



**HAL**  
open science

**Bénéfices d'un programme de réentraînement à l'effort  
chez des patientes atteintes d'un cancer du sein  
HER2-positif, en cours de traitement par trastuzumab  
en adjuvant.: impact sur la toxicité cardiaque, le  
déconditionnement, la fatigue et la qualité de vie  
relative à la santé**

Quentin Jacquinot

► **To cite this version:**

Quentin Jacquinot. Bénéfices d'un programme de réentraînement à l'effort chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif, en cours de traitement par trastuzumab en adjuvant.: impact sur la toxicité cardiaque, le déconditionnement, la fatigue et la qualité de vie relative à la santé. Education. Université Bourgogne Franche-Comté, 2018. Français. NNT : 2018UBFCE021 . tel-03608040

**HAL Id: tel-03608040**

**<https://theses.hal.science/tel-03608040>**

Submitted on 14 Mar 2022

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

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

# UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

École doctorale « Environnements-Santé »

EA3920 – Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaire

Centre de Readaptation Cardiologique et Pneumologique de Franche-Comté – Fondation Arc-en-Ciel

Réseau Régional de Cancérologie de Franche-Comté « Oncolie »

## THÈSE

En vue de l'obtention du grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

**Discipline** : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Bénéfices d'un programme de réentraînement à l'effort chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif, en cours de traitement par trastuzumab en adjuvant.

Impact sur la toxicité cardiaque, le déconditionnement,  
la fatigue et la qualité de vie relative à la santé

---

Présentée et soutenue publiquement par

**Quentin JACQUINOT**

Le 9 novembre 2018

Devant le jury composé de :

Directeur de thèse :

**Fabienne MOUGIN-GUILLAUME** MCU-HDR, Université de Bourgogne Franche-Comté

Rapporteurs :

**Martine DUCLOS** PU-PH, Université de Clermont-Auvergne

**Stéphane MANDIGOUT** MCU-HDR, Université de Limoges

Examineurs :

**Bruno DEGANO** PU-PH, Université de Grenoble

**Alain VARRAY** PU, Université de Montpellier

**Aude-Marie FOUCAUT** MCU, Université Paris 13

Membres invités :

**Jean-François BOSSET** Professeur Honoraire, Université de Bourgogne Franche-Comté

**Nathalie MENEVEAU** Oncologue médicale, CHU de Besançon



# UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

École doctorale « Environnements-Santé »

EA3920 – Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaire

Centre de Readaptation Cardiologique et Pneumologique de Franche-Comté – Fondation Arc-en-Ciel

Réseau Régional de Cancérologie de Franche-Comté « Oncolie »

## THÈSE

En vue de l'obtention du grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

**Discipline** : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Bénéfices d'un programme de réentraînement à l'effort chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif, en cours de traitement par trastuzumab en adjuvant.

Impact sur la toxicité cardiaque, le déconditionnement,  
la fatigue et la qualité de vie relative à la santé

---

Présentée et soutenue publiquement par

**Quentin JACQUINOT**

Le 9 novembre 2018

Devant le jury composé de :

Directeur de thèse :

**Fabienne MOUGIN-GUILLAUME** MCU-HDR, Université de Bourgogne Franche-Comté

Rapporteurs :

**Martine DUCLOS** PU-PH, Université de Clermont-Auvergne

**Stéphane MANDIGOUT** MCU-HDR, Université de Limoges

Examineurs :

**Bruno DEGANO** PU-PH, Université de Grenoble

**Alain VARRAY** PU, Université de Montpellier

**Aude-Marie FOUCAUT** MCU, Université Paris 13

Membres invités :

**Jean-François BOSSET** Professeur Honoraire, Université de Bourgogne Franche-Comté

**Nathalie MENEVEAU** Oncologue médicale, CHU de Besançon



## Résumé

---

La surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER2) dans le cancer du sein est de mauvais pronostic. La thérapie ciblée par trastuzumab améliore la survie globale des patientes mais est associée à une cardiotoxicité, avec notamment une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). L'objectif de ce travail de thèse a été d'étudier, chez des patientes suivies en oncologie médicale pour un cancer du sein HER2-positif, traitées exclusivement par trastuzumab, les effets d'un programme de réentraînement à l'effort, individualisé (12 semaines, 55 minutes, 3 fois/semaine), sur cycloergomètre, combinant des intensités modérées et élevées, d'une part sur la toxicité cardiaque, évaluée par la FEVG et la déformation longitudinale du ventricule gauche (DLVG) grâce à une échographie cardiaque et d'autre part sur les adaptations physiologiques à l'exercice, la fatigue, la douleur et la qualité de vie relative à la santé (QdVS). Cinquante-huit patientes ont été randomisées en deux groupes : contrôle (GC ; n=28 ; 49,9 ± 9 ans) et entraîné (GE ; n=30 ; 50,4 ± 7,8 ans). Toutes les variables ont été analysées en pré (To), en post-intervention (T3) et 3 mois après celle-ci (T6). À To, la VO<sub>2</sub> pic (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>), mesurée par une épreuve d'effort incrémentée, maximale, est faible dans les deux groupes (GE : 24,7 ± 1,4 et GC : 23,8 ± 1,3) sans que la différence ne soit significative. À T3, la FEVG et la DLVG n'ont pas diminué significativement, comparées aux valeurs basales (To). De plus, le pourcentage de patientes n'ayant pas présenté de toxicité cardiaque est plus important dans le GE (89,3%) que le GC (84%) et chez celles qui ont développé une cardiotoxicité (n=7) la FEVG a diminué de 10,8% à T3. Par ailleurs, la puissance maximale (PM), la VO<sub>2</sub> pic et le VO<sub>2</sub>/FC maximal sont significativement améliorés et les seuils d'adaptation ventilatoire (SV1) et de désadaptation ventilatoire (SV2) sont atteints pour des puissances et VO<sub>2</sub> plus élevées dans le GE. En dépit d'une PM plus élevée, la lactatémie de fin d'effort n'est pas significativement différente, témoin d'une moindre acidose métabolique. Les intensités d'entraînement ont augmenté passant de 70 à 87 W en base et de 92 à 110 W au pic. Par ailleurs, les scores de la fatigue générale et physique, de l'interférence et de l'intensité de la douleur sont diminués et ceux de la QdVS sont plus élevés dans le GE. Les augmentations de PM et de VO<sub>2</sub> pic sont associées à une moindre fatigue générale et à une plus faible interférence de la douleur et à une meilleure QdVS. Enfin, ni la PM, ni la VO<sub>2</sub> pic sont associées à l'augmentation des scores des différentes dimensions du QLQ-C30, excepté l'âge qui est significativement associé à la dimension « fatigue » (OR : 0,081 ; IC95% [0,007-0,893] ; p<0,04). Ainsi, les patientes de plus de 50 ans ont plus de risque d'augmenter leur fatigue.

À T6, bien que certaines variables soient légèrement diminuées par rapport à celles mesurées à T3, elles restent supérieures à celles observées à To. Nos résultats démontrent qu'un programme d'entraînement encadré de 12 semaines est une stratégie efficace qui limite la toxicité cardiaque du trastuzumab, les capacités cardiorespiratoires et métaboliques à l'exercice, diminue la fatigue, la douleur et *in fine* améliore la qualité de vie des patientes atteintes de cancer du sein. Ces bénéfices ont été retrouvés 3 mois après l'intervention. L'AP doit ainsi faire partie intégrante des soins oncologiques de support pendant et après les traitements.

**Mots clés :** Cancer du sein HER2-positif, trastuzumab, cardiotoxicité, réentraînement à l'effort, adaptations cardiorespiratoires à l'exercice, soins oncologiques de support.



## Summary

---

Overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in breast cancer is associated with poor prognosis. Trastuzumab improves overall survival but it is associated with cardiotoxicity, including a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF). The objective of this thesis work was to evaluate, in patients followed in medical oncology for HER2-positive breast cancer, and treated exclusively with trastuzumab, the effects of a supervised, tailored exercise program (55 minutes, 3 days/week, 12 weeks), combining moderate and high intensities, on cardiotoxicity, as assessed by LVEF and left ventricular longitudinal deformation (LVLD) measured by echocardiography; and on cardiorespiratory fitness, fatigue, pain and health-related quality of life (HRQoL). Fifty-eight patients were randomized into two groups: control (CG, n=28, 49.9±9 years) and training (TG, n=30, 50.4±7.8 years). All variables were analyzed pre- (T<sub>0</sub>) and post-intervention (T<sub>3</sub>) and 3 months later (T<sub>6</sub>). At T<sub>0</sub>, VO<sub>2</sub> peak (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>), measured by a maximal graded exercise, was low in both groups (GE: 24.7 ± 1.4 and GC: 23.8 ± 1.3) without the difference being significant. At T<sub>3</sub>, LVEF and LVLD did not decrease compared to baseline values. The percentage of patients who did not have cardiac toxicity was greater in the TG (89.3%) than in the CG (84%). In those who developed cardiotoxicity (n=7), LVEF decreased by 10.8% at T<sub>3</sub>. Maximal workload (MW), VO<sub>2</sub> peak and VO<sub>2</sub>/HR were greater compared to values recorded at T<sub>0</sub>. Training improves aerobic capacity highlighted by delayed onset of both ventilatory thresholds with higher average workload and VO<sub>2</sub> in the TG. Lactatemia was not significantly different but the MW was greater than those developed in pre-training, indicating lower metabolic acidosis. Training intensities increased from 70 to 87 W at base and from 92 to 110 W at peak. In addition, scores for general and physical fatigue, interference and pain intensity decreased, and those for HRQoL increased. Improvements in MW and VO<sub>2</sub> peak were associated with less general fatigue, lower pain interference and better HRQoL. Finally, no variable was associated with the scores of the various dimensions of the QLQ-C30, except for age, which was significantly associated with the "fatigue" dimension (OR: 0.081, 95% CI [0.007-0.893]; p<0.04). Accordingly, patients over 50 years old are more likely to feel increased fatigue. At T<sub>6</sub>, although some variables were slightly lower than those measured at T<sub>3</sub>, they remained higher than those observed at T<sub>0</sub>.

Our results demonstrate that patients with HER2-positive breast cancer undergoing adjuvant trastuzumab tolerated the exercise training well, without side-effects. Furthermore, this supervised exercise program is an effective strategy to limit the cardiac toxicity of trastuzumab. Moreover, training improves cardiorespiratory and metabolic capacity during exercise (maximum and sub maximal), reduces fatigue and pain, and ultimately improves the quality of life of breast cancer patients. These beneficial effects were prolonged 3 months after the intervention. Tailored training may therefore provide additional benefits on top of the usual cancer treatment and prevent exacerbations of physiological toxicities that occur as a result of treatment.

**Key words:** HER2-positive breast cancer, trastuzumab, cardiotoxicity, exercise training, cardiorespiratory adaptations to exercise, supportive care in oncology.



## Remerciements

---

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail de thèse et à l'étude CARDAPAC.

Au Professeur Martine Duclos et au Docteur Stéphane Mandigout. Je suis très honoré que vous ayez accepté de rapporter ce travail. Votre expertise fait que vos commentaires me seront très précieux et me permettront d'améliorer mes futurs travaux.

Au Professeur Alain Varray. Je vous remercie pour vos conseils précieux et nos échanges très enrichissants, lors des suivis du comité de thèse et dans les congrès. Votre expérience et votre implication dans le champ des APA m'anime et j'espère, comme vous, participer à la valorisation et la reconnaissance de cette formation et ce beau métier.

Au Professeur Bruno Degano. Je vous remercie pour votre accueil et surtout le soutien méthodologique et organisationnel que vous avez apportés dans le cadre de la réalisation des évaluations de l'étude. Votre disponibilité, votre expertise m'ont permis d'acquérir des connaissances tant sur la physiologie de l'exercice que sur la méthodologie à la recherche.

Au Professeur Jean-François Bosset. Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci pour vos conseils et pour votre investissement, au sein de la Ligue Contre le Cancer et pour la Ronde de l'Espoir.

Au Docteur Aude-Marie Foucaut. Je tiens à te remercier pour nos nombreux échanges, tes conseils, le partage de ton expérience. Merci de m'avoir proposé de faire partie de la commission « APA et Cancer » de la SFP-APA et de l'organisation du Workshop. J'espère que nous continuerons cette aventure et travailleront ensemble sur la valorisation et le développement de l'APA en cancérologie.

Au Docteur Nathalie Meneveau. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, depuis mon stage de Master 1, en me faisant confiance et partager votre expérience, vos connaissances de la pathologie cancéreuse, vos conseils et surtout votre bienveillance.

Au Docteur Fabienne Mougine-Guillaume, qui a encadré ce travail de thèse. Merci pour votre encadrement, votre soutien, vos conseils et surtout d'avoir cru en moi. Votre investissement dans ce travail de thèse est colossal et je vous en remercie. J'ai beaucoup appris et même si j'ai encore beaucoup à apprendre, je suis fier du travail accompli ensemble. J'espère que nous continuerons à partager des projets communs.

À Monsieur Marty, Monsieur Prédine, Madame Murcier du Centre de Réadaptation Cardiologique et Pneumologique de Franche Comté de la Fondation Arc-en-Ciel pour avoir accepté de participer à ce projet et soutenir le financement de cette thèse CIFRE. J'espère que nous poursuivrons le travail sur le développement de la réadaptation en cancérologie dans les différentes structures de la Fondation.

Au Professeur Xavier Pivot, pour m'avoir permis de travailler dans les meilleures conditions. Merci pour votre enthousiasme pour ce projet et pour m'avoir fait partager votre expertise sur le cancer du sein HER2-positif et la recherche.

À toute l'Équipe d'Accueil (EA) 3920 et à son directeur le Professeur Siamak Davani pour son accueil au sein de son laboratoire. Merci de m'avoir permis de communiquer dans des congrès et d'avoir financé le stage d'une étudiante en Master 2, qui a été très précieuse dans la réalisation de cette étude.

À Fiona Ecarnot, pour vos conseils, votre disponibilité, vos relectures et corrections pour les articles mais aussi pour votre efficacité pour toutes les démarches effectuées durant cette thèse.

À Gilles Nallet, de m'avoir permis de réaliser mes stages de Master et ce Doctorat au sein du Réseau Oncolie. Merci pour la confiance que vous m'avez portée dans la mise en place et le développement de l'Activité Physique Adaptée (APA) sur la région.

Au Professeur Nicolas Meneveau, je vous remercie pour vos conseils et l'aide que vous m'avez apportée dans l'organisation des échographies cardiaques pour l'étude CARDAPAC.

Au Docteur Marion Chatot, pour toutes les échographies cardiaques réalisées, ton expertise et tes conseils, un grand merci.

À Carène Querry, pour ton oreille attentive et ta joie de vivre. Au cours de cette thèse j'ai appris, ou du moins, essayé d'être « serein comme un Quentin » comme tu sais si bien le faire. Merci d'avoir partagé cette aventure, en face de moi, que ce soit dans les bons moments comme dans les moins bons.

À Jeanne, Emilie, Audrey, Nicole et Jean-Claude du réseau Oncolie et de l'IRFC. Vous avez toujours apporté beaucoup d'attention sur mon travail de thèse. Votre écoute et vos encouragements, surtout sur la fin, m'ont vraiment fait du bien.

À Odile, pour l'aide que tu m'as apportée dans la mise en place et l'organisation du réentraînement sur les plateaux techniques de Besançon et Héricourt. Merci pour tous nos échanges sur la réadaptation, la coordination de projets et d'équipe.

Aux oncologues médicaux, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, leur aide pour l'inclusion des patientes et la confiance qu'ils me portent chaque jour.

Aux professionnels du CRCP-FC et plus particulièrement à l'équipe du CRCP de l'Antenne de Besançon. Merci pour votre investissement dans ce protocole et votre bonne humeur. Une page se tourne mais j'ai vraiment passé de belles années à vos côtés.

À l'équipe du service d'Explorations Fonctionnelles – Physiologie du CHU de Besançon. Merci pour l'aide que vous m'avez apportée durant toutes les « manip » de l'étude. Vous étiez souvent débordés mais vous avez toujours répondu à mes demandes avec le sourire et votre bonne humeur.

À l'équipe du service d'Oncologie Médicale du CHU de Besançon, pour l'intérêt que vous portez à l'APA. Merci à vous pour votre abnégation auprès des patients, votre bonne humeur et votre accueil chaleureux.

À l'équipe de l'UMQVC et plus particulièrement à Sophie, Julie, Amélie et Dewi pour leur soutien méthodologique et statistique. Merci d'avoir pris le temps de me faire partager votre expertise et surtout rendu compréhensible (pas toujours si simple) les statistiques.

À la Ligue Contre le Cancer, pour son soutien financier.

À OncoDoubs, pour leur soutien financier et l'intérêt porté à l'APA. Merci à tous les bénévoles qui permettent, grâce à leurs actions, d'améliorer la qualité de vie des patientes durant la chimiothérapie, en finançant notamment l'APA et les soins socio-esthétiques. Bravo à tous !

Aux patientes qui ont participé à l'étude. Un grand merci pour votre participation à l'étude CARDAPAC. Nos échanges et vos témoignages lors des évaluations et des séances de réentraînement ont été riches et me donnent envie de continuer à développer l'APA en cancérologie.

Au Professeur Christiane Mougin, pour sa relecture attentive et ses corrections. Merci pour le temps que vous m'avez accordé et pour les connaissances que vous m'avez fait partagées.

À Laurie et Gaël, pour leur aide et leurs conseils dans les moments de doutes. Merci pour vos conseils et le partage de votre expérience.

À Philippe, merci pour tes conseils en statistique.

Aux étudiantes, Marion, Ludivine, Solène, Camille et Chloé qui m'ont énormément aidé dans la réalisation de l'étude et la mise en place de l'APA sur la région. Bravo et merci pour la qualité de votre travail et l'intérêt que vous avez porté à ce travail de thèse.

*Et bien sûr, à mes amis*

À Camille, Amandine, Elise, Elsa, Valentin, Marian, Romain, Victor, Alexandre pour l'attention que vous avez portée à mon travail (même si vous n'avez pas toujours compris ce que je faisais) et pour m'avoir épaulé toutes ces années. On a partagé tellement de belles choses. Merci pour tous ces moments passés et ceux à venir.

Aux handballeurs, Milan, Mathéo, Edgar, le Guite, Vincent, Tof, Manu, Max, Séverin, Philippe, Jocelin, Jo' et Jean, pour les bons moments de convivialité, au cours desquels j'ai pu mettre le travail de côté, après l'entraînement et chez Maccenzo, dans la victoire mais surtout dans la défaite.

À Johanna et Jérôme. Cette thèse m'a permis de faire de belles rencontres et vous en faite partie. Nous avons partagé de supers moments, tant sur le plan professionnel que personnel et l'avenir nous en réserve encore tant d'autres.

À Jo'. On a vécu cette « aventure thèse » ensemble et on a partagé toutes les émotions que celle-ci procure. Nous nous sommes serrés les coudes et ça en valait la peine. Merci pour tous ces moments passés et pour ton soutien.

A Lucie, Ophélie et Alicia, je vous remercie pour votre aide pour les manip, votre écoute et vos précieux conseils. On a partagé nos expériences de thèse mais surtout de bons moments, même si vous vous êtes beaucoup moquées de mes pulls de Noël.

*Et surtout, à ma famille*

Paul-Louis, merci de m'avoir fait partager ta passion pour la médecine. Je t'admire pour tes connaissances et quelque part, ce n'est pas un hasard si je me suis engagé dans cette thèse. J'espère pouvoir un jour, moi aussi, répondre aux questions de mes enfants et petits-enfants comme tu le faisais avec nous.

À Papou et Jean-Phi. Merci pour votre présence durant toutes ces années et pour tous les supers moments passés avec vous lors de nos séjours au ski, à la montagne ou encore à la plage mais surtout chez vous autour de bons repas de famille. La famille s'agrandit et je suis content de faire partie de la vôtre.

Anaëlle et Alexis, vous aussi vous avez connu cette « expérience thèse ». À chacun son tour... Merci pour vos encouragements et votre soutien moral.

À Hanna et Clément, merci de nous avoir fait vivre votre aventure Strasbourgeoise et Néo-Zélandaise nous permettant de nous évader et oublier le travail quelques instants. Vous avez toujours été attentifs à l'avancée de mon travail même à distance et pour ça un grand MERCI.

À mes parents. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé à continuer mes études. Merci pour tous ces moments où je venais reprendre de l'énergie, me déconnecter et surtout me faire chouchouter.

À Mauriane, pour n'avoir jamais douté de moi, pour ta patience, tes encouragements quotidiens mais surtout pour m'avoir supporté (pas toujours facile, surtout sur la fin). Cette aventure se termine et une nouvelle nous attend et nous liera à jamais. Cette fois-ci c'est pour le meilleur.



## Table des matières

---

Publications .....	1
Communications affichées & orales.....	2
Figures & tableaux.....	5
Abréviations.....	8
Introduction .....	12
Revue de la littérature	
I. Le cancer du sein.....	166
1.1 Epidémiologie .....	166
1.2 Facteurs de risque et prévention.....	177
1.3 Physiopathologie, cancérogenèse et histoire naturelle .....	222
1.4 Dépistage et diagnostic .....	255
1.5 Histopathologie des cancers du sein.....	266
1.6 Sous-types de cancer du sein .....	266
1.7 Classification TNM.....	28
1.8 Traitements .....	28
1.9 Effets secondaires généraux des traitements adjuvants .....	300
II. Le cancer du sein HER2-positif.....	377
2.1 Caractéristiques du cancer du sein HER2-positif.....	377
2.2 Trastuzumab et cancer du sein HER2-positif .....	40
2.3 Effets secondaires du trastuzumab .....	41
a. Cardiotoxicité du trastuzumab .....	41
b. Mécanismes de la cardiotoxicité.....	444
c. Définition et méthodes de mesure de la cardiotoxicité.....	477
d. Facteurs de risque de la cardiotoxicité.....	50
2.4 Effets secondaires généraux de la cardiotoxicité .....	50
III. Activité physique et cancer du sein .....	522
3.1 Bénéfices sur la composition corporelle .....	53
3.2 Bénéfices sur les adaptations physiologiques à l'exercice.....	555
3.3 Bénéfices sur la toxicité cardiotoxicité .....	58
3.4 Bénéfices sur la fatigue .....	61
3.5 Bénéfices sur la qualité de vie relative à la santé.....	633
3.6 Bénéfices sur la douleur.....	655
3.7 Niveau d'activité physique, risque de récurrence et mortalité.....	68
3.8 Bénéfices sur les systèmes inflammatoire et immunitaire .....	69

## Contribution personnelle

Contexte et Objectifs.....	73
I. Matériel et méthodes .....	744
1.1 Population .....	744
1.2 Procédure d'inclusion et randomisation .....	766
1.3 Evaluations .....	78
1.4 Programme de réentraînement à l'effort .....	844
1.5 Calcul de la taille de l'échantillon pour évaluer les effets de l'exercice physique sur la toxicité cardiaque .....	866
1.6 Analyses statistiques .....	87
II. Résultats .....	91
2.1 Sujets.....	91
2.2 Fonctions cardiaques .....	96
2.3 Variables anthropométriques et composition corporelle.....	98
2.4 Variables cardiorespiratoires à l'exercice .....	99
2.5 Compliance et tolérance aux séances de réentraînement .....	103
2.6 Fatigue et douleur .....	103
2.7 Qualité de vie .....	105
2.8 Corrélations.....	107
2.9 Régressions logistiques univariées et multivariées .....	10909
III. Discussion & Perspectives .....	111
IV. Conclusion .....	124
V. Références bibliographiques .....	128
Publication 1 .....	165
Publication 2 .....	171
Publication 3 .....	183
Publication 4 .....	185
Annexes .....	198



## Publications

---

Jacquinet Q, Meneveau N, Chatot M, Bonnetain F, Degano B, Bouhaddi M, Dumoulin G, Vernerey D, Pivot X & Mougin F. (2017). 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*, 17:425.

Jacquinet Q, Paget-Bailly S, Fumoleau F, Romieu G, Pierga JY, Espié M, Lortholary A, Nabholz JM, Faure Mercier C, Pauporté I, Henriques J & Pivot X (2018). Fluctuation of the left ventricular ejection fraction in patients with HER2-positive early breast cancer treated by 12 months of adjuvant trastuzumab. *Breast*, 41:1–7.

Jacquinet Q, Meneveau N, Corradini C, Bouhaddi M, Degano B & Mougin F. (2018). Réentraînement et cancer du sein HER2 surexprimé : la qualité de vie est-elle associée à une amélioration des aptitudes cardiorespiratoires à l'exercice ? *Sci. Sports*, 33, S19-S20.

Jacquinet Q, Meneveau N, Degano B & Mougin F. Physical exercise program, a strategy to prevent cardiotoxicity in early breast cancer: A literature review. *Movement & Sport Sciences* (sous presse).

## Communications affichées & orales

---

### *Communications affichées*

Jacquinet Q, Meneveau N, Degano B, Meneveau N, Bouhaddi M, Mougin F. (2016). Réentraînement à l'effort sur les adaptations cardiorespiratoires à l'exercice et la fatigue chez des patientes ayant un cancer du sein HER2 surexprimé traitées par trastuzumab en adjuvant : résultats préliminaires. *XVIII<sup>èmes</sup> Congrès International de l'Association Francophones en Activités Physiques Adaptées à Amiens (12-14 mai 2016)*

Jacquinet Q, Meneveau N, Nallet G, Villanueva C, Bazan F, Chaigneau L, Montcuquet P, Nguyen T, Dobi E, Curtit E, Mansi L, Pivot X. Accompagnement des femmes après la fin des traitements d'un cancer du sein par une activité physique adaptée, un suivi nutritionnel, et un soutien psychosocial.

*7<sup>ème</sup> Congrès National des Réseaux de Cancérologie - Nantes (29-30 septembre 2016)*

*7<sup>ème</sup> Congrès de l'Association Francophones des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) - Paris 2 (12-14 octobre 2016)*

### *Communications orales*

Jacquinet Q, Meneveau N, Degano B, Meneveau N, Bouhaddi M, Mougin F. Cancer du sein HER2 surexprimé : effets d'un entraînement sur la fatigue et les adaptations cardiorespiratoires à l'exercice. *Forum des Jeunes Chercheurs - Besançon (16 juin 2016)*. *Communication primée*

Jacquinet Q, Meneveau N, Degano B, Meneveau N, Bouhaddi M, Mougin F. Un entraînement aérobie individualisé réduit la fatigue et améliore les capacités cardiorespiratoires à l'exercice chez des patientes traitées par trastuzumab pour un cancer du sein HER2 positif. *Société de Biologie de Besançon (8 décembre 2016)*

Jacquinet Q, Meneveau N, Nallet G, Villanueva C, Bazan F, Chaigneau L, Montcuquet P, Dobi E, Curtit E, Mansi-Desfray L, Pivot X, Mougin F. Organisation régionale de l'activité physique adaptée en cancérologie en Franche-Comté - pendant et après les traitements. *3<sup>ème</sup> Congrès National des Professionnels en Activités Physiques Adaptées. Bobigny (8-9 juin 2017)*

Jacquinet Q, Bouhaddi M, Meneveau N, Pivot X, Degano B, Mougin F. Benefits of a supervised exercise program on cardiorespiratory fitness in patients with HER2-positive early breast cancer receiving trastuzumab. *International week to UPFR of Sports, Besançon (23-27 octobre 2017)*

Jacquinet Q, Meneveau N, Degano B, Bouhaddi M, Mougin F. Réentraînement à l'effort chez des patientes traitées par trastuzumab pour cancer du sein HER2 surexprimé. Son impact sur les adaptations cardio-respiratoires à l'exercice et sur la qualité de vie. *17<sup>ème</sup> Congrès International de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives (ACAPS), Dijon (29-31 octobre 2017)*

Jacquinet Q, Meneveau N, Corradini C, Bouhaddi M, Degano B, Mougin F. Réentraînement et cancer du sein HER2 surexprimé : la qualité de vie est-elle associée à une amélioration des aptitudes cardio-respiratoires à l'exercice ? *Sci. Sports*, 33, S19 S20. *XIX<sup>èmes</sup> Congrès International de l'Association Francophones en Activités Physiques Adaptées à Toulon (23-25 mai 2018)*



## Figures & tableaux

---

### Figures

Figure 1 : Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine (INCa, 2017).....	16
Figure 2 : Relation entre obésité et cancer : les mécanismes possibles (Schlienger <i>et al.</i> , 2009) .....	20
Figure 3 : Schéma général de l'activation des agents génotoxiques, (Tronczynski <i>et al.</i> , 1999) .....	23
Figure 4 : Etapes de la cancérisation (Cooper, 2000) .....	24
Figure 5 : Les différentes étapes de la prolifération cellulaire, de l' <i>in situ</i> à l'infiltrant (INCa, 2013) .....	25
Figure 6 : Principes de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein (INCa, 2016) .....	30
Figure 7 : Résumé des principaux effets secondaires des traitements (Hacker <i>et al.</i> , 2017) .....	36
Figure 8 : Schéma tiré d'un cours de biologie de C. Mougin .....	38
Figure 9 : Architecture des récepteurs de la famille ErbB (Burgess <i>et al.</i> , 2003).....	38
Figure 10 : Evolution de la moyenne de la FEVG, du début du traitement par trastuzumab jusqu'à 48 mois de suivi (Jacquinot <i>et al.</i> , 2018).....	43
Figure 11 : Signalisation de la neuréguline dans la survie cellulaire (Zeglinski <i>et al.</i> 2011) .....	44
Figure 12 : Représentation schématique des mécanismes potentiels impliqués dans la cardiotoxicité induite par la doxorubicine/trastuzumab (Zeglinski <i>et al.</i> 2011).....	45
Figure 13 : Représentation schématique du rôle homéostatique des ERO et de leur rôle pathologique dans la croissance tumorale et la mort cellulaire (Varricchi <i>et al.</i> 2018). .....	46
Figure 14 : Représentation schématique du mécanisme d'action du trastuzumab et la pathogénèse de sa cardiotoxicité (Varricchi <i>et al.</i> 2018) .....	46
Figure 15 : Mesures en mode bidimensionnel (2D) par la méthode biplan de disques (Simpson modifié) pour le calcul des volumes télédiastolique (VTD) et télésystolique (VTS) dans les vues apicales 4-chambres (A4C) et 2-chambres (A2C) (Lang <i>et al.</i> 2015) .....	48

Figure 16 : Représentation schématique du ventricule gauche visualisant la contraction dans les trois axes orthogonaux : circonférentiel, longitudinal et radial (Leung <i>et al.</i> 2010) .....	50
Figure 17 : Principaux effets bénéfiques de l'AP pendant et après les traitements du cancer du sein (Ancellin & Saintignon, 2017, Romieu <i>et al.</i> , 2012 et Stefani <i>et al.</i> , 2017) .....	71
Figure 18 : Centres hospitaliers de Franche-Comté où ont eu lieu les inclusions.....	74
Figure 19 : Parcours thérapeutique des patientes HER2 surexprimé, du diagnostic jusqu'à l'inclusion dans l'étude.....	76
Figure 20 : Déroulement de l'étude .....	77
Figure 21 : Programme de réentraînement à l'effort .....	85
Figure 22 : Sites où s'est déroulé le réentraînement à l'effort .....	86
Figure 23 : Evolution des inclusions d'avril 2015 à octobre 2017 .....	91
Figure 24 : Flow chart de l'étude .....	93

## Tableaux

Tableau I : Critères d'inclusion et non inclusion .....	75
Tableau II : Caractéristiques cliniques et traitements des 2 groupes à l'inclusion .....	95
Tableau III : Valeurs de FEVG et de DLVG dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), à T3 et T6 .....	96
Tableau IV : Patientes (% et n) n'ayant pas de cardiotoxicité dans les 2 groupes à T3 en fonction des modalités d'évaluation (FEVG ou DLVG) et des différentes définitions de la cardiotoxicité.....	98
Tableau V : Variables anthropométriques et de la composition corporelle dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), à T3 et T6.....	99
Tableau VI : Puissances et variables cardiorespiratoires à l'effort maximal et sous-maximal dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), à T3 et T6 .....	101
Tableau VII : Valeurs de lactatémie (mmol.L <sup>-1</sup> ) dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), T3 et T6 .....	101
Tableau VIII : Valeurs de pressions artérielles (mmHg) systolique et diastolique au repos, à l'effort maximal et à la fin de la récupération active pour les 2 groupes, à l'inclusion (To), T3 et T6 .....	102
Tableau IX : Perception de l'effort, évaluée par le CR10 pour des 2 groupes, à l'inclusion (To), T3 et T6.....	103

Tableau X : Fatigue (MFI 20) et douleur (BPI-SF) dans les 2 groupes, à l'inclusion (T0), T3 et T6 .....	104
Tableau XI : Qualité de vie du questionnaire QLQ-C30 et BR23 dans les 2 groupes, à l'inclusion (T0), T3 et T6 .....	106
Tableau XII : Corrélations entre les changements de la VO <sub>2</sub> pic et de la PM et ceux de la FEVG et de la DLVG à T3 (n=54) .....	107
Tableau XIII : Corrélations entre les variables à l'exercice (VO <sub>2</sub> pic et PM) et les changements de qualité de vie, de fatigue et de douleur (n=54) .....	108
Tableau XIV : Régressions logistiques multivariées entre les différentes dimensions du QLQ-C30 et différentes variables explicatives.....	110
Tableau XV : Régression logistique univariée entre la dimension Santé/Qualité de vie globale du QLQ-C30 et différentes variables explicatives .....	199
Tableau XVI : Régression logistique univariée entre la dimension fonctionnement physique du QLQ-C30 et différentes variables explicatives.....	200
Tableau XVII : Régression logistique univariée entre la dimension activités quotidiennes du QLQ-C30 et différentes variables explicatives.....	201
Tableau XVIII : Régression logistique univariée entre la fatigue du QLQ-C30 et différentes variables explicatives.....	202
Tableau XIX : Régression logistique univariée entre la douleur du QLQ-C30 et différentes variables explicatives.....	203
Tableau XX : Régression logistique univariée entre l'image corporelle du QLQ-BR23 et différentes variables explicatives.....	204

## Abréviations

---

- ❖ ADN, acide désoxyribonucléique
- ❖ AICR, american institute for cancer research
- ❖ ANSM, agence nationale de la sécurité du médicament
- ❖ AP, activité physique
- ❖ APA, activité physique adaptée
- ❖ BPI-SF, brief pain inventory-short form
- ❖ BRCA, BReast CAncer, gène du cancer du sein
- ❖ CIT, cardiotoxicité induite par le trastuzumab
- ❖ CPP, comité de protection des personnes
- ❖ CRCP, centre de réadaptation cardiaque et pulmonaire
- ❖ CRP, C-reactive protein, protéine C-réactive
- ❖ cTnI, troponine I
- ❖ CVF, capacité vitale forcée
- ❖ DEM, les débits expiratoires maximaux
- ❖ DEP, débit expiratoire de pointe
- ❖ DLVG, déformation longitudinale du ventricule gauche
- ❖ DMO, densité minérale osseuse
- ❖ EE, épreuve d'effort
- ❖ EGFR, epidermal growth factor
- ❖ EORTC, european organisation for research and treatment of cancer
- ❖ FC, fréquence cardiaque
- ❖ FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche
- ❖ FR, fréquence respiratoire
- ❖ GC, groupe contrôle
- ❖ GE, groupe entraîné
- ❖ HAS, haute autorité de santé
- ❖ HDL, high density lipoprotein
- ❖ HER2, human epidermal growth factor receptor-2
- ❖ IC, insuffisance cardiaque
- ❖ IGF-1, insulin-like growth factor
- ❖ IGFBP-1 et 2, insulin-like growth factor binding protein-1 et 2
- ❖ IL-12, interleukine 12

- ❖ IL-6, interleukine 6
- ❖ IL-8, interleukine 8
- ❖ IMC, indice de masse corporelle
- ❖ INCa, Insitut National du Cancer
- ❖ LDL, low density lipoprotein
- ❖ MAPK, mitogen-activated protein kinase
- ❖ MET, metabolic equivalent of task
- ❖ MFI-20, multidimensional fatigue inventory 20
- ❖ MG, masse grasse
- ❖ MM, masse musculaire
- ❖ NCCN, national comprehensive cancer network
- ❖ NRG-1, neuréguline-1
- ❖ NRG-1 $\beta$ , neuréguline-1 $\beta$
- ❖ OMS, organisation mondiale de la santé
- ❖ PaCO<sub>2</sub>, pression artérielle en dioxyde de carbone
- ❖ PAD, pression artérielle diastolique
- ❖ PaO<sub>2</sub>, pression artérielle en oxygène
- ❖ PAS, pression artérielle systolique
- ❖ pH, potentiel hydrogène
- ❖ PI3K, phosphatidylinositol-3 kinases
- ❖ PM, puissance maximale
- ❖ QdVS, qualité de vie relative à la santé
- ❖ QLQ-C30,
- ❖ QLQ-C30, quality of life questionnaire core 30
- ❖ RCP, réunion de concertation pluridisciplinaire
- ❖ RTK, récepteur tyrosine kinase
- ❖ SaO<sub>2</sub>, saturation artérielle en oxygène
- ❖ SEM, erreurs standards à la moyenne
- ❖ SG, survie globale
- ❖ SHBG, sex hormone binding globulin
- ❖ SOS, soins oncologiques de support
- ❖ SSR, survie sans récidence
- ❖ SV1 et et SV2, seuil ventilatoire 1 et 2
- ❖ TM12, test de marche de 12 minutes

- ❖ TM6, test de marche de 6 minutes
- ❖ TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale  $\alpha$
- ❖ VCO<sub>2</sub>, rejet de dioxyde de carbone
- ❖ VE, débit ventilatoire
- ❖ VE/VCO<sub>2</sub>, équivalent respiratoire en dioxyde de carbone
- ❖ VE/VO<sub>2</sub>, équivalent respiratoire en oxygène
- ❖ VEMS, volume expiré maximal par seconde
- ❖ VG, ventricule gauche
- ❖ VO<sub>2</sub> pic, pic de consommation d'oxygène
- ❖ VO<sub>2</sub>/FC, pouls d'oxygène
- ❖ Vt, volume tidal
- ❖ VTDVG, volume télédiastolique du ventricule gauche
- ❖ VTSVG, volume télésystolique du ventricule gauche
- ❖ W, watts
- ❖ WCRF, world cancer research fund



# Introduction

Le cancer du sein, le plus fréquent chez la femme, est la principale cause de mortalité (INCa, 2017), mais ce cancer reste de bon pronostic. Les campagnes de prévention comme « octobre rose », qui se déroulent chaque année en France, sensibilisent davantage les femmes au dépistage du cancer du sein et permettent ainsi une détection plus précoce (INCa, 2017). De plus, au cours de ces dernières décennies, l'amélioration du dépistage, de la prise en charge et des traitements ont augmenté la survie des patientes. Par ailleurs, la prise en charge médicale, désormais pluridisciplinaire, comportant une concertation systématique des différentes spécialités, permet une individualisation des traitements et optimise les chances de guérison. Malgré les nouvelles thérapeutiques, les symptômes et les effets secondaires des traitements comme douleur, prise de poids, diminution de la masse maigre augmentent la fatigue, à l'origine d'une diminution de la quantité d'AP totale et à terme de la capacité aérobie, diminuant elle-même l'engagement des patientes dans la pratique de l'AP et conduisant progressivement à un déconditionnement à l'exercice physique (Foucaut et *al.*, 2015; Peel et *al.*, 2014). Fait suite à ces effets indésirables, une augmentation de l'anxiété et de la dépression, qui altère *in fine* la qualité de vie relative à la santé des patientes.

Si les AP sont aujourd'hui reconnues comme bénéfiques pour prévenir l'apparition de maladies chroniques, de nombreuses études démontrent aussi leurs effets favorables dans la prévention tertiaire du cancer du sein. Les AP font désormais partie intégrante des soins oncologiques de support (SOS). Ces derniers ont clairement été exposés dans les deux derniers Plan Cancer (2009-2013 et 2014-2019), dans lesquels l'AP et surtout la réduction de la sédentarité, pendant et après les traitements, sont inscrites dans le panier des SOS. Celui-ci correspond à l'ensemble de l'offre et de l'organisation des soins de support à garantir aux patients atteints de cancer et à leurs proches. Dans ce

contexte, la Société Française des Professionnels en Activité Physique Adaptée (APA) travaille actuellement sur les différentes offres de soins en AP au niveau national. Ces propositions s'inscrivent donc dans la continuité de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 qui renforce la prescription d'APA à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical dans le cadre du parcours de soins des patients atteints d'une affection de longue durée, et notamment de cancer.

Ces observations nous ont conduits à réaliser ce travail de thèse en collaboration avec le réseau régional de cancérologie de Franche-Comté (Oncolie) et le Centre de Réadaptation Cardiologique et Pneumologique de la Fondation Arc-en-Ciel. Une bourse CIFRE et un financement de la Conférence de Coordination du Grand Est de la Ligue Contre le Cancer, ont contribué activement à la réalisation de ce travail.

Dans ce cadre, nous nous sommes interrogés sur les bénéfices de l'exercice chronique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif, non seulement sur la toxicité cardiaque induite par le trastuzumab, les adaptations physiologiques à l'exercice mais aussi sur la fatigue, la douleur et la qualité de vie.

Dans ce contexte et après avoir détaillé dans une première partie l'état actuel des connaissances sur la physiopathologie du cancer du sein et ces traitements, nous évoquerons dans une seconde partie, le rôle de l'AP dans la prévention primaire et tertiaire de cette maladie chronique et comment cette AP répond de manière pertinente à ce problème de santé publique. Enfin, nous présenterons notre contribution personnelle sur l'effet d'un réentraînement à l'effort supervisé sur les fonctions myocardiques, sur les réponses physiologiques à l'exercice mais aussi sur les effets secondaires des traitements.

# Revue de la littérature

## I. Le cancer du sein

### 1.1 Epidémiologie

Le cancer du sein est la première cause de cancer mais aussi la première cause de décès chez la femme (INCa, 2017), avec 1,7 millions de nouveaux cas et 500 000 décès par an dans le monde (McGuire et *al.*, 2016). En France, le cancer du sein est le plus fréquemment diagnostiqué avec 58 968 nouveaux cas en 2017 (figure 1) et le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent tout sexe confondu (INCa, 2017). Cependant, entre 2005 et 2012, le taux d'incidence chez la femme tend à se stabiliser avec un ralentissement de +0,2% par an alors qu'il était de +1,6% entre 1980 et 2005 avec un âge médian au diagnostic de 67 ans (INCa, 2017). Le cancer du sein est responsable de 12 000 décès en 2017 (figure 1) avec un âge médian au décès de 77 ans (INCa, 2017). Toutefois, le taux de mortalité est en baisse [(-1,4% entre 2005 et 2012 contre - 1% entre 1980 et 2005) ; (INCa, 2017)]. La baisse de la mortalité est expliquée en partie par un renforcement du dépistage, permettant un diagnostic plus précoce et une amélioration de la prise en charge thérapeutique (Belot et *al.*, 2008).

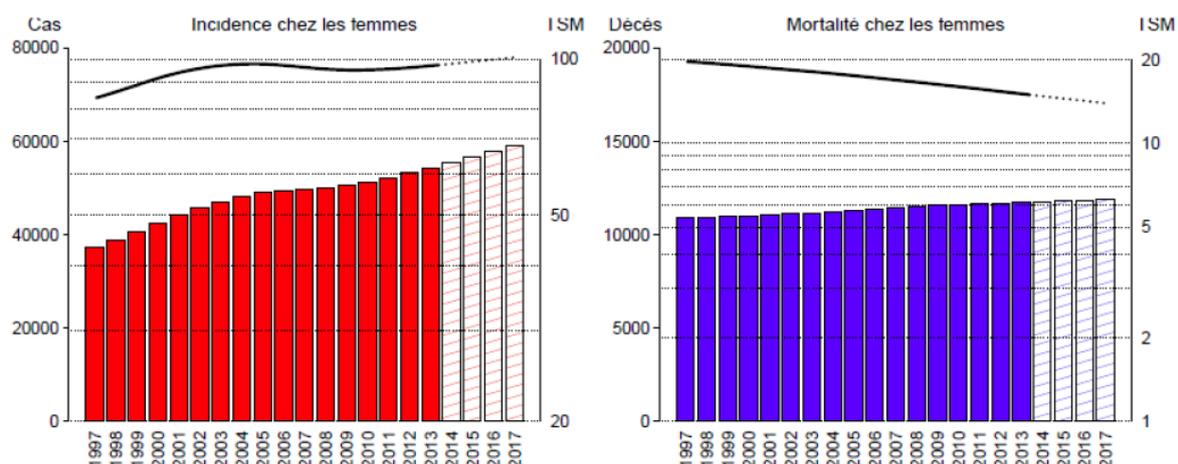


Figure 1 : Évolution du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine d'après l'INCa (2017)

Le cancer du sein reste un cancer de bon pronostic, puisque la survie globale à 5 ans est de 86%. Elle était de 76 % chez des personnes diagnostiquées entre 1989 et 2004 (Allemani et *al.*, 2013). La survie à 10 ans est importante mais tend à diminuer avec l'âge, passant de 83% chez les personnes de 45 à 54 ans, à 65% chez les plus de 75 ans. Les femmes de moins de 45 ans ont, quant à elles, une survie à 10 ans de seulement 75% (Allemani et *al.*, 2013).

## **1.2 Facteurs de risque et prévention**

**Le risque de développer un cancer du sein** résulte d'une combinaison de plusieurs facteurs susceptibles d'interagir entre eux. Toutefois, l'implication de certains de ces facteurs est encore incertaine. En effet, une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte d'un cancer (Countries et *al.*, 2007).

**Les facteurs de risque intrinsèques** sont liés à l'âge, aux antécédents personnels et familiaux de cancer du sein ainsi qu'aux prédispositions génétiques au cancer du sein alors que les **facteurs de risque extrinsèques** sont liés à l'environnement, au mode et aux conditions de vie.

**L'âge** représente un facteur de risque de développement du cancer du sein, avec près de 50% de patientes diagnostiquées entre 50 et 69 ans et 28% après 69 ans (INCa, 2017).

**Les antécédents familiaux** augmentent considérablement le risque de cancer du sein (Biglia et *al.*, 2004; Evans et *al.*, 2009; Espié et *al.*, 2012; Hulka & Moorman, 2008). Les antécédents personnels de carcinome mammaire *in situ* (McPherson et *al.*, 2000) et d'hyperplasie atypique augmentent aussi le risque de cancer (Nkondjock & Ghadirian, 2005 ; Key et *al.*, 2001).

De plus, **certains gènes**, dont les deux principaux sont les BReast CAncer 1 (BRCA1 ou gène 1 du cancer) et 2 (BRCA2 ou gène 2 du cancer), lorsqu'ils sont mutés, ne permettent plus la réparation de l'ADN et prédisposent au cancer du sein ; ils seraient responsables de 5 à 10 % des cas de cancer (Antoniou et *al.*, 2003).

Par ailleurs, **des facteurs hormonaux endogènes** comme la nulliparité ou une première naissance après 30 ans (Layde et *al.*, 1989), l'absence d'allaitement (Lipworth et *al.*, 2000), des cycles ovariens courts, des ménarches précoces (Glade, 1999; Key et *al.*, 2001), une ménopause tardive (Trichopoulos et *al.*, 1972) ou la prise de traitements hormonaux (contraceptifs oraux oestro-progestatifs et traitement hormonal substitutif) représentent autant de facteurs de risque du cancer du sein (Ross et *al.*, 2000; Rossouw et *al.*, 2002; Dumitrescu & Cotarla, 2005; Kahlenborn et *al.*, 2006).

Parmi les facteurs de risque extrinsèques, **les radiations ionisantes** notamment chez les jeunes femmes (avant 30 ans) ayant eu des radiographies répétées du thorax ou un traitement par irradiation (radiothérapie) sur le thorax pour traiter un autre cancer (comme le lymphome hodgkinien) augmentent le risque de cancer du sein (Little et *al.*, 1999; Boice, 1996).

**Le travail de nuit** augmente, selon l'étude CECILE, de 30% le risque de cancer du sein (Menegaux et *al.*, 2013), en raison d'une hypersécrétion de mélatonine, favorisant l'augmentation de la synthèse d'œstrogènes (Straif et *al.*, 2007).

Par ailleurs, **la consommation de tabac** est reconnue comme facteur de risque de plusieurs cancers dont celui du sein. En effet, des femmes exposées au tabagisme actif ont un risque supérieur à celles qui sont exposées au tabagisme passif, et plus élevé que celles qui n'ont jamais été exposées au tabac (Macacu et *al.*, 2015; Catsburg et *al.*, 2015).

Quant à **l'alimentation**, le lien avec le risque du cancer du sein n'est pas clairement établi. Néanmoins, le World Cancer Research Fund (WCRF) et l'American Institute for

Cancer Research (AICR) dans leur rapport de 2007, considèrent que certains aliments, notamment les fruits et légumes diminuent alors que d'autres tels que la viande rouge et la charcuterie augmentent le risque de certains cancers (WCRF - AICR, 2007).

Le facteur nutritionnel le mieux établi de risque de cancer du sein, avec une augmentation d'environ 7 %, est **l'alcool**, pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolisée par jour (WCRF - AICR, 2007 ; Hamajima et *al.*, 2002).

**Un mode de vie sédentaire** est aussi particulièrement dangereux et augmente le risque de cancer du sein (Boyle et *al.*, 2016; Zhou et *al.*, 2015). De plus, selon l'expertise collective de l'Institut de la Santé et de la Recherche Médicale, **l'inactivité physique** est responsable de nombreuses pathologies chroniques telles que le diabète, les pathologies coronariennes mais aussi le cancer du sein avec une proportion de 1 cas sur 4 à 5. Toutefois, selon le WCRF-ACIR (2010), l'effet serait « probable » chez les femmes ménopausées et « limité » chez les femmes pré-ménopausées. Ainsi, la relation inactivité physique et cancer du sein dépend du statut ménopausique des femmes (Shen et *al.*, 2014; Schmid & Leitzmann, 2014).

Par ailleurs, la sédentarité et l'inactivité physique sont à l'origine d'une augmentation du surpoids et de l'obésité, qui augmentent le risque de cancer du sein notamment chez la femme ménopausée (Renehan et *al.*, 2008). Une prise poids de 10 kg ou plus après la ménopause augmente de 18% ce risque par rapport aux patientes qui maintiennent leurs poids (Sprague et *al.*, 2008).

Un des mécanismes possibles par lequel l'obésité augmente le risque de cancer du sein, notamment chez les femmes ménopausées, est la production accrue d'œstrogènes libres, secondaire à la conversion des androgènes par l'aromatase adipocytaire (Yaghjyan & Colditz, 2011). Les œstrogènes régulent l'équilibre entre la différenciation cellulaire, la prolifération et l'apoptose et favorisent la croissance sélective des cellules pré-néoplasiques et néoplasiques (figure 2 ; Travis & Key 2003; Dickson et *al.*, 1990).

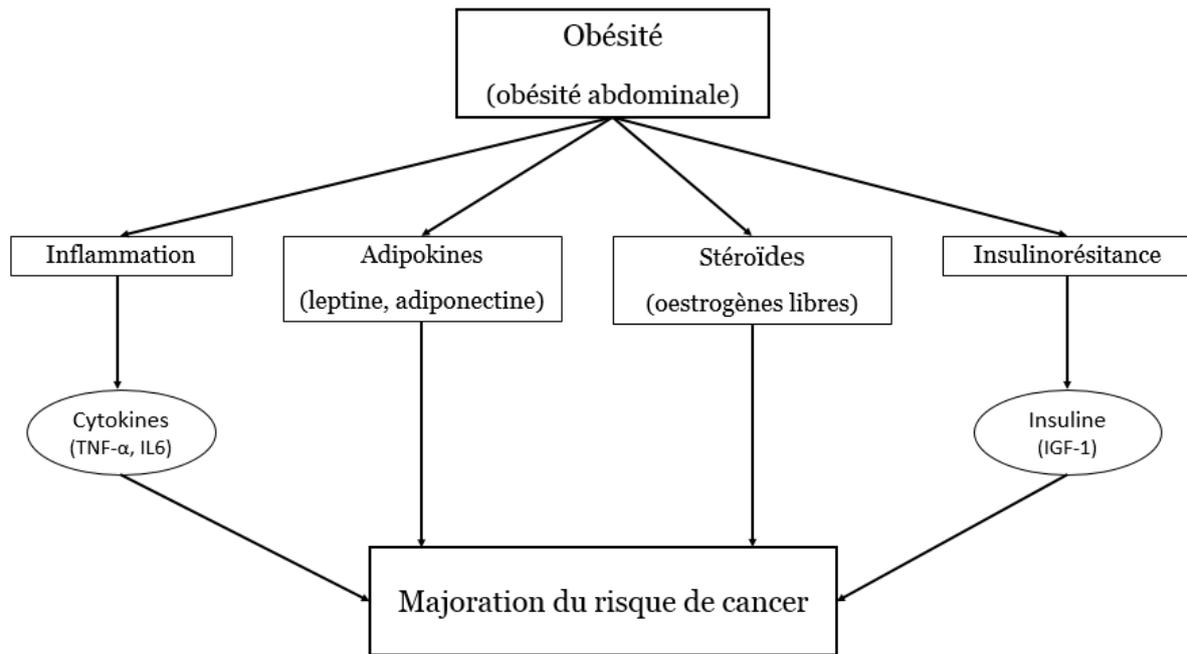


Figure 2 : Relation entre obésité et cancer : les mécanismes possibles, d'après Schlienger et *al.* (2009)

Le surpoids ou l'obésité, en particulier au niveau abdominal, s'accompagne souvent d'une insulino-résistance avec une augmentation des taux plasmatiques d'insuline et d'*insulin-like growth factor* (IGF-1), inhibant ainsi la production d'IGF Binding Protein-1 et 2 (IGFBP-1 et 2), favorisant la prolifération cellulaire et la réduction de l'apoptose (figure 2 ; Macciò et *al.*, 2009; Reeves et *al.*, 2007; Renehan et *al.*, 2008).

L'augmentation de la concentration d'insuline inhibe aussi la production de *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), stimule la prolifération cellulaire, réduit l'apoptose et augmente l'angiogénèse (Khandwala et *al.*, 2000).

Par ailleurs, le tissu adipeux sécrète deux adipokines, la leptine et l'adiponectine, aux effets contraires, contribuant au processus de cancérogénèse (figure 2) (Dirat et *al.*, 2011). La leptine est corrélée positivement à la masse adipeuse et a des effets pro-inflammatoires, anti-apoptotiques, pro-angiogéniques et joue donc un rôle central dans la physiopathologie du cancer du sein chez les femmes obèses (Caldefie-Chézet et

*al.*, 2013). L'adiponectine, qui a des effets anti-mitogènes et pro-apoptotiques, est diminuée en cas d'obésité abdominale (Dieudonne *et al.*, 2006; Grossmann *et al.*, 2008).

Enfin, l'obésité est associée à **un état inflammatoire**, caractérisé par une augmentation des marqueurs de l'inflammation, tels que le TNF- $\alpha$ , les IL-6, -12, et la protéine C-réactive (CRP) favorisant la cancérogenèse (figure 2) (Dardeno *et al.*, 2010; Martin *et al.*, 2008; Purohit *et al.*, 2002). En effet, cet état pro-inflammatoire s'accompagne d'une production de cytokines inflammatoires et de prostaglandines, lesquelles favorisent l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose (O'Byrne & Dalglish, 2001).

Il existe toutefois **des facteurs de prévention** du cancer du sein. En effet, une grossesse menée à terme (Layde *et al.*, 1989), le nombre d'enfants (Hinkula *et al.*, 2001), l'allaitement (Key *et al.*, 2001), une alimentation équilibrée et diversifiée, riche en fruits et légumes et une activité physique (AP) régulière protègent du cancer du sein (AICR - WCRF, 2007; Kushi *et al.*, 2012).

La pratique d'une AP diminue de 20% à 80% le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée, avec un effet plus faible chez la femme non ménopausée (Monninkhof *et al.*, 2007). Ce risque est d'autant plus réduit chez les femmes actives et chez lesquelles l'IMC est bas (Friedenreich *et al.*, 2010, 2011). En revanche, chez les femmes obèses (IMC  $\geq 30$  kg.m<sup>-2</sup>), l'effet a tendance à être nul ou non significatif (Friedenreich *et al.*, 2008). De plus, il existe une réduction de l'incidence de 25% pour les personnes les plus actives comparées à celles moins actives (Friedenreich *et al.*, 2010).

Les mécanismes biologiques qui sous-tendent l'association entre l'AP et la réduction du risque de cancer du sein seraient liés à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (Mayer-Davis *et al.*, 1998; Borghouts & Keizer, 2000), à un niveau d'insulinémie à jeun

plus bas (Pischon et *al.*, 2003; Irwin et *al.*, 2000; Allen et *al.*, 2003), à un niveau accru de SHBG (Ennour-Idrissi et *al.*, 2015) et d'IGF-1 (Allen et *al.*, 2003; Kaaks & Lukanova, 2001; Rajaram et *al.*, 1997). Par ailleurs, l'AP diminue le risque de cancer du sein par la modulation de l'inflammation et de la fonction immunitaire (Rundle, 2005; Shephard & Shek 1998). Elle perturbe l'équilibre des cytokines pro- et anti-inflammatoires dans la circulation systémique et les tissus locaux (Moldoveanu et *al.*, 2001; Ostrowski et *al.*, 1999).

Ces données mettent en évidence, la nécessité d'un mode de vie associant une AP régulière et un équilibre alimentaire, pour diminuer le risque de cancer du sein, mais aussi pour prévenir et/ou diminuer les conséquences des traitements. Ce point sera développé dans le chapitre 4.

### **1.3 Physiopathologie, cancérogenèse et histoire naturelle**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est défini comme une croissance incontrôlée de cellules anormales, appelées cellules malignes. Le processus de la cancérogenèse comporte donc trois étapes (Cooper, 2000) :

- Une première étape **d'initiation** : l'ADN peut être lésé par un cancérogène génotoxique dit initiateur et ce phénomène est irréversible (Figure 3). Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être des agents mutagènes chimiques (hydrocarbures polycycliques aromatiques, par exemple amines aromatiques), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, ultraviolets). La majorité des carcinogènes chimiques subissent des réactions métaboliques de détoxification conduisant à des métabolites génotoxiques. Les cellules endommagées (initées) échappent au contrôle normal de la division cellulaire. Toutefois, ces cellules ne sont

pas des cellules tumorales et ne sont pas phénotypiquement distinguables des cellules non initiées.

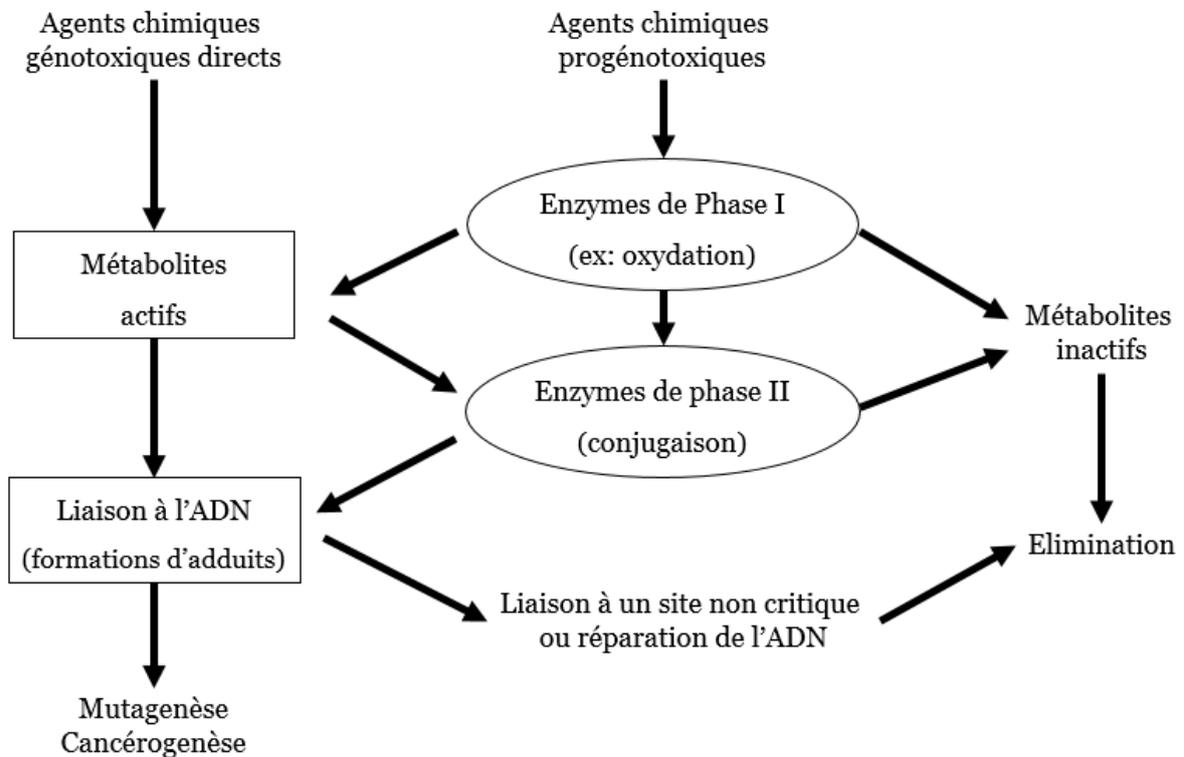


Figure 3 : Schéma général de l'activation des agents génotoxiques, d'après Tronczynski et *al.* (1999)

- Une deuxième étape **de promotion** : les cellules initiées se multiplient sous l'influence d'agents promoteurs. Les promoteurs ne sont pas carcinogènes ou mutagènes car ils n'interfèrent pas avec la structure de l'ADN mais agissent par des mécanismes épigénétiques. Il peut s'agir d'hormones comme les hormones stéroïdiennes (œstrogènes), les sels biliaires. Il en résulte une perte de l'homéostasie tissulaire et l'émergence de clones cellulaires donnant naissance à une tumeur bénigne.
- Une troisième étape **de progression** : c'est au cours de cette phase que la tumeur bénigne se transforme en tumeur maligne. Cette étape correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée qui augmente la probabilité de mutations, l'acquisition de l'indépendance, d'ancrage, la perte de la différenciation, une instabilité

génétique. Cette phase se prolonge avec l'acquisition au cours du temps de l'invasion locale et la capacité métastatique (Figure 4).

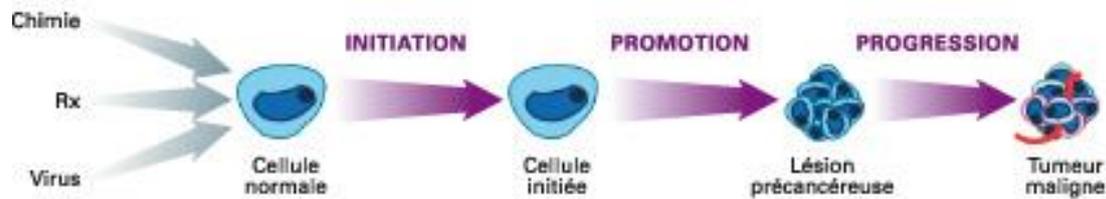


Figure 4 : Etapes de la cancérisation, inspiré de Cooper (2000)

Selon la classification clinique, la cancérogenèse est composée d'une phase infraclinique, au cours de laquelle les cellules cancéreuses ne peuvent être différenciées des cellules normales et d'une phase clinique au cours de laquelle le cancer est diagnostiqué et les cellules cancéreuses (par leur forme, le nombre de cellules en division, le rapport noyau-cytoplasme...) se distinguent des cellules normales (Sinn & Kreipe, 2013).

Le cancer du sein naît des cellules de l'appareil sécrétoire du sein constitué des lobules et des canaux galactophores. Dans une première étape, l'évolution est intra-épithéliale, sans franchissement de la membrane basale : ces lésions sont nommées carcinomes *in situ*. Quand il n'existe pas d'invasion de la membrane basale, l'évolution est exclusivement mammaire et conditionne les modalités du traitement local. Le risque est l'évolution en plusieurs années vers un cancer invasif après franchissement de la membrane basale avec une diffusion des cellules néoplasiques à l'ensemble de l'organisme par voie vasculaire et/ou lymphatique, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire (figure 5 ; INSERM 2009; HAS/INCa, 2010).

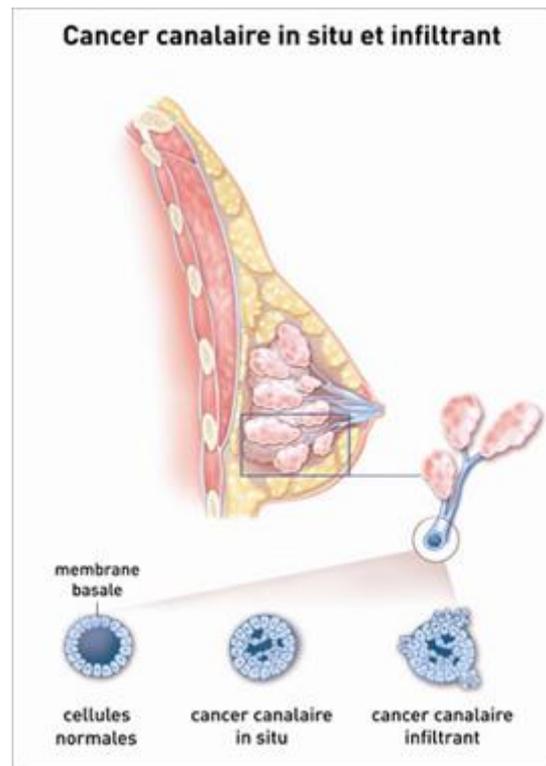


Figure 5 : Les différentes étapes de la prolifération cellulaire, de l'*in situ* à l'infiltrant, d'après l'INCa (2013)

#### 1.4 Dépistage et diagnostic

**Le dépistage** du cancer du sein est effectué à partir de 50 ans (jusqu'à 74 ans), tous les deux ans, par mammographie bilatérale avec deux incidences et une double lecture. En cas de risque plus élevé (antécédents familiaux), d'autres modalités de surveillance peuvent être proposées (Dilhuydy, 2005). Par son incidence et son taux de mortalité, la mammographie est justifiée et permet de diminuer la morbidité et la mortalité (Belot et *al.*, 2008). Cependant, elle n'affirme pas le diagnostic et d'autres examens en cas d'images suspectes doivent être réalisées.

**La présence de signes cliniques mammaires**, comme une déformation cutanée (masse, fossette ou méplat cutané), des anomalies cutanées à caractère inflammatoire (œdème, rougeur, chaleur), un écoulement du mamelon, des ulcérations peuvent être des manifestations de la maladie (Koo et *al.*, 2017). D'autres signes cliniques ou symptômes plus rares peuvent apparaître comme des douleurs osseuses, des nausées,

une perte de poids, une faiblesse musculaire, des maux de tête, une vision double (Koo et *al.*, 2017).

Des examens d'imagerie (mammographie, échographie et éventuellement IRM) sont réalisés pour confirmer **le diagnostic**.

### **1.5 Histopathologie des cancers du sein**

Devant toute anomalie clinique ou radiologique, une biopsie est réalisée pour une analyse anatomopathologique qui précise le type de cancer, le grade pronostique de Elston et Ellis, actuellement recommandé en Europe, qui correspond au grade SBR (Scarff-Bloom et Richardson) modifié. Trois paramètres morphologiques sont évalués : l'architecture tumorale, la forme et la taille du noyau de la cellule ainsi que le nombre de cellules qui se divisent (ou activité mitotique) reflétant la vitesse à laquelle les cellules cancéreuses se développent (Bansal et *al.*, 2012). Le grade est défini par un score de 1 à 3, correspondant à la somme de trois critères, architectural, nucléaire et index mitotique. Ainsi est déterminé le grade de la tumeur, classé en fonction de son agressivité, de I (pour les tumeurs les moins agressives) à III (pour les plus agressives) souvent exprimé par la lettre G ou SBR, suivi des chiffres I, II ou III (Bansal et *al.*, 2012; Mannell 2017). Un score total de :

- 3, 4 ou 5 correspond à un grade Elston et Ellis I
- 6 ou 7 correspond à un grade Elston et Ellis II
- 8 ou 9 correspond à un grade Elston et Ellis III

### **1.6 Sous-types de cancer du sein**

Trois sous-types de cancer du sein existent sur le plan thérapeutique définissant les indications des traitements systémiques (HAS/INCa, 2010 ; Dai et *al.*, 2015) :

- Les cancers triple-négatifs (environ 15 % des cancers du sein) qui n'expriment ni HER2, ni les récepteurs hormonaux, systématiquement traités par chimiothérapie,
- Les cancers hormono-sensibles (environ 70 % des cancers du sein) qui expriment les récepteurs aux hormones et n'expriment pas HER2. Le traitement adjuvant consiste en une hormonothérapie. La chimiothérapie est effectuée s'il existe des facteurs de mauvais pronostic associés,
- Les cancers HER2-positif (environ 15 % des cancers du sein) qui reçoivent systématiquement un traitement par trastuzumab associé à une chimiothérapie. Ce type de cancer sera détaillé dans la partie III.

### **Détermination des récepteurs hormonaux**

Les récepteurs hormonaux jouent un rôle important dans la stimulation de la prolifération entre les hormones stéroïdiennes circulantes et l'ADN de la cellule tumorale. La détermination du statut des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) par l'étude immunohistochimique lors du diagnostic est importante car l'expression de ces récepteurs est un facteur pronostique et prédictif de réponse à l'hormonothérapie. En Europe, le seuil de positivité retenu est de 10 % d'expression (HAS/INCa, 2010).

### **Détermination du statut HER2**

La protéine HER2 appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance épidermique (EGFR) ou famille HER. Elle est codée par le gène *HER2* situé sur le bras long du chromosome 17 (17q12-21). C'est une protéine transmembranaire de type récepteur tyrosine kinase, impliquée dans la survie et la régulation de la prolifération cellulaire. Les récepteurs HER2 peuvent être surexprimés et/ou amplifiés dans 12% des cancers du sein.

Une détermination fiable du statut HER2 du tissu tumoral est indispensable au moment du diagnostic pour toutes les patientes devant bénéficier du traitement ciblé. Le statut HER2 est évalué, le plus souvent, par immunohistochimie (IHC) ou par hybridation *in-situ* en fluorescence (FISH) selon les recommandations internationales et nationales (Wolff et al., 2013; Penault-Llorca et al., 2014). La surexpression de HER2 est déterminée par IHC en première intention. Le cancer est HER2-négatif si HER est évalué à 0 ou 1+ et HER2-positif si HER est évalué à 3+. Si HER est 2+, il s'agit de « cas équivoques » nécessitant une FISH pour vérifier l'amplification de HER2 ou la surexpression hétérogène de HER2. Les taux de surexpression (score 3+) de HER2 varient 9 à 30% en fonction du type histologique, du grade, du stade de la tumeur et des patientes (Dabbs et al., 2011).

### **1.7 Classification TNM**

A l'issue d'un bilan d'extension, le cancer peut être classé selon le système TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (2017), basée sur la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (node N) et l'absence ou la présence de métastases à distance (M).

Avant tout traitement, l'examen clinique permet de définir un stade pré-thérapeutique, on parle alors de classification cTNM (c pour clinique). Après la chirurgie, l'examen anatomo-pathologique des tumeurs et l'analyse microscopique des ganglions prélevés permettent de définir un stade anatomopathologique, on parle de classification pTNM (p pour post-chirurgical) (HAS/INCa, 2010).

### **1.8 Traitements**

Le choix des traitements des cancers du sein dépend des caractéristiques du cancer, à savoir sa localisation, le nombre de foyers (unifocal ou multifocal), l'histologie, le stade et le grade. Le traitement est fonction aussi de l'âge, du statut

ménopausique, des antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, des antécédents familiaux, de l'état de santé globale, et des contre-indications éventuelles à certains traitements.

Ainsi, en fonction de ces différents éléments, le traitement, le mieux adapté, sera défini au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) par des médecins de spécialités différentes (chirurgien, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, pathologiste, etc...) avec l'accord de la patiente.

Le traitement d'un cancer du sein repose principalement sur la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés (concomitants).

L'INCa a décrit dans le guide du cancer du sein « du diagnostic au suivi », les principes de la prise en charge thérapeutique (figure 6). Dans les formes localisées, le traitement est réalisé dans un but curatif et comprend toujours une chirurgie mammaire et une chirurgie des ganglions axillaires homolatéraux. La chirurgie conservatrice est systématiquement suivie d'une radiothérapie mammaire. En fonction des différents facteurs pronostiques et prédictifs, peuvent être réalisés en situation (néo)adjuvante une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie et/ou un traitement par trastuzumab et/ou une radiothérapie post-mastectomie complémentaire.

Dans le cas des cancers du sein métastatiques, le traitement ne peut être curatif et il est essentiellement basé sur les traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie, anti-HER2 ou autres thérapies ciblées, biphosphonates ou denosumab si métastases osseuses), l'objectif étant d'augmenter la survie des patientes et d'améliorer leur qualité de vie.

Dans le cadre de cet exposé, les traitements du cancer du sein ne seront pas exposés en détail, à l'exception du traitement par anti-HER2.

Traitements	Cancer infiltrant	Cancer métastatique		
<b>Traitement néoadjuvant</b> (précédant la chirurgie) chimiothérapie conventionnelle +/- thérapie ciblée anti-HER2, hormonothérapie	Si cancer volumineux ou inflammatoire	Pas d'indication		
<b>Chirurgie mammaire</b>	Choix en fonction de la tumeur, du volume du sein et de l'avis de la patiente entre :  <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Mastectomie partielle</b> (tumorectomie)</td> <td style="width: 50%;"><b>Mastectomie totale</b>, avec possibilité de <b>reconstruction mammaire</b>, immédiate ou le plus souvent différée</td> </tr> </table>	<b>Mastectomie partielle</b> (tumorectomie)	<b>Mastectomie totale</b> , avec possibilité de <b>reconstruction mammaire</b> , immédiate ou le plus souvent différée	Si rémission de la maladie métastatique. Décision au cas par cas.
<b>Mastectomie partielle</b> (tumorectomie)	<b>Mastectomie totale</b> , avec possibilité de <b>reconstruction mammaire</b> , immédiate ou le plus souvent différée			
<b>Geste chirurgical axillaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Soit technique du ganglion sentinelle, suivie éventuellement d'un curage axillaire</li> <li>■ Soit curage axillaire (8 à 10 ganglions) d'emblée</li> </ul>			
<b>Radiothérapie</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Mammaire</b> (+/- surimpression du lit tumoral) +/- <b>ganglionnaire</b></td> <td style="width: 50%;"><b>Paroi thoracique</b>, selon les facteurs de mauvais pronostic associés +/- <b>ganglionnaire</b></td> </tr> </table>	<b>Mammaire</b> (+/- surimpression du lit tumoral) +/- <b>ganglionnaire</b>	<b>Paroi thoracique</b> , selon les facteurs de mauvais pronostic associés +/- <b>ganglionnaire</b>	
<b>Mammaire</b> (+/- surimpression du lit tumoral) +/- <b>ganglionnaire</b>	<b>Paroi thoracique</b> , selon les facteurs de mauvais pronostic associés +/- <b>ganglionnaire</b>			
<b>Chimiothérapie conventionnelle</b> (notamment anthracyclines et taxanes), <b>thérapies ciblées</b> (anti-HER2, anti-VEGF)	Indication et choix des traitements en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements	Oui		
<b>Hormonothérapie</b> (notamment anti-oestrogènes et inhibiteurs de l'aromatase)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Si la tumeur exprime au moins un des deux récepteurs hormonaux.</li> <li>■ Pendant une durée d'au moins 5 ans</li> </ul>			

Figure 6 : Principes de la prise en charge thérapeutique du cancer du sein, d'après INCa (2016)

### 1.9 Effets secondaires généraux des traitements adjuvants

**Après la chirurgie**, les principales complications sont des troubles de la cicatrisation (hématomes, infections), des complications du curage axillaire (troubles sensitifs, douleurs et raideur de l'aisselle), des séquelles esthétiques ainsi que des douleurs locales et résiduelles postopératoires. Cette douleur, notamment au niveau du bras et de l'épaule peut résulter de blessures aux muscles et aux ligaments et s'accompagner d'une diminution de l'amplitude des mouvements dans les bras et les épaules, mais elle est le plus souvent transitoire (Lee et *al.*, 2008 ; HAS/INCa, 2010 ; Baumann et *al.*, 2013; Shah et *al.*, 2011). La douleur neuropathique, quant à elle, est

dues aux lésions du tissu nerveux et peut devenir un problème plus persistant (Jung et *al.*, 2003). Le risque de lymphoedème, subséquent au curage axillaire, est quant à lui immédiat ou survient dans les trois ans après les traitements (Rockson, 2008).

Quant à **la chimiothérapie**, l'incidence et la fréquence des effets secondaires peuvent varier au cours de la période des traitements et en fonction de chaque patiente, mais une majorité d'entre elles rapportent avoir subi plusieurs (+ de 3 ou 4) effets secondaires durant la chimiothérapie (Pearce et *al.*, 2017). Les plus fréquents sont des toxicités veineuses, cutanées, des muqueuses et des phanères (alopécie, quasiment constante) mais aussi hématologiques (leucopénie et neutropénie) avec un risque d'infection (Shapiro & Recht, 2001). La chimiothérapie peut également s'accompagner de nausées et vomissements dont la prévention est assurée selon les molécules prescrites, par l'emploi de sétrons, de corticoïdes et d'un inhibiteur NK1 (Jordan *et al.*, 2007). Elle peut aussi induire une ménopause (dépendant de l'âge au moment du traitement) et une altération de la fertilité (Shapiro & Recht, 2001), mais aussi des neuropathies. Ces dernières sont un effet secondaire bien connu avec les chimiothérapies à base de taxanes tels que le paclitaxel et le docetaxel, et peuvent être invalidantes si elles persistent (Lee & Swain, 2006). Malheureusement, il n'y a, à ce jour, aucune preuve sur le risque de la neuropathie à long terme des patientes recevant des taxanes en adjuvant et les mécanismes de son origine restent peu clairs (Lee & Swain, 2006). La chimiothérapie peut également induire une cardiotoxicité avec les anthracyclines (dépendant de la dose cumulative) et un risque de leucémie secondaire (dépendant des types de chimiothérapies et des doses utilisées) (Shapiro & Recht, 2001).

En ce qui concerne, **la radiothérapie**, les effets aigus de la radiothérapie externe comprennent essentiellement un érythème cutané, pouvant aller jusqu'à une épidermite exsudative en fin de radiothérapie. Parmi les effets secondaires tardifs

(survenant au-delà de 6 mois après la radiothérapie), l'hyperpigmentation, la fibrose mammaire et des douleurs post-thérapeutiques sont les plus fréquentes (Serin & Rauglaudre, 2004). Ces effets secondaires, comme pour la chirurgie, peuvent conduire à une diminution de la mobilité de l'épaule et du bras (Lee et al., 2008).

Durant l'**hormonothérapie**, les effets secondaires varient en fonction de son type (anti-aromatase ou anti-oestrogène) et sont difficiles à supporter d'autant que la durée du traitement est longue. En effet, l'utilisation d'inhibiteurs de l'aromatase est fréquemment associée à des arthralgies et myalgies (Niravath, 2013; Yaw et al., 2014) et des changements dans l'apport énergétique alimentaire (Demark-Wahnefried et al., 2012; Irwin et al., 2003, 2011) ou encore à un risque d'ostéoporose nécessitant une surveillance par ostéodensitométrie (Bosco, 2012). Quant aux anti-oestrogènes, ils augmentent le risque de cancer de l'endomètre et d'accident thromboembolique (Baum et al., 2002, 2003).

D'autre part, la maladie et les traitements induisent de nombreuses séquelles psychologiques ou physiques. **Les troubles psychologiques et comportementaux** sont en effet des conséquences secondaires fréquents et comprennent des troubles de l'énergie, du sommeil, de l'humeur et de la cognition (Baqtayan, 2012; Bower, 2008). De plus, l'anxiété associée au cancer peut provoquer des nausées et des vomissements et interférer sur les activités quotidiennes des patientes (Burgess et al., 2005; You et al., 2017). Dans ce contexte, une diminution du niveau d'activité physique (AP) total, d'environ 2h/semaine, est observée chez les patientes après le diagnostic, et de manière plus importante chez les femmes en surpoids ou obèses (Irwin et al., 2003). Le type de traitement et l'association de plusieurs thérapeutiques (chimiothérapie + radiothérapie) **impactent fortement le niveau d'AP** avec une diminution d'environ 50% des activités sportives par rapport à celles des patientes traitées seulement par chirurgie (24%) ou par radiothérapie (23%)

(Irwin et *al.*, 2003). Cette diminution du niveau d'AP (total, professionnel, sportif et ménager) est un problème fréquent et persistant après un cancer du sein, notamment chez les femmes pré-ménopausées (Caan et *al.*, 2005 ; De Groef et *al.*, 2018). De plus, cette moindre pratique d'AP s'accompagne inévitablement d'une augmentation des activités sédentaires (lecture, sieste, télévision), de l'ordre de 1,3 heures/semaine à 8 heures/semaine, quels que soient les stades de la maladie, les traitements et l'âge (Irwin et *al.*, 2003).

Cette baisse du niveau d'AP et l'augmentation de la sédentarité contribuent à une **prise de poids** pendant les traitements, notamment durant la radio-chimiothérapie, estimée à une prise de 1 à 6 kg par rapport à celle observée suite à d'autres traitements comme la chirurgie ou la radiothérapie seule (Aslani et *al.*, 1999; Caan et *al.*, 2006; Camoriano et *al.*, 1990; Costa et *al.*, 2002 ; Nichols et *al.*, 2009; Playdon et *al.*, 2015). La chimiothérapie, à elle seule, est associée à un risque élevé de gain de poids ( $\geq 5\%$ ) par rapport à un traitement sans chimiothérapie (Saquib et *al.*, 2007). Ce traitement systémique est également associé à **une perte de masse musculaire (MM)** et à **une augmentation de la masse grasse (MG)**, indépendamment du changement de poids (Campbell et *al.*, 2007; Harvie et *al.*, 2004; Ingram et *al.*, 2004; Irwin et *al.*, 2005; Kutynec et *al.*, 1999; Vance et *al.*, 2011). Cette modification de la composition corporelle est à l'origine d'**une diminution de la force musculaire et de la mobilité**. Par ailleurs, **une diminution de la densité minérale osseuse (DMO)** est observée, notamment chez les femmes non ménopausées traitées par hormonothérapie (Chen et *al.*, 2005; Hojan et *al.*, 2013; Winters-Stone et *al.*, 2011). Cette modification de la composition corporelle est un problème fréquent et persistant. En effet, la prise de poids est retrouvée jusqu'à 2 à 3 ans après le diagnostic d'un cancer du sein (Saquib et *al.*, 2007). De plus, chez les patientes qui prennent du poids après le diagnostic, moins de 10% retrouvent dans les 6 ans leur poids de pré-diagnostic

(Saqib et *al.*, 2007). Par ailleurs, Nichols et *al.*, (2009) ont montré que chaque gain de 5 kg en post-traitement est associé à une augmentation de 12% de la mortalité toutes causes confondues, de 13% de la mortalité spécifique au cancer du sein et de 19% de la mortalité par maladie cardiovasculaire. Cette prise de poids, augmente également le risque de récurrence du cancer du sein (Kroenke et *al.*, 2005; Makari-Judson et *al.*, 2014; Thivat et *al.*, 2010). Les mécanismes biologiques liés au surpoids et l'obésité associés à la mortalité et la récurrence sont les mêmes que ceux décrits dans la partie facteurs de risque (cf partie 1.2). La prévention de la prise de poids pendant et après les traitements, est donc un enjeu majeur de santé publique pour les patientes atteintes de cancer du sein (Caan et *al.*, 2012).

La diminution du niveau d'AP, la prise de poids et plus particulièrement la diminution de la MM et l'augmentation de la MG ainsi que les traitements sont souvent associés à **une diminution des capacités cardiorespiratoires**. Peel et *al.*, (2014) ont montré que les capacités cardiorespiratoires, reflétées par la mesure de la  $VO_2$  max, diminuent en moyenne de 10% par rapport aux valeurs mesurées avant les traitements adjuvants ( $-2,4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). De plus, la  $VO_2$  max retrouvée en post-traitement est significativement inférieure de 25% chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein, comparée à celle de femmes sédentaires en bonne santé ( $22,2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  vs  $29,7 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). La raison de cette diminution des capacités cardiorespiratoires est probablement multifactorielle, impliquant plusieurs composantes du transport de l'oxygène. En effet, le traitement du cancer ne se limite pas aux cellules cancéreuses, mais provoque également des effets délétères sur les tissus sains entraînant chez les survivants du cancer des effets secondaires physiologiques aigus et chroniques, comme une dysfonction cardiaque et/ou pulmonaire et/ou endothéliale et/ou musculaire (Belcik et *al.*, 2012; Bonsignore et *al.*, 2013). Cette constatation est très préoccupante étant donné qu'une faible  $VO_2$  max est associée à une mortalité plus élevée chez les

patientes atteintes d'un cancer du sein (L. W. Jones et al., 2012), avec un risque multiplié par 3 pour les femmes qui ont une faible condition cardiorespiratoire ( $VO_2 \text{ max} < 28 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ , ou moins de 8 METs) comparé à celles qui ont un niveau supérieur à 8 METs (Peel et al., 2009).

Ainsi, l'ensemble de ces effets secondaires, induits par les traitements et la maladie, provoquent un déconditionnement physique et par conséquent une intolérance à l'effort (figure 7 ; Klassen et al., 2014 ; Takahashi et al., 2008) induisant à leur tour une fatigue (Ancellin & Saintignon, 2017). Cette **fatigue** est rapportée par les patientes comme étant le principal effet secondaire, concerne 70 à 100% des patientes (dont 50% dès le début de la prise en charge ; Hofman et al., 2007) et constitue 10 à 25% des motifs de consultation médicale (Cramp et al., 2012; Mustian et al., 2009). De plus, cette fatigue peut persister plusieurs mois, voire années après les traitements (Cramp et al., 2012; Curt et al., 2000; Hofman et al., 2007). Son origine peut être biologique (augmentation des interleukines 6 et 8, du facteur de nécrose tumorale [TNF- $\alpha$ ] ; Bower et al., 2013), musculaire (diminution de la masse et de la force ; Kilgour et al., 2010), cognitive et émotionnelle (Bortolon et al., 2014), mais elle est surtout liée au déconditionnement physique (Neil et al., 2013). Le National Comprehensive Cancer Network définit la fatigue comme une sensation subjective d'incapacité, qu'elle soit physique ou mentale, en lien avec le cancer et ses traitements. Cette fatigue n'est pas proportionnelle à la pratique d'une AP récente, ne cède pas au repos et interfère avec les activités de la vie quotidienne (Mock et al., 2000). A ce jour, aucun traitement médicamenteux n'est efficace pour diminuer la fatigue induite par les traitements.

Ces effets indésirables, aigus et persistants, des traitements et de la maladie **altèrent la qualité de vie relative à la santé** (QdVS), dans ses dimensions physiques (Arndt et al., 2005; Baena-Cañada et al., 2011), psychologiques (Reich, 2008) et sociales (Tarantini et al., 2014).

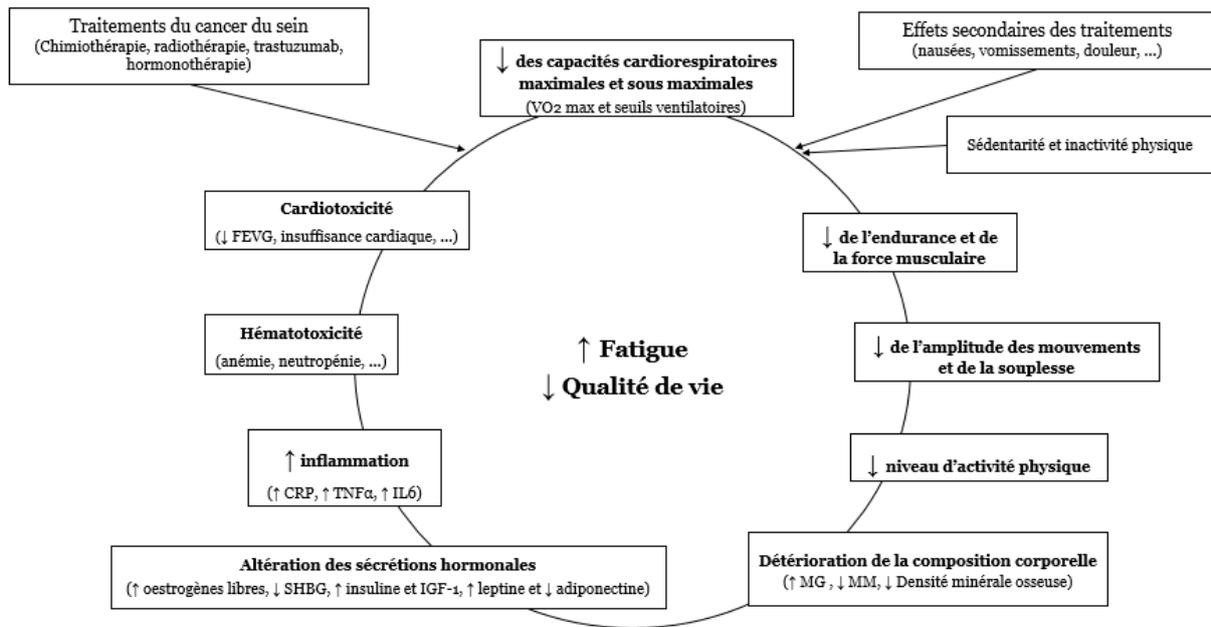


Figure 7 : Principaux effets secondaires des traitements, inspirés des travaux de Hacker et al. (2017)

## II. Le cancer du sein HER2-positif

Dans les cancers du sein, l'existence d'une amplification récurrente de l'oncogène HER2 a été découverte par Slamon et *al.*, (1987). Le gène codant (*HER2* dénommé *neu* chez le rat) la protéine HER2 est amplifié chez 15 % des patientes (Slamon et *al.*, 1987, 1989). Par conséquent, il existe une quantité très importante de protéine HER2 exprimée à la membrane plasmique des cellules cancéreuses. La protéine HER2 a été reconnue comme facteur de mauvais pronostic en terme de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG) (Slamon et *al.*, 1987, 1989).

Le tableau clinique défavorable résulte de changements fondamentaux dans les caractéristiques biologiques des cellules du cancer du sein avec une amplification de HER2. Une prolifération cellulaire accrue, une suppression de l'apoptose, une motilité importante, un plus grand potentiel invasif et métastatique, une angiogenèse accélérée ainsi qu'une indépendance aux hormones stéroïdes sont observés (De Luca et *al.*, 2008; Hardy et *al.*, 2010; Marcotte & Muller 2008; She et *al.*, 2008).

La surexpression de HER2 est aussi associée à des tumeurs peu différenciées avec une atteinte ganglionnaire fréquente (Paterson et *al.*, 1991; Ross & Fletcher, 1998; Seshadri et *al.*, 1993).

### 2.1 Caractéristiques du cancer du sein HER2-positif

HER2 est une protéine récepteur membranaire et le gène la codant est un proto-oncogène appelé *HER2/neu*, localisé au niveau du chromosome 17q12. HER2 appartient à la famille de récepteurs transmembranaires EGFR à activité tyrosine kinase (figure 8). Cette dernière est composée d'ErbB1/HER1 (couramment dénommé EGFR), d'ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, et d'ErbB4/HER4 (Wieduwilt & Moasser, 2008). Toutes ces protéines sont impliquées dans les mécanismes de signalisation

intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhérence, la différenciation ainsi que la migration de la cellule (Schechter *et al.*, 1985).

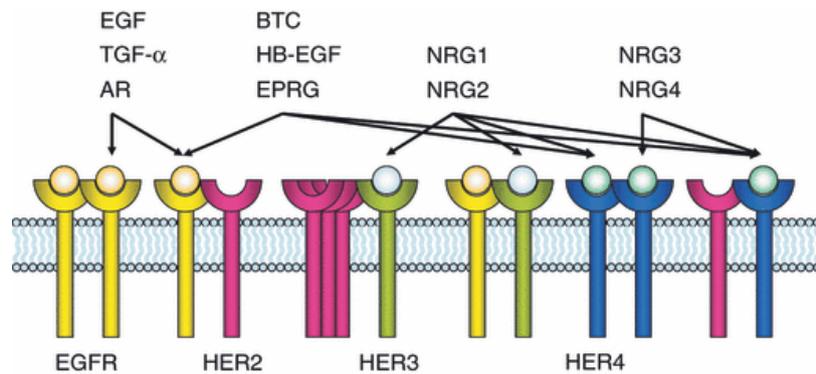


Figure 8 : Tirée d'un cours de biologie de C. Mougin

AR : amphiréguline ; BTC : bétacélluline ; EPRG : épිරéguline ; HB-EGF : heparin-binding EGF-like growth factor ; NRG : neuréguline ; TGF- $\alpha$  : Transforming Growth Factor  $\alpha$

HER2 est une protéine membranaire comportant trois domaines : extracellulaire, transmembranaire et intercellulaire, (i) le domaine extracellulaire NH<sub>2</sub>-terminal, présent à la surface des cellules cancéreuses mammaires, est un complexe de quatre domaines dont deux fixent les ligands (domaines I et III), et deux sont riches en cystéine (domaines II et IV) (Hubert, 2006; Burgess *et al.*, 2003), (ii) la protéine HER2 présente un seul segment transmembranaire lipophile lui permettant de s'ancrer dans la membrane des cellules, (iii) HER2 possède un domaine intracellulaire COOH-terminal à activité tyrosine kinase et de très nombreux résidus tyrosine (Y) (figure 9).

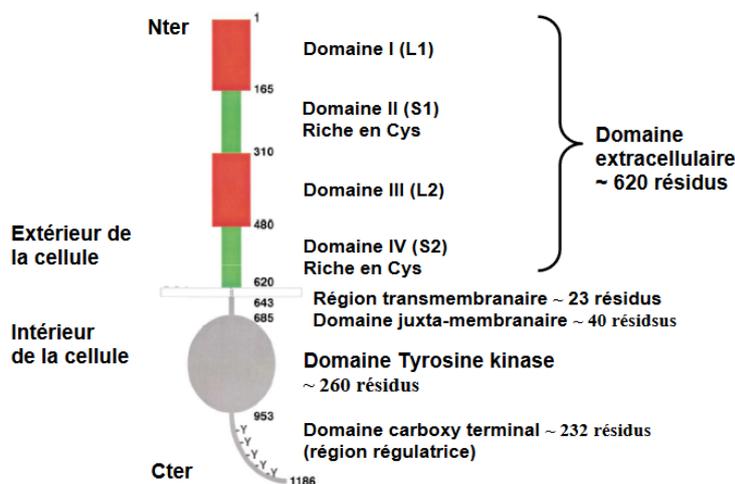


Figure 9 : Architecture des récepteurs de la famille ErbB, d'après Burgess *et al.* (2003)

L'activité enzymatique permet le transfert du phosphate gamma ( $\gamma$ ) de l'ATP vers l'hydroxyle des tyrosines du récepteur lui-même (autophosphorylation du récepteur) et/ou des protéines cibles. Les phosphotyrosines permettent alors à des protéines effectrices de se fixer *via* des domaines particuliers (SH2 et PTB) (Hubert, 2006). Chacun des récepteurs HER existe sous forme de monomères en équilibre avec des dimères stabilisés par un ligand. Il y a une grande ressemblance avec les récepteurs HER, mais à ce jour, aucun ligand n'est connu pour HER2 et ce récepteur est considéré comme « sourd ». Néanmoins il est capable de former des hétérodimères avec les autres membres de la famille de l'EGFR, permettant la transduction du signal extracellulaire jusqu'au noyau. Parmi les voies de signalisation intracellulaire, les voies Ras/MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) et PI3K (Phosphatidylinositol-3 Kinases) sont les plus étudiées (Baselga & Swain, 2009).

À noter que HER3 est aussi particulier dans le sens où il ne présente pas d'activité tyrosine kinase. Il est considéré comme « muet » mais il présente des résidus tyrosine pouvant être phosphorylés lors d'hétéromérisation avec HER1, HER2 ou HER4 (figure 8 et 9). De façon intéressante, l'hétérodimère HER2/HER3 activé possède la plus forte activité mitogénique. La surexpression de HER2 (résultant d'une amplification du nombre de copies du gène HER2 ou d'une altération de la transcription des gènes) dans les cancers déplace l'équilibre monomère (figure 8) hétérodimères et permet l'activation des récepteurs sans fixation de ligand (Holbro & Hynes, 2004). L'augmentation du nombre de récepteurs HER2 faciliterait leur fréquence de collisions conduisant ainsi à leur dimérisation (même en l'absence de ligand).

## 2.2 Trastuzumab et cancer du sein HER2-positif

Le trastuzumab, anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 reconnaissant HER2, est très efficace dans le traitement des cancers du sein HER2-positif (Emens, 2005). Cet anticorps se lie au domaine IV de la portion extracellulaire de HER2 et bloque l'activité tyrosine kinase intrinsèque du récepteur.

En situation adjuvante, le trastuzumab, en plus de la chimiothérapie standard, est associé à des améliorations substantielles de la SSR et de la SG (Perez et al., 2011; Romond et al., 2005; Slamon et al., 2001; Smith et al., 2007). Cet anticorps est proposé en administration intraveineuse ou sous-cutanée pendant un an (18 cures) en débutant le traitement de manière concomitante à la chimiothérapie adjuvante ou de manière séquentielle après la fin de la chimiothérapie adjuvante (Joensuu et al., 2006; Marty et al., 2005; Piccart-Gebhart et al., 2005). Depuis 2013, le trastuzumab est le principal agent ciblant HER2 dont l'utilisation dans le traitement adjuvant a été prouvée, en association médicamenteuse, concomitante ou séquentielle, avec ou sans anthracyclines (intercalant de l'ADN) (Goldhirsch et al., 2013; Joensuu et al., 2009; Perez et al., 2011; Slamon et al., 2011). Cependant, ces agents sont associés à des effets secondaires comme une insuffisance cardiaque (IC) et un déclin asymptotique de la fonction systolique ventriculaire gauche (VG). Toutefois, les mécanismes de cette toxicité cardiaque restent encore mal compris (Hervent & De Keulenaer, 2012; Fedele et al., 2012; Hahn et al., 2014). D'autres traitements ciblant HER2 ont été développés, il s'agit (1) du pertuzumab, un anticorps anti-HER2 qui se fixe sur un site distinct du trastuzumab et qui empêche la dimérisation de HER2 avec HER3 et (2) du lapatinib, (un inhibiteur de l'activité TK du récepteur HER2), indiqué chez des patients réfractaires au traitement incluant anthracyclines, taxanes et trastuzumab et ceux en progression.

### 2.3 Effets secondaires du trastuzumab

Comme dans tous les traitements anticancéreux, des effets secondaires, immédiatement après l'injection et à distance du traitement, apparaissent. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées sont une cardiotoxicité, une hématotoxicité (neutropénie fébrile, anémie, leucopénie, thrombopénie), des réactions liées à la perfusion (fièvre, frissons, rash cutané, nausées, vomissements, dyspnée et céphalées) et des événements pulmonaires (râles sibilants, dyspnée, toux, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire) (Marty *et al.*, 2005; Pegram *et al.*, 2004).

#### a. Cardiotoxicité du trastuzumab

Le trastuzumab, concomitant avec les anthracyclines, est associé à une cardiotoxicité, principal effet secondaire, nécessitant une surveillance accrue (Dang *et al.*, 2016). Le premier signal concernant le risque de cardiotoxicité provient de l'essai pivotale de phase III (Seidman *et al.*, 2002).

La fréquence du dysfonctionnement cardiaque est de 3 à 8% lorsque le trastuzumab est administré seul, de 2% à 13% lorsqu'il est associé au paclitaxel, un taxane poison du fuseau mitotique, et peut augmenter jusqu'à 27% lorsqu'il est administré en concomitance avec la doxorubicine (Higgins *et al.*, 2015). Dans l'étude de Guarneri *et al.* (2006) évaluant les effets du trastuzumab sur la tolérance cardiaque à long terme, l'incidence globale de la cardiotoxicité était de 28%. Les anthracyclines telles que la doxorubicine ou l'épirubicine s'accompagnent d'une cardiomyopathie et d'une IC et leur utilisation est limitée par la cardiomyopathie cumulative dose-dépendante (Von Hoff *et al.*, 1979; Slamon *et al.*, 2001). Une analyse rétrospective a évalué l'incidence de l'IC en fonction de la dose totale cumulée de doxorubicine chez 630 patientes (Swain

et *al.*, 2003). Cette IC a été retrouvée chez 5% des patientes traitées pour une dose cumulée totale de 400 mg/m<sup>2</sup>, 16% pour une dose de 500 mg/m<sup>2</sup>, 48% pour une dose de 700 mg/m<sup>2</sup>. Concernant l'épirubicine, le risque d'IC était de 0,6%, 4,3% et 14,5% pour la dose totale cumulée respectivement de 550 mg/m<sup>2</sup>, 900 mg/m<sup>2</sup> et 1 000 mg/m<sup>2</sup> (Ryberg et *al.*, 1998). Ainsi, la dose cumulée maximale pour la doxorubicine recommandée à vie est de 450 à 550 mg/m<sup>2</sup> et de 900 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine (Wouters et *al.*, 2005). Théoriquement, aucune dose d'anthracycline n'est absolument sûre, en raison des effets synergiques inattendus liés à la chimiothérapie combinée (ex : anthracyclines administrées en concomitance avec le trastuzumab) ou à la radiothérapie thoracique (Sawyer et *al.*, 2010).

Contrairement à la cardiotoxicité induite par les anthracyclines, celle du trastuzumab ne semble pas liée à la dose (Walker et *al.*, 2009). De plus, les dommages cardiaques ne sont pas associés à des changements ultra-structuraux dans les cardiomyocytes et seraient complètement réversibles après la suspension du traitement (Floyd et *al.*, 2005; Keefe, 2002).

Si des lésions cardiaques cumulatives et progressives se produisent, une dilatation du ventricule gauche (VG) apparaît, réduisant par conséquent la fonction systolique du VG. Cette altération du VG entraîne une diminution asymptotique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) qui peut entraîner par la suite une IC (Jawa et *al.*, 2016).

Cette diminution de la FEVG a été retrouvée très récemment dans une de nos études préliminaires (Jacquinot et *al.*, 2018) au cours de laquelle, le trastuzumab a été administré chez 1631 patientes de l'étude PHARE de Pivot et *al.*, (2013). Les valeurs moyennes de FEVG étaient significativement plus basses à la fin des 12 mois de traitement (63,31% ± 0,19% *versus* 66,08% ± 0,15% à l'inclusion). Ces données,

présentées sur la figure 10, montrent par ailleurs que cette diminution est réversible. En effet, la FEVG a augmenté, à l'arrêt du trastuzumab, atteignant progressivement un plateau à 30 mois, avec une valeur de  $65,62\% \pm 0,24\%$ , non statistiquement différente de la valeur initiale.

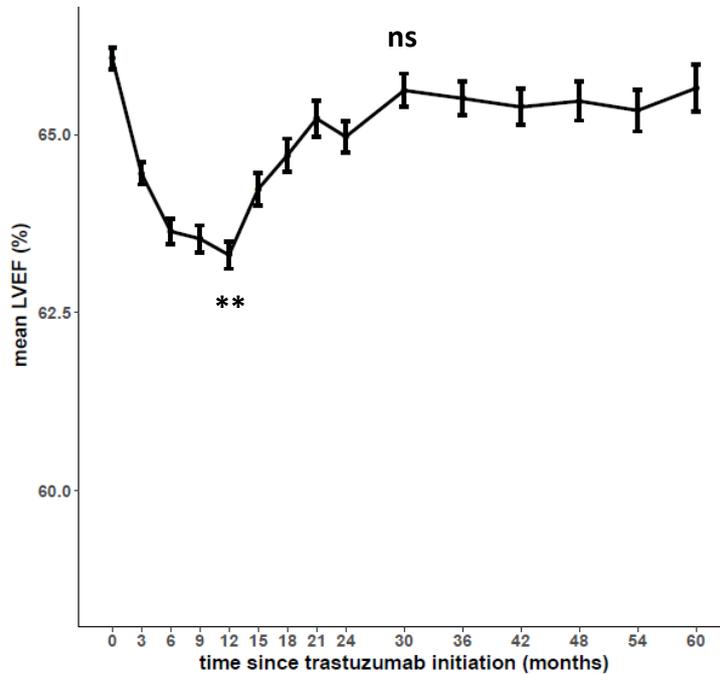


Figure 10 : Evolution de la moyenne de la FEVG, du début du traitement par trastuzumab jusqu'à 48 mois de suivi chez des patientes HER2-positif, d'après Jacquinot *et al.* (2018)

Par conséquent, une réduction précoce de la FEVG doit être soigneusement évaluée, car elle peut être prédictive de futures cardiomyopathies (Nousiainen *et al.*, 2002). C'est pourquoi, l'évaluation de la dysfonction cardiaque dans le traitement du cancer du sein est principalement axée sur la surveillance régulière de la fonction systolique du VG. Une échocardiographie ou une scintigraphie cardiaque avec l'évaluation quantitative de la FEVG doit être réalisée avant l'initiation des traitements et tous les 3 mois à des fins de comparaison, en utilisant la même méthodologie.

b. Mécanismes de la cardiotoxicité

Chez l'adulte, l'expression de HER2 à la surface des cellules myocardiques est faible. Toutefois, des hétérodimères HER2/HER4 ont été observés. Dans le cœur, les cellules endothéliales libèrent de la neuréguline-1 (NRG-1), en particulier l'isoforme NRG-1 $\beta$  (Lim et *al.*, 2015), déclenchant ainsi l'homodimérisation HER-4/HER-4 et l'hétérodimérisation HER-4/HER-2 sur les cardiomyocytes. Il en résulte une activation de la voie Ras/MAPK, la voie Pi3K/Akt et la voie FAK (Focal Adhesion Kinase) assurant la survie cellulaire, le maintien de la fonction cardiaque tout en inhibant l'apoptose (figure 11 et 12 ; De Keulenaer et *al.*, 2010; Lim et *al.*, 2015; Odiete et *al.*, 2012).

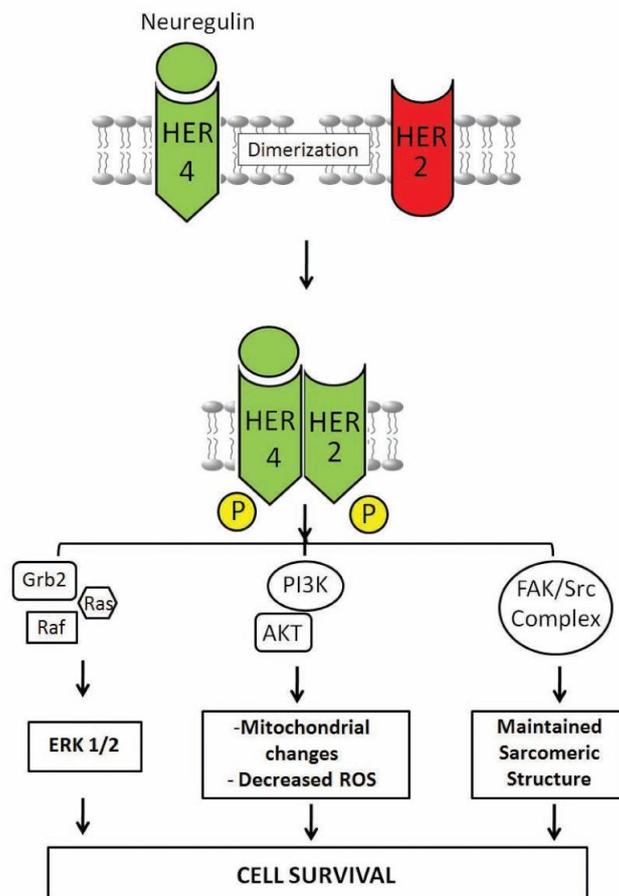


Figure 11 : Signalisation de la neuréguline dans la survie cellulaire, d'après Zeglinski et *al.* 2011

Ces voies de signalisation sont stimulées lorsque le cœur subit un stress, comme une hypertension artérielle (De Korte et *al.*, 2007; Ewer & Ewer, 2010) ou un traitement par anthracyclines (Gabrielson et *al.*, 2007). Mais lors d'un traitement par trastuzumab qui se lie à HER2, la dimérisation avec d'autres récepteurs HER est empêchée et les voies de signalisation MAPK/Pi3K/FAK, impliquées dans la survie cellulaire sont inhibées. Les cardiomyocytes ne sont alors plus capables de répondre à un stress oxydatif.

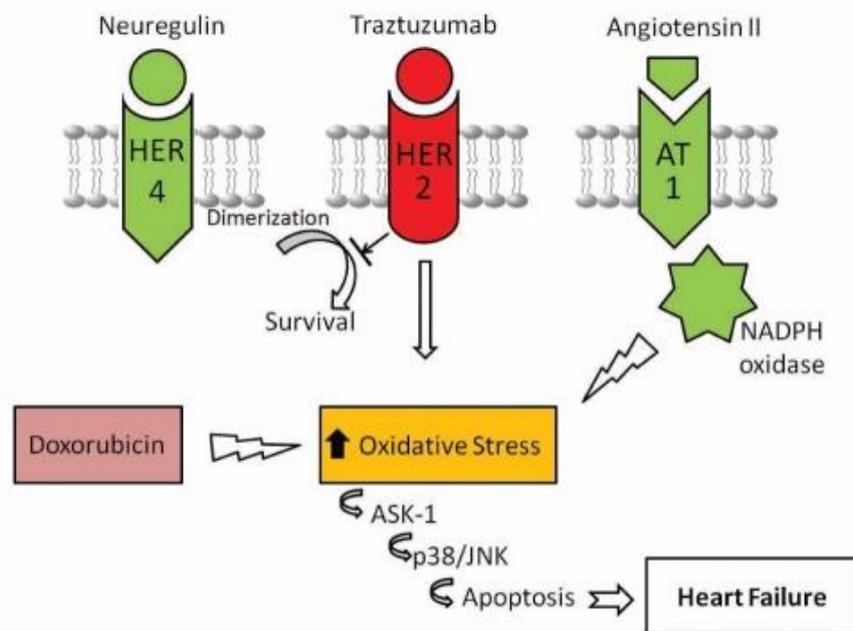


Figure 12 : Représentation schématique des mécanismes potentiels impliqués dans la cardiotoxicité induite par la doxorubicine/trastuzumab, d'après Zeglinski et *al.* 2011

En effet, le blocage de HER2 conduit à une accumulation d'espèces réactives oxygénées (ERO) dans les cardiomyocytes, conduisant à un dysfonctionnement cardiaque lié à l'apoptose cellulaire (figure 13). En effet, il a été montré que la liaison du trastuzumab à HER2 est corrélée à une « upregulation » de protéines pro-apoptotiques et une « downregulation » de protéines anti-apoptotiques. La balance en faveur des protéines pro-apoptotiques est corrélée aux modifications des mitochondries, ce qui favorise l'apoptose (Gordon et *al.*, 2009; Grazette et *al.*, 2004).

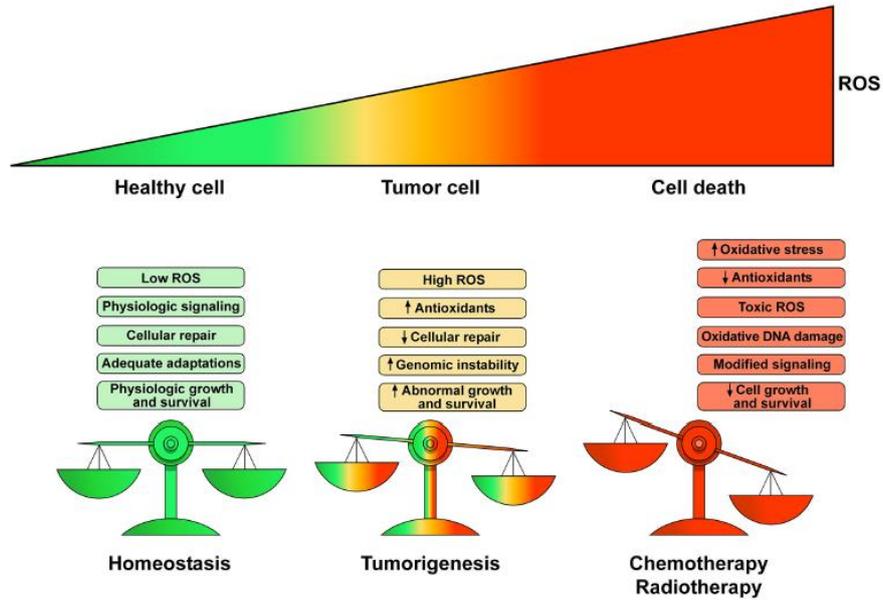


Figure 13 : Représentation schématique du rôle homéostatique des ERO et de leur rôle pathologique dans la croissance tumorale et la mort cellulaire, d'après Varricchi *et al.* 2018

Par ailleurs, un traitement combiné avec doxorubicine et trastuzumab favorise la formation de ERO avec une diminution d'anti-oxydants causant un stress oxydatif qui contribue à une augmentation de l'angiotensine II (ANG II). Cette hormone est un inhibiteur potentiel des neurégulines, empêchant leur liaison aux récepteurs. Par ailleurs, l'ANG II se lie à son récepteur, l'active et augmente le stress oxydatif (figure 12 et 14).

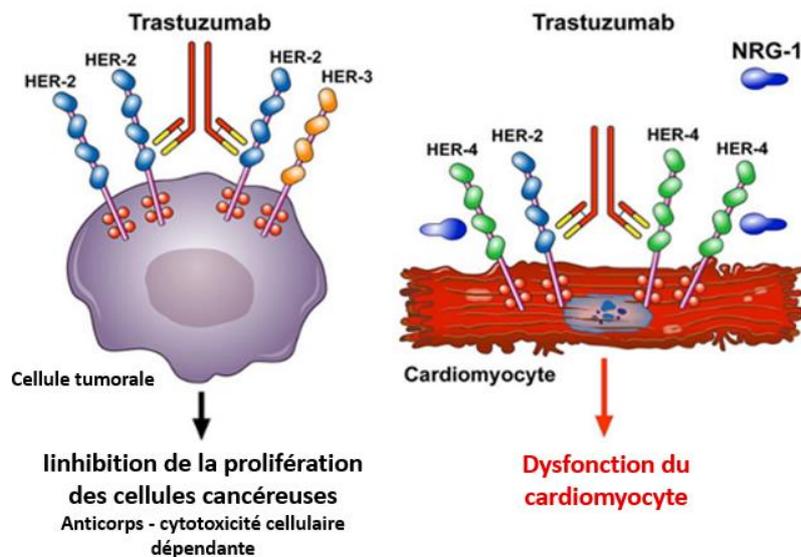


Figure 14 : Représentation schématique du mécanisme d'action du trastuzumab

et la pathogenèse de sa cardiotoxicité, d'après Varricchi et *al.* 2018

c. Définition et méthodes de mesure de la cardiotoxicité

A ce jour, il n'y a pas de consensus sur la définition de la cardiotoxicité à utiliser. Toutefois, la dysfonction cardiaque est considérée par (1) une FEVG inférieure à 50 % ou une diminution absolue de 10% par rapport à la valeur basale, (2) une FEVG inférieure à 50%, (3) une baisse absolue de la FEVG de plus de 15% par rapport à la valeur basale, avec une FEVG restant supérieure à 50% (Pivot et *al.*, 2015), (4) une réduction subclinique et asymptomatique de 10% de la FEVG par rapport à la valeur basale (Slamon et *al.*, 2001). Ainsi, la cardiotoxicité est définie, dans toutes les études, par une diminution de la FEVG, mais en fonction de la définition utilisée, les implications cliniques pour la prise en charge des patientes peuvent être différentes. De plus, il existe des controverses sur la méthode optimale d'évaluation la FEVG. Pourtant, il est important que la modalité de diagnostic soit précise et reproductible pour identifier de manière fiable un changement réel de la FEVG. Mais, les techniques de surveillance sont limitées et des lésions myocardiques importantes peuvent survenir avant que les variations de la FEVG soient observées, rendant la mesure de la FEVG insensible à la détection d'une cardiotoxicité à un stade précoce. Actuellement, l'échocardiographie et la scintigraphie sont les principales méthodes non invasives de détection du dysfonctionnement myocardique, pour l'évaluation de la FEVG, avant, pendant et après la chimiothérapie ou le trastuzumab (Zamorano et *al.*, 2016). Des algorithmes ont ainsi été développés pour la surveillance en série de la FEVG pendant le traitement à base d'anthracycline (Steinherz et *al.*, 1992). L'échocardiographie transthoracique bidimensionnelle (2D) est, à ce jour, la technique d'imagerie cardiaque privilégiée pour évaluer cette FEVG. Sa mesure, par la méthode de référence de Simpson biplan (Otterstad, 2002), repose sur la modélisation des vues

apicales 4 et 2 chambres (Thavendiranathan et *al.*, 2014). Le principe de cette méthode est le calcul du volume total du VG à partir d'une somme de piles de disques elliptiques d'épaisseur égale. Un traçage endocardique en vue apicale est effectué dans les incidences 4 cavités et 2 cavités, avec exclusion des muscles papillaires (Figure 15). La FEVG est calculée selon l'équation suivante :  $FEVG = \frac{VTD - VTS}{VTD}$  (Lang et *al.*, 2005).

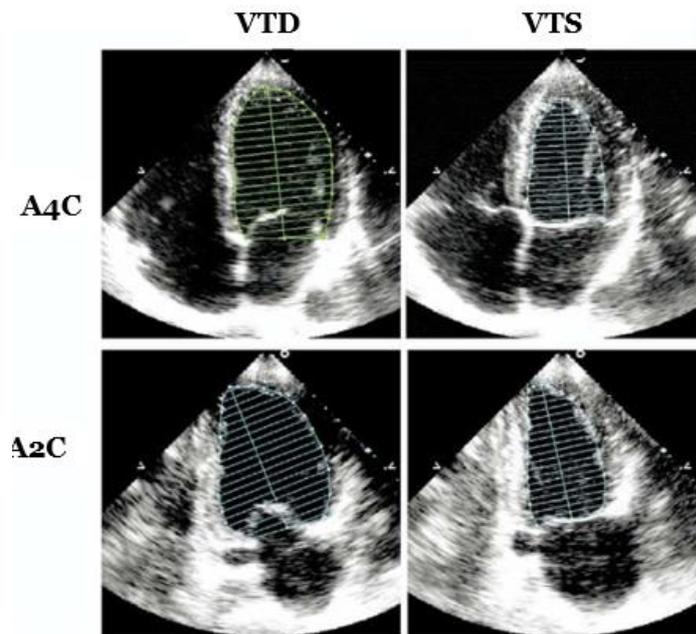


Figure 15 : Mesures en mode bidimensionnel (2D) par la méthode biplan de disques (Simpson modifié) pour le calcul des volumes télédiastolique (VTD) et télésystolique (VTS) dans les vues apicales 4-chambres (A4C) et 2-chambres (A2C), d'après Lang et *al.* 2015

Cependant, ces techniques sont insensibles à la détection précoce de la maladie cardiaque pré-clinique. Elles sont par ailleurs influencées par la contractilité et les effets pré-charge/post-charge conduisant à des changements transitoires des valeurs lors de la mesure (Yeh & Bickford, 2009). De plus, l'échocardiographie est limitée par la variabilité inter et intra-observateur. En effet, les facteurs humains (patient et médecin), technologiques (matériel d'acquisition) et méthodologiques (traitement de

l'image) sont autant de sources de variabilité de la mesure (Gottdiener et *al.*, 2004; Lang et *al.*, 2015).

Par conséquent, d'autres mesures de la fonction systolique (ex : déformation longitudinale du ventricule gauche [DLVG]) et de la fonction diastolique (ex : rapport de la vitesse de l'onde E sur la vitesse de l'onde A (E/A), etc...) permettent une détection plus précoce des signes subcliniques de la toxicité cardiaque (Altena et *al.*, 2009; Zamorano et *al.*, 2016). A ce jour, selon les dernières recommandations, cette mesure de la DLVG par la méthode d'acquisition échographie 2D (Dandel et *al.*, 2009) est capable de détecter une dysfonction infraclinique, suggérant une atteinte myocardique précoce malgré une FEVG préservée (Zamorano et *al.*, 2016).

Au cours de la contraction myocardique, la paroi se raccourcit et l'évaluation de tous les paramètres : épaisseur radial (déformation positive), raccourcissements circonférentiel et longitudinal (déformations négatives), est utile pour l'évaluation de la fonction contractile (figure 16 ; Leung et *al.*, 2010).

Les déformations positives ou négatives sont habituellement exprimées en pourcentage et la DLVG est donc égale à : longueur de la systole - longueur de la diastole/longueur de la diastole.

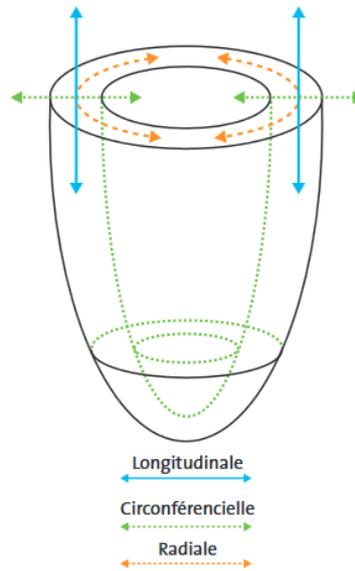


Figure 16 : Représentation schématique du ventricule gauche visualisant la contraction dans les trois axes orthogonaux : circonférentiel, longitudinal et radial, d'après Leung et *al.* 2010

#### d. Facteurs de risque de la cardiotoxicité

Certains facteurs de risque favorisent la cardiotoxicité induite par le trastuzumab, parmi lesquels un âge supérieur à 50 ans, une FEVG basse avant traitement (proche de 50%), des antécédents de maladie cardiovasculaire, une séquence d'administration de la chimiothérapie et un traitement antérieur par anthracyclines (doses cumulées >300 mg/m<sup>2</sup>). Chez les patients présentant ces facteurs de risque, une surveillance plus étroite devrait donc être envisagée. Chez les patients à faible risque, une surveillance écho-cardiographique doit être effectuée tous les 4 cycles de traitement anti-HER2 ou après 200 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine (ou un équivalent) en cas de traitement par anthracyclines (Zamorano et *al.*, 2016).

### 2.4 Effets secondaires généraux de la cardiotoxicité

Les traitements adjuvants du cancer du sein entraînent une cascade de dysfonctions cardiaques avec tout d'abord une altération du VG se traduisant par une diminution de la FEVG et une contractilité du VG anormale aboutissant à une

réduction du volume systolique et du débit cardiaque. Il s'ensuit une diminution de l'apport nutritif et d'oxygène (Albini et *al.*, 2010; Chu et *al.*, 2007). Ces altérations peuvent entraîner un essoufflement, une diminution de la capacité de diffusion des gaz, compromettant l'apport d'oxygène et l'élimination du dioxyde de carbone (Bonsignore et *al.*, 2013; Gianni et *al.*, 2001). Cette toxicité cardiaque augmente le risque de mortalité cardiovasculaire (Burnett et *al.*, 2013; Peel et *al.*, 2014), majoré par une incidence accrue de facteurs de risque (obésité, hypertension, diabète, dyslipidémie ; Hooning et *al.*, 2007) et par une morbidité spécifique liée aux maladies cardiovasculaires (maladie coronarienne et/ou insuffisance cardiaque ; Hooning et *al.*, 2006). De plus, elle s'accompagne d'une diminution des capacités cardiorespiratoires, elles-mêmes aggravant l'intolérance à l'effort et le déconditionnement à l'exercice (Peel et *al.*, 2014; Klassen et *al.*, 2014; Haykowsky et *al.*, 2016). Il est donc primordial de prévenir la cardiotoxicité le plus précocement possible, dès l'initiation des traitements, mais aussi à l'issue et à distance de ces derniers (B. R. J. H. Bird & Swain, 2008; Bonnetterre et *al.*, 2005; Ho et *al.*, 2010).

Compte-tenu des effets secondaires inhérents aux traitements et à la maladie, le dernier Plan Cancer (2014-2019), dans ses objectifs 8 et 9, préconise de réduire les risques de séquelles et de diminuer l'impact du cancer sur la vie personnelle. Il met en avant la volonté de renforcer l'accompagnement du patient dès la fin des traitements en développant une prise en charge par la mise en place d'un « programme personnalisé de l'après cancer ».

Afin de répondre à ces objectifs et donc de diminuer les effets secondaires des traitements et le déconditionnement physique, l'AP est aujourd'hui une stratégie efficace, applicable et peu coûteuse.

### III - Activité physique et cancer du sein

L'activité physique (AP) est un déterminant majeur de santé publique et contribue à la baisse de la prévalence de plusieurs maladies chroniques, notamment le cancer. L'AP fait désormais partie intégrante des soins oncologiques de support (SOS). La mise en place de programmes d'activités physiques adaptées (APA) au patient, à ses traitements, a fait preuve de leur innocuité et de leurs bénéfices cliniques. Il est donc indispensable de lutter contre la sédentarité, le manque d'AP, le déconditionnement physique, facteurs de surmortalité, de risque de cancers et de récurrences plus fréquentes (Duclos, 2009). Le déconditionnement physique est, selon Foucaut et *al.*, (2016), un amplificateur de vulnérabilité en intensifiant la cascade de l'inadaptation physique, la dévalorisation de soi et la dégradation de la qualité de vie chez les patients atteints de cancer. Dans ce contexte, le dernier Plan Cancer (2014-2019) recommande la pratique d'AP régulière, correspondant à tout mouvement corporel qui produit une dépense énergétique plus élevée que celle du métabolisme basal. Elle comprend l'ensemble des activités de la vie quotidienne, de loisirs et sportives, des activités domestiques et des activités professionnelles. L'exercice physique, est quant à lui, une activité intentionnelle structurée dont la finalité est de maintenir et/ou d'améliorer la condition physique, incluant elle-même la composition corporelle, l'endurance cardiorespiratoire, la force et l'endurance musculaire, la souplesse, l'équilibre, et *in fine* la santé globale.

Par ailleurs, l'AP est reconnue aujourd'hui comme un moyen efficace pour diminuer la fatigue et la douleur induites par le cancer et/ou par ses traitements, pour améliorer la tolérance et les bénéfices des traitements. Ainsi, une amélioration de nombreux domaines de la qualité de vie au cours et au décours du traitement a été observée.

### 3.1 Bénéfices sur la composition corporelle

S'il est bien admis que l'AP a un effet sur la stabilisation ou la diminution du poids et/ou l'augmentation de la masse musculaire (MM) dans la population générale ou à risque (Peterson et *al.*, 2011), ces modifications ont aussi été mises en évidence chez des patientes traitées pour un cancer du sein (Visovsky, 2006). Demark-Wahnefried et *al.*, (2002) avaient déjà montré, chez les femmes pré-ménopausées, qu'un programme d'AP aérobie diminuait la masse grasse (MG ;  $-1,2 \pm 1,5$  kg) et le poids ( $-2 \pm 1,3$  kg) alors que Courneya et *al.*, (2007) avaient rapporté, qu'un entraînement similaire, limitait la prise de MG chez des femmes pré et post-ménopausiques. Dans cette même population, seules les patientes avec un stade IIB/IIIA, entraînées, présentaient une diminution de la MG par comparaison aux femmes avec un stade I/IIA ou n'ayant pas d'AP (Courneya et *al.*, 2008).

A l'inverse, Demark-Wahnefried et *al.*, (2008) ont retrouvé, chez les femmes pré-ménopausées avec un stade I-III A, un pourcentage de MG plus élevé ( $+1,2 \pm 2,7\%$ ) malgré un programme comprenant une AP, combinant renforcement musculaire, séances aérobie et une prise en charge diététique avec un régime riche en calcium.

Plus récemment, Harrigan et *al.*, (2016) ont retrouvé, après un programme d'AP à domicile (150 min/semaine d'intensité modérée), couplé à une réduction de l'apport calorique quotidien (de 1 200 à 2 000 kcal) de six mois et comportant des conseils en face à face et par téléphone, auprès de patientes obèses atteintes de cancer du sein, une diminution du poids mais aussi du tour de la taille (TT) et de hanche (TH), comparées aux données obtenues à l'issue d'une prise en charge habituelle. L'augmentation de la masse maigre, mesurée par la pince à plis cutanés ou par la DEXA (absorptiométrie à double énergie X), est surtout retrouvée, quant à elle, après des programmes d'exercices combinant AP aérobie et renforcement musculaire, ciblés principalement

sur l'augmentation de la force et de la masse musculaire (C. Battaglini et al., 2007; Courneya et al., 2007).

Toutefois, en cours de traitement par hormonothérapie, l'effet de l'AP sur la diminution du poids ou la modification de la composition corporelle est limité, chez les femmes ménopausées (DeNysschen et al., 2014), puisque ce traitement est associé à une augmentation de la MG abdominale (McTiernan et al., 2003; Nishino et al., 2003) et à des changements dans l'apport énergétique alimentaire (Demark-Wahnefried et al., 2012; Irwin et al., 2003, 2011). D'autres études ont montré, chez des patientes non ménopausées sous chimiothérapie et/ou radiothérapie, un maintien du poids (Ligibel et al., 2010; A. L. Schwartz, 2000) et des TT et TH (Ligibel et al., 2010) et une limitation de perte de la densité minérale osseuse (DMO) notamment chez les femmes ménopausées (Schwartz et al., 2007), après un programme d'AP aérobie à domicile (de 8 à 12 semaines) (Swenson et al., 2009 ; Schwartz et al., 2007).

**Après les traitements**, une récente méta-analyse (Soares Falcetta et al., 2018) indique que les interventions proposant de l'AP, que ce soit à domicile (patiente seule) ou supervisées, avec ou sans conseils nutritionnels favorisent une perte de poids, une réduction de l'IMC et du pourcentage de MG.

De la même manière, Campbell et al., (2012) et Scott et al., (2013) ont rapporté, après un programme d'AP aérobie seule ou combinée à un renforcement musculaire, une diminution du TT et du TH, témoignant d'une moindre obésité abdominale. Ces programmes aérobies maintiennent par ailleurs la DMO (Winters-Stone et al., 2010) ou l'augmentent chez des femmes ménopausées, lorsque que l'entraînement en résistance est combiné à des sauts sur place avec une veste lestée (Winters-Stone et al., 2011).

Cette modification favorable de la composition corporelle notamment par l'**augmentation de la MM**, pendant et après les traitements, améliore la condition physique et la tolérance aux traitements (Antoun et al., 2013; Shachar et al., 2017).

Cette masse musculaire plus élevée accroît le métabolisme basal et n'est obtenue que par une AP régulière augmentant la dépense énergétique quotidienne (Stiegler & Cunliffe, 2006) et l'oxydation lipidique (Finelli et al., 2012).

A ceci s'ajoutent une diminution de l'insulinémie et une amélioration de l'insulino-résistance (S. R. Bird & Hawley, 2017), une baisse de la fraction libre de l'IGF-1 (Barnard et al., 2003 ; Majorczyk & Smolağ, 2016), une diminution des œstrogènes et de la progestérone, augmentant ainsi la SHBG (Tworoger et al., 2007) et enfin une modification favorable de la sécrétion des adipokines (leptine et adiponectine) (McTiernan, 2008 ; Jiralerspong et al., 2016). Ces modifications hormonales, en réponse à l'exercice physique, participent à la réduction des récurrences dans le cancer du sein (Fairey et al., 2003; Irwin et al., 2009; Schmitz et al., 2005).

### **3.2 Bénéfices sur les adaptations physiologiques à l'exercice**

Les améliorations des capacités cardiorespiratoires maximales ( $VO_2$  max) et sous maximales permettent non seulement d'améliorer la condition physique mais aussi le pronostic des patientes (Peel et al., 2009).

**Durant la chimiothérapie**, Adamsen et al., (2009) ont rapporté, après 6 semaines d'un programme comprenant un entraînement aérobie et de résistance d'intensité modérée à vigoureuse, réalisé durant la chimiothérapie, une amélioration de 10,7% (+0,16 L.min<sup>-1</sup>) du  $VO_2$  pic. De la même manière, Cornette et al., (2016) ont démontré, chez des patientes ayant suivi un programme d'APA de 27 semaines, à domicile, supervisé, une amélioration non seulement des paramètres à l'effort maximal :  $VO_2$  max (+1,9 mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) et puissance (+4,4 Watts) mais aussi à l'exercice sous

maximal : VO<sub>2</sub> au seuil d'adaptation ventilatoire (+1 mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>), puissance (+3,8 Watts) puissance et distance de marche (+22 mètres) au test de 6 minutes (TDM6). Ces améliorations sous-maximales ont été confirmées par d'autres auteurs (Campbell et al., 2005; Haines et al., 2010; Mutrie et al., 2007; Schwartz et al., 2007), qui ont rapporté une augmentation de 25 à 328 m au test de marche de 12 min après des programmes d'AP aérobie, seuls ou combinés à du renforcement musculaire.

Toutefois, Courneya et al., (2007) ont retrouvé tout comme Segal et al., (2001) une stabilisation de la VO<sub>2</sub> pic après un réentraînement aérobie supervisé (3 séances/sem, 15 à 45 min, à 60 à 80 % VO<sub>2</sub> pic), pourtant d'une durée longue, de 17 semaines. Ces auteurs ont suggéré que l'absence d'amélioration de ce VO<sub>2</sub> pic était probablement due aux effets secondaires de la chimiothérapie tels que l'anémie, la tachycardie, la déshydratation et la dysfonction cardiaque, effets déjà retrouvés par Jensen et al., (2002) et Perez et al., (2004).

**Durant la radiothérapie**, Drouin et al., (2006) ont observé, après un programme d'exercice aérobie de 7 semaines, une amélioration très significative de la VO<sub>2</sub> max (6,3%) alors qu'une diminution de 4,6% a été enregistrée pour le groupe « placebo » ayant réalisé exclusivement des étirements.

**Pendant les traitements adjuvants (chimiothérapie et radiothérapie)**, ces mêmes améliorations de la VO<sub>2</sub> max ont été observées, après des programmes longs, de 8 semaines à 6 mois, comprenant toujours une activité aérobie, couplée ou non à un programme de renforcement musculaire (Courneya et al., 2003 ; Daley et al., 2007; Hutnick et al., 2005; Kim et al., 2006). Ainsi durant ces traitements et quel que soit le type d'intervention : à domicile (Vincent et al., 2013), par téléphone (Ligibel et al., 2010), en individuel (Hsieh et al., 2008; Schneider et al., 2007), collective et/ou encadrée par des professionnels formés (Brdareski et al., 2012; Campbell et al., 2012; Courneya et al., 2003; Daley et al., 2007; Herrero et al., 2007; Kolden et al., 2002;

Rahnama et *al.*, 2010; Scott et *al.*, 2013), l'intensité et la durée de l'exercice, une amélioration de la VO<sub>2</sub> max est observée.

**Après les traitements**, Battaglini et *al.*, (2014) dans leur revue systématique ont indiqué que des programmes aérobie, d'une durée de 8 à 14 semaines, avec des séances d'exercices aérobie de 20 à 45 minutes, réalisées 2 à 3 fois par semaine à une intensité modérée à élevée, combinés ou non à du renforcement musculaire, augmentent la VO<sub>2</sub> max entre 2% à 15%. Cette amélioration de la VO<sub>2</sub> max est par ailleurs corrélée à la qualité de vie relative à la santé (QdVS) globale (Courneya et *al.*, 2003).

Quant aux capacités cardiorespiratoires sous-maximales, évaluées par le TDM12 ou le TDM6, elles sont augmentées en moyenne de 55 mètres (Lahart et *al.*, 2018 ; Portela et *al.*, 2008), dépassant ainsi la distance minimale cliniquement importante de 34 mètres au TDM6, recommandée pour des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (Shoemaker et *al.*, 2013).

Ainsi, ces données confirment que l'AP doit être débutée lors de l'initiation de la chimiothérapie pour limiter le déclin des capacités cardiorespiratoires (Kim et *al.*, 2009; McNeely et *al.*, 2006; Mishra et *al.*, 2012b). De plus, la mise en place de programmes d'AP, durant et après les traitements adjuvants du cancer du sein, permettent de maintenir, notamment chez les femmes ménopausées, les bénéfices de l'AP sur les fonctions cardiorespiratoires à distance de ces programmes d'intervention (Lahart et *al.*, 2018).

Enfin, que ce soit pendant ou après les traitements, l'augmentation des capacités cardiorespiratoires maximales et sous-maximales s'expliquent par une meilleure adaptation physiologique à l'exercice, qu'elle soit cardio-vasculaire, musculaire, respiratoire et métabolique. Ces adaptations se traduisent par une augmentation du débit cardiaque en raison d'un volume d'éjection systolique plus élevé (Carré, 2006;

Rivera-Brown & Frontera, 2012), par une augmentation du nombre et de la taille des mitochondries, par une hypervascularisation musculaire, quantitative et fonctionnelle (Carré, 2006; Rivera-Brown & Frontera, 2012) et enfin, par une augmentation du contenu mitochondrial, améliorant les capacités oxydatives du muscle, la capacité à extraire et utiliser l'oxygène, retardant ainsi l'acidose métabolique (Rivera-Brown & Frontera, 2012; Robergs et al., 2004). Toutes ces adaptations conduisent *in fine* à réduire la fatigue périphérique musculaire (Rivera-Brown & Frontera, 2012; Robergs et al., 2004).

### **3.3 Bénéfices sur la toxicité cardiotoxique**

L'AP est reconnue comme une stratégie thérapeutique alternative, impliquée dans la diminution des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, que ce soit dans la population générale mais aussi chez les patientes atteintes de cancer du sein (Jones et al., 2016). A ce jour, des études précliniques, réalisées sur des modèles murins, suggèrent que l'entraînement physique aigu ou chronique est efficace pour contrer les effets de la cardiotoxicité (Ascensão et al., 2011; Dolinsky et al., 2013; Lien et al., 2015; Werner et al., 2008; Wonders et al., 2008). En effet, **chez le rat**, une séance d'AP intense (60 min sur un tapis roulant motorisé), 24 heures avant l'administration de doxorubicine, a un effet cardio-protecteur, mis en évidence par une fonction mitochondriale cardiaque maintenue à la normale (Ascensão et al., 2011), et une pression de remplissage du VG plus élevée, par rapport à celle mesurée chez des rats sédentaires (Wonders et al., 2008). D'autres études ont montré qu'un entraînement aérobie (roue d'entraînement ou tapis roulant) améliore la tolérance myocardique aux lésions induites par la doxorubicine (Chicco et al., 2005, 2006; Hydock et al., 2007) avec un remodelage du VG atténué (Dolinsky et al., 2013). L'exercice préviendrait donc la dysfonction cardiaque et les dommages oxydatifs,

reflétés par une diminution de la concentration plasmatique de troponine I (cTnI), une augmentation de l'expression du glutathion et par l'expression des protéines de choc thermique (Ascensão et *al.*, 2005; Chicco et *al.*, 2005, 2006).

De la même façon, **chez la souris**, la course volontaire de courte durée (21 jours, 5,100 ± 800 m/24h) prévient la cardiomyopathie induite par la doxorubicine, en augmentant l'activité de la télomérase myocardique, provoquant ainsi des effets anti-sénescents et protecteurs (Werner et *al.*, 2008). Ces derniers sont associés à une diminution de l'expression de la protéine suppresseur de tumeur p53, de p16 et de la *checkpoint kinase 2* (Chk2) ainsi qu'à une augmentation de l'expression cardiaque de l'IGF-1 (Werner et *al.*, 2008).

**Chez les patientes**, Kirkham et *al.*, (2017) ont rapporté très récemment qu'une seule séance d'exercice supervisée (30 minutes de tapis, à 70% de la FC maximale théorique), 24h avant l'injection de doxorubicine diminue la libération de NT-proBNP, atteignant une valeur de 214 ± 77 pg.mL<sup>-1</sup> par rapport à celle observée dans un groupe témoin (323 ± 151 pg.mL<sup>-1</sup>). Par ailleurs, l'AP atténue la résistance vasculaire systémique (pré: 1933 ± 445 dynes.sec.cm<sup>-5</sup> vs post: 1556 ± 473 dynes.sec.cm<sup>-5</sup>), augmente la FEVG (avant: 57% ± 4% vs post: 60% ± 3%) et la vitesse de déformation systolique (pré: -0,98 ± 0,15 sec<sup>-1</sup> vs post: -1,15 ± 0,2 sec<sup>-1</sup>; Kirkham et *al.*, 2017), confirmant qu'une seule séance d'AP a un effet protecteur sur la cardiotoxicité. Ces auteurs suggèrent d'évaluer les conséquences d'un exercice, durant toute la période du traitement par doxorubicine, afin de mieux comprendre la pertinence clinique de ces effets.

Lorsque l'exercice physique est chronique (3 jours/semaine pendant 12 semaines, d'une intensité variant de à 60% à 100% du VO<sub>2</sub> pic), Hornsby et *al.*, (2014) ont montré, chez des patientes recevant une chimiothérapie néoadjuvante (doxorubicine plus cyclophosphamide), une augmentation du VO<sub>2</sub> pic, du pouls d'oxygène maximal (VO<sub>2</sub>/FC) sans que la FEVG, le débit cardiaque ou les volumes télédiastoliques et

télé-systoliques ne soient modifiés, malgré la cardiotoxicité du traitement par anthracyclines. A l'inverse, Haykowsky et *al.*, (2009) avaient montré, malgré un entraînement aérobie au cours des 4 premiers mois de traitement par trastuzumab, une augmentation des volumes télé-diastolique et systolique ventriculaire gauche et une diminution de la FEVG sans que le  $VO_2$  pic et les pressions artérielles systolique et diastolique ne soient modifiés, probablement en raison des faibles intensités de l'exercice (FC entre 60% et 90% de la  $VO_2$  pic) et du nombre de séances insuffisantes (Haykowsky et *al.*, 2009).

**En post-traitement** d'un cancer du sein, Stefani et *al.*, (2015) ont montré qu'un entraînement (pendant au moins 3 ans) de Dragon Boat (2 séances/semaine de 2h) permet de conserver une fonction systolique (index de masse ventriculaire gauche, FEVG) normale et d'améliorer la vitesse maximale de l'onde A ( $68,5 \pm 15,1 \text{ cm.s}^{-1}$  à  $50 \pm 14,1 \text{ cm.s}^{-1}$ ), le rapport de vitesse d'onde E/A ( $9,3 \pm 2 \text{ cm.s}^{-1}$  à  $11,89 \pm 1,7 \text{ cm.s}^{-1}$ ). La même équipe a montré plus récemment chez les mêmes patientes, qu'un exercice de marche rapide à une intensité modérée (au moins 30 min, 3 jours/semaine à 60% de leur effort maximal) ou un entraînement de Dragon Boat, permet de maintenir la déformation longitudinale globale du VG et la FEVG à des valeurs normales (Galanti et *al.*, 2017). Par conséquent, ce programme a permis de prévenir la toxicité cardiaque à long terme, induite par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie antérieures. Ces auteurs recommandent l'utilisation de la déformation longitudinale du VG pour évaluer les lésions myocardiques précoces, survenant chez des patientes asymptomatiques et à risque de cardiotoxicité.

D'autres études se sont davantage intéressées aux adaptations physiologiques à l'exercice et ont montré qu'un programme AP diminue la FC ( $-3,5 \pm 1,2 \text{ bpm}$ ), la pression artérielle systolique ( $-4,6 \pm 4,6 \text{ mmHg}$ ) et diastolique ( $-4,4 \pm 3,0 \text{ mmHg}$ ) au repos (Courneya et *al.*, 2003; Fairey et *al.*, 2005; Hsieh et *al.*, 2008; Pinto et *al.*, 2003;

Schneider *et al.*, 2007) et à l'exercice sous-maximal (Vincent *et al.*, 2013). Par ailleurs, l'AP diminue l'indice de résistance artérielle, augmente la vitesse systolique et télédiastolique maximale du flux sanguin artériel (Fong *et al.*, 2014).

### **3.4 Bénéfices sur la fatigue**

La fatigue, liée au cancer, est une expérience multidimensionnelle et subjective, qui peut être évaluée simplement et rapidement par plusieurs échelles ou questionnaires. L'échelle visuelle analogique (EVA ; Campos *et al.*, 2011) et la *Brief Fatigue Inventory* (BFI ; Mendoza *et al.*, 1999) sont très souvent utilisées, mais ces échelles ne prennent pas en compte le caractère multidimensionnel de la fatigue. C'est pourquoi, des questionnaires comme le FACT-F (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue*), le MFSI (*Multidimensional Fatigue Symptom Inventory*) ou encore le MFI 20 (*Multidimensional Fatigue Inventory* ; Alexander *et al.*, 2009; Smets *et al.*, 1996) sont recommandés pour mieux évaluer les différentes dimensions de la fatigue.

A ce jour, l'AP est le seul moyen efficace pour diminuer la fatigue, de 35% pendant le traitement et de 40% après la fin des traitements (Cramp & Byron-Daniel, 2012). En effet, la récente méta-analyse de Juvet *et al.*, (2017) révèle qu'un exercice supervisé/encadré, durant et après les traitements adjuvants du cancer du sein, diminue significativement la fatigue par rapport à celle mesurée après des soins conventionnels. Ces résultats corroborent ceux rapportés par Velthuis *et al.*, (2010), Cramp *et al.*, (2012) ou encore Meneses-Echávez *et al.*, (2015) qui ont démontré que l'AP aérobie modérée à intense réduit davantage la fatigue que des entraînements en résistance ou de faible intensité (Mishra *et al.*, 2012b). De la même manière, Velthuis *et al.*, (2010), dans leur méta-analyse, ont rapporté que l'AP aérobie supervisée est plus

bénéfique sur la baisse de la fatigue qu'une AP à domicile (marche +/- renforcement musculaire).

Toutefois, il est à noter que dans le domaine de la cancérologie, l'intensité de l'exercice est très souvent exprimée par la notion de MET (Metabolic Equivalent of Task ; 1 MET est équivalent à une de  $VO_2$  de  $3,5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). A titre d'exemple, une heure en position assise sur une chaise correspond à 1 MET alors qu'une heure de marche à  $5,4 \text{ km/h}$  correspond à 3,6 MET). C'est ainsi que les bénéfices sur la réduction de la fatigue sont surtout observés pour une quantité d'AP hebdomadaire au moins équivalente à  $12 \text{ MET}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{semaine}^{-1}$  (Carayol et al., 2013). Néanmoins, durant les premières cures de chimiothérapie, il est conseillé de proposer une quantité d'exercice faible à modérée de 2 à 5  $\text{MET}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{semaine}^{-1}$  les 10 premiers jours après l'administration de la chimiothérapie puis d'augmenter progressivement de 5 à 10  $\text{MET}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{semaine}^{-1}$  les jours suivants (Carayol et al., 2013). En effet, lorsque l'AP est proposée dès le début des traitements, la fatigue est réduite de manière plus importante (Dennett et al., 2016).

Des programmes de courte durée, à partir de 6 semaines, diminuent aussi la fatigue (Wang et al., 2011), mais l'effet serait majoré chez les patientes présentant un niveau de fatigue élevé au début des traitements (Mock et al., 2001). Les symptômes de la fatigue seraient aussi réduits par des techniques comportementales couplées à des programmes d'AP (Duijts et al., 2011).

De la même manière, par comparaison à une prise en charge oncologique conventionnelle, Meneses-Echávez et al., (2015) ont montré récemment qu'un programme d'AP aérobie et/ou de renforcement musculaire, supervisé, pendant plus de 28 semaines, à raison de 3 séances par semaine et de 40 minutes par session, exercent des effets plus importants sur la fatigue. Ces relations dose-réponse avaient

déjà été observés dans des études antérieures et rapportées dans les méta-analyses de Brown *et al.*, (2011) et Strasser *et al.*, (2013).

Quels que soient les outils d'évaluations utilisés : échelle visuelle analogique (Pinto *et al.*, 2005), échelle de Piper (Schneider *et al.*, 2007), QLQ-C30 (Adamsen *et al.*, 2009) ou FACIT-F (Mustian, Peppone, *et al.*, 2009), la baisse de la fatigue est systématiquement observée après une AP.

Ainsi, pendant ou après les traitements, LaVoy *et al.*, (2016) démontrent que la réduction de la fatigue par l'AP s'accompagne d'une amélioration du bien-être psychologique, d'une augmentation des capacités cardiorespiratoires à l'exercice et de la force musculaire ainsi que d'une diminution de l'inflammation, elle-même reflétée par une augmentation des cytokines anti-inflammatoires. Cette baisse de la fatigue peut aussi s'expliquer par l'augmentation de la variabilité de la FC, facilitant ainsi le retour à l'équilibre de l'activité sympathique et parasympathique, ou encore par l'augmentation de l'expression des facteurs neurotrophiques, reflétant une amélioration de la fonction cérébrale (LaVoy *et al.*, 2016).

### **3.5 Bénéfices sur la qualité de vie relative à la santé**

La qualité de vie relative à la santé (QdVS) est utilisée aujourd'hui comme critère de jugement secondaire dans de nombreuses études, pour s'assurer non seulement des bénéfices cliniques des nouvelles thérapies mais aussi des soins oncologiques de support (Bonnetain, 2010; Peppercorn *et al.*, 2011), parmi lesquels l'AP tient désormais une place prépondérante. La QdVS est de plus en plus évaluée en cancérologie par le biais de questionnaires, notamment le "*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*" (FACT-B), le "*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*" (FACT-G), le "*Medical Outcomes Study Short Form Health Survey*" (SF-36), ou le questionnaire

européen de “*l’European Organization of Research and Treatment of Cancer*” (QLQ-C30).

**Durant la chimiothérapie adjuvante** du cancer du sein, de nombreux essais randomisés, contrôlés ont retrouvé un effet favorable de l’AP sur la QdVS sans que cet effet ne soit pour autant significatif (Campbell et al., 2005; Cornette et al., 2016; Courneya et al., 2013, 2007; Eakin et al., 2012; Hayes et al., 2013; Lanctôt et al., 2016; Moros et al., 2010; Vadiraja et al., 2009). Toutefois, il semblerait que les femmes les plus actives et celles qui ont augmenté leur niveau d’activité physique les mois suivant la chirurgie ont une meilleure QdVS, notamment pour le domaine de la capacité fonctionnelle (en référence aux items des questionnaires QLQ-C30 ou WHOQOL-Bref), par rapport aux femmes sédentaires (Kim et al., 2013).

L’AP pratiquée **pendant la radiothérapie** permet aussi d’améliorer la QdVS (Chandwani et al., 2014; Hwang et al., 2008), en raison de la diminution de la fatigue observée après l’exercice (Mustian et al., 2012; Schwartz, 1999).

Bien que les modalités de l’AP diffèrent entre les programmes, [yoga, exercices aérobies, renforcement musculaire, ou les 2 combinés, et de fréquences et durées variables (2 à 6 séances par semaine de 20 à 60 minutes pendant 5 à 26 semaines)], une amélioration de la QdVS est très souvent retrouvée, à l’issue d’une prise en charge par l’AP, réalisée pendant le traitement adjuvant (Carayol et al., 2013). Toutefois, des exercices aérobies et de résistance, ciblant des intensités de 8 à 10 MET.h<sup>-1</sup>.semaine<sup>-1</sup>, pratiqués durant 20 semaines, modifieraient favorablement cette dimension, même si des exercices aérobies de durée plus courte (6 à 8 semaines), augmentent de la même manière cette QdVS (Gautam et al., 2011; McClure et al., 2010; Mock et al., 2001; Wang et al., 2011). Cette amélioration persiste d’ailleurs dans les 3 mois ou au-delà après les programmes d’AP (Lahart et al., 2018).

**Après les traitements** d'un cancer du sein (entre 3 semaines et 2,5 ans), les essais randomisés et les nombreuses méta-analyses (Carayol et al., 2013; Courneya et al., 2003; Duijts et al., 2011; Hayes et al., 2013 ; Zeng et al., 2014) font aussi état d'une amélioration de la QdVS globale et plus généralement d'une augmentation du fonctionnement physique, de la santé générale et mentale ainsi que du bien-être émotionnel et social.

Quels que soient le type (aérobie seule, aérobie + endurance, yoga, Tai-Chi, etc...), la durée (6 à 52 semaines) ou les intensités (3 à 8 METs) des programmes, ils participent tous à une augmentation de la QdVS (Carayol et al., 2013; Husebø & Husebø, 2017; Mishra et al., 2012a; Zhu et al., 2016). A ce titre, il n'existe pas de recommandations spécifiques en termes de programme d'AP sur une amélioration optimale de cette QdVS.

Même si des études sont encore nécessaires pour comprendre les mécanismes impliqués dans les changements de la qualité de vie observés après un exercice chronique, il semble néanmoins que l'amélioration des capacités cardiorespiratoires (Buffart et al., 2017) et la réduction de la fatigue post-exercice soient à l'origine de cette meilleure QdVS (Mustian et al., 2009 ; 2012).

### **3.6 Bénéfices sur la douleur**

La douleur, engendrée par la maladie et les traitements, est l'un des symptômes les plus souvent rapporté par les patientes. Chez les femmes, traitées pour un cancer du sein, 30-60 % d'entre elles continueront, après le traitement, à ressentir de la douleur à un niveau suffisamment élevé, affectant leur QdVS. Par conséquent, le traitement de la douleur nécessite l'action concertée des chercheurs et des cliniciens. Ainsi, son évaluation par des EVA, des échelles d'évaluation verbale et numérique, par des outils multidimensionnels tels que les questionnaires « *Brief Pain Inventory* » et

« *Short Form McGill Pain Questionnaire* » ou par l'utilisation de certains items des questionnaires de QdVS, représente une étape importante, avant la mise en place de stratégies de prise en charge (antalgiques et/ou AP).

La douleur peut réduire la force, la vitalité, la tolérance à certaines activités et la mobilité, limitant la capacité des femmes à participer à des activités physiques. En raison de cette douleur, les patientes évitent ou abandonnent la pratique d'AP parce qu'elles ont peur d'accentuer cette douleur lors de l'exercice physique (Lin et al., 2003). Et pourtant, la baisse de l'AP est susceptible d'engendrer un déconditionnement physique accentuant le nombre ou l'intensité des douleurs physiques ressenties (Sabiston & Brunet, 2012). La réduction des douleurs retrouvée après la pratique d'une AP aurait un double bénéfice, celui d'améliorer la QdVS et celui de faciliter l'adhésion au traitement, réduisant ainsi les risques de récurrence (Buffart et al., 2017; Friedenreich et al., 2017).

Ces observations ont été confirmées par Courneya et al., (2013), chez des femmes **en cours de chimiothérapie**, après un programme d'AP aérobie (12 à 26 semaines), d'intensité élevée. Ce type de programme a des effets plus importants qu'un entraînement aérobie d'intensité moindre, qu'il soit ou non combiné à un renforcement musculaire (Courneya et al., 2013). Cependant, il est à noter que la douleur a été évaluée, dans cette étude, par le questionnaire de qualité de vie SF-36 et non par une échelle spécifique de la douleur. Des résultats similaires avaient déjà été observés par Adamsen et al., (2009) après un programme aérobie de seulement 6 semaines. Plus récemment, Park et al., (2017) ont montré que cette baisse de la douleur s'accompagne d'une plus grande amplitude des mouvements de l'épaule, chez des femmes atteintes d'un lymphoedème lié au cancer du sein, après un programme de seulement 4 semaines d'AP.

**Durant la radiothérapie**, la douleur chronique diminue après un programme d'AP aérobie (5 semaines ; Hwang et *al.*, 2008). Cette diminution de la douleur a été confirmée par Hornsby et *al.*, (2014) et Yang et *al.*, (2011) par l'utilisation de questionnaires spécifiques (*M.D. Anderson Symptom Inventory* et *Functional Assessment Chronic Illness Therapy*) après un programme réalisé durant les traitements adjuvants. Plus récemment, Dias Reis et *al.*, (2017) ont montré qu'un programme combinant AP aérobie et renforcement musculaire de 12 semaines, conduit durant les traitements adjuvants du cancer du sein, diminue spécifiquement l'intensité de la douleur, l'interférence de la douleur dans la vie quotidienne et la douleur globale des patientes.

Lorsque l'exercice est pratiqué durant le traitement par **hormonothérapie** (inhibiteurs de l'aromatase), il diminue les arthralgies, notamment en terme d'intensité et d'interférence de la douleur, elle-même évaluée avec plusieurs questionnaires spécifiques comme le BPI, WOMAC index ou le DASH après un programme d'AP (aérobie + renforcement musculaire) d'un an (Irwin et *al.*, 2015).

**Après les traitements**, plusieurs études ont montré que des programmes d'AP de courte durée réduisent la douleur et notamment la douleur physique (Basen-Engquist et *al.*, 2006; S. A. Lee et *al.*, 2010), diminuent les scores de sévérité de la douleur, en particulier au niveau du bras, de l'épaule et de la main (Courneya et *al.*, 2011; Lahart et *al.*, 2018). L'amélioration du seuil de tolérance à la douleur et la diminution de son intensité, au repos comme dans les activités de la vie quotidienne, obtenue à l'issue d'un entraînement physique, s'explique notamment par l'augmentation des capacités cardiorespiratoires à l'exercice et par l'amélioration de l'amplitude de certains mouvements (Jones et *al.*, 2014; Schmitz et *al.*, 2009).

Bien que l'origine de la douleur soit variable (Kumar, 2011) et que les douleurs iatrogènes restent encore méconnues (Arman & Rehnsfeldt, 2003), il semble

néanmoins, que l'exercice physique, par l'amélioration de la force et/ou de l'amplitude des mouvements (Wonders et al., 2010), jouent un rôle majeur dans la réduction de la douleur. Par ailleurs, en cas de neuropathies, l'AP réduirait la dégénérescence axonale, maintiendrait la fonction neuronale périphérique par l'augmentation du flux sanguin au niveau des muscles sollicités (Park et al., 2015). Selon Park et al., (2014; 2015), deux facteurs, celui dérivé du cerveau (BDNF) et celui des cellules gliales (GDNF) seraient impliqués dans ces mécanismes. D'autres auteurs suggèrent que l'exercice aurait un effet hypo-algésique par la libération d'opioïdes endogènes dans la circulation sanguine au cours de l'exercice physique (Koltyn et al., 2014). Néanmoins, ces hypothèses doivent être confirmées par des études ultérieures, pour mieux comprendre le rôle de l'AP sur la douleur et notamment sur les arthralgies et myalgies, effets secondaires induites par les traitements (Yang et al., 2017 ; Seguin et al., 2017).

### **3.7 Niveau d'activité physique, risque de récurrence et mortalité**

Le niveau d'AP (auto déclaré ou mesurée par accéléromètre ou podomètre) est maintenu chez la majorité des patientes ayant participé à des programmes d'AP post-traitement (Lahart et al., 2018). Un plus haut niveau d'AP, tant sur le plan professionnel, domestique ou sportif **prévient le gain de poids et réduit l'obésité** post-traitement et ainsi améliore le pronostic du cancer du sein (Melinda L. Irwin et al., 2004). Bien qu'il y ait, à ce jour, un niveau de preuve limité, des méta-analyses ont montré une association positive entre l'AP pratiquée avant ou après le diagnostic et le risque de mortalité et de récurrence chez les patientes atteintes de cancer du sein (Ibrahim & Al-Homaidh, 2011; Lahart et al., 2015; Schmid & Leitzmann, 2014). En effet, l'AP pratiquée avant le diagnostic est associée à une réduction de 18% de la mortalité globale et de 27% de la mortalité spécifique, pour des niveaux d'AP les plus élevées (Lahart et al., 2015). L'effet est plus important pour les femmes ayant un IMC inférieur

à 25 kg.m<sup>-2</sup> (Ibrahim & Al-Homaidh, 2011) et pour des niveaux d'AP élevés (Holmes et al., 2005). En effet, le risque relatif de décès par cancer du sein diminue à mesure que le niveau d'AP augmente (<3 MET.h<sup>-1</sup>.semaine<sup>-1</sup> vs 24 MET.h<sup>-1</sup>.semaine<sup>-1</sup> ; Holmes et al., 2005). Si l'AP à un niveau supérieur à 3 MET.h<sup>-1</sup>.semaine<sup>-1</sup> est débutée après le diagnostic du cancer du sein, une réduction de la mortalité globale de 41%, de la mortalité spécifique de 34% et du risque de récurrence de 24% est observée (Ibrahim & Al-Homaidh, 2011). Ces données ont été confirmées dans une méta-analyse plus récente mais pour un niveau d'AP plus élevé et avec une diminution de la mortalité globale de 46% et spécifique de 33%. Par ailleurs, la survenue d'événements carcinogéniques du sein (progression cancer du sein, second cancer ou récurrence) diminuent mais pour un niveau d'AP supérieur à 8 MET.h<sup>-1</sup>.semaine<sup>-1</sup> (Lahart et al., 2015). Enfin, une pratique d'AP supérieure à 10 MET.h<sup>-1</sup>.semaine<sup>-1</sup> chez des femmes ménopausées diminue la mortalité globale (WCRF/AICR, 2014). Cet effet est d'autant plus marqué chez des femmes ayant des tumeurs hormonosensibles (Holmes et al., 2005).

### **3.8 Bénéfices sur les systèmes inflammatoire et immunitaire**

Les effets de l'AP sur les marqueurs inflammatoires et le système immunitaire ont, à ce jour, été très peu étudiés. Néanmoins, il semblerait que l'AP régulière et modérée module l'inflammation systémique chronique induite par la maladie et/ou l'obésité. Une libération des IL-6 est observée lors des contractions musculaires inhibant ainsi celles des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ) et de la CRP, au profit de cytokines anti-inflammatoires comme les IL-10 (Mills, 2017; Nimmo et al., 2013). Quant à l'effet de l'AP sur le système immunitaire, plusieurs études ont montré que l'AP accroît l'activité cytotoxique des cellules Natural Killer (NK) et la prolifération des lymphocytes T (Fairey et al., 2005).

Pour conclure, de nouvelles investigations sont nécessaires pour mieux comprendre les facteurs impliqués dans les modifications induites par l'exercice physique tant sur la toxicité cardiaque que sur la diminution du risque de mortalité et sur le système immunitaire. En effet, à ce jour, une grande hétérogénéité aussi bien sur la méthodologie employée, que sur le nombre de patients étudiés, la nature des programmes d'AP, les modalités d'exercice ainsi que les méthodes et outils d'évaluation utilisés ne permet pas un consensus quant aux recommandations sur l'AP chez les femmes avec un cancer du sein.

Il n'en reste pas moins que la pratique d'une AP est primordiale dès le diagnostic de la maladie et après les traitements, afin de limiter les effets secondaires post-traitements, d'améliorer la condition physique et ainsi faciliter le retour à une vie sociale, familiale et professionnelle (figure 17).

De nombreuses recommandations sur la pratique d'AP, pendant et après les traitements, ont toutefois fait l'objet de référentiels nationaux (Foucaut et *al.*, 2016; Schmitz et *al.*, 2010; Wolin et *al.*, 2012). Ces recommandations se rapprochent, néanmoins de celles publiées pour la population générale et ne sont pas spécifiques aux patientes atteintes de cancer du sein, même si, la notion de progressivité, dans la mise en œuvre et l'adaptation des programmes, prend en compte l'état clinique des patientes, les comorbidités, les freins et les motivations personnelles à la pratique d'une AP (Ancellin & Saintignon, 2017).

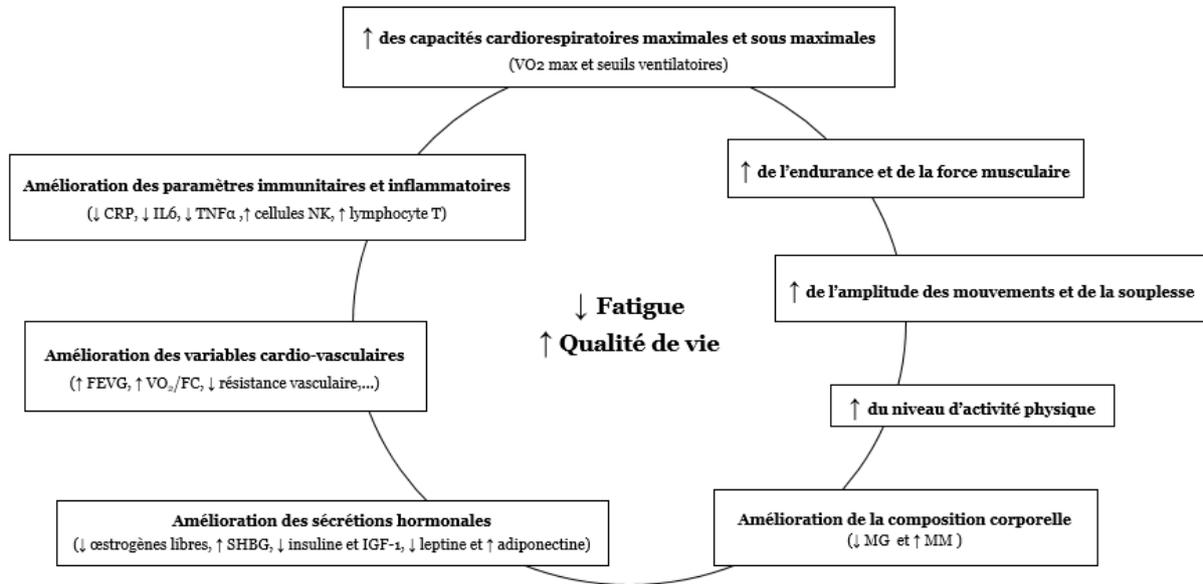


Figure 17 : Principaux effets bénéfiques de l'AP pendant et après les traitements du cancer du sein, inspirés des travaux de Ancellin & Saintignon, 2017, Romieu *et al.*, 2012 et Stefani *et al.*, 2017

# **Contribution personnelle**

## Contexte et objectifs

Dans notre revue de littérature, il a été montré que l'activité physique, notamment pendant et après les traitements du cancer du sein, est bénéfique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein. Elle prévient la prise de poids, améliore les capacités cardiorespiratoires et musculaires. Elle est reconnue comme le seul traitement efficace pour diminuer la fatigue et la douleur, principaux effets secondaires des traitements. La diminution de ces effets secondaires, s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie relative à la santé (QdVS) des patientes.

Cependant, peu d'études ont évalué l'effet de l'AP sur la toxicité cardiaque des traitements (chimiothérapie, radiothérapie et thérapie ciblée), notamment chez les patientes avec un cancer du sein surexprimant HER2. A ce jour, seuls Haykowsky et *al.*, (2009) ont montré, chez des patientes avec un cancer du sein HER2-positif, qu'un entraînement durant les 4 premiers mois du traitement par trastuzumab (concomitant à la chimiothérapie) s'accompagne d'un remodelage du ventricule gauche et d'une diminution de la FEVG.

À la lumière de ces éléments, il apparaît essentiel d'orienter la recherche scientifique sur les effets d'un exercice physique chronique sur la cardiotoxicité liée aux traitements, de vérifier si les effets secondaires du traitement sont réduits par l'exercice et si les potentiels bénéfiques de l'exercice sur les adaptations physiologiques, la douleur, la fatigue et la qualité de vie perdurent au-delà de la prise en charge.

L'obtention de données relatives à cette problématique serait susceptible de renseigner davantage les professionnels de santé mais aussi les pouvoirs publics sur le bien-fondé de toute action entreprise dans ce domaine.

## I. Matériel et méthodes

Cette étude randomisée, prospective, multicentrique, a été réalisée conformément à la déclaration d’Helsinki et approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Est II, ainsi que l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en mars 2015 (P/2014/241). Elle a été enregistrée en avril 2015 sur Clinical Trials ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) sous le numéro d’identification NCT02433067. Le protocole détaillé de l’étude a été publié dans la revue « **BMC Cancer** » (Jacquinot et al., 2017).

### 1.1 Population

Toutes les patientes potentiellement éligibles, suivies pour un cancer du sein HER2 positif, ont été identifiées lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) par des oncologues, des chirurgiens et des radiothérapeutes.

Au début de l’étude, les inclusions étaient réalisées uniquement au CHRU de Besançon, puis pour augmenter le nombre de centres d’inclusion pour un plus grand recrutement régional, un amendement a été demandé et accordé. Après approbation de cet amendement, les patientes ont été incluses dans l’un des huit centres hospitaliers de Franche-Comté (figure 18).

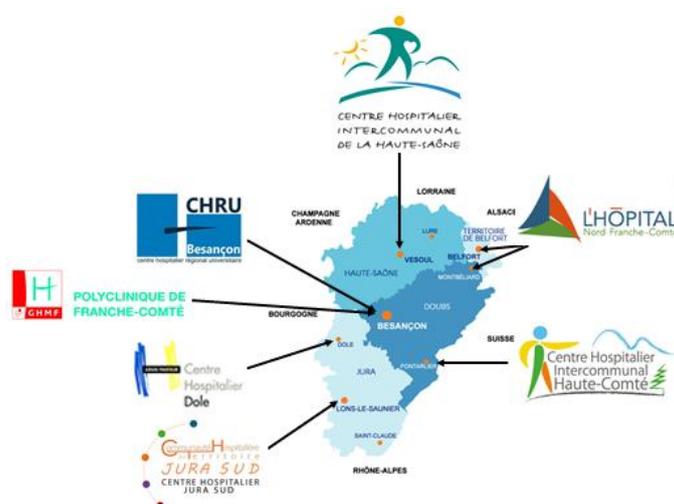


Figure 18 : Centres hospitaliers de Franche-Comté où se sont déroulées les inclusions

Les patientes éligibles ont été informées oralement de l'étude et ont reçu une note d'information.

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont détaillés dans le tableau I.

Les critères d'exclusion étaient, soit le retrait du consentement ou une demande de sortir de l'étude, soit une pathologie métabolique, cardiovasculaire ou respiratoire diagnostiquée en début d'étude.

Tableau I : Critères d'inclusion et non inclusion

<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Critères de non inclusion</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientes âgées de 18 à 85 ans</li> <li>- Premier cancer du sein HER2 positif, confirmé histologiquement</li> <li>- Indice de performance de l'OMS <math>\leq 1</math></li> <li>- Chimiothérapie terminée</li> <li>- Fonction rénale normale (clairance de la créatinine <math>\geq 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}</math>)</li> <li>- Fonction cardiaque normale avec FEVG <math>\geq 50\%</math></li> <li>- Fonction hépatique normale (ASAT et ALAT normaux)</li> <li>- Certificat de non contre-indication à la pratique de l'activité physique</li> <li>- Contraception active ou ménopausée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer du sein HER2 négatif</li> <li>- Patientes avec métastases</li> <li>- Insuffisance cardiaque (FEVG <math>\leq 50\%</math>)</li> <li>- Saturation en oxygène au repos (<math>\text{SaO}_2</math>) <math>\leq 92\%</math></li> <li>- Maladie auto-immune (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde)</li> <li>- Arthrose symptomatique, maladie cardiovasculaire (angine de poitrine ou hypertension non contrôlée) ou maladie pulmonaire (maladie pulmonaire obstructive chronique)</li> <li>- Patientes souffrant de malnutrition (indice de masse corporelle <math>&lt; 18 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}</math>) ou perte de poids <math>&gt; 10\%</math> au cours des 3 mois précédents</li> <li>- Patientes ayant des troubles psychiatriques ou cognitifs, jugées inaptes à l'activité physique</li> <li>- Les femmes enceintes ou allaitantes</li> </ul>

Les patientes ont ainsi été incluses une fois la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie terminées. Le choix du type de chirurgie, ainsi que les régimes de chimiothérapie et de radiothérapie ont été laissées à la discrétion du médecin.

Le protocole a débuté lorsque les patientes recevaient uniquement le traitement par trastuzumab en adjuvant. Le parcours thérapeutique des patientes, du diagnostic à l'inclusion est présenté sur la figure 19.

Lors de la visite d'inclusion, le consentement éclairé signé a été recueilli et un examen clinique a été effectué par l'oncologue.

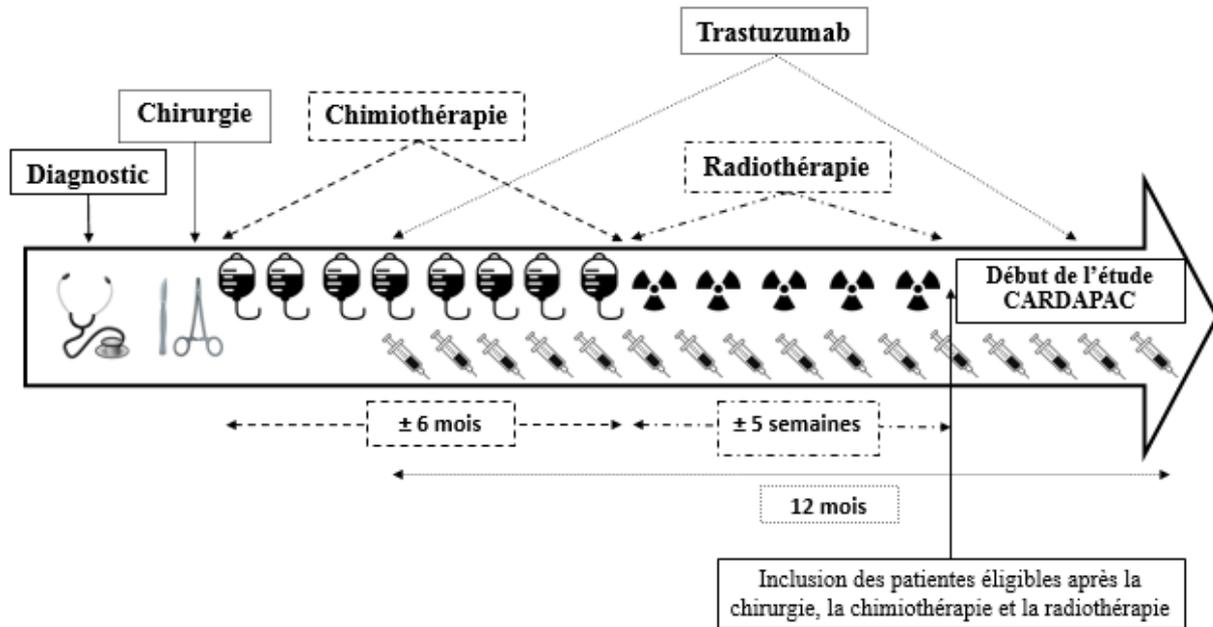


Figure 19 : Parcours thérapeutique des patientes HER2 surexprimé, du diagnostic jusqu'à l'inclusion dans l'étude

## 1.2 Procédure d'inclusion et randomisation

Après signature du consentement, les patientes ont été randomisées en deux groupes : un groupe entraîné (GE) et un groupe contrôle (GC). La randomisation a été réalisée de manière ouverte, dans un ratio de 1:1 et effectuée selon la technique de minimisation avec stratification (logiciel eRandomisation Tenalea®) par âge (18-30 ans vs 30-50 vs 50-85 ans) et score de santé globale à partir du questionnaire QLQ-C30 (0-30 vs 30-50 vs 50-70 vs > 70). Le déroulement de l'étude est résumé sur la figure 20.

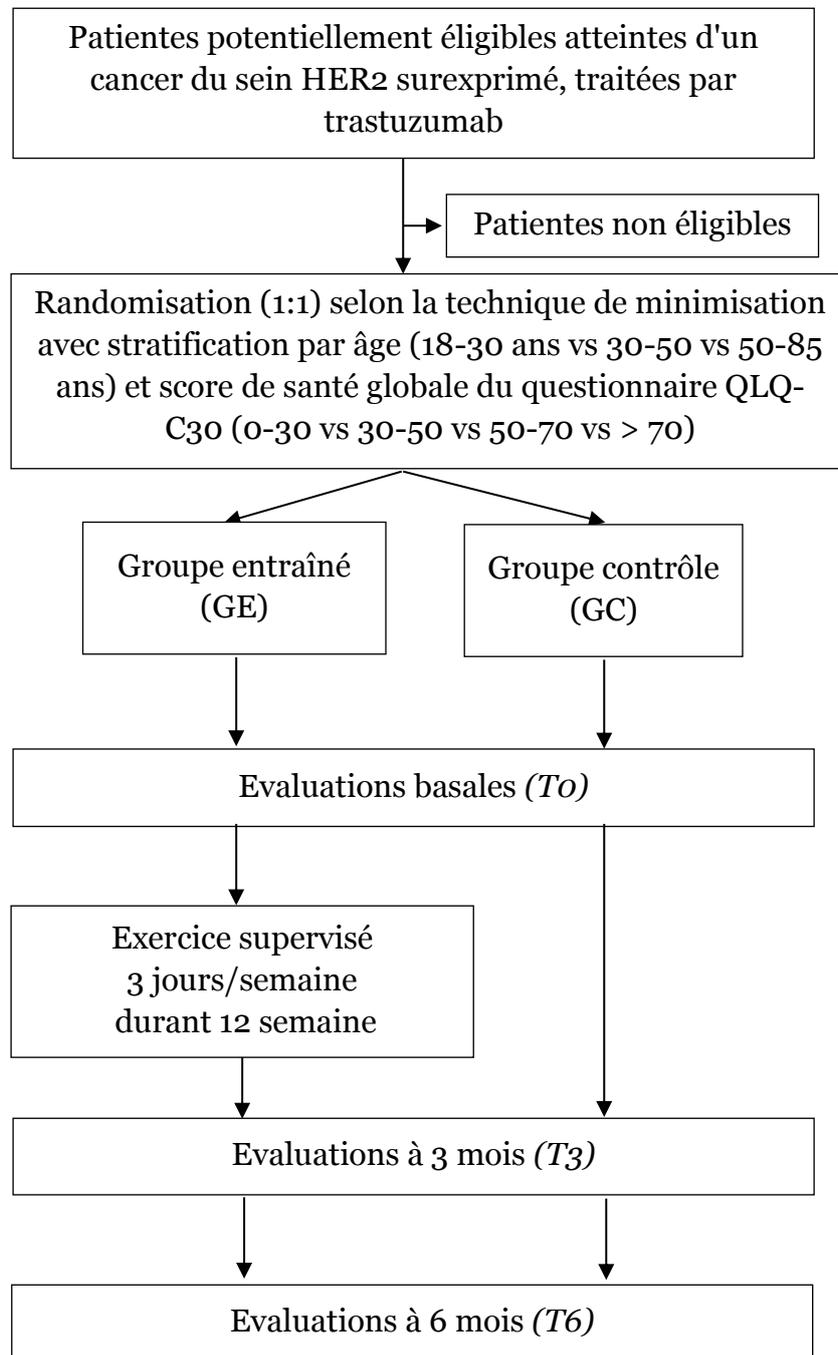


Figure 20 : Déroulement de l'étude

### 1.3 Evaluations

Toutes les évaluations ont été effectuées à **l'inclusion (T0), à trois mois (T3) et à six mois (T6)**. Entre T0 et T3, les deux groupes ont suivi un traitement oncologique standard par trastuzumab, sans (GC) ou avec (GE) un programme de réentraînement à l'effort supervisé (55 minutes, 3 fois/semaine durant 12 semaines). Entre T3 et T6, les deux groupes ont poursuivi le traitement oncologique standard par trastuzumab. Au cours de ces 3 mois, aucune intervention n'a été réalisé et seuls des encouragements à maintenir une activité physique régulière ont été prodigués au GE.

#### ▪ **Cardiotoxicité**

**La toxicité cardiaque**, critère de jugement principal, a été définie (définition 1) soit par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 50% (indépendante de la valeur de référence), soit par une diminution absolue de la FEVG de 10% par rapport à la valeur initiale.

Compte tenu de la diversité des définitions utilisées dans les essais cliniques (Pivot et *al.*, 2015; Slamon et *al.*, 2011), le taux de toxicité cardiaque, dans la présente étude, a été analysé au regard de deux autres définitions:

- Définition 2 : FEVG inférieure à 50 %,
- Définition 3 : FEVG supérieure ou égale à 50% ou une diminution absolue de la FEVG de 15%, par rapport à la valeur initiale.

**La FEVG** a été évaluée, selon les recommandations de la société américaine d'échocardiographie (Gottdiener et *al.*, 2004; Lang et *al.*, 2015) par une échocardiographie doppler transthoracique (Philips EPIQ7, Philips Healthcare, Andover, MA, USA) dans les vues apicales à 4 cavités (4C) en utilisant la règle de biplan de Simpson. Les mesures ont été effectuées sur 3 battements cardiaques représentatifs et la moyenne des résultats de la FEVG a été retenue.

Depuis 2016 et suite aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur les traitements contre le cancer et la toxicité cardiovasculaire (Zamorano, Lancellotti, Rodriguez Muñoz, Aboyans, Asteggiano, Galderisi, Habib, Lenihan, Lip, Lyon, Lopez Fernandez, Mohty, Piepoli, Tamargo, Torbicki, Suter, & ESC Scientific Document Group, 2016), une mesure de la **déformation longitudinale ventriculaire gauche** (DLVG) s'est avérée nécessaire. Ainsi, dès la 2<sup>ème</sup> année d'inclusion, à la mesure de la FEVG, s'est ajoutée celle de la DLVG, déterminée dans les segments basaux, médio-ventriculaires et apicaux dans les vues à 4C.

Le taux de toxicité cardiaque selon la DLVG a aussi été analysé selon deux autres définitions (Dufaitre & Meuleman, 2016; Lang et al., 2015):

- Définition 4 : diminution absolue de la DLVG de -15%, par rapport à la valeur initiale,
- Définition 5 : DLVG inférieure à -18%.

Les échocardiographies ont toutes été effectuées au service de cardiologie du CHRU de Besançon par un même cardiologue, sans qu'il n'ait connaissance du bras de randomisation.

#### ▪ **Mesures anthropométriques et composition corporelle**

Le poids corporel a été obtenu grâce à une balance électronique (BWB-620A, Tanita, Chicago, IL, USA) à 0,1 kg près. La taille a été mesurée à l'aide d'une toise à 0,5 cm près. L'IMC a été calculé en divisant le poids (kg) par la taille au carré (m<sup>2</sup>).

La masse grasse (en pourcentage) a été déterminée grâce à la pince d'Harpenden® (Baty International, Burgess Hill, Angleterre) par la méthode des 4 plis cutanés.

#### ▪ **Fonction respiratoire au repos**

La fonction respiratoire au repos a été évaluée par une boucle débit-volume qui mesure la capacité vitale forcée (CVF), le volume expiré maximal par seconde (VEMS),

le rapport VEMS/CVF, le débit expiratoire de pointe (DEP) et les débits expiratoires maximaux à 75% (DEM 75), 50% (DEM 50) et, 25% (DEM 25) de la capacité vitale forcée.

▪ **Aptitudes cardio-respiratoires à l'exercice**

Les aptitudes cardio-respiratoires à l'exercice ont été déterminées lors d'une épreuve d'effort (EE) maximale sur cyclo-ergomètre (Ergoselect 200; Ergoline; Bitz, Germany) sous la supervision d'un médecin.

Après une période d'échauffement de 3 minutes (30 watts), l'intensité a été progressivement augmentée de 10 Watts par minute jusqu'à épuisement volontaire de la patiente [fatigue ou refus de poursuivre l'effort et/ou apparition de symptômes cardiaques (anomalies à l'ECG ou hypertension artérielle, etc.)].

Durant l'épreuve, les patientes devaient maintenir une cadence de pédalage entre 50 et 70 tours par minute jusqu'à atteindre la puissance maximale supportée.

Au cours de l'épreuve, la fréquence cardiaque (FC) a été suivie en continu par un électrocardiogramme 12 dérivations (CASE P2, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK).

Les paramètres ventilatoires [débit ventilatoire (VE), fréquence respiratoire (Fr) et volume courant (Vc)], la consommation d'oxygène ( $VO_2$ ) et le rejet de dioxyde de carbone ( $VCO_2$ ) ont été enregistrés en continu grâce à des analyseurs d'échanges gazeux (MGC-CPX System; MGC Diagnostics Corporation, Saint Paul, MN, USA), pour une analyse en temps réel, cycle par cycle, jusqu'à la fin de l'épreuve.

Les seuils d'adaptation ventilatoire ou  $SV_1$  et de désadaptation ventilatoire ou  $SV_2$  ont été déterminés, en aveugle selon la méthode de Wasserman et *al.*, (1986). Les équivalents respiratoires en oxygène ( $VE/VO_2$ ) et en dioxyde de carbone ( $VE/VCO_2$ ) ont permis leur détermination. Le  $SV_1$  correspond à la première augmentation de

VE/VO<sub>2</sub> sans augmentation concomitante de VE/VCO<sub>2</sub>. Le SV<sub>2</sub> correspond à la seconde augmentation de VE/VO<sub>2</sub> et la première augmentation de VE/VCO<sub>2</sub>.

Les puissances (watts) aux SV<sub>1</sub> et SV<sub>2</sub> ont été utilisées comme intensité d'exercice lors du réentraînement à l'effort.

Une récupération active, à une puissance identique à celle de l'échauffement, a été imposée.

**Les gaz du sang** (SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH et Bases Excess) et **les lactates sanguins** ont été prélevés en micro-méthode (EML105 Radiometer, Radiometer Medical Aps, Brønshøj, Denmark) par incision du lobe de l'oreille, au repos, à l'effort maximal et à la 10<sup>ème</sup> minute de récupération. Ces prélèvements ont été analysés à l'aide de l'automate RapidPoint® 500 (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany).

**Les pressions artérielles systolique et diastolique** ont été surveillées au repos et tout au long de l'épreuve jusqu'à la fin de la récupération à l'aide d'un sphygmomanomètre automatique (SunTech Tango+, Sun Tech, Morrisville, NC, USA).

#### ▪ **Perception de l'effort**

La perception de l'effort a été évaluée, au repos, après l'échauffement et toutes les minutes jusqu'à l'arrêt de l'exercice, à l'aide de l'échelle de Borg (CR10). Cette échelle a été expliquée aux patientes, avant le début de l'exercice afin qu'elles connaissent la signification des bornes minimale et maximale de l'échelle.

#### ▪ **Paramètres biologiques**

Les échantillons de sang ont été collectés le matin (8h00 à 10h00) après un jeûne d'une nuit, dans 2 tubes secs, 3 tubes EDTA et 1 tube hépariné par ponction veineuse au pli du coude. Le sang a été immédiatement centrifugé pendant 15 min à 3500 tr/min pour séparer les globules rouges du plasma.

Le plasma a ensuite été récupéré, en utilisant des pipettes de transfert jetables, aliquoté et placé dans les cryotubes étiquetés. Ceux-ci ont été transférés dans des boîtes d'entreposage pour congélateur et congelés à  $-80^{\circ}\text{C}$  jusqu'à leur analyse.

Ces prélèvements permettront, **une fois l'étude complètement terminée**, les dosages du glucose plasmatique, du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides, de la protéine C-réactive (CRP), des interleukines (IL-6 et IL-10) et du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ).

#### ▪ **Fatigue**

La fatigue a été mesurée grâce au questionnaire de la version française du « Multidimensional Fatigue Inventory 20 » (**MFI 20**), validée par Gentile et *al.*, (2003). Ce questionnaire d'auto-évaluation de 20 items évalue les dimensions suivantes : fatigue générale, fatigue physique, fatigue mentale, réduction des activités, réduction de la motivation. Les patientes s'évaluent sur une échelle de likert à 5 degrés, de 1 à 5, en fonction de la fatigue ressentie la veille de l'évaluation.

Un score est calculé pour chaque dimension et correspond à la somme pondérée des items. Les scores varient de 4 à 20 avec un score élevé représentant un niveau de fatigue élevé. Les patientes ont complété le questionnaire seules dans le service d'explorations fonctionnelles-physiologie avant la réalisation de l'épreuve d'effort.

#### ▪ **Douleur**

La douleur a été estimée par le questionnaire « Brief Pain Inventory » (**BPI-SF**). Ce questionnaire, validé par Larue et *al.*, (1995), auto-administré, comporte 9 items dont 4 items évaluent l'intensité de la douleur, 2 items le soulagement lié à la prise d'antalgiques et 7 items l'interférence de la douleur (incapacité fonctionnelle, retentissement social, détresse psychologique) à l'aide d'une échelle numérique variant de 0 à 10, au cours des dernières 24 heures. Les scores de l'intensité et de l'interférence

de douleur sont obtenus en effectuant la moyenne des 4 et 7 items respectivement. Des scores élevés sont associés à une plus grande interférence et intensité de la douleur. La prise d'antalgiques n'a pas été analysée suite à de nombreuses données manquantes. Les patientes ont complété le questionnaire seules dans le service d'explorations fonctionnelles-physiologie avant la réalisation de l'épreuve d'effort.

- **Qualité de vie relative à la santé (QdVS)**

La QdVS a été évaluée grâce au questionnaire QLQ-C30 et à son module complémentaire spécifique au cancer du sein, le BR23.

Le Questionnaire **QLQ-C30** de « l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer » (EORTC) est un questionnaire validé et auto-administré pour évaluer la QdVS chez les patients atteints de cancer (Aaronson et *al.*, 1993). Il contient 30 items aboutissant à 15 domaines de la QdVS, comportant le domaine santé globale/qualité de vie, 5 domaines fonctionnels (physique, activités quotidiennes, émotionnel, cognitif et social), 8 domaines symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation et diarrhée) et un domaine qui évalue les difficultés financières liées à la maladie. Les patientes devaient répondre à ces questions échelles de likert en entourant un chiffre entre 1 (« pas du tout ») et 4 (« beaucoup ») qui correspond le mieux à leur situation au moment de la remise du questionnaire. Les deux derniers items sont construits sur une échelle à 7 modalités de réponse. Ces deux items évaluent respectivement l'état de santé physique et la QdV globale du patient ; la modalité de réponse 1 correspondant à un état « très mauvais » et la modalité de réponse 7 à un « excellent » état.

Un manuel de cotation (« scoring») a été créé par l'EORTC afin de présenter les principales méthodes de calcul des scores (Fayers et *al.*, 2001). Un score est ainsi calculé par dimension et standardisé de 0 à 100 de sorte qu'un score faible correspond

à un faible niveau fonctionnel, un faible niveau de QdV/santé globale et à une absence de symptôme, et un score élevé à un haut niveau fonctionnel, un haut niveau de QdV/santé globale et à une présence élevée de symptômes.

Le module **BR23** est composé, quant à lui, de 23 items spécifiques aux patientes atteintes du cancer du sein comprenant 4 scores sur les dimensions fonctionnelles (image corporelle, perspectives futures, activité sexuelle et plaisir sexuel) et 4 dimensions « symptômes » (effets secondaires des traitements, symptômes au niveau du sein, symptômes au niveau du bras et sentiments liés à la perte des cheveux).

Les patientes répondaient à ces questions en entourant un chiffre entre 1 (« pas du tout ») et 4 (« beaucoup ») qui correspond le mieux à leur situation au moment du remplissage du questionnaire (Sprangers et *al.*, 1996). La méthode de cotation des modules supplémentaires est la même que celle utilisée pour l'analyse du questionnaire QLQ-C30. Les scores correspondants aux items « activité sexuelle et plaisir sexuel » n'ont pas été analysés suite à de nombreuses données manquantes. Les scores concernant la perte de cheveux n'ont pas été calculés car au moment de l'étude, cet effet secondaire était corrigé.

Les patientes ont complété les questionnaires seules dans le service d'explorations fonctionnelles-physiologie avant la réalisation de l'épreuve d'effort.

#### **1.4 Programme de réentraînement à l'effort**

Le réentraînement, réalisé sur un cycloergomètre, à freinage électromagnétique, comportait trois séances de 55 minutes par semaine pendant 12 semaines pour un total de **36 séances**. Il débutait par 5 minutes d'échauffement à une intensité égale à la moitié de la puissance du premier seuil ventilatoire ( $1/2 SV_1$ ), suivi de 9 périodes de travail, répétées de 5 minutes, pour un temps d'exercice total maximal de 45 minutes (figure 21). Chaque période de travail de 5 minutes comportait 4 minutes de travail à

une intensité modérée (base) suivie d'une période de travail d'une minute à une intensité élevée (pic). Initialement, la « base » a été fixée à une intensité correspondant à la puissance du premier seuil d'adaptation ventilatoire ( $SV_1$ ) et le « pic » à une intensité correspondant à la puissance du seuil de désadaptation ventilatoire ( $SV_2$ ), déterminées lors du test d'effort d'entrée. A la fin du dernier pic, une période de récupération active de 5 minutes a été réalisée à la même puissance que celle de l'échauffement ( $1/2 SV_1$ ).

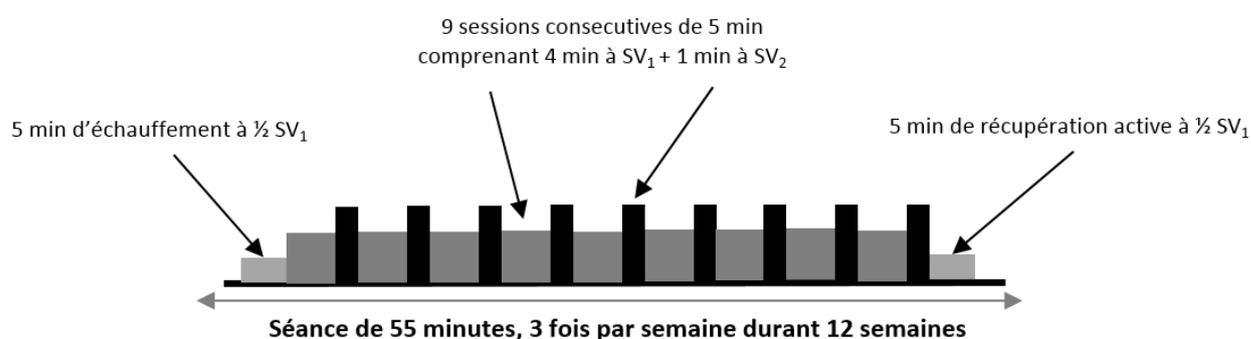


Figure 21 : Programme de réentraînement à l'effort

Au cours de chaque séance, la FC était surveillée en continu avec un oxymètre de pouls digital (Onyx® Vantage 9590, Nonin Medical, Inc., USA), et recueillie à la fin de l'échauffement, à la fin de chaque « base » et « pic » et toutes les minutes lors de la récupération active. Lorsqu'elle diminuait de 8 à 10 battements.min<sup>-1</sup> pour une même intensité par rapport aux séances précédentes, la puissance de travail était augmentée lors des séances suivantes de 10W, d'abord au pic puis à la base.

Le réentraînement a été supervisé par un enseignant en Activité Physique Adaptée (APA) ou par un masseur-kinésithérapeute pour garantir la sécurité et la qualité du programme.

Au cours de la première année, le réentraînement a eu lieu sur un seul site, au Centre de Réadaptation Cardiaque et Pulmonaire (CRCP) des Hauts du Chazal de la Fondation Arc-en-Ciel de Besançon, ce qui a limité la capacité d'accueil des patientes (1 à 2

patientes simultanément). C'est pourquoi, un amendement a été demandé afin d'ouvrir de nouveaux centres (figure 22), pour couvrir plus largement le territoire et limiter le déplacement des patientes pour les séances de réentraînement (principal motif de refus de participation).



Figure 22 : Sites où s'est déroulé le réentraînement à l'effort

### **1.5 Calcul de la taille de l'échantillon pour évaluer les effets de l'exercice physique sur la toxicité cardiaque**

Au regard de la définition de la cardiotoxicité utilisée pour cette étude (cf définition 1) et en utilisant le « design » de Fleming (1982) à une étape, avec une erreur unilatérale de 5% de type I et une puissance de 90%, 53 patientes du GE devaient être randomisées afin de tester les hypothèses suivantes :

- $H_0$  (nul) : un taux de cardiotoxicité à 3 mois de 75% (inintéressant pour poursuivre une investigation ultérieure)
- $H_1$  (alternative) : un taux de cardiotoxicité à 3 mois de 90% (justifie une investigation plus poussée dans un essai de phase III).

Les hypothèses concernant un taux de cardiotoxicité anticipé à 3 mois de 90% et un taux inintéressant de 75% reposent sur le taux de cardiotoxicité observé dans les essais

cliniques randomisés qui était d'environ 13 à 27% selon les molécules chimiothérapeutiques (anthracyclines, taxanes, etc...) utilisées (Seidman et *al.*, 2002).

Le GC a servi d'étalonnage pour que les populations dans les deux bras soient similaires et pour valider l'hypothèse  $H_0$ .

Ainsi, **106 patientes** doivent être randomisées mais avec un taux attendu de 5% de patients non évaluables à 3 mois ou d'abandon, un total de **112** ( $106 \times 1,05$ ) patientes est nécessaire.

Dans le GE, après le recrutement des 53 patients avec un suivi de 3 mois à partir de la randomisation :

- Si 44 ou moins de 44 patientes ne présentent pas de cardiotoxicité à 3 mois (83,0%), l'exercice supervisé prévu dans le groupe entraîné pourrait être déclaré inintéressant.
- Si 45 ou plus de 45 patientes sont exemptes de cardiotoxicité à 3 mois (84,9%), l'exercice supervisé pourrait être déclaré intéressant pour une évaluation ultérieure en phase III.

La probabilité de conclure à l'inefficacité à la fin de l'étude alors que  $p = 90,0\%$  est  $\beta = 7,8\%$ . La probabilité de conclure à l'efficacité à la fin de l'étude alors que  $p = 75,0\%$  est  $\alpha = 6,1\%$ .

A ce jour, **58 patientes** ont été incluses, dont 28 dans le GC et 30 dans le GE. Cet échantillon insuffisant s'explique en grande partie par une file active insuffisante (25 à 30% des cancers du sein) et un nombre limité de plateaux techniques.

### 1.6 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SigmaPlot Version 14 (Systat Software, San Jose, CA, USA). Les variables quantitatives sont présentées par les moyennes et les erreurs standards à la moyenne (SEM). Les

caractéristiques des traitements et de la population au début de l'étude sont présentées par les effectifs (n) et pourcentages (%).

Les analyses ont été effectuées en intention de traiter modifiée, c'est-à-dire en incluant toutes les patientes randomisées évaluables, indépendamment de leur éligibilité et du nombre de séances réalisées.

La normalité des distributions a été vérifiée par le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov.

Les changements des variables au cours du temps (T<sub>0</sub>, T<sub>3</sub> et T<sub>6</sub>) ont été étudiés soit en utilisant une analyse de variance (ANOVA) par mesures répétées, soit un test de Friedman, en fonction de la normalité des variables. Lorsque des effets significatifs ont été détectés, des analyses *post hoc* ont été réalisées en utilisant le test de Tukey (HSD).

Le niveau de signification a été fixé à  $p < 0,05$ .

La compliance des patientes au programme de réentraînement à l'effort a été calculée par le rapport entre le nombre total de séances imposées (n = 36) et le nombre de séances réellement réalisées.

Le coefficient de corrélation « r » de Pearson a été calculé pour tester, d'une part la relation entre les changements des variables à l'exercice (VO<sub>2</sub> pic, puissance maximale) et ceux des paramètres de la cardiotoxicité (FEVG et DLVG), et d'autre part pour tester la relation entre les changements de ces mêmes variables et ceux des scores de la fatigue, de la douleur et de la QdVS.

Les facteurs prédictifs d'une meilleure QdVS ont été recherchés à partir d'un modèle de régression logistique en analyse univariée puis en analyse multivariée.

Dans un premier temps, à partir des dimensions santé/qualité de vie globale, fonctionnement physique, activités quotidiennes, fatigue, douleur et image corporelle du QLQ-C30 et BR23, les patientes ont été reclassées en deux catégories selon l'amélioration ou non du score [fonction de la différence minimale cliniquement

importante fixé à 5 points (Cocks et *al.*, 2011)]. Ces nouvelles variables dichotomiques constituaient les variables à expliquer.

Dans un deuxième temps, des modèles de régression logistique univariée pour chaque dimension de QdV ont été réalisés en considérant les variables explicatives suivantes : groupe (entraîné vs contrôle), âge, caractéristiques de la maladie et des traitements (taille de la tumeur, nombre de ganglions, grade, statut des récepteurs hormonaux, type de chirurgie), mais aussi les changements (exprimée en %) de la VO<sub>2</sub> pic, de la puissance et de l'IMC entre T<sub>3</sub> et T<sub>0</sub>. Enfin, toutes les variables explicatives ayant un seuil de significativité inférieur ou égal à 0,20 ont été introduites dans un modèle multivarié.

# Résultats

## II. Résultats

### 2.1 Sujets

Les inclusions ont débuté en avril 2015 et le nombre de patientes incluses représente en moyenne 1,9 par mois (figure 23). À ce jour, sur les 112 patientes à inclure, **108 patientes** sont éligibles, dont 21 (19,4%) ont refusé de participer à cause de l'éloignement géographique par rapport au lieu de la prise charge ou en raison de la reprise de leur activité professionnelle, et 29 patientes (26,9%) ont été exclues. Les raisons de l'exclusion et de la non-participation sont mentionnées dans la figure 24.

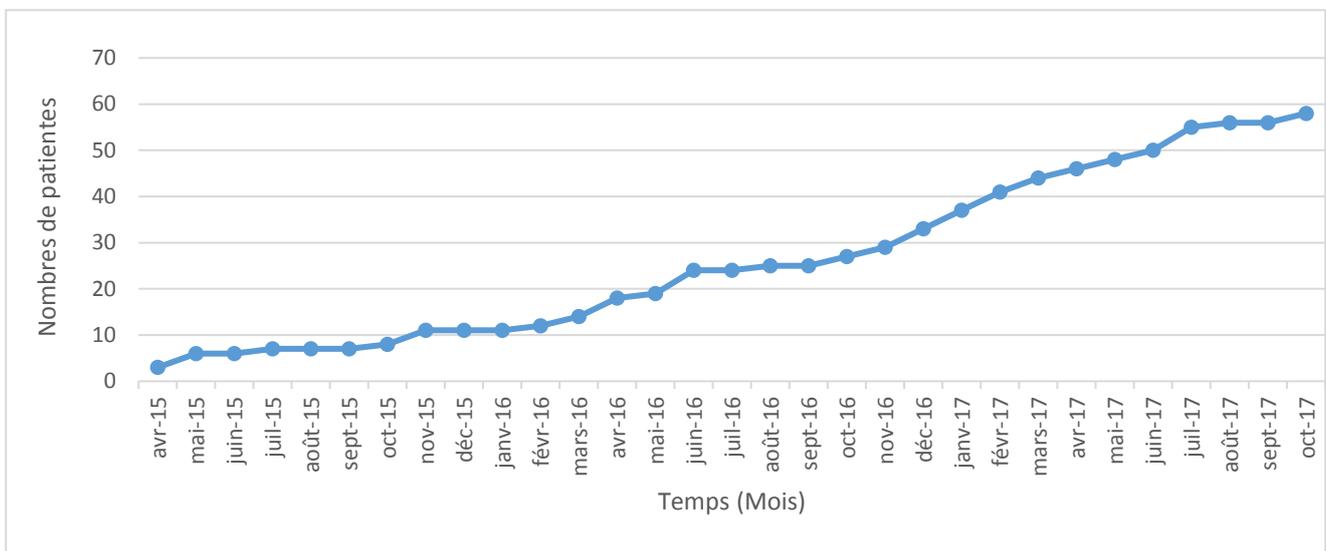


Figure 23 : Evolution des inclusions d'avril 2015 à octobre 2017

A ce jour, à l'**inclusion (T0)**, 58 patientes au total (53,7%) ont été randomisées soit dans le groupe entraîné (**GE** constitué de **30 patientes**), soit dans le groupe contrôle (**GC** constitué de **28 patientes**). Une patiente du GC est sortie de l'étude suite à la randomisation, en raison d'une fracture du fibula sans lien avec le protocole. Le **GC** est donc constitué de **27 patientes**.

**A 3 mois (T3)**, dans le GE, une patiente a présenté une récurrence et une patiente a rencontré des problèmes personnels. Dans le GC, une seule a été exclue pour non

compliance au protocole (refus de réaliser les évaluations finales). **Au final**, le GE comporte **28 patientes** et le GC **26 patientes**.

**A 6 mois (T6)**, 4 patientes du GE et 3 patientes du GC sont sorties de l'étude. Dans chaque groupe, une patiente a présenté une récurrence et les autres ont repris leur activité professionnelle, donc n'étaient pas disponibles pour les évaluations à 6 mois. **Au final**, le GE comporte **24 patientes** et le GC **23 patientes**.

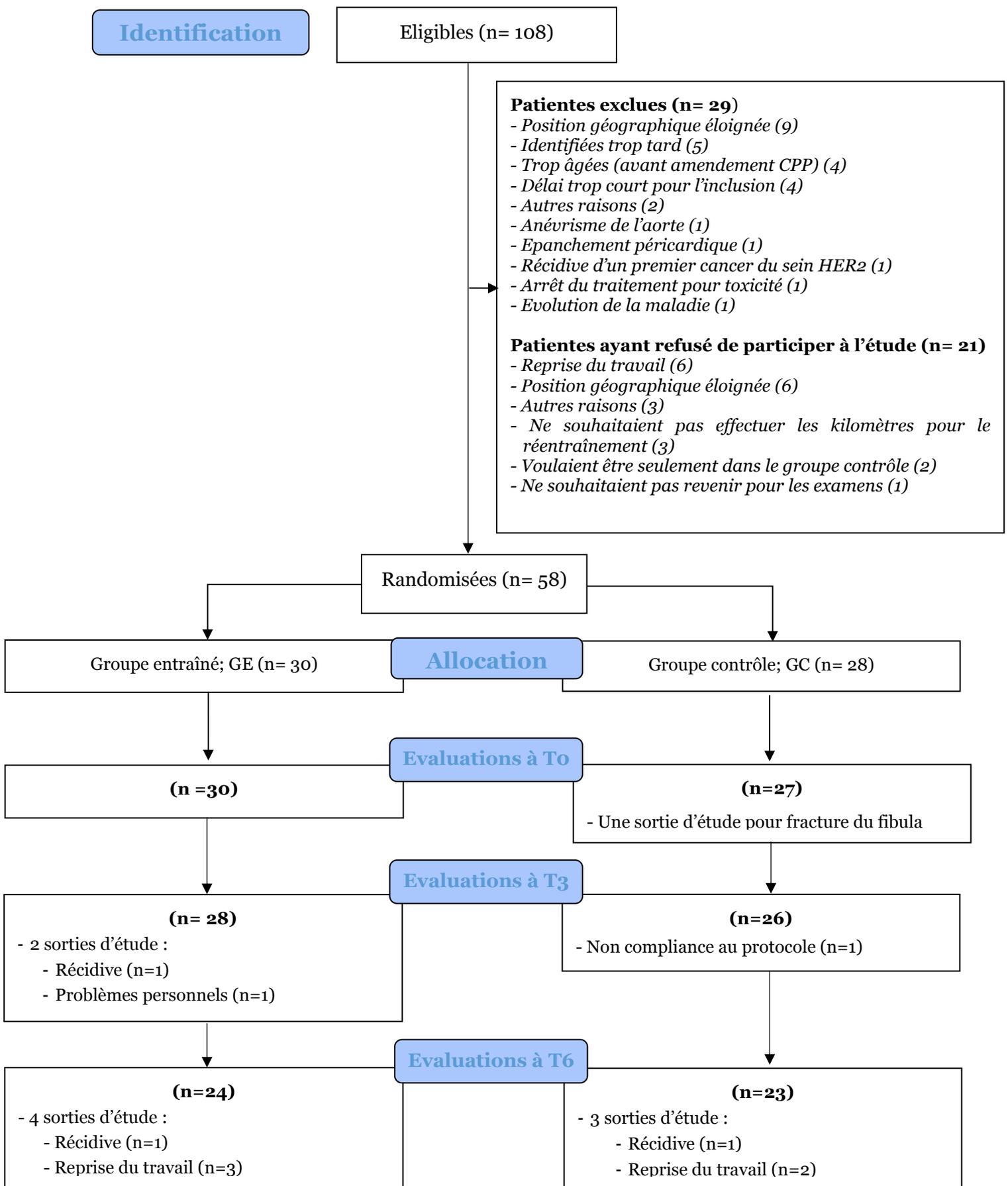


Figure 24 : Flow chart de l'étude

A l'inclusion, les 2 groupes avaient un âge similaire (GE : 50,4 ans  $\pm$  7,8 ; GC : 49,8 ans  $\pm$  9) et les patientes diabétiques et fumeuses représentaient 6,7% et 30% pour le GE et 3,6% et 17,9% pour le GC respectivement (Tableau II).

Le Performance Status (PS) était de 0 pour l'ensemble des patientes, exceptée pour une patiente du GE dont le PS était égal à 1 en début de prise en charge. Le grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR) était de grade III ou IV pour 56,7% des cancers de patientes incluses dans le groupe entraîné (GE) et pour 53,5% du groupe contrôle (GC). Une expression des récepteurs aux œstrogènes a été retrouvée chez 70% du GE et 67,9% du GC et une expression des récepteurs à la progestérone a été retrouvée dans 53,3% du GE et 53,6% du GC.

Le choix du type de chirurgie, ainsi que les régimes de chimiothérapie et de radiothérapie ont été définis lors des RCP et laissés à la discrétion du médecin. Concernant les traitements loco-régionaux, 73,3% du GE et 67,9% du GC des patientes ont été opérées en bénéficiant d'une chirurgie conservatrice avec la procédure du ganglion sentinelle (GE : 63,3% ; GC : 64,3%). Une radiothérapie adjuvante a été proposée à la majorité d'entre elles (96,7 % du GE et 96,4% du GC), ainsi qu'une chimiothérapie, principalement à base d'anthracyclines (96,7% du GE et 96,4% du GC). Enfin, en raison de la surexpression de HER2, toutes les patientes étaient traitées par trastuzumab en adjuvant.

Sur le plan respiratoire, aucune patiente ne présentait de syndrome obstructif ou restrictif, les valeurs de la capacité vitale, du débit expiratoire de pointe (DEP) et des débits expiratoires maximaux (DEM 25%, 50% et 75%) étant proches de 98% des valeurs prédites, quel que soit le moment de l'étude.

Tableau II : Caractéristiques cliniques et traitements des 2 groupes à l'inclusion

	GE (n=30)	GC (n=28)
<b>Age (ans)</b>	50,4 ± 7,8	49,8 ± 9
<b>Diabétiques, n (%)</b>	2 (6,7)	1 (3,6)
<b>Fumeuses, n (%)</b>	9 (30)	5 (17,9)
<b>Performance status OMS, n (%)</b>		
0	29 (96,7)	28 (100)
1	1 (3,3)	-
2	-	-
3 or more	-	-
<b>Caractéristiques du cancer</b>		
<b>Grade SBR, n (%)</b>		
I	2 (6,7)	1 (3,6)
II	11 (36,6)	12 (42,9)
III/IV	17 (56,7)	15 (53,5)
<b>Récepteurs œstrogène, n (%)</b>		
Positif	21 (70)	19 (67,9)
Négatif	9 (30)	9 (32,1)
<b>Récepteurs progestérone, n (%)</b>		
Positif	16 (53,3)	15 (53,6)
Négatif	14 (46,7)	13 (46,4)
<b>Traitements</b>		
<b>Chirurgie, n (%)</b>		
Conservatrice	22 (73,3)	19 (67,9)
Radicale	8 (26,7)	9 (32,1)
<b>Chirurgie axillaire, n (%)</b>		
Ganglion sentinelle	19 (63,3)	18 (64,3)
Curage axillaire	11 (36,7)	10 (35,7)
<b>Radiothérapie, n (%)</b>		
Non	1 (3,3)	1 (3,6)
Oui	29 (96,7)	27 (96,4)
<b>Chimiothérapie, n (%)</b>		
Avec anthracyclines	29 (96,7)	27 (96,4)
Sans anthracyclines	1 (3,3)	1 (3,6)

## 2.2 Fonctions cardiaques

La FEVG a été analysée aux trois temps de l'étude chez 24 patientes du GE et 22 patientes du GC, en raison d'une faible échogénicité d'une patiente du GC.

Quant aux données de la DLVG, et comme indiqué dans la section « méthodes », les résultats ne concernent que 13 patientes du GE et 12 du GC puisque les mesures ont été ajoutées en cours du protocole en cours d'étude.

La FEVG et la DLVG des deux groupes sont situées, **à l'inclusion**, dans des valeurs moyennes normales, supérieures ou égales à 50% ou -18% respectivement (tableau III).

La FEVG est plus élevée dans le GE ( $63,2 \pm 1,8\%$ ) comparée à celle du GC ( $58,5 \pm 1,5\%$ ). En revanche, aucune différence n'a été observée pour la DLVG.

**A T3 et T6**, aucune diminution de la FEVG et de la DLVG n'est observée et les valeurs restent stables dans les deux groupes.

Tableau III : Valeurs de FEVG et de DLVG dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), à T3 et T6

	GC			GE		
	To	T3	T6	To	T3	T6
<b>FEVG (%)</b>	$58,5 \pm 1,5$	$57,8 \pm 1,3$	$60,8 \pm 1,9$	$63,2 \pm 1,8^\dagger$	$64,6 \pm 1,7$	$61,1 \pm 1,5$
<b>DLVG (%)</b>	$-18,5 \pm 0,6$	$-19,7 \pm 0,9$	$-20,1 \pm 0,7$	$-21,2 \pm 1,1$	$-20,3 \pm 0,4$	$-19,8 \pm 0,6$

*Les valeurs sont présentées en moyenne  $\pm$  SEM.  $^\dagger p < 0,05$  différence à To entre le GE et le GC.*

- **Cardiotoxicité à T3**

### Evaluée par la FEVG

L'analyse de la cardiotoxicité à T3 a été réalisée sur 28 patientes du GE et 25 du GC, en raison aussi d'une faible échogénicité d'une patiente du GC (figure 24).

Selon la définition 1 de la cardiotoxicité (FEVG < à 50 % et/ou une diminution absolue de 10%), 25 patientes du GE (soit 89,3%) et 21 du GC (soit 84%) ne présentent pas de cardiotoxicité à T3 (tableau IV).

Si l'on se base sur la définition 2 (FEVG < à 50 %), toutes les patientes (100%) dans le GE et 92% des patientes du GC ne présentent pas de cardiotoxicité.

Enfin, en référence à la définition 3 (FEVG  $\geq$  à 50% et/ou une diminution absolue de 15%), 96,4% des patientes du GE et 88% du GC ne présentent pas de toxicité cardiaque. Quelle que soit la définition utilisée (1, 2 ou 3), le pourcentage de patientes n'ayant pas de cardiotoxicité est plus important dans le GE que dans le GC.

### **Évaluée par la DLVG**

Selon la définition 4 (diminution de -15%), le pourcentage de patientes n'ayant pas de cardiotoxicité représente 61,5% dans le GE et 100% dans le GC (tableau IV).

En référence à la définition 5 (valeur < à -18%), le pourcentage de patientes n'ayant pas de cardiotoxicité est de 92,3% dans le GE et 83,3% dans le GC.

Ainsi et de façon surprenante, le pourcentage de patientes n'ayant pas de cardiotoxicité diffère en fonction des définitions utilisées. En effet, le pourcentage de patientes n'ayant pas de cardiotoxicité est plus bas dans le GE selon la définition 4 comparé à celui du GC. A l'inverse, le pourcentage de patientes n'ayant pas de cardiotoxicité est plus important dans le GE selon la définition 5 comparé à celui du GC.

Tableau IV : Patientes (% et n) n'ayant pas de cardiotoxicité dans les 2 groupes à T3 en fonction des modalités d'évaluation (FEVG ou DLVG) et des différentes définitions de la cardiotoxicité

	<b>Définition 1</b> <i>FEVG &lt; à 50 % et/ou diminution absolue de 10%</i>		<b>Définition 2</b> <i>FEVG &lt; à 50 %</i>		<b>Définition 3</b> <i>FEVG ≥ à 50 % et/ou diminution absolue de 15%</i>	
	<b>GC</b>	<b>GE</b>	<b>GC</b>	<b>GE</b>	<b>GC</b>	<b>GE</b>
<b>Évaluée par la FEVG</b>	84% (21)	89,3% (25)	92% (23)	100% (28)	88% (22)	96,4% (27)
	<b>Définition 4</b> <i>Diminution de -15%</i>		<b>Définition 5</b> <i>Valeur &lt; à -18%</i>			
	<b>GC</b>	<b>GE</b>	<b>GC</b>	<b>GE</b>		
<b>Évaluée par la DLVG</b>	100% (12)	61,5% (8)	83,3% (10)	92,3% (12)		

Dans une analyse de sous-groupes, en considérant les patientes du GE et GC qui ont présenté une toxicité cardiaque (TOX ; n=7) et celles qui n'en ont pas présentée (NonTOX ; n=46), la FEVG à T3 du groupe TOX a diminué significativement comparée à celle mesurée à T0 (T3 :  $55,6 \pm 2,4\%$  vs T0 :  $66,4 \pm 4,6\%$  ;  $p < 0,001$ ), alors qu'elle reste identique pour le groupe NonTOX (T3 :  $61,5 \pm 1,1\%$  vs T0 :  $59,8 \pm 0,9\%$  ;  $p = 0,136$ ). La différence relative de la FEVG entre les groupes TOX et NonTOX est significativement différente à T3 (TOX :  $-10,8 \pm 2,5\%$  vs NonTOX :  $+1,7 \pm 1,3\%$  ;  $p < 0,001$ ).

En considérant uniquement les patientes qui ont présenté une diminution de la FEVG (> à 1%) dans les groupes TOX (n=7) et NonTOX (n=20), la diminution relative de la FEVG à T3 est significativement plus importante dans le groupe TOX que dans le NonTOX (TOX :  $-10,8 \pm 2,5\%$  vs NonTOX :  $-4,4 \pm 0,7\%$  ;  $p < 0,002$ ).

### 2.3 Variables anthropométriques et composition corporelle

A l'inclusion (T0), les 2 groupes sont similaires tant sur le poids, l'IMC et le pourcentage de masse grasse. Après entraînement (T3) et à T6, ces variables sont inchangées (tableau V).

Tableau V : Variables anthropométriques et de la composition corporelle dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), à T3 et T6

	GC (n=23)			GE (n=24)		
	To	T3	T6	To	T3	T6
<b>Taille (m)</b>		1,66 ± 0,1			1,65 ± 0,2	
<b>Poids (kg)</b>	71,7 ± 3,5	71,5 ± 3,7	72,3 ± 3,6	71,6 ± 3,6	72,1 ± 3,7	72,3 ± 3,7
<b>IMC (kg.m<sup>-2</sup>)</b>	26,1 ± 1,2	25,9 ± 1,3	26,4 ± 1,3	26,3 ± 1,5	26,5 ± 1,5	26,5 ± 1,5
<b>Masse grasse (%)</b>	28,1 ± 2,4	28,3 ± 2,2	27,9 ± 2,4	28,7 ± 2,5	28,5 ± 2,3	27,2 ± 2,1

*Les valeurs sont présentées en moyenne ± SEM.*

#### 2.4 Variables cardiorespiratoires à l'exercice

A l'inclusion, aucune différence, entre les groupes n'a été observée, quelle que soit la variable considérée (tableau VI).

Pour le GE, à T3, soit après l'entraînement, la puissance maximale et celles développées aux seuils ventilatoires (SV1 et SV2) sont significativement augmentées comparées à celles enregistrées à To ( $p < 0,001$ ).

De la même manière, la  $VO_2$  pic, en moyenne de  $24 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  à l'inclusion, s'améliore significativement ( $p < 0,001$ ). Il en est de même pour les  $VO_2$  aux SV1 et SV2 ( $p < 0,001$ ).

Quant à la fréquence cardiaque (FC), elle est plus élevée à SV1 ( $p < 0,01$ ) et à SV2 ( $p < 0,001$ ) mais cette augmentation est liée à l'amélioration de la puissance de travail à ces seuils. En revanche, la FC maximale atteinte est similaire après l'entraînement.

Le débit ventilatoire (VE) est, quant à lui, identique à l'effort maximal et à SV2 et n'augmente qu'à SV1 ( $p < 0,01$ ), en raison aussi d'une puissance de travail plus élevée.

Les variables qui le composent, FR et  $V_t$ , ne sont pas modifiées. Le  $VE/VO_2$  est très élevé à l'effort maximal à To mais reste stable à T3, malgré une augmentation de la  $VO_2$  pic. En revanche, le pouls d'oxygène ( $VO_2/FC$ ) maximal augmente significativement ( $p < 0,05$ ), reflétant ainsi une meilleure efficacité du débit cardiaque.

A T6, les puissances à l'effort maximal et sous-maximal diminuent significativement (Max :  $p < 0,001$  ; SV1 et SV2 :  $p < 0,05$ ) comparées à celles de T3, mais restent significativement plus élevées à celles développées à T0 ( $p < 0,001$ ).

Malgré des puissances plus basses, la  $VO_2$  pic, la  $VO_2$  aux SV1 et SV2 ainsi que le  $VO_2/FC$  sont maintenues à des valeurs identiques à celles mesurées à T3.

En revanche, dans le GC quelle que soit la variable considérée, aucune différence n'a été mesurée (tableau VI).

Quant à **la lactatémie**, elle augmente du repos à l'effort maximal ( $p < 0,001$ ), atteignant des valeurs proches de 9 à 10 mmol.L<sup>-1</sup> (tableau VII). Elle diminue à la 10<sup>ème</sup> minute de récupération ( $p < 0,001$ ) sans pour autant retrouver des valeurs de repos.

A l'inclusion, la lactatémie, du repos à la 10<sup>ème</sup> minute de récupération, est identique dans les 2 groupes (tableau VII).

Après l'entraînement, alors que la puissance maximale est plus élevée, la lactatémie maximale et en récupération n'est pas différente de celle mesurée à T0.

A T6, en revanche, la lactatémie à l'effort maximal ou en récupération est identique à celle mesurée à T3, malgré une puissance développée plus faible.

En ce qui concerne le GC, aucune différence n'a été observée aux trois temps de l'étude.

Tableau VI : Puissances et variables cardiorespiratoires à l'effort maximal et sous-maximal dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), à T3 et T6

	GC (n=23)			GE (n=24)		
	To	T3	T6	To	T3	T6
<b>Au Pic</b>						
Puissance (W)	111,4 ± 5,5	114,8 ± 5,8	115,2 ± 5,5	118,8 ± 6,5§	141,3 ± 6,7***	130 ± 6,9†
VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	23,8 ± 1,3	23,9 ± 1,4	24,3 ± 1,3	24,7 ± 1,4	27,5 ± 1,5***	26,2 ± 1,7
FC (bpm)	166,8 ± 3,1	165,8 ± 3,1	171,1 ± 3,3	168,5 ± 3,2	173 ± 2,9	171,9 ± 3,5
VE (L.min <sup>-1</sup> )	68,4 ± 3,6	68,7 ± 3,8	72,2 ± 3,5	74,3 ± 4,2	77,4 ± 3,3	75,3 ± 3,1
FR (cycles.min <sup>-1</sup> )	37,2 ± 1,6	36,1 ± 1,8	39,4 ± 2,1	42,7 ± 1,5	43,9 ± 1,9	43 ± 1,8
Vc(L)	1,84 ± 0,1	1,92 ± 0,1	1,86 ± 0,1	1,76 ± 0,1	1,81 ± 0,1	1,81 ± 0,1
VE/VO <sub>2</sub>	42,1 ± 1,4	42,2 ± 1,4	43,3 ± 1,3	45,6 ± 1,7	40,7 ± 1,2	42,6 ± 1,4
VO <sub>2</sub> /FC (mL.bpm <sup>-1</sup> )	9,8 ± 0,4	9,8 ± 0,4	9,8 ± 0,4	10,4 ± 0,4	11,1 ± 0,3*	10,5 ± 0,4
<b>À SV1</b>						
Puissance (W)	69,8 ± 3,8	69,1 ± 3,8	70 ± 4,7	74,5 ± 5,3§	93,2 ± 4,9***	85,5 ± 6,5†
VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	14,9 ± 0,9	14,2 ± 0,7	14,7 ± 0,9	15,8 ± 1,1	18,7 ± 1,1***	17,7 ± 1,3
FC (bpm)	127,1 ± 3,8	123,9 ± 3,2	139,6 ± 3,4	133,2 ± 4,1	143,1 ± 3,4***	142,4 ± 4,1
VE (L.min <sup>-1</sup> )	30,1 ± 1,6	29,2 ± 1,4	30,9 ± 2,2	32,5 ± 2,1	38,3 ± 1,9**	36,3 ± 2,1
FR (cycles.min <sup>-1</sup> )	20,9 ± 1,1	20,9 ± 1,1	21,3 ± 1,4	23,2 ± 1,1	25,2 ± 1,1	24,9 ± 1,3
Vc (L)	1,5 ± 0,1	1,47 ± 0,1	1,44 ± 0,1	1,43 ± 0,1	1,56 ± 0,1	1,5 ± 0,1
VE/VO <sub>2</sub>	29,8 ± 0,8	30,1 ± 0,8	30 ± 0,8	29,8 ± 0,7	29,5 ± 0,6	29,9 ± 0,7
<b>À SV2</b>						
Puissance (W)	96,7 ± 4,9	101,7 ± 5,2	102,8 ± 5,47	108,7 ± 6,6§	131,1 ± 6,4***	123,2 ± 6,7†
VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	19,5 ± 1,2	20,2 ± 1,1	20,9 ± 1,4	22,1 ± 1,4	25,4 ± 1,1***	24,3 ± 1,5
FC (bpm)	153,2 ± 3,5	154,3 ± 3,5	161,8 ± 3,6	158,2 ± 4,3	164,9 ± 3,3**	164,5 ± 3,9
VE (L.min <sup>-1</sup> )	48,2 ± 2,9	50,3 ± 2,7	53,1 ± 2,8	51,5 ± 3,3	58,4 ± 3,2	55,9 ± 2,4
FR (cycles.min <sup>-1</sup> )	27,3 ± 1,9	28,4 ± 1,6	29,6 ± 2,1	29,8 ± 1,2	31,6 ± 1,6	31,6 ± 1,4
Vc (L)	1,83 ± 0,1	1,81 ± 0,1	1,87 ± 0,1	1,76 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,81 ± 0,1
VE/VO <sub>2</sub>	36 ± 1,5	36,1 ± 1,5	36,8 ± 1,2	35,4 ± 0,8	34,4 ± 1,2	35,3 ± 0,9

Les valeurs sont présentées en moyenne ± SEM. † p<0,05 différence à To entre le GE et le GC. \*, \*\*, \*\*\* p<0,05, p<0,01, p<0,001 entre To et T3. †, ‡ p<0,05, p<0,01 entre T3 et T6. § p<0,001 entre To et T6.

Tableau VII : Valeurs de lactatémie (mmol.L<sup>-1</sup>) dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), T3 et T6

	GC (n=23)			GE (n=24)		
	To	T3	T6	To	T3	T6
<b>Repos</b>	1,29 ± 0,1	1,09 ± 0,1	1,13 ± 0,1	1,22 ± 0,1	1,62 ± 0,1	1,33 ± 0,1
<b>Effort maximal</b>	8,34 ± 0,43	9,15 ± 0,4	9,26 ± 0,4	9,69 ± 0,6	11,26 ± 0,6	10,68 ± 0,6
<b>10<sup>ème</sup> min. de récup.</b>	6,93 ± 0,4	7,3 ± 0,5	7,1 ± 0,3	7,86 ± 0,7	8,1 ± 0,6	8,1 ± 0,5

Les valeurs sont présentées en moyenne ± SEM.

**La pression artérielle systolique (PAS)** augmente du repos à l'effort maximal dans les deux groupes ( $p < 0,001$  ; tableau VIII). Entre l'effort maximal et la 10<sup>ème</sup> minute de récupération, elle chute ( $p < 0,001$ ) pour retrouver des valeurs de repos.

**La pression artérielle diastolique (PAD)** n'augmente pas à l'effort maximal. En récupération, elle chute et atteint des valeurs significativement plus basses que celles mesurées à l'effort maximal ( $p < 0,01$ ).

Avec l'entraînement, la PAS et la PAD ne sont pas modifiées que ce soit à l'effort maximal ou en récupération. Les mêmes valeurs ont été retrouvées à T6.

Tableau VIII : Valeurs de pressions artérielles (mmHg) systolique et diastolique au repos, à l'effort maximal et à la fin de la récupération active pour les 2 groupes, à l'inclusion (To), T3 et T6

	GC (n=23)			GE (n=24)		
	To	T3	T6	To	T3	T6
<b>PAS repos</b>	131,6 ± 4,4	127,3 ± 5,2	125 ± 5,1	123,4 ± 3,1	121,3 ± 3,7	123,3 ± 2,8
<b>PAD repos</b>	82,6 ± 2,1	83,2 ± 2,3	83,8 ± 2,5	82,3 ± 2,3	79,6 ± 1,9	82,5 ± 2,7
<b>PAS maximal</b>	176,1 ± 5,4 <sup>#</sup>	167,6 ± 7,2 <sup>#</sup>	168,6 ± 7,2 <sup>#</sup>	167,7 ± 5,1 <sup>#</sup>	172,9 ± 5,3 <sup>#</sup>	177,1 ± 4,7 <sup>#</sup>
<b>PAD maximal</b>	87,8 ± 2,1	87,5 ± 2,1	86,2 ± 2,5	84 ± 2,7	80,1 ± 2,5	83,6 ± 2,3
<b>PAS récup</b>	126,8 ± 3,8 <sup>§</sup>	122 ± 4,4 <sup>§</sup>	126,4 ± 3,1 <sup>§</sup>	128,5 ± 5,6 <sup>§</sup>	124,6 ± 4,8 <sup>§</sup>	127,6 ± 4,8 <sup>§</sup>
<b>PAD récup</b>	74,5 ± 1,8 <sup>**</sup>	78,9 ± 2,8 <sup>**</sup>	74,4 ± 2,3 <sup>**</sup>	78,1 ± 2,5 <sup>**</sup>	74,3 ± 2,1 <sup>**</sup>	75,6 ± 2,2 <sup>**</sup>

Les valeurs sont présentées en moyenne ± SEM. PAD : pression artérielle diastolique ; PAS : pression artérielle systolique. \*\*  $p < 0,01$  différence entre PAD maximal et PAD à la recup. #  $p < 0,001$  différence entre PAS repos et PAS maximal. §  $p < 0,001$  différence entre PAS maximal et PAS récupération.

**La perception de l'effort**, évaluée par le CR10, augmente linéairement avec l'intensité de l'exercice avec une valeur moyenne proche de 4 à SV1 et de 6 à SV2 (tableau IX). Toutefois, à l'effort maximal, elle n'atteint qu'une valeur moyenne de 8 sur 10. Cette perception n'a pas été améliorée avec l'entraînement (T3) et reste identique à T6, comparée à celle ressentie à To.

Tableau IX : Perception de l'effort, évaluée par le CR10 pour des 2 groupes, à l'inclusion (To), T3 et T6

	GC (n=23)			GE (n=24)		
	To	T3	T6	To	T3	T6
<b>Au repos</b>	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,1 ± 0,1	0 ± 0	0,1 ± 0,1
<b>A la fin de l'échauffement</b>	1,45 ± 0,3	0,71 ± 0,2	0,83 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,69 ± 0,2	0,76 ± 0,2
<b>A SV1</b>	4,3 ± 0,4	3,3 ± 0,5	3,5 ± 0,6	3,7 ± 0,4	3,1 ± 0,3	3,6 ± 0,4
<b>A SV2</b>	6,6 ± 0,5	5,9 ± 0,5	6,8 ± 0,5	6,5 ± 0,5	5,6 ± 0,4	6,4 ± 0,5
<b>A l'effort maximal</b>	8,3 ± 0,4	7,9 ± 0,6	8,5 ± 0,4	8,7 ± 0,4	7,8 ± 0,5	8,4 ± 0,4

CR10 : score à l'échelle du CR10 de Borg. Les valeurs sont présentées en moyenne ± SEM.

## 2.5 Compliance et tolérance aux séances de réentraînement

La compliance aux séances a été en moyenne de  $30,7 \pm 4,9$  séances sur les 36 prévues, et représente donc 85,2% (allant de 38,9 à 100%). Des périodes de vacances, des rendez-vous médicaux ou d'autres raisons, comme la fermeture des centres durant les périodes de vacances scolaires ou l'arrêt de travail d'un professionnel, ont parfois nécessité l'annulation de certaines séances.

Le réentraînement à l'effort a bien été toléré par l'ensemble des patientes. Aucun effet indésirable n'a été déclaré et aucune séance n'a été annulée pour des raisons liées au programme et aux effets secondaires de l'activité physique (courbatures, crampes, douleurs, tendinites, etc...). En moyenne, les patientes ont augmenté de **23,8%** leurs intensités **en base** et de **18,8% en pic**, ce qui correspond à une augmentation de **16,7 W** et **17,9 W** respectivement.

## 2.6 Fatigue et douleur

Pour le questionnaire de la fatigue (MFI 20), plus le score est élevé, plus la fatigue est importante.

En début d'étude, la fatigue est identique dans les 2 groupes (tableau XX).

A l'issue de l'entraînement, la fatigue générale et la fatigue physique sont plus basses dans le GE comparées à celles évaluées à To ( $p < 0,05$ ).

A T6, la perception de la fatigue générale a augmenté ( $p < 0,001$ ) comparée à celle évaluée à T3, mais n'est pas statistiquement différente à celle rapportée à T0. L'amélioration de la fatigue physique a, quant à elle, été maintenue par comparaison aux résultats obtenus à T3.

A l'inverse, aucune modification des scores n'est observée dans le GC à T3 et T6.

Pour le questionnaire de la douleur (BPI-SF), plus le score est élevé plus la douleur est importante.

A T0, la sévérité et l'interférence de la douleur sont similaires entre les 2 groupes (tableau XI).

Après entraînement, seul le score de l'interférence de la douleur a significativement diminué dans le GE ( $p < 0,05$ ).

A T6, cette amélioration persiste par comparaison au résultat obtenu à T3.

En revanche, aucune diminution n'a été observée dans le GC à T3 et T6, quelles que soient les dimensions étudiées.

Tableau X : Fatigue (MFI 20) et douleur (BPI-SF) dans les 2 groupes, à l'inclusion (T0), T3 et T6

	GC (n=23)			GE (n=24)		
	T0	T3	T6	T0	T3	T6
<b>MFI 20</b>						
Fatigue générale	11,7 ± 0,9	11,1 ± 0,9	12,1 ± 0,9	9,9 ± 0,5	8,1 ± 0,5*	11,1 ± 0,7#
Fatigue physique	10,6 ± 0,9	10,6 ± 0,6	10,1 ± 1,1	8,9 ± 0,5	6,4 ± 0,5*	7,6 ± 0,8
Fatigue mentale	13,2 ± 0,6	12,5 ± 0,7	11,8 ± 0,8	11,7 ± 0,7	10,4 ± 0,4	11,1 ± 0,7
Réduction des activités	10,2 ± 0,6	9,9 ± 0,6	9,1 ± 0,6	9,2 ± 0,6	8,8 ± 0,4	8,9 ± 0,5
Réduction de la motivation	10,2 ± 1,2	8,7 ± 1,2	8,6 ± 1,4	9,4 ± 0,9	8,4 ± 0,8	9,2 ± 0,8
<b>BPI-SF</b>						
Sévérité de la douleur	7,7 ± 1,7	8,7 ± 1,7	9,3 ± 1,7	6,9 ± 1,6	5,9 ± 1,2	8,4 ± 2,8
Interférence de la douleur	8,8 ± 3,1	11,3 ± 3,3	11,8 ± 2,5	8,5 ± 2,1	4,2 ± 1,2*	7,2 ± 2,2

Les valeurs sont présentées en moyenne ± SEM. \*  $p < 0,05$  entre T0 et T3. #  $p < 0,001$  entre T3 et T6.

## 2.7 Qualité de vie

Pour le questionnaire QLQ-C30, plus le score est haut, plus la santé/qualité de vie globale perçue et les dimensions fonctionnelles sont meilleures et plus les symptômes ou problèmes sont importants.

Au début de l'étude (T0), aucune différence entre les groupes n'a été reportée (tableau XI).

Après entraînement (T3), les scores de la santé/qualité de vie globale, fonctionnement physique, cognitif et social ainsi que les moindres limitations dans les activités quotidiennes augmentent significativement dans le GE alors qu'aucune différence n'a été observée dans le GC. En ce qui concerne le domaine des symptômes ou problèmes, les scores de la fatigue et des douleurs ont diminué dans le GE alors qu'ils restent identiques dans le GC.

A T6, ces mêmes améliorations ont été maintenues, exceptées pour les scores du fonctionnement physique qui ont diminué ( $p < 0,05$ ) et pour ceux de la fatigue qui ont augmenté ( $p < 0,05$ ) par comparaison aux valeurs relevées à T3.

Pour le questionnaire QLQ-BR23, plus le score est élevé, plus les dimensions fonctionnelles sont meilleures et plus les symptômes sont importants.

Au début de l'étude, les symptômes au niveau du sein sont plus élevés dans le GE ( $p < 0,05$ ) que ceux dans le GC (tableau XI). Après entraînement, seuls les scores de l'image corporelle et des symptômes au niveau du bras ont significativement diminué dans le GE comparés aux scores obtenus à T0 ( $p < 0,05$ ).

A T6, ces mêmes améliorations ont été maintenues par comparaison aux résultats obtenus à T3.

En revanche, aucune amélioration n'a été observée dans le GC à T3 et T6, quelques soient les dimensions étudiées.

Tableau XI : Qualité de vie du questionnaire QLQ-C30 et BR23 dans les 2 groupes, à l'inclusion (To), T3 et T6

<b>QLQ-C30</b>	<b>GC (n=23)</b>			<b>GE (n=24)</b>		
	<b>To</b>	<b>T3</b>	<b>T6</b>	<b>To</b>	<b>T3</b>	<b>T6</b>
<b>Domaine Santé / qualité de vie globale</b>						
Santé/qualité de vie globale	65,3 ± 4,7	69,4 ± 3,4	70,8 ± 4	68,2 ± 3,4	80,3 ± 3,2*	73,1 ± 5
<b>Domaines fonctionnels</b>						
Fonctionnement physique	83,3 ± 2,7	87,4 ± 2,7	88,5 ± 2,5	87,6 ± 2,3	93,1 ± 1,7**	86,4 ± 2,8#
Limitations dans les activités quotidiennes	79,6 ± 5,8	84,3 ± 4,6	82,4 ± 4,8	76,5 ± 4,7	90,9 ± 3,2*	83,3 ± 5,6
Fonctionnement émotionnel	76,4 ± 5	79,6 ± 4	78,2 ± 5	72,4 ± 3,7	83,7 ± 4,3	78,4 ± 4,9
Fonctionnement cognitif	75 ± 6,6	80,6 ± 6,2	76 ± 5,9	72 ± 5	84,8 ± 3*	81,8 ± 3,8
Fonctionnement social	83,4 ± 5,4	89,8 ± 4	87 ± 4,6	78,8 ± 5	90,2 ± 4,7*	82,6 ± 4,7
<b>Domaines symptômes ou problèmes</b>						
Fatigue	36,4 ± 4,7	30,2 ± 4,4	32,7 ± 5,3	37,4 ± 2,9	19,7 ± 2,6*	30,8 ± 4,4#
Nausées et vomissements	2,8 ± 2	0,9 ± 0,9	2,8 ± 1,5	4,6 ± 2,7	2,3 ± 1,7	3,8 ± 1,9
Douleurs	16,7 ± 4,7	26 ± 7	24 ± 5	26,5 ± 5,4	14,4 ± 3,2*	20,5 ± 4,4
Dyspnée	27,8 ± 6,2	29,6 ± 6,5	27,8 ± 6,7	18,2 ± 4,8	12,1 ± 3,5	18,2 ± 5,7
Insomnie	42,6 ± 7,5	35,2 ± 8,7	33,3 ± 6,6	40,9 ± 6,1	30,3 ± 5,8	37,9 ± 7,4
Perte d'appétit	3,7 ± 2,5	3,7 ± 3,7	3,7 ± 2,5	7,6 ± 4,9	4,5 ± 2,5	6 ± 2,8
Constipation	66,7 ± 10,8	53,7 ± 8,1	59,2 ± 9,2	75,7 ± 10,1	53 ± 9,5	68,2 ± 9,4
Diarrhée	14,8 ± 4,8	11,1 ± 5,4	9,3 ± 3,6	10,6 ± 4,6	4,5 ± 3,3	3 ± 3
Difficultés financières	18,5 ± 6,2	11,1 ± 6	13 ± 6,1	19,7 ± 5,7	15,1 ± 4,2	18,1 ± 5,2
<b>BR23</b>						
<b>Dimensions fonctionnelles</b>						
Image corporelle	58,3 ± 8	60,8 ± 7,6	67,7 ± 7	66,3 ± 5,9	77 ± 5,3*	78,6 ± 5,9
Perspectives futures	49 ± 8,1	54,9 ± 8	54,9 ± 8	58,7 ± 7,2	65,1 ± 4,9	60,3 ± 6,4
<b>Dimensions symptomatiques</b>						
Symptômes liés au traitement	16 ± 3,7	14,3 ± 3,5	14,9 ± 3,8	16,7 ± 2,2	16,2 ± 2,7	17,4 ± 2,7
Symptômes au niveau du sein	22,5 ± 4	25 ± 4,3	21,7 ± 3,5	36,9 ± 5†	20,6 ± 3,5*	21,4 ± 3,3
Symptômes au niveau du bras	19 ± 5,9	17,6 ± 5,8	19,1 ± 4,5	17,5 ± 4,2	13,2 ± 3,5	19 ± 4,5

Les valeurs sont présentées en moyenne ± SEM. † p<0,05 différence à To entre le GE et le GC. \*, \*\* p<0,05, p<0,01 entre To et T3. # p<0,05 entre T3 et T6

## 2.8 Corrélations

Des corrélations de Pearson ont été réalisées en cohorte (GE+ GC) pour tester, d'une part la relation entre les changements des variables à l'exercice [ $VO_2$  pic, puissance maximale (PM)] et ceux des variables cardiaques (FEVG et DLVG) et, d'autre part la relation entre les changements de ces mêmes variables et ceux des scores de la fatigue, de la douleur et de la QdVS.

Les changements de la  $VO_2$  pic et de la PM observés avec l'entraînement ne sont pas corrélés à ceux de la FEVG et de la DLVG (tableau XII).

Tableau XII : Corrélations entre les changements de la  $VO_2$  pic et de la PM et ceux de la FEVG et de la DLVG à T3 (n=54)

	$VO_2$ pic		PM	
	r	p	r	p
<b>FEVG</b>	0,228	0,104	0,021	0,882
<b>DLVG</b>	0,095	0,651	0,210	0,315

En ce qui concerne **la qualité de vie** (QLQ-C30), les améliorations de la  $VO_2$  pic et de la PM sont faiblement corrélées à celles des scores de la santé/qualité de vie globale, des limitations des activités quotidiennes et du fonctionnement émotionnel (tableau XIII). En revanche, ces mêmes modifications sont inversement corrélées à celles des scores de la fatigue, des douleurs, de la perte d'appétit et des difficultés financières. Les améliorations de la  $VO_2$  pic et de la PM sont négativement corrélées au changement du score des symptômes au niveau du bras (tableau XIII).

Concernant **la fatigue**, seuls les changements de PM sont négativement corrélés à ceux des scores de la fatigue générale (r : -0,288 ;  $p < 0,05$ ) et physique (r : -0,371 ;  $p < 0,01$ ) (tableau XIII).

À propos de **la douleur**, les améliorations de la  $VO_2$  pic et de la PM sont négativement corrélées à l'interférence de la douleur évaluée (tableau XIII).

Tableau XIII : Corrélations entre les variables à l'exercice (VO<sub>2</sub> pic et PM) et les changements de qualité de vie, de fatigue et de douleur (n=54)

	VO <sub>2</sub> pic		PM	
	r	p	r	p
<b>QLQ-C30</b>				
<b>Domaine Santé / qualité de vie globale</b>				
Santé/qualité de vie globale	<b>0,440</b>	<b>0,002</b>	<b>0,444</b>	<b>0,002</b>
<b>Domaines fonctionnels</b>				
Fonctionnement physique	0,071	0,632	0,066	0,656
Limitations dans les activités quotidiennes	<b>0,294</b>	<b>0,042</b>	<b>0,291</b>	<b>0,045</b>
Fonctionnement émotionnel	<b>0,299</b>	<b>0,039</b>	<b>0,303</b>	<b>0,036</b>
Fonctionnement cognitif	0,224	0,126	0,226	0,122
Fonctionnement social	0,234	0,109	0,236	0,107
<b>Domaines symptômes ou problèmes</b>				
Fatigue	<b>-0,317</b>	<b>0,028</b>	<b>-0,320</b>	<b>0,027</b>
Nausées et vomissements	-0,130	0,380	-0,116	0,432
Douleurs	<b>-0,467</b>	<b>0,001</b>	<b>-0,461</b>	<b>0,001</b>
Dyspnée	-0,166	0,261	-0,160	0,276
Insomnie	-0,098	0,510	-0,104	0,480
Perte d'appétit	<b>-0,329</b>	<b>0,022</b>	<b>-0,329</b>	<b>0,022</b>
Constipation	-0,234	0,109	-0,236	0,107
Diarrhée	<b>-0,315</b>	<b>0,029</b>	<b>-0,315</b>	<b>0,029</b>
Difficultés financières	-0,062	0,677	-0,061	0,679
<b>BR23</b>				
<b>Dimensions fonctionnelles</b>				
Image corporelle	0,115	0,441	0,269	0,067
Perspectives futures	-0,005	0,976	-0,042	0,780
<b>Dimensions symptomatiques</b>				
Symptômes liés au traitement	0,042	0,780	-0,100	0,503
Symptômes au niveau du sein	-0,218	0,141	-0,189	0,202
Symptômes au niveau du bras	<b>-0,342</b>	<b>0,018</b>	<b>-0,299</b>	<b>0,041</b>
<b>MFI20</b>				
Fatigue générale	-0,220	0,137	<b>-0,288</b>	<b>0,050</b>
Fatigue physique	-0,075	0,618	<b>-0,371</b>	<b>0,010</b>
Fatigue mentale	0,050	0,738	-0,224	0,130
Réduction des activités	0,155	0,298	-0,067	0,652
Réduction de la motivation	0,003	0,983	0,090	0,549
<b>BPI-SF</b>				
Sévérité de la douleur	-0,190	0,201	0,036	0,810
Interférence de la douleur	<b>-0,391</b>	<b>0,007</b>	<b>-0,304</b>	<b>0,038</b>

## 2.9 Régressions logistiques univariées et multivariées

Afin de comprendre quelles variables influencent la qualité de vie, une régression logistique multiple a été réalisée. Les tests présentés ont été réalisés avec 48 sujets (tableau XIV).

Les régressions logistiques univariées sont présentées dans les tableaux XV-XX (annexes). Les variables sont représentées par la différence de pourcentage entre T0 et T3, où la médiane est déterminée de manière à former des classes. La variable « traitement » comprend le groupe interventionnel (groupe 1) et le groupe contrôle (groupe 2)

Pour inclure les facteurs d'appariement, les variables « %Puissance maximale », « %VO<sub>2</sub> pic » et « groupe traitement » ont été forcées pour les dimensions : activités de la vie quotidienne et fonctionnement physique, alors que seules les variables « %Puissance maximale » et « groupe traitement » ont été forcées pour les dimensions : fatigue et image corporelle.

Les résultats montrent qu'aucune variable n'est associée à une augmentation des scores des différentes dimensions du QLQ-C30 (tableau XIV). Seul l'âge est significativement associé à la dimension « fatigue » (OR : 0,081 ; IC95% [0,007-0,893] ;  $p < 0,04$ ). Cette relation montre que les patientes ayant plus de 50 ans ont plus de risque de stabiliser ou de détériorer leur score de fatigue.

Tableau XIV: Régressions logistiques multivariées entre les différentes dimensions du QLQ-C30 et différentes variables explicatives

	Classes	Odds ratio	Intervalle de confiance 95%	p-value
<b>QLQ-C30</b>				
<b>Santé/Qualité de vie globale</b>				
% IMC	% IMC ≤ 0	5,361	(0,838-34,296)	0,076
% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> ) ≤ 3	0,616	(0,081-4,492)	0,640
% Puissance (Watts)	% Puissance (Watts) ≤ 12,5	0,431	(0,036-5,111)	0,505
Groupe traitement	Groupe traitement-2	0,653	(0,074-5,765)	0,701
<b>QLQ-C30</b>				
<b>Fonctionnement physique</b>				
Stade N	1-2	1,242	(0,162-9,505)	0,600
Type de chirurgie	Chirurgie totale	0,810	(0,086-7,596)	0,853
Technique ganglions	Ganglion sentinelle	2,921	(0,468-18,224)	0,251
% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> ) ≤ 3	0,591	(0,086-4,069)	0,593
% Puissance (Watts)	% Puissance (Watts) ≤ 12,5	0,642	(0,08-5,182)	0,678
Groupe traitement	Groupe traitement-2	2,171	(0,302-15,637)	0,441
<b>QLQ-C30</b>				
<b>Activités vie quotidienne</b>				
% IMC	% IMC ≤ 0	2,757	(0,429-17,702)	0,285
Technique ganglions	Ganglion sentinelle	0,270	(0,028-2,577)	0,255
% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> ) ≤ 3	0,461	(0,06-3,551)	0,457
% Puissance (Watts)	% Puissance (Watts) ≤ 12,5	1,162	(0,719-7,528)	0,875
Groupe Traitement	Groupe traitement 2	0,503	(0,033-7,645)	0,621
<b>QLQ-C30</b>				
<b>Fatigue</b>				
Âge	Âge >50	<b>0,081</b>	(0,007-0,893)	<b>0,040</b>
Type de chirurgie	Chirurgie totale	0,206	(0,024-1,76)	0,149
% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> ) ≤ 3	0,365	(0,039-3,392)	0,375
% Puissance (Watts)	% Puissance (Watts) ≤ 12,5	1,850	(0,143-23,934)	0,638
Groupe traitement	Groupe traitement 2	0,322	(0,037-2,775)	0,302
<b>QLQ-C30</b>				
<b>Douleur</b>				
Chirurgie	Chirurgie totale	0,557	(0,101-3,065)	0,501
% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> ) ≤ 3	0,124	(0,012-1,262)	0,078
% Puissance (Watts)	% Puissance (Watts) ≤ 12,5	0,806	(0,083-7,785)	0,852
Groupe traitement	Groupe traitement 1	0,678	(0,093-4,944)	0,702
<b>QLQ-BR23</b>				
<b>Image corporelle</b>				
Technique ganglions	Ganglion sentinelle	0,253	(0,057-1,12)	0,070
% IMC	% IMC ≤ 0	0,360	(0,074-1,752)	0,206
% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	% VO <sub>2</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> ) ≤ 3	2,459	(0,454-13,325)	0,297
% Puissance (Watts)	% Puissance (Watts) ≤ 12,5	0,313	(0,047-2,089)	0,231
Groupe traitement	Groupe traitement 2	3,397	(0,554-20,817)	0,186

# Discussion & Perspectives

Les principaux résultats de cette étude montrent qu'un entraînement supervisé de 3 mois, chez des patientes HER2-positif, traitées exclusivement par trastuzumab, a permis de maintenir les valeurs de la FEVG et de la DLVG. Il est à noter que 90% des patientes, en moyenne, n'ont pas présenté de toxicité cardiaque, quelle que soit la définition utilisée. Toutefois, chez celles qui ont présenté une cardiotoxicité (7 au total), la baisse de la FEVG était d'environ 11%.

Par ailleurs, les patientes, à l'entrée du programme, présentaient un poids et un IMC dans les limites de la normale mais une  $VO_2$  pic faible, inférieure à celle de femmes sédentaires en bonne santé du même.

À l'issue du programme d'entraînement, une amélioration des paramètres d'adaptation à l'exercice : puissance de travail et  $VO_2$ , sous maximales et maximales, a été observée pour une même fréquence cardiaque, entraînant alors une augmentation pouls d'oxygène ( $VO_2/FC$ ), témoin d'une plus grande efficacité cardiaque à l'exercice. Par ailleurs, le débit ventilatoire reste stable pour des puissances plus importantes. Il s'en suit une amélioration de l'équivalent respiratoire en oxygène ( $VE/VO_2$ ), témoignant là aussi d'une meilleure efficacité respiratoire. De plus, la lactatémie sous maximale ou maximale est identique mais pour des puissances plus élevées, confirmant alors une moindre acidose métabolique à l'exercice. A ceci s'ajoute une perception de l'effort identique pour un exercice plus important. Enfin, il est intéressant de noter que les intensités d'entraînement à la base ont augmenté en moyenne de 24% (soit +17 W) et au pic de 20% (soit + 18 W). Ces améliorations se sont accompagnées d'une moindre fatigue générale et physique, d'une meilleure QdVS avec des scores de qualité de vie globale, fonctionnement physique et social plus élevés. Par ailleurs, l'interférence et la sévérité de la douleur dans la vie quotidienne ont été réduites.

Les changements des paramètres d'adaptation à l'exercice ( $VO_2$  pic et puissance) sont associés à une meilleure QdVS, une moindre fatigue générale et une plus faible interférence de la douleur. Enfin, seul l'âge est associé à la fatigue, démontrant que les patientes de plus de 50 ans ont plus de risque de détériorer leur score de fatigue.

À T6, soit 3 mois après le fin du réentraînement, toutes les améliorations des paramètres étudiés se sont maintenues ou légèrement diminuées sans pour autant retrouver les valeurs de pré-réentraînement.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant l'effet d'une AP chronique chez des patientes HER2 positif, sur la cardiotoxicité et sur les différents symptômes rencontrés suite aux traitements chimio-radiothérapeutiques et trastuzumab.

Au début de notre étude, les patientes ont terminé la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, et se situent à 6 mois de l'initiation du traitement par trastuzumab. À ce temps, la FEVG moyenne se situe à des valeurs comprises entre 58 et 63%, proches de celles retrouvées au 6<sup>ème</sup> mois de l'étude PHARE, dans laquelle, l'évaluation de la fluctuation de la FEVG a été réalisée dès le début du traitement par trastuzumab, toutes les trois semaines durant 12 mois puis tous les 6 mois sur 2 années de suivi. Dans cet essai clinique, la FEVG basale était de 66% et a progressivement diminué de 3,6% pour atteindre son nadir à 12 mois (correspondant au T6 de notre étude), sans que les caractéristiques cliniques (âge, taille et localisation de la tumeur, nombre de ganglions, type de traitements, statut des récepteurs hormonaux et modalités d'administration : séquentiel ou concomittant) ne soient associées à cette diminution (Jacquinot et *al.*, 2018). Ainsi, à la différence de l'étude PHARE, nous pouvons noter que la FEVG s'est maintenue tout au long de la période d'évaluation, à savoir de T0 à T6, nous permettant de suggérer que l'exercice physique ait limité efficacement le

déclin de la FEVG. Par ailleurs, le maintien de cette FEVG au cours du suivi peut aussi s'expliquer par le jeune âge de nos patientes qui présentent un faible risque cardiovasculaire (sans insuffisance cardiaque), hypothèse émise par Fei et *al.*, en 2016. De plus, on peut suggérer que le maintien de la FEVG soit lié au moment de son évaluation puisque les patientes avaient terminé leur traitement à base de taxanes et/ou d'anthracyclines, connues pour aggraver la cardiotoxicité.

On peut donc s'interroger sur l'intérêt que pourrait avoir un réentraînement à l'effort plus précocement, soit dès l'initiation du traitement, c'est-à-dire durant le traitement concomitant par chimiothérapie et trastuzumab. Cet exercice pourrait prévenir l'apparition de la cardiotoxicité qui s'aggrave à distance du traitement, comme ceci a été démontré dans l'étude de Pivot et *al.*, (2015), dans laquelle, elle est apparue plus élevée au 12<sup>ème</sup> mois comparée à celle mesurée au 6<sup>ème</sup> mois.

A contrario, si l'on s'intéresse aux patientes qui ont présenté une toxicité cardiaque au 3<sup>ème</sup> mois de notre étude, la baisse de la FEVG est plus importante (11%) que celle mesurée chez les patientes sans toxicité cardiaque (4,5%). Ces observations avaient déjà été rapportées par Şendur et *al.*, en 2015, qui ont retrouvé par ailleurs des valeurs plus élevées de CRP et de pro-BNP chez les patients ayant une cardiotoxicité induite par le trastuzumab (CIT). Si dans l'insuffisance cardiaque, le stress oxydatif et la balance entre les facteurs oxydatifs et anti-oxydants jouent un rôle majeur sur les lésions myocardiques, leur rôle sur la CIT chimio-radiothérapique n'est, à ce jour pas complètement élucidé. Dans une étude ultérieure, il serait donc intéressant de mesurer ces bio-marqueurs cardiaques (CRP, statut oxydant et antioxydant, Troponin I et T, Pro-BNP) pour mieux comprendre les liens existants entre ces derniers et la détection précoce de la cardiotoxicité.

Quant à l'incidence de la cardiotoxicité, en référence à la définition 1, elle est élevée et atteint des valeurs comprises entre 10,7% et 16%. Ces données sont supérieures à celles rapportées par Smith *et al.*, (2007) et par Pivot *et al.*, (2015) pour lesquels l'incidence était de 5,7% et 3,4% respectivement, se rapprochant de celles rapportées par Naumann *et al.*, (2013) (15,7%) et Lemieux *et al.*, (2013) (13,5%). Ces divergences dans les études, qu'elles soient randomisées ou observationnelles, sont dues aux critères d'éligibilité des patientes. En effet, certaines d'entre elles excluent les patientes dont la FEVG est inférieure à 55%, âgées de plus de 65 ans, présentant des facteurs de risque cardiaques ou ayant suivi une radiothérapie médiastinale ou une hormonothérapie (Perez *et al.*, 2008; Procter *et al.*, 2010; Romond *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2007). Malgré ces critères d'exclusion, la cardiotoxicité est retrouvée dans l'ensemble des études, dont la proportion varie entre 6 à 43%. De telles différences s'expliquent, selon Onitilo *et al.*, (2014), par l'absence de consensus dans la définition de la cardiotoxicité. Dans notre étude, la cardiotoxicité est majorée si l'on se réfère à la définition 1 (FEVG < à 50 % et/ou diminution absolue de 10%), plus importante que celle mesurée par la définition 3 (FEVG  $\geq$  à 50% et/ou diminution absolue de 15%) et encore plus élevée que celle obtenue par la définition 2 (FEVG < à 50%). Ainsi, en fonction de la définition utilisée, la cardiotoxicité peut être sous estimée. Dans la présente étude, la perte moyenne de la FEVG est de 10,8%. Le fait de retenir la diminution de 10% de la FEVG par rapport aux valeurs basales nous permet d'identifier plus précocément les patientes présentant un déclin de la FEVG.

Si la mesure de la FEVG reste le critère de référence dans de nombreuses études pour évaluer la dysfonction cardiaque, la Société Européenne de Cardiologie, recommande depuis 2016 (Zamorano *et al.*, 2016) d'évaluer la déformation longitudinale du ventricule gauche (DLVG) pour identifier les lésions infracliniques (Thavendiranathan

et *al.*, 2014). Néanmoins, tout comme pour la FEVG, plusieurs définitions sont utilisées, d'où la difficulté de mesurer l'incidence exacte de la cardiotoxicité par cette méthode. Dans notre étude, cette toxicité varie selon les patientes et se situe entre 0 et 39%. Toutefois, selon Thavendiranathan et *al.*, (2014), une réduction précoce de 10% à 15% de la DLVG au cours du traitement représente le seuil de prédiction d'une cardiotoxicité.

A l'issue du programme de réentraînement, le groupe entraîné présente moins de cardiotoxicité que le groupe contrôle. Ces données nous permettent de suggérer que l'exercice ait pu agir efficacement sur la chute de la FEVG. A notre connaissance, seuls Haykowsky et *al.*, (2009) ont montré, chez des patientes HER2-positif en cours de traitement par trastuzumab, malgré un programme d'AP de 4 mois, un remodelage du VG reflété par une augmentation des volumes télédiastronique et télésystolique et une diminution de la FEVG. Contrairement à ces observations, le maintien de la FEVG, dans notre étude, s'explique sans doute par l'absence, pendant le programme d'entraînement, de traitements concomitants, associant chimiothérapie ou radiothérapie avec le trastuzumab et par une compliance aux séances plus élevée que dans l'étude de Haykowsky et *al.*, (2009).

Quant aux thérapies adjuvantes antérieures à l'étude, on peut noter qu'elles ont significativement affecté la condition cardiorespiratoire de toutes les patientes, puisque les valeurs de  $VO_2$  pic basales pré-réentraînement étaient basses, inférieures à celles de femmes sédentaires en bonne santé du même âge [ $\approx 26,3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ , selon l'équation de Fitzgerald et *al.*, (1997)]. Cette altération de la  $VO_2$  pic apparaît en dépit d'une fonction cardiaque normale mais représente un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire (Peel et *al.*, 2009). Ainsi, comme suggéré par Peel et *al.*, (2009), les dommages cytotoxiques causés par les traitements chimio-

radiothérapeutiques conduiraient à des altérations « compensatoires » du système nerveux autonome affectant alors les capacités cardiorespiratoires et la réserve de la fréquence cardiaque. Par ailleurs, ces traitements altèrent la fonction musculo-squelettique, diminuant l'utilisation de l'oxygène et contribuent à altérer les capacités cardiorespiratoires (Peels et *al.*, 2014). Ces faibles capacités seraient à l'origine du déconditionnement physique chez la majorité des patientes en cours ou en post-traitement.

En revanche, à l'issue des trois mois de réentraînement, cette  $VO_2$  pic a été très significativement améliorée, se rapprochant nettement de celles de femmes sédentaires du même âge sans pathologie, sans pour autant atteindre des valeurs de femmes actives en bonne santé de 50 ans [ $\approx 32,02 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , selon l'équation de Fitzgerald et *al.*, (1997)]. Ces résultats sont néanmoins en contradiction avec ceux rapportés par Haykowsky et *al.*, (2009) qui n'ont pas montré d'amélioration, ni de la puissance de travail, ni de la  $VO_2$  pic, chez des patientes HER2+, malgré un programme aérobic supervisé de 30 à 60 minutes, 3 jours par semaine durant 4 mois. Nous pouvons suggérer que les différences observées dans les paramètres d'adaptation à l'exercice maximal s'expliquent soit par une compliance plus importante aux séances des patientes de notre étude, soit par la modalité de l'exercice, combinant des intensités modérées à élevées et enfin par une augmentation progressive des intensités d'entraînement en fonction des améliorations de la fréquence cardiaque d'exercice, amenant alors les patientes à des puissances d'entraînement relativement élevées (87 W en base et 110 W en pic).

Ces hypothèses avaient déjà été suggérées par Adamsen et *al.*, en 2009, qui avaient aussi rapporté, chez des patientes en cours de traitement chimioradiothérapeutique, suite à un programme de 6 semaines d'AP, de modalité variée mais alliant un entraînement aérobic et de résistance à haute intensité, alterné avec des séances de relaxation et de

massage, une plus haute VO<sub>2</sub> pic par comparaison à celle mesurée en pré-réentraînement. Dans ce contexte, l'augmentation de la VO<sub>2</sub> pic pourrait être due à la modalité d'exercice intermittent, à haute intensité, cette dernière étant désormais reconnue comme bénéfique sur le système cardiovasculaire, que ce soit chez des insuffisants cardiaques (Angadi et al., 2014; Wisløff et al., 2007) ou des patients atteints de cancer (Adams et al., 2017; Mijwel et al., 2018).

Par ailleurs, Courneya et al., (2003), qui ont proposé, quant à eux, un réentraînement de 15 semaines très similaire au nôtre, chez des patientes ayant terminé les traitements adjuvants, ont rapporté, une augmentation des paramètres d'adaptation à l'exercice maximal (puissance et VO<sub>2</sub>).

Les mécanismes par lesquels l'AP améliore la VO<sub>2</sub> pic, grâce à des programmes à haute intensité, de courte durée, ne sont pas entièrement compris. Toutefois, ils pourraient s'expliquer par une amélioration de la fonction mitochondriale, reflétée par un niveau accru de coactivateur 1-alpha du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes (PGC-1α), et une augmentation de l'absorption de calcium dans le réticulum sarcoplasmique par les SERCA (sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase) au niveau du muscle squelettique (Wisløff et al., 2007). De plus, les changements au niveau du muscle squelettique, avec notamment une augmentation des enzymes oxydatives, de l'activité mitochondriale, de la densité capillaire, de la concentration de myoglobine et de glycogène musculaire, seraient impliqués dans l'amélioration de la VO<sub>2</sub> pic chez les patientes avec un cancer du sein, comme ceci a déjà été confirmé chez les sujets sains (Rivera-Brown & Frontera, 2012).

A distance du programme de réentraînement, soit 3 mois plus tard, la VO<sub>2</sub> pic, tout comme la VO<sub>2</sub> sous maximale, bien que légèrement plus basses, restent identiques à celles mesurées à T3. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par la majorité des études, notamment à ceux décrits dans la méta-analyse de Lahart et al., (2018), qui

montrent, après la participation à un programme d'AP variant de 8 à 12 semaines, un maintien à 3 mois ou plus des capacités cardiorespiratoires, avec une moindre fatigue et un niveau d'AP plus élevé comparées aux valeurs basales.

Comme suggéré par Cornette *et al.*, (2016), le type de programme d'AP proposé peut motiver davantage les patientes à pratiquer de l'AP après l'intervention, reflété par le maintien du niveau d'AP, et ainsi expliquer la persistance des bénéfices à distance du programme.

Tout comme à l'exercice maximal, les variables cardiaques et respiratoires sous-maximales sont améliorées à l'issue de la période de l'entraînement. Le recul des seuils d'adaptation (SV1) et de désadaptation (SV2) ventilatoires, qu'ils soient exprimés en puissance, VO<sub>2</sub> ou en FC, témoigne d'une amélioration de la tolérance à l'effort, se traduisant par une augmentation de la capacité aérobie, par une meilleure oxygénation tissulaire avec une moindre acidose métabolique, par un moindre essoufflement, par une baisse de la douleur perçue et de la fatigue, notamment dans les exercices se rapprochant de ceux retrouvés dans la vie quotidienne (Wisløff *et al.*, 2007 ; Markes *et al.*, 2006).

Ces améliorations se sont accompagnées parallèlement d'une diminution de la fatigue générale et physique comme en témoigne les données recueillies aux questionnaires MFI20 et QLQ-C30 et d'une diminution des symptômes de la douleur retrouvée par des scores plus bas au BPI-SF et QLQ-C30.

La majorité des études conduites chez des patientes en cours ou en post-traitement d'un cancer du sein après un programme aérobie s'accordent pour montrer un effet positif de l'entraînement aérobie sur la fatigue et la douleur, même si les questionnaires utilisés pour les évaluer diffèrent d'une étude à l'autre (Courneya *et al.*, 2007; Demark-Wahnefried *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2011 ; Irwin *et al.*, 2015 ; Reis *et al.*, 2018) En

effet, le MFI20 et le BPI-SF évaluent respectivement les sous domaines de la fatigue : générale, physique, psychologique, réduction de la motivation, par le biais de 20 questions et de la douleur (9 items) et le QLQ-C30 évalue essentiellement le niveau de fatigue générale et l'intensité de la douleur par le biais de seulement 3 et 2 questions. Quant aux symptômes au niveau du sein et aux domaines fonctionnels (fonctionnement physique, émotionnel, social, réduction des activités et image corporelle), évalués par le QLQ-C30 et le BR23, ils se sont améliorés et l'ensemble des scores s'est maintenu à T6.

Ces mêmes résultats ont été retrouvés dans l'étude de Do et *al.*, (2015) qui ont retrouvé, chez des patientes ayant terminé la chimiothérapie, une amélioration de la qualité de vie globale, du fonctionnement physique et émotionnel, une diminution des symptômes au niveau du bras et du sein et une moindre fatigue, douleur et nausées après un programme court de 4 semaines combinant AP aérobie, renforcement musculaire et étirements. De plus, Herrero et *al.*, (2006) ont montré, après un programme de 8 semaines comprenant des AP aérobie et du renforcement musculaire, une amélioration de la qualité de vie globale, du fonctionnement physique chez des femmes ayant terminé leur traitement du cancer du sein.

En revanche, dans notre étude, les autres symptômes tels que nausées et vomissements, perte d'appétit, diarrhée et constipation, qui apparaissent habituellement durant la chimiothérapie, présentaient en début d'étude scores bas, probablement en raison de la fin des traitements par chimiothérapie et/ou des traitements médicamenteux (Roila et *al.*, 2006).

Courneya et *al.*, en 2003 avaient évoqué qu'une plus grande VO<sub>2</sub> pic et puissance maximale seraient de bons prédicteurs de la QdVS. Enfin, nous avons vérifié si l'amélioration des paramètres à l'exercice ou d'autres variables telles que l'âge, le stade et les caractéristiques de la maladie, les traitements, le groupe de randomisation

influençaient les scores de la QdVS, notamment ceux du fonctionnement physique, des activités de la vie quotidienne, de la fatigue, de la douleur et de l'image corporelle. Nos résultats ont montré que seul l'âge était associé négativement à la fatigue. Ainsi les patientes ayant plus de 50 ans, ont plus de risque de stabiliser ou de détériorer leur score de fatigue que celles de moins de 50 ans. Ces résultats corroborent ceux de Rodriguez *et al.*, (2015) qui ont retrouvé, chez des patients qui ont terminé leur traitement pour un cancer colo-rectal, que l'âge avancé, la présence de comorbidités et/ou de récurrences sont associés à une moindre QdVS physique et globale. D'autres auteurs (George *et al.*, 2014; Gjerset *et al.*, 2011; Rodriguez *et al.*, 2015) ont, quant à eux, démontré qu'un niveau d'AP élevé après les traitements était associé à une plus grande QdVS physique et globale. Toutefois, dans la présente étude, le niveau totale d'AP, y compris de loisirs, domestiques et professionnelles, n'a pas été mesuré durant la durée d'expérimentation. Il est probable, néanmoins, que le nombre de patientes incluses dans la présente étude soit insuffisant pour montrer une relation positive entre la VO<sub>2</sub> pic et la QdVS et que l'amélioration de la condition cardiorespiratoire puisse expliquer une meilleure QdVS.

Pour conclure, l'originalité de l'étude réside dans la modalité de l'exercice proposée à des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif, à une période où elles sont traitées exclusivement par du trastuzumab en adjuvant. En effet, le programme de réentraînement est individualisé, supervisé, avec un suivi en continu des puissances et de la FC lors de chaque séance, permettant ainsi d'augmenter régulièrement les intensités et donc d'optimiser les 36 séances. De plus, la planification de ces séances a permis d'obtenir une compliance élevée, de 85,2%, plus importante (52%) que dans d'autres études notamment celle de Haykowsky *et al.*, (2009). Par ailleurs, le fait d'alterner des intensités élevées, entrecoupées avec des périodes de récupération

active, augmente non seulement la motivation mais aussi la compliance des patientes avec une perception d'effort moindre (Coquart *et al.*, 2012).

Enfin, l'exercice intermittent, alternant des intensités élevées (pic) et modérées (base) comme initié par Gimenez *et al.*, (1982), s'avère plus apprécié et plus efficace qu'un entraînement en continu de même durée (Guiraud *et al.*, 2011; Ribeiro *et al.*, 2017) et moins monotone (Coquart *et al.*, 2012).

Ce travail présente toutefois un certain nombre de limites parmi lesquelles la petite taille des échantillons (GE et GC), la faible file active puisque ce type de cancer ne représente que 15 à 20% des cancers du sein, l'éloignement géographique des patientes par rapport aux plateaux techniques de réentraînement (3 sur la région de Franche-Comté), la durée importante du programme de réentraînement (3 mois) et du suivi, difficilement compatible avec la reprise du travail pour certaines patientes. Malgré ces difficultés, il est à noter que le pourcentage de refus de participation équivalent à 26,6% était inférieur à celui retrouvé dans les études de Segal *et al.*, (2001 ; 67,1%), Haykowsky *et al.*, (2009 ; 55,3%), ou encore de Courneya *et al.*, (2007 ; 67,1%).

D'autre part, il est probable que le type de programme individuel, tel que proposé dans notre étude, ait pu influencer la QdVS. En effet, des AP en groupe contribuent à briser l'isolement, à favoriser le lien social et augmenter davantage les scores de la QdVS, notamment dans les domaines social et psychologique (Floyd & Moyer, 2009),.

La poursuite des inclusions devrait sans aucun doute confirmer ces résultats préliminaires encourageants et conforter le rôle majeur de l'AP chronique dans la lutte contre le cercle vicieux du déconditionnement, lui-même aggravant très probablement les effets secondaires des traitements chimio-radiothérapeuthiques.

En terme de perspectives et compte tenu de la faisabilité mais aussi de l'efficacité des programmes à haute intensité intermittente (HIIT) chez des patients atteints de

maladies chroniques comme les maladies coronariennes, les insuffisances cardiaques (Gibala et *al.*, 2012; Guiraud et *al.*, 2012), il serait intéressant de proposer chez des patientes atteintes de cancer du sein, ce type de réentraînement comme déjà conduit par l'équipe de Adamsen et *al.*, (2009) et d'en évaluer son effet sur la cardiotoxicité, les paramètres d'adaptations à l'exercice, mais aussi sur les facteurs impliqués dans l'amélioration de ces paramètres.

Par ailleurs, dans le cœur, les cellules endothéliales libèrent de la neuréguline-1 (NRG-1), déclenchant ainsi l'homodimérisation HER4/HER4 et l'hétérodimérisation HER4/HER2 sur les cardiomyocytes. Ce phénomène joue un rôle essentiel dans le maintien de l'architecture du myocarde à l'âge adulte (Vasti & Hertig, 2014). C'est pourquoi, il serait aussi intéressant d'évaluer la concentration de NRG-1 et son évolution au cours d'une période d'entraînement et vérifier son éventuelle implication dans la prévention de la cardiotoxicité liée au traitement et notamment son rôle dans le remodelage ventriculaire.

Enfin, il serait pertinent d'évaluer, non seulement la FEVG et la DLVG mais aussi la variation de la concentration de NT-proBNP, la neuréguline, la résistance vasculaire systémique avant et juste après une injection de trastuzumab, précédée elle-même d'un exercice aigu. Ces mêmes variables pourraient être évaluées à l'issue d'un exercice chronique pour comprendre leur impact sur la dysfonction cardiaque chez ces patientes.

# Conclusion

Ce travail a permis de mieux comprendre la place de l'activité physique (AP) dans la pathologie du cancer et son rôle sur les effets indésirables des traitements, notamment chez les patientes traitées pour un cancer du sein HER2-positif. Cette étude CARDAPAC a montré qu'un programme d'entraînement de 12 semaines limite la toxicité cardiaque induite par la radio-chimiothérapie et le trastuzumab, améliore les capacités cardiorespiratoires et métaboliques à l'exercice, diminue la sévérité de la fatigue, la douleur et *in fine* améliore la qualité de vie des patientes.

Au-delà de ces améliorations, s'ajoutent les nombreux témoignages des patientes dans lesquels elles évoquent leur grande satisfaction à avoir suivi ce programme de réentraînement. En effet, grâce à cette prise en charge, les patientes ressentent moins d'essoufflement, de fatigue au quotidien et reprennent peu à peu confiance en leur corps, leur permettant ainsi de retrouver leur place d'épouse, de mère de famille ou encore de femme active. Ce programme a aussi contribué à rompre leur isolement, à les aider à trouver un réconfort psychologique auprès des autres participantes et des professionnels. Ces retours encourageants démontrent ainsi que l'APA est essentielle dans le parcours de soins du patient, quel que soit l'âge et le stade de la maladie.

Au regard de ces résultats, il est donc primordial non seulement de lutter contre la sédentarité, de modifier les comportements des patients en matière d'AP mais aussi de poursuivre les actions en faveur de l'AP dans les politiques de santé que ce soit sur le territoire Franc-Comtois, à l'échelle nationale ou internationale.

L'activité physique doit désormais être considérée comme une stratégie privilégiée sur le plan thérapeutique, puisqu'elle améliore la symptomatologie des patients et prévient les complications liées à la maladie et aux traitements. Dès lors qu'elle est initiée le plus précocement possible, elle réduirait le temps de réadaptation en post-traitement.

Inscrite dans les soins oncologiques de support (SOS), l'AP doit être toutefois adaptée aux caractéristiques de chaque patient, c'est-à-dire à sa pathologie, ses traitements, ses comorbidités, ses capacités individuelles et tenir compte des facteurs environnementaux, organisationnels et psychologiques. Il est donc essentiel d'établir un bilan initial, caractérisant l'état de santé et la condition physique générale des patients, d'évaluer leurs réticences et de leurs désirs à la pratique d'AP. Ces évaluations sont nécessaires pour concevoir un programme d'APA personnalisé pendant le traitement, que ce soit par des séances individuelles et/ou collectives. L'objectif ultime est d'engager les patientes durablement dans la pratique d'une AP au décours des traitements. Ce point est un enjeu majeur de santé publique et de société. Il est donc nécessaire de mettre tout en œuvre pour accompagner le patient dans cette démarche en proposant des programmes de réadaptation pluridisciplinaire post-traitement et/ou en proposant des AP, au sein d'associations de patients, encadrées par des professionnels formés.

Que l'activité physique ait lieu durant ou après les traitements, les enseignants en Activité Physique Adaptée (APA) représentent des acteurs privilégiés de cette prise en charge, de par leurs connaissances scientifiques, pratiques et pédagogiques. Pour autant, un travail coordonné avec les professionnels de santé, qui réunissent les compétences nécessaires pour une approche multidisciplinaire, est indispensable pour permettre une action ciblée autour du patient et de son entourage. Ainsi, promouvoir en cancérologie un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) associé à l'APA aiderait les patients à acquérir des compétences pour mieux comprendre leur maladie et leurs traitements, coopérer avec l'équipe soignante, vivre plus sainement et de manière optimale avec la maladie et maintenir ou améliorer leur qualité de vie.

L'INCa dans son rapport de 2017 « Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer » a préconisé d'ailleurs d'intégrer l'APA dans le panier des SOS, pour

développer et améliorer l'accessibilité, la qualité des soins et l'organisation de l'offre au niveau territorial. Mais si certains repères et conditions de pratique d'AP ont pu être identifiés, les modalités d'intégration de l'AP dans le parcours du patient atteint de cancer font encore l'objet d'une réflexion pour les rendre opérationnelles en cohérence avec le cadre réglementaire. Dans la continuité de ces travaux, la Société Française des Professionnels en APA (SFP-APA) a organisé, en juin 2018, le premier Workshop national « Activité Physique et Cancer » qui visait à constituer la première communauté pluridisciplinaire autour de l'AP en cancérologie. L'objectif était surtout de créer et dynamiser un réseau de professionnels, de patients, et de proches de patients afin de faire émerger des solutions appropriées pour améliorer l'accès à l'AP sur le territoire français tout au long du parcours de soins. Parmi ces solutions, l'utilisation de sites internet ou d'applications avec une cartographie et un référencement des différents programmes existants, à destination des professionnels de santé et des patients ont été proposés de façon à faciliter l'accès à la pratique d'AP. Ces initiatives prometteuses doivent se poursuivre pour une meilleure prise en charge des patients en oncologie.

Si les bénéfices de l'APA sont à ce jour bien décrits dans le cancer du sein et si les AP ont montré leur innocuité, quel que soit le stade et le type de cancer, des études ultérieures, prospectives et randomisées, sur d'autres pathologies cancéreuses, sont nécessaires pour démontrer les bienfaits de l'AP, avec un niveau de preuve convainquant. Toutefois, il paraît essentiel d'inclure dans ces études d'autres facteurs notamment psychologiques et/ou socio-démographiques tels que l'âge, le sexe, le niveau d'éducation ou socio-économiques pour mieux comprendre les mécanismes psycho-sociaux pouvant expliquer les facteurs de dissuasion ou de facilitation face à l'AP et leur influence sur l'évolution de la maladie et la santé des patients.

# Références bibliographiques

## -A-

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., ... de Haes, J. C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376.
- Adams, S. C., DeLorey, D. S., Davenport, M. H., Stickland, M. K., Fairey, A. S., North, S., ... Courneya, K. S. (2017). Effects of high-intensity aerobic interval training on cardiovascular disease risk in testicular cancer survivors: A phase 2 randomized controlled trial. *Cancer*, 123(20), 4057-4065.
- Adamsen, L., Quist, M., Andersen, C., Møller, T., Herrstedt, J., Kronborg, D., ... Rørth, M. (2009). Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 339, b3410.
- Albini, A., Pennesi, G., Donatelli, F., Cammarota, R., De Flora, S., & Noonan, D. M. (2010). Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(1), 14-25.
- Alexander, S., Minton, O., & Stone, P. C. (2009). Evaluation of screening instruments for cancer-related fatigue syndrome in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1197-1201.
- Allemani, C., Sant, M., Weir, H. K., Richardson, L. C., Baili, P., Storm, H., ... Coleman, M. P. (2013). Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *International Journal of Cancer*, 132(5), 1170-1181.
- Allen, N. E., Appleby, P. N., Kaaks, R., Rinaldi, S., Davey, G. K., & Key, T. J. (2003). Lifestyle determinants of serum insulin-like growth-factor-I (IGF-I), C-peptide and hormone binding protein levels in British women. *Cancer Causes & Control: CCC*, 14(1), 65-74.
- Altena, R., Perik, P. J., Veldhuisen, D. J. van, Vries, E. G. de, & Gietema, J. A. (2009). Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *The Lancet Oncology*, 10(4), 391-399.
- American Institute for Cancer Research, & World Cancer Research Fund (Éd.). (2007). *Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective: a project of World Cancer Research Fund International*. Washington, D.C: American Institute for Cancer Research.
- Ancellin, R., & Saintignon, J. G. (2017). Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer : des connaissances scientifiques aux repères pratiques. *Oncologie*, 19(3-4), 95-107.
- Angadi, S. S., Mookadam, F., Lee, C. D., Tucker, W. J., Haykowsky, M. J., & Gaesser, G. A. (2014). High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *Journal of Applied Physiology*, 119(6), 753-758.

- Antoniou, A., Pharoah, P. D. P., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., ... Easton, D. F. (2003). Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *American Journal of Human Genetics*, 72(5), 1117-1130.
- Antoun, S., Lanoy, E., Iacovelli, R., Albiges-Sauvin, L., Loriot, Y., Merad-Taoufik, M., ... Escudier, B. (2013). Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Cancer*, 119(18), 3377-3384.
- Arman, M., & Rehnsfeldt, A. (2003). The hidden suffering among breast cancer patients: a qualitative metasynthesis. *Qualitative Health Research*, 13(4), 510-527.
- Arndt, V., Merx, H., Stegmaier, C., Ziegler, H., & Brenner, H. (2005). Persistence of Restrictions in Quality of Life From the First to the Third Year After Diagnosis in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22), 4945-4953.
- Ascensão, A., Lumini-Oliveira, J., Machado, N. G., Ferreira, R. M., Gonçalves, I. O., Moreira, A. C., ... Magalhães, J. (2011). Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin-treated rats. *Clinical Science*, 120(1), 37-49.
- Ascensão, A., Magalhães, J., Soares, J., Ferreira, R., Neuparth, M., Marques, F., ... Duarte, J. (2005). Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *International Journal of Cardiology*, 100(3), 451-460.
- Aslani, A., Smith, R. C., Allen, B. J., Pavlakis, N., & Levi, J. A. (1999). Changes in body composition during breast cancer chemotherapy with the CMF-regimen. *Breast Cancer Research and Treatment*, 57(3), 285-290.

## -B-

- Baena-Cañada, J. M., Estalella-Mendoza, S., González-Guerrero, M., Expósito-Álvarez, I., Rosado-Varela, P., & Benítez-Rodríguez, E. (2011). [Influence of clinical and biographical factors on the quality of life of women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy]. *Revista De Calidad Asistencial: Organo De La Sociedad Espanola De Calidad Asistencial*, 26(5), 299-305.
- Bansal, C., Singh, U. S., Misra, S., Sharma, K. L., Tiwari, V., & Srivastava, A. N. (2012). Comparative evaluation of the modified Scarff-Bloom-Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *CytoJournal*, 9.
- Baqutayan, S. M. S. (2012). The Effect of Anxiety on Breast Cancer Patients. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(2), 119-123.
- Barnard, R. J., Ngo, T. H., Leung, P.-S., Aronson, W. J., & Golding, L. A. (2003). A low-fat diet and/or strenuous exercise alters the IGF axis in vivo and reduces prostate tumor cell growth in vitro. *The Prostate*, 56(3), 201-206.

- Baselga, J., & Swain, S. M. (2009). Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nature Reviews. Cancer*, 9(7), 463-475.
- Basen-Engquist, K., Taylor, C. L. C., Rosenblum, C., Smith, M. A., Shinn, E. H., Greisinger, A., ... Rivera, E. (2006). Randomized pilot test of a lifestyle physical activity intervention for breast cancer survivors. *Patient Education and Counseling*, 64(1-3), 225-234.
- Battaglini, C., Bottaro, M., Dennehy, C., Rae, L., Shields, E., Kirk, D., ... Hackney, A. (2007). The effects of an individualized exercise intervention on body composition in breast cancer patients undergoing treatment. *Sao Paulo Medical Journal*, 125(1), 22-28.
- Battaglini, C. L., Mills, R. C., Phillips, B. L., Lee, J. T., Story, C. E., Nascimento, M. G., & Hackney, A. C. (2014). Twenty-five years of research on the effects of exercise training in breast cancer survivors: A systematic review of the literature. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(2), 177-190.
- Baum, M., Buzdar, A., Cuzick, J., Forbes, J., Houghton, J., Howell, A., ... ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. (2003). Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*, 98(9), 1802-1810.
- Baum, Michael. (2002). Has tamoxifen had its day? *Breast Cancer Research*, 4(6), 213-217.
- Baumann, F. T., Bloch, W., Weissen, A., Brockhaus, M., Beulertz, J., Zimmer, P., ... Zopf, E. M. (2013). Physical Activity in Breast Cancer Patients during Medical Treatment and in the Aftercare – a Review. *Breast Care*, 8(5), 330-334.
- Belcik, J. T., Qi, Y., Kaufmann, B. A., Xie, A., Bullens, S., Morgan, T. K., ... Lindner, J. R. (2012). Cardiovascular and Systemic Microvascular Effects of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(7), 618-625.
- Belot, A., Grosclaude, P., Bossard, N., Jouglà, E., Benhamou, E., Delafosse, P., ... Velten, M. (2008). Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique*, 56(3), 159-175.
- Biglia, N., Defabiani, E., Ponzzone, R., Mariani, L., Marengo, D., & Sismondi, P. (2004). Management of risk of breast carcinoma in postmenopausal women. *Endocrine-Related Cancer*, 11(1), 69-83.
- Bird, B. R. J. H., & Swain, S. M. (2008). Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems. *Clinical Cancer Research*, 14(1), 14-24.
- Bird, S. R., & Hawley, J. A. (2017). Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *British Medical Journal Open Sport – Exercise Medicine*, 2(1).
- Boice, J. D. (1996). Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Medical and Pediatric Oncology. Supplement*, 1, 29-34.

- Bonnetain, F. (2010). Qualité de vie relative à la santé et critères de jugement en cancérologie. *Cancer/Radiothérapie*, 14(6), 515-518.
- Bonneterre, J., Roché, H., Kerbrat, P., Brémond, A., Fumoleau, P., Namer, M., ... Chapelle-Marcillac, I. (2005). Epirubicin Increases Long-Term Survival in Adjuvant Chemotherapy of Patients With Poor-Prognosis, Node-Positive, Early Breast Cancer: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 23(12), 2686-2693.
- Bonsignore, A., & Warburton, D. (2013). The mechanisms responsible for exercise intolerance in early-stage breast cancer: What role does chemotherapy play? *Hong Kong Physiotherapy Journal*, 31(1), 2-11.
- Borghouts, L. B., & Keizer, H. A. (2000). Exercise and insulin sensitivity: a review. *International Journal of Sports Medicine*, 21(1), 1-12.
- Bortolon, C., Krikorian, A., Carayol, M., Brouillet, D., Romieu, G., & Ninot, G. (2014). Cancer-related fatigue in breast cancer patients after surgery: a multicomponent model using partial least squares-path modeling. *Psycho-Oncology*, 23(4), 444-451.
- Bosco, D. (2012). Osteoporosis and aromatase inhibitors: experience and future prospects. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 9(2), 89-91.
- Bower, J. E. (2008). Behavioral symptoms in breast cancer patients and survivors: Fatigue, insomnia, depression, and cognitive disturbance. *Journal of clinical oncology*, 26(5), 768-777.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Castellon, S., Arevalo, J., & Cole, S. W. (2013). Cytokine Genetic Variations and Fatigue Among Patients With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31(13), 1656-1661.
- Boyle, T., Fritschi, L., Kobayashi, L. C., Heyworth, J. S., Lee, D. G., Si, S., ... Spinelli, J. J. (2016). Sedentary work and the risk of breast cancer in premenopausal and postmenopausal women: a pooled analysis of two case-control studies. *Occupational and Environmental Medicine*, 73(11), 735-741.
- Brdareski, Z., Djurović, A., Susnjar, S., Zivotić-Vanović, M., Ristić, A., Konstantinović, L., ... Tankosić, M. (2012). Effects of a short-term differently dosed aerobic exercise on maximum aerobic capacity in breast cancer survivors: a pilot study. *Vojnosanitetski Pregled*, 69(3), 237-242.
- Brown, J. C., Huedo-Medina, T. B., Pescatello, L. S., Pescatello, S. M., Ferrer, R. A., & Johnson, B. T. (2011). Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 20(1), 123-133.
- Buffart, L. M., Kalter, J., Sweegers, M. G., Courneya, K. S., Newton, R. U., Aaronson, N. K., ... Brug, J. (2017). Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treatment Reviews*, 52, 91-104.

- Burgess, A. W., Cho, H.-S., Eigenbrot, C., Ferguson, K. M., Garrett, T. P. J., Leahy, D. J., ... Yokoyama, S. (2003). An Open-and-Shut Case? Recent Insights into the Activation of EGF/ErbB Receptors. *Molecular Cell*, 12(3), 541-552.
- Burgess, C., Cornelius, V., Love, S., Graham, J., Richards, M., & Ramirez, A. (2005). Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *British Medical Journal*, 330(7493), 702.
- Burnett, D., Kluding, P., Porter, C., Fabian, C., & Klemp, J. (2013). Cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. *SpringerPlus*, 2.

-C-

- Caan, B. J., Emond, J. A., Natarajan, L., Castillo, A., Gunderson, E. P., Habel, L., ... Pierce, J. P. (2006). Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 99(1), 47-57.
- Caan, B. J., Kwan, M. L., Shu, X. O., Pierce, J. P., Patterson, R. E., Nechuta, S. J., ... Chen, W. Y. (2012). Weight Change and Survival after Breast Cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : A publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 21(8), 1260-1271.
- Caan, B., Sternfeld, B., Gunderson, E., Coates, A., Quesenberry, C., & Slattery, M. L. (2005). Life After Cancer Epidemiology (LACE) Study: a cohort of early stage breast cancer survivors (United States). *Cancer Causes & Control: CCC*, 16(5), 545-556.
- Caldefie-Chézet, F., Dubois, V., Delort, L., Rossary, A., & Vasson, M.-P. (2013). Leptine : implication dans la physiopathologie du cancer du sein.
- Camoriano, J. K., Loprinzi, C. L., Ingle, J. N., Therneau, T. M., Krook, J. E., & Veeder, M. H. (1990). Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 8(8), 1327-1334.
- Campbell, A., Mutrie, N., White, F., McGuire, F., & Kearney, N. (2005). A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *European Journal of Oncology Nursing*, 9(1), 56-63.
- Campbell, K. L., Lane, K., Martin, A. D., Gelmon, K. A., & McKenzie, D. C. (2007). Resting energy expenditure and body mass changes in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer Nursing*, 30(2), 95-100.
- Campbell, Kristin L., Van Patten, C. L., Neil, S. E., Kirkham, A. A., Gotay, C. C., Gelmon, K. A., & McKenzie, D. C. (2012). Feasibility of a lifestyle intervention on body weight and serum biomarkers in breast cancer survivors with overweight and obesity. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(4), 559-567.
- Campos, M. P. O., Hassan, B. J., Riechelmann, R., & Del Giglio, A. (2011). Cancer-related fatigue: a practical review. *Annals of Oncology*, 22(6), 1273-1279.

- Carayol, M., Bernard, P., Boiché, J., Riou, F., Mercier, B., Cousson-Gélie, F., ... Ninot, G. (2013). Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(2), 291-300.
- Carré, F. (2006). Pourquoi un « cœur d'athlète » ? *Sang Thrombose Vaisseaux*, 18(2), 71-76.
- Catsburg, C., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2015). Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer*, 136(9), 2204-2209.
- Chandwani, K. D., Perkins, G., Nagendra, H. R., Raghuram, N. V., Spelman, A., Nagarathna, R., ... Cohen, L. (2014). Randomized, Controlled Trial of Yoga in Women With Breast Cancer Undergoing Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 32(10), 1058-1065.
- Chen, Z., Maricic, M., Bassford, T. L., Pettinger, M., Ritenbaugh, C., Lopez, A. M., ... Leboff, M. S. (2005). Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Archives of Internal Medicine*, 165(5), 552-558.
- Chicco, A. J., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2005). Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(2), R424-R431.
- Chicco, A. J., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2006). Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(2), 182-189.
- Chu, T. F., Rupnick, M. A., Kerkela, R., Dallabrida, S. M., Zurakowski, D., Nguyen, L., ... Chen, M. H. (2007). Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 370(9604), 2011-2019.
- Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., Martyn St-James, M., Fayers, P. M., & Brown, J. M. (2011). Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Journal of Clinical Oncology*, 29(1), 89-96.
- Cooper, G. M. (2000). The Development and Causes of Cancer. *The Cell: A Molecular Approach. 2nd Edition*.
- Coquart, J., Sioud, R., Grosbois, J. M., Lemaire, C., Tourny-Chollet, C., Castres, I., ... Garcin, M. (2012). P8 Détermination de l'exercice le mieux ressenti par des patientes obèses : exercice continu vs exercice intermittent.
- Cornette, T., Vincent, F., Mandigout, S., Antonini, M. T., Leobon, S., Labrunie, A., ... Tubiana-Mathieu, N. (2016). Effects of home-based exercise training on VO<sub>2</sub> in breast cancer patients under adjuvant or neoadjuvant chemotherapy (SAPA): a randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 52(2), 223-232.

- Costa, L. J. M., Varella, P. C. S., & Giglio, A. del. (2002). Weight changes during chemotherapy for breast cancer. *Sao Paulo Medical Journal*, 120(4), 113-117.
- Countries, I. of M. (US) C. on C. C. in L. M.-I., Sloan, F. A., & Gelband, H. (2007). *Cancer Causes and Risk Factors and the Elements of Cancer Control*. National Academies Press (US).
- Courneya, K. S., Mackey, J. R., Bell, G. J., Jones, L. W., Field, C. J., & Fairey, A. S. (2003). Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), 1660-1668.
- Courneya, K. S., McKenzie, D. C., Mackey, J. R., Gelmon, K., Friedenreich, C. M., Yasui, Y., ... Segal, R. J. (2013). Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(23), 1821-1832.
- Courneya, K. S., McKenzie, D. C., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., ... Segal, R. J. (2008). Moderators of the effects of exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled trial. *Cancer*, 112(8), 1845-1853.
- Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., ... McKenzie, D. C. (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25(28), 4396-4404.
- Courneya, K. S., Tamburrini, A.-L., Woolcott, C. G., McNeely, M. L., Karvinen, K. H., Campbell, K. L., ... Friedenreich, C. M. (2011). The Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial: quality of life outcomes. *Preventive Medicine*, 52(1), 26-32.
- Cramp, F., & Byron-Daniel, J. (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD006145.
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., ... Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The Oncologist*, 5(5), 353-360.

-D-

- Dabbs, D. J., Klein, M. E., Mohsin, S. K., Tubbs, R. R., Shuai, Y., & Bhargava, R. (2011). High False-Negative Rate of HER2 Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction of the Oncotype DX Test: An Independent Quality Assurance Study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(32), 4279-4285.
- Dai, X., Li, T., Bai, Z., Yang, Y., Liu, X., Zhan, J., & Shi, B. (2015). Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American Journal of Cancer Research*, 5(10), 2929-2943.

- Daley, A. J., Crank, H., Saxton, J. M., Mutrie, N., Coleman, R., & Roalfe, A. (2007). Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(13), 1713-1721.
- Dandel, M., Lehmkuhl, H., Knosalla, C., Suramelašvili, N., & Hetzer, R. (2009). Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews*, *5*(2), 133-148.
- Dang, C. T., Yu, A. F., Jones, L. W., Liu, J., Steingart, R. M., Argolo, D. F., ... Hudis, C. A. (2016). Cardiac Surveillance Guidelines for Trastuzumab-Containing Therapy in Early-Stage Breast Cancer: Getting to the Heart of the Matter. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(10), 1030-1033.
- Dardeno, T. A., Chou, S. H., Moon, H.-S., Chamberland, J. P., Fiorenza, C. G., & Mantzoros, C. S. (2010). Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *31*(3), 377-393.
- De Groef, A., Geraerts, I., Demeyer, H., Van der Gucht, E., Dams, L., de Kinkelder, C., ... Devoogdt, N. (2018). Physical activity levels after treatment for breast cancer: Two-year follow-up. *Breast*, *40*, 23-28.
- De Keulenaer, G. W., Doggen, K., & Lemmens, K. (2010). The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circulation Research*, *106*(1), 35-46.
- de Korte, M. A., de Vries, E. G. E., Lub-de Hooge, M. N., Jager, P. L., Gietema, J. A., van der Graaf, W. T. A., ... Perik, P. J. (2007). 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *European Journal of Cancer*, *43*(14), 2046-2051.
- De Luca, A., Carotenuto, A., Rachiglio, A., Gallo, M., Maiello, M. R., Aldinucci, D., ... Normanno, N. (2008). The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. *Journal of Cellular Physiology*, *214*(3), 559-567.
- Demark-Wahnefried, W., Campbell, K., & Hayes, S. C. (2012). Weight Management and its Role in Breast Cancer Rehabilitation. *Cancer*, *118*(8 0).
- Demark-Wahnefried, W., Case, L. D., Blackwell, K., Marcom, P. K., Kraus, W., Aziz, N., ... Shaw, E. (2008). Results of a diet/exercise feasibility trial to prevent adverse body composition change in breast cancer patients on adjuvant chemotherapy. *Clinical Breast Cancer*, *8*(1), 70-79.
- Demark-Wahnefried, W., Kenyon, A. J., Eberle, P., Skye, A., & Kraus, W. E. (2002). Preventing sarcopenic obesity among breast cancer patients who receive adjuvant chemotherapy: results of a feasibility study. *Clinical exercise physiology*, *4*(1), 44-49.
- Dennett, A. M., Peiris, C. L., Shields, N., Prendergast, L. A., & Taylor, N. F. (2016). Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors: a systematic review and meta-regression. *Journal of Physiotherapy*, *62*(2), 68-82.

- DeNysschen, C. A., Burton, H., Ademuyiwa, F., Levine, E., Tetewsky, S., & O'Connor, T. (2014). Exercise intervention in breast cancer patients with aromatase inhibitor-associated arthralgia: a pilot study. *European Journal of Cancer Care*, 23(4), 493-501.
- Dias Reis, A., Silva Garcia, J. B., Rodrigues Diniz, R., Silva-Filho, A. C., Dias, C. J., Leite, R. D., & Mostarda, C. (2017). Effect of exercise training and detraining in autonomic modulation and cardiorespiratory fitness in breast cancer survivors. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 57(7-8), 1062-1068.
- Dickson, R. B., Thompson, E. W., & Lippman, M. E. (1990). Regulation of proliferation, invasion and growth factor synthesis in breast cancer by steroids. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 37(3), 305-316.
- Dieudonne, M.-N., Bussiere, M., Dos Santos, E., Leneuve, M.-C., Giudicelli, Y., & Pecquery, R. (2006). Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345(1), 271-279.
- Dilhuydy, M.-H. (2005). Le dépistage organisé des cancers du sein : particularités du système français: Breast cancer screening: specific features of the French program. *Imagerie de la Femme*, 15(1), 109-117.
- Dirat, B., Bochet, L., Dabek, M., Daviaud, D., Dauvillier, S., Majed, B., ... Muller, C. (2011). Cancer-Associated Adipocytes Exhibit an Activated Phenotype and Contribute to Breast Cancer Invasion. *Cancer Research*, 71(7), 2455-2465.
- Do, J., Cho, Y., & Jeon, J. (2015). Effects of a 4-Week Multimodal Rehabilitation Program on Quality of Life, Cardiopulmonary Function, and Fatigue in Breast Cancer Patients. *Journal of Breast Cancer*, 18(1), 87-96.
- Dolinsky, V. W., Rogan, K. J., Sung, M. M., Zordoky, B. N., Haykowsky, M. J., Young, M. E., ... Dyck, J. R. B. (2013). Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 305(2), E243-253.
- Drouin, J. S., Young, T. J., Beeler, J., Byrne, K., Birk, T. J., Hryniuk, W. M., & Hryniuk, L. E. (2006). Random control clinical trial on the effects of aerobic exercise training on erythrocyte levels during radiation treatment for breast cancer. *Cancer*, 107(10), 2490-2495.
- Duclos, M. (2009). Activité physique et cancer. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 3(1), 21-25.
- Dufaitre, G., & Meuleman, C. (2016). Les méthodes de surveillance échographique de la toxicité des antinéoplasiques. *Oncologie*, 18(1), 32-40.
- Duijts, S. F. A., Faber, M. M., Oldenburg, H. S. A., van Beurden, M., & Aaronson, N. K. (2011). Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis. *Psycho-Oncology*, 20(2), 115-126.
- Dumitrescu, R. G., & Cotarla, I. (2005). Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 9(1), 208-221.

## -E-

- Eakin, E. G., Lawler, S. P., Winkler, E. A. H., & Hayes, S. C. (2012). A randomized trial of a telephone-delivered exercise intervention for non-urban dwelling women newly diagnosed with breast cancer: exercise for health. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, 43(2), 229-238.
- Emens, L. A. (2005). Trastuzumab: targeted therapy for the management of HER-2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *American Journal of Therapeutics*, 12(3), 243-253.
- Ennour-Idrissi, K., Maunsell, E., & Diorio, C. (2015). Effect of physical activity on sex hormones in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Research*, 17(1):139.
- Espié, M., Hamy, A.-S., Eskenazy, S., Cuvier, C., & Giacchetti, S. (2012). Épidémiologie du cancer du sein. *Gynécologie*. 840-A-15
- Evans, E. S., Battaglini, C. L., Groff, D. G., & Hackney, A. C. (2009). Aerobic exercise intensity in breast cancer patients: a preliminary investigation. *Integrative Cancer Therapies*, 8(2), 139-147.
- Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2010). Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction. *Journal of Clinical Oncology*, 28(25), 3901-3904.

## -F-

- Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., & Mackey, J. R. (2003). Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 12(8), 721-727.
- Fairey, A. S., Courneya, K. S., Field, C. J., Bell, G. J., Jones, L. W., Martin, B. S., & Mackey, J. R. (2005). Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 19(5), 381-388.
- Fayers, P., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., & Bottomley, A. (2001). *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- Fedele, C., Riccio, G., Malara, A. E., D'Alessio, G., & De Lorenzo, C. (2012). Mechanisms of cardiotoxicity associated with ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 134(2), 595-602.
- Finelli, C., Gioia, S., & La Sala, N. (2012). Physical Activity: An Important Adaptative Mechanism for Body-Weight Control. *ISRN Obesity*, 2012.

- Fitzgerald, M. D., Tanaka, H., Tran, Z. V., & Seals, D. R. (1997). Age-related declines in maximal aerobic capacity in regularly exercising vs. sedentary women: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiology*, 83(1), 160-165.
- Fleming, T. R. (1982). One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics*, 38(1), 143-151.
- Floyd, A., & Moyer, A. (2009). Group vs. individual exercise interventions for women with breast cancer: a meta-analysis. *Health psychology review*, 4(1), 22-41.
- Floyd, J. D., Nguyen, D. T., Lobins, R. L., Bashir, Q., Doll, D. C., & Perry, M. C. (2005). Cardiotoxicity of cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 23(30), 7685-7696.
- Fong, S. S. M., Ng, S. S. M., Luk, W. S., Chung, J. W. Y., Ho, J. S. C., Ying, M., & Ma, A. W. W. (2014). Effects of qigong exercise on upper limb lymphedema and blood flow in survivors of breast cancer: a pilot study. *Integrative Cancer Therapies*, 13(1), 54-61.
- Foucaut, A.-M., Berthouze, S. E., Robert, B., Brunet, M., Calmels, P., Coldefy, G., & Pavic, M. (2016). Physical activity and cancer. Reference text. *Hématologie*, 22(5), 333-343.
- Foucaut, A.-M., Berthouze, S. E., Touillaud, M., Morelle, M., Bourne-Branchu, V., Kempf-Lépine, A.-S., ... Fervers, B. (2015). Deterioration of Physical Activity Level and Metabolic Risk Factors After Early-Stage Breast Cancer Diagnosis. *Cancer Nursing*, 38(4), E1-9.
- Friedenreich, C. M., & Cust, A. E. (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British Journal of Sports Medicine*, 42(8), 636-647.
- Friedenreich, Christine M. (2010). The role of physical activity in breast cancer etiology. *Seminars in Oncology*, 37(3), 297-302.
- Friedenreich, Christine M. (2011). Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, 188, 125-139.
- Friedenreich, Christine M., Neilson, H. K., & Lynch, B. M. (2010). State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European Journal of Cancer*, 46(14), 2593-2604.
- Friedenreich, Christine M., Shaw, E., Neilson, H. K., & Brenner, D. R. (2017). Epidemiology and biology of physical activity and cancer recurrence. *Journal of Molecular Medicine*, 95(10), 1029-1041.

-G-

- Gabrielson, K., Bedja, D., Pin, S., Tsao, A., Gama, L., Yuan, B., & Muratore, N. (2007). Heat shock protein 90 and ErbB2 in the cardiac response to doxorubicin injury. *Cancer Research*, 67(4), 1436-1441.

- Galanti, G., Pedrizzetti, G., Pedri, S., & Stefani, L. (2017). 2D longitudinal LV speckle tracking strain pattern in breast cancer survivors: sports activity vs exercise as prescription model. *Internal and Emergency Medicine*, *12*(8), 1149-1157.
- Gautam, A. P., Maiya, A. G., & Vidyasagar, M. S. (2011). Effect of home-based exercise program on lymphedema and quality of life in female postmastectomy patients: pre-post intervention study. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, *48*(10), 1261-1268.
- Gentile, S., Delarozière, J. C., Favre, F., Sambuc, R., & San Marco, J. L. (2003). Validation of the French « multidimensional fatigue inventory » (MFI 20). *European Journal of Cancer Care*, *12*(1), 58-64.
- George, S. M., Alfano, C. M., Groves, J., Karabulut, Z., Haman, K. L., Murphy, B. A., & Matthews, C. E. (2014). Objectively Measured Sedentary Time Is Related to Quality of Life among Cancer Survivors. *PLoS ONE*, *9*(2).
- Gianni, L., Dombernowsky, P., Sledge, G., Martin, M., Amadori, D., Arbuck, S. G., ... Winograd, B. (2001). Cardiac function following combination therapy with paclitaxel and doxorubicin: an analysis of 657 women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology*, *12*(8), 1067-1073.
- Gibala, M. J., Little, J. P., MacDonald, M. J., & Hawley, J. A. (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of Physiology*, *590*(Pt 5), 1077-1084.
- Gimenez, M., Servera, E., & Salinas, W. (1982). Square-wave endurance exercise test (SWEET) for training and assessment in trained and untrained subjects. I. Description and cardiorespiratory responses. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *49*(3), 359-368.
- Gjerset, G. M., Fosså, S. D., Courneya, K. S., Skovlund, E., & Thorsen, L. (2011). Exercise behavior in cancer survivors and associated factors. *Journal of Cancer Survivorship*, *5*(1), 35-43.
- Glade, M. J. (1999). Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition*, *15*(6), 523-526.
- Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Piccart-Gebhart, M. J., de Azambuja, E., Procter, M., Suter, T. M., ... Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. (2013). 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, *382*(9897), 1021-1028.
- Gordon, L. I., Burke, M. A., Singh, A. T. K., Prachand, S., Lieberman, E. D., Sun, L., ... Ardehali, H. (2009). Blockade of the erbB2 receptor induces cardiomyocyte death through mitochondrial and reactive oxygen species-dependent pathways. *The Journal of Biological Chemistry*, *284*(4), 2080-2087.
- Gottdiener, J. S., Bednarz, J., Devereux, R., Gardin, J., Klein, A., Manning, W. J., ... American Society of Echocardiography. (2004). American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *17*(10), 1086-1119.

- Grazette, L. P., Boecker, W., Matsui, T., Semigran, M., Force, T. L., Hajjar, R. J., & Rosenzweig, A. (2004). Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(11), 2231-2238.
- Grossmann, M. E., Ray, A., Dogan, S., Mizuno, N. K., & Cleary, M. P. (2008). Balance of adiponectin and leptin modulates breast cancer cell growth. *Cell Research*, 18(11), 1154-1156.
- Guarneri, V., Lenihan, D. J., Valero, V., Durand, J.-B., Broglio, K., Hess, K. R., ... Esteva, F. J. (2006). Long-Term Cardiac Tolerability of Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: The M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Journal of Clinical Oncology*, 24(25), 4107-4115.
- Guiraud, T., Nigam, A., Gremeaux, V., Meyer, P., Juneau, M., & Bosquet, L. (2012). High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Medicine*, 42(7), 587-605.
- Guiraud, T., Nigam, A., Juneau, M., Meyer, P., Gayda, M., & Bosquet, L. (2011). Acute Responses to High-Intensity Intermittent Exercise in CHD Patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(2), 211-217.

-H-

- Hacker, E. D., Collins, E., Park, C., Peters, T., Patel, P., & Rondelli, D. (2017). Strength Training to Enhance Early Recovery after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 23(4), 659-669.
- Hahn, V. S., Lenihan, D. J., & Ky, B. (2014). Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potential Cardioprotective Therapies. *Journal of the American Heart Association*, 3(2), e000665.
- Haines, T. P., Sinnamon, P., Wetzig, N. G., Lehman, M., Walpole, E., Pratt, T., & Smith, A. (2010). Multimodal exercise improves quality of life of women being treated for breast cancer, but at what cost? Randomized trial with economic evaluation. *Breast Cancer Research and Treatment*, 124(1), 163-175.
- Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E. E., Heath, C. W., ... Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British Journal of Cancer*, 87(11), 1234-1245.
- Hardy, K. M., Booth, B. W., Hendrix, M. J. C., Salomon, D. S., & Strizzi, L. (2010). ErbB/EGF Signaling and EMT in Mammary Development and Breast Cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 15(2), 191-199.
- Harrigan, M., Cartmel, B., Loftfield, E., Sanft, T., Chagpar, A. B., Zhou, Y., ... Irwin, M. L. (2016). Randomized Trial Comparing Telephone Versus In-Person Weight Loss Counseling on Body Composition and Circulating Biomarkers in Women Treated for Breast Cancer: The Lifestyle, Exercise, and Nutrition (LEAN) Study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(7), 669-676.

- Harvie, M. N., Campbell, I. T., Baildam, A., & Howell, A. (2004). Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment, 83*(3), 201-210.
- Hayes, S. C., Rye, S., Disipio, T., Yates, P., Bashford, J., Pyke, C., ... Eakin, E. (2013). Exercise for health: a randomized, controlled trial evaluating the impact of a pragmatic, translational exercise intervention on the quality of life, function and treatment-related side effects following breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment, 137*(1), 175-186.
- Haykowsky, M. J., Beaudry, R., Brothers, R. M., Nelson, M. D., Sarma, S., & La Gerche, A. (2016). Pathophysiology of exercise intolerance in breast cancer survivors with preserved left ventricular ejection fraction. *Clinical Science, 130*(24), 2239-2244.
- Haykowsky, M. J., Mackey, J. R., Thompson, R. B., Jones, L. W., & Paterson, D. I. (2009). Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clinical Cancer Research, 15*(15), 4963-4967.
- Herrero, F., San Juan, A. F., Fleck, S. J., Balmer, J., Pérez, M., Cañete, S., ... Lucía, A. (2006). Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *International Journal of Sports Medicine, 27*(7), 573-580.
- Herrero, F., San Juan, A. F., Fleck, S. J., Foster, C., & Lucia, A. (2007). Effects of detraining on the functional capacity of previously trained breast cancer survivors. *International Journal of Sports Medicine, 28*(3), 257-264.
- Hervent, A.-S., & De Keulenaer, G. W. (2012). Molecular Mechanisms of Cardiotoxicity Induced by ErbB Receptor Inhibitor Cancer Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences, 13*(10), 12268-12286.
- Higgins, A. Y., O'Halloran, T. D., & Chang, J. D. (2015). Chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews, 20*(6), 721-730.
- Hinkula, M., Pukkala, E., Kyyrönen, P., & Kauppila, A. (2001). Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes & Control: CCC, 12*(6), 491-500.
- Ho, E., Brown, A., Barrett, P., Morgan, R. B., King, G., Kennedy, M. J., & Murphy, R. T. (2010). Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart, 96*(9), 701-707.
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-Related Fatigue: The Scale of the Problem. *The Oncologist, 12*(Supplement 1), 4-10.
- Hojan, K., Milecki, P., Molińska-Glura, M., Roszak, A., & Leszczyński, P. (2013). Effect of physical activity on bone strength and body composition in breast cancer premenopausal women during endocrine therapy. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 49*(3), 331-339.

- Holbro, T., & Hynes, N. E. (2004). ErbB receptors: directing key signaling networks throughout life. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 195-217.
- Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H., & Colditz, G. A. (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*, 293(20), 2479-2486.
- Hooning, M. J., Aleman, B. M. P., van Rosmalen, A. J. M., Kuenen, M. A., Klijn, J. G. M., & van Leeuwen, F. E. (2006). Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 64(4), 1081-1091.
- Hooning, M. J., Botma, A., Aleman, B. M. P., Baaijens, M. H. A., Bartelink, H., Klijn, J. G. M., ... van Leeuwen, F. E. (2007). Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(5), 365-375.
- Hornsby, W. E., Douglas, P. S., West, M. J., Kenjale, A. A., Lane, A. R., Schwitzer, E. R., ... Jones, L. W. (2014). Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncologica*, 53(1), 65-74.
- Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Hydock, D. S., Carter, S. D., Hayward, R., & Schneider, C. M. (2008). Effects of a supervised exercise intervention on recovery from treatment regimens in breast cancer survivors. *Oncology Nursing Forum*, 35(6), 909-915.
- Hubert, P. (2006). Les facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs. *Bulletin du Cancer*, 93(4), 17-24.
- Hulka, B. S., & Moorman, P. G. (2008). Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*, 61(1-2), 203-213; discussion 213.
- Husebø, A. M. L., & Husebø, T. L. (2017). Quality of Life and Breast Cancer: How Can Mind-Body Exercise Therapies Help? An Overview Study. *Sports*, 5(4).
- Hutnick, N. A., Williams, N. I., Kraemer, W. J., Orsega-Smith, E., Dixon, R. H., Bleznak, A. D., & Mastro, A. M. (2005). Exercise and lymphocyte activation following chemotherapy for breast cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(11), 1827-1835.
- Hwang, J. H., Chang, H. J., Shim, Y. H., Park, W. H., Park, W., Huh, S. J., & Yang, J.-H. (2008). Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer. *Yonsei Medical Journal*, 49(3), 443-450.
- Hydock, D. S., Lien, C.-Y., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2007). Effects of voluntary wheel running on cardiac function and myosin heavy chain in chemically gonadectomized rats. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 293(6), H3254-3264.

-I-

- Ibrahim, E. M., & Al-Homaidh, A. (2011). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical Oncology*, 28(3), 753-765.

- INCa | Institut National Du Cancer (2016), Cancers du sein - Du diagnostic au suivi - Ref : OUTMGSEIN16 (s. d.). <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi>
- INCa | Institut National Du Cancer (2017). Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents (s. d.). Consulté 24 février 2018, à l'adresse <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
- Ingram, C., & Brown, J. K. (2004). Patterns of weight and body composition change in premenopausal women with early stage breast cancer: has weight gain been overestimated? *Cancer Nursing*, 27(6), 483-490.
- INSERM. (2009). Cancer du sein. <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancer-du-sein>
- Irwin, M. L., Mayer-Davis, E. J., Addy, C. L., Pate, R. R., Durstine, J. L., Stolarczyk, L. M., & Ainsworth, B. E. (2000). Moderate-intensity physical activity and fasting insulin levels in women: the Cross-Cultural Activity Participation Study. *Diabetes Care*, 23(4), 449-454.
- Irwin, Melinda L., Alvarez-Reeves, M., Cadmus, L., Mierzejewski, E., Mayne, S. T., Yu, H., ... DiPietro, L. (2009). Exercise improves body fat, lean mass and bone mass in breast cancer survivors. *Obesity*, 17(8), 1534-1541.
- Irwin, Melinda L., Cartmel, B., Gross, C. P., Ercolano, E., Li, F., Yao, X., ... Ligibel, J. (2015). Randomized Exercise Trial of Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 33(10), 1104-1111.
- Irwin, Melinda L., Crumley, D., McTiernan, A., Bernstein, L., Baumgartner, R., Gilliland, F. D., ... Ballard-Barbash, R. (2003). Physical activity levels before and after a diagnosis of breast cancer: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study. *Cancer*, 97(7), 1746-1757.
- Irwin, Melinda L., McTiernan, A., Baumgartner, R. N., Baumgartner, K. B., Bernstein, L., Gilliland, F. D., & Ballard-Barbash, R. (2005). Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *Journal of Clinical Oncology*, 23(4), 774-782.
- Irwin, Melinda L., McTiernan, A., Bernstein, L., Gilliland, F. D., Baumgartner, R., Baumgartner, K., & Ballard-Barbash, R. (2004). Physical activity levels among breast cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise*, 36(9), 1484-1491.
- Irwin, Melinda L., McTiernan, A., Manson, J. E., Thomson, C. A., Sternfeld, B., Stefanick, M. L., ... Chlebowski, R. (2011). Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the women's health initiative. *Cancer Prevention Research*, 4(4), 522-529.

## -J-

- Jacquinet, Q., Meneveau, N., Chatot, M., Bonnetain, F., Degano, B., Bouhaddi, M., ... Mougin, F. (2017). 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*, *17*, 425.
- Jacquinet, Q., Paget-Bailly, S., Fumoleau, P., Romieu, G., Pierga, J. Y., Espié, M., ... Pivot, X. (2018). Fluctuation of the left ventricular ejection fraction in patients with HER2-positive early breast cancer treated by 12 months of adjuvant trastuzumab. *Breast*, *41*, 1-7.
- Jawa, Z., Perez, R. M., Garlie, L., Singh, M., Qamar, R., Khandheria, B. K., ... Shi, Y. (2016). Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Medicine*, *95*(44).
- Jensen, B. V., Skovsgaard, T., & Nielsen, S. L. (2002). Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Annals of Oncology*, *13*(5), 699-709.
- Jiralerspong, S., & Goodwin, P. J. (2016). Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(35), 4203-4216.
- Joensuu, H., Bono, P., Kataja, V., Alanko, T., Kokko, R., Asola, R., ... Kellokumpu-Lehtinen, P.-L. (2009). Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial. *Journal of Clinical Oncology*, *27*(34), 5685-5692.
- Joensuu, H., Kellokumpu-Lehtinen, P.-L., Bono, P., Alanko, T., Kataja, V., Asola, R., ... Isola, J. (2006). Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, *354*(8), 809-820.
- Jones, L. W., Courneya, K. S., Mackey, J. R., Muss, H. B., Pituskin, E. N., Scott, J. M., ... Haykowsky, M. (2012). Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(20), 2530-2537.
- Jones, L. W., Habel, L. A., Weltzien, E., Castillo, A., Gupta, D., Kroenke, C. H., ... Caan, B. J. (2016). Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(23), 2743-2749.
- Jones, M. D., Booth, J., Taylor, J. L., & Barry, B. K. (2014). Aerobic training increases pain tolerance in healthy individuals. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *46*(8), 1640-1647.
- Jordan, K., Sippel, C., & Schmoll, H.-J. (2007). Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *The Oncologist*, *12*(9), 1143-1150.

- Jung, B. F., Ahrendt, G. M., Oaklander, A. L., & Dworkin, R. H. (2003). Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*, *104*(1-2), 1-13.
- Juvet, L. K., Thune, I., Elvsaa, I. K. Ø., Fors, E. A., Lundgren, S., Bertheussen, G., ... Oldervoll, L. M. (2017). The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *Breast*, *33*, 166-177.

-K-

- Kaaks, R., & Lukanova, A. (2001). Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *60*(1), 91-106.
- Kahlenborn, C., Modugno, F., Potter, D. M., & Severs, W. B. (2006). Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, *81*(10), 1290-1302.
- Keefe, D. L. (2002). Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*, *95*(7), 1592-1600.
- Key, T. J., Verkasalo, P. K., & Banks, E. (2001). Epidemiology of breast cancer. *The Lancet. Oncology*, *2*(3), 133-140.
- Khandwala, H. M., McCutcheon, I. E., Flyvbjerg, A., & Friend, K. E. (2000). The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocrine Reviews*, *21*(3), 215-244.
- Kilgour, R. D., Vigano, A., Trutschnigg, B., Hornby, L., Lucar, E., Bacon, S. L., & Morais, J. A. (2010). Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *1*(2), 177-185.
- Kim, C.-J., Kang, D.-H., & Park, J.-W. (2009). A meta-analysis of aerobic exercise interventions for women with breast cancer. *Western Journal of Nursing Research*, *31*(4), 437-461.
- Kim, C.-J., Kang, D.-H., Smith, B. A., & Landers, K. A. (2006). Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer Nursing*, *29*(2), 156-165.
- Kim, J., Choi, W. J., & Jeong, S. H. (2013). The effects of physical activity on breast cancer survivors after diagnosis. *Journal of Cancer Prevention*, *18*(3), 193-200.
- Kirkham, A. A., Eves, N. D., Shave, R. E., Bland, K. A., Bovard, J., Gelmon, K. A., ... Campbell, K. L. (2017). The effect of an aerobic exercise bout 24 h prior to each doxorubicin treatment for breast cancer on markers of cardiotoxicity and treatment symptoms: a RCT. *Breast Cancer Research and Treatment*.
- Klassen, O., Schmidt, M. E., Scharhag-Rosenberger, F., Sorkin, M., Ulrich, C. M., Schneeweiss, A., ... Wiskemann, J. (2014). Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Acta Oncologica*, *53*(10), 1356-1365.
- Kolden, G. G., Strauman, T. J., Ward, A., Kuta, J., Woods, T. E., Schneider, K. L., ... Mullen, B. (2002). A pilot study of group exercise training (GET) for women

- with primary breast cancer: feasibility and health benefits. *Psycho-Oncology*, 11(5), 447-456.
- Koltyn, K. F., Brellenthin, A. G., Cook, D. B., Sehgal, N., & Hillard, C. (2014). Mechanisms of Exercise-Induced Hypoalgesia. *The journal of pain*, 15(12), 1294-1304.
- Koo, M. M., von Wagner, C., Abel, G. A., McPhail, S., Rubin, G. P., & Lyratzopoulos, G. (2017). Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology*, 48, 140-146.
- Kroenke, C. H., Chen, W. Y., Rosner, B., & Holmes, M. D. (2005). Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 23(7), 1370-1378.
- Kumar, S. P. (2011). Cancer Pain: A Critical Review of Mechanism-based Classification and Physical Therapy Management in Palliative Care. *Indian Journal of Palliative Care*, 17(2), 116-126.
- Kushi, L. H., Doyle, C., McCullough, M., Rock, C. L., Demark-Wahnefried, W., Bandera, E. V., ... Gansler, T. (s. d.). American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(1), 30-67.
- Kutyne, C. L., McCargar, L., Barr, S. I., & Hislop, T. G. (1999). Energy balance in women with breast cancer during adjuvant treatment. *Journal of the American Dietetic Association*, 99(10), 1222-1227.

-L-

- Lahart, Ian M., Metsios, G. S., Nevill, A. M., & Carmichael, A. R. (2018). Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD011292.
- Lahart, Ian Matthew, Metsios, G. S., Nevill, A. M., & Carmichael, A. R. (2015). Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncologica*, 54(5), 635-654.
- Lanctôt, D., Dupuis, G., Marcaurell, R., Anestin, A. S., & Bali, M. (2016). The effects of the Bali Yoga Program (BYP-BC) on reducing psychological symptoms in breast cancer patients receiving chemotherapy: results of a randomized, partially blinded, controlled trial. *Journal of Complementary & Integrative Medicine*, 13(4), 405-412.
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... Voigt, J.-U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14.
- Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., ... European Association of Echocardiography. (2005). Recommendations for

- chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 18(12),
- Larue, F., Colleau, S. M., Brasseur, L., & Cleeland, C. S. (1995). Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *British Medical Journal*, 310(6986), 1034-1037.
- LaVoy, E. C. P., Fagundes, C. P., & Dantzer, R. (2016). Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. *Exercise immunology review*, 22, 82-93.
- Layde, P. M., Webster, L. A., Baughman, A. L., Wingo, P. A., Rubin, G. L., & Ory, H. W. (1989). The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Journal of Clinical Epidemiology*, 42(10), 963-973.
- Lee, J. J., & Swain, S. M. (2006). Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *Journal of Clinical Oncology*, 24(10), 1633-1642.
- Lee, S. A., Kang, J.-Y., Kim, Y. D., An, A. R., Kim, S.-W., Kim, Y.-S., & Lim, J.-Y. (2010). Effects of a scapula-oriented shoulder exercise programme on upper limb dysfunction in breast cancer survivors: a randomized controlled pilot trial. *Clinical Rehabilitation*, 24(7), 600-613.
- Lee, T. S., Kilbreath, S. L., Refshauge, K. M., Herbert, R. D., & Beith, J. M. (2008). Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 110(1), 19-37.
- Lemieux, J., Diorio, C., Côté, M.-A., Provencher, L., Barabé, F., Jacob, S., ... Laflamme, C. (2013). Alcohol and HER2 polymorphisms as risk factor for cardiotoxicity in breast cancer treated with trastuzumab. *Anticancer Research*, 33(6), 2569-2576.
- Leung, D. Y., & Ng, A. C. T. (2010). Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography. *Heart, Lung & Circulation*, 19(3), 161-174.
- Lien, C.-Y., Jensen, B. T., Hydock, D. S., & Hayward, R. (2015). Short-term exercise training attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 71(4), 669-678.
- Ligibel, J. A., Partridge, A., Giobbie-Hurder, A., Campbell, N., Shockro, L., Salinardi, T., ... Winer, E. P. (2010). Physical and psychological outcomes among women in a telephone-based exercise intervention during adjuvant therapy for early stage breast cancer. *Journal of Women's Health* (2002), 19(8), 1553-1559.
- Lim, S. L., Lam, C. S. P., Segers, V. F. M., Brutsaert, D. L., & De Keulenaer, G. W. (2015). Cardiac endothelium-myocyte interaction: clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction. *European Heart Journal*, 36(31), 2050-2060.
- Lin, C.-C., Lai, Y.-L., & Ward, S. E. (2003). Effect of cancer pain on performance status, mood states, and level of hope among Taiwanese cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25(1), 29-37.

- Lipworth, L., Bailey, L. R., & Trichopoulos, D. (2000). History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(4), 302-312.
- Little, M. P., Muirhead, C. R., Haylock, R. G., & Thomas, J. M. (1999). Relative risks of radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiation and Environmental Biophysics*, 38(4), 267-283.

-M-

- Macacu, A., Autier, P., Boniol, M., & Boyle, P. (2015). Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 154(2), 213-224.
- Macciò, A., Madeddu, C., & Mantovani, G. (2009). Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: new therapeutic perspectives. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 10(6), 660-670.
- Majorczyk, M., & Smolağ, D. (2016). Effect of physical activity on IGF-1 and IGFBP levels in the context of civilization diseases prevention. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 67(2), 105-111.
- Makari-Judson, G., Braun, B., Jerry, D. J., & Mertens, W. C. (2014). Weight gain following breast cancer diagnosis: Implication and proposed mechanisms. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 272-282.
- Mannell, A. (2017). An overview of risk factors for recurrent breast cancer. *South African Journal of Surgery. Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chirurgie*, 55(1), 29-34.
- Marcotte, R., & Muller, W. J. (2008). Signal transduction in transgenic mouse models of human breast cancer--implications for human breast cancer. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 13(3), 323-335.
- Markes, M., Brockow, T., & Resch, K. L. (2006). Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD005001.
- Martin, S. S., Qasim, A., & Reilly, M. P. (2008). Leptin Resistance: A Possible Interface of Inflammation and Metabolism in Obesity-Related Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(15), 1201-1210.
- Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., ... Extra, J.-M. (2005). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 23(19), 4265-4274.
- Mayer-Davis, E. J., D'Agostino, R., Karter, A. J., Haffner, S. M., Rewers, M. J., Saad, M., & Bergman, R. N. (1998). Intensity and amount of physical activity in

- relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*, 279(9), 669-674.
- McClure, M. K., McClure, R. J., Day, R., & Brufsky, A. M. (2010). Randomized controlled trial of the Breast Cancer Recovery Program for women with breast cancer-related lymphedema. *The American Journal of Occupational Therapy*, 64(1), 59-72.
- McGuire, S. (2016). World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in Nutrition*, 7(2), 418-419.
- McNeely, M. L., Campbell, K. L., Rowe, B. H., Klassen, T. P., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2006). Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 175(1), 34-41.
- McPherson, K., Steel, C. M., & Dixon, J. M. (2000). ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal*, 321(7261), 624-628.
- McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 8(3), 205-211.
- McTiernan, A., Rajan, K. B., Tworoger, S. S., Irwin, M., Bernstein, L., Baumgartner, R., ... Ballard-Barbash, R. (2003). Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 21(10), 1961-1966.
- Mendoza, T. R., Wang, X. S., Cleeland, C. S., Morrissey, M., Johnson, B. A., Wendt, J. K., & Huber, S. L. (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 85(5), 1186-1196.
- Menegaux, F., Truong, T., Anger, A., Cordina-Duverger, E., Lamkarkach, F., Arveux, P., ... Guénel, P. (2013). Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *International Journal of Cancer*, 132(4), 924-931.
- Meneses-Echávez, J. F., González-Jiménez, E., & Ramírez-Vélez, R. (2015). Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 15, 77.
- Mijwel, S., Backman, M., Bolam, K. A., Jervaeus, A., Sundberg, C. J., Margolin, S., ... Wengström, Y. (2018). Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 168(1), 79-93.
- Mills, R. C. (2017). Breast Cancer Survivors, Common Markers of Inflammation, and Exercise: A Narrative Review. *Breast Cancer : Basic and Clinical Research*, 11.
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C., & Snyder, C. (2012a). Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), CD007566.

- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., & Topaloglu, O. (2012b). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), CD008465
- Mock, V., Atkinson, A., Barsevick, A., Cella, D., Cimprich, B., Cleeland, C., ... National Comprehensive Cancer Network. (2000). NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology*, 14(11A), 151-161.
- Mock, V., Pickett, M., Ropka, M. E., Muscari Lin, E., Stewart, K. J., Rhodes, V. A., ... McCorkle, R. (2001). Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Practice*, 9(3), 119-127.
- Moldoveanu, A. I., Shephard, R. J., & Shek, P. N. (2001). The Cytokine Response to Physical Activity and Training. *Sports Medicine*, 31(2), 115-144.
- Monninkhof, E. M., Elias, S. G., Vlems, F. A., van der Tweel, I., Schuit, A. J., Voskuil, D. W., ... TFPAC. (2007). Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*, 18(1), 137-157.
- Moros, M. T., Ruidiaz, M., Caballero, A., Serrano, E., Martínez, V., & Tres, A. (2010). Effects of an exercise training program on the quality of life of women with breast cancer on chemotherapy. *Revista Medica De Chile*, 138(6), 715-722.
- Mustian, K. M., Peppone, L., Darling, T. V., Palesh, O., Heckler, C. E., & Morrow, G. R. (2009). A 4-Week Home-Based Aerobic and Resistance Exercise Program During Radiation Therapy: A Pilot Randomized Clinical Trial. *The Journal of Supportive Oncology*, 7(5), 158-167.
- Mustian, K. M., Sprod, L. K., Janelsins, M., Peppone, L. J., & Mohile, S. (2012). Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction: A Review. *Oncology & hematology review*, 8(2), 81-88.
- Mustian, K. M., Sprod, L. K., Palesh, O. G., Peppone, L. J., Janelsins, M. C., Mohile, S. G., & Carroll, J. (2009). Exercise for the Management of Side Effects and Quality of Life among Cancer Survivors. *Current sports medicine reports*, 8(6), 325-330.
- Mutrie, N., Campbell, A. M., Whyte, F., McConnachie, A., Emslie, C., Lee, L., ... Ritchie, D. (2007). Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 334(7592), 517.

-N-

- Naumann, D., Rusius, V., Margiotta, C., Nevill, A., Carmichael, A., Rea, D., & Sintler, M. (2013). Factors predicting trastuzumab-related cardiotoxicity in a real-world population of women with HER2+ breast cancer. *Anticancer Research*, 33(4), 1717-1720.
- Neil, S. E., Klika, R. J., Garland, S. J., McKenzie, D. C., & Campbell, K. L. (2013). Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, 21(3), 873-881.

- Nichols, H. B., Trentham-Dietz, A., Egan, K. M., Titus-Ernstoff, L., Holmes, M. D., Bersch, A. J., ... Newcomb, P. A. (2009). Body mass index before and after breast cancer diagnosis: Associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 18(5), 1403-1409.
- Nimmo, M. A., Leggate, M., Viana, J. L., & King, J. A. (2013). The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 15 Suppl 3, 51-60.
- Niravath, P. (2013). Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Annals of Oncology*, 24(6), 1443-1449.
- Nishino, M., Hayakawa, K., Nakamura, Y., Morimoto, T., & Mukaihara, S. (2003). Effects of tamoxifen on hepatic fat content and the development of hepatic steatosis in patients with breast cancer: high frequency of involvement and rapid reversal after completion of tamoxifen therapy. *American Journal of Roentgenology*, 180(1), 129-134.
- Nkondjock, A., & Ghadirian, P. (s. d.). Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences*, 21(2), 175-180.
- Nousiainen, T., Jantunen, E., Vanninen, E., & Hartikainen, J. (2002). Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *British Journal of Cancer*, 86(11), 1697-1700.

-O-

- O'Byrne, K. J., & Dalglish, A. G. (2001). Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *British Journal of Cancer*, 85(4), 473-483.
- Odiete, O., Hill, M. F., & Sawyer, D. B. (2012). Neuregulin in Cardiovascular Development and Disease. *Circulation research*, 111(10), 1376-1385.
- Onitilo, A. A., Engel, J. M., & Stankowski, R. V. (2014). Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(4), 154-166.
- Ostrowski, K., Rohde, T., Asp, S., Schjerling, P., & Pedersen, B. K. (1999). Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *The Journal of Physiology*, 515 ( Pt 1), 287-291.
- Otterstad, J. E. (2002). Measuring left ventricular volume and ejection fraction with the biplane Simpson's method. *Heart*, 88(6), 559-560.

-P-

- Park, J. S., Kim, S., & Hoke, A. (2015). An exercise regimen prevents development paclitaxel induced peripheral neuropathy in a mouse model. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 20(1), 7-14.

- Park, J.-H. (2017). The effects of complex exercise on shoulder range of motion and pain for women with breast cancer-related lymphedema: a single-blind, randomized controlled trial. *Breast Cancer*, 24(4), 608-614.
- Park, J.-S., & Höke, A. (2014). Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors. *PloS One*, 9(3), e90245.
- Paterson, M. C., Dietrich, K. D., Danyluk, J., Paterson, A. H. G., Lees, A. W., Jamil, N., ... Fournery, R. M. (1991). Correlation between c-erbB-2 Amplification and Risk of Recurrent Disease in Node-negative Breast Cancer. *Cancer Research*, 51(2), 556-567.
- Pearce, A., Haas, M., Viney, R., Pearson, S.-A., Haywood, P., Brown, C., & Ward, R. (2017). Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS ONE*, 12(10).
- Peel, A. B., Thomas, S. M., Dittus, K., Jones, L. W., & Lakoski, S. G. (2014). Cardiorespiratory Fitness in Breast Cancer Patients: A Call for Normative Values. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 3(1).
- Peel, J. B., Sui, X., Adams, S. A., Hébert, J. R., Hardin, J. W., & Blair, S. N. (2009). A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(4), 742-748.
- Pegram, M. D., Pienkowski, T., Northfelt, D. W., Eiermann, W., Patel, R., Fumoleau, P., ... Slamon, D. J. (2004). Results of Two Open-Label, Multicenter Phase II Studies of Docetaxel, Platinum Salts, and Trastuzumab in HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(10), 759-769.
- Penault-Llorca, F., Vincent-Salomon, A., MacGrogan, G., Roger, P., Treilleux, I., Valent, A., ... GEFPICS. (2014). Mise à jour 2014 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France. *Annales de Pathologie*. 34(5), 352-365.
- Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., Debono, D. J., Berry, S. R., Wollins, D. S., ... American Society of Clinical Oncology. (2011). American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(6), 755-760.
- Perez, E. A., Romond, E. H., Suman, V. J., Jeong, J.-H., Davidson, N. E., Geyer, C. E., ... Wolmark, N. (2011). Four-Year Follow-Up of Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Operable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*, 29(25), 3366-3373.
- Perez, E. A., Suman, V. J., Davidson, N. E., Kaufman, P. A., Martino, S., Dakhil, S. R., ... Jaffe, A. S. (2004). Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22(18), 3700-3704.

- Perez, E. A., Suman, V. J., Davidson, N. E., Sledge, G. W., Kaufman, P. A., Hudis, C. A., ... Rodeheffer, R. J. (2008). Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *Journal of Clinical Oncology*, 26(8), 1231-1238.
- Peterson, M. D., Sen, A., & Gordon, P. M. (2011). Influence of Resistance Exercise on Lean Body Mass in Aging Adults: A Meta-Analysis. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(2), 249-258.
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., ... Gelber, R. D. (2005). Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1659-1672.
- Pinto, B. M., Clark, M. M., Maruyama, N. C., & Feder, S. I. (2003). Psychological and fitness changes associated with exercise participation among women with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 12(2), 118-126.
- Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., & Marcus, B. H. (2005). Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 23(15), 3577-3587.
- Pischon, T., Hankinson, S. E., Hotamisligil, G. S., Rifai, N., & Rimm, E. B. (2003). Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obesity Research*, 11(9), 1055-1064.
- Pivot, X., Romieu, G., Debled, M., Pierga, J.-Y., Kerbrat, P., Bachelot, T., ... PHARE trial investigators. (2013). 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 14(8), 741-748.
- Pivot, X., Suter, T., Nabholz, J. M., Pierga, J. Y., Espie, M., Lortholary, A., ... Fumoleau, P. (2015). Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *European Journal of Cancer*, 51(13), 1660-1666.
- Playdon, M. C., Bracken, M. B., Sanft, T. B., Ligibel, J. A., Harrigan, M., & Irwin, M. L. (2015). Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(12).
- Portela, A. L. M., Santaella, C. L. C., Gómez, C. C., & Burch, A. (2008). Feasibility of an Exercise Program for Puerto Rican Women who are Breast Cancer Survivors. *Rehabilitation oncology*, 26(2), 20-31.
- Procter, M., Suter, T. M., de Azambuja, E., Dafni, U., van Dooren, V., Muehlbauer, S., ... Piccart-Gebhart, M. J. (2010). Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(21), 3422-3428.
- Purohit, A., Newman, S. P., & Reed, M. J. (2002). The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 4(2), 65-69.

## -R-

- Rahnama, N., Nouri, R., Rahmaninia, F., Damirchi, A., & Emami, H. (2010). The effects of exercise training on maximum aerobic capacity, resting heart rate, blood pressure and anthropometric variables of postmenopausal women with breast cancer. *Journal of Research in Medical Sciences*, 15(2), 78-83.
- Rajaram, S., Baylink, D. J., & Mohan, S. (1997). Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocrine Reviews*, 18(6), 801-831.
- Reeves, G. K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., Bull, D., & Million Women Study Collaboration. (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *British Medical Journal*, 335(7630), 1134.
- Reich, M. (2008). Depression and cancer: recent data on clinical issues, research challenges and treatment approaches. *Current Opinion in Oncology*, 20(4), 353-359.
- Reis, A. D., Pereira, P. T. V. T., Diniz, R. R., de Castro Filha, J. G. L., dos Santos, A. M., Ramallo, B. T., ... Garcia, J. B. S. (2018). Effect of exercise on pain and functional capacity in breast cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16.
- Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371(9612), 569-578.
- Ribeiro, P. A. B., Boidin, M., Juneau, M., Nigam, A., & Gayda, M. (2017). High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 60(1), 50-57.
- Rivera-Brown, A. M., & Frontera, W. R. (2012). Principles of Exercise Physiology: Responses to Acute Exercise and Long-term Adaptations to Training. *PM&R*, 4(11), 797-804.
- Robergs, R. A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(3), R502-516.
- Rockson, S. G. (2008). Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(10), 799-806.
- Rodriguez, J. L., Hawkins, N. A., Berkowitz, Z., & Li, C. (2015). Factors Associated with Health-Related Quality of Life Among Colorectal Cancer Survivors. *American Journal of Preventive Medicine*, 49(6, Supplement 5), S518-S527.
- Roila, F., Hesketh, P. J., Herrstedt, J., & Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. (2006). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Annals of Oncology*, 17(1), 20-28.

- Romieu, I., Touillaud, M., Ferrari, P., Bignon, Y.-J., Antoun, S., Berthouze-Aranda, S., ... Fervers, B. (2012). Activité physique et survie après cancer. *Bulletin du Cancer*, 99(10), 979-994.
- Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E., Davidson, N. E., ... Wolmark, N. (2005a). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353(16), 1673-1684.
- Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E. J., Davidson, N. E., ... Wolmark, N. (2005b). Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 353(16), 1673-1684.
- Ross, J. S., & Fletcher, J. A. (1998). The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *STEM CELLS*, 16(6), 413-428.
- Ross, R. K., Paganini-Hill, A., Wan, P. C., & Pike, M. C. (2000). Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(4), 328-332.
- Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., ... Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321-333.
- Rundle, A. (2005). Molecular epidemiology of physical activity and cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(1), 227-236.
- Ryberg, M., Nielsen, D., Skovsgaard, T., Hansen, J., Jensen, B. V., & Dombernowsky, P. (1998). Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 16(11), 3502-3508.

-S-

- Sabiston, C. M., & Brunet, J. (2012). Reviewing the Benefits of Physical Activity During Cancer Survivorship, Reviewing the Benefits of Physical Activity During Cancer Survivorship. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 6(2), 167-177.
- Saquib, N., Flatt, S. W., Natarajan, L., Thomson, C. A., Bardwell, W. A., Caan, B., ... Pierce, J. P. (2007). Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 105(2), 177-186.
- Sawyer, D. B., Peng, X., Chen, B., Pentassuglia, L., & Lim, C. C. (2010). Mechanisms of Anthracycline Cardiac Injury: Can we identify strategies for cardio-protection? *Progress in cardiovascular diseases*, 53(2), 105-113.
- Schechter, A. L., Hung, M. C., Vaidyanathan, L., Weinberg, R. A., Yang-Feng, T. L., Francke, U., ... Coussens, L. (1985). The neu gene: an erbB-homologous gene

- distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science*, 229(4717), 976-978.
- Schmid, D., & Leitzmann, M. F. (2014). Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 25(7), 1293-1311.
- Schmid, Daniela, & Leitzmann, M. F. (2014). Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(7).
- Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Hannan, P. J., & Yee, D. (2005). Safety and efficacy of weight training in recent breast cancer survivors to alter body composition, insulin, and insulin-like growth factor axis proteins. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 14(7), 1672-1680.
- Schmitz, K. H., Ahmed, R. L., Troxel, A., Cheville, A., Smith, R., Lewis-Grant, L., ... Greene, Q. P. (2009). Weight Lifting in Women with Breast-Cancer-Related Lymphedema. *New England Journal of Medicine*, 361(7), 664-673.
- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D. A., Pinto, B. M., ... American College of Sports Medicine. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(7), 1409-1426.
- Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007a). Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer*, 110(4), 918-925.
- Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007b). Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer*, 110(4), 918-925.
- Schwartz, A. L. (1999). Fatigue mediates the effects of exercise on quality of life. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 8(6), 529-538.
- Schwartz, A. L. (2000). Exercise and weight gain in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Practice*, 8(5), 231-237.
- Schwartz, Anna L., Winters-Stone, K., & Gallucci, B. (2007). Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 34(3), 627-633.
- Scott, E., Daley, A. J., Doll, H., Woodroffe, N., Coleman, R. E., Mutrie, N., ... Saxton, J. M. (2013). Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating program on biomarkers associated with long-term prognosis after early-stage breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer Causes & Control*, 24(1), 181-191.
- Segal, R., Evans, W., Johnson, D., Smith, J., Colletta, S., Gayton, J., ... Reid, R. (2001). Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 657-665.

- Seguin, C., Kovacevich, N., & Voutsadakis, I. A. (2017). Docetaxel-associated myalgia–arthralgia syndrome in patients with breast cancer. *Breast Cancer : Targets and Therapy*, 9, 39–44.
- Seidman, A., Hudis, C., Pierri, M. K., Shak, S., Paton, V., Ashby, M., ... Keefe, D. (2002). Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *Journal of Clinical Oncology*, 20(5), 1215–1221.
- Şendur, M. A. N., Aksoy, S., Yorgun, H., Ozdemir, N., Yilmaz, F. M., Yazıcı, O., ... Altundag, K. (2015). Comparison of the long term cardiac effects associated with 9 and 52 weeks of trastuzumab in HER2-positive early breast cancer. *Current Medical Research and Opinion*, 31(3), 547–556.
- Serin, D., & Rauglaudre, G. de. (2004). Cancer du sein. Traitements néo–adjuvants. Radiothérapie não–adjuvante ou radio–chimiothérapie néo–adjuvante. *ONCOLOGIE*, 6(3), 200–204.
- Seshadri, R., Firgaira, F. A., Horsfall, D. J., McCaul, K., Setlur, V., & Kitchen, P. (1993). Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 11(10), 1936–1942.
- Shachar, S. S., Deal, A. M., Weinberg, M., Williams, G. R., Nyrop, K. A., Popuri, K., ... Muss, H. B. (2017). Body Composition as a Predictor of Toxicity in Patients Receiving Anthracycline and Taxane Based Chemotherapy for Early Stage Breast Cancer. *Clinical cancer research*, 23(14), 3537–3543.
- Shah, C., & Vicini, F. A. (2011). Breast cancer-related arm lymphedema: incidence rates, diagnostic techniques, optimal management and risk reduction strategies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(4), 907–914.
- Shapiro, C. L., & Recht, A. (2001). Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 344(26), 1997–2008.
- She, Q.-B., Chandarlapaty, S., Ye, Q., Lobo, J., Haskell, K. M., Leander, K. R., ... Rosen, N. (2008). Breast Tumor Cells with PI3K Mutation or HER2 Amplification Are Selectively Addicted to Akt Signaling. *PLoS ONE*, 3(8).
- Shen, D., Mao, W., Liu, T., Lin, Q., Lu, X., Wang, Q., ... Wijndaele, K. (2014). Sedentary Behavior and Incident Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLOS ONE*, 9(8), e105709.
- Shephard, R. J., & Shek, P. N. (1998). Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms. *Sports Medicine*, 26(5), 293–315.
- Shoemaker, M. J., Curtis, A. B., Vangsnes, E., & Dickinson, M. G. (2013). Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 24(3), 21–29.
- Sinn, H.-P., & Kreipe, H. (2013). A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*, 8(2), 149–154.

- Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., ... Crown, J. (2011). Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1273-1283.
- Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A., & McGuire, W. L. (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235(4785), 177-182.
- Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., ... Ullrich, A. (1989). Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244(4905), 707-712.
- Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine*, 344(11), 783-792.
- Slamon, Dennis J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., ... Norton, L. (2001). Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*, 344(11), 783-792.
- Smets, E. M., Garssen, B., Cull, A., & de Haes, J. C. (1996). Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *British Journal of Cancer*, 73(2), 241-245.
- Smith, I., Procter, M., Gelber, R. D., Guillaume, S., Feyereislova, A., Dowsett, M., ... HERA study team. (2007). 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 369(9555), 29-36.
- Soares Falcetta, F., de Araújo Vianna Träsel, H., de Almeida, F. K., Rangel Ribeiro Falcetta, M., Falavigna, M., & Dornelles Rosa, D. (2018). Effects of physical exercise after treatment of early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*.
- Sprague, B. L., Trentham-Dietz, A., Egan, K. M., Titus-Ernstoff, L., Hampton, J. M., & Newcomb, P. A. (2008). Proportion of invasive breast cancer attributable to risk factors modifiable after menopause. *American Journal of Epidemiology*, 168(4), 404-411.
- Sprangers, M. A., Groenvold, M., Arraras, J. I., Franklin, J., te Velde, A., Muller, M., ... Aaronson, N. K. (1996). The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *Journal of Clinical Oncology*, 14(10), 2756-2768.
- Stefani, L., Galanti, G., Di Tante, V., Klika, R. J., & Maffulli, N. (2015). Dragon Boat training exerts a positive effect on myocardial function in breast cancer survivors. *The Physician and Sportsmedicine*, 43(3), 307-311.
- Stefani, L., Galanti, G., & Klika, R. (2017). Clinical Implementation of Exercise Guidelines for Cancer Patients: Adaptation of ACSM's Guidelines to the Italian Model. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 2(1), 4.

- Steinherz, L. J., Graham, T., Hurwitz, R., Sondheimer, H. M., Schwartz, R. G., Shaffer, E. M., ... Williams, R. (1992). Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics*, 89(5 Pt 1), 942-949.
- Stiegler, P., & Cunliffe, A. (2006). The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Medicine*, 36(3), 239-262.
- Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., ... WHO International Agency For Research on Cancer Monograph Working Group. (2007). Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The Lancet. Oncology*, 8(12), 1065-1066.
- Strasser, B., Steindorf, K., Wiskemann, J., & Ulrich, C. M. (2013). Impact of resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(11), 2080-2090.
- Swain, S. M., Whaley, F. S., & Ewer, M. S. (2003). Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 97(11), 2869-2879.
- Swenson, K. K., Nissen, M. J., Anderson, E., Shapiro, A., Schousboe, J., & Leach, J. (2009). Effects of exercise vs bisphosphonates on bone mineral density in breast cancer patients receiving chemotherapy. *The Journal of Supportive Oncology*, 7(3), 101-107.

-T-

- Takahashi, T., Hondo, M., Nishimura, K., Kitani, A., Yamano, T., Yanagita, H., ... Honda, N. (2008). Evaluation of quality of life and psychological response in cancer patients treated with radiotherapy. *Radiation Medicine*, 26(7), 396-401.
- Tarantini, C., Gallardo, L., & Peretti-Watel, P. (2014). Travailler après un cancer du sein. Enjeux, contraintes et perspectives, Working after breast cancer. Stakes, constraints and outlooks. *Sociologie*, 5(2), 139-155.
- Thavendiranathan, P., Poulin, F., Lim, K.-D., Plana, J. C., Woo, A., & Marwick, T. H. (2014). Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25 Pt A), 2751-2768.
- Thivat, E., Théronnel, S., Lapirot, O., Abrial, C., Gimbergues, P., Gadéa, E., ... Durando, X. (2010). Weight change during chemotherapy changes the prognosis in non metastatic breast cancer for the worse. *BMC Cancer*, 10, 648.
- Travis, R. C., & Key, T. J. (2003). Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Research: BCR*, 5(5), 239-247.
- Trichopoulos, D., MacMahon, B., & Cole, P. (1972). Menopause and Breast Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 48(3), 605-613.
- Tronczynski, J., Munsch, C., & Moisan, K. (1999). *Les contaminants organiques qui laissent des traces.: Sources, transport et devenir*. Editions Quae.

Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein. (s. d.). Consulté à l'adresse [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_ksein\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf)

Twooroger, S. S., Missmer, S. A., Eliassen, A. H., Barbieri, R. L., Dowsett, M., & Hankinson, S. E. (2007). Physical activity and inactivity in relation to sex hormone, prolactin, and insulin-like growth factor concentrations in premenopausal women - exercise and premenopausal hormones. *Cancer Causes & Control: CCC*, 18(7), 743-752.

-U-

Union Internationale Contre le Cancer (2017). TNM. Classification des tumeurs malignes, 8e édition. (s. d.). Consulté 7 mars 2018, à l'adresse <http://store.cassini.fr/accueil/88-tnm-classification-des-tumeurs-malignes-8e-edition.html>

-V-

Vadiraja, H. S., Rao, M. R., Nagarathna, R., Nagendra, H. R., Rekha, M., Vanitha, N., ... Rao, N. (2009). Effects of yoga program on quality of life and affect in early breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 17(5-6), 274-280.

Vance, V., Mourtzakis, M., McCargar, L., & Hanning, R. (2011). Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obesity Reviews*, 12(4), 282-294.

Varricchi, G., Ameri, P., Cadeddu, C., Ghigo, A., Madonna, R., Marone, G., ... Tocchetti, C. G. (2018). Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Frontiers in Physiology*, 9:167.

Vasti, C., & Hertig, C. M. (2014). Neuregulin-1/erbB activities with focus on the susceptibility of the heart to anthracyclines. *World Journal of Cardiology*, 6(7), 653-662.

Velthuis, M. J., Agasi-Idenburg, S. C., Aufdemkampe, G., & Wittink, H. M. (2010). The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Oncology*, 22(3), 208-221.

Vincent, F., Labourey, J. L., Leobon, S., Antonini, M. T., Lavau-Denes, S., & Tubiana-Mathieu, N. (2013). Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49(3), 319-329.

Visovsky, C. (2006). Muscle Strength, Body Composition, and Physical Activity in Women Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. *Integrative Cancer Therapies*, 5(3), 183-191.

Von Hoff, D. D., Layard, M. W., Basa, P., Davis, H. L., Von Hoff, A. L., Rozenzweig, M., & Muggia, F. M. (1979). Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*, 91(5), 710-717.

-W-

Walker, J. R., Singal, P. K., & Jassal, D. S. (2009). The art of healing broken hearts in breast cancer patients: Trastuzumab and heart failure. *Experimental and Clinical Cardiology*, 14(3), e62-67.

Wang, Y.-J., Boehmke, M., Wu, Y.-W. B., Dickerson, S. S., & Fisher, N. (2011). Effects of a 6-week walking program on Taiwanese women newly diagnosed with early-stage breast cancer. *Cancer Nursing*, 34(2), E1-13.

Wasserman, K. (1986). The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Advances in Cardiology*, 35, 1-23.

WCRF et al, 2010. (s. d.).

[http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/chapters/pr/Introductory%20pages.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/chapters/pr/Introductory%20pages.pdf)

WCRF-AICR, 2007 - Second\_Expert\_Report. (s. d.).

[http://www.dietandcancerreport.org/cancer\\_resource\\_center/downloads/Second\\_Expert\\_Report\\_full.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/Second_Expert_Report_full.pdf)

Werner, C., Hanhoun, M., Widmann, T., Kazakov, A., Semenov, A., Pöss, J., ... Laufs, U. (2008). Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(6), 470-482.

Wieduwilt, M. J., & Moasser, M. M. (2008). The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 65(10), 1566-1584.

Winters-Stone, K. M., Horak, F., Eisner, A., Leo, M. C., Chui, S., & Luoh, S.-W. (2011). Identifying factors associated with falls in postmenopausal breast cancer survivors: a multi-disciplinary approach. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 92(4), 646-652.

Winters-Stone, K. M., Schwartz, A., & Nail, L. M. (2010). A review of exercise interventions to improve bone health in adult cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*, 4(3), 187-201.

Wisløff, U., Støylen, A., Loennechen, J. P., Bruvold, M., Rognum, Ø., Haram, P. M., ... Skjaerpe, T. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, 115(24), 3086-3094.

Wolff, A. C., Hammond, M. E. H., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., ... Hayes, D. F. (2013). Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 31(31), 3997-4013.

- Wolin, K. Y., Schwartz, A. L., Matthews, C. E., Courneya, K. S., & Schmitz, K. H. (2012). Implementing the Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *The journal of supportive oncology*, 10(5), 171-177.
- Wonders, K. Y., Hydock, D. S., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2008). Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Integrative Cancer Therapies*, 7(3), 147-154.
- Wouters, K. A., Kremer, L. C. M., Miller, T. L., Herman, E. H., & Lipshultz, S. E. (2005). Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *British Journal of Haematology*, 131(5), 561-578.

-Y-

- Yaghjian, L., & Colditz, G. A. (2011). Estrogens in the breast tissue: a systematic review. *Cancer causes & control : CCC*, 22(4), 529-540.
- Yang, C.-Y., Tsai, J.-C., Huang, Y.-C., & Lin, C.-C. (2011). Effects of a home-based walking program on perceived symptom and mood status in postoperative breast cancer women receiving adjuvant chemotherapy. *Journal of Advanced Nursing*, 67(1), 158-168.
- Yang, G. S., Kim, H. J., Griffith, K. A., Zhu, S., Dorsey, S. G., & Renn, C. L. (2017). Interventions for the Treatment of Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Nursing*, 40(4), E26-E41.
- Yaw, Y. H., Shariff, Z. M., Kandiah, M., Weay, Y. H., Saibul, N., Sariman, S., & Hashim, Z. (2014). Diet and physical activity in relation to weight change among breast cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(1), 39-44.
- Yeh, E. T. H., & Bickford, C. L. (2009). Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(24), 2231-2247.
- You, J., Lu, Q., Zvolensky, M. J., Meng, Z., Garcia, K., & Cohen, L. (2017). Anxiety- and Health-Related Quality of Life Among Patients With Breast Cancer: A Cross-Cultural Comparison of China and the United States. *Journal of Global Oncology*, (4), 1-9.

-Z-

- Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., ... ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37(36), 2768-2801.
- Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for

- cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37(36), 2768-2801.
- Zeglinski, M., Ludke, A., Jassal, D. S., & Singal, P. K. (2011). Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A 'dual-hit'. *Experimental & Clinical Cardiology*, 16(3), 70-74.
- Zeng, Y., Huang, M., Cheng, A. S. K., Zhou, Y., & So, W. K. W. (2014). Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer*, 21(3), 262-274.
- Zhou, Y., Zhao, H., & Peng, C. (2015). Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*, 25(9), 687-697.
- Zhu, G., Zhang, X., Wang, Y., Xiong, H., Zhao, Y., & Sun, F. (2016). Effects of exercise intervention in breast cancer survivors: a meta-analysis of 33 randomized controlled trails. *Oncotargets and therapy*, 9, 2153-2168.

# Publication 1

---

## **Fluctuation of the left ventricular ejection fraction in patients with HER2-positive early breast cancer treated by 12 months of adjuvant trastuzumab**

**Jacquinet Q, Paget-Bailly S, Fumoleau F, Romieu G, Pierga JY, Espié M, Lortholary A, Nabholz JM, Faure Mercier C, Pauporté I, Henriques J & Pivot X**

**Breast, 2018, 41:1–7.**

L'incidence de la cardiotoxicité induite par le trastuzumab dans le cancer du sein HER2-positif est aujourd'hui bien reconnue. Pivot *et al.*, (2015) ont montré, dans une cohorte importante de 3380 patientes, que la survie sans maladie avec 6 mois de trastuzumab est moindre par rapport à celle obtenue à 12 mois de traitement. Alors que les recommandations actuelles de traitement par trastuzumab sont de 12 mois, ce temps d'exposition plus long provoque plus de cardiotoxicité qu'une exposition de 6 mois, même si l'incidence de cette toxicité cardiaque est faible et réversible à l'issue du traitement (Pivot *et al.*, 2015).

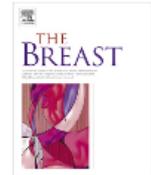
Compte tenu de ces observations, nous avons eu l'opportunité au cours de notre contrat CIFRE, d'étudier, sur la base des données de cette étude dénommée PHARE, l'évolution de la FEVG au cours des 12 mois de traitement et des 48 mois de suivi chez 1631 patientes HER2-positif. Les principaux résultats ont montré une diminution relative de la FEVG de 3,61% à 12 mois par rapport à la valeur initiale et cette chute a concerné plus de 60% des patientes. A l'arrêt du trastuzumab, la FEVG augmente progressivement pour atteindre un plateau au 30<sup>ème</sup> mois (correspondant à 18 mois après le traitement), sans pour autant retrouver des valeurs basales pour 48% de la population étudiée. Ces résultats ont démontré l'importance de proposer une stratégie non médicamenteuse, pour prévenir le déclin de la FEVG et en cas de baisse, d'améliorer sa récupération en fin de traitement (Jacquinet *et al.*, 2018).



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: [www.elsevier.com/brst](http://www.elsevier.com/brst)

Original article

## Fluctuation of the left ventricular ejection fraction in patients with HER2-positive early breast cancer treated by 12 months of adjuvant trastuzumab



Quentin Jacquinot <sup>a, b, \*</sup>, Sophie Paget-Bailly <sup>c</sup>, Pierre Fumoleau <sup>d</sup>, Gilles Romieu <sup>e</sup>, Jean Yves Pierga <sup>f</sup>, Marc Espie <sup>g</sup>, Alain Lortholary <sup>h</sup>, Jean Marc Nabholz <sup>i</sup>, Celine Faure Mercier <sup>j</sup>, Iris Pauporte <sup>j</sup>, Julie Henriques <sup>c</sup>, Xavier Pivot <sup>k</sup>

<sup>a</sup> UPFR des Sports, Université de Bourgogne Franche-Comte, Besançon, France

<sup>b</sup> EA 3920: Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaires, CHU Jean-Minjoz, Besançon, France

<sup>c</sup> INSERM UMR 1098: Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie, CHU Jean-Minjoz, Besançon, France

<sup>d</sup> Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

<sup>e</sup> Centre Val d'Aurelle, Montpellier, France

<sup>f</sup> Institut Curie, Paris, France

<sup>g</sup> Hôpital Universitaire Saint-Louis, Paris, France

<sup>h</sup> Centre Catherine de Sienne, Nantes, France

<sup>i</sup> Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

<sup>j</sup> Institut National du Cancer, Boulogne, France

<sup>k</sup> Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

### article info

#### Article history:

Received 3 March 2018

Received in revised form

2 June 2018

Accepted 2 June 2018

#### Keywords:

Breast cancer

HER2 overexpression

Adjuvant trastuzumab

Cardiotoxicity

Left ventricular ejection fraction

### abstract

**Background:** Cardiac toxicity with a decrease of the left ventricular ejection fraction (LVEF) is the main side effect induced by trastuzumab. This study reports the fluctuation of LVEF over the 12 months of adjuvant trastuzumab in PHARE trial (NCT00381901).

**Methods:** LVEF assessment was performed every 3 months while patients received trastuzumab and after completion of treatment over the first 2 years and then every 6 months afterwards. The fluctuations of LVEF over time were described and a logistic regression model was performed investigating associated factors to LVEF perfect recovery at baseline value.

**Results:** A total of 1631 patients who received 12 months of trastuzumab from PHARE trial, were considered in the analysis. A total of 13 881 LVEF measurements were assessed. Baseline mean LVEF was 66.08% (standard error (SE): 0.15) and the mean relative LVEF decrease observed at 12-month was 3.61% (SE: 0.31). No clinical characteristic was significantly associated to LVEF fluctuation. After completion of trastuzumab, the relative difference progressively disappeared with beyond 30 months a relative difference value of 0.08% (SE: 0.42). Nevertheless, at 30 months, 48.53% of patients with available measures (379/781) did not fully recover their baseline LVEF value.

**Conclusion:** The LVEF decreased during treatment with trastuzumab and rose up after the completion of treatment without coming back to the initial values for a substantial subset. These results would suggest investigating some strategies aimed to improve the ability to achieve a full recovery.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author. UPFR des Sports, Université de Bourgogne Franche-Comte, 31 chemin de l'Épitaphe, 25000 Besançon, France.

E-mail addresses: [quentin.jacquinot@edu.univ-fcomte.fr](mailto:quentin.jacquinot@edu.univ-fcomte.fr) (Q. Jacquinot), [spaget@chu-besancon.fr](mailto:spaget@chu-besancon.fr) (S. Paget-Bailly), [pfumoleau@cgfl.fr](mailto:pfumoleau@cgfl.fr) (P. Fumoleau), [Romieu@icm.unicancer.fr](mailto:Romieu@icm.unicancer.fr) (G. Romieu), [jean-yves.pierga@curie.fr](mailto:jean-yves.pierga@curie.fr) (J.Y. Pierga), [marc.espie@sls.aphp.fr](mailto:marc.espie@sls.aphp.fr) (M. Espie), [lortholary.alain@catherinedesienne.fr](mailto:lortholary.alain@catherinedesienne.fr) (A. Lortholary), [jmnabholz@hotmail.com](mailto:jmnabholz@hotmail.com) (J.M. Nabholz), [cfaure@institutcancer.fr](mailto:cfaure@institutcancer.fr) (C.F. Mercier), [ipauporte@institutcancer.fr](mailto:ipauporte@institutcancer.fr) (I. Pauporte), [jhenriques@chu-besancon.fr](mailto:jhenriques@chu-besancon.fr) (J. Henriques), [XPivot@strasbourg.unicancer.fr](mailto:XPivot@strasbourg.unicancer.fr) (X. Pivot).

<https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.06.001>

0960-9776/© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

In HER2-positive early breast cancer, adjuvant trastuzumab in addition to standard chemotherapy has improved the survival outcomes [1e4]. Cardiac events were the main reported toxicity including cardiac heart failure and asymptomatic cardiac dysfunction. Most of these adverse events occurred while patients received

trastuzumab and hardly ever after the completion of treatment. The incidences observed in prospective studies were commonly low and these events were often reversible after trastuzumab temporary or definitive interruption.

In patients treated by trastuzumab containing adjuvant regimen from PHARE randomized trial, left ejection ventricular fraction (LVEF) was prospectively monitored. Cardiac safety of trastuzumab were assessed on the basis of pre-specified cardiac endpoints, which had to take place between randomization and the date of oncological events accounting for disease-free and/or overall survival. A cardiac subcommittee reviewed all cases with cardiac events and/or LVEF events with the aim to confirm the event and its nature. These results were previously published including the analysis of cardiac events, cardiac heart failures, cardiac dysfunction and the recovery from cardio-toxicity [5]. However, every patient experienced a slightly decrease of LVEF value while trastuzumab was administered. This decrease remained above the normal threshold value and no significant clinical consequence was reported [6]. Nevertheless, such slight decrease of LVEF might worth further assessment because it might substantially impact the physical abilities of patient especially outside a normal routine life while patient experience extreme physical activity for instance. In this present analysis, the aim was to provide an assessment of the fluctuation of LVEF over the time in patients treated by a standard 12-month of trastuzumab adjuvant in PHARE trial.

## 2. Material and methods

PHARE (Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure) is an open-label phase 3 randomized non-

inferiority trial comparing 12- to 6-month of trastuzumab given either concomitantly or sequentially after standard (neo)-adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer (NCT00381901) [6]. This study was sponsored by the French National Cancer Institute (INCa). Patients were randomized between the third and the sixth months of adjuvant trastuzumab. Trastuzumab was administered by intravenous infusions over 30e90 min every 3 weeks (initial loading dose 8 mg/kg; 6 mg/kg thereafter) in both arms. Trastuzumab stopping rules based on cardiac monitoring were defined in the protocol according to European Medicines Agency requirements [7]. The LVEF assessed by echocardiography or multigated-acquisition was required before starting chemotherapy, before the randomization and then every 3 months while they received trastuzumab and after completion of treatment during the first 2 years, then every 6 months thereafter within 5 years. In this present analysis, patients treated by the standard 12 months duration of trastuzumab and with available LVEF measurement at baseline no later than one month after initiation of trastuzumab and with baseline value higher than 50% were analyzed.

## 3. Statistical analysis

Baseline covariates and treatment modalities were described using frequencies and percentages. Median follow-up time and 95% Confidence Intervals (CI) were provided performing reverse Kaplan-Meier method. LVEF at different follow-up times were described by means and standard error (SE). To assess evolution over time, absolute and relative differences compared to baseline were also computed and graphically presented using means and SE.

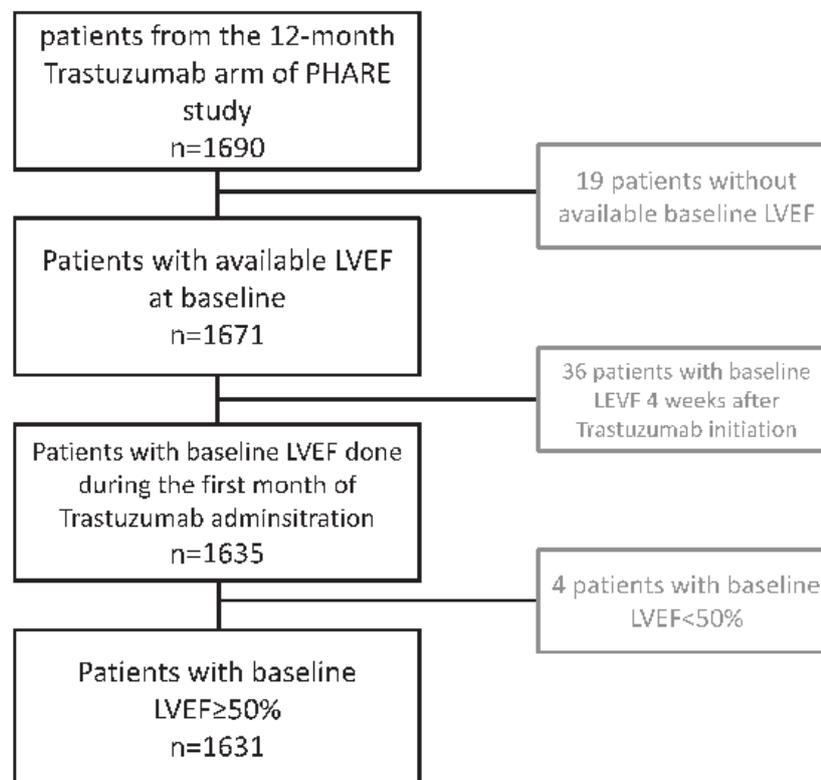


Fig. 1. Flowchart of the population study.

Evolution of relative difference was also studied considering chemotherapy regimens. Baseline mean values of LVEF were compared using ANOVA and baseline mean was compared to 12-month and 30-month means by Wilcoxon signed rank test. When patient relapsed, the LVEF value assessment was described until the date of recurrence.

We studied LVEF at 12 months and defined stability as a relative decrease of less than one percent from baseline. Univariate logistic regression models were performed to estimate the probability of having a stable LVEF considering available baseline variables. Variables with p-value of 0.2 or lower were then introduced in a multivariate logistic regression model.

#### 4. Role of the funding source

The funding source validated the study as designed by the trial's steering committee as well as subsequent amendments. The sponsor organized data collection. Data were analyzed and interpreted by the cardiac subcommittee, independently from the sponsor. All authors of the present manuscript are members of the cardiac subcommittee or the statistical staff. All authors had access to the raw cardio-toxicity data.

#### 5. Results

The database used for this analysis contains data updated in March 2014. Total of 1690 patients were assigned to 12-month of adjuvant trastuzumab and 1631 patients were included in this present analysis (Fig. 1). All cases with cardiac dysfunction were excluded from the present analysis in order to focus on a subgroup of patients without obvious clinical cardiac impact from the treatment. The median follow-up from randomization was 59.73 months (95% Confidence Interval (CI): 59.47e59.99). Main characteristics of the population are described in Table 1 and a total of 13 881 LVEF measurements were performed (Table 2). Echocardiography or MUGA were used for LVEF measurements and the same technique was used through the follow-up of each patient. At baseline LVEF measurement, echocardiography was used for 64.1% of patients whereas MUGA was performed for 35.9% of patients.

Among the cardiac event-free population, mean LVEF values significantly decreased from 66.08% (SE: 0.15) at baseline to 63.31% (SE: 0.19) at the end of the 12 months of trastuzumab ( $P < 0.0001$ ). After the completion of trastuzumab, mean LVEF value slightly increased, reaching a plateau beyond 30 months at 65.62% (SE: 0.24) (Fig. 2), this value was not statistically different from baseline ( $p = 0.0580$ ).

Over the 12-month of trastuzumab, the mean LVEF relative decrease compared to baseline measurement was 3.61% (SE: 0.31). After completion of trastuzumab, the relative difference progressively disappeared with a relative difference of 0.08% (SE: 0.42) beyond 30 months (Fig. 3). Nevertheless, at 30 months 48.53% of patients (379/781) did not fully recover their baseline LVEF value and they had relative difference LVEF value  $> 1\%$  in comparison with baseline. The profile of LVEF variations over the time for this subset of patients is provided Fig. 4.

At 12 months, 498 patients (39.46%) recovered a LVEF equivalent to their baseline value and 764 patients (60.54%) had a LVEF relatively lower than 1% of their baseline value. In a multivariate logistic regression model, none of the candidate variable was significantly associated with recovery at 12-month and none of them was significantly associated when variables were removed one by one following a backward variable selection process (Table 3).

The choice of chemotherapy schedules was based on

Table 1  
Description of the main characteristics of the population study.

	n	%
Age		
<35	72	4.41
35e49	538	32.99
50e59	491	30.10
60	530	32.50
missing		
CT		
T1	814	50.22
T2	635	39.17
T3	121	7.46
T4	51	3.15
missing	10	
cN		
Ne	895	55.45
N1-3	485	30.05
N3p	234	14.5
missing	17	
Tumor location		
Right	790	48.44
Left	831	50.95
Both	10	0.61
missing	0	
Scarff-Bloom-Richardson grade		
I	46	2.89
II	658	41.25
III	891	55.86
missing	36	
Oestrogen receptor status		
Negative receptor	684	41.94
Positive receptor	947	58.06
missing	0	
Progesterone receptor status		
Negative receptor	929	57.27
Positive receptor	693	42.73
missing	9	
Chemotherapy		
Yes	1631	100
No	0	0
Missing		
Chemotherapy		
Anthracycline without taxanes	263	16.13
Anthracycline+taxanes	1205	73.88
Without anthracyclines	163	9.99
missing	0	
Timing of administration of chemotherapy and herceptin		
Sequential	701	42.98
Concomitant	930	57.02
Missing	0	
Radiotherapy		
Yes	1431	87.79
No	199	12.21
Missing	1	
Hormonotherapy		
Yes	835	51.2
No	796	48.8
Missing	0	

investigator's choice. Out of a total of 1631 patients, 263 (16.13%) were treated with anthracyclines and without taxanes, 1205 (73.88%) with anthracyclines + taxanes and 163 (9.99%) without anthracyclines.

Evolution of the relative LVEF mean considering chemotherapy regimens suggested an earlier recovery for patients treated without anthracyclines. Indeed, for these patients, the mean LVEF returned to the baseline value at 18 months, whereas for patients treated by anthracyclines and without taxanes the return to baseline mean occurred around at 30 months and for patients treated by anthracyclines and taxanes, the mean LVEF never reaches back the baseline value (Fig. 5).

Table 2  
Numbers of available measurements considering time points and chemotherapy regimen.

	Anthracyclines and taxanes	Anthracyclines without taxanes	Without anthracyclines	Total
Baseline	1205	263	163	1631
3-month	1204	263	163	1630
6-month	1024	240	139	1403
9-month	984	216	134	1334
12-month	933	206	123	1262
15-month	658	129	65	852
18-month	601	135	81	817
21-month	487	95	48	630
24-month	601	127	87	815
30-month	587	123	71	781
36-month	535	126	67	728
42-month	463	89	58	610
48-month	413	101	55	569
54-month	317	77	35	429
60-month	280	78	32	390

## 6. Discussion

Outside cardiac events and their recovery previously reported, the fluctuation of LVEF over time during and after trastuzumab therapy has rarely been studied [5]. We provided detailed evolution of LVEF among patients receiving trastuzumab over 12 months. The fluctuation over time showed that the LVEF went down while patients received trastuzumab, then rose up after trastuzumab completion returning back to a level close of the baseline value. The present analysis pointed out that 60.54% and 48.53% of patients have not reached back at 12 and 30 months a LVEF value similar to their baseline.

The evolution of LVEF value over time may slightly differ due to the type of chemotherapy and the anthracyclines exposure. Similar findings were observed in the BCIRG trial [8] where the exposure to doxorubicin containing regimen resulted in a significantly

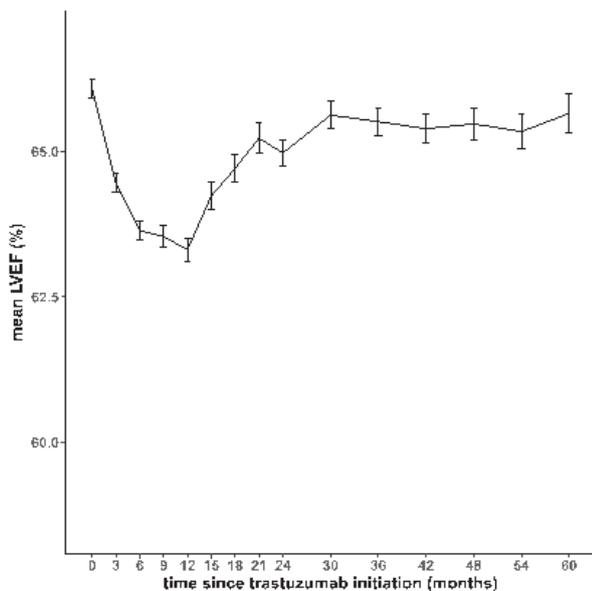


Fig. 2. Evolution of the absolute difference LVEF compared to baseline measurement (means, standard errors).

increased risk of sustained subclinical loss in LVEF. Several risk factors for trastuzumab-induced cardiotoxicity have been described as the duration of trastuzumab treatment [9], older age [10], anthracyclines prior exposure [11], history of cardiac disease [12], baseline LVEF value [5]. Nevertheless, all those researches were focused on the detection of obvious cardiac dysfunction and none addressed the subclinical impact.

Current monitoring of cancer patients at risk for cardiotoxicity is based on the measurement of LVEF with either MUGA or echocardiography. Echocardiography is limited by inter- and intra-observer variability in LVEF measurements. Indeed, the sources of variability are well established including human factors (patient and doctor), technological (acquisition equipment) and methodological (image processing) [13,14]. Moreover, these methods are not sensitive for early detection of sub-clinical cardiac dysfunction and largely underestimate cardiac damages [15,16]. These subclinical disturbances are more accurately evaluated by the diastolic function for instance the tissue velocity imaging of the early diastole. Thus, the global longitudinal strain might allow earlier detection of subclinical signs of cardiac dysfunction [15,17].

The clinical implication of small fluctuation of LVEF is limited because these variations are not related with clinical symptom. In patients with cardiac dysfunction, slight decrease may impact the physical ability of patients to face prolonged physical exercises. Indeed, for many years, it has been thought that normal or near-normal exercise capacity is reflected by a normal left ventricular function [18e21]. To date, no study has shown the clinical impact of a small fluctuation of LVEF on extenuating activities, and also their effect on the quality of life of patients. The hypothetical relationship between the exercise ability and the severity of heart disease has based the most commonly used clinical classification of patients with heart disease (New York Heart Association). Nevertheless, if left ventricular dysfunction may alter exercise ability, many compensatory mechanisms could preserve exercise tolerance despite severe left ventricular dysfunction, including preservation of absolute stroke volume, chronotropic competence, increased oxygen extraction or augmented pulmonary lymphatic flow [22].

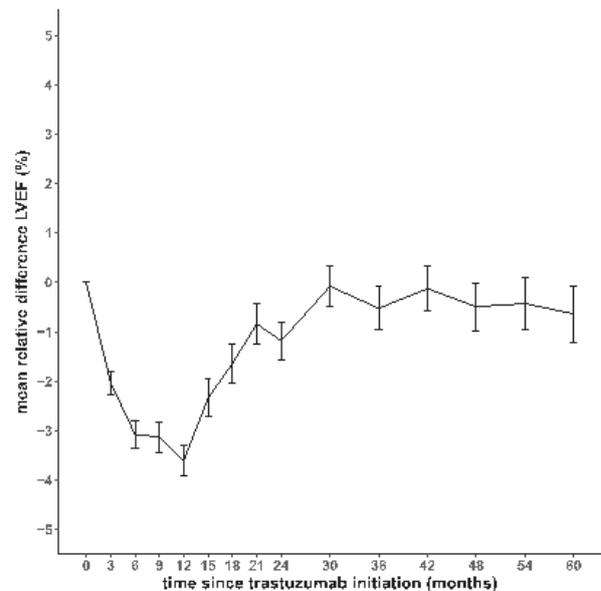


Fig. 3. Evolution of the relative difference LVEF compared to baseline measurement (means, standard errors).

- later. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:679e89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.061>.
- [18] Clausen JP. Circulatory adjustments to dynamic exercise and effect of physical training in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;18:459e95.
- [19] McDonough JR, Danielson RA, Willis RE, Vine DL. Maximal cardiac output during exercise in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1974;33:23e9.
- [20] Astrand PO. Quantification of exercise capability and evaluation of physical capacity in man. *Prog Cardiovasc Dis* 1976;19:51e67.
- [21] Bruce RA. Exercise testing for evaluation of ventricular function. *N Engl J Med* 1977;296:671e5. <https://doi.org/10.1056/NEJM197703242961206>.
- [22] Bengt W, Litchfield RL, Marcus ML. Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1980;61:955e9.
- [23] Port S, McEwan P, Cobb FR, Jones RH. Influence of resting left ventricular function on the left ventricular response to exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981;63:856e63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.63.4.856>.
- [24] Kramer N, Susmano A, Shekelle RB. The "false negative" treadmill exercise test and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1978;57:763e8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.57.4.763>.
- [25] Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ, Joy AA, Pituskin EN, Tkachuk LM, et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Canc Epidemiol Prev Biomark* 2007;16:1026e31. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0870>.
- [26] Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, Battaglini CL, Scott JM, Hornsby WE, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *Oncol* 2011;16:112e20. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0197>.
- [27] Herrero F, Balmer J, San Juan AF, Foster C, Fleck SJ, Perez M, et al. Is cardio-respiratory fitness related to quality of life in survivors of breast cancer? *J Strength Condit Res* 2006;20:535e40.
- [28] Hedman K, Tamas E, Henriksson J, Bjarnegård N, Brudin L, Nylander E. Female athlete's heart: systolic and diastolic function related to circulatory dimensions. *Scand J Med Sci Sports* 2015;25:372e81. <https://doi.org/10.1111/sms.12246>.
- [29] Jensen-Ustad M, Bouvier F, Nejat M, Saltin B, Brodin LA. Left ventricular function in endurance runners during exercise. *Acta Physiol Scand* 1998;164:167e72. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1998.00410.x>.
- [30] Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749e63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560>.
- [31] Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671e80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022>.
- [32] Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1030e7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1726>.
- [33] Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the st james women take heart project. *Circulation* 2003;108:1554e9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091080.57509.E9>.
- [34] Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716e25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021067>.
- [35] Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 2008;15:239e46. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282f55e09>.
- [36] Wendel-Vos GCW, Schuit AJ, Feskens EJM, Boshuizen HC, Verschuren WMM, Saris WHM, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol* 2004;33:787e98. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh168>.
- [37] Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493e503.
- [38] Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ Can Med Assoc J* 2006;174:801e9. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>.
- [39] Jacquinot 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 Canc* 2017;17:425. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3420-4>.

## Publication 2

---

**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**

**Jacquinet Q, Meneveau N, Chatot M, Bonnetain F, Degano B, Bouhaddi M, Dumoulin G, Vernerey D, Pivot X & Mouglin F**

***BMC Cancer*, 2017, 17:425.**

STUDY PROTOCOL

Open Access

# 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



Quentin Jacquinet<sup>1,2,3\*</sup>, Nathalie Meneveau<sup>3</sup>, Marion Chatot<sup>4</sup>, Franck Bonnetain<sup>5</sup>, Bruno Degano<sup>2,6</sup>, Malika Bouhaddi<sup>2,6</sup>, Gilles Dumoulin<sup>2,7</sup>, Dewi Vernerey<sup>5</sup>, Xavier Pivot<sup>3</sup> and Fabienne Mouglin<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background:** The overexpression of human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) in breast cancer is a poor prognosis. Trastuzumab improves overall survival but is associated with cardiotoxicity, especially a decline in left ventricular ejection fraction (LVEF). In addition, chemotherapy and radiotherapy increase fatigue and pain, decrease physical capacity and health-related quality of life. To date, no study has evaluated the benefits of physical activity on the side effects of treatment in patients with HER2 positive breast cancer. The aim of this study is to evaluate the impact of 3 months' exercise intervention on myocardial function and in particular on the rate of cardiotoxicity.

**Methods:** This multicenter, randomized clinical trial will include 112 patients treated by adjuvant trastuzumab for HER2 positive breast cancer to investigate the effects of a 3 months' supervised exercise program (intermittent exercise, combining moderate and high intensities; 55 minutes duration, 3 times per week), on the rate of cardiotoxicity [defined by either a decrease of the LVEF under 50% or an absolute drop of LVEF of 10%] between baseline and at 3 months and on strength, aerobic capacity, metabolic, inflammatory and hormonal parameters. Health-related quality of life, fatigue, pain and level of physical activity will also be assessed. Participants are randomly allocated to one of the two groups ("training group" vs "standard oncological care"). Performance-based and self-reported outcomes are assessed at baseline, at the end of supervised exercise program and at six months follow-up.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [quentin.jacquinet@edu.univ-fcomte.fr](mailto:quentin.jacquinet@edu.univ-fcomte.fr)

<sup>1</sup>UPFR des Sports, Université de Franche-Comté, 31 chemin de l'Épitaphe, 25000 Besançon, France

<sup>2</sup>EA 3920. Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaires. CHU Jean-Minjoz, 25000 Besançon, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2017 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

**Discussion:** Although physical exercise is recommended to reduce the side effects of adjuvant treatments in breast cancer patients, no randomized study has been conducted to assess the benefits of a physical training program in patients with HER2 overexpressing breast cancer. Cardiac toxicity of trastuzumab may be minimized with an exercise program combining high and moderate intensities. This type of program may be safe, feasible and effective but also increase cardiorespiratory fitness and improve health-related quality of life. If these benefits are confirmed, this exercise intervention could be systematically proposed to patients during the course of treatment by trastuzumab in addition to standard oncological care.

**Trial registration:** National Clinical Trials Number (NCT02433067); Registration 28 april 2015.

**Keywords:** Breast cancer, HER2 overexpression, Cardiotoxicity, Exercise, Study protocol, Supportive care

## Background

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of cancer death among females [1]. In France, with 48,763 new cases reported in 2012, breast cancer represents 31.5% of all incident cancers in women, and almost 14% of all incident cancers in both sexes [2]. Breast cancer also causes more deaths in women, with 11,886 estimated deaths in France [2]. The overexpression of human epidermal growth receptor 2 (HER2) proteins concerns approximately one third of breast cancer patients [3, 4]. This overexpression has historically been associated with poorer disease-free and overall survival [3, 5]. However, targeted treatment using monoclonal antibodies against HER2 expression, such as trastuzumab, in addition to standard chemotherapy is associated with substantial improvements in disease-free survival and overall survival [6–8]. However, these agents are associated with cardiotoxicity but mechanisms are still unknown [3, 9]. Cardiotoxicity is the main side effect and is defined by either a decrease of the LVEF under 50% (this decrease was independent from the baseline value) or an absolute drop of LVEF of 10% [6, 10, 11]. Indeed, the rates of heart failure and asymptomatic decline of left ventricular ejection fraction (LVEF) have been reported to range from 0.4 to 4.1%, and 3 to 18%, respectively in this indication [7, 12]. In addition to cardiotoxicity, chemotherapy and radiotherapy also engender other side effects including weight loss or gain [13], fatigue [14], muscle wasting, reduction of physical fitness [15] as well as impaired exercise capacity with a  $\text{VO}_2$  peak reportedly 27% below age-matched healthy sedentary women [16]. This in turn can have negative impacts on activities of daily living and health-related quality of life [17].

Physical exercise programs are increasingly being recognized as an effective strategy to counteract the adverse effects of cancer therapy, such as a decline of cardiorespiratory fitness [18], muscle strength [19], immune function [20] and quality of life [21]. Nonetheless, to date, no consensus exists regarding the type and intensity of exercise that is most effective during

treatment. Waart et al. [22] reported that low-intensity program may be easier for patients to follow during chemotherapy, whereas moderate-to high-intensity programs may be most effective in minimizing decline in cardiorespiratory fitness, muscle strength, and in limiting fatigue and symptom burden. To the best of our knowledge, only Haykowsky et al. [23] have investigated the effects of physical exercise on myocardial function in patients with HER2 positive breast cancer, and they showed that adjuvant trastuzumab therapy is associated with left ventricular (LV) dilation and a reduction in LVEF despite aerobic exercise training. According to the authors, the intensity of their program was inadequate as a stimulus to prevent LV remodelling. Indeed, the intensity of the exercise would be an important element to reshape the LV. High intensity activity (95% of maximum heart rate) would appear to be effective in remodelling of LV in patients with heart failure. [24] However, it's difficult to know whether patients treated with chemotherapy and trastuzumab in adjuvant can perform and tolerate this high intensity exercise to remodel the LV.

Therefore, the purpose of this study is to evaluate, in patients with HER2 positive breast cancer and treated exclusively by trastuzumab, the impact on cardiac function (as assessed by LVEF) of an individualized, intermittent aerobic exercise training regimen (55 min, 3 times a week), comprising both moderate and high intensity exercise, for a period of 3 months. Secondary objectives are to evaluate the effect of this supervised exercise program on other parameters such as longitudinal strain, ventricular volumes and mass, body composition (lean and fat mass), cardiorespiratory fitness, quadriceps strength and metabolic, inflammatory and hormonal variables. Furthermore, quality of life, fatigue, pain and level of physical activity are also assessed.

We hypothesize that a supervised exercise program will maintain at a constant level or increase LVEF and improve myocardial parameters as longitudinal strain, volumes and mass of ventricles. Exercise increases quadriceps strength and cardio-respiratory fitness, with an

improvement in metabolic, hormonal and inflammatory variables. We purport that these modifications will be accompanied by a decline in fatigue and pain, and by improved quality of life. Moreover, we hypothesize that patients who participate in the supervised exercise program will maintain these benefits at the three-month follow-up.

If this program confirms these beneficial effects, supervised exercise interventions could be systematically proposed to patients with HER2 positive breast cancer, in addition to standard oncological care, to reduce the side effects of trastuzumab and facilitate the return to social, family and professional life.

**Methods**

The design of the trial is displayed in Fig. 1. The study has been approved by the ethics committee and the National Health Products Safety Agency (P/2014/241). Patient recruitment and data collection started in April, 2015. Financial support for this work is provided by the Ligue Contre le Cancer (CCIR-GE).

**Recruitment and inclusion**

In total, 112 patients are being recruited for this study. All potentially eligible patients, followed-up in the department of medical oncology for HER2 positive breast cancer, are identified during multidisciplinary team meetings with oncologists, surgeons and radiotherapists in one of the eight public hospitals in the region of Franche-Comté (eastern France). The inclusion and exclusion criteria are detailed in Table 1. Eligible patients are informed about the study, and given an information leaflet. Before inclusion, patients with HER2-positive breast cancer must have undergone surgery, and chemotherapy plus radiotherapy if indicated. The choice of type of surgery, as well as the chemotherapy and radiotherapy regimens are left at the discretion of the physician. Patients are included when they receive adjuvant treatment with trastuzumab (administrated every 3 weeks for a total of 18 injections) (Fig. 2). At the inclusion visit, the signed informed consent is retrieved and a clinical examination is carried out. The medical history, use of analgesics (type, level, dose) and questionnaires on lifestyle habits (smoking, alcohol) are also recorded.

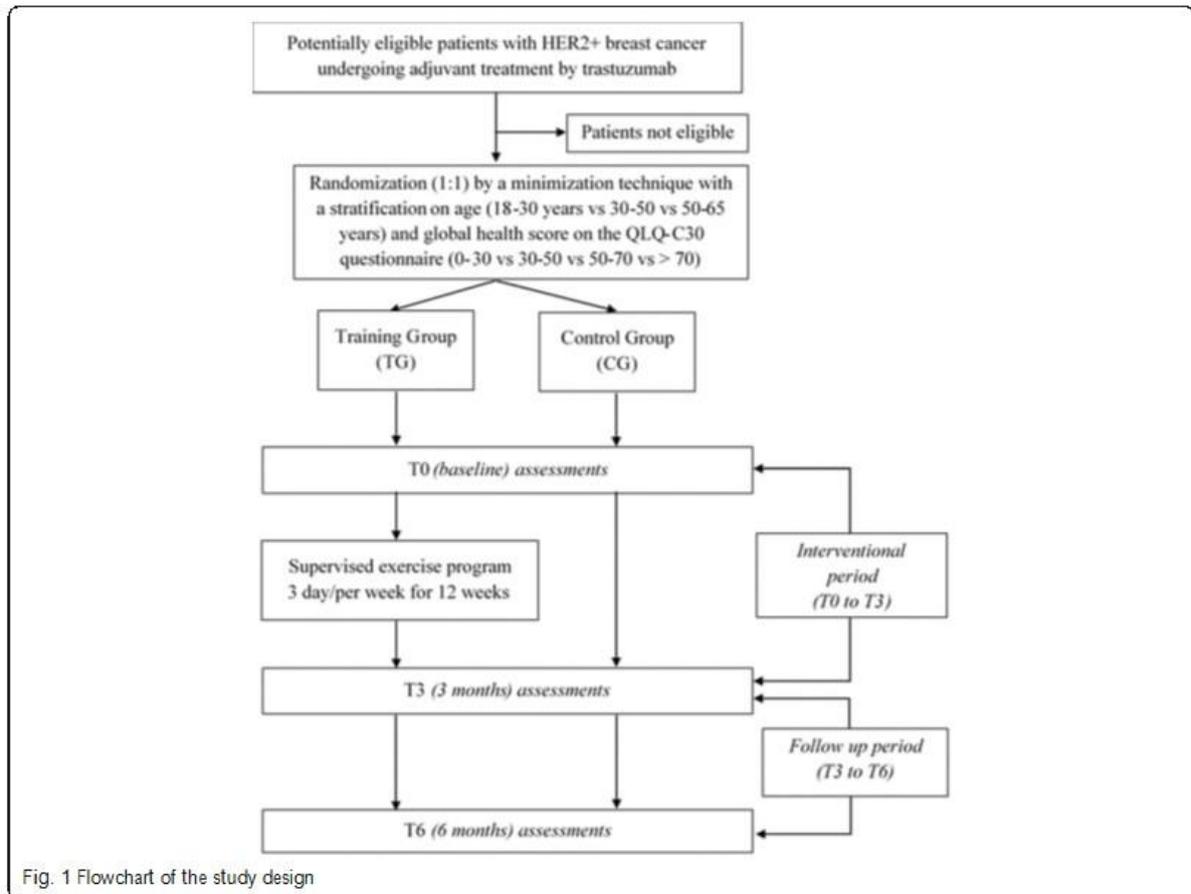


Fig. 1 Flowchart of the study design

**Table 1** Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients aged 18 to 85 years</li> <li>- First HER2 positive breast cancer, confirmed histologically</li> <li>- WHO Performance status <math>\leq 1</math></li> <li>- Completed chemo-radiotherapy</li> <li>- Normal renal function (creatinine clearance <math>\geq 60</math> ml.min<sup>-1</sup>)</li> <li>- Normal heart function with LVEF <math>\geq 50\%</math> (As assessed by echocardiography dating from less than 3 months previously)</li> <li>- Normal liver function (normal ASAT and ALAT)</li> <li>- Certificate of non-contraindication to the practice of physical activity</li> <li>- Active contraception or menopausal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2 negative Breast cancer</li> <li>- Patients with metastases</li> <li>- Heart failure (LVEF <math>\leq 50\%</math>)</li> <li>- Resting oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) <math>\leq 92\%</math></li> <li>- Autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis)</li> <li>- Symptomatic osteoarthritis, cardiovascular disease (angina or uncontrolled hypertension) or lung disease (chronic obstructive pulmonary disease)</li> <li>- Patients suffering from malnutrition (body mass index <math>&lt; 18</math> kg m<sup>-2</sup>) or weight loss of <math>&gt; 10\%</math> during the previous 3 months</li> <li>- Patients with psychiatric or cognitive disorders deemed unsuitable for physical activity</li> <li>- Pregnant or breastfeeding patients</li> </ul>

**Randomization**

After signing the consent, patients are randomized to the Training Group (TG) or the Control Group (CG). Randomization is conducted in open manner, in a 1:1 ratio and performed according to the minimization technique with stratification (eRandomisation software Tenalea<sup>®</sup>) by age (18–30 years vs 30–50 vs 50–65 years) and global health score on the QLQ-C30 questionnaire (0–30 vs 30–50 vs 50–70 vs  $> 70$ ).

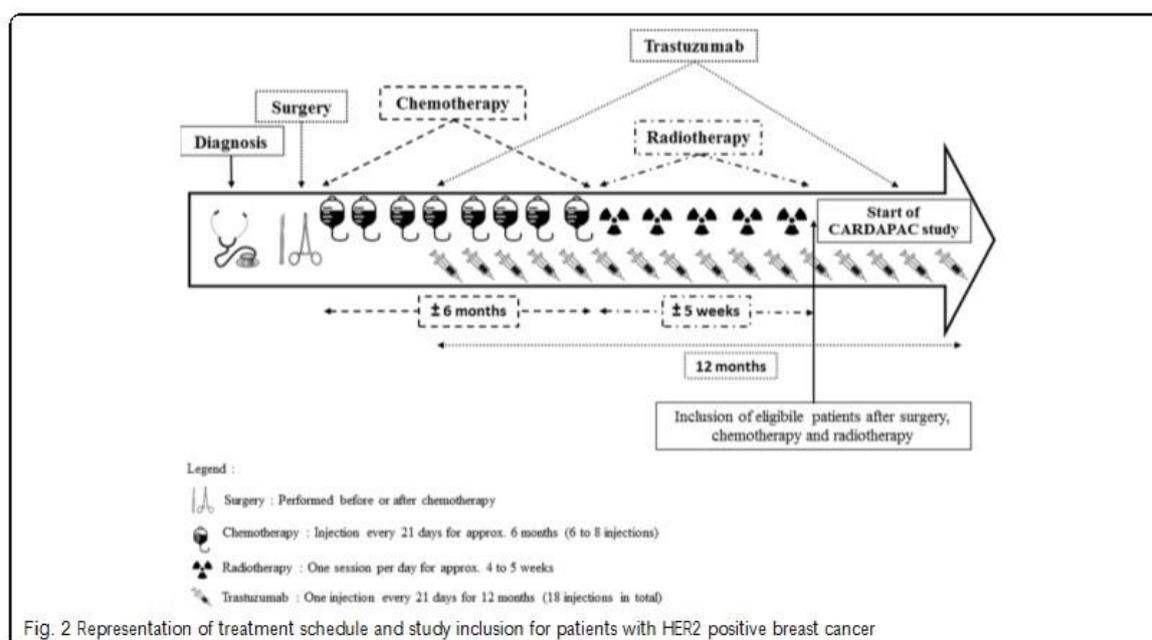
**Study outcomes**

All evaluations are carried out at inclusion (T0), and at three (T3) and 6 months (T6) of the follow up period. Between T0 and T3, both groups followed standard oncological care either without (control group: CG) or with (training group: TG) a supervised exercise program (3 times/week). During the follow-up period (T3-T6),

both groups followed standard oncological care but no supervised physical activity. An assessment of a level of physical activity for 7 days by an actimeter is achieved between T0-T3 and T3-T6 without guidelines is imposed.

**Primary endpoint**

Cardiac toxicity is defined by either a decrease of the LVEF under 50% (this decrease was independent from the baseline value) or an absolute drop of LVEF of 10% from baseline. LVEF is assessed by a transthoracic doppler echocardiography and is performed at T0, T3 and T6 according to the American Society of Echocardiography recommendations [25] with a Philips echocardiography machine (Philips iE 33 or EPIQ7, Philips Healthcare, Andover, MA, USA) and a 2.5 MHz probe. Measurements are made on 3 representative beats and



**Fig. 2** Representation of treatment schedule and study inclusion for patients with HER2 positive breast cancer

the mean of the results is recorded. Standard echocardiographic analysis included two-dimensional, M-mode, and Doppler flow measurements. All echocardiograms are carried out by the same observer, who is blinded to the clinical data. LVEF is measured in the apical 4- and 2-chamber views using Simpson's biplane rule and with TM measurement in 2D mode in the left parasternal view according to the American Society of Echocardiography guidelines [26].

#### Secondary endpoints

##### Other myocardial and valve function

All other measurements are assessed by transthoracic Doppler echocardiography as described above according to the American Society of Echocardiography guidelines [25]. 2D images are acquired in the apical and parasternal axes and subcostal view, with the latter also used for M-mode imaging. Valve regurgitation is assessed and graded in accordance with consensus criteria based on Doppler and M-mode imaging [27, 28]. LV mass is calculated as the product of myocardial density and myocardial volume. Peak systolic longitudinal strain is calculated by averaging the values of peak systolic strain in the basal, midventricular and apical segments in the 4 and 2-chamber views [29]. Left and right ventricular fractional shortenings are calculated as the percentage drop in right ventricular outflow tract diameter in systole with respect to diastole [30].

##### Anthropometric and body composition

The height is determined to the nearest 0.01 m using a calibrated length board. Body mass is measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated scale. Body mass and height are measured bare-foot while wearing underwear. Body mass index (BMI) is calculated as body mass divided by height squared ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ). Waist circumference (WC) is measured to the nearest 0.5 cm in a standing position with a standard non-elastic tape that was applied horizontally midway between the last rib and the superior iliac crest. Body composition is determined by the skinfold method (Harpender's skinfold caliper, Baly International, Burgess Hill, England). The measurement is performed by the same operator 3 times on the same fold (the fold biceps, supra iliac fold, fold subscapularis, the triceps fold) and the average of 3 values is taken into account. The body composition also is evaluated on fasting subjects, lying flat for 15 min, not having drunk and having performed no physical effort for at least 12 h by multifrequency (5, 50, 100, 200 kHz) bioelectric impedance (Z-Metrix<sup>®</sup>, BioparHom, Bourget du lac, France), a simple, rapid, and non-invasive assessment.

##### Resting respiratory function

Resting respiratory function is explored by the analysis of breathed air. All pulmonary function tests are carried

out by the same technician following the guidelines of the American Thoracic Society [31] using a spirometer (CPFS/D, Medical Graphics, Strasbourg, France) which is a device that measures the flow rate of instantaneous gas mouth open circuit. It therefore measures the flow rates and the patient's lung volumes. For this study, a flow-volume loop is performed during which the following parameters are evaluated: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), FEV1/FVC ratio, and maximal expiratory flow (MEF) at 25% (MEF<sub>25</sub>), 50% (MEF<sub>50</sub>), 75% (MEF<sub>75</sub>) and 25–75% (MEF<sub>25–75</sub>) of FVC. These data are necessary before a maximal graded test.

##### Cardiorespiratory fitness

Patients performed a maximal graded exercise test, under a cardiologist's supervision, using a cycle ergometer (Ergoselect 200; Ergoline; Bitz, Germany) at T0, T3 and T6. After an initial warm-up period of 3 min (30 watts), exercise begins at a power output of 10 W every minute until exhaustion. The cadence is maintained between 50 rpm and 70 rpm. Multichannel electrocardiograms (ECGs) (CASE P2, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) are monitored online before, during exercise and recovery to follow heart rate. During exercise, the subjects were connected to a gas analyzer system (MGC-CPX System; MGC Diagnostics Corporation, Saint Paul, MN, USA), which was calibrated using gases of known concentration. Expiratory gases were sampled and analyzed for each 20 s period. The variables determined are: rate of oxygen consumption ( $\dot{V}O_2$ ) and carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ ), respiratory exchange ratio ( $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ), and ventilation per minute ( $\dot{V}E$ ). The ventilatory threshold 1 (VT<sub>1</sub>) and 2 (VT<sub>2</sub>) are assessed from  $\dot{V}E$ , the relation between  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  and power output by three experts in a blind fashion using the V-slope method. The mean of the two closest values is taken as the ventilator threshold and the corresponding power output ( $W/VT$ ) was registered [32] and mechanical power (Watts) corresponding to the ventilatory threshold 1 and 2 (VT<sub>1</sub> and VT<sub>2</sub>) are used for the rehabilitation.

Blood gas (SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH and Excess Bases) and lactate levels are collected by microwave method on a sample taken by incision of the earlobe at rest, at maximal effort and after 5 min recovery [33]. To confirm that exhaustion is reached, two of the three following criteria must be met: a drop in cadence below 50 rpm, a respiratory exchange ratio value exceeding 1.0, attainment of 100% of age-predicted maximal HR ( $220-\text{age}$ ).

##### Maximum voluntary force of the leg extensor

Maximum voluntary strength of quadriceps is performed sitting, with the knee flexed to 90° with a strain gauge

(SENSY's load cell 2712). The force was measured on the right leg and then the left leg, only the value of the dominant leg was reported. To obtain a valid measurement, it is necessary that the patient's strength reaches a plateau and is maintained at least 5 s. Three repeats are performed and the best of the three is retained. The signal from the strain gauge is sent to a Power lab 26 T<sup>+</sup> series with dual bioamplifier (AD Instruments United Kingdom, model No. ML4856) and the data are analyzed with LabChart 8 Pro Software<sup>®</sup>.

#### Biological and hormonal parameters

Blood samples are collected in the morning (8:00 to 10:00) after an overnight fast, by venous puncture. Plasma is separated by centrifugation (15 min at 3500 rpm) and aliquots are stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until biochemical analysis. Plasma glucose, cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), insulin, insulin-like growth factor (IGFs), leptin and adiponectin are measured. Homeostatic model assessment (HOMA) is calculated as  $[\text{fasting insulin (mU/l)} \times \text{fasting glucose (mmol/l)}] / 22.5$  and used to estimate insulin resistance [34].

#### Questionnaires

All questionnaires are completed prior to the completion of each maximal graded test (T0, T3 and T6).

**Health-related quality of life and body image** The cancer-specific Health-related Quality of Life Questionnaire EORTC QLQ-C30 is a self-administered, validated questionnaire to assess HRQoL in cancer patients [35]. It contains 30 items covering five functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), three symptom scales (fatigue, pain, and nausea and vomiting), and a global health and quality-of-life scale. The remaining single items assess additional symptoms commonly reported by cancer patients (dyspnea, appetite loss, sleep disturbance, constipation, and diarrhea), as well as the perceived financial impact of the disease and treatment.

In addition, the 23-item breast cancer specific module EORTC QLQ-BR23 is completed, assessing 8 dimensions specific to breast cancer patients: four functional scales (body image, sexual functioning and enjoyment, future perspective) and four symptomatic scales (arm symptoms, breast symptoms, systemic therapy side effect and hair loss). For the present study, only the body image items are compiled.

**Fatigue** The French version "Multidimensional Fatigue Inventory 20" (MFI 20) validated by Gentile et al., (2003) is a 20-item self-report instrument, designed to measure

fatigue [36]. It covers the following dimensions: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced motivation and reduced activity. This instrument was tested for its psychometric properties in cancer patients receiving radiotherapy. Patients assess themselves on a scale of 5 levels, from 1 to 5, according to the fatigue experienced the day before the questionnaire was completed.

**Pain** The Brief Pain Inventory short form (BPI-SF) is a validated, widely used, self-administered questionnaire developed to assess the pain severity and pain interference during the previous 24 h [37]. The BPI-SF includes diagrams of the front and back of the body, four items to capture the variability of pain over time: pain at its "worst," "least," "average," and "now" (current pain), the seven items relating to the interference of pain with various daily activities, including general activity, walking, work, mood, enjoyment of life, relations with others and sleep rated on 0–10 scale, as well as a question about percentage of pain relief by analgesics.

#### Level of physical activity

The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) questionnaire and an actimeter (Actigraph<sup>®</sup>, Fort Walton Beach Florida, USA) are used to evaluate the level of physical activity.

The IPAQ validated in French assesses overall physical activity the last 7 days (leisure time physical activity, sport, physical activity at work, activities of daily living, transportation) in adult populations aged 15 to 69 years [38]. The items are structured to provide separate scores on walking, moderate-intensity and vigorous-intensity activities as well as a combined total score to describe overall level of activity. Responses are converted to Metabolic Equivalent Task minutes per week ( $\text{MET} \cdot \text{min} \cdot \text{week}^{-1}$ ) according to the IPAQ scoring protocol [39].

The Actigraph<sup>®</sup> allows measurement of the overall activity of an individual in the activities of daily living. It is a small accelerometer which measures accelerations from 0.05 to 2.00 G [40]. These accelerations are scored in counts per minute that provide information about the duration and intensity of activity. Patients wear the accelerometer on the right hip for 7 consecutive days during the period T0-T3 and between T3-T6. The Actigraph<sup>®</sup> does not give any form of feedback to the participants.

#### Supervised exercise program

The supervised exercise program consists of three 45-min exercise sessions a week for 12 weeks. Each training session includes 9 successive work bouts of 5 min each. During each work bout, a 4-min period of moderate work (base) is followed by a 1-min period of intense work (peak). Initially, the base is set at the first ventilatory

threshold ( $VT_1$ ) obtained on the initial maximal exercise test, and the peak is set at the second ventilatory threshold ( $VT_2$ ). The program starts with a 5-min warm-up at intensity equal to  $\frac{1}{2} VT_1$ . Then, the intensity of each training session is designed to lead up to almost 80% of maximum heart rate at the end of the peak. The peak and base loads are alternately readjusted by 10 W when the heart rate recorded at the end of the session is 10 to 12 beats/min below the target heart rate. Hence, each training session corresponds to the maximal endurance intensity that the subject is able to maintain for 45 min. Active recovery is carried out at  $\frac{1}{2} VT_1$  for 5 min (Fig. 3).

**Sample size**

The primary objective of this phase II, randomized, prospective, multicenter, non-comparative trial is to evaluate the rate of cardiotoxicity at 3 months (a decrease of the LVEF under 50% or an absolute drop of LVEF of 10% from baseline) of patients with HER2 over-expressing breast cancer undergoing adjuvant treatment by trastuzumab. According to Fleming one-stage design with a one-sided 5% type I error and power of 90%, 53 patients in the training arm will need to be randomized in order to test the following hypotheses:

- H0 (null): a cardiotoxicity rate at 3 months of 75% (uninteresting to pursue any further investigation)
- H1 (alternative): a cardiotoxicity rate at 3 months of 90% (warrants further investigation in a phase III trial).

The hypotheses regarding an anticipated cardiotoxicity rate at 3 months of 90% and an uninteresting rate of 75% is based on the observed cardiotoxicity rate in randomized clinical trials who has been to be approximately 13 to 27% according to the molecules used for chemotherapy [9]. The usual care arm will serve as calibration that the populations in the two arms are similar and to validate the H0 hypothesis: no statistical comparison is planned between the two arms.

In the training group, after recruitment of the 53 patients with a 3-month follow-up from randomization:

- if 44 or less than 44 patients are free of cardiotoxicity at 3 months (83.0%), the supervised exercise provided in the training arm could be declared uninteresting.
- if 45 or more than 45 patients are free of cardiotoxicity at 3 months (84.9%), the supervised exercise could be declared interesting for further phase III evaluation.

The probability to conclude for inefficacy at the end whereas  $\rho = 90.0\%$  is  $\beta = 7.8\%$ . The probability to conclude for efficacy at the end whereas  $\rho = 75.0\%$  is  $\alpha = 6.1\%$ .

Overall, 53 patients will be included in both arms: 106 patients need to be randomized. With an expected 5% rate of patients not evaluable at 3 months or drop out patients, it will be necessary to include a total of 112 ( $106 \times 1.05$ ) patients (Training arm: N = 56; Usual care arm: N = 56).

**Statistical analyses**

A final statistical plan will be written before data frozen. A specific statistical plan dedicated to HRQoL analyses will be also written before data frozen. The statistical analyzes will be carried out with software SAS® v9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Clinical and demographic data will be described using rules form. The statistical parameters mean, median, SD, interquartile range and range will be presented for continuous baseline variables. For categorical baseline variables, corresponding frequencies (n, %) will be calculated. All baseline variables will be summarized by treatment arm. Means and medians will be compared using Student's t-test and Wilcoxon test, respectively. Proportions will be compared with Chi2 test (or Fisher's exact test, if appropriate).

The primary analysis will be performed in modified intention-to-treat (mITT) population, i.e. including all evaluable randomized patients regardless of their eligibility and supervised exercise received. The results will be reported according to the randomized treatment.

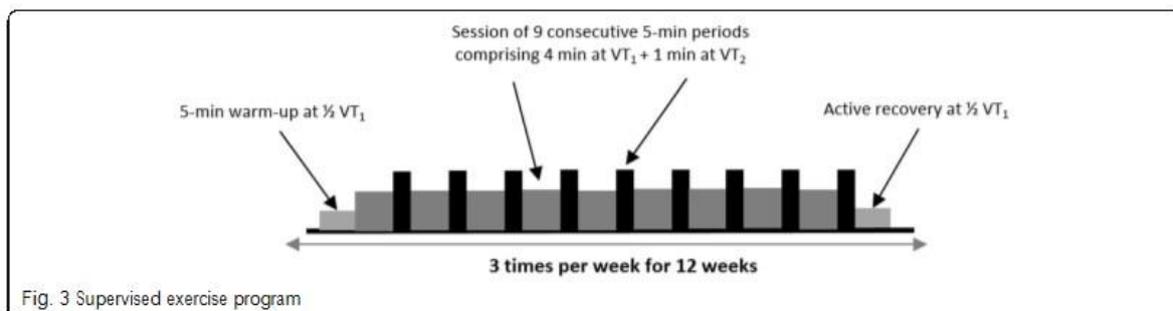


Fig. 3 Supervised exercise program

Confirmative analyses will be conducted firstly in the ITT population (not assessable patients and patients with drop out between randomization and 3 months will be considered as progressive) and secondly, in the Per Protocol population defined as patients who have received at least a part of the supervised exercise and presenting no major deviations from the protocol.

Patient compliance to the supervised exercise program will also be evaluated by the ratio of the total number of imposed sessions ( $n = 36$ ) to the number of really performed sessions.

Correlation analyses will be performed to determine whether the level of cardiorespiratory fitness is significantly associated with the changes in cardiac function over time (longitudinal strain, volume), muscle strength, fatigue, pain, quality of life and metabolic, hormonal and inflammatory responses. Similarly, we will investigate whether program effectiveness varies significantly as a function of patients' background characteristics (age, weight, type of chemotherapy), and particularly those variables assessing level of activity, and patient compliance to the supervised exercise program.

The time to HRQOL score deterioration will be estimated as a modality of longitudinal HROQL analysis. It will be defined as the time from inclusion in the study to the occurrence of the first clinically significant deterioration of 5 point at least of the HRQOL score as compared to the baseline score [41]. Dimensions targeted will be the physical functioning, emotional functioning and fatigue scales of the QLQ-C30. All other dimensions of HRQOL will be also analyzed. Patients with no follow-up measure will be censored just after baseline (Day 1). Patients with no deterioration before their drop-out are censored at the time of the last HRQoL assessment. TTD curves were estimated using the Kaplan-Meier method and described using median and its 95% CI. Some univariate and multivariate analysis will be performed as exploratory purpose only in order to investigate factors potentially influencing the TTD. Other definitions of TTD will be explored as sensitivity purpose varying the MCID and including death as an event.

## Discussion

Several studies have highlighted the benefits of physical activity during adjuvant treatments in breast cancer in reducing side effects, and have reported an improvement in cardiorespiratory fitness [18, 42, 43], muscle strength [18, 19], immune-function [20], body composition [44, 45] as well as quality of life [21] and fatigue [21, 46–48].

To the best of our knowledge, CARDAPAC is the first randomized study to assess the effect of a supervised exercise program on the incidence of cardiotoxicity induced by trastuzumab in patients with HER2 positive

breast cancer. Only Haykowsky et al. [23] have demonstrated left ventricular dilation and a reduction in LVEF in HER2 positive breast cancer despite aerobic exercise training. Furthermore, these authors did not observe an improvement in exercise capacity (power output,  $VO_2$ , heart rate, perceived effort) after the aerobic training intervention performed during the first 4 months of trastuzumab therapy, 3 days per week, for between 30 min to 60 min. They suggest that the intensities of the aerobic program (heart rate equal to 60% to 90% of peak oxygen consumption) and the number of sessions were not only insufficient to prevent left ventricular remodelling, but also to achieve beneficial training adaptations. However, this type of aerobic training program could prevent the expected decline in peak oxygen consumption that occurs during the first 4 months of trastuzumab treatment, as previously reported by Peels et al. [49].

Unlike the study of Haykowsky et al., in which the exercise programme took place during the first 4 months of trastuzumab therapy, our study includes patients at the end of their adjuvant treatments (chemotherapy and radiotherapy) and consequently limits potential bias from the side effects of these treatments. Furthermore, it also includes two randomized arms with a control group, and a training group who perform a supervised, individualized, intermittent exercise regime combining both moderate and high intensities, over a period of 3 months. The CARDAPAC study is the first randomized controlled trial in this indication, and has several strengths, including the multicentre nature of the trial, the large sample size, and the supervised, individualized exercise program.

Given the lack of recommendations for exercise during adjuvant breast cancer treatments (particularly regarding type, duration, or frequency), we propose a specific endurance training in our training group called the Square-Wave Endurance Exercise Test (SWEET) validated by Gimenez et al. [50]. This bi-level training aims to replicate interval training sessions (moderate and high intensity) adjusted according to the physical characteristics of the subjects. It has previously been proposed with healthy subjects [50], but also with patients suffering from cardiovascular [51, 52] or other diseases [53, 54]. SWEET is quite efficient in increasing maximal oxygen consumption, endurance capacity, and/or force and endurance of the leg muscles.

This study was designed to reduce the side effects of previous adjuvant therapies and the cardiotoxicity of trastuzumab in keeping at a constant level or in increasing of the LVEF. In addition, it meets the goals of supportive care, which are to improve quality of life during treatment and facilitate the post-treatment phase with maintenance of the program benefits in the long term.

Finally, in case beneficial effects are observed at the end of the exercise intervention, it is of interest to investigate whether these benefits are sustained over a longer period of time. Therefore, we intend to follow-up all patients for 3 months after the exercise intervention to assess physical fitness, fatigue, quality of life and level of physical activity.

It should be noted that during the study the level of physical activity and body composition are assessed which may lead patients to modify their eating habits and lifestyle (level of physical activity). Nevertheless, we do not anticipate that this will take place in a structured or systematic way, and thus the planned comparisons (between the training groups and the control group) will still be valid.

To summarize, the use of targeted therapies in the treatment of cancer in constantly increasing. Substantial improvements in disease-free and overall survival have been reported with these therapies, particularly trastuzumab. Although there are fewer side effects than with the surgery, chemotherapy and radiotherapy must not underestimate the side effects of these targeted therapies.

If this study shows that physical activity, combining high and moderate intensities, can reduce or minimize the cardiotoxicity of trastuzumab, increase cardiorespiratory fitness and health-related quality of life. This exercise intervention could be systematically proposed to patients with HER2 positive breast cancer in addition to standard oncological care.

#### Abbreviations

2D mode: Two-dimensional doppler echocardiography; ALAT: Alanine aminotransferase; ASAT: Aspartate transaminase; BMI: Body mass index; BPI-SF: Brief pain inventory-short form; BR23: The 23-item breast cancer specific module; CG: Control group; CRP: C-reactive protein; ECGs: Electrocardiogram; EORTC: European organization for research and treatment of cancer; FEV: Forced expiratory volume; FEV1: Force expiratory volume in 1 s; FVC: Vital capacity; HDL-cholesterol: High density lipoprotein; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; HOMA: Homeostatic model assessment; HR: Heart rate; HRQOL: Health-related quality of life; IGFs: Insulin-like growth factor; IL-6: Interleukin-6; IPAQ: International physical activity questionnaire; ITT: Intention-to-treat; LDL-cholesterol: Low density lipoprotein; LV: Left ventricular; LVEF: Left ventricular ejection fraction; MCI: Minimal clinically important difference; MET.min.week<sup>-1</sup>: Metabolic equivalent task minutes per week; MFI 20: Multidimensional fatigue inventory 20; mITT: modified intention-to-treat; PaCO<sub>2</sub>: Partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood; PaO<sub>2</sub>: Partial pressure of oxygen in arterial blood; pH: Hydrogen potential; QLQ-C30: Quality of life questionnaire core 30; SaO<sub>2</sub>: Oxygen arterial saturation; SD: Standard deviation; SWEET: Square-Wave Endurance Exercise Test; TG: Training group; TM: Time-motion mode; TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor-alpha; TTD: Time to deterioration; VCO<sub>2</sub>: Carbon dioxide flow; VE: Ventilation rate; VE/VCO<sub>2</sub>: Respiratory equivalents in carbon dioxide; VE/VO<sub>2</sub>: Respiratory equivalent in oxygen; VO<sub>2</sub> peak: Peak oxygen uptake; VO<sub>2</sub>: Oxygen consumption; VT<sub>1</sub> and VT<sub>2</sub>: Ventilatory thresholds 1 and 2; W: Watts; W/VT: Power output; WC: Waist circumference; WHO: World health organization

#### Acknowledgements

The authors would like to thank Fiona Earnot for editorial assistance in the preparation of the manuscript.

#### Funding

This study is supported by the Ligue Contre le Cancer (CCIR-GE)(N° 8F11826PYRO) through its 2014 Reasearch Grant. The funds allocated by the Ligue Contre le Cancer relate primarily to the running and equipment costs, excluding expenses: participation in symposia or congresses or any other expenses not directly related to the completion of the research project or not directly induced by the development of the project.

#### Availability of data and materials

Not applicable.

#### Authors' contributions

QJ, NM, FB, XP and FM conception, design, trial protocol and initiation of the project. MB, GD, QJ and FM conception and supervision of immunological analyses. MB, GD, QJ and FM supervision of bio specimen collection and analyses. QJ, BD and FM conception and supervision of training interventions and physical performance diagnostics. MC realization of all echocardiography for the study. QJ, NM, BD, XP and FM study coordinators, performs end point assessments. NM, MC, BD and XP study physicians; QJ, DV and FB study and data management; FB et DV drafted the sample size and statistical analyses parts; QJ and FM drafted and finalized the manuscript. NM, BD and XP medical advices. All authors have read and approved the final manuscript.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the ethics committee and the French National Health Products safety agency (P/2014/241) the 27 march 2015. This study is registered at the National Clinical Trials (NCT02433067) since the 28 April 2015.

#### Author details

<sup>1</sup>UPFR des Sports, Université de Franche-Comté, 31 chemin de l'Épitahe, 25000 Besançon, France. <sup>2</sup>EA 3920: Marqueurs pronostiques et facteurs de régulation des pathologies cardiaques et vasculaires, CHU Jean-Minjoz, 25000 Besançon, France. <sup>3</sup>Service d'Oncologie Médicale, CHU Jean-Minjoz, 25000 Besançon, France. <sup>4</sup>Service de Cardiologie, CHU Jean-Minjoz, 25000 Besançon, France. <sup>5</sup>INSERM UMR 1098: Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie, CHU Jean-Minjoz, 25000 Besançon, France. <sup>6</sup>Physiologie-Explorations Fonctionnelles, CHU Jean-Minjoz, 25000 Besançon, France. <sup>7</sup>Laboratoire de Biochimie Endocrinienne et Métabolique, CHU Jean-Minjoz, 25000 Besançon, France.

Received: 14 March 2017 Accepted: 9 June 2017

Published online: 19 June 2017

#### References

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
- INCa. Les données - Institut National Du cancer. 2012. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2014-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>. Accessed 9 Mar 2016.
- 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;235:177–82.
- Bilous M, Ades C, Armes J, Bishop J, Brown R, Cooke B, et al. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 international study. *Breast Edinb Scotl*. 2003;12:92–8.
- 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* 1999;17:2639–2639.
- 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.

7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CEJ, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673–84.
8. 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;344:783–92.
9. Seidman A, Hudis C, Pierri 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 Oncologia*. 2002;20:1215–21.
10. 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;28:3422–8.
11. 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;353:1659–72.
12. Suter TM, Procter M, Veldhuisen DJ van, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3859–3865.
13. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KJ, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, et al. Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncologia*. 1999;17:120–9.
14. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist*. 2000;5:353–60.
15. Courneya KS. Exercise in cancer survivors: an overview of research. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1846–52.
16. Peel JB, Sui X, Adams SA, Hébert JR, Hardin JW, Blair SN. A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:742–8.
17. Kayl AE, Meyers CA. Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:24–8.
18. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:4396–404.
19. Cheema B, Gaul CA, Lane K, Fiatarone Singh MA. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:9–26.
20. Galvão DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncologia*. 2005;23:899–909.
21. Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;334:517.
22. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2015;JCO201459:1081.
23. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB, Jones LW, Paterson DI. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15:4963–7.
24. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients. *Circulation*. 2007;115:3086–94.
25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–63.
26. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1086–119.
27. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, et al. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the strong heart study). *Am J Cardiol*. 2001;87:298–304.
28. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:777–802.
29. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107:1375–80.
30. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Kent Yucel E, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography*. 2007;24:452–6.
31. Standardization of spirometry—1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1285–98.
32. Wasserman K. The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Adv Cardiol*. 1986;35:1–23.
33. Godfrey S, Wozniak ER, Courtenay Evans RJ, Samuels CS. Ear lobe blood samples for blood gas analysis at rest and during exercise. *Br J Dis Chest*. 1971;65:58–64.
34. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
35. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365–76.
36. Gentile S, Delarozzière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French "multidimensional fatigue inventory" (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2003;12:58–64.
37. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Clelland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ*. 1995;310:1034–7.
38. Gauthier AP, Larivière M, Young N. Psychometric properties of the IPAQ: a validation study in a sample of northern Franco-Ontarians. *J Phys Act Health*. 2009;6 Suppl 1:S54–60.
39. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381–95.
40. Bassett DR, Ainsworth BE, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, King GA. Validity of four motion sensors in measuring moderate intensity physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:S471–80.
41. Hamidou Z, Dabakuyo TS, Mercier M, Fraise J, Causeret S, Tixier H, et al. Time to deterioration in quality of life score as a modality of longitudinal analysis in patients with breast cancer. *Oncologist*. 2011;16:1458–68.
42. Mock V, Burke MB, Sheehan P, Creaton EM, Winningham ML, McKenney-Tedder S, et al. A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1994;21:899–907. discussion 908.
43. Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, et al. 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*. 2001;19:657–65.
44. Freedman RJ, Aziz N, Albanes D, Hartman T, Danforth D, Hill S, et al. Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2248–53.
45. Schwartz AL, Winters-Stone K, Gallucci B. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2007;34:627–33.
46. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufderkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2010;22:208–21.
47. Kuchinski A-M, Reading M, Lash AA. Treatment-related fatigue and exercise in patients with cancer: a systematic review. *Medsurg Nurs Off J Acad Med-Surg Nurses*. 2009;18:174–80.
48. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Franssen J, Aufderkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23:3830–42.

49. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000432.
50. Gimenez M, Servera E, Saunier C, Lacoste J. Square-Wave endurance exercise test (SWEET) for training and assessment in trained and untrained subjects. *Eur J Appl Physiol.* 1982;49:369–77.
51. Geny B, Saini J, Mettauer B, Lampert E, Piquard F, Follenius M, et al. Effect of short-term endurance training on exercise capacity, haemodynamics and atrial natriuretic peptide secretion in heart transplant recipients. *Eur J Appl Physiol.* 1996;73:259–66.
52. Lampert E, Mettauer B, Hoppeler H, Charlioux A, Charpentier A, Lonsdorfer J. Skeletal muscle response to short endurance training in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:420–6.
53. Tordi N, Dugue B, Klupzinski D, Rasseneur L, Rouillon JD, Lonsdorfer J. Interval training program on a wheelchair ergometer for paraplegic subjects. *Spinal Cord.* 2001;39:532–7.
54. Gimenez M, Predine E, Marchand M, Servera E, Ponz JL, Polu JM. Implications of lower- and upper-limb training procedures in patients with chronic airway obstruction. *Chest.* 1992;101:2795–885.

Submit your next manuscript to BioMed Central  
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- ◆ Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- ◆ We provide round the clock customer support
- ◆ Convenient online submission
- ◆ Thorough peer review
- ◆ Inclusion in PubMed and all major indexing services
- ◆ Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## Publication 3

---

**Réentraînement et cancer du sein HER2 surexprimé :  
la qualité de vie est-elle associée à une amélioration  
des aptitudes cardiorespiratoires à l'exercice ?**

**Jacquinet Q, Meneveau N, Corradini C, Bouhaddi M, Degano B & Mougin F**

***Sci. Sports*, 2018, 33, S19-S20.**

### Réentraînement et cancer du sein HER2 surexprimé : la qualité de vie est-elle associée à une amélioration des aptitudes cardiorespiratoires à l'exercice ?



Quentin Jacquinot<sup>1,2,\*</sup>, Nathalie Meneveau<sup>3</sup>, Camille Corradini<sup>2</sup>,  
Mallika Bouhaddi<sup>1</sup>, Bruno Degano<sup>1</sup>, Fabienne Mougin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> EA 3920, Besançon, France

<sup>2</sup> UPFR des sports, Besançon, France

<sup>3</sup> Service d'oncologie médicale, CHRU, Besançon, France

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : quentin.jacquinot@edu.univ-fcomte.fr

(Q. Jacquinot)

**Introduction** Un tiers des cancers du sein surexprime la protéine HER2 [1]. Les traitements radio-chimiothérapiques et par trastuzumab s'accompagnent de douleurs, d'une fatigue, d'une diminution de la capacité aérobie altérant la qualité de vie (QdV) [2,3]. La pratique d'une activité physique régulière d'intensité modérée pendant et après le traitement par radio-chimiothérapie diminue ces effets indésirables. Cependant, c'est la première étude qui évalue les effets d'un réentraînement à l'effort aérobie, individualisé, intermittent, sur les aptitudes physiologiques à l'exercice et la QdV chez des patientes ayant un cancer du sein HER2+, traitées exclusivement par trastuzumab.

**Matériel et méthodes** Quarante patientes ( $49,3 \pm 9,4$  ans ; IMC :  $26,5 \pm 5,9 \text{ kg.m}^{-2}$ ) ont été randomisées en 2 groupes (entraîné : GE ou contrôle : GC). Une épreuve d'effort avec détermination des seuils ventilatoires (SV1 et SV2) a été réalisée en pré- et post-réentraînement (cycloergomètre, 3 fois/semaine, 12 semaines). Avant chaque épreuve, la QdV a été évaluée par le QLQ-C30.

**Résultats** Après entraînement, la puissance maximale et le  $\text{VO}_2 \text{ pic}$  sont augmentés dans le GE ( $147,5 \pm 6,8 \text{ W}$  vs  $123 \pm 6,5$  et  $27,5 \pm 1,4$  vs  $25,4 \pm 1,5 \text{ mL.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ). Les SV1 et SV2 sont retardés, témoin d'une amélioration de la capacité aérobie. Les scores des domaines fonctionnels sont améliorés et ceux des symptômes de la douleur et de la fatigue sont diminués. Le  $\text{VO}_2 \text{ pic}$  est corrélé positivement au domaine « fonctionnement social » ( $r = 0,46$ ) et négativement à la douleur ( $r = -0,45$ ).

**Conclusion** Une amélioration des paramètres d'adaptation à l'exercice sous maximal et maximal est associée à une meilleure qualité de vie des patientes. Ces résultats montrent l'intérêt du réentraînement à l'effort dans les soins de support en cancérologie.

**Mots clés** Cancer du sein ; Réentraînement à l'effort ; Effets secondaires ; Soins oncologiques de support

**Déclaration de liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] Bilous M, Ades C, Armes J, Bishop J, Brown R, Cooke B, et al. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *Breast Edinb Scotl* 2003;12(2):92–8.
- [2] Bardwell WA, Ancoli-Israel S. Breast cancer and fatigue. *Sleep Med Clin* 2008;3(1):61–71.
- [3] Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:32.

<https://doi.org/10.1016/j.scispo.2018.03.023>

# Publication 4

---

## **Physical exercise program, a strategy to prevent cardiotoxicity in early breast cancer: A literature review**

**Jacquinet Q, Meneveau N, Degano B & Mougin F**

***Mov & Sport Sci., (sous presse)***

Received on: 31/01/2018

Received in final form on: 24/05/2018

Accepted on: 12/09/2018

Section : Physiologie - Biomécanique / Physiology - Biomechanics

Catégorie : Article

Titre complet : Supervised exercise program, a strategy to prevent cardiotoxicity in early breast cancer

12/09/2018

Acceptance sm180007

Supervised exercise program, a strategy to prevent cardiotoxicity in early breast cancer

Dear Mr JACQUINOT,

I have the pleasure to inform you that your manuscript has been accepted for publication in *Mov Sport Sci/Sci Mot*. Your article will be published in the forthcoming topical issue on . It is important to note that, after acceptance, no modifications can be made either to the list of authors, to the text or to the figures.

You will receive the galley proofs and the copyright form in the next few weeks. Should you be absent during that period, please make sure to assign a collaborator to handle proofreading.

For further correspondence or inquiry concerning your article, please contact:  
[sandrine.karpe@edpsciences.org](mailto:sandrine.karpe@edpsciences.org)

To conclude, we would like to thank you for choosing *Mov Sport Sci/Sci Mot*. If you have any suggestions or comments on the way your manuscript has been dealing with or how we could improve our procedures, we would appreciate your comments.

With kind regards,

Pascale Leconte

Guest-Editor for *Mov Sport Sci/Sci Mot*

**Physical exercise program, a strategy to prevent cardiotoxicity in early breast cancer: A  
literature review**

**Abstract:**

Breast cancer, the most common in women, is a cancer of good prognosis. During this last decade, the improvement of cancer screening and treatment has significantly increased disease-free and overall survival. However, the chemotherapy, especially based on anthracyclines, and targeted therapies like trastuzumab have a toxicity to the cardiovascular system.

If physical exercise is recognized as beneficial in tertiary prevention, especially by reducing fatigue, improving the physiological capacities of exercise, muscle strength and ultimately quality of life, conversely, few data are available on the effects of exercise on treatment-induced cardiotoxicity.

This review, based on the PubMed database, presents the results of preclinical and clinical studies showing that physical exercise, by its cardioprotective role, increases the antioxidant capacity, reduces oxidative stress, maintains the left ventricular ejection fraction at a normal value and improves diastolic functions during and after treatment.

Regular physical exercise should be an integral part of supportive care in oncology but it is necessary, in future studies, to determine its modalities for a better prevention of the cardiotoxicity of the treatments.

**Keywords:** Exercise, early breast cancer, cardiotoxicity, prevention, adjuvant treatments

**Acknowledgements:** The authors would like to thank Fiona Ecartot for editorial assistance in the preparation of the manuscript. The authors also wish to thank Gilles Nallet of “Réseau Régional de Cancérologie de Franche-Comté (Oncolie)” and his collaborators for their institutional support.

**Les programmes d'exercices physiques, une stratégie pour prévenir la cardiotoxicité dans le cancer du sein précoce : Une revue de la littérature**

**Résumé :**

Le cancer du sein, le plus fréquent chez la femme, est un cancer de bon pronostic. Au cours de cette dernière décennie, l'amélioration du dépistage et des traitements a considérablement augmenté la survie globale et sans récurrence des patientes. Cependant, la chimiothérapie, notamment celle à base d'anthracyclines et le traitement ciblé par le trastuzumab ont une toxicité vis-à-vis du système cardiovasculaire.

Si l'exercice physique est reconnu comme bénéfique en prévention tertiaire, notamment en réduisant la fatigue, en améliorant les aptitudes physiologiques à l'exercice, la force musculaire et in fine la qualité de vie, à l'inverse, peu de données sont disponibles quant aux effets de l'exercice sur la toxicité cardiaque induite par les traitements.

Cette revue, réalisée à partir de la base de données « PubMed » présente les résultats d'études précliniques et cliniques montrant que l'exercice physique, de par son rôle cardioprotecteur, augmente la capacité antioxydante, réduit le stress oxydatif, maintient à une valeur normale la fraction d'éjection ventriculaire gauche et améliore les fonctions diastoliques pendant et après les traitements. L'exercice physique régulier doit faire partie intégrante des soins de support en oncologie mais il est nécessaire, dans des études futures, d'en déterminer ses modalités pour une meilleure prévention de la cardiotoxicité des traitements.

**Mots clés :** Exercice, cancer du sein, cardiotoxicité, prévention, traitements adjuvants

**Remerciements :** Les auteurs souhaitent remercier Fiona Ecarnot pour son assistance éditoriale dans la préparation du manuscrit. Les auteurs souhaitent également remercier Gilles Nallet du Réseau Régional de Cancérologie de Franche-Comté (Oncolie) et ses collaboratrices pour leur soutien institutionnel.

**Introduction**

Breast cancer is the most common cancer among women in the world, as in the

European Union and France (Jemal et al., 2011). In recent years, adjuvant chemotherapy has been reported to decrease of 30% to 40% the risk of breast cancer mortality (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2012). More recently, targeted therapies such as trastuzumab, a monoclonal antibody against human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) overexpression, when it added to a standard chemotherapy, improves disease-free (HR:0.76; 95%CI: 0.68-0.8) and survival outcomes (HR: 0.74; 95%CI: 0.64-0.86) (Cameron et al., 2017).

Unfortunately, antineoplastic therapies for early breast cancer like anthracyclines (i.e., doxorubicin), taxanes, alkylating agents (i.e. cisplatin), antimetabolites (i.e. capecitabine), mitoxantrone, bevacizumab, the tyrosine kinase inhibitor, sunitinib and trastuzumab, are associated with an increased risk of cardiotoxicity (Albini et al., 2010; Chu et al., 2007), with a heart failure, and/or a decline in left ventricular (LV) systolic function.

To monitor and diagnose the therapy-induced cardiomyopathy, multigated acquisition scan (MUGA) or echocardiography are the most commonly used techniques to evaluate the left ventricular ejection fraction (LVEF) (Zamorano et al., 2016). However, these techniques are not enough sensitive for early detection of pre-clinical cardiac disease (Yeh & Bickford, 2009) and are limited by inter- and intra-observer variability (Gottdiener et al., 2004; Lang et al., 2015).

Thereby, Pivot et al., (2015), in the PHARE study, defined the cardiotoxicity, either by a decrease of the LVEF under 50% (independent of the baseline value) or an

absolute decrease of 10% from baseline with a LVEF below 50% or an absolute drop of LVEF of more than 15% from baseline with a LVEF remaining above 50%. As for Slamon et al., (2011), they defined it by a relative reduction from baseline of more than 10% at last follow-up evaluation. But, regardless the used definition, early detection of cardiac dysfunction prior the symptom development is essential, especially from initiation of trastuzumab therapy. Nevertheless, the increased risk of cardiovascular death after treatments in breast cancer survivors (Eloranta et al., 2012), probably due to the prior cardiotoxic treatments such as anthracyclines, trastuzumab, can also be a consequence of a weight gain or physical inactivity (Ewer et al., 2011; Jones et al., 2007; Valachis & Nilsson, 2015). In a recent prospective cohort on 2.973 patients with non-metastatic breast cancer, Jones et al., (2016) have shown that women with higher levels of physical activity near 10.4 to 24.5 Metabolic Equivalent of Task (MET)-hours per week, evaluated by the Arizona Activity Frequency Questionnaire, which assessed leisure-time recreational physical activity, have lower cardiovascular events (e.g. artery disease or heart failure) and less risk of mortality compared to those who have recreational physical activity around 2 MET-h/week. These observations had already been reported by Peel et al., (2009), who have showed a correlation between low cardiorespiratory fitness and cardiovascular all-cause mortality, with breast cancer deaths, with a 3-fold higher risk in patients reaching a low level of  $\text{VO}_2 < 28 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  or below 8 METs.

To date, to prevent and manage the adverse cardiovascular effects, several guidelines

recommend intensive monitoring for early detection of cardiovascular injury using imaging and circulating biomarkers such as troponin and brain-type natriuretic peptide or also cardioprotective treatments like  $\beta$ -blockers and angiotensin antagonists (Khouri et al., 2012; Valachis & Nilsson, 2015; Yun, Vincelette, & Abraham, 2015). Beside administration of such medications and the monitoring by biomarkers, physical exercise may be an interesting non-pharmacological intervention to modulate the adverse cardiovascular effects of cancer treatments and to improve the quality of life of the survivors, but few studies to date are available on this topic, unlike those conducted in primary prevention on breast cancer (Gonçalves et al., 2014; Lynch, Neilson, & Friedenreich, 2011). However, in tertiary prevention, although the relationship between physical exercise and tumor outcome is still uncertain, an active lifestyle is recommended throughout and after the treatment, to reduce the risk of recurrence and death (Ibrahim & Al-Homaidh, 2011; Schmid & Leitzmann, 2014).

There has been increasing research interest in the role of exercise to reduce early and late side effects of cancer therapies in breast cancer, during and after treatment. Indeed, studies have shown that a regular physical activity reduces fatigue, pain (Lipsett, Barrett, Haruna, Mustian, & O'Donovan, 2017; Mock et al., 2005; Schneider, Hsieh, Sprod, Carter, & Hayward, 2007) and improves quality of life (Adamsen et al., 2009; Courneya et al., 2003) regardless of the duration of the program (6 weeks to 24 weeks), whether it is an aerobic exercise training or resistance training or combining both modalities.

Furthermore, exercise training (12 weeks to 17 weeks) increase  $VO_2$  peak or attenuate treatment-related decline in  $VO_2$  peak (Courneya et al., 2007; Haykowsky, Mackey, Thompson, Jones, & Paterson, 2009; Vincent et al., 2013). Resistance training (16 weeks to 24 weeks) performed alone also is beneficial in improving muscular endurance and strength (Courneya et al., 2007; Hutnick et al., 2005; Serra, Ryan, Ortmeier, Addison, & Goldberg, 2018).

Conversely, few data are available on the effects of physical exercise on cardiac toxicity induced by breast cancer treatments and in particular by trastuzumab. Thus, this paper provides a review of findings of preclinical and clinical studies that investigated the effects of exercise training on the cardiotoxicity in breast cancer and suggested that physical exercise could be an innovative approach to prevent exacerbation of physiological toxicities, moderate cardiovascular disease sequelae that occur, as a result of treatment in breast cancer patients.

## Methods

We conducted a review of the literature on beneficial effects exercise to mitigate the cardiotoxicity in breast cancer during or after treatment, without excluding the design of the studies. The PubMed database was queried using the search terms: “cardiotoxicity” OR “cardiac dysfunction” AND “physical activity” OR “training” OR “exercise” AND “breast cancer”. The date last searched was December 20, 2017, 490 manuscripts were returned in PubMed and 21 were selected.

Publications were excluded if the research are not conducted in patients with breast cancer, during or after treatment and if they do not include an exercise intervention with a measurement of cardiac function. Of the 21 selected studies, 9 were pre-clinical studies (animal model) and 12 were conducted in patients.

### ***Exercise and cardiac functions in breast cancer***

Some preclinical studies carried out in animal models have focused on the effect of acute or chronic training on adverse cardiac-related effects during chemotherapy in particular with doxorubicin (Ascensão et al., 2011; Dolinsky et al., 2013; Lien, Jensen, Hydock, & Hayward, 2015; Werner et al., 2008; Wonders, Hydock, Schneider, & Hayward, 2008). These studies suggest that exercise training could be an effective strategy to counteract cardiotoxicity of breast cancer therapy and provide a rationale for clinical studies. In rats, acute physical training (60 min on a motorized treadmill), 24 hours prior to doxorubicin, had a cardio-protective effect with a cardiac mitochondrial function which is maintain normal (Ascensão et al., 2011), but also with a higher end-systolic pressure, a greater left ventricular pressure and a maximal rate of left ventricular pressure compared to sedentary rats (Wonders et al., 2008).

Another studies have shown an improvement in myocardial tolerance to doxorubicin-induced damage in left ventricular functions (Chicco, Schneider, & Hayward, 2005, 2006; Hydock, Lien, Schneider, & Hayward, 2007) with attenuated LV remodeling (Dolinsky et al.,

2013) after regular aerobic exercise training (i.e. running wheels or treadmill).

Several mechanisms may be involved in the protective effects of exercise. Indeed, exercise training could provide resistance against cardiac dysfunction and oxidative damage with a decrease in plasma cardiac troponin I (cTnI), an increase in glutathione expression and heat shock proteins (HSP 60 and 72) expression (Ascensão et al., 2005; Chicco et al., 2005, 2005).

Moreover, Werner et al., (2008) have shown, that short-term voluntary running (21 days, 5,100 ± 800 m/24h) performed by mice, kept in individual cage supplied with a running wheel (12.8-cm diameter) prevents doxorubicin-induced cardiomyopathy. Exercise in mice, upregulates cardiac telomere (telomere repeat binding factor-2 and telomerase reverse transcriptase), stabilizing proteins and thereby induces anti senescent and protective effects. These effects were associated with a decrease of expression of the tumor suppressor protein p53, p16 and checkpoint kinase 2 (Chk2) and an increase of cardiac expression of insulin-like growth factor-1 (Werner et al., 2008). Here, voluntary running represents a novel and potent inhibitor of cardiac Chk2, p16, and p53, genes implicated in senescence and cell death.

Finally, two studies (Dolinsky et al., 2013; Lien et al., 2015) have reported that physical training increased not only the expression of cardiac sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium-ATPase (SERCA) 2a, which are implicated in the pathogenesis of other cardiomyopathies, but also reduced levels of atrial natriuretic peptide and lipid peroxidation by-product (4-hydroxy- 2-nonenal), a marker that is

expressed in response to an increase after load or cardiac injury.

Conversely, few clinical trials have examined the role of exercise training during or after treatment on cardiac function in breast cancer patients.

To the best of our knowledge, only one randomized controlled study (Kirkham *et al.*, 2018) has shown in 24 breast cancer patients, that a single session of exercise (30 min of supervised treadmill at 70% of age-predicted heart rate reserve, performed 24 hours prior the injection of doxorubicin attenuates), first, the acute release of NT-proBNP ( $214 \pm 77$  pg/mL) compared to the values observed in a control group ( $323 \pm 151$  pg/mL), second, the systemic vascular resistance (before:  $1933 \pm 445$  dyn.sec.cm<sup>-5</sup> vs  $1556 \pm 473$  dyn.sec.cm<sup>-5</sup>), and increases LVEF (before:  $57\% \pm 4\%$  vs post:  $60\% \pm 3\%$ ) as well as systolic strain rate (before:  $-0.98 \pm 0.15$  sec<sup>-1</sup> vs post:  $-1.15 \pm 0.2$  sec<sup>-1</sup>). Conversely, Hornsby *et al.*, (2014) reported, in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy (doxorubicin plus cyclophosphamide), that a chronic supervised aerobic training (3 days/week for 12 weeks) performed on a cycloergometer (60% to 100% of VO<sub>2</sub> peak) increased VO<sub>2</sub> peak, peak power output and oxygen pulse without modifying LVEF, cardiac output, stroke volume, end diastolic and systolic volumes. In HER2-positive breast cancer during the first 4 months of adjuvant trastuzumab, concomitant to chemotherapy, only one study has shown, despite aerobic training (30 to 60 min, 3 days/week at 60% – 90% of VO<sub>2</sub> peak), a LV cavity dilation (increased left ventricular end diastolic and systolic volumes), a reduced LVEF with no change

in VO<sub>2</sub> peak, systolic and diastolic blood pressures (Haykowsky *et al.*, 2009).

Given the few studies and convincing results on the impact of exercise on the cardiotoxicity in breast cancer and especially in HER2 breast cancer, a randomized trial is ongoing to evaluate the impact of a supervised, intermittent and individualized exercise program, which consists of three 55-minute exercise sessions on cycloergometer a week for 12 weeks, on cardiotoxicity in patients with HER2-overexpressing breast cancer receiving adjuvant therapy with trastuzumab (Jacquinot *et al.*, 2017). The data from this study should allow to verify whether the chronic intermittent exercise improves the LVEF or prevents its decrease, consequently decreases the cardiotoxicity and contributes to increase the functional capacities of patients.

Other studies have focused more on physiological adaptations to exercise and have shown that supervised aerobic exercise (15 to 60 min/d, 3 to 5 d/wk) at moderate to vigorous intensity (50 to 85% of maximum heart rate (HR) or 50% to 60% of VO<sub>2</sub> peak) lasting several weeks (12 to 26 weeks) improves VO<sub>2</sub> peak (Courneya *et al.*, 2007; Hornsby *et al.*, 2014; Kim, Kang, Smith, & Landers, 2006; MacVicar, Winningham, & Nickel, 1989; Segal *et al.*, 2001; Vincent *et al.*, 2013), decreases diastolic arterial pressure at rest and heart rate at ventilatory threshold (Vincent *et al.*, 2013).

After cancer breast therapy, no study has evaluated the effect of acute exercise on cardiac functions. However, Stefani *et al.*, (2015) have recently investigated the cardiac impact of regular training over a 4-year follow-up period in breast cancer

survivors (3 days/week for at least 3 years). In their study, 55 women treated with adjuvant therapy without evidence of metastases were enrolled for competitive dragon boat (DB) training. The training consisted in twice weekly 2 hours sessions that started with 10 minutes of moderate aerobic exercise followed by 90 minutes of practice in the boat, ending with 20 minutes of cooling down and stretching exercises. Results showed that breast cancer survivors who practiced DB training maintained normal cardiac parameters, in particular systolic function (cardiac mass index, LVEF) and improved diastolic parameters resulting in a lower A peak from  $68.5 \pm 15.1$  cm/s to  $50 \pm 14.1$  cm/s and a higher E/A velocity from  $9.3 \pm 2$  cm/s to  $11.89 \pm 1.7$  cm/s. More recently, the same research team analyzed cardiac performance in two groups of breast cancer survivors, one trained at fast walking at moderate intensity (least 30 min, 3 days/week at 60% of their maximal effort; breast cancer survivors' group) and the other followed the same program as described above for at least 3 years (Galanti, Pedrizzetti, Pedri, & Stefani, 2017). All values of cardiovascular parameters (at rest, submaximal and maximal exercise) were within the normal range for both groups, in particular LV global longitudinal strain values (breast cancer survivors:  $-19.93\% \pm 4\%$ ; DB:  $-21.87\% \pm 5.3\%$ ) and LVEF (breast cancer survivors:  $63.2\% \pm 3.2\%$ ; DB:  $65\% \pm 1.4\%$ ).

Other studies conducted in breast cancer survivors have shown that a regular exercise training [10 to 60 min/day, 8 weeks to 6 months at 60 to 75% of  $VO_2$  peak or 40%–75% of heart rate (HR) reserve or 55% – 65% of maximum HR] improves cardiorespiratory fitness with a higher  $VO_2$

peak (Courneya et al., 2007; Giallauria et al., 2015; Hutnick et al., 2005; Schneider et al., 2007) and oxygen pulse as well as decreases systolic blood pressure, heart rate at rest and recovery (Giallauria et al., 2015; Schneider et al., 2007). Another study demonstrated that, Qigong intervention 1 hour/day, 3 day/week, least 6 months decreases vascular resistance index and increases maximum systolic and minimum diastolic arterial blood flow velocity which could regulate upper limb blood flow and decrease lymphedema (Fong et al., 2014).

To sum up, these preclinical and clinical studies findings have shown that exercise training could be mitigate treatment-induced changes in cardiac structure and function during and after breast cancer.

## Conclusion

The findings from this review demonstrate a cardioprotective effect of exercise against the direct cardiotoxic impact of cancer treatments in maintaining the systolic function (cardiac mass index, LVEF, LV global longitudinal strain) and increasing oxygen pulse and diastolic parameters. The significant positive effect in favor of aerobic exercise is an important advancement towards the standardization of exercise in patient cancer survivors. Further studies will be necessary to understand the magnitude of cardioprotective effects and to better define the frequency, intensity, type and timing of physical training to attenuate or reverse chemotherapy-induced cardiomyopathy. Such studies will have to verify whether physical exercise reduces the sense of fatigue and prevents the negative effects of the cardiotoxic drugs used in chemotherapy treatments among breast cancer survivors. Future research should include an individualized program

taking into account the state of health at the time of management, the co-morbidities, the treatment plan as well as the prognosis, which represent so many factors having repercussions on the physiological responses to exercise.

## References

- Adamsen, L., Quist, M., Andersen, C., Møller, T., Herrstedt, J., Kronborg, D., ... Rørth, M. (2009). Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 339, b3410.1-11.
- Albini, A., Pennesi, G., Donatelli, F., Cammarota, R., De Flora, S., & Noonan, D. M. (2010). Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(1), 14-25.
- Ascensão, A., Lumini-Oliveira, J., Machado, N. G., Ferreira, R. M., Gonçalves, I. O., Moreira, A. C., ... Magalhães, J. (2011). Acute exercise protects against calcium-induced cardiac mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin-treated rats. *Clinical Science*, 120(1), 37-49.
- Ascensão, A., Magalhães, J., Soares, J., Ferreira, R., Neuparth, M., Marques, F., ... Duarte, J. (2005). Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *International Journal of Cardiology*, 100(3), 451-460.
- Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A., de Azambuja, E., ... Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 389(10075), 1195-1205.
- Chicco, A. J., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2005). Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(2), R424-R431.
- Chicco, A. J., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2006). Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(2), 182-189.
- Chu, T. F., Rupnick, M. A., Kerkela, R., Dallabrida, S. M., Zurakowski, D., Nguyen, L., ... Chen, M. H. (2007). Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 370(9604), 2011-2019.
- Courneya, K. S., Mackey, J. R., Bell, G. J., Jones, L. W., Field, C. J., & Fairey, A. S. (2003). Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), 1660-1668. 3
- Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., ... McKenzie, D. C. (2007). Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25(28), 4396-4404. 4
- Dolinsky, V. W., Rogan, K. J., Sung, M. M., Zordoky, B. N., Haykowsky, M. J., Young,

M. E., ... Dyck, J. R. B. (2013). Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 305(2), E243-253.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379(9814), 432-444.

Eloranta, S., Lambert, P. C., Andersson, T. M., Czene, K., Hall, P., Björkholm, M., & Dickman, P. W. (2012). Partitioning of excess mortality in population-based cancer patient survival studies using flexible parametric survival models. *BMC Medical Research Methodology*, 12, 86.

Ewer, M. S., Swain, S. M., Cardinale, D., Fadol, A., & Suter, T. M. (2011). Cardiac dysfunction after cancer treatment. *Texas Heart Institute Journal*, 38(3), 248-252.

Fong, S. S. M., Ng, S. S. M., Luk, W. S., Chung, J. W. Y., Ho, J. S. C., Ying, M., & Ma, A. W. W. (2014). Effects of qigong exercise on upper limb lymphedema and blood flow in survivors of breast cancer: a pilot study. *Integrative Cancer Therapies*, 13(1), 54-61.

Galanti, G., Pedrizzetti, G., Pedri, S., & Stefani, L. (2017). 2D longitudinal LV speckle tracking strain pattern in breast cancer survivors: sports activity vs exercise as prescription model. *Internal and Emergency Medicine*, 12(8), 1149-1157.

Giallauria, F., Maresca, L., Vitelli, A., Santucci de Magistris, M., Chiodini, P.,

Mattiello, A., ... Vigorito, C. (2015). Exercise training improves heart rate recovery in women with breast cancer. *SpringerPlus*, 4, 388.

Gonçalves, A. K., Dantas Florencio, G. L., Maisonnette de Atayde Silva, M. J., Cobucci, R. N., Giraldo, P. C., & Cote, N. M. (2014). Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *Journal of Physical Activity & Health*, 11(2), 445-454.

Gottdiener, J. S., Bednarz, J., Devereux, R., Gardin, J., Klein, A., Manning, W. J., ... American Society of Echocardiography. (2004). American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 17(10), 1086-1119.

Haykowsky, M. J., Mackey, J. R., Thompson, R. B., Jones, L. W., & Paterson, D. I. (2009). Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clinical Cancer Research*, 15(15), 4963-4967.

Hornsby, W. E., Douglas, P. S., West, M. J., Kenjale, A. A., Lane, A. R., Schwitzer, E. R., ... Jones, L. W. (2014). Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncologica*, 53(1), 65-74.

Hutnick, N. A., Williams, N. I., Kraemer, W. J., Orsega-Smith, E., Dixon, R. H., Bleznak, A. D., & Mastro, A. M. (2005). Exercise and lymphocyte activation following chemotherapy for breast cancer. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(11), 1827-1835.

- Hydock, D. S., Lien, C.-Y., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2007). Effects of voluntary wheel running on cardiac function and myosin heavy chain in chemically gonadectomized rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 293(6), H3254-3264.
- Ibrahim, E. M., & Al-Homaidh, A. (2011). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical Oncology*, 28(3), 753-765.
- Jacquinet, Q., Meneveau, N., Chatot, M., Bonnetain, F., Degano, B., Bouhaddi, M., ... Mougin, F. (2017). 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*, 17, 425.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69-90.
- Jones, L. W., Habel, L. A., Weltzien, E., Castillo, A., Gupta, D., Kroenke, C. H., ... Caan, B. J. (2016). Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(23), 2743-2749.
- Jones, L. W., Haykowsky, M. J., Swartz, J. J., Douglas, P. S., & Mackey, J. R. (2007). Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(15), 1435-1441.
- Khouri, M. G., Douglas, P. S., Mackey, J. R., Martin, M., Scott, J. M., Scherrer-Crosbie, M., & Jones, L. W. (2012). Cancer Therapy-Induced Cardiac Toxicity in Early Breast Cancer: Addressing the Unresolved Issues. *Circulation*, 126(23), 2749-2763.
- Kim, C.-J., Kang, D.-H., Smith, B. A., & Landers, K. A. (2006). Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer Nursing*, 29(2), 156-165.
- Kirkham, A. A., Eves, N. D., Shave, R. E., Bland, K. A., Bovard, J., Gelmon, K. A., ... Campbell, K. L. (2018). The effect of an aerobic exercise bout 24 h prior to each doxorubicin treatment for breast cancer on markers of cardiotoxicity and treatment symptoms: a RCT. *Breast Cancer Research and Treatment*, 167(3), 719-729.
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., ... Voigt, J.-U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14.
- Lien, C.-Y., Jensen, B. T., Hydock, D. S., & Hayward, R. (2015). Short-term exercise training attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 71(4), 669-678. h
- Lipsett, A., Barrett, S., Haruna, F., Mustian, K., & O'Donovan, A. (2017). The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life:

A systematic review and meta-analysis. *Breast*, 32, 144–155.

Lynch, B. M., Neilson, H. K., & Friedenreich, C. M. (2011). Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results in Cancer Research*, 186, 13–42.

MacVicar, M. G., Winningham, M. L., & Nickel, J. L. (1989). Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nursing Research*, 38(6), 348–351.

Mock, V., Frangakis, C., Davidson, N. E., Ropka, M. E., Pickett, M., Poniatowski, B., ... McCorkle, R. (2005). Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*, 14(6), 464–477.

Peel, A. B., Thomas, S. M., Dittus, K., Jones, L. W., & Lakoski, S. G. (2014). Cardiorespiratory Fitness in Breast Cancer Patients: A Call for Normative Values. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 3(1).

Peel, J. B., Sui, X., Adams, S. A., Hébert, J. R., Hardin, J. W., & Blair, S. N. (2009). A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(4), 742–748.

Pivot, X., Suter, T., Nabholz, J. M., Pierga, J. Y., Espie, M., Lortholary, A., ... Fumoleau, P. (2015). Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *European Journal of Cancer*, 51(13), 1660–1666.

Schmid, D., & Leitzmann, M. F. (2014). Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 25(7), 1293–1311.

Schneider, C. M., Hsieh, C. C., Sprod, L. K., Carter, S. D., & Hayward, R. (2007). Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer*, 110(4), 918–925.

Segal, R., Evans, W., Johnson, D., Smith, J., Colletta, S., Gayton, J., ... Reid, R. (2001). Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 19(3), 657–665.

Serra, M. C., Ryan, A. S., Ortmeyer, H. K., Addison, O., & Goldberg, A. P. (2018). Resistance training reduces inflammation and fatigue and improves physical function in older breast cancer survivors. *Menopause*, 25(2), 211–216.

Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M., Press, M., ... Crown, J. (2011). Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 365(14), 1273–1283.

Stefani, L., Galanti, G., Di Tante, V., Klika, R. J., & Maffulli, N. (2015). Dragon Boat training exerts a positive effect on myocardial function in breast cancer survivors. *The Physician and Sportsmedicine*, 43(3), 307–311.

Valachis, A., & Nilsson, C. (2015). Cardiac risk in the treatment of breast cancer:

assessment and management. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 7, 21–35.

Vincent, F., Labourey, J. L., Leobon, S., Antonini, M. T., Lavau-Denes, S., & Tubiana-Mathieu, N. (2013). Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 49(3), 319–329.

Werner, C., Hanhoun, M., Widmann, T., Kazakov, A., Semenov, A., Pöss, J., ... Laufs, U. (2008). Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(6), 470–482.

Wonders, K. Y., Hydock, D. S., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2008). Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Integrative Cancer Therapies*, 7(3), 147–154.

Yeh, E. T. H., & Bickford, C. L. (2009). Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(24), 2231–2247.

Yun, S., Vincelette, N. D., & Abraham, I. (2015). Cardioprotective role of  $\beta$ -blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*, 91(1081), 627–633.

Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., ... ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): (2016). 2016

ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 37(36), 2768–2801

# Annexes

---

**Tableau XV : Régression logistique univariée entre la dimension Santé/Qualité de vie globale du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

**Tableau XVI : Régression logistique univariée entre la dimension fonctionnement physique du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

**Tableau XVII : Régression logistique univariée entre la dimension activités quotidiennes du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

**Tableau XVIII : Régression logistique univariée entre la fatigue du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

**Tableau XIX : Régression logistique univariée entre la douleur du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

**Tableau XX : Régression logistique univariée entre l'image corporelle du QLQ-BR23 et différentes variables explicatives**

**Tableau XV : Régression logistique univariée entre la dimension Santé/Qualité de vie globale du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

	Classes	GC (n=22)	GE (n=26)	Odds Ratio	IC 95%	p value
<b>Grade de la tumeur</b>						0,518
	<b>1-2</b>	10	12			
	<b>3</b>	12	14	1,618	(0,376 - 6,96)	
<b>Stade T</b>						0,518
	<b>0-1</b>	9	12	1,765	(0,282-11,044)	
	<b>2-3-4</b>	7	10	0,549	(0,097-3,117)	
	<b>inconnu</b>	6	4			
<b>Stade N</b>						0,524
	<b>0</b>	14	11	1,333	(0,214-8,288)	
	<b>1-2</b>	5	11	0,381	(0,051-2,832)	
	<b>inconnu</b>	3	4			
<b>Age</b>						0,338
	<b>≤ 50</b>	12	11			
	<b>&gt; 50</b>	10	15	0,475	(0,104-2,175)	
<b>% de différence IMC</b>						<b>0,035</b>
	<b>&gt; 0</b>	10	11			
	<b>≤ 0</b>	12	15	6,25	(1,139-34,288)	
<b>Type de chirurgie</b>						0,831
	<b>Totale</b>	6	6	1,207	(0,214 - 6,794)	
	<b>Partielle</b>	16	20			
<b>Technique pour résection des ganglions</b>						0,775
	<b>Ganglion sentinelle</b>	14	16	0,8	(0,173 - 3,69)	
	<b>Curage axillaire</b>	8	10			
<b>Récepteurs hormonaux</b>						0,761
	<b>Positif</b>	14	20	1,273	(0,27 - 6)	
	<b>Négatif</b>	8	6			
<b>% de différence de VO<sub>2</sub> (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>						<b>0,081</b>
	<b>&gt;3</b>	7	17			
	<b>≤ 3</b>	15	9	0,221	(0,041-1,201)	
<b>% de différence de Puissance (W)</b>						<b>0,131</b>
	<b>&gt; 12,5</b>	3	19			
	<b>≤ 12,5</b>	19	7	0,271	(0,05-1,474)	
<b>Traitement</b>						<b>0,175</b>
	<b>1</b>	0	26	0,348	(0,076-1,599)	
	<b>2</b>	22	0			

**Tableau XVI : Régression logistique univariée entre la dimension fonctionnement physique du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

	Classes	GC (n=22)	GE (n=26)	Odds Ratio	IC 95%	p value
<b>Grade de la tumeur</b>						0,210
	<b>1-2</b>	10	12			
	<b>3</b>	12	14	0,333	(0,06 - 1,86)	
<b>Stade T</b>						0,300
	<b>0-1</b>	9	12			
	<b>2-3-4</b>	7	10	3,765	(0,379-37,370)	
	<b>inconnu</b>	6	4	0,549	(0,097-3,117)	
<b>Stade N</b>						<b>0,113</b>
	<b>0</b>	14	11			
	<b>1-2</b>	5	11	0,96	(0,141-6,45)	
	<b>inconnu</b>	3	4	0,136	(0,018-1,012)	
<b>Age</b>						0,897
	<b>≤ 50</b>	12	11			
	<b>&gt; 50</b>	10	15	1,11	(0,242-5,046)	
<b>% de différence IMC</b>						0,697
	<b>&gt; 0</b>	10	11			
	<b>≤ 0</b>	12	15	1,35	(0,296-6,193)	
<b>Type de chirurgie</b>						<b>0,087</b>
	<b>Totale</b>	6	6	0,250	(0,051-1,22)	
	<b>Partielle</b>	16	20			
<b>Technique pour résection ganglions</b>						<b>0,123</b>
	<b>Ganglion sentinelle</b>	14	16	3,462	(0,715-16,8)	
	<b>Curage axillaire</b>	8	10			
<b>Récepteurs hormonaux</b>						0,278
	<b>Positif</b>	14	20	0,297	(0,033-2,67)	
	<b>Négatif</b>	8	6			
<b>% de différence de VO<sub>2</sub> (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>						0,443
	<b>&gt;3</b>	7	17			
	<b>≤ 3</b>	15	9	0,54	(0,114-2,584)	
<b>% de différence de Puissance (W)</b>						0,606
	<b>&gt; 12,5</b>	3	19			
	<b>≤ 12,5</b>	19	7	0,66	(0,139-3,156)	
<b>Traitement</b>						0,606
	<b>1</b>	0	26	1,51	(0,317-7,177)	
	<b>2</b>	22	0			

**Tableau XVII : Régression logistique univariée entre la dimension activités quotidiennes du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

	Classes	GC (n=22)	GE (n=26)	Odds Ratio	IC 95%	p value
<b>Grade de la tumeur</b>						0,864
	<b>1-2</b>	10	12			
	<b>3</b>	12	14	0,868	(0,172-4,379)	
<b>Stade T</b>						0,226
	<b>0-1</b>	9	12	9,000	(0,413-195,990)	
	<b>2-3-4</b>	7	10	0,551	(0,101-3,021)	
	<b>inconnu</b>	6	4			
<b>Stade N</b>						0,234
	<b>0</b>	14	11	8,854	(0,417-187,846)	
	<b>1-2</b>	5	11	0,483	(0,07-3,315)	
	<b>inconnu</b>	3	4			
<b>Age</b>						0,280
	<b>≤ 50</b>	12	11			
	<b>&gt; 50</b>	10	15	0,381	(0,066-2,193)	
<b>% de différence IMC</b>						<b>0,128</b>
	<b>&gt; 0</b>	10	11			
	<b>≤ 0</b>	12	15	3,906	(0,675-22,609)	
<b>Type de chirurgie</b>						0,814
	<b>Totale</b>	6	6	0,806	(0,135-4,82)	
	<b>Partielle</b>	16	20			
<b>Technique pour résection ganglions</b>						<b>0,199</b>
	<b>Ganglion sentinelle</b>	14	16	0,235	(0,023-2,137)	
	<b>Curage axillaire</b>	8	10			
<b>Récepteurs hormonaux</b>						0,970
	<b>Positif</b>	14	20	0,967	(0,164-5,689)	
	<b>Négatif</b>	8	6			
<b>% de différence de VO<sub>2</sub> (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>						0,234
	<b>&gt;3</b>	7	17			
	<b>≤ 3</b>	15	9	0,345	(0,06-1,99)	
<b>% de différence de Puissance (W)</b>						0,864
	<b>&gt; 12,5</b>	3	19			
	<b>≤ 12,5</b>	19	7	0,868	(0,172-4,379)	
<b>Traitement</b>						0,519
	<b>1</b>	0	26			
	<b>2</b>	22	0	0,587	(0,116-2,963)	

**Tableau XVIII : Régression logistique univariée entre la fatigue du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

	Classes	GC (n=22)	GE (n=26)	Odds Ratio	IC 95%	p value
<b>Grade de la tumeur</b>	<b>1-2</b>	10	12			0,796
	<b>3</b>	12	14	1,222	(0,267-5,585)	
<b>Stade T</b>	<b>0-1</b>	9	12	0,778	(0,136-4,458)	0,916
	<b>2-3-4</b>	7	10	0,667	(0,093-4,797)	
	<b>inconnu</b>	6	4			
<b>N stage</b>	<b>0</b>	14	11	3,750	(0,396-35,543)	0,515
	<b>1-2</b>	5	11	1,250	(0,118-13,240)	
	<b>inconnu</b>	3	4			
<b>Age</b>	<b>≤ 50</b>	12	11			<b>0,054</b>
	<b>&gt; 50</b>	10	15	0,117	(0,013-1,040)	
<b>% de différence IMC</b>	<b>&gt; 0</b>	10	11			0,697
	<b>≤ 0</b>	12	15	1,353	(0,296-6,193)	
<b>Type de chirurgie</b>	<b>Totale</b>	6	6	0,25	(0,051-1,223)	<b>0,087</b>
	<b>Partielle</b>	16	20			
<b>Technique pour résection ganglions</b>	<b>Ganglion sentinelle</b>	14	16	1	(0,208-4,797)	1,000
	<b>Curage axillaire</b>	8	10			
<b>Récepteurs hormonaux</b>	<b>Positif</b>	14	20	0,778	(0,137-4,419)	0,777
	<b>Négatif</b>	8	6			
<b>% de différence de VO2 (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>	<b>&gt;3</b>	7	17			0,138
	<b>≤ 3</b>	15	9	0,273	(0,049-1,519)	
<b>% de différence de Puissance (W)</b>	<b>&gt; 12,5</b>	3	19			0,606
	<b>≤ 12,5</b>	19	7	0,663	(0,139-3,156)	
<b>Traitement</b>	<b>1</b>	0	26			0,308
	<b>2</b>	22	0	0,443	(0,093-2,116)	

**Tableau XIX : Régression logistique univariée entre la douleur du QLQ-C30 et différentes variables explicatives**

	Classes	GC (n=22)	GE (n=26)	Odds Ratio	IC 95%	p value
<b>Grade de la tumeur</b>						<b>0,926</b>
	<b>1-2</b>	10	12			
	<b>3</b>	12	14	0,933	(0,217-4,010)	
<b>Stade T</b>						<b>0,518</b>
	<b>0-1</b>	9	12	1,765	(0,282-11,044)	
	<b>2-3-4</b>	7	10	0,549	(0,097-3,117)	
	<b>inconnu</b>	6	4			
<b>Stade N</b>						<b>0,471</b>
	<b>0</b>	14	11	0,591	(0,104-3,37)	
	<b>1-2</b>	5	11	0,273	(0,034-2,188)	
	<b>inconnu</b>	3	4			
<b>Age</b>						<b>0,817</b>
	<b>≤ 50</b>	12	11			
	<b>&gt; 50</b>	10	15	0,842	(0,196-3,615)	
<b>% de différence IMC</b>						<b>0,432</b>
	<b>&gt; 0</b>	10	11			
	<b>≤ 0</b>	12	15	1,797	(0,417-7,748)	
<b>Type de chirurgie</b>						<b>0,147</b>
	<b>Totale</b>	6	6	0,323	(0,07-1,486)	
	<b>Partielle</b>	16	20			
<b>Technique pour résection ganglions</b>						<b>0,223</b>
	<b>Ganglion sentinelle</b>	14	16	2,5	(0,573-10,914)	
	<b>Curage axillaire</b>	8	10			
<b>Récepteurs hormonaux</b>						<b>0,761</b>
	<b>Positif</b>	14	20	1,273	(0,27-6,005)	
	<b>Négatif</b>	8	6			
<b>% de différence de VO<sub>2</sub> (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>						<b>0,028</b>
	<b>&gt;3</b>	7	17			
	<b>≤ 3</b>	15	9	0,087	(0,01-0,765)	
<b>% de différence de Puissance (W)</b>						<b>0,131</b>
	<b>&gt; 12,5</b>	3	19			
	<b>≤ 12,5</b>	19	7	0,271	(0,05-1,474)	
<b>Traitement</b>						<b>0,175</b>
	<b>1</b>	0	26			
	<b>2</b>	22	0	0,348	(0,076-1,599)	

**Tableau XX : Régression logistique univariée entre l'image corporelle du QLQ-BR23 et différentes variables explicatives**

	Classes	GC (n=21)	GE (n=23)	Odds Ratio	IC 95%	p value
<b>Grade de la tumeur</b>						0,242
	<b>1-2</b>	10	9			
	<b>3</b>	11	14	2,062	(0,614-6,932)	
<b>Stade T</b>						0,799
	<b>0-1</b>	9	10	0,636	(0,163-2,487)	
	<b>2-3-4</b>	6	9	0,727	(0,156-3,386)	
	<b>inconnu</b>	6	4			
<b>Stade N</b>						0,205
	<b>0</b>	13	9	0,286	(0,072-1,137)	
	<b>1-2</b>	6	10	0,571	(0,093-3,53)	
	<b>inconnu</b>	2	4			
<b>Age</b>						0,763
	<b>≤ 50 ans</b>	11	11			
	<b>&gt; 50 ans</b>	10	12	1,200	(0,367-3,922)	
<b>% de différence IMC</b>						<b>0,116</b>
	<b>&gt; 0</b>	9	9			
	<b>≤ 0</b>	12	14	0,367	(0,105-1,281)	
<b>Type de chirurgie</b>						0,862
	<b>Totale</b>	6	5	1,129	(0,287-4,441)	
	<b>Partielle</b>	15	18			
<b>Technique pour résection ganglions</b>						<b>0,194</b>
	<b>Ganglion sentinelle</b>	13	14	0,436	(0,125-1,525)	
	<b>Curage axillaire</b>	8	9			
<b>Récepteurs hormonaux</b>						0,599
	<b>Positif</b>	14	17	1,417	(0,386-5,197)	
	<b>Négatif</b>	7	6			
<b>% de différence VO2 (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>)</b>						<b>0,076</b>
	<b>&gt;3</b>	6	15			
	<b>≤ 3</b>	15	8	3,047	(0,891-10,42)	
<b>% de différence Puissance (Watts)</b>						0,783
	<b>&gt; 12,5</b>	3	17			
	<b>≤ 12,5</b>	18	6	1,182	(0,36-3,88)	
<b>Traitement</b>						0,224
	<b>1</b>		23			
	<b>2</b>	21		2,112	(0,362-7,059)	

## Benefits of a supervised exercise program in patients with HER2-positive breast cancer, treated with trastuzumab in adjuvant.

### Impact on cardiac toxicity, deconditioning, fatigue and health-related quality of life

Overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in breast cancer is associated with poor prognosis. Trastuzumab improves overall survival but it is associated with cardiotoxicity, including a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF). The objective of this thesis work was to evaluate, in patients followed in medical oncology for HER2-positive breast cancer, and treated exclusively with trastuzumab, the effects of a supervised, tailored exercise program (55 minutes, 3 days/week, 12 weeks), combining moderate and high intensities, on cardiotoxicity, as assessed by LVEF and left ventricular longitudinal deformation (LVLD) measured by echocardiography; and on cardiorespiratory fitness, fatigue, pain and health-related quality of life (HRQoL). Fifty-eight patients were randomized into two groups: control (CG, n=28, 49.9±9 years) and training (TG, n=30, 50.4±7.8 years). All variables were analyzed pre- (To) and post-intervention (T3) and 3 months later (T6). At To, VO<sub>2</sub> peak (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>), measured by a maximal graded exercise, was low in both groups (GE: 24.7 ± 1.4 and GC: 23.8 ± 1.3) without the difference being significant. At T3, LVEF and LVLD did not decrease compared to baseline values. The percentage of patients who did not have cardiac toxicity was greater in the TG (89.3%) than in the CG (84%). In those who developed cardiotoxicity (n=7), LVEF decreased by 10.8% at T3. Maximal workload (MW), VO<sub>2</sub> peak and VO<sub>2</sub>/HR were greater compared to values recorded at To. Training improves aerobic capacity highlighted by delayed onset of both ventilatory thresholds with higher average workload and VO<sub>2</sub> in the TG. Lactatemia was not significantly different but the MW was greater than those developed in pre-training, indicating lower metabolic acidosis. Training intensities increased from 70 to 87 W at base and from 92 to 110 W at peak. In addition, scores for general and physical fatigue, interference and pain intensity decreased, and those for HRQoL increased. Improvements in MW and VO<sub>2</sub> peak were associated with less general fatigue, lower pain interference and better HRQoL. Finally, no variable was associated with the scores of the various dimensions of the QLQ-C30, except for age, which was significantly associated with the "fatigue" dimension (OR: 0.081, 95% CI [0.007-0.893]; p<0.04). Accordingly, patients over 50 years old are more likely to feel increased fatigue. At T6, although some variables were slightly lower than those measured at T3, they remained higher than those observed at To.

Our results demonstrate that patients with HER2-positive breast cancer undergoing adjuvant trastuzumab tolerated the exercise training well, without side-effects. Furthermore, this supervised exercise program is an effective strategy to limit the cardiac toxicity of trastuzumab. Moreover, training improves cardiorespiratory and metabolic capacity during exercise (maximum and sub maximal), reduces fatigue and pain, and ultimately improves the quality of life of breast cancer patients. These beneficial effects were prolonged 3 months after the intervention. Tailored training may therefore provide additional benefits on top of the usual cancer treatment and prevent exacerbations of physiological toxicities that occur as a result of treatment.

**Key words:** HER2-positive breast cancer, trastuzumab, cardiotoxicity, exercise training, cardiorespiratory adaptations to exercise, supportive care in oncology.