neoadjuvant chemotherapy, with progressive intensification of both duration and intensity of the exercise. There was no resistance training offered in this trial. However, cardiopulmonary function improved in the intervention group, unlike the control group, in which it decreased. According to De Luca, a supervised program (24 weeks, 2 sessions of 90 min per week, aerobic and strength training) at least six months after completion of all cancer therapies, improved VO_{2max} by about 38.8 % from baseline to the end of the program [59]. One limitation of these studies was the small numbers of patients included (N = 20). Studies on larger populations are required. Recently, it has been shown that a 16-week physical activity intervention for physically inactive overweight or obese breast cancer patients after treatment improves physical fitness (N = 91) [61]. The authors highlighted the high adherence rate (96 %) and noted that this could be linked to a reduction in the patients' barriers to physical activity. Indeed, patients were free to go to one-to-one supervised exercise sessions every day of the week from 5 am to 8 pm. Furthermore, parking and bus passes were made available in order to facilitate

access to the facility.

3. Ongoing interventional clinical trials for HER2+ breast cancer patients

At present, only two French trials, including our own, are studying the effect of an exercise program on cardiotoxicity among HER2+ patients. CARDAPAC (NCT02433067) is a phase II, prospective, randomized, multicenter study conducted by a research team in Besançon [76]. It aims to evaluate the impact on cardiac function of aerobic exercise among HER2+ patients exclusively treated with trastuzumab. The exercising regime is individualized and consists in 45-minutes of endurance exercises (of moderate and high intensity), 3 times a week for 3 months. The program starts after the end of the chemotherapy and radiotherapy if indicated, and patients are monitored for 6 months. The primary objective of CARDAPAC is to evaluate the incidence rate of cardiotoxicity, defined as a decrease in the LVEF to less than 50 % or an absolute drop in the LVEF of 10 % from baseline.

Our own study, the APACAN2 (NCT02963363) trial, aims to evaluate the feasibility of home-based adapted physical activity for HER2+ breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and anti-HER2 targeted therapy. It is a prospective, non-randomized, interventional study. The physical activity program takes place precisely during the period of the anthracycline-based chemotherapy. It comprises both aerobic and resistance exercises. The main objective of the study is to show the feasibility of a physical activity intervention conducted at home, for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and anti-HER2 targeted therapy, in order to comply with the international recommendations defined by the WHO (i.e. at least 150 minutes of moderate-intensity aerobic physical activity or at least 75 minutes of vigorous-intensity activity or an equivalent combination of moderate-to-vigorous intensity activity throughout the week [3]). There is a lack of data concerning physical activity practice from the beginning of breast cancer treatment in case of neoadjuvant chemotherapy, and this study will allow the feasibility of home-based adapted physical activity to be assessed (aerobic and resistance training) for the first time in this early period of treatment.

According to the data, the need for HER2+ breast cancer patients is to increase or maintain their level of physical activity until they reach the international recommendations. It also enables their sedentary time to be reduced in order to offset treatment-induced cardiotoxicity. The intervention for this patient subgroup needs to be initiated as soon as possible in order to anticipate and prevent any cardiac events. A cardiopulmonary exercise test enables the intensity of physical activity to be adjusted according to each patient's capacities and to ensure that there is no contraindication to exercise.

It is essential to integrate aerobic exercising into the program because of the benefits on the

cardiovascular system. It enables cardiopulmonary function, notably VO_{2max} , to be relatively rapidly improved among breast cancer patients (**Table 1**). Nevertheless, muscular strength is also required because increase in muscle mass is linked to a decrease in fat mass, and thus contributes to better body composition [73]. Furthermore, De Luca *et al.* among breast cancer survivors showed that resistance training limited body mass gain, which is often associated with an increase in fat mass and a loss of muscle mass [59]. Indeed, adjuvant breast cancer treatments, such as endocrine therapy, are linked to weight gain mainly corresponding to fat mass gain in the abdominal region [77,78] and physical activity practice could improve these negative long term side effects.

A particularity of the physical activity program is that it can offer support in many forms to encourage practice [79-81]. For example, a pedometer can be given to patients to measure the distance that needs to be reached every week. It can even be a pedometer connected to a smartphone application. Patients could thus see their daily activity and sedentary time, or even monitor their personalized objectives and their progress. The advantage of this tool is that their sports instructor can also see their patient's physical activity and adapt the program according to the patient's physical fitness.

III. Barriers and facilitators to practice: how can physical activity programs be optimised?

The success of physical activity interventions lies in the participation of patients. There is therefore a real challenge to identify the barriers and facilitators in order to optimize adherence to a physical activity program.

1. *Barriers to exercising*

Possible barriers to practice are numerous and can be physical, psychological or even organisational. It is essential to identify these barriers so that they can be overcome for the purpose of improving physical activity practice. Some factors hindering physical activity practice have already been identified.

Barriers linked to disease or treatment side effects are among the most important. Indeed, Courneya *et al.* studied barriers to physical activity in a three-arm randomized trial (aerobic exercise training *versus* resistance exercise training *versus* usual care) and reported that side effects were the reason for more than 50 % of missed supervised exercise sessions on offer in their trial during chemotherapy [82]. Patients mentioned mainly fatigue, nausea, and not feeling well on the day of the chemotherapy administration as barriers to physical activity, since it interfered with their ability to exercise. Nevertheless, it should be considered that before treatment initiation, patients can have comorbidities that already affect their ability to engage in physical activity [83]. Further to this, the notion of self-image should also be considered. Changes in appearance and body image are also

barriers to physical activity because patients can be wearing a wig or a prosthesis [84]. This makes the practice of certain activities more complicated, such as swimming for example, because of the close-fitting swimsuits [85]. It adds a further barrier to exercise, especially because of the embarrassment patients might feel in public. Organisational barriers are the second theme among limitations to physical activity practice. Firstly, the distance between home or the workplace and the sports facility frequently appears as a considerable limitation [83,86-88]. What is more, infrastructures are often located in cities, so that access is more difficult for those who live in the countryside. Nevertheless, even for patients living in the city, the risk of encountering traffic problems should also be taken into account as a barrier [86].

When the disease occurs, patients struggle to maintain a balance between work and family life and give more value to the time spent with family and/or friends than doing exercise [84]. They want to take responsibility for their families as they did before diagnosis, and this can also be a barrier to exercise [88,89]. Patients who did not have time to practice any physical activity before, find it all the more difficult after diagnosis [90,91], especially as a lack of willpower is also a considerable barrier [82, 89-91]. Furthermore, being able to continue to go to work is a real need for certain patients, to fight emotional distress and to feel that they are in control. However, this requires a lot of energy and patients are often too tired to engage in a physical activity on top of everything [84]. Furthermore, it has been shown that socioeconomic status also influences physical activity. Indeed, women with a higher level of education are more likely to work full time, and alongside to have a lower moderate exercise level. Thus, employment status could interfere with leisure time and reduce the opportunity to engage in exercising [92].

The psychological aspect is another theme highlighted in certain studies [85-87,93,94]. Overprotection by the patients' entourage has been recognised as a limitation to physical exercise. Furthermore, some patients do not know that they can exercise during treatment or are afraid that it might worsen their symptoms. This raises the problem of the lack of information on physical activity that should be provided by the medical staff [93,94]. And although they may feel uncomfortable exercising in front of healthy people, as mentioned above, patients also report the importance of support to increase their motivation [89,92-94].

It has been shown that the more barriers there are for patients, the lower their level of physical activity [82,95], and also that reducing barriers to exercise is correlated with an increase in physical activity levels. Indeed, Ottenbacher *et al.* showed that patients who reduced their barriers from baseline to 1 year increased their physical activity levels by 91 minutes per week [91]. Facilitating access to training sessions (flexible times, car or bus access, etc.) evidences better adherence rates [61].

2. How can patients be encouraged to be physically active during treatment?

Identifying barriers to physical activity provides an understanding of how to encourage patients to be physically active. First of all, receiving information about the benefits of physical activity during treatment is highly important [83]. Some studies have shown that patients who are aware of the benefits of exercise during treatment are more active than those who do not have this information [96]. Other studies have shown that the influence of the physician proves to be the most decisive incentive among patients to practice a physical activity: by providing reassurance on potential health issues (restoring confidence in their health, reassurance about fear of injury and fatigue), along with the physician's involvement and interest (specific request and monitoring of the patient's physical activity) [97,98]. All these elements point to the importance of information to patients and the training of physicians/oncologists on the effects of physical activity. Finally, a personal background of physical activity is also important, because it is easier for patients to continue a physical activity practice during treatment if they were already active before. For other patients, diagnosis appears as a trigger and a motivational factor that motivates them to take care of themselves [83].

Another key point in promoting physical activity is to personalize the program for each patient. A randomized controlled study, after a one-year follow-up, showed that patients in the tailored-intervention arm adhered better to the diet and exercise recommendations than the control group who were only given standardized diet and exercise brochures [99]. This trial underlines the importance of personalizing the intervention for each patient in order to facilitate enrolment on a training program. It is also essential to define realistic goals for each patient so as to enhance their feeling of self-efficacy [100,101], especially since it has been shown that patients who are less inclined to take part in a physical activity program are also those who feel unable to carry it through [102].

Social support plays a favourable role in physical activity levels. Patients feel comfortable when exercising with other breast cancer women and developing relationships is a source of motivation [85,86].

Lastly, the emergence of mobile applications and connected devices promoting diet and physical activities has upgraded the classic approach to practice. Using new technologies through applications for smartphones or other electronic devices has proved to be a motivation for patients [103]. It has been shown that a physical activity program associated with receiving weekly review emails and access to an e-counsellor for advice on exercise and physical activity is more efficient than a standard physical activity program for improving levels of physical activity among breast cancer patient survivors [104]. Furthermore, new information and communication technologies appear as a good way to establish regular patient follow-up, which is paramount during a physical activity program.

CONCLUSION

As a result of the side effects of the treatment they receive, HER2+ breast cancer patients are particularly exposed to cardiac events during or after therapy. Over the years, the idea has emerged that being active during treatment could present several advantages for patients, and studies have confirmed an improvement in numerous aspects of patient condition during and after treatment (quality of life, asthenia, treatment compliance, cardiac function, etc.). Trials that have been conducted on this issue are very heterogeneous and no standard recommendations are available for HER2+ breast cancer patients. Nevertheless, the importance of practising aerobic exercise is obvious on account of its benefits for the heart. It is essential to facilitate adherence, in particular, so as to maintain patient motivation. The practice of physical activity should be viewed as leisure and integrated into the patient's daily life. Further studies are certainly required to determine how to integrate physical activity practice into HER2+ breast cancer patients' treatment plans. Studies on cost-effectiveness are also needed to assess the medical- and economic consequence of physical activity practice during treatment, which could promote a return to professional activity, thereby reducing the long-term costs.

Table 1: Physical activity interventions reporting cardiopulmonary outcomes among breast cancer patients during and after treatment

STUDY	N	TREATMENT	MODALITY	PROGRAM DURATION	FREQUENCY	ACTIVITY	INTENSITY	ADHERENCE	IMPROVEMENT
Courneya KS, 2007	82	Adj CT	NA	NA	NA	UC	NA	NA	NA
	82		Group (supervised)	17 weeks (±4 months)	3 sessions/week	RET	60% to 70% of their estimated one repetition maximum	68%	↑ Body strength ↑ Lean body mass
	78					AET	From 60 to 80% of VO _{2max}	72%	↑ Aerobic fitness
Fairey AS, 2003	25 Intervention group)	Completed surgery, RT and/or CT with or without current HT use	Group	15 weeks	3 sessions/week	AET	70-75% of VO _{2max}	98.4%	Between group difference for VO _{2max} : + 0.29 L/min (p<0.001)
	28 (Ctrl group)		No training	NA	NA	NA	NA	NA	
Cornette T, 2016	22 (Intervention group)	NACT or Adj CT and RT	At home	27 weeks	2 sessions/week 1 session/week	AET RET	> 3 METs	88%	VO _{2max} : + 1.83 ± 0.68 ml/min/kg
	22 (Ctrl group)		NA	NA	NA	UC	NA	NA	VO _{2max} : - 1.31 ± 0.65 mL/min/kg

De Luca V, 2016	10 (Intervention group)	Surgery + all cancer therapies completed at least 6 months before	Group (supervised)	24 weeks	2 sessions/week	AET RET	70% to 80% of estimated HR _{max} A load of 40% to 60% of estimated 1RM	ND	↑ VO _{2max} + 38.8 % between baseline and end of intervention
	10 (Ctrl group)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	No significant change
Hornsby, 2014	10 (Intervention group)	NACT	One-to-one supervised sessions	12 weeks	2 to 3 sessions/week	AET	Moderate to high intensity	66%	VO _{2max} : + 2.6 ± 3.5 mL/min/kg
	10 (Ctrl group)	NA	NA	NA	NA	UC	NA	NZ	VO _{2max} : - 1.5 ± 2.2 mL/min/kg
Travier, 2015	102 (Intervention group)	Adj CT	Group	18 weeks	2 sessions/week	AET RET	Based on the heart rate at the ventilatory threshold as determined during baseline cardiopulmonary exercise test	83%	VO _{2max} : - 0.7 mL/min/kg
	102 (Ctrl group)		NA	NA	NA	UC	NA	NA	NA
Dieli-Conwright CM, 2018	46 (Intervention group)	< 6 months post-treatment (chemo or radiotherapy)	One-to-one supervised sessions	16 weeks	3 sessions/week (2 AET+RET and 1 AET)	AET RET	Moderate-vigorous intensity	96 %	↑ VO _{2max} ↓ Resting heart rate

	45 (Control group)		NA	NA	NA	NA	NA	NA	No change in physical fitness
Foucaut AM, 2014	61	Adj RCT	Group	3 months	1 session/week 1 session/week	AET RET	Moderate to vigorous	80%	VO _{2max} : + 0;6 ml/min/kg
Kim CJ, 2006	41	Adj therapy	Group	8 weeks	2 sessions/week	AET RET	Moderate	78.3%	↑ VO _{2peak}
Kolden, 2012	40	Adj therapy	Group	16 weeks	3 sessions/week	AET RET Flexibility	40-60% of estimated maximal aerobic capacity	88%	↑ aerobic capacity
Leach, 2016	102	currently treated by CT or CT/RT discontinued within 3 months	Group or home-based exercise according to patient's preference	24 weeks	2 sessions/week 1 session/week 5-7 sessions/week	AET RET Flexibility	Mild to vigorous	80.6% (12 week assessment) 42% (24 week assessment)	VO _{2max} : + 1.9 mL/min/kg
Noble, 2012	575	Surgery or CT or RT or HT	Group	12 weeks	2 sessions/week	AET RET Stretching	RPE 11-13	69%	↓ heart rate response ↓ systolic blood pressure ↓ RPE

Adj: Adjuvant; AET: aerobic exercise training; CT: chemotherapy; Ctrl: Control; HR_{max}: maximum heart rate; HT: Hormone therapy; NA: Not applicable; NACT: Neoadjuvant chemotherapy; ND: Not done; RCT: Radiochemotherapy; RET: Resistance exercise training; RM: repetition maximum; RPE: Rate of perceived exertion; RT: Radiotherapy; UC: usual care; VO_{2max}: maximum peak oxygen consumption

Références

- 1 OMS | Activité physique. WHO [cited 2016 Apr 4]; Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>
- 2 Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, *et al.*: Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:123–132.
- 3 WHO: Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva, World Health Organization, 2010, [cited 2018 May 7].
- 4 INCa: Objectif 8 : Réduire les risques de séquelles et de second cancer - Les 17 objectifs du Plan | Institut National Du Cancer 2014 [cited 2016 May 26]; Available from: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan2/Objectif-8-Reduire-les-risques-de-séquelles-et-de-second-cancer>
- 5 Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, *et al.*: Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62:243–274.
- 6 Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, *et al.*: Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006;56:323–353.
- 7 Thivat E, Thérondel S, Lapirot O, Abrial C, Gimbergues P, Gadéa E, *et al.*: Weight change during chemotherapy changes the prognosis in non metastatic breast cancer for the worse. *BMC Cancer* 2010;10:648.
- 8 Gadéa É, Thivat É, Wang-Lopez Q, Viala M, Paulon R, Planchat É, *et al.*: [Poor prognostic value of weight change during chemotherapy in non-metastatic breast cancer patients: causes, mechanisms involved and preventive strategies]. *Bull Cancer (Paris)* 2013;100:865–870.
- 9 Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, *et al.*: Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD007566.
- 10 Zhang X, Li Y, Liu D: Effects of exercise on the quality of life in breast cancer patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2018
- 11 Ibrahim EM, Al-Homaidh A: Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2010;28:753–765.
- 12 Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA: Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293:2479–2486.
- 13 Blanchard CM, Courneya KS, Stein K, American Cancer Society's SCS-II: Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26:2198–2204.
- 14 Coups EJ, Ostroff JS: A population-based estimate of the prevalence of behavioral risk factors among adult cancer survivors and noncancer controls. *Prev Med* 2005;40:702–711.
- 15 Eakin EG, Youlden DR, Baade PD, Lawler SP, Reeves MM, Heyworth JS, *et al.*: Health behaviors of cancer survivors: data from an Australian population-based survey. *Cancer Causes Control CCC* 2007;18:881–894.
- 16 Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, *et al.*: Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959–967.
- 17 Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, *et al.*: Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:i3857.
- 18 Yu AF, Jones LW: Breast cancer treatment-associated cardiovascular toxicity and effects of exercise countermeasures. *Cardio-Oncol Lond Engl* 2016;2. DOI: 10.1186/s40959-016-0011-5
- 19 Swain SM, Whaley FS, Ewer MS: Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–2879.
- 20 Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, *et al.*: Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
- 21 Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, *et al.*: Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* 2016;11:123–140.
- 22 Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, *et al.*: Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011;37:312–320.

- 23 Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, *et al.*: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2007;369:29–36.
- 24 Zamorano Jose Luis, Lancellotti Patrizio, Rodriguez Muñoz Daniel, Aboyans Victor, Asteggiano Riccardo, Galderisi Maurizio, *et al.*: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur J Heart Fail* 2017;19:9–42.
- 25 Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, *et al.*: Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:3422–3428.
- 26 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, *et al.*: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–1672.
- 27 McArthur HL, Chia S: Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:94–95.
- 28 Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Lim CC, Sawyer DB: Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:114–121.
- 29 Simůnek T, Stěrba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V: Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep PR* 2009;61:154–171.
- 30 Wallace KB: Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:101–107.
- 31 Zhu W, Soonpaa MH, Chen H, Shen W, Payne RM, Liechty EA, *et al.*: Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with p53-induced inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway. *Circulation* 2009;119:99–106.
- 32 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–182.
- 33 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, *et al.*: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1999;17:2639–2648.
- 34 Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M, Harvey V, *et al.*: Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:2162–2171.
- 35 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.*: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
- 36 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, *et al.*: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:4265–4274.
- 37 Cuello M, Etenberg SA, Clark AS, Keane MM, Posner RH, Nau MM, *et al.*: Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res* 2001;61:4892–4900.
- 38 Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, *et al.*: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–1684.
- 39 Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK: Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc* 2008;83:197–203.
- 40 Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, Scarpi E, Ibrahim T, Maltoni R, *et al.*: Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart Br Card Soc* 2013;99:634–639.
- 41 Fried G, Regev T, Moskovitz M: Trastuzumab-related cardiac events in the treatment of early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:1–7.
- 42 Thavendiranathan P, Abdel-Qadir H, Fischer HD, Camacho X, Amir E, Austin PC, *et al.*: Breast Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Adult Women Treated in Routine Clinical Practice: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:2239–2246.
- 43 Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, *et al.*: Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006243.

- 44 Albin A, Cesana E, Donatelli F, Cammarota R, Bucci EO, Baravelli M, *et al.*: Cardio-oncology in targeting the HER receptor family: the puzzle of different cardiotoxicities of HER2 inhibitors. *Future Cardiol* 2011;7:693–704.
- 45 Spector NL, Yarden Y, Smith B, Lyass L, Trusk P, Pry K, *et al.*: Activation of AMP-activated protein kinase by human EGF receptor 2/EGF receptor tyrosine kinase inhibitor protects cardiac cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:10607–10612.
- 46 Fuller SJ, Sivarajah K, Sugden PH: ErbB receptors, their ligands, and the consequences of their activation and inhibition in the myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:831–854.
- 47 Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, Opel DJ, Han X, Marchionni MA, *et al.*: Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem* 1998;273:10261–10269.
- 48 Iwamoto R, Yamazaki S, Asakura M, Takashima S, Hasuwa H, Miyado K, *et al.*: Heparin-binding EGF-like growth factor and ErbB signaling is essential for heart function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:3221–3226.
- 49 De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K: The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res* 2010;106:35–46.
- 50 Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA: ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:876.
- 51 Seidman A, Hudis C, Pierrri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, *et al.*: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2002;20:1215–1221.
- 52 Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S: Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Oncologist* 2008;13:620–630.
- 53 Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, *et al.*: Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1293–1305.
- 54 Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, *et al.*: Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013;24:2278–2284.
- 55 Sendur MAN, Aksoy S, Altundag K: Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1015–1024.
- 56 Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R: Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer* 2007;110:918–925.
- 57 Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR: Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2003;12:721–727.
- 58 Cornette T, Vincent F, Mandigout S, Antonini MT, Leobon S, Labrunie A, *et al.*: Effects of home-based exercise training on VO₂ in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016;52:223–232.
- 59 De Luca V, Minganti C, Borriore P, Grazioli E, Cerulli C, Guerra E, *et al.*: Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study. *Public Health* 2016;136:126–132.
- 60 Hornsby WE, Douglas PS, West MJ, Kenjale AA, Lane AR, Schwitzer ER, *et al.*: Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol Stockh Swed* 2014;53:65–74.
- 61 Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, *et al.*: Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res BCR* 2018;20:124.
- 62 Foucaut A-M, Berthouze-Aranda SE, Touillaud M, Kempf-Lépine A-S, Baudinet C, Meyrand R, *et al.*: Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2014;22:1097–1104.
- 63 Kim C-J, Kang D-H, Smith BA, Landers KA: Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer Nurs* 2006;29:156–165.

- 64 Kolden GG, Strauman TJ, Ward A, Kuta J, Woods TE, Schneider KL, *et al.*: A pilot study of group exercise training (GET) for women with primary breast cancer: feasibility and health benefits. *Psychooncology* 2002;11:447–456.
- 65 Leach HJ, Danyluk JM, Nishimura KC, Culos-Reed SN: Benefits of 24 versus 12 weeks of exercise and wellness programming for women undergoing treatment for breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2016;24:4597–4606.
- 66 Noble M, Russell C, Kraemer L, Sharratt M: UW WELL-FIT: the impact of supervised exercise programs on physical capacity and quality of life in individuals receiving treatment for cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2012;20:865–873.
- 67 Sturgeon KM, Ky B, Libonati JR, Schmitz KH: The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143:219–226.
- 68 Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR: Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1435–1441.
- 69 Kavazis AN, McClung JM, Hood DA, Powers SK: Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H928-935.
- 70 Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J: Exercise-induced cardioprotection--biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol* 2007;117:16–30.
- 71 Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, *et al.*: Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:2743–2749.
- 72 Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, Jones LW, Paterson DI: Adjuvant Trastuzumab Induces Ventricular Remodeling Despite Aerobic Exercise Training. *Clin Cancer Res* 2009;15:4963–4967.
- 73 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:4396–4404.
- 74 Travier N, Velthuis MJ, Steins Bisschop CN, van den Buijs B, Monninkhof EM, Backx F, *et al.*: Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2015;13:121.
- 75 Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, *et al.*: Subgroup effects in a randomised trial of different types and doses of exercise during breast cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2014;111:1718–1725.
- 76 Jacquinet Q, Meneveau N, Chatot M, Bonnetain F, Degano B, Bouhaddi M, *et al.*: A phase 2 randomized trial to evaluate the impact of a supervised exercise program on cardiotoxicity at 3 months in patients with HER2 overexpressing breast cancer undergoing adjuvant treatment by trastuzumab: design of the CARDAPAC study. *BMC Cancer* 2017;17:425.
- 77 Ginzac A, Émilie T, Marie-Ange M-R, Pascale D-L, Isabelle VP, Judith P, *et al.*: Weight evolution during endocrine therapy for breast cancer in postmenopausal patients: impact of initial fat mass percentage and previous adjuvant treatments. *Clin Breast Cancer* DOI: 10.1016/j.clbc.2018.06.010
- 78 Battisti S, Guida FM, Coppa F, Vaccaro DM, Santini D, Tonini G, *et al.*: Modification of abdominal fat distribution after aromatase inhibitor therapy in breast cancer patients visualized using 3-D computed tomography volumetry. *Clin Breast Cancer* 2014;14:365–370.
- 79 Zhu J, Ebert L, Liu X, Chan SW-C: A mobile application of breast cancer e-support program versus routine Care in the treatment of Chinese women with breast cancer undergoing chemotherapy: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2017;17:291.
- 80 Coughlin SS, Besenyi GM, Bowen D, De Leo G: Development of the Physical activity and Your Nutrition for Cancer (PYNC) smartphone app for preventing breast cancer in women. *mHealth* 2017;3:5.
- 81 Cheong IY, An SY, Cha WC, Rha MY, Kim ST, Chang DK, *et al.*: Efficacy of Mobile Health Care Application and Wearable Device in Improvement of Physical Performance in Colorectal Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:e353–e362.
- 82 Courneya KS, McKenzie DC, Reid RD, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, *et al.*: Barriers to supervised exercise training in a randomized controlled trial of breast cancer patients receiving chemotherapy. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med* 2008;35:116–122.
- 83 Henriksson A, Arving C, Johansson B, Igelström H, Nordin K: Perceived barriers to and facilitators of being physically active during adjuvant cancer treatment. *Patient Educ Couns* 2016;99:1220–1226.
- 84 Husebø AML, Karlsen B, Allan H, Søreide JA, Bru E: Factors perceived to influence exercise adherence in women with breast cancer participating in an exercise programme during adjuvant chemotherapy: a focus group study. *J Clin Nurs* 2015;24:500–510.

- 85 Emslie C, Whyte F, Campbell A, Mutrie N, Lee L, Ritchie D, *et al.*: "I wouldn't have been interested in just sitting round a table talking about cancer"; exploring the experiences of women with breast cancer in a group exercise trial. *Health Educ Res* 2007;22:827–838.
- 86 Wurz A, St-Aubin A, Brunet J: Breast cancer survivors' barriers and motives for participating in a group-based physical activity program offered in the community. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2015;23:2407–2416.
- 87 Hefferon K, Murphy H, McLeod J, Mutrie N, Campbell A: Understanding barriers to exercise implementation 5-year post-breast cancer diagnosis: a large-scale qualitative study. *Health Educ Res* 2013;28:843–856.
- 88 Loh SY, Lee SY, Quek KF, Murray L: Barriers to participation in a randomized controlled trial of Qigong exercises amongst cancer survivors: lessons learnt. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2012;13:6337–6342.
- 89 Charlier C, Van Hoof E, Pauwels E, Lechner L, Spittaels H, De Bourdeaudhuij I: The contribution of general and cancer-related variables in explaining physical activity in a breast cancer population 3 weeks to 6 months post-treatment. *Psychooncology* 2013;22:203–211.
- 90 Loh SY, Chew S-L, Lee S-Y: Barriers to exercise: perspectives from multiethnic cancer survivors in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 2011;12:1483–1488.
- 91 Ottenbacher AJ, Day RS, Taylor WC, Sharma SV, Sloane R, Snyder DC, *et al.*: Exercise among breast and prostate cancer survivors--what are their barriers? *J Cancer Surviv Res Pract* 2011;5:413–419.
- 92 Steinhilper L, Geyer S, Sperlich S: Health behavior change among breast cancer patients. *Int J Public Health* 2013;58:603–613.
- 93 Rogers LQ, Matevey C, Hopkins-Price P, Shah P, Dunnington G, Courneya KS: Exploring social cognitive theory constructs for promoting exercise among breast cancer patients. *Cancer Nurs* 2004;27:462–473.
- 94 Browall M, Mijwel S, Rundqvist H, Wengström Y: Physical Activity During and After Adjuvant Treatment for Breast Cancer: An Integrative Review of Women's Experiences. *Integr Cancer Ther* 2018;17:16–30.
- 95 Perna FM, Craft L, Carver CS, Antoni MH: Negative affect and barriers to exercise among early stage breast cancer patients. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc* 2008;27:275–279.
- 96 Jones LW, Courneya KS, Fairey AS, Mackey JR: 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 Publ Soc Behav Med* 2004;28:105–113.
- 97 Lanhers C, Duclos M, Guttman A, Coudeyre E, Pereira B, Ouchchane L: General Practitioners' Barriers to Prescribe Physical Activity: The Dark Side of the Cluster Effects on the Physical Activity of Their Type 2 Diabetes Patients. *PloS One* 2015;10:e0140429.
- 98 Duclos M, Dejager S, Postel-Vinay N, di Nicola S, Quéré S, Fiquet B: Physical activity in patients with type 2 diabetes and hypertension--insights into motivations and barriers from the MOBILE study. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:361–371.
- 99 Demark-Wahnefried W, Clipp EC, Lipkus IM, Lobach D, Snyder DC, Sloane R, *et al.*: Main Outcomes of the FRESH START Trial: A Sequentially Tailored, Diet and Exercise Mailed Print Intervention Among Breast and Prostate Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2007;25:2709–2718.
- 100 Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH: Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23:3577–3587.
- 101 Demark-Wahnefried W, Morey MC, Clipp EC, Pieper CF, Snyder DC, Sloane R, *et al.*: Leading the Way in Exercise and Diet (Project LEAD): intervening to improve function among older breast and prostate cancer survivors. *Control Clin Trials* 2003;24:206–223.
- 102 Rabin C, Simpson N, Morrow K, Pinto B: Behavioral and psychosocial program needs of young adult cancer survivors. *Qual Health Res* 2011;21:796–806.
- 103 Goode AD, Lawler SP, Brakenridge CL, Reeves MM, Eakin EG: Telephone, print, and Web-based interventions for physical activity, diet, and weight control among cancer survivors: a systematic review. *J Cancer Surviv Res Pract* 2015;9:660–682.
- 104 Hatchett A, Hallam JS, Ford MA: Evaluation of a social cognitive theory-based email intervention designed to influence the physical activity of survivors of breast cancer. *Psychooncology* 2013;22:829–836.

OBJECTIF DE LA THÈSE

Ce travail s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés au sein de l'équipe qui montrent une augmentation du risque de rechute et de décès chez les patientes ayant varié de poids au cours de la chimiothérapie (Thivat *et al.*, 2010) et ont permis la description de l'évolution du poids et de la composition corporelle au cours de cette période de traitement (Gadéa *et al.*, 2018 ; **travail collaboratif n°2**).

Mon travail de thèse a pour objectifs :

- de caractériser les variations de poids et de composition corporelle à plus long terme au cours du traitement du cancer du sein (hormonothérapie adjuvante),
- d'apporter de nouvelles connaissances sur l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la balance énergétique et plus particulièrement sur les dépenses dont la thermogénèse adaptative et l'activité physique,
- d'évaluer une stratégie interventionnelle d'activité physique au cours du traitement du cancer du sein (**figure 10**).

Pour répondre à ces objectifs, mes travaux se sont articulés autour de trois essais cliniques. La première étude menée est l'essai MétaCa2 (NCT02509871) dont l'objectif principal est de décrire les variations de poids et de composition corporelle depuis l'initiation de la chimiothérapie jusqu'à trois ans post-chimiothérapie. Cette étude fait suite à l'essai MétaCa réalisé par notre équipe (même cohorte de patientes) et visant à décrire ces variations sur la période allant de l'initiation de la chimiothérapie jusqu'à 6 mois post-chimiothérapie. L'étude MétaCa2 apporte de nouvelles connaissances quant à la balance énergétique avec l'évaluation de l'activité physique/sédentarité au cours du traitement par hormonothérapie. Ces données complémentaires à celles de la précédente étude ont permis d'avoir un suivi longitudinal de ces paramètres (poids, composition corporelle, activité physique/sédentarité) tout au long des traitements adjuvants du cancer du sein localisé (**article 2**).

Dans un second temps, afin d'étudier les composantes de la balance énergétique impliquées dans la variation de poids pendant la chimiothérapie, nous avons cherché à vérifier une hypothèse avancée par l'équipe suite à une étude pilote. La chimiothérapie induirait une diminution de l'activité du tissu adipeux brun affectant ainsi la thermogénèse et pouvant favoriser le gain de poids (Gadea *et al.*, 2014). Pour cela, nous avons initié une étude ancillaire à un essai prospectif national (AVATAXHER) chez 109 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+. L'objectif est d'évaluer la

diminution de l'intensité de fixation du ^{18}F -FDG dans les régions anatomiques spécifiques du TAB après une cure de chimiothérapie néoadjuvante. Nous avons également étudié le lien entre cette diminution de fixation du ^{18}F -FDG et l'évolution du poids des patientes (en fin de chimiothérapie et en fin de traitement adjuvant par trastuzumab) (**article 3**).

Afin de lutter contre l'impact sur le pronostic de l'obésité et de la prise de poids, des mesures de prévention contre ces derniers commencent à être mises en place. L'activité physique présente de nombreux bénéfices pour les patientes atteintes d'un cancer du sein (**article 1**). Dans ce contexte, nous avons initié un troisième essai interventionnel prospectif, APACAN2 (NCT02963363). L'objectif principal est d'étudier la faisabilité d'une intervention d'activité physique à domicile au cours de chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein HER2 positif. L'intervention consiste à atteindre ou maintenir un niveau d'activité physique correspondant aux recommandations internationales grâce à un programme personnalisé combinant activité physique de type aérobie et renforcement musculaire.

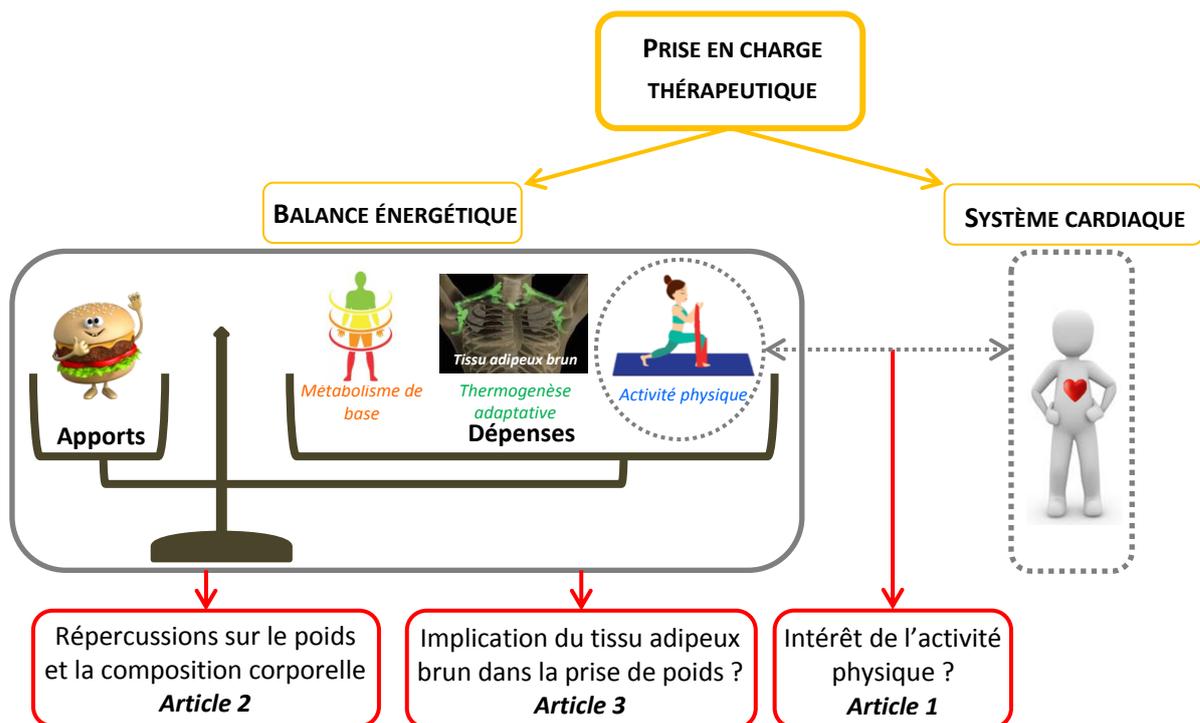


Figure 10 : Contexte et objectifs de la thèse

CHAPITRE 2

PRESENTATION DES RESULTATS

ÉTUDE N°1 : MétaCa2

Étude de la composition corporelle au cours du traitement par hormonothérapie adjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein

Cette étude a donné lieu à une publication dans le journal Clinical Breast Cancer le 11 Juin 2018 avec un impact factor 2,703 (article 2).

Article n°2 : Weight evolution during endocrine therapy for breast cancer in postmenopausal patients: impact of initial fat mass percentage and previous adjuvant treatments

Introduction : Comme l'excès de poids au diagnostic, la variation de poids au cours des traitements du cancer du sein est liée à un mauvais pronostic. Cependant la relation entre ces deux facteurs n'est pas encore bien comprise. En effet, des hypothèses suggèrent que l'effet péjoratif de la prise de poids passerait par une prise de masse grasse au cours de la chimiothérapie. L'excès de masse grasse entraîne une augmentation du taux d'œstrogènes libres ou encore des perturbations de diverses voies métaboliques qui peuvent stimuler la croissance de la tumeur. Des études plus récentes ne retrouvent pas de lien entre la variation de poids et le pronostic et démontrent que la prise de poids correspond à une prise hydrique, effet secondaire connu des chimiothérapies les plus récentes.

Tandis que l'évolution de la variation de poids et de composition corporelle est bien décrite dans la littérature pour la période de traitement par chimiothérapie, peu d'études ont été menées pour l'évaluer sur le long terme. Aussi, l'objectif de cette étude vise à caractériser l'évolution de ces paramètres chez des patientes ménopausées en cours d'hormonothérapie suite à une chimiothérapie adjuvante à base de taxane et à étudier les facteurs pouvant les influencer.

Méthodologie : L'étude MétaCa2 est une étude prospective interventionnelle. Les patientes incluses dans cette étude (n=33) avaient précédemment participé à l'étude MétaCa qui évaluait le poids et la composition corporelle au cours de la chimiothérapie adjuvante. Les mesures ont été réalisées lors d'une visite de suivi au cours de l'hormonothérapie. Deux méthodes d'évaluation de la composition corporelle ont été réalisées : une absorptiométrie biphotonique à rayons X, afin de déterminer les compartiments adipeux et maigre, et une impédance bioélectrique pour mesurer le compartiment hydrique. Le questionnaire IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) en version courte a été complété afin d'évaluer l'activité physique des patientes.

Résultats : Sur la période de traitement par hormonothérapie, une prise de poids significative est observée dans la population totale (+2,0 kg \pm 5,5 ; p=0,04). Elle correspond à une augmentation conjointe des trois compartiments : masse grasse, masse maigre et eau corporelle. Aucun changement significatif n'est observé au niveau de la composition corporelle les patientes dont la masse grasse initiale était normale au diagnostic à contrario des patientes qui étaient en excès de masse grasse (\geq 36%). Chez ces dernières, une prise significative de masse grasse totale, principalement localisée au niveau abdominal, est observée (respectivement + 2,8 kg \pm 3,5 ; p=0,0054 et + 2,2 kg \pm 2 ; p=0,00067) ainsi qu'une augmentation significative la masse maigre totale,

majoritairement au niveau abdominal, correspondant à une prise hydrique. La prise de masse grasse pendant l'hormonothérapie est liée à différents facteurs dont le pourcentage initial de masse grasse, la perte de poids entre T0 et T1 (soit pendant la chimiothérapie) et l'augmentation du temps passé assis entre T1 et T2 (soit dans les 6 mois post-chimiothérapie). Par ailleurs, la variation de poids observée sur la période globale de traitement, c'est-à-dire depuis la mesure avant la chimiothérapie jusqu'à celle pendant l'hormonothérapie, est identique à celle observée au cours de l'hormonothérapie.

Conclusion : Les résultats de cette étude montrent que malgré une prise de poids relativement modérée sur la période globale de traitement des patientes, des changements importants de composition corporelle sont observés au cours des traitements. En effet, la prise de poids au cours de l'hormonothérapie (T2-T3) correspond à une prise de masse grasse localisée au niveau abdominal. Cet excès de masse grasse abdominale est connu pour entraîner des perturbations métaboliques favorisant notamment l'apparition de maladies chroniques et pouvant être défavorable pour le pronostic. Les résultats mettent en évidence que la perte de poids pendant la chimiothérapie est associée à une prise de masse grasse à long terme. Cette étude apporte donc de nouvelles données concernant la relation entre les variations de poids et leur retentissement sur la composition corporelle en lien avec le pronostic des patientes.

ÉTUDE N°2 : Tissu adipeux brun

Évaluation de l'impact de la chimiothérapie sur l'activité métabolique du tissu adipeux brun et de la relation entre les variations de cette activité métabolique et les variations de poids

Cette étude a fait l'objet d'un article original qui est en cours de soumission (article 3).

Article n°3 : Decrease of brown adipose tissue activity lead to weight gain during chemotherapy in early breast cancer patient

Introduction : Les variations de poids au cours du traitement sont le résultat d'un déséquilibre de la balance énergétique. L'implication éventuelle de l'activité métabolique du tissu adipeux brun (TAB) dans le déséquilibre des dépenses énergétiques reste peu étudiée chez l'Homme. Afin de comprendre les mécanismes impliqués dans ces variations, nous avons exploré l'hypothèse selon laquelle la chimiothérapie aurait un impact sur le TAB qui pourrait contribuer à la prise de poids. Les résultats de l'étude pilote menée par notre équipe sur 26 patientes a montré des résultats en faveur de cette hypothèse. L'objectif de la présente étude est de vérifier ces résultats sur une plus grande population de patientes.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude ancillaire à une étude nationale prospective menée sur 109 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ et traitées par chimiothérapie néoadjuvante (Taxotère®) et thérapie ciblée anti-HER2 (Herceptin®). Chacune des patientes a réalisé deux TEP : une avant tout traitement et la seconde après la première cure de chimiothérapie + thérapie ciblée. Une double-relecture centralisée de ces imageries a été effectuée par deux médecins nucléaires distincts (logiciel Oasis, V1.8.3, Segami) afin de mesurer l'intensité maximale de fixation du ¹⁸F-FDG dans les régions anatomiques spécifiques du tissu adipeux brun (zones cervicale et sus-claviculaire).

Résultats : Après une cure de chimiothérapie, une diminution significative de ¹⁸F-FDG dans les régions anatomiques spécifiques du tissu adipeux brun est observée sur la population totale. Cette dernière n'est pas corrélée à l'IMC initial, à l'âge ni à la saison. Aucune variation significative du métabolisme du TAB n'est mis en évidence dans le muscle ni dans le foie (témoins). Au cours de la chimiothérapie néoadjuvante, 11 patientes (10,1 %) ont perdu plus de 5 % de leur poids initial, 32 patientes (29,4 %) ont pris plus de 5 % de leur poids initial et 66 sont restées stables. Une diminution significative de 13,4% de l'intensité de fixation du ¹⁸F-FDG a été mise en évidence dans le sous-groupe des patientes ayant pris du poids. Il y a donc une réduction significative du métabolisme de l'activité du tissu adipeux brun chez ces patientes alors qu'aucun changement significatif n'est observé dans les sous-groupes de patientes ayant perdu du poids ou étant restées stables.

Conclusion : Cette étude est la première à mettre en évidence l'impact négatif de la chimiothérapie sur l'activité métabolique du tissu adipeux brun sur une telle cohorte de patientes. Les résultats montrent une corrélation entre la réduction significative du métabolisme énergétique du tissu adipeux brun et la prise de poids au cours de la chimiothérapie. Cette étude apporte ainsi des premiers éléments de réponse quant à l'implication du tissu adipeux brun dans la régulation du

métabolisme énergétique de l'Homme. Afin d'affiner les connaissances concernant le rôle du tissu adipeux brun dans le métabolisme énergétique et ses conséquences, il paraît judicieux de s'intéresser aux variations de composition corporelle des patientes au cours des traitements.

**DECREASE OF BROWN ADIPOSE TISSUE ACTIVITY LEAD TO WEIGHT GAIN DURING CHEMOTHERAPY IN
EARLY BREAST CANCER PATIENT**

Angeline GINZAC (Ph.D student)¹, Bertrand BARRES (M.D.)², Marion CHANCHOU (M.D.)², Émilie GADÉA (Ph.D)³, Ioana MOLNAR (Ph.D)¹, Charles MERLIN (M.D.)², Bruno COURDERT⁴, Émilie THIVAT (Ph.D)¹, Xavier DURANDO (M.D.)¹

1. Université Clermont Auvergne, Centre Jean Perrin, INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Clermont-Ferrand, France
2. Service de Médecine Nucléaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
3. CH Emile Roux, le Puy en Velay, France
4. Centre Georges-François Leclerc, Département d'oncologie médicale, Dijon, France

Corresponding author:

Mrs Angeline GINZAC
Division de Recherche Clinique
Centre de Jean PERRIN
58, rue Montalembert
63011 CLERMONT-FERRAND France
+33.4.63.66.33.37
Angeline.ginzac@clermont.unicancer.fr

Keywords: *Brown adipose tissue, thermogenesis, energy metabolism, weight gain, breast cancer*

ABSTRACT

Background: During breast cancer chemotherapy, weight variation is often reported. Mechanisms to explain such energy imbalance change are not clearly known. A decrease of thermogenesis is suspected to be implicated in the energy expenditure reduction during treatment. This study aims to investigate the impact of chemotherapy on brown adipose tissue (BAT) metabolic activity and the relation with weight variation.

Methods: This was an ancillary analysis of a multicenter trial of 109 HER2+ breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy. PET-CT scan were performed: at baseline and after one course of chemotherapy. Central review of ^{18}F -FDG uptake intensity (SUV_{max}) in BAT specific regions (cervical and supraclavicular) was done for each couple of PET-CT scan per patient.

Results: Overall, after one course of chemotherapy a significant decrease of 4.4 % of ^{18}F -FDG uptake intensity was observed. It was not correlated with initial BMI, age or season. During chemotherapy, 10.1% (n=11) of the patients lost weight, 29.4% (n=32) gained weight and 60.6 % (n=66) remained stable. Among these subgroups, only the patients who have gained weight undergone a significant decrease in ^{18}F -FDG uptake intensity by 13.42% ($p=0.042$).

Conclusion: This study is the first to highlight in a large cohort of patients the negative impact of chemotherapy on brown adipose tissue activity. The weight gain during chemotherapy should potentially be explained in part by a decrease of brown adipose tissue activity.

INTRODUCTION

Excess body weight is a recognized breast cancer risk factor and also a factor of poor prognosis at diagnosis (high recurrence rate and mortality) [1,2]. Weight gain during breast cancer treatment, notably during chemotherapy, is also linked with poor prognosis [3-7]. Mechanisms that explained weight change are not clearly known [8]. It results of an energy imbalance, i.e. alimentary intake versus energy expenditure [9,10]. Nausea, vomiting or even loss of appetite for example could disturb alimentary intakes affecting energy intake [9]. Energy expenditure is represented by resting energy expenditure (REE), physical activity and adaptative thermogenesis. BAT contains numerous mitochondria provide with a particular protein, the uncoupling protein-1 (UCP-1) that confers a specific function to this tissue: heat production [11]. Thus, BAT contributed to thermogenesis [12].

BAT received much attention since it is considered as a potential target to limit obesity and metabolic syndrome. Its contribution in Human energy metabolism needs further investigation. BAT is known to affect energy metabolism on murine model. Indeed, Lowell *et al.* have highlighted that ablation of BAT lead to obesity [13]. Feldmann *et al.* drawn the same conclusion showing that UCP1 ablation conducted mice to obesity [14]. Studies using fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) scans have shown the presence of BAT in adults [15-18]. ^{18}F -FDG is currently used in oncology to marked tumor but it is not specific and was found in high glucose metabolism organs as BAT [19-21]. BAT is localized in cervical and supraclavicular regions [22,23]. Only two studies, included ours, have interested in BAT activity during breast cancer chemotherapy [24,25]. Rousseau *et al.* have studied BAT uptake variation on 33 early breast cancer patients having had 5 FDG PET during chemotherapy. The authors found that BAT uptake is highly variable between patients independently of outdoor temperature. They have also shown that the patients treated with taxane-based chemotherapy are those who have the most significant changes in the PET-CT scan compared with those treat with anthracycline-based chemotherapy [25]. Our team hypothesised that chemotherapy decrease BAT activity and lead to weight gain [24]. A previous study in few patients has showed a decrease of ^{18}F -FDG uptake in BAT regions after one course of chemotherapy on 26 early breast cancer patients. Our team identified more especially that the patients gaining weight (> 5 % of initial weight) during chemotherapy undergone a significant decrease of BAT activity compared to patients that remained stable or lost weight [24]. One limitation of these two studies is that they have been conducted on few patients. Data on larger cohort are needed. Primary objective of the present study is to assess the impact of one course of chemotherapy on BAT activity in 109 early breast cancer patients. Secondary objectives were to assess the relation between BAT activity variations and weight variations and to study the factors influencing BAT activity.

PATIENTS AND METHODS

Study population and clinical data

The present study is an ancillary analysis to a national prospective multicentre trial, AVATAXHER trial (NCT01142778), approved by the Local Ethics Committee and the Competent Authority. Among the 128 patients potentially eligible to our ancillary study, 109 were evaluable (2 oppositions to the use of medical data and 17 missing or uninterpretable PET/CT).

All patients have been diagnosed with a HER2 positive early breast cancer and received neoadjuvant chemotherapy (two treatment arm: docetaxel + trastuzumab and docetaxel + trastuzumab + bevacizumab). Patients were treated with neoadjuvant chemotherapy for 6 courses followed by 12 injections of trastuzumab of which one was before surgery.

PET-CT scan review

A specific procedure for PET-CT scan realisation was given to all institutes. Patients were instructed to fast at least 6 hours before ^{18}F -FDG injection and not to practice muscular effort the day before. After ^{18}F -FDG administration, patient should keep quiet and warm to avoid brown adipose tissue fixation. The temperature in the room of the exam was homogeny in each center.

Early response to treatment was evaluated by fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT scan before and after one course of chemotherapy. PET-CT imaging were visualised on Oasis software V1.8.3 (Segami). All the ^{18}F -FDG PET/CT were centrally reviewed twice, blindly, by two independent experiment nuclear medicine physicians in our institution. The metabolic activity of BAT is measure by maximal standard uptake value (SUVmax) [26]. A spherical region of interest (ROI) of 10 mm diameter was used to quantify ^{18}F -FDG uptake (maximum standardized uptake value (SUV_{max})) in BAT regions, i.e. cervical and supraclavicular regions [27], and in control tissue. ROI were placed manually on each image in different specific anatomical regions: contralateral breast (white fat), deltoid (muscle) and liver as controls and supraclavicular region (right and left), at bottom and top of cervical region (right and left).

STATISTICAL ANALYSES

R software (version 3.5, R-Project, GNU GPL) was used to perform the statistical analysis. Patients' characteristics were described using mean and standard deviation or median and range in case of non-Gaussian distribution for quantitative parameters. For the hypothesis tests, the fixed level of significance is 0.05. For comparisons of before/after measures, we used Wilcoxon signed-rank test or paired Student's t-test. Confidence intervals reported were based on hypothesis testing using these

two tests. For comparisons between the groups of relative weight variation, we used ANOVA, Welch's ANOVA or Kruskal-Wallis test (with Tukey-Kramer method, Dunn's test with Holm correction or, respectively, Games-Howell test in post-hoc analysis). A subgroup analysis was also conducted on the relative weight subgroups, without multiple testing correction. We note that, a priori, for the main objective (before/after difference in SUVmax), with 109 patients, our study had enough power (> 85%) to detect an effect size of 0.3 (paired t-test, $\alpha = 0.05$). Similarly, for the secondary objective of finding a correlation between the weight variation and the SUVmax variation, a priori, the power was of 80% to detect a coefficient equal to 0.3.

RESULTS

Patient's characteristics

Patient's characteristics of the 109 women included in this study are presented in **Table 1**. Patient's median age is 48 years old. Before chemotherapy, mean BMI is 25.1 kg/m² (SD 5.7), 25.7% (n=28) of the population were overweight and 13.8% (n=15) were obese. Warm seasons are the most represented with 43.1% (n=47) PET scans performed in summer, 19.3% (n=21) in spring and 20.2% (n=22) in autumn and 17.4% (n=19) in winter. Eight patients are under beta-blockers at PET 1 but were not excluded of the analyses because it does not interfere with SUVmax variation after one course of chemotherapy.

Weight variation

Patient's weight does not change between PET 1 and PET 2 because of the short period between these two imaging. In the overall population, mean weight change from baseline to the end of neoadjuvant chemotherapy is 1.5 kg (95% CI [0.5, 2.3], $p=0.001$), or, in relative difference, 1.9% (95% CI [0.8, 3.02], $p=0.001$) : 10.1% (n=11) of patients have lost more than 5% of their initial weight and 29.4% (n=32) have gained more than 5% of their initial weight while 60.6% (n=66) remained stable.

Regarding the entire period of treatment (from baseline to the last administration of trastuzumab), the mean weight change for the overall population is a gain of 1.2 kg (95% CI [0.29, 2], $p=0.011$), or, in relative difference, 2.08% (95% CI [0.56, 3.35], $p=0.007$).

The treatment arm does not influence weight variation during neoadjuvant treatment ($p=0.147$) neither after the end of overall period of treatment ($p=0.637$).

There are significant differences between GAIN and LOSS subgroups patients (**Table 1**). At baseline, patients who lose weight are older compared to those who gain weight ($p=0.018$) and have a higher initial BMI (i.e., 31.2 kg/m² (SD 8.4) against 22.6 kg/m² (SD 3.7) for GAIN subgroup patients) ($p=0.01$). Finally, there are more axillary node involvement in GAIN subgroups patients compared with STABLE and LOSS subgroup ($p=0.029$).

Table 1: Patient’s characteristics according to subgroup of weight variation during chemotherapy (p represents the p-value based on ANOVA, Welch’s ANOVA, or Kruskal-Wallis test for the continuous data, and the Chi-squared test for the categorical data)

	Overall		GAIN		STABLE		LOSS		p
	n		n		n		n		
Median age (range) — yr	109	48 (25-74)	32	48 (26 - 62)	66	49 (25 - 74)	11	61 (40 - 70)	0.024
Mean weight (SD) — kg									
At baseline	109	66.5 (15.2)	32	60.2 (8.9)	66	67.1 (14.8)	11	81.5 (21.5)	0.01
At the end of chemotherapy	109	67.5 (14)	32	65.3 (9.8)	66	67.5 (14.6)	11	73.8 (19.6)	0.686
At the end of Herceptin®	103	67.1 (14.5)	32	63.9 (9.7)	61	67.6 (15.1)	10	73.8 (21.3)	0.212
BMI (SD) — kg/m²									
At baseline	109	25.1 (5.7)	32	22.6 (3.7)	66	25.3 (5.2)	11	31.2 (8.4)	0.005
At the end of chemotherapy	109	25.5 (5.3)	32	24.5 (4.1)	66	25.5 (5.2)	11	28.3 (7.8)	0.579
At the end of Herceptin®	109	25.3 (5.5)	32	24.0 (4.1)	61	25.5 (5.4)	10	28.5 (8.5)	0.148
Contraceptive status — %									
Yes	52	47.7	19	59.4	30	45.5	3	27.3	0.203
No	10	9.2	3	9.4	6	9.1	1	9.1	
Sterile	12	11	4	12.5	8	12.1	0	0	
Menopausal	35	32.1	6	18.8	22	33.3	7	63.6	
Tumor — %									
pT									0.078
T2	84	77.1	23	71.9	55	83.3	6	54.5	
T3	25	22.9	9	28.1	11	16.7	5	45.5	
pN									0.048
N0	50	45.9	9	28.1	36	54.5	5	45.5	
N1	59	54.1	23	71.9	30	45.5	6	54.5	
M									0.745
M0	105	96.3	31	96.9	63	95.5	11	100	
Mx	4	3.7	1	3.1	3	4.5	0	0	
SBR grade									0.36
I	1	0.9	1	3.1	0	0	0	0	
II	50	45.9	11	34.4	33	50	6	54.5	
III	56	51.4	19	59.4	32	48.5	5	45.5	
Unknown	2	1.8	1	3.1	1	1.5	0	0	
IHC results									
Overexpressed	106	97.2	32	100	63	95.5	11	100	
Non-determined	3	2.8	0	0	3	4.5	0	0	
Treatment — %									
Docetaxel + Trastuzumab + Bevacizumab	35	32.1	7	21.9	23	34.8	5	45.5	
Docetaxel + Trastuzumab	74	67.9	25	78.1	43	65.2	6	54.5	

¹⁸F-FDG uptake variation after one course of chemotherapy

Overall, after one course of chemotherapy, ¹⁸F-FDG uptake in BAT regions was (weakly statistically significantly) decreased by 0.05 (95% CI [-0.1, -0.01], p=0.022), or, in relative difference, by 4.7% (p=0.056).

After one course of chemotherapy, BAT activity decrease for 57% (n=62) of patients and increase for 43% (n=47) of patients. No variation in ¹⁸F-FDG uptake in muscle and liver control measures was observed. However, in contralateral breast white adipose tissue there is a weakly statistically significant decrease of SUV_{max} (-0.02; 95% CI [-0.03; 0]; p=0.043).

Factor influencing ¹⁸F-FDG uptake and association between weight variation and ¹⁸F-FDG uptake

Mean initial ¹⁸F-FDG uptake (PET1: before chemotherapy) in BAT regions is correlated with initial weight but is independent of age, initial BMI and season. Even if mean initial SUV_{max} (supraclavicular + cervical) is not statistically significantly different between the subgroups, supraclavicular initial SUV_{max} is significantly higher in GAIN subgroup than in LOSS subgroup (right side: p=0.006; left side: p<0.001).

¹⁸F-FDG uptake in BAT regions after one course of chemotherapy was not correlated with BMI, age or season.

GAIN subgroup patients undergone a significant decrease in ¹⁸F-FDG after one course of treatment with a 13.4% reduction (PET1: 1.31 (SD 1) versus PET2: 0.97 (SD 0.87); p=0.042) (**Table 2**). Among the GAIN subgroup patients, 69% (n= 22) have had a decrease of BAT activity. Patients who lost weight and those who remained stable had no significant variation of ¹⁸F-FDG uptake. Overall, there is no significant relation between SUVmax variation and weight variation (p=0.181).

Table 2: ¹⁸F-FDG intensity (SUVmax) variation after one course of chemotherapy (on lines 4 and 6, p represents the p-value based on Wilcoxon signed-rank test or the paired Student’s t-test for testing the before/after variation; in the last column, p is the p-value based on Welch’s ANOVA or Kruskal-Wallis test for testing the difference between the three groups of weight variation)

		Overall population (n=109)	GAIN (n=32)	STABLE (n=66)	LOSS (n=11)	p
SUVmax before : mean (SD)		1.16 (0.88)	1.31 (1)	1.14 (0.86)	0.86 (0.38)	0.201
SUVmax after : mean (SD)		1.02 (0.9)	0.97 (0.87)	1.08 (0.98)	0.8 (0.24)	0.537
ΔSUVmax (SD)	kg	- 0.14 (0.85)	- 0.34 (0.98)	- 0.06 (0.85)	- 0.05 (0.23)	0.322
	p	0.022	0.022	0.254	0.898	
	%	-4.38 (34.07)	- 13.42 (35.82)	-0.35 (34.45)	-2.27 (21.6)	0.28
	p	0.056	0.042	0.399	0.735	

DISCUSSION

This study is the first one that showed in a large population of breast cancer patients the impact of one course of chemotherapy on BAT activity. The patients who gained weight (> 5% of initial weight) during neoadjuvant chemotherapy period are those who undergone a significant decrease in BAT activity. This study confirms the results of the previous pilot study conducted by our team suggesting that chemotherapy induced a decrease of BAT activity and that it is associated with weight gain [24]. Among the factors potentially implicated in BAT activity variation tested in our analyses (age, initial weight, BMI, season), none have been found to be statistically significative. Thus, chemotherapy is the only factor affecting BAT activity.

Weight variation is commonly observed in breast cancer patients in the year following diagnosis [7,28-35]. In the present study, 29.4 % of the patients gained weight and 10.1 % lost weight. This is consistent with previous results. It has been show that during different types of chemotherapy (using the threshold of 5%), 25% of the patients gained weight, 10% lost and 65 % remained stable [36]. Moreover, patients treated by a chemotherapy associated with trastuzumab undergone a largest weight gain than patients treated without trastuzumab. The authors suggested that the reason is the longer duration of trastuzumab-containing regimens [36]. BAT activity variation could be implied in weight variation. Gadéa *et al.* have shown on 26 breast cancer patients that patients who gained weight (after 6 courses of neoadjuvant taxane-based chemotherapy) have a significant decrease in BAT activity after the first course of treatment [24].

A recent retrospective study conducted in oncologic patients (n=37) compared body fat mass in patients with and without ¹⁸F-FDG uptake [37]. The authors showed that the presence of active BAT is associated with a low abdominal fat to total fat ratio and by the way with less central obesity. According to the literature data, it could be hypothesised that the decrease of BAT activity, associated to a future weight gain, would correspond to an abdominal fat mass gain. It has been shown that hibernoma resection (benign tumor histologically similar to brown adipose tissue) is associated with an increase in fat mass gain (mainly abdominal). Food intake also increased from six weeks until six months post-surgery (return to baseline). However, it is well known that the excess of abdominal adipose tissue is a factor of poor prognosis due to its role in different metabolic pathways disturbances (insulin resistance, adipokines, etc.) and oestrogen production.

The present study had some limitations. It would have been interesting to assess the evolution of patients' body composition to understand fat and lean body mass changes induced by BAT variations. Investigation of the impact of BAT on energy imbalance, and particularly on energy intake, would also be an interesting perspective. Furthermore, the study of long term survival rate could inform about the impact of such change on prognosis.

CONCLUSION

To the best of our knowledge, this study highlights for the first time in such cohort that one course of chemotherapy induced a decrease of BAT activity in breast cancer patients. Moreover, patients gaining weight (> 5% of initial weight) are those who undergone the greatest BAT activity decrease compared with those who are stable or who lost weight. Further studies are warranted in order to define precisely the relation between chemotherapy and BAT activity. It will also be really interesting to study the evolution of body composition according to BAT activity in breast cancer patients treated by chemotherapy and its potential impact on survival.

REFERENCES

1. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1 mars 2005;23(7):1370-8.
2. Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, Castillo A, Slattery ML, Sternfeld B, et al. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control.* déc 2008;19(10):1319-28.
3. Mutschler NS, Scholz C, Friedl TWP, Zwingers T, Fasching PA, Beckmann MW, et al. Prognostic Impact of Weight Change During Adjuvant Chemotherapy in Patients With High-Risk Early Breast Cancer: Results From the ADEBAR Study. *Clinical Breast Cancer.* 1 avr 2018;18(2):175-83.
4. Gadéa É, Thivat É, Wang-Lopez Q, Viala M, Paulon R, Planchat É, et al. [Poor prognostic value of weight change during chemotherapy in non-metastatic breast cancer patients: causes, mechanisms involved and preventive strategies]. *Bull Cancer.* sept 2013;100(9):865-70.
5. Demark-Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP. Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc.* mai 1997;97(5):519-26, 529; quiz 527-8.
6. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1 mai 2001;19(9):2381-9.
7. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, Thomson CA, Bardwell WA, Caan B, et al. 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 Res Treat.* oct 2007;105(2):177-86.
8. Gadéa E, Thivat E, Planchat E, Morio B, Durando X. Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential mechanisms. *Obes Rev.* avr 2012;13(4):368-80.
9. Demark-Wahnefried W, Hars V, Conaway MR, Havlin K, Rimer BK, McElveen G, et al. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Nutr.* mai 1997;65(5):1495-501.
10. Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2004;83(3):201-10.
11. Bargut TCL, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Brown adipose tissue: Updates in cellular and molecular biology. *Tissue Cell.* oct 2016;48(5):452-60.
12. Richard D, Picard F. Brown fat biology and thermogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 1 janv 2011;16:1233-60.
13. Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature.* 23 déc 1993;366(6457):740-2.
14. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell Metab.* févr 2009;9(2):203-9.
15. Ong FJ, Ahmed BA, Oreskovich SM, Blondin DP, Haq T, Konyer NB, et al. Recent advances in the detection of brown adipose tissue in adult humans: a review. *Clin Sci.* 31 mai 2018;132(10):1039-54.
16. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann N Y Acad Sci.* nov 2010;1212:E20-36.
17. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 9 avr 2009;360(15):1509-17.
18. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med.* 9 avr 2009;360(15):1518-25.
19. Cook GJ, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med.* oct 1996;26(4):308-14.
20. Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat (« USA-Fat »): description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* févr 2003;44(2):170-6.
21. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology.* mai 2004;231(2):305-32.
22. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* août 2007;293(2):E444-452.
23. Engel H, Steinert H, Buck A, Berthold T, Huch Böni RA, von Schulthess GK. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med.* mars 1996;37(3):441-6.

24. Gadea E, Thivat E, Merlin C, Paulon R, Kwiatkowski F, Chadeyras J-B, et al. Brown adipose tissue activity in relation to weight gain during chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study. *Nutr Cancer*. 2014;66(7):1092-6.
25. Rousseau C, Bourbouloux E, Campion L, Fleury N, Bridji B, Chatal JF, et al. Brown fat in breast cancer patients: analysis of serial (18)F-FDG PET/CT scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2006;33(7):785-91.
26. Bahler L, Holleman F, Booij J, Hoekstra JB, Verberne HJ. Interobserver and intraobserver variability for the assessment of brown adipose tissue activity on 18F-FDG PET-CT. *Nucl Med Commun*. avr 2016;37(4):363-71.
27. Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2002;29(10):1393-8.
28. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. janv 1999;17(1):120-9.
29. Thivat E, Théronnel S, Lapirot O, Abrial C, Gimbergues P, Gadéa E, et al. Weight change during chemotherapy changes the prognosis in non metastatic breast cancer for the worse. *BMC Cancer*. 25 nov 2010;10:648.
30. Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC. Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J*. juin 2007;13(3):258-65.
31. Gadéa E, Thivat E, Dubray-Longeras P, Arbore M, Van-Praagh I, Mouret-Reynier M-A, et al. Prospective Study on Body Composition, Energy Balance and Biological Factors Changes in Post-menopausal Women with Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy Including Taxanes. *Nutr Cancer*. 20 sept 2018;1-10.
32. Heideman WH, Russell NS, Gundy C, Rookus MA, Voskuil DW. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. *Eur J Cancer*. janv 2009;45(1):119-26.
33. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Gilliland FD, et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *J Clin Oncol*. 1 févr 2005;23(4):774-82.
34. Rock CL, Flatt SW, Newman V, Caan BJ, Haan MN, Stefanick ML, et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group. *J Am Diet Assoc*. oct 1999;99(10):1212-21.
35. Trédan O, Bajard A, Meunier A, Roux P, Fiorletta I, Gargi T, et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study. *Clin Nutr*. avr 2010;29(2):187-91.
36. Winkels RM, Beijer S, van Lieshout R, van Barneveld D, Hofstede J, Kuiper J, et al. Changes in body weight during various types of chemotherapy in breast cancer patients. *e-SPEN Journal*. févr 2014;9(1):e39-44.
37. Green AL, Bagci U, Hussein S, Kelly PV, Muzaffar R, Neuschwander-Tetri BA, et al. Brown adipose tissue detected by PET/CT imaging is associated with less central obesity. *Nucl Med Commun*. juill 2017;38(7):629-35.

ÉTUDE N°3 : APACAN 2

Étude de faisabilité d'une Activité Physique Adaptée (APA) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par chimiothérapie néoadjuvante et thérapie ciblée anti-HER2

I. Présentation de l'étude

Les patientes atteintes d'un cancer HER2 positif ($\approx 20\%$ des patientes) ont plus de risque de développer des toxicités cardiaques au cours de leur traitement. En effet, le traitement standard comprend une chimiothérapie à base d'anthracycline et une thérapie ciblée anti-HER2, le trastuzumab. Or, ces traitements sont connus pour leur toxicité cardiaque en particulier s'ils sont associés. La pratique d'une activité physique durant les traitements pourrait être une stratégie de prévention de la cardiotoxicité. Par ailleurs, l'activité physique permet de diminuer l'asthénie, d'améliorer la qualité de vie ou encore de favoriser l'adhérence et la compliance aux traitements. L'application des recommandations d'activité physique, soit 150 minutes d'activité d'intensité modérée par semaine, pourrait permettre de réduire le risque de survenue de complication cardiaque à court et long terme. Environ 50 % des patientes ont un niveau d'activité physique inférieur aux recommandations au moment du diagnostic et cette activité physique est souvent diminuée au cours des traitements. L'adhésion aux recommandations internationales dans cette population à risque de cardiotoxicité pourrait être favorisée par une intervention d'APA à domicile. Dans ce contexte, le Centre Jean PERRIN a promu l'essai APACAN2.

I. 1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude APACAN2 est de montrer la faisabilité d'une intervention d'APA à domicile, chez des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante et thérapie ciblant HER2, afin d'atteindre les recommandations de l'OMS (soit 150 minutes d'activité d'intensité modérée ou 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité vigoureuse ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée à vigoureuse par semaine).

Les objectifs secondaires visent, notamment, à évaluer l'impact de l'activité physique sur le temps de sédentarité, la qualité de vie, la capacité physique (endurance, force musculaire, performances physiques et souplesse) ou encore sur la fraction d'éjection ventriculaire. Ils visent également à :

- analyser l'évolution longitudinale de l'activité physique et du temps passé à des comportements sédentaires à chaque étape du traitement,
- évaluer les obstacles à l'adhésion au programme,
- évaluer les modifications réalisées des traitements anticancéreux,
- évaluer la reprise de l'activité professionnelle.

I. 2. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, interventionnelle, non randomisée, monocentrique. Cette étude a reçu l'avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) le 12 octobre 2016 et l'autorisation de l'autorité nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 27 Février 2018.

La visite d'inclusion est réalisée avant le début de la chimiothérapie. Le programme d'activité physique se déroule au cours de la chimiothérapie néoadjuvante (*voir détails partie I.2.c*). Un bilan des capacités physique est réalisé à l'inclusion, en fin de chimiothérapie et en début et fin de thérapie ciblée (**Figure 11**). Les différents tests composants ce bilan seront décrits dans la suite de cette partie.

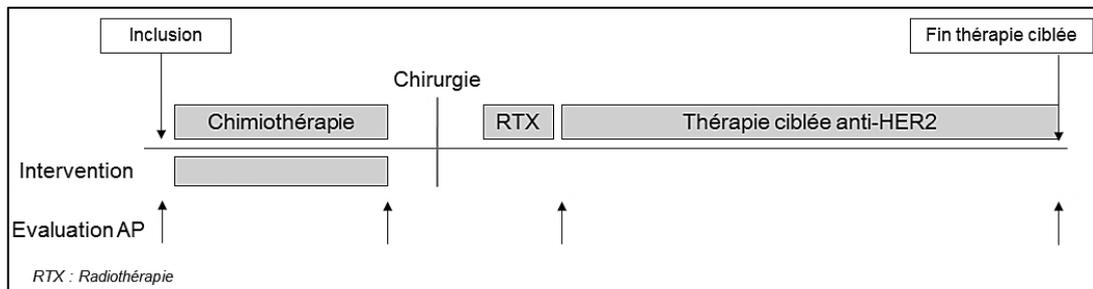


Figure 11 : Schéma de l'étude APACAN2

I. 2. a. Population étudiée

Le **Tableau 6**, ci-dessous, résume les critères de sélection de l'étude APACAN2.

Tableau 6 : Critères de sélection de la population de l'étude APACAN2

CRITERES D'INCLUSION	CRITERES DE NON-INCLUSION
Femme >18 ans	Antécédent de cancer dans les 5 ans sauf basocellulaires
Patiente atteinte d'une tumeur mammaire HER2 + confirmée histologiquement, éligible à une chimiothérapie néoadjuvante et une thérapie ciblée anti-HER2	Cancer métastatique
Affiliation obligatoire à un régime de sécurité sociale	Indice de Karnofsky ≤ 90 %
Obtention du consentement éclairé écrit, signé et daté	Homme
Certificat médical d'aptitude à la pratique physique	Femme enceinte
	Patiente présentant des troubles cognitifs ou psychiatriques
	Patiente privée de liberté par décision de justice ou administrative
	Contre-indication à l'activité physique
	Connaissance ou compréhension insuffisante de la langue française ne permettant pas de renseigner de façon correcte des auto-questionnaires ou de répondre à un interrogatoire
	Participation à une autre étude clinique avec un objectif similaire

I. 2. b. Critères et méthodes d'évaluation

- **Activité physique**

L'évaluation de l'activité physique et de la sédentarité se fera à l'aide du questionnaire RPAQ modifié (Recent Physical Activity Questionnaire). Ce dernier englobe quatre domaines d'activités : les activités domestiques, les activités dites de loisirs, les activités professionnelles, la nature des déplacements. Ce questionnaire renseigne sur le temps passé à différentes activités dans chacun des quatre domaines précédemment cités. Une dépense énergétique (DE) spécifique est associée à chaque AP ce qui permet d'estimer la DE globale des patients. Il renseigne aussi sur le temps de sédentarité (travail, loisirs, déplacements).

Ce questionnaire sera complété par l'éducateur médico-sportif qui interrogera les patientes quatre fois au cours de l'étude : avant chimiothérapie néoadjuvante, en fin de chimiothérapie néoadjuvante, en J1 de la première et de la dernière administration de thérapie anti-HER2 adjuvante.

- **Qualité de vie et fatigue**

Le QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core) et le MFI20 (Multidimensional Fatigue Inventory) nous permettront d'évaluer respectivement la qualité de vie (QdV) et l'asthénie des patientes au cours de l'étude.

Le QLQ-C30, composé de 30 questions, est spécifique au cancer. Il permet d'analyser la QdV dans son aspect multidimensionnel grâce à l'obtention de différents scores (score fonctionnel, score symptomatique et score global de QdV).

Le MFI-20, composé de 20 questions, permet, quant à lui, d'évaluer 5 dimensions de la fatigue (générale, physique, mentale, réduction de motivation, réduction d'activité). Pour lesquelles un score variant de 4 à 20 est calculé. Plus ce dernier est élevé, plus la fatigue est importante.

- **Mesures anthropométriques**

Le poids sera mesuré à $\pm 0,1$ kg sur la même balance. A partir de cette donnée l'IMC sera calculé (poids/taille²). Le tour de taille, plus petit périmètre à hauteur de l'ombilic, sera mesuré avec un centimètre de couturière. Le pouls, la tension artérielle et la température seront mesurés par un(e) infirmier(e) diplômé(e) d'état au sein du centre investigateur.

- **Bilan lipidique**

Un bilan lipidique sera effectué à l'inclusion, en fin de chimiothérapie néoadjuvante et lors du J1 de la première et de la dernière administration de thérapie anti-HER2. Ce bilan comprendra le dosage du cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL et des triglycérides. Il nécessitera un prélèvement de 5 ml de sang.

- **Echographie ou scintigraphie cardiaque**

Une échographie ou scintigraphie cardiaque sera réalisée à l'inclusion, en fin de chimiothérapie néoadjuvante et lors du J1 de la première et de la dernière administration de thérapie anti-HER2. Les résultats de FEV seront évalués par un cardiologue et comparés afin d'évaluer l'effet de l'APA sur l'impact des traitements sur la capacité cardiaque. La même méthode sera utilisée pour chacune des évaluations d'un même patient.

- **Bilan des capacités physiques**

Mesure de la force musculaire et de l'endurance musculaire

Le but est de mesurer la force maximale volontaire (FMV) et la fatigabilité des membres inférieurs sans déplacement des segments à l'aide de l'appareil Dynatrac®. Il s'agit d'un système de visualisation et de mesure de la force musculaire grâce à un capteur de force relié à un appareil de mesure.

Le sujet est installé sur le banc de musculation multifonction (Kettler Power center basic) en position *legs*, avec positionnement du capteur de force.

Le test de FMV est une poussée bilatérale maximale des deux jambes simultanément vers l'avant, sans déplacement (à un angle 90°), durant 2 à 3 secondes. Le sujet, avec les bras croisés, effectue trois essais espacés de 5 minutes de récupération passive. La plus haute valeur des trois essais est considérée comme la FMV.

Après une récupération passive de 5 minutes, le test de fatigue est effectué. L'objectif pour le patient est de maintenir le plus longtemps possible un niveau de force correspondant à 75 % de sa FMV).

La mesure de la force maximale des membres supérieurs sera effectuée avec le bras droit et le bras gauche afin de voir si le côté de la tumeur a une influence. Cette force musculaire est mesurée à l'aide du dynamomètre Hand grip Takei TK 200. Le meilleur des trois essais de chaque côté est retenu.

Mesure de la capacité aérobie cardiorespiratoire (VO_{2max})

L'épreuve d'effort cardio-respiratoire avec mesure des échanges gazeux répond à un double objectif :

- 1) s'assurer de l'absence de contre-indications cardiaques et respiratoires au réentraînement
- 2) déterminer les capacités fonctionnelles et les charges appliquées lors des séances de réentraînement

L'objectif de cette évaluation est d'atteindre les capacités maximales du sujet lors d'un effort progressif. Une épreuve en rampe, avec incrément de la charge toutes les minutes, est préconisée afin de visualiser le décrochement ventilatoire qui servira de base à la planification du réentraînement. Compte tenu des puissances maximales et des VO_2 pics rapportées dans la littérature (80-120 Watts, 17-22 ml·kg⁻¹·min⁻¹), après un échauffement de 3 minutes à 10-20 watts (puissance minimale la plus fréquente des ergocycles), un incrément de 5 ou 10 watts/min sera appliqué selon la sévérité du déconditionnement. Cette épreuve doit conduire à l'épuisement dans un délai de 12 à 15 minutes. En récupération, la surveillance électrocardiographique et la mesure des échanges gazeux seront assurés au minimum pendant 6 minutes en l'absence d'anomalies (3 minutes de récupération active à 20 watts puis 3 minutes passives).

Les critères de maximalité retenus lors de cette épreuve d'effort sont :

- 1) une fréquence cardiaque maximale atteinte supérieure ou égale à 90 % de la fréquence cardiaque maximale théorique (FMT),
- 2) un plateau de consommation d'oxygène,
- 3) un quotient respiratoire (QR) de fin d'effort ($QR=VCO_2/VO_2$) supérieur à 1,1.

Le seuil ventilatoire (SV1) est déterminé à partir des courbes de ventilation (VE), de l'équivalent respiratoire pour l'oxygène (VE/VO_2) et de la courbe de Beaver (VCO_2 exprimé en fonction de VO_2). Pour rappel, ce premier seuil est associé à 3 critères : 1) premier décrochement de VE, lorsque VE est exprimée en fonction de l'augmentation de puissance, 2) augmentation du rapport VE/VO_2 , et 3) augmentation plus rapide de VCO_2 par rapport à VO_2 sur la courbe de Beaver.

Les principaux paramètres rapportés sont :

- 1) L'absence d'anomalies cardiaques et/ou respiratoires,
- 2) L'obtention des critères de maximalités,
- 3) Les critères d'arrêts de l'effort,

- 4) Les paramètres mesurés au pic d'effort [puissance maximale (P_{max}), valeur du pic VO_2 ou VO_{2max} , ventilation maximale atteinte (VE_{max}), fréquence cardiaque maximale atteinte (FC_{max}), valeur du QR].
- 5) Les paramètres mesurés au seuil ventilatoire [puissance (P_{sv1}), valeur du VO_2 , ventilation (VE_{sv1}), fréquence cardiaque (FC_{sv1})].

Test de marche de 6 minutes

Le test de marche de 6 minutes (TDM6) est un test fiable et valide. Les consignes du test sont de demander au patient de marcher le plus rapidement possible d'un pas égal et régulier afin de réaliser la plus grande distance de marche en 6 minutes. Toutefois le patient peut s'arrêter si cela lui paraît nécessaire et repartir ensuite.

Le TDM6 permet d'évaluer la tolérance à l'effort par l'intermédiaire d'une distance parcourue en 6 minutes. Un sujet sain parcourt en 6 minutes entre 400 et 700 m et une distance parcourue inférieure à 82 % de la distance théorique est considérée comme anormale, de plus l'amélioration attendue suite à un programme de réhabilitation à l'effort doit être de plus de 40m.

Le test est réalisé dans le service spécialisé disposant d'un parcours plat de 30 m, sur une surface droite (permettant des allers et retours). Le parcours est marqué tous les mètres.

Le test sera effectué deux fois lors de la première mesure afin de réduire l'effet de « première fois ». Le TDM6 est réalisé par l'éducateur médico-sportif en présence d'un médecin du service.

I. 2. c. Intervention d'activité physique

Les séances à domicile seront composées de marche et d'exercice de type renforcement musculaire.

L'intensité de la marche sera fixée en fonction de la fréquence cardiaque à 50 % des capacités maximales du sujet (VO_{2max}). Avec un ressenti sur l'échelle de Borg compris entre 11 et 13. Les patientes devront effectuer 5 fois 30 minutes de marche par semaine de façon progressive toutes les semaines.

Trois fois par semaine, les patientes devront également réaliser des exercices de renforcement musculaire. Chaque séance sera composée de quatre exercices différents (par exemple pour les membres inférieurs : flexion genou, extension genou, latéralisation, pointe des pieds). Pour chacun

d'entre eux, le patient devra effectuer 3 séries de 8 à 12 répétitions avec 1 minute de repos entre chaque série.

L'intensité des exercices pourra être contrôlée par la perception de la contrainte grâce à l'échelle de perception de Borg. L'échelle de perception sera régulièrement utilisée au cours des 3 séances hebdomadaires de renforcement musculaire afin de permettre une évolution précise dans les différents exercices de renforcement musculaire.

Le contenu du programme et son évolution seront établis par l'éducateur avec les patients en fonction de leur passé en activité physique et des résultats de leurs tests de condition physique. Une liste d'exercices de base et d'exercices évolués sera présentée et donnée à chaque patient pour la durée de l'intervention, soit la durée de la chimiothérapie néoadjuvante. De plus, les séances pour la première semaine seront présentées à chaque patiente. Par la suite et en fonction du coaching téléphonique les patientes recevront toutes les semaines les séances à effectuer. Chaque séance sera composée à l'aide des exercices présentés au patient lors du bilan d'évaluation.

I. 2. d. Considérations statistiques

L'analyse consistera en la description des caractéristiques de la population (dénombrement et fréquence pour les critères qualitatifs et moyenne, écart-type, médiane, intervalles interquartiles et extrêmes pour les critères quantitatifs). Une description des données manquantes par critère sera aussi effectuée. Aucune méthode de remplacement de ces données manquantes ne sera utilisée.

Le critère principal de jugement sera le pourcentage, après chimiothérapie néoadjuvante, de personnes ayant une activité physique évaluée à l'aide du questionnaire RPAQ ayant un score supérieur ou égal à 150 minutes par semaine d'intensité modérée ou 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité vigoureuse ou une combinaison équivalente d'activité modérée à vigoureuse par semaine. L'hypothèse est que le programme d'activité physique permettra qu'au moins 65% des patientes atteignent les recommandations internationales à l'évaluation post-chimiothérapie néoadjuvante. L'intervalle de confiance à 95 % de ce pourcentage sera calculé grâce à l'approximation de Pearson. Si cet intervalle de confiance est supérieur à 65 %, la prise en charge sera considérée comme efficace. Sa faisabilité sera alors démontrée. S'il comprend 65 % mais est strictement supérieur à 50 %, l'intervention sera considérée comme « discutable » et en dessous, son efficacité sera jugée nulle.

Pour évaluer l'impact de l'APA, une analyse comparative de ces évolutions avant/après sera réalisée sur l'AP (MET-h/sem), la sédentarité (h), QdV (score global, sous scores), l'asthénie, le poids, la capacité physique, le bilan lipidique, et la fonction cardiaque. Les tests utilisés seront : test t de Student apparié, U de Mann-Whitney et les critères qualitatifs à l'aide de χ^2 des séries appariées. Nous évaluerons également l'impact du niveau d'activité physique et le respect des recommandations d'activité physique sur ces derniers paramètres à l'aide des tests suivant ANOVA, corrélation de Pearson ou des rangs de Spearman selon que les distributions sont gaussiennes et homoscédastiques.

L'effet du niveau d'activité physique sur le respect des recommandations sera testé par corrélation. Le score de Hryniuk sera employé pour évaluer les modifications réalisées des traitements. Concernant la reprise de l'activité professionnelle, une courbe de survie du temps jusqu'à la reprise sera effectuée. Concernant l'analyse de l'évolution longitudinale de l'activité physique et du temps passé à des comportements sédentaires, une ANOVA modèle mixte sera utilisée. L'évaluation des obstacles à l'adhésion de l'APA sera effectuée à l'aide des tests suivants : ANOVA, corrélation de Pearson ou des rangs de Spearman selon que les distributions sont gaussiennes et homoscédastiques. Une régression logistique testera l'influence respective des différents facteurs sur l'atteinte ou non des recommandations. Les critères d'évaluation secondaires pourront être comparés à des données contrôles issues du Centre Jean PERRIN ou bien à des données de la littérature dans la mesure du possible.

Le seuil standard de significativité ($p < 0.05$) sera utilisé pour ces analyses. Cet essai étant exploratoire, aucune correction pour comparaisons multiples ne sera apportée. Le logiciel SEM, servant à colliger les données, sera aussi employé pour les calculs statistiques.

II. Résultats attendus et discussion

Notre hypothèse est que l'intervention d'APA supervisée au cours de la chimiothérapie néoadjuvante pourrait permettre qu'au moins 65 % des patientes respectent les recommandations internationales d'activité physique à l'évaluation post chimiothérapie néoadjuvante.

Les bénéfices attendus pour les patientes sont, dans un premier temps, d'atteindre ou maintenir les recommandations internationales par un encadrement spécialisé de l'activité physique. Dans un second temps, de limiter éventuellement le retentissement des toxicités dues aux traitements (cardiotoxicité, asthénie) tout en favorisant l'adhérence à ces derniers. Enfin, une éventuelle amélioration de la qualité de vie et du pronostic.

Le recrutement dans cette étude est en cours et 3 patientes sont actuellement incluses. Deux d'entre elles ont effectué trois des quatre évaluations prévues dans le cadre du protocole et sont actuellement en cours de traitement par thérapie ciblée anti-HER2 adjuvante. La dernière patiente vient de débiter sa chimiothérapie néoadjuvante.

Bien que les cancers du sein HER2 positif ne représentent pas le sous-type le plus important des cancers du sein, le recrutement dans cet essai s'avère plus long que prévu. Les causes de ces difficultés de recrutement sont dues à la concurrence avec d'autres essais thérapeutiques et certaines patientes refusent également de participer pour diverses raisons (déjà actives et ne souhaitent pas être « dans un cadre », manque de motivation, etc.).

Dans notre étude, la fonction cardiaque est évaluée par mesure de la FEV par échographie cardiaque. Il s'agit de la méthode utilisée de façon standard afin de détecter les potentielles cardiotoxicités dues aux traitements (Chavez-MacGregor *et al.*, 2015 ; Senkus *et al.*, 2015). Cependant, cette méthode a des limites parmi lesquelles son manque de sensibilité, elle ne permet pas de détecter les cardiotoxicités de façon précoce (Bird et Swain, 2008). Dans ce contexte, le suivi de la cardiotoxicité via le dosage de la troponine dans le sang s'est développé (Simões *et al.*, 2018). Plusieurs études ainsi que la *Food and Drug Administration* ont d'ailleurs reconnu ce biomarqueur comme prédictif de la survenue des cardiotoxicités au cours des traitements du cancer (Kitayama *et al.*, 2017 ; Ky *et al.*, 2014 ; Mokuyasu *et al.*, 2015 ; Wallace *et al.*, 2004). Il serait intéressant de pouvoir suivre l'évolution de ce marqueur en parallèle de la mesure de la FEV dans notre étude.

Les résultats des essais cliniques interventionnels menés chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ont conduit à préconiser la pratique d'une activité physique au plus tôt dans la prise en charge c'est-à-dire dès le diagnostic (Foucaut *et al.*, 2015 ; Holick *et al.*, 2008 ; Irwin *et al.*, 2011). La majorité des essais interventionnels se focalisent sur la période de traitement par chimiothérapie adjuvante ou bien sur la période post-traitement. Il y a peu de données sur l'activité physique pendant la chimiothérapie néoadjuvante ce qui est un point fort de l'étude APACAN2. D'autre part, le fait que l'intervention se déroule à domicile permet de prendre en compte les contraintes temporelles et géographiques des patientes. Elles sont ainsi libres de réaliser les séances d'activité physique au moment le plus opportun pour elles sans avoir à se déplacer vers une salle de sport ni à des horaires imposés. Cela contribue à la réduction des freins à la pratique (**article 1** pour revue).

CHAPITRE 3

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Comme l'excès de poids au diagnostic, les variations de poids au cours des traitements du cancer du sein sont connues pour être de mauvais pronostic. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'évolution à long terme du poids et de la composition corporelle des patientes. De même que les causes et les mécanismes impliqués au cours de ces modifications ne sont pas, à ce jour, totalement connus. C'est dans ce contexte que mes travaux de thèse se sont inscrits afin d'apporter des éléments de réponse quant à la caractérisation des modifications métaboliques induites au cours de la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein.

→ **Effets de la prise en charge thérapeutique sur le poids**

Dans un premier temps, l'objectif de ce travail de thèse a été de décrire l'évolution du poids et de la composition corporelle au cours des traitements adjuvants chez des patientes ménopausées. Afin de comprendre l'impact des traitements adjuvants sur les variations de poids à long terme (depuis l'initiation de la chimiothérapie jusqu'à trois ans post-chimiothérapie), nous avons mis en place l'essai MétaCa 2 qui a inclus la même cohorte de patientes que l'essai MétaCa (depuis l'initiation de la chimiothérapie jusqu'à six mois post-chimiothérapie). Les résultats de l'étude MétaCa2 ont mis en évidence une variation de poids chez 39% des patientes (**article 2**). Sur l'ensemble de la période de traitement, 9 % des patientes ont perdu du poids tandis que 30 % ont pris du poids.

Au cours du traitement par hormonothérapie adjuvante, une prise de poids non cliniquement significative a été observée ($2 \text{ kg} \pm 5,5$; $p=0,04$). Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature qui rapportent un gain de poids proche de 2 kg (Baum *et al.*, 2002 ; Heideman *et al.*, 2009 ; van Londen *et al.*, 2011). Nous avons également montré que la prise de poids survenant au cours de l'hormonothérapie correspond à celle observée sur l'ensemble de la période de traitement adjuvant ($2 \text{ kg} \pm 5,4$). La période de traitement par hormonothérapie apparaît ainsi comme déterminante pour expliquer la prise pondérale au cours de l'ensemble des traitements adjuvants du cancer du sein malgré les changements pouvant survenir pendant la chimiothérapie.

Nos résultats ont montré que la perte de poids pendant la chimiothérapie est corrélée à la prise de poids dans la suite des traitements adjuvants (**article 2**). Une revue de la littérature publiée en 2017 avait d'ailleurs déjà identifié la perte de poids entre le diagnostic et le début du traitement antihormonal comme l'un des facteurs liés à la prise de poids pendant l'hormonothérapie (Nyrop *et al.*, 2017a).

Le pourcentage initial de masse grasse constitue également l'un des facteurs influençant la prise de poids au cours des traitements à la fois dans les variations précoces (au cours de la

chimiothérapie) (Gadéa *et al.*, 2018 ; **travail collaboratif n°2**) et à plus long terme du traitement adjuvant (**article 2**).

→ **Effets de la prise en charge thérapeutique sur la composition corporelle**

Concernant la composition corporelle, nos travaux ont montré que, sur la période de traitement qui englobe la chimiothérapie et l'hormonothérapie, la prise de poids est représentée par une prise de masse maigre localisée majoritairement au niveau abdominal (**article 2**). Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature (Francini *et al.*, 2006; van Londen *et al.*, 2011). Van Londen *et al.* ont mis en évidence un gain de masse maigre sans variation de masse grasse chez des patientes traitées par anti-aromatase. Cependant, les mesures, réalisées uniquement par DEXA, n'apportent aucune précision sur la nature de cette masse maigre. Dans notre étude MétaCa2, grâce aux deux méthodes utilisées pour déterminer la composition corporelle (DEXA et impédancemétrie bioélectrique), nous avons pu identifier la prise de masse maigre comme étant une prise hydrique.

L'étude MétaCa 2 a également permis de montrer que la variation de composition corporelle évolue différemment selon la période de traitement. Au cours de la chimiothérapie (étude MétaCa), la perte de poids est caractérisée par une diminution de la masse grasse et de la masse maigre tandis que la prise de poids correspond à une augmentation du compartiment hydrique (Gadéa *et al.*, 2018 ; **travail collaboratif n°2**). Quant à la prise de poids observée pendant l'hormonothérapie (étude MétaCa2), elle correspond à une augmentation conjointe de la masse grasse et du compartiment hydrique principalement au niveau abdominal. Il apparaît qu'un pourcentage initial de masse grasse élevé et la perte de poids pendant la chimiothérapie sont liés à cette prise de masse grasse pendant l'hormonothérapie (**article 2**).

De nouvelles études sur de plus grandes cohortes de patientes sont nécessaires afin de vérifier nos résultats. Ces études devraient également s'intéresser à l'impact des variations de composition corporelle, notamment de la masse grasse, sur la survie des patientes.

→ **Quelles sont les conséquences de ces variations de poids et de composition corporelle ?**

Des travaux antérieurs de l'équipe ont conduit à l'hypothèse que le mauvais pronostic lié au gain de poids pendant la chimiothérapie pouvait être attribué à une augmentation de la masse grasse par l'intermédiaire de la sécrétion de facteur de croissance tumorale (Gadéa *et al.*, 2012 ; Thivat *et al.*, 2010). L'augmentation du taux d'œstrogènes libres, la perturbation des adipocytokines

(augmentation des cytokines inflammatoires, de la leptine, diminution de l'adiponectine) et l'insulino-résistance (hyperinsulinémie et élévation des IGFs) font partie des mécanismes impliqués dans le mauvais pronostic associé à l'augmentation de la masse grasse (Gadéa *et al.*, 2012 ; Park *et al.*, 2014 ; Thivat *et al.*, 2010).

De récentes publications remettent en question l'effet péjoratif de la prise de poids pendant la chimiothérapie sur la survie. Il s'avère que les chimiothérapies plus récentes à base de taxane entraînent peu voire pas de prise de poids (Chaudhary *et al.*, 2014 ; Gadéa *et al.*, 2018 ; Jeon *et al.*, 2014). De plus, d'après l'étude de Jeon *et al.*, cette prise de poids n'a pas d'impact sur la survie sans progression à 5 ans (HR : 1.1; IC 95 % 0,4 - 3,0; p = 0,8955) (Jeon *et al.*, 2014). Les résultats de l'étude MétaCa nous montrent que le gain de poids à la fin de la chimiothérapie est caractérisé par une prise hydrique ce qui pourrait expliquer l'absence d'impact sur la survie de l'étude de Jeon *et al.* Cela souligne l'importance d'étudier la valeur pronostique des variations de composition corporelle plutôt que celle de la variation de poids.

Les résultats de l'étude MétaCa2 apportent de nouveaux éléments de réponses quant à la relation entre la perte de poids et le pronostic (**article 2**). La perte de poids pendant la chimiothérapie étant associée à un gain de masse grasse au cours de la suite des traitements adjuvants. Cette prise de masse grasse à long terme est majoritairement localisée au niveau abdominal dans notre étude comme dans la littérature (Battisti *et al.*, 2014). L'obésité abdominale représente l'une des cinq dysfonctions métaboliques conduisant au développement du syndrome métabolique (Alberti *et al.*, 2009 ; Berrino *et al.*, 2014 ; Eckel, Grundy, et Zimmet, 2005). Ce dernier est à la fois un facteur de risque de cancer du sein et un facteur de mauvais pronostic (Berrino *et al.*, 2014 ; Dibaba *et al.*, 2018 ; Grybach, Polishchuk, et Chekhun, 2018 ; Vona-Davis, Howard-McNatt, et Rose, 2007).

Il paraît important d'approfondir les connaissances quant aux voies métaboliques impliquées dans le mauvais pronostic associé à la masse grasse. Pour cela, l'évolution longitudinale des marqueurs métaboliques (adipokines, marqueurs de l'inflammation, insuliniémie, etc.) au cours des traitements pourrait être explorée.

L'étude du microenvironnement tumoral, et plus particulièrement de l'interaction entre les cellules adipeuses et les cellules tumorales, est aussi un axe particulièrement intéressant. Dans ce cadre, nous avons un projet de collaboration avec l'équipe ECREIN (Micro-environnement cellulaire, immunomodulation et nutrition) de l'Unité de nutrition humaine de Clermont-Ferrand. L'objectif est d'apporter de nouvelles connaissances quant à la relation entre le surpoids/obésité et l'échappement thérapeutique. Pour cela, l'impact du micro-environnement

adipocytaire inflammatoire sur les cellules myoépithéliales mammaires sera étudié sur des modèles expérimentaux organoïdes et murins.

→ **Quelles sont les causes à l'origine de ces variations de poids et de composition corporelle ?**

Les variations de poids résultent d'un déséquilibre de la balance énergétique, c'est-à-dire des apports et des dépenses énergétiques. Les travaux menés dans le cadre de cette thèse se sont intéressés en particulier à l'exploration d'une éventuelle diminution des dépenses énergétiques au cours des traitements via deux composantes de celle-ci : la thermogenèse adaptative (tissu adipeux brun) et l'activité physique.

Les résultats de la deuxième partie de ces travaux de thèse ont mis en évidence que la chimiothérapie + thérapie ciblée anti-HER2 diminue l'activité métabolique du TAB après seulement une cure de chimiothérapie (**article 3**). Une diminution significative de l'intensité de fixation du ¹⁸F-FDG (marqueur de l'activité énergétique du TAB) dans les régions anatomiques spécifiques du TAB a été observée. Ces résultats confirment les premiers résultats de notre équipe qui portaient sur un plus faible effectif (n=26) (Gadea *et al.*, 2014). A notre connaissance, il s'agit de la première étude à mettre en évidence ce lien sur une cohorte de cette taille.

Nous avons ensuite cherché à étudier l'hypothèse d'un lien entre la diminution de l'activité métabolique du TAB et la variation de poids au cours de la chimiothérapie (**article 3**). Il s'avère que les patientes ayant pris du poids (> 5 % du poids initial) ont subi une diminution significative de l'intensité de fixation du ¹⁸F-FDG dans les régions anatomiques spécifiques du TAB à hauteur de 13.4 %. Les patientes ayant perdu ou maintenu leur poids ne présentent pas de variation significative de ce taux. Ces résultats suggèrent donc un lien entre la diminution du métabolisme énergétique du TAB et la prise de poids au cours de la chimiothérapie (**article 3**).

Le caractère ancillaire de notre étude nous confronte à certaines limites. Nous n'avons aucune donnée quant à la composition corporelle des patientes. D'après la littérature, il semble qu'une diminution de l'activité métabolique du TAB engendre une prise de masse grasse. Une étude a, par ailleurs, mis en évidence que la présence de TAB activé est associée à une masse grasse abdominale significativement moins importante (critère définissant le TAB activé dans l'étude : $SUV_{max} > 2$ dans les régions anatomiques spécifiques). De façon plus précise, les sujets ayant du TAB activé ont moins de masse grasse abdominale viscérale que les sujets sans TAB activé (Green *et al.*, 2017). La présence de TAB activé semble être protectrice de la prise de masse grasse abdominale. De même, l'étude d'un cas clinique par notre équipe a montré que la résection d'un hibernome a conduit à une prise de poids représentée majoritairement par de la masse grasse au niveau abdominal sans modification de

la dépense énergétique de repos. Une augmentation des apports énergétiques a été constatée suite à la résection de l'hibernome (Gadea *et al.*, 2014).

Nous pourrions envisager d'évaluer la composition corporelle abdominale des patientes de notre étude ancillaire à partir des images scannographiques effectuées avant la chimiothérapie. Cela nous permettrait de comparer la composition corporelle des patientes ayant du tissu adipeux brun activé à celles qui n'en ont pas.

Il serait particulièrement intéressant d'étudier, dans une étude prospective, l'évolution de la composition corporelle des patientes en fonction de la variation de l'activité métabolique du TAB au cours des traitements. L'analyse de l'impact de ces modifications métaboliques sur la survie sans rechute serait aussi un objectif pertinent.

Enfin, l'exploration des variations de la balance énergétique (apports et dépenses) au cours des traitements permettrait d'améliorer les connaissances quant aux mécanismes physiologiques impliqués dans les variations de poids.

La dernière partie de ces travaux de thèse s'est focalisée sur une autre des composantes de la dépense énergétique : l'activité physique. Dans l'essai MétaCa2, nous avons montré que la prise de masse grasse à long terme était liée en partie à la diminution de l'activité physique (**article 2**). En plus du fait que la majorité des patientes ne suivent pas les recommandations d'activité physique au moment du diagnostic (Gjerset *et al.*, 2011; Harrison *et al.*, 2009), le déconditionnement physique dû aux traitements accroît la diminution du niveau d'activité physique des patientes et leur temps de sédentarité (Foucaut *et al.*, 2015 ; Gjerset *et al.*, 2011 ; Goodwin *et al.*, 1999 ; Rock *et al.*, 1999). La diminution du niveau d'activité physique est plus importante chez les patientes traitées par chimiothérapie par rapport aux autres traitements (radiothérapie, chirurgie) (Irwin *et al.*, 2003 ; Kwan *et al.*, 2012). Il paraît donc important de favoriser la pratique de l'activité physique dès le diagnostic et pendant les traitements afin de limiter la diminution du niveau d'activité physique des patientes et de lutter contre l'augmentation des activités sédentaires (INCa, 2015b).

Dans notre article de revue (**article 1**), nous avons souligné la difficulté d'établir des modalités de pratique homogènes pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. Nous avons cependant identifié les patientes atteintes d'une tumeur mammaire HER2 positive comme celles qui pourraient bénéficier plus particulièrement des bienfaits de l'activité physique notamment sur leur fonction cardiorespiratoire.

→ **Quelles stratégies adopter pour lutter contre la variation de poids et de composition corporelle ?**

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la diminution de l'activité physique est l'un des facteurs impliqués dans la prise pondérale et plus particulièrement dans la prise de masse grasse (**article 2**). La pratique régulière d'une activité physique pourrait ainsi s'imposer comme l'une des stratégies pour limiter ces modifications métaboliques. Dans ce contexte, le dernier objectif de ces travaux a consisté en l'élaboration de l'essai clinique APACAN2 (étude 3) dans le but d'étudier la faisabilité d'une activité physique adaptée à domicile pour des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif. Actuellement, il s'agit de la seule étude française proposant une intervention d'activité physique au cours de la période de traitement par chimiothérapie néoadjuvante (données Clinical Trials, janvier 2019). Cette étude pourrait avoir un retentissement médicoéconomique en favorisant la reprise de l'activité professionnelle et en réduisant les coûts à long terme. La mise en place d'une étude randomisée ultérieure permettrait de valider ces hypothèses en intégrant une approche « coût-efficacité ».

En France, la problématique de la promotion de l'activité physique s'inscrit dans les objectifs du Plan cancer 2014-2019. Elle vise à la fois à réduire le risque de cancer et également le risque de séquelles et de second cancer (objectifs 8 et 11) (INCa, 2015b). Au mois de mars 2017, l'INCa a publié une synthèse sur les bénéfices de l'AP pendant et après le cancer qui confirme que l'activité physique régulière pendant ou après les traitements apportent de réels bénéfices pour les patients (capacités cardiorespiratoires, composition corporelle, qualité de vie, perception de la fatigue, etc.) (INCa, 2017b). Dans ce contexte, nous avons fait une revue de littérature portant sur l'intérêt de l'activité physique au cours des traitements du cancer du sein avec un focus sur les patientes HER2+ (**article 1**). Cet article de revue aborde également les freins et les facilitateurs à la pratique. En effet, afin d'amener les patientes à être actives ou à maintenir leur niveau d'activité physique, il faut prendre en compte certaines contraintes comme par exemple celles liées à la vie personnelle ou professionnelle. Il est donc important d'adapter l'intervention d'activité physique à chacune des patientes afin d'entretenir leur motivation vis-à-vis de la pratique tout au long du traitement.

L'activité physique pourrait avoir une influence favorable sur le métabolisme du TAB. D'après les hypothèses d'une équipe espagnole, l'activation du métabolisme énergétique du TAB par l'activité physique repose sur trois mécanismes : la stimulation du système nerveux sympathique qui augmente la libération de catécholamines, la sécrétion de peptides natriurétiques par le cœur et la sécrétion de myokines par le muscle squelettique (Ruiz *et al.*, 2015 ; Sanchez-Delgado *et al.*, 2015). Ces trois mécanismes conduisent à une l'activation de la thermogénèse via l'augmentation de

l'activité ou de l'expression de la protéine UCP-1. Cette même équipe a publié le design d'une étude dont l'objectif principal est de voir l'impact de l'activité physique sur l'activité métabolique et la masse du TAB après 6 mois d'intervention (aérobie et renforcement musculaire) (Sanchez-Delgado *et al.*, 2015).

L'activité physique serait également impliquée dans la conversion des adipocytes blancs en adipocytes beiges (Boström *et al.*, 2012 ; Harms et Seale, 2013). Les adipocytes beiges, retrouvés dans le tissu adipeux blanc, partagent des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles avec les adipocytes blancs et bruns. Ils sont composés de plusieurs vacuoles lipidiques mais ont une faible expression basale de la protéine UCP1 dans leurs mitochondries. Ils sont cependant capables d'augmenter la synthèse de cette protéine en réponse à une stimulation adrénérgique afin de participer à la thermogénèse (Pisani *et al.*, 2017 ; Shabalina *et al.*, 2013 ; Wu *et al.*, 2012). Lors d'une activité physique, les muscles squelettiques sécrètent une hormone particulière, l'irisine. L'irisine entraîne l'augmentation de la synthèse du gène de la protéine UCP1 dans les mitochondries des adipocytes beiges leur conférant une fonction thermogénique (Boström *et al.*, 2012). Il a été montré sur modèle murin, qu'une élévation du taux sanguin d'irisine est corrélée à une augmentation de la dépense énergétique sans modification des apports énergétiques (Boström *et al.*, 2012).

Ces données apportent de nouveaux éléments en faveur de l'activité physique comme une stratégie pour lutter contre les variations de poids au cours des traitements. Elles ouvrent des perspectives quant à l'exploration des voies métaboliques impliquées dans la relation entre l'activité physique et la thermogénèse.

Pour conclure, ces travaux soulignent l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la balance énergétique et plus particulièrement sur la réduction des dépenses énergétiques. Le pourcentage initial de masse grasse semble déterminant pour l'évolution du poids et de la composition corporelle des patientes au cours des traitements adjuvants. Une association entre la diminution de l'activité métabolique du tissu adipeux brun et la prise de poids au cours de la chimiothérapie néoadjuvante a été mise en évidence. Ces travaux ouvrent de nombreuses perspectives de recherche quant à l'interrelation de ces différents facteurs mais aussi quant à l'implication du micro-environnement tumoral en situation de surpoids ou d'obésité.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ainsworth B. E., Haskell W. L., Whitt M. C., Irwin M. L., Swartz A. M., Strath S. J., O'Brien W. L., Bassett D. R., Schmitz K. H., Emplaincourt P. O., Jacobs D. R., Leon A. S. « Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities ». *Med. Sci. Sports Exerc.* septembre 2000. Vol. 32, n°9 Suppl, p. S498-504.
- Alberti K. G. M. M., Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z., Cleeman J. I., Donato K. A., Fruchart J.-C., James W. P. T., Loria C. M., Smith S. C., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity. « Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity ». *Circulation* [En ligne]. 20 octobre 2009. Vol. 120, n°16, p. 1640-1645.
- Alligier M., Seyssel K., Disse E., Laville M. « Le tissu adipeux: couleur, localisation, fonctions et autres données nouvelles ». *Mises Au Point Clin. Endocrinol. Nutr. Métabolismes* 2013. 1 janvier 2013.
- Aslani A., Smith R. C., Allen B. J., Pavlakis N., Levi J. A. « Changes in body composition during breast cancer chemotherapy with the CMF-regimen ». *Breast Cancer Res. Treat.* octobre 1999. Vol. 57, n°3, p. 285-290.
- Atalay C., Küçük A. İ. « The impact of weight gain during adjuvant chemotherapy on survival in breast cancer ». *Ulus. Cerrahi Derg.* [En ligne]. 2015. Vol. 31, n°3, p. 124-127.
- Barrière D. A., Rieusset J., Chanteranne D., Busserolles J., Chauvin M.-A., Chapuis L., Salles J., Dubray C., Morio B. « Paclitaxel therapy potentiates cold hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetic rats through enhanced mitochondrial reactive oxygen species production and TRPA1 sensitization ». *Pain* [En ligne]. mars 2012. Vol. 153, n°3, p. 553-561.
- Barrington S. F., Maisey M. N. « Skeletal muscle uptake of fluorine-18-FDG: effect of oral diazepam ». *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* juillet 1996. Vol. 37, n°7, p. 1127-1129.
- Basaran G., Turhal N. S., Cabuk D., Yurt N., Yurtseven G., Gumus M., Teomete M., Dane F., Yumuk P. F. « Weight gain after adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer in Istanbul Turkey ». *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* [En ligne]. juin 2011. Vol. 28, n°2, p. 409-415.
- Battisti S., Guida F. M., Coppa F., Vaccaro D. M., Santini D., Tonini G., Zobel B. B., Semelka R. C. « Modification of abdominal fat distribution after aromatase inhibitor therapy in breast cancer patients visualized using 3-D computed tomography volumetry ». *Clin. Breast Cancer* [En ligne]. octobre 2014. Vol. 14, n°5, p. 365-370.
- Baum M., Budzar A. U., Cuzick J., Forbes J., Houghton J. H., Klijn J. G. M., Sahmoud T., ATAC Trialists' Group. « Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial ». *Lancet Lond. Engl.* 22 juin 2002. Vol. 359, n°9324, p. 2131-2139.

- Beckwée D., Leysen L., Meuwis K., Adriaenssens N. « Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis ». *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* [En ligne]. 2017. Vol. 25, n°5, p. 1673-1686.
- Van den Berg M. M. G. A., Winkels R. M., De Kruijff J. T. C. M., Van Laarhoven H. W. ., Visser M., De Vries J. H. M., De Vries Y. C., Kampman E. « Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis ». *BMC Cancer* [En ligne]. 12 avril 2017. Vol. 17.
- Bernier M. O., Plu-Bureau G., Bossard N., Ayzac L., Thalabard J. C. « Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies ». *Hum. Reprod. Update*. août 2000. Vol. 6, n°4, p. 374-386.
- Berrino F., Villarini A., Traina A., Bonanni B., Panico S., Mano M. P., Mercandino A., Galasso R., Barbero M., Simeoni M., Bassi M. C., Consolaro E., Johansson H., Zarccone M., Bruno E., Gargano G., Venturelli E., Pasanisi P. « Metabolic syndrome and breast cancer prognosis ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. août 2014. Vol. 147, n°1, p. 159-165.
- Bianchini G., Gianni L. « The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer ». *Lancet Oncol.* [En ligne]. 1 février 2014. Vol. 15, n°2, p. e58-e68.
- Biglia N., Peano E., Sgandurra P., Moggio G., Pecchio S., Maggiorotto F., Sismondi P. « Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women ». *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* [En ligne]. mars 2013. Vol. 29, n°3, p. 263-267.
- Bird B. R. J. H., Swain S. M. « Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems ». *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* [En ligne]. 1 janvier 2008. Vol. 14, n°1, p. 14-24.
- Biswas A., Oh P. I., Faulkner G. E., Bajaj R. R., Silver M. A., Mitchell M. S., Alter D. A. « Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis ». *Ann. Intern. Med.* [En ligne]. 20 janvier 2015. Vol. 162, n°2, p. 123-132.
- Björntorp P., Sjöström L. « Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity ». *Metab. - Clin. Exp.* [En ligne]. 1 juillet 1971. Vol. 20, n°7, p. 703-713.
- Blanchard C. M., Courneya K. S., Stein K., American Cancer Society's SCS-II. « Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 mai 2008. Vol. 26, n°13, p. 2198-2204.
- Boltong A., Aranda S., Keast R., Wynne R., Francis P. A., Chirgwin J., Gough K. « A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes ». *PloS One* [En ligne]. 2014. Vol. 9, n°7, p. e103512.
- Boström P., Wu J., Jedrychowski M. P., Korde A., Ye L., Lo J. C., Rasbach K. A., Boström E. A., Choi J. H., Long J. Z., Kajimura S., Zingaretti M. C., Vind B. F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S. P., Spiegelman B. M. « A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis ». *Nature* [En ligne]. 11 janvier 2012. Vol. 481, n°7382, p. 463-468.

- Bowles E. J. A., Wellman R., Feigelson H. S., Onitilo A. A., Freedman A. N., Delate T., Allen L. A., Nekhlyudov L., Goddard K. A. B., Davis R. L., Habel L. A., Yood M. U., McCarty C., Magid D. J., Wagner E. H., Pharmacovigilance Study Team. « Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study ». *J. Natl. Cancer Inst.* [En ligne]. 5 septembre 2012. Vol. 104, n°17, p. 1293-1305.
- Brandt J., Garne J. P., Tengrup I., Manjer J. « Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study ». *World J. Surg. Oncol.* [En ligne]. 7 février 2015. Vol. 13, p. 33.
- Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B., Keshaviah A., Coates A. S., Mouridsen H., Mauriac L., Forbes J. F., Paridaens R., Castiglione-Gertsch M., Gelber R. D., Rabaglio M., Smith I., Wardley A., Wardly A., Price K. N., Goldhirsch A. « A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 29 décembre 2005. Vol. 353, n°26, p. 2747-2757.
- Brinton L. A., Schairer C., Hoover R. N., Fraumeni J. F. « Menstrual factors and risk of breast cancer ». *Cancer Invest.* 1988. Vol. 6, n°3, p. 245-254.
- Brønstad A., Berg A., Reed R. K. « Effects of the taxanes paclitaxel and docetaxel on edema formation and interstitial fluid pressure ». *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* [En ligne]. août 2004. Vol. 287, n°2, p. H963-968.
- Brown R. W., Allred C. D., Clark G. M., Osborne C. K., Hilsenbeck S. G. « Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer ». *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* mars 1996. Vol. 2, n°3, p. 585-592.
- Bulló M., García-Lorda P., Megias I., Salas-Salvadó J. « Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression ». *Obes. Res.* [En ligne]. avril 2003. Vol. 11, n°4, p. 525-531.
- Caan B. J., Emond J. A., Natarajan L., Castillo A., Gunderson E. P., Habel L., Jones L., Newman V. A., Rock C. L., Slattery M. L., Stefanick M. L., Sternfeld B., Thomson C. A., Pierce J. P. « Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. septembre 2006. Vol. 99, n°1, p. 47-57.
- Caan B. J., Kwan M. L., Hartzell G., Castillo A., Slattery M. L., Sternfeld B., Weltzien E. « Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer ». *Cancer Causes Control CCC* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 19, n°10, p. 1319-1328.
- Camoriano J. K., Loprinzi C. L., Ingle J. N., Therneau T. M., Krook J. E., Veeder M. H. « Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. août 1990. Vol. 8, n°8, p. 1327-1334.
- Campbell K. L., Lane K., Martin A. D., Gelmon K. A., McKenzie D. C. « Resting energy expenditure and body mass changes in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer ». *Cancer Nurs.* [En ligne]. avril 2007. Vol. 30, n°2, p. 95-100.
- Carayol M., Bernard P., Boiché J., Riou F., Mercier B., Cousson-Gélie F., Romain A. J., Delpierre C., Ninot G. « Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed? ». *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [En ligne]. février 2013. Vol. 24, n°2, p. 291-300.

- Carmichael A. R. « Obesity and prognosis of breast cancer ». *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* [En ligne]. novembre 2006. Vol. 7, n°4, p. 333-340.
- Caspersen C. J., Powell K. E., Christenson G. M. « Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research ». *Public Health Rep. Wash. DC 1974.* avril 1985. Vol. 100, n°2, p. 126-131.
- Catalano S., Marsico S., Giordano C., Mauro L., Rizza P., Panno M. L., Andò S. « Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line ». *J. Biol. Chem.* [En ligne]. 1 août 2003. Vol. 278, n°31, p. 28668-28676.
- Celi F. S. « Brown adipose tissue--when it pays to be inefficient ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 9 avril 2009. Vol. 360, n°15, p. 1553-1556.
- Chandalia M., Lin P., Seenivasan T., Livingston E. H., Snell P. G., Grundy S. M., Abate N. « Insulin resistance and body fat distribution in South Asian men compared to Caucasian men ». *PLoS One* [En ligne]. 29 août 2007. Vol. 2, n°8, p. e812.
- Chaudhary L. N., Wen S., Xiao J., Swisher A. K., Kurian S., Abraham J. « Weight change associated with third-generation adjuvant chemotherapy in breast cancer patients ». *J. Community Support. Oncol.* [En ligne]. octobre 2014. Vol. 12, n°10, p. 355-360.
- Chavez-MacGregor M., Niu J., Zhang N., Elting L. S., Smith B. D., Banchs J., Hortobagyi G. N., Giordano S. H. « Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab-Based Chemotherapy Among Older Patients With Breast Cancer ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 juillet 2015. Vol. 33, n°19, p. 2176-2183.
- Chen B., Peng X., Pentassuglia L., Lim C. C., Sawyer D. B. « Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity ». *Cardiovasc. Toxicol.* [En ligne]. 2007. Vol. 7, n°2, p. 114-121.
- Chen X., Lu W., Zheng W., Gu K., Chen Z., Zheng Y., Shu X. O. « Obesity and weight change in relation to breast cancer survival ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. août 2010. Vol. 122, n°3, p. 823-833.
- Chen Y., Semenciw R., Kliewer E., Shi Y., Mao Y. « Incidence of second primary breast cancer among women with a first primary in Manitoba, Canada ». *Breast Cancer Res. Treat.* mai 2001. Vol. 67, n°1, p. 35-40.
- Chlebowski R. T., Aiello E., McTiernan A. « Weight loss in breast cancer patient management ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 15 février 2002. Vol. 20, n°4, p. 1128-1143.
- Clavel-Chapelon F., Gerber M. « Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? ». *Breast Cancer Res. Treat.* mars 2002. Vol. 72, n°2, p. 107-115.
- Cleary M. P., Grossmann M. E. « Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection ». *Endocrinology* [En ligne]. juin 2009. Vol. 150, n°6, p. 2537-2542.
- Cobleigh M. A., Vogel C. L., Tripathy D., Robert N. J., Scholl S., Fehrenbacher L., Wolter J. M., Paton V., Shak S., Lieberman G., Slamon D. J. « Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. septembre 1999. Vol. 17, n°9, p. 2639-2648.

- Colditz G. A., Willett W. C., Hunter D. J., Stampfer M. J., Manson J. E., Hennekens C. H., Rosner B. A. « Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study ». *JAMA*. 21 juillet 1993. Vol. 270, n°3, p. 338-343.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. « Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 20 juillet 2002. Vol. 360, n°9328, p. 187-195.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. « Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies ». *Lancet Lond. Engl.* 22 juin 1996. Vol. 347, n°9017, p. 1713-1727.
- Cornette T., Vincent F., Mandigout S., Antonini M. T., Leobon S., Labrunie A., Venat L., Lavau-Denes S., Tubiana-Mathieu N. « Effects of home-based exercise training on VO₂ in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial ». *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* avril 2016. Vol. 52, n°2, p. 223-232.
- Coups E. J., Ostroff J. S. « A population-based estimate of the prevalence of behavioral risk factors among adult cancer survivors and noncancer controls ». *Prev. Med.* [En ligne]. juin 2005. Vol. 40, n°6, p. 702-711.
- Courneya K. S., Segal R. J., Mackey J. R., Gelmon K., Reid R. D., Friedenreich C. M., Ladha A. B., Proulx C., Vallance J. K. H., Lane K., Yasui Y., McKenzie D. C. « Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 octobre 2007. Vol. 25, n°28, p. 4396-4404.
- Courneya K. S., Segal R. J., Vallerand J. R., Forbes C. C., Crawford J. J., Dolan L. B., Friedenreich C. M., Reid R. D., Gelmon K., Mackey J. R., McKenzie D. C. « Motivation for Different Types and Doses of Exercise During Breast Cancer Chemotherapy: a Randomized Controlled Trial ». *Ann. Behav. Med. Publ. Soc. Behav. Med.* [En ligne]. août 2016. Vol. 50, n°4, p. 554-563.
- Cremoux P. De, Extra J.-M. « Les inhibiteurs de l'aromatase : pharmacologie et activité clinique ». *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* 23 janvier 2001. Vol. 2, n°6, p. 518-25.
- Cypess A. M., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine A. B., Kuo F. C., Palmer E. L., Tseng Y.-H., Doria A., Kolodny G. M., Kahn C. R. « Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 9 avril 2009. Vol. 360, n°15, p. 1509-1517.
- Dahabreh I. J., Linardou H., Siannis F., Fountzilias G., Murray S. « Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials ». *The Oncologist* [En ligne]. juin 2008. Vol. 13, n°6, p. 620-630.
- Dal Maso L., Zucchetto A., Talamini R., Serraino D., Stocco C. F., Vercelli M., Falcini F., Franceschi S., Prospective Analysis of Case-control studies on Environmental factors and health (PACE) study group. « Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer ». *Int. J. Cancer* [En ligne]. 1 novembre 2008. Vol. 123, n°9, p. 2188-2194.
- Dall G. V., Britt K. L. « Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk ». *Front. Oncol.* [En ligne]. 2017. Vol. 7,.

- Davies C., Pan H., Godwin J., Gray R., Arriagada R., Raina V., Abraham M., Medeiros Alencar V. H., Badran A., Bonfill X., Bradbury J., Clarke M., Collins R., Davis S. R., Delmestri A., Forbes J. F., Haddad P., Hou M.-F., Inbar M., Khaled H., Kielanowska J., Kwan W.-H., Mathew B. S., Mittra I., Müller B., Nicolucci A., Peralta O., Pernas F., Petruzelka L., Pienkowski T., Radhika R., Rajan B., Rubach M. T., Tort S., Urrútia G., Valentini M., Wang Y., Peto R., Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. « Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 9 mars 2013. Vol. 381, n°9869, p. 805-816.
- De Keulenaer G. W., Doggen K., Lemmens K. « The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy ». *Circ. Res.* [En ligne]. 8 janvier 2010. Vol. 106, n°1, p. 35-46.
- De Laurentiis M., Canello G., D'Agostino D., Giuliano M., Giordano A., Montagna E., Lauria R., Forestieri V., Esposito A., Silvestro L., Pennacchio R., Criscitiello C., Montanino A., Limite G., Bianco A. R., De Placido S. « Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 janvier 2008. Vol. 26, n°1, p. 44-53.
- De Luca V., Minganti C., Borrione P., Grazioli E., Cerulli C., Guerra E., Bonifacino A., Parisi A. « Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study ». *Public Health* [En ligne]. juillet 2016. Vol. 136, p. 126-132.
- Demark-Wahnefried W., Hars V., Conaway M. R., Havlin K., Rimer B. K., McElveen G., Winer E. P. « Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy ». *Am. J. Clin. Nutr.* mai 1997a. Vol. 65, n°5, p. 1495-1501.
- Demark-Wahnefried W., Hars V., Conaway M. R., Havlin K., Rimer B. K., McElveen G., Winer E. P. « Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy ». *Am. J. Clin. Nutr.* [En ligne]. mai 1997b. Vol. 65, n°5, p. 1495-1501.
- Demark-Wahnefried W., Kenyon A. J., Eberle P., Skye A., Kraus W. E. « Preventing sarcopenic obesity among breast cancer patients who receive adjuvant chemotherapy: results of a feasibility study ». *Clin. Exerc. Physiol.* février 2002. Vol. 4, n°1, p. 44-49.
- Demark-Wahnefried W., Peterson B. L., Winer E. P., Marks L., Aziz N., Marcom P. K., Blackwell K., Rimer B. K. « Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 mai 2001. Vol. 19, n°9, p. 2381-2389.
- Demark-Wahnefried W., Rimer B. K., Winer E. P. « Weight gain in women diagnosed with breast cancer ». *J. Am. Diet. Assoc.* mai 1997. Vol. 97, n°5, p. 519-526, 529; quiz 527-528.
- DeNysschen C. A., Brown J. K., Cho M. H., Dodd M. J. « Nutritional symptom and body composition outcomes of aerobic exercise in women with breast cancer ». *Clin. Nurs. Res.* [En ligne]. février 2011. Vol. 20, n°1, p. 29-46.
- Dibaba D. T., Ogunsina K., Braithwaite D., Akinyemiju T. « Metabolic syndrome and risk of breast cancer mortality by menopause, obesity, and subtype ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. 21 novembre 2018.

- Dieli-Conwright C. M., Wong L., Waliyany S., Bernstein L., Salehian B., Mortimer J. E. « An observational study to examine changes in metabolic syndrome components in patients with breast cancer receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy ». *Cancer* [En ligne]. 1 septembre 2016. Vol. 122, n°17, p. 2646-2653.
- Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Hacene K., Friedman S., Brunet M. « Nuclear characteristics as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients ». *Breast Cancer Res. Treat.* novembre 1989. Vol. 14, n°2, p. 207-216.
- Doyle C., Kushi L. H., Byers T., Courneya K. S., Demark-Wahnefried W., Grant B., McTiernan A., Rock C. L., Thompson C., Gansler T., Andrews K. S., 2006 Nutrition, Physical Activity and Cancer Survivorship Advisory Committee, American Cancer Society. « Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices ». *CA. Cancer J. Clin.* décembre 2006. Vol. 56, n°6, p. 323-353.
- Druesne-Pecollo N., Touvier M., Barrandon E., Chan D. S. M., Norat T., Zelek L., Hercberg S., Latino-Martel P. « Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. octobre 2012. Vol. 135, n°3, p. 647-654.
- Dubois V., Jardé T., Delort L., Billard H., Bernard-Gallon D., Berger E., Geloën A., Vasson M.-P., Caldefie-Chezet F. « Leptin induces a proliferative response in breast cancer cells but not in normal breast cells ». *Nutr. Cancer* [En ligne]. 2014. Vol. 66, n°4, p. 645-655.
- Duijts S. F. A., Faber M. M., Oldenburg H. S. A., Van Beurden M., Aaronson N. K. « 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*. [En ligne]. février 2011. Vol. 20, n°2, p. 115-126.
- Dunnwald L. K., Rossing M. A., Li C. I. « Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients ». *Breast Cancer Res. BCR* [En ligne]. 2007. Vol. 9, n°1, p. R6.
- Eakin E. G., Youlden D. R., Baade P. D., Lawler S. P., Reeves M. M., Heyworth J. S., Fritschi L. « Health behaviors of cancer survivors: data from an Australian population-based survey ». *Cancer Causes Control CCC* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 18, n°8, p. 881-894.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). « Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 14 mai 2005. Vol. 365, n°9472, p. 1687-1717.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). « Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 3 octobre 2015. Vol. 386, n°10001, p. 1341-1352.
- Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z. « The metabolic syndrome ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 16 avril 2005. Vol. 365, n°9468, p. 1415-1428.
- Elston C. W., Ellis I. O. « Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up ». *Histopathology*. novembre 1991. Vol. 19, n°5, p. 403-410.

- Engel H., Steinert H., Buck A., Berthold T., Huch Böni R. A., Von Schulthess G. K. « Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations ». *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* mars 1996. Vol. 37, n°3, p. 441-446.
- ESEN. « Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016 / 2017 / Environnement et santé / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil ». [s.l.] : [s.n.], 2017. Disponible sur : < <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2017/Etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-Esteban-2014-2016> > (consulté le 28 septembre 2018)
- Ewertz M., Jensen M.-B., Gunnarsdóttir K. Á., Højris I., Jakobsen E. H., Nielsen D., Stenbygaard L. E., Tange U. B., Cold S. « Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 janvier 2011. Vol. 29, n°1, p. 25-31.
- Fairey A. S., Courneya K. S., Field C. J., Bell G. J., Jones L. W., Mackey J. R. « Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial ». *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* août 2003. Vol. 12, n°8, p. 721-727.
- Fehrenbacher J. C. « Chemotherapy-induced peripheral neuropathy ». *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* [En ligne]. 2015. Vol. 131, p. 471-508.
- Feldmann H. M., Golozoubova V., Cannon B., Nedergaard J. « UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality ». *Cell Metab.* [En ligne]. février 2009. Vol. 9, n°2, p. 203-209.
- Ferguson T., Wilcken N., Vagg R., Ghersi D., Nowak A. K. « Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer ». *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. 17 octobre 2007. n°4, p. CD004421.
- Fisher B., Costantino J., Redmond C., Poisson R., Bowman D., Couture J., Dimitrov N. V., Wolmark N., Wickerham D. L., Fisher E. R. « A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 23 février 1989. Vol. 320, n°8, p. 479-484.
- Fisher B., Dignam J., Bryant J., DeCillis A., Wickerham D. L., Wolmark N., Costantino J., Redmond C., Fisher E. R., Bowman D. M., Deschênes L., Dimitrov N. V., Margolese R. G., Robidoux A., Shibata H., Terz J., Paterson A. H., Feldman M. I., Farrar W., Evans J., Lickley H. L. « Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors ». *J. Natl. Cancer Inst.* 6 novembre 1996. Vol. 88, n°21, p. 1529-1542.
- Fitzgibbons P. L., Page D. L., Weaver D., Thor A. D., Allred D. C., Clark G. M., Ruby S. G., O'Malley F., Simpson J. F., Connolly J. L., Hayes D. F., Edge S. B., Lichter A., Schnitt S. J. « Prognostic Factors in Breast Cancer ». *Arch. Pathol. Lab. Med.* [En ligne]. 1 juin 2000. Vol. 124, n°7, p. 966-978.
- Flatters S. J. L., Bennett G. J. « Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction ». *Pain* [En ligne]. juin 2006. Vol. 122, n°3, p. 245-257.

- 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. « Deterioration of Physical Activity Level and Metabolic Risk Factors After Early-Stage Breast Cancer Diagnosis ». *Cancer Nurs.* [En ligne]. août 2015. Vol. 38, n°4, p. E1-9.
- Foucaut A.-M., Berthouze-Aranda S. E., Touillaud M., Kempf-Lépine A.-S., Baudinet C., Meyrand R., Carretier J., Bachmann P., Fervers B. « Reduction of health risk factors through an adapted physical activity program in patients with breast cancer ». *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* [En ligne]. avril 2014. Vol. 22, n°4, p. 1097-1104.
- Francini G., Petrioli R., Montagnani A., Cadirni A., Campagna S., Francini E., Gonnelli S. « Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids ». *Br. J. Cancer* [En ligne]. 17 juillet 2006. Vol. 95, n°2, p. 153-158.
- Freedman R. J., Aziz N., Albanes D., Hartman T., Danforth D., Hill S., Sebring N., Reynolds J. C., Yanovski J. A. « Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* [En ligne]. mai 2004. Vol. 89, n°5, p. 2248-2253.
- Friedenreich C. M., Neilson H. K., Lynch B. M. « State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention ». *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 [En ligne]. septembre 2010. Vol. 46, n°14, p. 2593-2604.
- Friedenreich C. M., Neilson H. K., O'Reilly R., Duha A., Yasui Y., Morielli A. R., Adams S. C., Courneya K. S. « Effects of a High vs Moderate Volume of Aerobic Exercise on Adiposity Outcomes in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial ». *JAMA Oncol.* [En ligne]. septembre 2015. Vol. 1, n°6, p. 766-776.
- Fuller S. J., Sivarajah K., Sugden P. H. « ErbB receptors, their ligands, and the consequences of their activation and inhibition in the myocardium ». *J. Mol. Cell. Cardiol.* [En ligne]. mai 2008. Vol. 44, n°5, p. 831-854.
- Furmaniak A. C., Menig M., Markes M. H. « Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer ». *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. 21 septembre 2016. Vol. 9, p. CD005001.
- Gadéa E., Thivat E., Dubray-Longeras P., Arbore M., Van-Praagh I., Mouret-Reynier M.-A., Herviou P., Dohou J., Ginzac A., Duclos M., Morio B., Durando X. « Prospective Study on Body Composition, Energy Balance and Biological Factors Changes in Post-menopausal Women with Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy Including Taxanes ». *Nutr. Cancer* [En ligne]. 20 septembre 2018. p. 1-10.
- Gadea E., Thivat E., Merlin C., Paulon R., Kwiatkowski F., Chadeyras J.-B., Coudert B., Boirie Y., Morio B., Durando X. « Brown adipose tissue activity in relation to weight gain during chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study ». *Nutr. Cancer* [En ligne]. 2014. Vol. 66, n°7, p. 1092-1096.
- Gadea E., Thivat E., Paulon R., Mishellany F., Gimbergues P., Capel F., Mosoni L., Merlin C., Lombès M., Morio B., Durando X. « Hibernoma: a clinical model for exploring the role of brown adipose tissue in the regulation of body weight? ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* [En ligne]. janvier 2014. Vol. 99, n°1, p. 1-6.
- Gadéa E., Thivat E., Planchat E., Morio B., Durando X. « Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential

- mechanisms ». *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* [En ligne]. avril 2012. Vol. 13, n°4, p. 368-380.
- Gadéa É., Thivat É., Wang-Lopez Q., Viala M., Paulon R., Planchat É., Chadeyras J.-B., Merlin C., Coudert B., Bignon Y.-J., Morio B., Durando X. « [Poor prognostic value of weight change during chemotherapy in non-metastatic breast cancer patients: causes, mechanisms involved and preventive strategies] ». *Bull. Cancer (Paris)* [En ligne]. septembre 2013. Vol. 100, n°9, p. 865-870.
- Gajdos C., Tartter P. I., Bleiweiss I. J., Bodian C., Brower S. T. « Stage 0 to stage III breast cancer in young women ». *J. Am. Coll. Surg.* mai 2000. Vol. 190, n°5, p. 523-529.
- Gathirua-Mwangi W. G., Zollinger T. W., Murage M. J., Pradhan K. R., Champion V. L. « Adult BMI change and risk of Breast Cancer: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2010 ». *Breast Cancer Tokyo Jpn.* [En ligne]. novembre 2015. Vol. 22, n°6, p. 648-656.
- Gierisch J. M., Coeytaux R. R., Urrutia R. P., Havrilesky L. J., Moorman P. G., Lowery W. J., Dinan M., McBroom A. J., Hasselblad V., Sanders G. D., Myers E. R. « Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review ». *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* [En ligne]. 1 novembre 2013. Vol. 22, n°11, p. 1931-1943.
- Gilliam L. A. A., Fisher-Wellman K. H., Lin C.-T., Maples J. M., Cathey B. L., Neuffer P. D. « The anticancer agent doxorubicin disrupts mitochondrial energy metabolism and redox balance in skeletal muscle ». *Free Radic. Biol. Med.* [En ligne]. décembre 2013. Vol. 65, p. 988-996.
- Gjerset G. M., Fosså S. D., Courneya K. S., Skovlund E., Thorsen L. « Exercise behavior in cancer survivors and associated factors ». *J. Cancer Surviv. Res. Pract.* [En ligne]. mars 2011. Vol. 5, n°1, p. 35-43.
- Goodwin P. J., Ennis M., Pritchard K. I., McCready D., Koo J., Sidlofsky S., Trudeau M., Hood N., Redwood S. « Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. janvier 1999. Vol. 17, n°1, p. 120-129.
- Goodwin P. J., Ennis M., Pritchard K. I., Trudeau M. E., Koo J., Madarnas Y., Hartwick W., Hoffman B., Hood N. « Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 janvier 2002. Vol. 20, n°1, p. 42-51.
- Goodwin P. J., Panzarella T., Boyd N. F. « Weight gain in women with localized breast cancer--a descriptive study ». *Breast Cancer Res. Treat.* avril 1988. Vol. 11, n°1, p. 59-66.
- Green A. L., Bagci U., Hussein S., Kelly P. V., Muzaffar R., Neuschwander-Tetri B. A., Osman M. M. « Brown adipose tissue detected by PET/CT imaging is associated with less central obesity ». *Nucl. Med. Commun.* [En ligne]. juillet 2017. Vol. 38, n°7, p. 629-635.
- Grybach S. M., Polishchuk L. Z., Chekhun V. F. « Analysis of the survival of patients with breast cancer depending on age, molecular subtype of tumor and metabolic syndrome ». *Exp. Oncol.* octobre 2018. Vol. 40, n°3, p. 243-248.
- Guigni B. A., Callahan D. M., Tourville T. W., Miller M. S., Fiske B., Voigt T., Korwin-Mihavics B., Anathy V., Dittus K., Toth M. J. « SKELETAL MUSCLE ATROPHY AND DYSFUNCTION IN BREAST

- CANCER PATIENTS: ROLE FOR CHEMOTHERAPY-DERIVED OXIDANT STRESS ». *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* [En ligne]. 12 septembre 2018.
- Guo S., Gonzalez-Perez R. R. « Notch, IL-1 and leptin crosstalk outcome (NILCO) is critical for leptin-induced proliferation, migration and VEGF/VEGFR-2 expression in breast cancer ». *PLoS One* [En ligne]. 2011. Vol. 6, n°6, p. e21467.
- Hannaford P. C., Selvaraj S., Elliott A. M., Angus V., Iversen L., Lee A. J. « Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study ». *BMJ* [En ligne]. 29 septembre 2007. Vol. 335, n°7621, p. 651.
- Harari D., Yarden Y. « Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer ». *Oncogene* [En ligne]. 11 décembre 2000. Vol. 19, n°53, p. 6102-6114.
- Harms M., Seale P. « Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential ». *Nat. Med.* [En ligne]. octobre 2013. Vol. 19, n°10, p. 1252-1263.
- Harrison S., Hayes S. C., Newman B. « Level of physical activity and characteristics associated with change following breast cancer diagnosis and treatment ». *Psychooncology*. [En ligne]. avril 2009. Vol. 18, n°4, p. 387-394.
- Harvie M. N., Campbell I. T., Baildam A., Howell A. « Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. février 2004a. Vol. 83, n°3, p. 201-210.
- Harvie M. N., Campbell I. T., Baildam A., Howell A. « Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. février 2004b. Vol. 83, n°3, p. 201-210.
- Haykowsky M. J., Mackey J. R., Thompson R. B., Jones L. W., Paterson D. I. « Adjuvant Trastuzumab Induces Ventricular Remodeling Despite Aerobic Exercise Training ». *Clin. Cancer Res.* [En ligne]. 8 janvier 2009. Vol. 15, n°15, p. 4963-4967.
- Heideman W. H., Russell N. S., Gundy C., Rookus M. A., Voskuil D. W. « The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors ». *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* [En ligne]. janvier 2009. Vol. 45, n°1, p. 119-126.
- Henriksen P. A. « Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention ». *Heart* [En ligne]. 1 juin 2018. Vol. 104, n°12, p. 971-977.
- Henriksson A., Arving C., Johansson B., Igelström H., Nordin K. « Perceived barriers to and facilitators of being physically active during adjuvant cancer treatment ». *Patient Educ. Couns.* [En ligne]. 2016. Vol. 99, n°7, p. 1220-1226.
- Hojan K., Milecki P., Molińska-Glura M., Roszak A., Leszczyński P. « Effect of physical activity on bone strength and body composition in breast cancer premenopausal women during endocrine therapy ». *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* juin 2013. Vol. 49, n°3, p. 331-339.
- Holick C. N., Newcomb P. A., Trentham-Dietz A., Titus-Ernstoff L., Bersch A. J., Stampfer M. J., Baron J. A., Egan K. M., Willett W. C. « Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer ». *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* [En ligne]. février 2008. Vol. 17, n°2, p. 379-386.

- Holmes M. D., Chen W. Y., Feskanich D., Kroenke C. H., Colditz G. A. « Physical activity and survival after breast cancer diagnosis ». *JAMA* [En ligne]. 25 mai 2005. Vol. 293, n°20, p. 2479-2486.
- Honthâas C., Ritz P. « [Energy expenditure: method employed] ». *Ann. Endocrinol.* décembre 2002. Vol. 63, n°6 Pt 2, p. S30-37.
- Hornsby W. E., Douglas P. S., West M. J., Kenjale A. A., Lane A. R., Schwitzer E. R., Ray K. A., Herndon J. E., Coan A., Gutierrez A., Hornsby K. P., Hamilton E., Wilke L. G., Kimmick G. G., Peppercorn J. M., Jones L. W. « Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial ». *Acta Oncol. Stockh. Swed.* [En ligne]. janvier 2014. Vol. 53, n°1, p. 65-74.
- Howell A., Cuzick J., Baum M., Buzdar A., Dowsett M., Forbes J. F., Hocht-Boes G., Houghton J., Locker G. Y., Tobias J. S., ATAC Trialists' Group. « Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 1 janvier 2005. Vol. 365, n°9453, p. 60-62.
- Hsieh C., Pavia M., Lambe M., Lan S. J., Colditz G. A., Ekblom A., Adami H. O., Trichopoulos D., Willett W. C. « Dual effect of parity on breast cancer risk ». *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990. 1994. Vol. 30A, n°7, p. 969-973.
- Husebø A. M. L., Karlsen B., Allan H., Søreide J. A., Bru E. « Factors perceived to influence exercise adherence in women with breast cancer participating in an exercise programme during adjuvant chemotherapy: a focus group study ». *J. Clin. Nurs.* [En ligne]. février 2015. Vol. 24, n°3-4, p. 500-510.
- Hwang K.-T., Kim Y. A., Kim J., Chu A. J., Chang J. H., Oh S. W., Hwang K. R., Chai Y. J. « The influences of peritumoral lymphatic invasion and vascular invasion on the survival and recurrence according to the molecular subtypes of breast cancer ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. mai 2017. Vol. 163, n°1, p. 71-82.
- IARC. « Global Cancer Observatory », 2018. Disponible sur : < <http://gco.iarc.fr/> > (consulté le 19 juillet 2018)
- IARC. « Alcohol consumption and ethyl carbamate. » *Iarc Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 2010. Vol. 96, p. 3-1383.
- Ibrahim E. M., Al-Homaidh A. « Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies ». *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* [En ligne]. septembre 2011. Vol. 28, n°3, p. 753-765.
- Ibrahim E. M., Al-Homaidh A. « Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies ». *Med. Oncol.* [En ligne]. 22 avril 2010. Vol. 28, n°3, p. 753-765.
- INCa. « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil ». 2017a. Disponible sur : < <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017> > (consulté le 11 septembre 2018)
- INCa. « Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données ». [s.l.] : [s.n.], 2015a. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des->

- publications/Nutrition-et-prevention-primaire-des-cancers-actualisation-des-donnees >
(consulté le 9 juillet 2018)
- INCa. « Objectif 8 : Réduire les risques de séquelles et de second cancer - Les 17 objectifs du Plan | Institut National Du Cancer ». [s.l.] : [s.n.], 2014. Disponible sur : < <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Les-17-objectifs-du-Plan2/Objectif-8-Reduire-les-risques-de-sequelles-et-de-second-cancer> > (consulté le 26 mai 2016)
- INCa. « Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer ». [s.l.] : [s.n.], 2015b. Disponible sur : < <https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs> > (consulté le 2 novembre 2018)
- INCa. « Bénéfices de l'activité physique pendant et après un cancer ». [s.l.] : [s.n.], 2017b. Disponible sur : < <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-un-rapport-sur-les-benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-un-cancer> > (consulté le 2 novembre 2018)
- Ingram C., Brown J. K. « Patterns of weight and body composition change in premenopausal women with early stage breast cancer: has weight gain been overestimated? ». *Cancer Nurs.* décembre 2004. Vol. 27, n°6, p. 483-490.
- Irwin M. L., Alvarez-Reeves M., Cadmus L., Mierzejewski E., Mayne S. T., Yu H., Chung G. G., Jones B., Knobf M. T., DiPietro L. « Exercise improves body fat, lean mass and bone mass in breast cancer survivors ». *Obes. Silver Spring Md* [En ligne]. août 2009. Vol. 17, n°8, p. 1534-1541.
- Irwin M. L., Cartmel B., Gross C. P., Ercolano E., Li F., Yao X., Fiellin M., Capozza S., Rothbard M., Zhou Y., Harrigan M., Sanft T., Schmitz K., Neogi T., Hershman D., Ligibel J. « Randomized Exercise Trial of Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia in Breast Cancer Survivors ». *J. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 avril 2015. Vol. 33, n°10, p. 1104-1111.
- Irwin M. L., Crumley D., McTiernan A., Bernstein L., Baumgartner R., Gilliland F. D., Kriska A., Ballard-Barbash R. « Physical activity levels before and after a diagnosis of breast cancer: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study ». *Cancer* [En ligne]. 1 avril 2003. Vol. 97, n°7, p. 1746-1757.
- Irwin M. L., McTiernan A., Baumgartner R. N., Baumgartner K. B., Bernstein L., Gilliland F. D., Ballard-Barbash R. « Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 février 2005. Vol. 23, n°4, p. 774-782.
- Irwin M. L., McTiernan A., Bernstein L., Gilliland F. D., Baumgartner R., Baumgartner K., Ballard-Barbash R. « Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors ». *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* [En ligne]. décembre 2005. Vol. 14, n°12, p. 2881-2888.
- Irwin M. L., McTiernan A., Manson J. E., Thomson C. A., Sternfeld B., Stefanick M. L., Wactawski-Wende J., Craft L., Lane D., Martin L. W., Chlebowski R. « Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative ». *Cancer Prev. Res. Phila. Pa* [En ligne]. avril 2011. Vol. 4, n°4, p. 522-529.
- Irwin M. L., Smith A. W., McTiernan A., Ballard-Barbash R., Cronin K., Gilliland F. D., Baumgartner R. N., Baumgartner K. B., Bernstein L. « Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on

- mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 20 août 2008. Vol. 26, n°24, p. 3958-3964.
- Iwamoto R., Yamazaki S., Asakura M., Takashima S., Hasuwa H., Miyado K., Adachi S., Kitakaze M., Hashimoto K., Raab G., Nanba D., Higashiyama S., Hori M., Klagsbrun M., Mekada E. « Heparin-binding EGF-like growth factor and ErbB signaling is essential for heart function ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [En ligne]. 18 mars 2003. Vol. 100, n°6, p. 3221-3226.
- Jardé T., Perrier S., Vasson M.-P., Caldefie-Chézet F. « Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer ». *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 [En ligne]. janvier 2011. Vol. 47, n°1, p. 33-43.
- Jeon Y. W., Lim S. T., Choi H. J., Suh Y. J. « Weight change and its impact on prognosis after adjuvant TAC (docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide) chemotherapy in Korean women with node-positive breast cancer ». *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* [En ligne]. mars 2014. Vol. 31, n°3, p. 849.
- Jiralerspong S., Goodwin P. J. « Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 10 décembre 2016. Vol. 34, n°35, p. 4203-4216.
- Johnsson Anna, Broberg P., Johnsson Anders, Tornberg Å. B., Olsson H. « Occupational sedentariness and breast cancer risk ». *Acta Oncol. Stockh. Swed.* [En ligne]. janvier 2017. Vol. 56, n°1, p. 75-80.
- Jones M. E., Schoemaker M. J., Wright L. B., Ashworth A., Swerdlow A. J. « Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort ». *Breast Cancer Res. BCR* [En ligne]. 22 novembre 2017. Vol. 19, n°1, p. 118.
- Kern P. A., Ranganathan S., Li C., Wood L., Ranganathan G. « Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance ». *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* [En ligne]. mai 2001. Vol. 280, n°5, p. E745-751.
- Kershaw E. E., Flier J. S. « Adipose tissue as an endocrine organ ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* [En ligne]. juin 2004. Vol. 89, n°6, p. 2548-2556.
- Khan K. M., Thompson A. M., Blair S. N., Sallis J. F., Powell K. E., Bull F. C., Bauman A. E. « Sport and exercise as contributors to the health of nations ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 7 juillet 2012. Vol. 380, n°9836, p. 59-64.
- Kim C.-J., Kang D.-H., Smith B. A., Landers K. A. « Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy ». *Cancer Nurs.* avril 2006a. Vol. 29, n°2, p. 156-165.
- Kim C.-J., Kang D.-H., Smith B. A., Landers K. A. « Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy ». *Cancer Nurs.* avril 2006b. Vol. 29, n°2, p. 156-165.
- Kitayama H., Kondo T., Sugiyama J., Kurimoto K., Nishino Y., Kawada M., Hirayama M., Tsuji Y. « High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients ». *Breast Cancer Tokyo Jpn.* [En ligne]. novembre 2017. Vol. 24, n°6, p. 774-782. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1007/s12282-017-0778-8> >

- Koda M., Sulkowska M., Kanczuga-Koda L., Jarzabek K., Sulkowski S. « Expression of leptin and its receptor in female breast cancer in relation with selected apoptotic markers ». *Folia Histochem. Cytobiol.* 2007. Vol. 45 Suppl 1, p. S187-191.
- Kolden G. G., Strauman T. J., Ward A., Kuta J., Woods T. E., Schneider K. L., Heerey E., Sanborn L., Burt C., Millbrandt L., Kalin N. H., Stewart J. A., Mullen B. « A pilot study of group exercise training (GET) for women with primary breast cancer: feasibility and health benefits ». *Psychooncology*. [En ligne]. octobre 2002. Vol. 11, n°5, p. 447-456.
- Kroenke C. H., Chen W. Y., Rosner B., Holmes M. D. « Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 mars 2005. Vol. 23, n°7, p. 1370-1378.
- Kroman N., Jensen M. B., Wohlfahrt J., Mouridsen H. T., Andersen P. K., Melbye M. « Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study ». *BMJ.* 19 février 2000. Vol. 320, n°7233, p. 474-478.
- Kuba S., Fujiyama R., Yamanouchi K., Morita M., Sakimura C., Hatachi T., Matsumoto M., Yano H., Takatsuki M., Hayashida N., Nagayasu T., Eguchi S. « Awareness of dysgeusia and gustatory tests in patients undergoing chemotherapy for breast cancer ». *Support. Care Cancer* [En ligne]. 12 mai 2018. p. 1-7.
- Kumar N., Allen K. A., Riccardi D., Bercu B. B., Cantor A., Minton S., Balducci L., Jacobsen P. B. « Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. janvier 2004. Vol. 83, n°2, p. 149-159.
- Kwan M. L., Sternfeld B., Ergas I. J., Timperi A. W., Roh J. M., Hong C.-C., Quesenberry C. P., Kushi L. H. « Change in Physical Activity During Active Treatment in a Prospective Study of Breast Cancer Survivors ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. janvier 2012. Vol. 131, n°2, p. 679-690.
- Ky B., Putt M., Sawaya H., French B., Januzzi J. L., Sebag I. A., Plana J. C., Cohen V., Banchs J., Carver J. R., Wieggers S. E., Martin R. P., Picard M. H., Gerszten R. E., Halpern E. F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. « Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab ». *J. Am. Coll. Cardiol.* [En ligne]. 4 mars 2014. Vol. 63, n°8, p. 809-816.
- Lahart I. M., Metsios G. S., Nevill A. M., Carmichael A. R. « Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies ». *Acta Oncol. Stockh. Swed.* [En ligne]. mai 2015. Vol. 54, n°5, p. 635-654.
- Lankester K. J., Phillips J. E., Lawton P. A. « Weight gain during adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of 100 women receiving FEC or CMF chemotherapy ». *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* février 2002. Vol. 14, n°1, p. 64-67.
- Leach H. J., Danyluk J. M., Nishimura K. C., Culos-Reed S. N. « Benefits of 24 versus 12 weeks of exercise and wellness programming for women undergoing treatment for breast cancer ». *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* [En ligne]. novembre 2016. Vol. 24, n°11, p. 4597-4606.
- Lean M. E., James W. P., Jennings G., Trayhurn P. « Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults ». *Clin. Sci. Lond. Engl.* 1979. septembre 1986. Vol. 71, n°3, p. 291-297.

- Lee J. « A Meta-analysis of the Association Between Physical Activity and Breast Cancer Mortality ». *Cancer Nurs.* [En ligne]. 30 mars 2018.
- Lee M.-J., Beith J., Ward L., Kilbreath S. « Lymphedema following taxane-based chemotherapy in women with early breast cancer ». *Lymphat. Res. Biol.* [En ligne]. décembre 2014. Vol. 12, n°4, p. 282-288.
- LeRoith D., Roberts C. T. « The insulin-like growth factor system and cancer ». *Cancer Lett.* 10 juin 2003. Vol. 195, n°2, p. 127-137.
- Levine E. G., Raczynski J. M., Carpenter J. T. « Weight gain with breast cancer adjuvant treatment ». *Cancer.* 1 avril 1991. Vol. 67, n°7, p. 1954-1959.
- Ligibel J. A., Meyerhardt J., Pierce J. P., Najita J., Shockro L., Campbell N., Newman V. A., Barbier L., Hacker E., Wood M., Marshall J., Paskett E., Shapiro C. « Impact of a telephone-based physical activity intervention upon exercise behaviors and fitness in cancer survivors enrolled in a cooperative group setting ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. février 2012. Vol. 132, n°1, p. 205-213.
- Ligibel J. A., Partridge A., Giobbie-Hurder A., Campbell N., Shockro L., Salinardi T., Salinardri T., Winer E. P. « Physical and psychological outcomes among women in a telephone-based exercise intervention during adjuvant therapy for early stage breast cancer ». *J. Womens Health 2002* [En ligne]. août 2010. Vol. 19, n°8, p. 1553-1559.
- Liu Y., Nguyen N., Colditz G. A. « Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence ». *Womens Health Lond. Engl.* [En ligne]. janvier 2015. Vol. 11, n°1, p. 65-77.
- Loi S., Milne R. L., Friedlander M. L., McCredie M. R. E., Giles G. G., Hopper J. L., Phillips K.-A. « Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer ». *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* [En ligne]. juillet 2005. Vol. 14, n°7, p. 1686-1691.
- Van Londen G. J., Perera S., Vujevich K., Rastogi P., Lembersky B., Brufsky A., Vogel V., Greenspan S. L. « The impact of an aromatase inhibitor on body composition and gonadal hormone levels in women with breast cancer ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 125, n°2, p. 441-446.
- Loprinzi C. L., Maddocks-Christianson K., Wolf S. L., Rao R. D., Dyck P. J. B., Mantyh P., Dyck P. J. « The Paclitaxel acute pain syndrome: sensitization of nociceptors as the putative mechanism ». *Cancer J. Sudbury Mass* [En ligne]. décembre 2007. Vol. 13, n°6, p. 399-403.
- Loprinzi C. L., Reeves B. N., Dakhil S. R., Sloan J. A., Wolf S. L., Burger K. N., Kamal A., Le-Lindqwister N. A., Soori G. S., Jaslowski A. J., Novotny P. J., Lachance D. H. « Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1 ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 10 avril 2011. Vol. 29, n°11, p. 1472-1478.
- Lowell B. B., S-Susulic V., Hamann A., Lawitts J. A., Himms-Hagen J., Boyer B. B., Kozak L. P., Flier J. S. « Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue ». *Nature* [En ligne]. 23 décembre 1993. Vol. 366, n°6457, p. 740-742.
- Luporsi E., André F., Spyrtatos F., Martin P.-M., Jacquemier J., Penault-Llorca F., Tubiana-Mathieu N., Sigal-Zafrani B., Arnould L., Gompel A., Egele C., Poulet B., Clough K. B., Crouet H., Fourquet A., Lefranc J.-P., Mathelin C., Rouyer N., Serin D., Spielmann M., Haugh M., Chenard M.-P., Brain E.,

- De Cremoux P., Bellocq J.-P. « Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. avril 2012. Vol. 132, n°3, p. 895-915.
- Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. « Hereditary Breast Cancer: Practical Pursuit for Clinical Translation ». *Ann. Surg. Oncol.* [En ligne]. 1 juin 2012. Vol. 19, n°6, p. 1723-1731.
- M Quintiliani L., Mann D. M., Puputti M., Quinn E., Bowen D. J. « Pilot and Feasibility Test of a Mobile Health-Supported Behavioral Counseling Intervention for Weight Management Among Breast Cancer Survivors ». *JMIR Cancer* [En ligne]. 9 mai 2016. Vol. 2, n°1, p. e4.
- Macdiarmid F., Wang D., Duncan L. J., Purohit A., Ghilchick M. W., Reed M. J. « Stimulation of aromatase activity in breast fibroblasts by tumor necrosis factor alpha ». *Mol. Cell. Endocrinol.* décembre 1994. Vol. 106, n°1-2, p. 17-21.
- Magni P., Liuzzi A., Ruscica M., Dozio E., Ferrario S., Bussi I., Minocci A., Castagna A., Motta M., Savia G. « Free and bound plasma leptin in normal weight and obese men and women: relationship with body composition, resting energy expenditure, insulin-sensitivity, lipid profile and macronutrient preference ». *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* [En ligne]. février 2005. Vol. 62, n°2, p. 189-196.
- Makari-Judson G., Judson C. H., Mertens W. C. « Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year ». *Breast J.* [En ligne]. juin 2007. Vol. 13, n°3, p. 258-265.
- Marant-Micallef C. « Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 : résultats principaux ». 2015. p. 7.
- Van Marken Lichtenbelt W. D., Vanhommerig J. W., Smulders N. M., Drossaerts J. M. A. F. L., Kemerink G. J., Bouvy N. D., Schrauwen P., Teule G. J. J. « Cold-activated brown adipose tissue in healthy men ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 9 avril 2009. Vol. 360, n°15, p. 1500-1508.
- McArthur H. L., Chia S. « Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 5 juillet 2007. Vol. 357, n°1, p. 94-95.
- McNeely M. L., Campbell K. L., Rowe B. H., Klassen T. P., Mackey J. R., Courneya K. S. « Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis ». *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Médicale Can.* [En ligne]. 4 juillet 2006. Vol. 175, n°1, p. 34-41.
- McNeil J., Farris M. S., Ruan Y., Merry H., Lynch B. M., Matthews C. E., Courneya K. S., Friedenreich C. M. « Effects of prescribed aerobic exercise volume on physical activity and sedentary time in postmenopausal women: a randomized controlled trial ». *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* [En ligne]. 21 mars 2018. Vol. 15, n°1, p. 27.
- McTiernan A., Ulrich C., Kumai C., Bean D., Schwartz R., Mahloch J., Hastings R., Galow J., Potter J. D. « Anthropometric and hormone effects of an eight-week exercise-diet intervention in breast cancer patients: results of a pilot study ». *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* juin 1998. Vol. 7, n°6, p. 477-481.
- Mokuyasu S., Suzuki Y., Kawahara E., Seto T., Tokuda Y. « High-sensitivity cardiac troponin I detection for 2 types of drug-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer ». *Breast Cancer Tokyo Jpn.* [En ligne]. novembre 2015. Vol. 22, n°6, p. 563-569.

- Montagnani A., Gonnelli S., Cadirni A., Caffarelli C., Del Santo K., Pieropan C., Campagna M. S., Montomoli M., Petrioli R., Nuti R. « The effects on lipid serum levels of a 2-year adjuvant treatment with exemestane after tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer ». *Eur. J. Intern. Med.* [En ligne]. décembre 2008. Vol. 19, n°8, p. 592-597.
- Murtezani A., Ibraimi Z., Bakalli A., Krasniqi S., Disha E. D., Kurtishi I. « The effect of aerobic exercise on quality of life among breast cancer survivors: a randomized controlled trial ». *J. Cancer Res. Ther.* [En ligne]. septembre 2014. Vol. 10, n°3, p. 658-664.
- Mutrie N., Campbell A. M., 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* [En ligne]. 10 mars 2007. Vol. 334, n°7592, p. 517.
- Mutschler N. S., Scholz C., Friedl T. W. P., Zwingers T., Fasching P. A., Beckmann M. W., Fehm T., Mohrmann S., Salmen J., Ziegler C., Jäger B., Widschwendter P., Gregorio N. De, Schochter F., Mahner S., Harbeck N., Weissenbacher T., Jückstock J., Janni W., Rack B. « Prognostic Impact of Weight Change During Adjuvant Chemotherapy in Patients With High-Risk Early Breast Cancer: Results From the ADEBAR Study ». *Clin. Breast Cancer* [En ligne]. 1 avril 2018. Vol. 18, n°2, p. 175-183.
- Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B. « Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans ». *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* [En ligne]. août 2007. Vol. 293, n°2, p. E444-452.
- Neuhouser M. L., Aragaki A. K., Prentice R. L., Manson J. E., Chlebowski R., Carty C. L., Ochs-Balcom H. M., Thomson C. A., Caan B. J., Tinker L. F., Urrutia R. P., Knudtson J., Anderson G. L. « Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials ». *JAMA Oncol.* [En ligne]. août 2015. Vol. 1, n°5, p. 611-621.
- Nichols H. B., Trentham-Dietz A., Egan K. M., Titus-Ernstoff L., Holmes M. D., Bersch A. J., Holick C. N., Hampton J. M., Stampfer M. J., Willett W. C., Newcomb P. A. « Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality ». *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* [En ligne]. mai 2009. Vol. 18, n°5, p. 1403-1409.
- Nilsson H., Angerås U., Bock D., Börjesson M., Onerup A., Fagevik Olsen M., Gellerstedt M., Haglund E., Angenete E. « Is preoperative physical activity related to post-surgery recovery? A cohort study of patients with breast cancer ». *BMJ Open* [En ligne]. 2016. Vol. 6, n°1, p. e007997. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007997> >
- Nissen M. J., Shapiro A., Swenson K. K. « Changes in weight and body composition in women receiving chemotherapy for breast cancer ». *Clin. Breast Cancer* [En ligne]. mars 2011. Vol. 11, n°1, p. 52-60. Disponible sur : < <https://doi.org/10.3816/CBC.2011.n.009> >
- Nkhata K. J., Ray A., Schuster T. F., Grossmann M. E., Cleary M. P. « Effects of adiponectin and leptin co-treatment on human breast cancer cell growth ». *Oncol. Rep.* juin 2009. Vol. 21, n°6, p. 1611-1619.
- Noble M., Russell C., Kraemer L., Sharratt M. « UW WELL-FIT: the impact of supervised exercise programs on physical capacity and quality of life in individuals receiving treatment for cancer ».

- Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer [En ligne]. avril 2012. Vol. 20, n°4, p. 865-873.
- Nomura S. J. O., Dash C., Rosenberg L., Palmer J., Adams-Campbell L. L. « Sedentary time and breast cancer incidence in African American women ». *Cancer Causes Control CCC* [En ligne]. 2016. Vol. 27, n°10, p. 1239-1252.
- Nyrop K. A., Callahan L. F., Cleveland R. J., Arbeeve L. L., Hackney B. S., Muss H. B. « Randomized Controlled Trial of a Home-Based Walking Program to Reduce Moderate to Severe Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors ». *The Oncologist* [En ligne]. octobre 2017. Vol. 22, n°10, p. 1238-1249.
- Nyrop K. A., Deal A. M., Lee J. T., Muss H. B., Choi S. K., Dixon S., Wheless A., Carey L. A., Shachar S. S. « Weight changes in postmenopausal breast cancer survivors over 2 years of endocrine therapy: a retrospective chart review ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. 2 février 2017.
- Nyrop K. A., Deal A. M., Lee J. T., Muss H. B., Choi S. K., Wheless A., Carey L. A., Shachar S. S. « Weight gain in hormone receptor-positive (HR+) early-stage breast cancer: is it menopausal status or something else? ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. 14 septembre 2017.
- Nyrop K. A., Muss H. B., Hackney B., Cleveland R., Altpeter M., Callahan L. F. « Feasibility and promise of a 6-week program to encourage physical activity and reduce joint symptoms among elderly breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy ». *J. Geriatr. Oncol.* [En ligne]. 1 avril 2014. Vol. 5, n°2, p. 148-155.
- Nyrop K. A., Williams G. R., Muss H. B., Shachar S. S. « Weight gain during adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer: What is the evidence? ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. juillet 2016. Vol. 158, n°2, p. 203-217.
- Ohsumi S., Shimozuma K., Ohashi Y., Takeuchi A., Suemasu K., Kuranami M., Ohno S., Watanabe T. « Subjective and objective assessment of edema during adjuvant chemotherapy for breast cancer using taxane-containing regimens in a randomized controlled trial: The National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 ». *Oncology* [En ligne]. 2012. Vol. 82, n°3, p. 131-138.
- OMS, 2000. « OMS | Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale ». In : OMS [En ligne]. Disponible sur : < http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/fr/ > (consulté le 10 avril 2018)
- Orava J., Nuutila P., Lidell M. E., Oikonen V., Nojonen T., Viljanen T., Scheinin M., Taittonen M., Niemi T., Enerbäck S., Virtanen K. A. « Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin ». *Cell Metab.* [En ligne]. 3 août 2011. Vol. 14, n°2, p. 272-279.
- Orgéas C. C., Hall P., Rosenberg L. U., Czene K. « The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer ». *Breast Cancer Res. BCR* [En ligne]. 2008. Vol. 10, n°6, p. R107.
- Park J., Morley T. S., Kim M., Clegg D. J., Scherer P. E. « Obesity and cancer—mechanisms underlying tumour progression and recurrence ». *Nat. Rev. Endocrinol.* [En ligne]. août 2014. Vol. 10, n°8, p. 455-465.
- Patterson R., McNamara E., Tainio M., De Sá T. H., Smith A. D., Sharp S. J., Edwards P., Woodcock J., Brage S., Wijndaele K. « Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer

- mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis ». *Eur. J. Epidemiol.* [En ligne]. septembre 2018. Vol. 33, n°9, p. 811-829.
- De Paulo T. R. S., Winters-Stone K. M., Viezel J., Rossi F. E., Simões R. R., Tosello G., Freitas I. F. « Effects of resistance plus aerobic training on body composition and metabolic markers in older breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy ». *Exp. Gerontol.* [En ligne]. 1 octobre 2018. Vol. 111, p. 210-217.
- Pedersen B., Delmar C., Lörinicz T., Falkmer U., Grønkjær M. « Investigating Changes in Weight and Body Composition Among Women in Adjuvant Treatment for Breast Cancer: A Scoping Review ». *Cancer Nurs.* [En ligne]. 12 avril 2018.
- Perera C. N., Chin H. G., Duru N., Camarillo I. G. « Leptin-regulated gene expression in MCF-7 breast cancer cells: mechanistic insights into leptin-regulated mammary tumor growth and progression ». *J. Endocrinol.* [En ligne]. novembre 2008. Vol. 199, n°2, p. 221-233.
- Pfeifer A., Hoffmann L. S. « Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications ». *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* [En ligne]. 2015. Vol. 55, p. 207-227.
- Pharoah P. D., Day N. E., Duffy S., Easton D. F., Ponder B. A. « Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis ». *Int. J. Cancer.* 29 mai 1997. Vol. 71, n°5, p. 800-809.
- Pinto B. M., Frierson G. M., Rabin C., Trunzo J. J., Marcus B. H. « Home-based physical activity intervention for breast cancer patients ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 20 mai 2005. Vol. 23, n°15, p. 3577-3587.
- Pisani D. F., Barquissau V., Chambard J.-C., Beuzelin D., Ghandour R. A., Giroud M., Mairal A., Pagnotta S., Cinti S., Langin D., Amri E.-Z. « Mitochondrial fission is associated with UCP1 activity in human white/beige adipocytes ». *Mol. Metab.* [En ligne]. 22 novembre 2017. Vol. 7, p. 35-44.
- Playdon M. C., Bracken M. B., Sanft T. B., Ligibel J. A., Harrigan M., Irwin M. L. « Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis ». *J. Natl. Cancer Inst.* [En ligne]. décembre 2015. Vol. 107, n°12, p. djv275.
- PNNS. « Programme national nutrition-santé 2011-2015 ». 2011. p. 66.
- Pollak M. N., Schernhammer E. S., Hankinson S. E. « Insulin-like growth factors and neoplasia ». *Nat. Rev. Cancer* [En ligne]. juillet 2004. Vol. 4, n°7, p. 505-518.
- Proença A. R. G., Sertié R. a. L., Oliveira A. C., Campaña A. B., Caminhotto R. O., Chimin P., Lima F. B. « New concepts in white adipose tissue physiology ». *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.* février 2014. Vol. 47, n°3, p. 192-205.
- Rabin C., Pinto B., Dunsiger S., Nash J., Trask P. « Exercise and relaxation intervention for breast cancer survivors: feasibility, acceptability and effects ». *Psychooncology.* [En ligne]. mars 2009. Vol. 18, n°3, p. 258-266.
- Reed M. J., Coldham N. G., Patel S. R., Ghilchik M. W., James V. H. « Interleukin-1 and interleukin-6 in breast cyst fluid: their role in regulating aromatase activity in breast cancer cells ». *J. Endocrinol.* mars 1992. Vol. 132, n°3, p. R5-8.

- Reeves B. N., Dakhil S. R., Sloan J. A., Wolf S. L., Burger K. N., Kamal A., Le-Lindqwister N. A., Soori G. S., Jaslowski A. J., Kelaghan J., Novotny P. J., Lachance D. H., Loprinzi C. L. « Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1 ». *Cancer* [En ligne]. 15 octobre 2012. Vol. 118, n°20, p. 5171-5178.
- Reeves G. K., Pirie K., Beral V., Green J., Spencer E., Bull D., Million Women Study Collaboration. « Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study ». *BMJ* [En ligne]. 1 décembre 2007. Vol. 335, n°7630, p. 1134.
- Reeves M., Winkler E., Mccarthy N., Lawler S., Terranova C., Hayes S., Janda M., Demark-Wahnefried W., Eakin E. « The Living Well after Breast Cancer™ Pilot Trial: a weight loss intervention for women following treatment for breast cancer ». *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* [En ligne]. juin 2017. Vol. 13, n°3, p. 125-136.
- Rene Gonzalez R., Watters A., Xu Y., Singh U. P., Mann D. R., Rueda B. R., Penichet M. L. « Leptin-signaling inhibition results in efficient anti-tumor activity in estrogen receptor positive or negative breast cancer ». *Breast Cancer Res. BCR* [En ligne]. 2009. Vol. 11, n°3, p. R36.
- Rehnan A. G., Tyson M., Egger M., Heller R. F., Zvahlen M. « Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies ». *Lancet Lond. Engl.* [En ligne]. 16 février 2008. Vol. 371, n°9612, p. 569-578.
- Rhiem K., Engel C., Graeser M., Zachariae S., Kast K., Kiechle M., Ditsch N., Janni W., Mundhenke C., Golatta M., Varga D., Preisler-Adams S., Heinrich T., Bick U., Gadzicki D., Briest S., Meindl A., Schmutzler R. K. « The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study ». *Breast Cancer Res. BCR* [En ligne]. 7 décembre 2012. Vol. 14, n°6, p. R156.
- Richard D., Picard F. « Brown fat biology and thermogenesis ». *Front. Biosci. Landmark Ed.* 1 janvier 2011. Vol. 16, p. 1233-1260.
- Robidoux J., Martin T. L., Collins S. « Beta-adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair ». *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* [En ligne]. 2004. Vol. 44, p. 297-323.
- Rock C. L., Doyle C., Demark-Wahnefried W., Meyerhardt J., Courneya K. S., Schwartz A. L., Bandera E. V., Hamilton K. K., Grant B., McCullough M., Byers T., Gansler T. « Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors ». *CA. Cancer J. Clin.* [En ligne]. août 2012. Vol. 62, n°4, p. 243-274.
- Rock C. L., Flatt S. W., Newman V., Caan B. J., Haan M. N., Stefanick M. L., Faerber S., Pierce J. P. « Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. Women's Healthy Eating and Living Study Group ». *J. Am. Diet. Assoc.* octobre 1999. Vol. 99, n°10, p. 1212-1221.
- Rose D. P., Komninou D., Stephenson G. D. « Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer ». *Obes. Rev.* [En ligne]. 1 août 2004. Vol. 5, n°3, p. 153-165.
- Ross Robert, Blair Steven N., Arena Ross, Church Timothy S., Després Jean-Pierre, Franklin Barry A., Haskell William L., Kaminsky Leonard A., Levine Benjamin D., Lavie Carl J., Myers Jonathan, Niebauer Josef, Sallis Robert, Sawada Susumu S., Sui Xuemei, Wisløff Ulrik. « Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign:

- A Scientific Statement From the American Heart Association ». *Circulation* [En ligne]. 13 décembre 2016. Vol. 134, n°24, p. e653-e699.
- Rouëssé J., Sancho-Garnier H., Members de la commission III (Cancérologie). « [Organized breast cancer screening] ». *Bull. Acad. Natl. Med.* février 2014. Vol. 198, n°2, p. 369-386.
- Ruiz J. R., Martinez-Tellez B., Sanchez-Delgado G., Aguilera C. M., Gil A. « Regulation of energy balance by brown adipose tissue: at least three potential roles for physical activity ». *Br. J. Sports Med.* [En ligne]. août 2015. Vol. 49, n°15, p. 972-973.
- Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kameya T., Nakada K., Kawai Y., Tsujisaki M. « High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity ». *Diabetes* [En ligne]. juillet 2009. Vol. 58, n°7, p. 1526-1531.
- Sanchez-Delgado G., Martinez-Tellez B., Olza J., Aguilera C. M., Gil Angel, Ruiz J. R. « Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue ». *Ann. Nutr. Metab.* [En ligne]. 25 juillet 2015. Vol. 67, n°1, p. 21-32.
- Sanchez-Delgado G., Martinez-Tellez B., Olza J., Aguilera C. M., Labayen I., Ortega F. B., Chillón P., Fernandez-Reguera C., Alcantara J. M. A., Martinez-Avila W. D., Muñoz-Hernandez V., Acosta F. M., Prados-Ruiz J., Amaro-Gahete F. J., Hidalgo-Garcia L., Rodriguez L., Ruiz Y. A.-K., Ramirez-Navarro A., Muros-de Fuentes M. A., García-Rivero Y., Sanchez-Sanchez R., De Dios Beas Jimenez J., De Teresa C., Navarrete S., Lozano R., Brea-Gomez E., Rubio-Lopez J., Ruiz M. R., Cano-Nieto A., Llamas-Elvira J. M., Jimenez Rios J. A., Gil A., Ruiz J. R. « Activating brown adipose tissue through exercise (ACTIBATE) in young adults: Rationale, design and methodology ». *Contemp. Clin. Trials* [En ligne]. novembre 2015. Vol. 45, n°Pt B, p. 416-425.
- Saquist N., Flatt S. W., Natarajan L., Thomson C. A., Bardwell W. A., Caan B., Rock C. L., Pierce J. P. « 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 Res. Treat.* [En ligne]. octobre 2007. Vol. 105, n°2, p. 177-186.
- Sawyer D. B. « Anthracyclines and heart failure ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 21 mars 2013. Vol. 368, n°12, p. 1154-1156.
- Saxena N. K., Taliaferro-Smith L., Knight B. B., Merlin D., Anania F. A., O'Regan R. M., Sharma D. « Bidirectional crosstalk between leptin and insulin-like growth factor-I signaling promotes invasion and migration of breast cancer cells via transactivation of epidermal growth factor receptor ». *Cancer Res.* [En ligne]. 1 décembre 2008. Vol. 68, n°23, p. 9712-9722.
- Schmid D., Leitzmann M. F. « Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis ». *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [En ligne]. juillet 2014. Vol. 25, n°7, p. 1293-1311.
- Schmid Daniela, Leitzmann M. F. « Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis ». *J. Natl. Cancer Inst.* [En ligne]. juillet 2014. Vol. 106, n°7,.
- Schmitz K. H., Neuhouser M. L., Agurs-Collins T., Zanetti K. A., Cadmus-Bertram L., Dean L. T., Drake B. F. « Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity ». *J. Natl. Cancer Inst.* [En ligne]. 18 septembre 2013. Vol. 105, n°18, p. 1344-1354.

- Schönherr A., Aivazova-Fuchs V., Annecke K., Jückstock J., Hepp P., Andergassen U., Augustin D., Simon W., Wischnik A., Mohrmann S., Salmen J., Zwingers T., Kiechle M., Harbeck N., Friese K., Janni W., Rack B. « Toxicity Analysis in the ADEBAR Trial: Sequential Anthracycline-Taxane Therapy Compared with FEC120 for the Adjuvant Treatment of High-Risk Breast Cancer ». *Breast Care Basel Switz.* [En ligne]. août 2012. Vol. 7, n°4, p. 289-295.
- Schvartsman G., Gutierrez-Barrera A. M., Song J., Ueno N. T., Peterson S. K., Arun B. « Association between weight gain during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer and survival outcomes ». *Cancer Med.* [En ligne]. 10 octobre 2017.
- Schwartz A. L. « Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy ». *Cancer Pract.* octobre 2000. Vol. 8, n°5, p. 231-237.
- Schwartz A. L., Winters-Stone K., Gallucci B. « Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy ». *Oncol. Nurs. Forum* [En ligne]. mai 2007. Vol. 34, n°3, p. 627-633. >
- 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 février 2001. Vol. 19, n°3, p. 657-665.
- Seidman A., Hudis C., Pierri M. K., Shak S., Paton V., Ashby M., Murphy M., Stewart S. J., Keefe D. « Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1 mars 2002. Vol. 20, n°5, p. 1215-1221.
- Senkus E., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rutgers E., Zackrisson S., Cardoso F., ESMO Guidelines Committee. « Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ». *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* [En ligne]. septembre 2015. Vol. 26 Suppl 5, p. v8-30.
- Sestak I., Distler W., Forbes J. F., Dowsett M., Howell A., Cuzick J. « Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 20 juillet 2010. Vol. 28, n°21, p. 3411-3415.
- Sestak I., Harvie M., Howell A., Forbes J. F., Dowsett M., Cuzick J. « Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer ». *Breast Cancer Res. Treat.* [En ligne]. 16 mai 2012. Vol. 134, n°2, p. 727-734.
- Shabalina I. G., Petrovic N., De Jong J. M. A., Kalinovich A. V., Cannon B., Nedergaard J. « UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic ». *Cell Rep.* [En ligne]. 12 décembre 2013. Vol. 5, n°5, p. 1196-1203.
- Simões R., Silva L. M., Cruz A. L. V. M., Fraga V. G., De Paula Sabino A., Gomes K. B. « Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: A narrative review ». *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* [En ligne]. novembre 2018. Vol. 107, p. 989-996.
- Simůnek T., Stérba M., Popelová O., Adamcová M., Hrdina R., Gersl V. « Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron ». *Pharmacol. Rep. PR.* février 2009. Vol. 61, n°1, p. 154-171.

- Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H. « Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion ». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* [En ligne]. mars 2007. Vol. 92, n°3, p. 1023-1033.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chan A., Pawlicki M., Pinter T., Valero V., Liu M.-C., Sauter G., Von Minckwitz G., Visco F., Bee V., Buyse M., Bendahmane B., Tabah-Fisch I., Lindsay M.-A., Riva A., Crown J., Breast Cancer International Research Group. « Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 6 octobre 2011. Vol. 365, n°14, p. 1273-1283.
- Slamon D. J., Clark G. M., Wong S. G., Levin W. J., Ullrich A., McGuire W. L. « Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene ». *Science*. 9 janvier 1987. Vol. 235, n°4785, p. 177-182.
- Smith I., Yardley D., Burris H., De Boer R., Amadori D., McIntyre K., Ejlertsen B., Gnant M., Jonat W., Pritchard K. I., Dowsett M., Hart L., Poggio S., Comarella L., Salomon H., Wamil B., O'Shaughnessy J. « Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 1 avril 2017. Vol. 35, n°10, p. 1041-1048.
- Sorensen J. C., Cheregi B. D., Timpani C. A., Nurgali K., Hayes A., Rybalka E. « Mitochondria: Inadvertent targets in chemotherapy-induced skeletal muscle toxicity and wasting? ». *Cancer Chemother. Pharmacol.* [En ligne]. 2016. Vol. 78, n°4, p. 673-683.
- Speck R. M., Courneya K. S., Mâsse L. C., Duval S., Schmitz K. H. « An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis ». *J. Cancer Surviv. Res. Pract.* [En ligne]. juin 2010. Vol. 4, n°2, p. 87-100.
- Speck R. M., DeMichele A., Farrar J. T., Hennessy S., Mao J. J., Stineman M. G., Barg F. K. « Taste alteration in breast cancer patients treated with taxane chemotherapy: experience, effect, and coping strategies ». *Support. Care Cancer* [En ligne]. 1 février 2013. Vol. 21, n°2, p. 549-555.
- Spector N. L., Yarden Y., Smith B., Lyass L., Trusk P., Pry K., Hill J. E., Xia W., Seger R., Bacus S. S. « Activation of AMP-activated protein kinase by human EGF receptor 2/EGF receptor tyrosine kinase inhibitor protects cardiac cells ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [En ligne]. 19 juin 2007. Vol. 104, n°25, p. 10607-10612.
- Starobova H., Vetter I. « Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy ». *Front. Mol. Neurosci.* [En ligne]. 2017. Vol. 10, p. 174.
- Steinbach S., Hummel T., Böhner C., Berkold S., Hundt W., Kriner M., Heinrich P., Sommer H., Hanusch C., Prechtel A., Schmidt B., Bauerfeind I., Seck K., Jacobs V. R., Schmalfeldt B., Harbeck N. « Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 10 avril 2009. Vol. 27, n°11, p. 1899-1905.
- Subbaramaiah K., Morris P. G., Zhou X. K., Morrow M., Du B., Giri D., Kopelovich L., Hudis C. A., Dannenberg A. J. « Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women ». *Cancer Discov.* [En ligne]. avril 2012. Vol. 2, n°4, p. 356-365.

- Sun L., Zhu Y., Qian Q., Tang L. « Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis ». *Medicine (Baltimore)* [En ligne]. juin 2018. Vol. 97, n°26, p. e11220.
- Swisher A. K., Abraham J., Bonner D., Gilleland D., Hobbs G., Kurian S., Yanosik M. A., Vona-Davis L. « Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile ». *Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer* [En ligne]. octobre 2015. Vol. 23, n°10, p. 2995-3003.
- Tay T. K. Y., Thike A. A., Pathmanathan N., Jara-Lazaro A. R., Iqbal J., Sng A. S. H., Ye H. S., Lim J. C. T., Koh V. C. Y., Tan J. S. Y., Yeong J. P. S., Chow Z. L., Li H. H., Cheng C. L., Tan P. H. « Using computer assisted image analysis to determine the optimal Ki67 threshold for predicting outcome of invasive breast cancer ». *Oncotarget* [En ligne]. 5 février 2018. Vol. 9, n°14, p. 11619-11630.
- Thivat E., Théronnel S., Lapirot O., Abrial C., Gimbergues P., Gadéa E., Planchat E., Kwiatkowski F., Mouret-Reynier M. A., Chollet P., Durando X. « Weight change during chemotherapy changes the prognosis in non metastatic breast cancer for the worse ». *BMC Cancer* [En ligne]. 25 novembre 2010. Vol. 10, p. 648.
- Tran C., Gariani K., Philippe J. « [Insulin and cancer: myth or reality?] ». *Rev. Med. Suisse*. 9 juin 2010. Vol. 6, n°252, p. 1188-1190, 1192.
- Travier N., Fonseca-Nunes A., Javierre C., Guillamo E., Arribas L., Peiró I., Buckland G., Moreno F., Urruticoechea A., Oviedo G. R., Roca A., Hurtós L., Ortega V., Muñoz M., Garrigós L., Cirauqui B., Del Barco S., Arcusa A., Seguí M. A., Borràs J. M., Gonzalez C. A., Agudo A. « Effect of a diet and physical activity intervention on body weight and nutritional patterns in overweight and obese breast cancer survivors ». *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* [En ligne]. janvier 2014. Vol. 31, n°1, p. 783.
- Trédan O., Bajard A., Meunier A., Roux P., Fiorletta I., Gargi T., Bachelot T., Guastalla J.-P., Lallemand Y., Faure C., Pérol D., Bachmann P. « Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study ». *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* [En ligne]. avril 2010. Vol. 29, n°2, p. 187-191.
- Tremblay M. S., Colley R. C., Saunders T. J., Healy G. N., Owen N. « Physiological and health implications of a sedentary lifestyle ». *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appliquée Nutr. Métabolisme* [En ligne]. décembre 2010. Vol. 35, n°6, p. 725-740.
- Turner R. R., Steed L., Quirk H., Greasley R. U., Saxton J. M., Taylor S. J., Rosario D. J., Thaha M. A., Bourke L. « Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer ». *Cochrane Database Syst. Rev.* [En ligne]. 18 septembre 2018. Vol. 9, p. CD010192.
- Vallance J. K. H., Courneya K. S., Plotnikoff R. C., Yasui Y., Mackey J. R. « Randomized controlled trial of the effects of print materials and step pedometers on physical activity and quality of life in breast cancer survivors ». *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* [En ligne]. 10 juin 2007. Vol. 25, n°17, p. 2352-2359.
- Vázquez-Vela M. E. F., Torres N., Tovar A. R. « White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity ». *Arch. Med. Res.* [En ligne]. novembre 2008. Vol. 39, n°8, p. 715-728.

- Virtanen K. A., Lidell M. E., Orava J., Heglind M., Westergren R., Niemi T., Taittonen M., Laine J., Savisto N.-J., Enerbäck S., Nuutila P. « Functional brown adipose tissue in healthy adults ». *N. Engl. J. Med.* [En ligne]. 9 avril 2009. Vol. 360, n°15, p. 1518-1525.
- Vona-Davis L., Howard-McNatt M., Rose D. P. « Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer ». *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* [En ligne]. septembre 2007. Vol. 8, n°5, p. 395-408.
- De Vries Y. C., Van den Berg M. M. G. A., De Vries J. H. M., Boesveldt S., De Kruif J. T. C. M., Buist N., Haringhuizen A., Los M., Sommeijer D. W., Timmer-Bonte J. H. N., Van Laarhoven H. W. M., Visser M., Kampman E., Winkels R. M. « Differences in dietary intake during chemotherapy in breast cancer patients compared to women without cancer ». *Support. Care Cancer* [En ligne]. 2017. Vol. 25, n°8, p. 2581-2591.
- Walker R. A., Lees E., Webb M. B., Dearing S. J. « Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different ». *Br. J. Cancer.* décembre 1996. Vol. 74, n°11, p. 1796-1800.
- Wallace K. B. « Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis ». *Cardiovasc. Toxicol.* [En ligne]. 2007. Vol. 7, n°2, p. 101-107.
- Wallace K. B., Hausner E., Herman E., Holt G. D., MacGregor J. T., Metz A. L., Murphy E., Rosenblum I. Y., Sistare F. D., York M. J. « Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity ». *Toxicol. Pathol.* [En ligne]. février 2004. Vol. 32, n°1, p. 106-121.
- Wang J.-S., CAI H., WANG C.-Y., ZHANG J., ZHANG M.-X. « Body weight changes in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and contributing factors ». *Mol. Clin. Oncol.* [En ligne]. janvier 2014. Vol. 2, n°1, p. 105-110.
- WCRF/AICR. « Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective The Third Expert Report ». In : *World Cancer Res. Fund* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2018. Disponible sur : < <https://www.wcrf.org/dietandcancer> > (consulté le 28 septembre 2018)
- Wendt C., Margolin S. « Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer ». *Acta Oncol.* [En ligne]. 3 janvier 2019. Vol. 0, n°0, p. 1-12.
- WHO. *Global Recommendations on Physical Activity for Health* [En ligne]. Geneva : World Health Organization, 2010. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/> > (consulté le 7 mai 2018) ISBN : 978-92-4-159997-9.
- Wilmot E. G., Edwardson C. L., Achana F. A., Davies M. J., Gorely T., Gray L. J., Khunti K., Yates T., Biddle S. J. H. « Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis ». *Diabetologia* [En ligne]. novembre 2012. Vol. 55, n°11, p. 2895-2905.
- Wu J., Boström P., Sparks L. M., Ye L., Choi J. H., Giang A.-H., Khandekar M., Virtanen K. A., Nuutila P., Schaart G., Huang K., Tu H., Van Marken Lichtenbelt W. D., Hoeks J., Enerbäck S., Schrauwen P., Spiegelman B. M. « Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human ». *Cell* [En ligne]. 20 juillet 2012. Vol. 150, n°2, p. 366-376.
- Yeung H. W. D., Grewal R. K., Gonen M., Schöder H., Larson S. M. « Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET ». *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* novembre 2003. Vol. 44, n°11, p. 1789-1796.

- Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Kameya T., Nakada K., Kawai Y., Saito M. « Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men ». *Obes. Silver Spring Md* [En ligne]. janvier 2011. Vol. 19, n°1, p. 13-16.
- Zeng Y., Huang M., Cheng A. S. K., Zhou Y., So W. K. W. « Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors ». *Breast Cancer Tokyo Jpn.* [En ligne]. mai 2014. Vol. 21, n°3, p. 262-274.
- Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., Lu L.-S., Lyu Y. L., Liu L. F., Yeh E. T. H. « Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity ». *Nat. Med.* [En ligne]. novembre 2012. Vol. 18, n°11, p. 1639-1642.
- Zhao Y. Y., Sawyer D. R., Baliga R. R., Opel D. J., Han X., Marchionni M. A., Kelly R. A. « Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes ». *J. Biol. Chem.* 24 avril 1998. Vol. 273, n°17, p. 10261-10269.
- Zheng Q., Dunlap S. M., Zhu J., Downs-Kelly E., Rich J., Hursting S. D., Berger N. A., Reizes O. « Leptin deficiency suppresses MMTV-Wnt-1 mammary tumor growth in obese mice and abrogates tumor initiating cell survival ». *Endocr. Relat. Cancer* [En ligne]. août 2011. Vol. 18, n°4, p. 491-503.
- Zhou W., Guo S., Gonzalez-Perez R. R. « Leptin pro-angiogenic signature in breast cancer is linked to IL-1 signalling ». *Br. J. Cancer* [En ligne]. 4 janvier 2011. Vol. 104, n°1, p. 128-137.
- Zhu W., Li D., Li X., Ren J., Chen W., Gu H., Shu Y., Wang D. « Association between adjuvant docetaxel-based chemotherapy and breast cancer-related lymphedema ». *Anticancer. Drugs* [En ligne]. 2017. Vol. 28, n°3, p. 350-355.
- Zingaretti M. C., Crosta F., Vitali A., Guerrieri M., Frontini A., Cannon B., Nedergaard J., Cinti S. « The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue ». *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* [En ligne]. septembre 2009. Vol. 23, n°9, p. 3113-3120.