



**HAL**  
open science

**Impact de l'activité physique adaptée sur les douleurs articulaires induites sous hormonothérapie en traitement adjuvant du cancer du sein (étude ancillaire du dispositif IMAPAC)**

Pauline Drillon

► **To cite this version:**

Pauline Drillon. Impact de l'activité physique adaptée sur les douleurs articulaires induites sous hormonothérapie en traitement adjuvant du cancer du sein (étude ancillaire du dispositif IMAPAC). Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03466917

**HAL Id: dumas-03466917**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03466917v1>**

Submitted on 6 Dec 2021

**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.

# THESE

**Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Impact de l'activité physique adaptée sur les douleurs articulaires induites sous hormonothérapie en traitement adjuvant du cancer du sein (Etude ancillaire du dispositif IMAPAC)**

**Présentée par  
Pauline DRILLON**

**Soutenue publiquement le [CLIQUEZ ICI](#) / Date de soutenance  
devant le jury composé de**

Virginie PREVOST	Pharmacien, Enseignant chercheur Faculté des Sciences Pharmaceutiques, UFR Santé, Université de Caen Normandie & INSERM U1086 « ANTICIPE », Unité de Recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers, Centre Francois Baclesse Caen (14)	Président du jury
Xavier BLAIZOT	Coordinateur du réseau OncoNormandie, Caen (14)	Examineur
Emmanuelle ROUSSET	Pharmacien titulaire Pharmacie Le point du jour, Alençon (61)	Examineur

**Thèse dirigée par Virginie PREVOST et Xavier BLAIZOT**

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

### **Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique

<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> (Praticien hospitalier) .....	Pharmacie clinique
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – <b>HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N’DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie – HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

**PRICOT Sophie** .....

Anglais
---------

#### **PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SEDILLO Patrick** .....

Pharmacie officinale
----------------------

**SEGONZAC Virginie** .....

Pharmacie officinale
----------------------

**Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie**

## Remerciements

Je remercie Xavier BLAIZOT, coordinateur du réseau OncoNormandie, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour m'avoir soutenue et accompagnée dans ce projet.

Je remercie Virginie PREVOST, pharmacien et enseignant chercheur, pour avoir accepté d'être mon co-directeur de thèse et pour m'avoir encouragé sur ce projet.

Je remercie Emmanuelle ROUSSET, pharmacien, pour avoir accepté d'être membre du jury et pour l'intérêt qu'elle porte à ce sujet.

Je remercie Caroline et David BILLOUIN, Pascale GOUGAUD, Marylène BUNEL, pharmaciens, pour leur soutien tout au long de mes études, pour leur transmission de savoir et pour m'avoir fait progresser.

Je remercie Emmanuelle et Guillaume ROUSSET, pharmaciens, pour leur confiance, leurs conseils et leurs connaissances et pour me faire progresser encore chaque jour.

Je remercie mes superbes collègues préparatrices qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mes études : Carole, Julie, Aurélie, Nathalie, Marie, Agathe, ...

Enfin, je remercie ma famille, et tout particulièrement mes parents, pour m'avoir encouragée et soutenue tout au long de mes études et en particulier dans les moments difficiles.

# Sommaire

Liste des figures-----	7
Index-----	8
Liste des abréviations -----	9
Structure d'accueil : Le réseau OncoNormandie <sup>1</sup> -----	11
Introduction-----	12
I. Le cancer : définition et épidémiologie-----	14
1. Définition-----	14
2. Épidémiologie -----	14
II. Le cancer du sein et ses traitements-----	16
1. Traitements locaux -----	16
a. La chirurgie-----	16
b. Le ganglion sentinelle-----	16
c. La radiothérapie-----	17
d. La curiethérapie -----	17
2. Traitements systémiques -----	17
a. La chimiothérapie-----	17
b. L'hormonothérapie -----	18
c. La thérapie ciblée -----	18
d. L'immunothérapie -----	19
III. Zoom sur l'hormonothérapie-----	20
1. Les différents niveaux d'action de l'hormonothérapie-----	20
a. Agonistes de la LHRH -----	22
b. Les anti-œstrogènes -----	22
c. Les anti-aromatases-----	24
2. Douleurs articulaires et hormonothérapie-----	25
a. Œstrogènes et régulation du tissu osseux-----	25
b. Œstrogènes et sensibilité à la douleur-----	27
c. Métabolisation des anti-aromatases et génétique-----	29
3. Facteurs de risques -----	30
a. Facteurs de risques modifiables -----	30
b. Facteurs de risques non modifiables -----	30
4. Stratégie de prise en charge-----	31
IV. Soins de support -----	33
1. Généralités-----	33

2.	Soins de support et gestion de la douleur	35
a.	Auriculothérapie	35
b.	Mésothérapie	35
c.	Réflexologie plantaire	36
d.	Sophrologie	36
e.	Kinésithérapie	36
f.	Activité Physique Adaptée	37
V.	Activité Physique Adaptée et cancer	38
1.	Les différents types d'activité	39
a.	Activité de type aérobie	39
b.	Activité de type anaérobie	39
2.	Les différents niveaux d'intensité	40
a.	Intensité en valeur absolue	40
b.	Intensité en valeur relative	41
c.	Intensité selon l'effort perçu	42
3.	Recommandations en termes d'APA	43
4.	APA et prescription	44
5.	Structures d'accueil pour la pratique de l'APA	45
a.	Dispositif IMAPAC	45
b.	Maisons Sport et Santé <sup>35</sup>	46
c.	Centre François Baclesse <sup>36</sup>	47
6.	AP et rôle des professionnels de santé	47
7.	Conditions de mises en œuvre <sup>5</sup>	48
a.	Evaluer la situation	48
b.	Bilan fonctionnel	50
c.	Début du programme	50
d.	Sécurité et tolérance	51
e.	Favoriser l'engagement	51
VI.	Bénéfices connus de l'APA sur le cancer	53
1.	Prévention primaire	53
2.	Prévention secondaire	56
a.	Maintien de la masse musculaire	56
b.	Amélioration des capacités cardio-respiratoires	58
c.	Réduction de la fatigue induite par le cancer	58
d.	Amélioration de la qualité de vie globale	60
e.	Amélioration de l'image de soi	62
f.	Effets bénéfiques sur l'anxiété	62
g.	Réduction du risque de lymphœdème	63

h.	Qu'en est-il de l'effet sur la douleur ? -----	64
3.	Prévention tertiaire -----	65
a.	Réduction de la mortalité et du risque de récurrence -----	65
b.	Effets sur les hormones -----	66
c.	Effets sur l'immunité -----	67
VII.	Freins à la pratique de l'APA -----	70
1.	Facteurs extrinsèques : Traitements du cancer -----	70
a.	La chirurgie -----	70
b.	La radiothérapie -----	70
c.	Les chimiothérapies cytotoxiques -----	71
d.	L'hormonothérapie -----	71
2.	Facteurs intrinsèques -----	71
a.	L'âge -----	71
b.	L'image de soi -----	72
c.	La fatigue -----	72
d.	Autres facteurs -----	72
VIII.	APA et réduction des douleurs articulaires sous hormonothérapie -----	74
1.	Contexte et justification de l'étude -----	74
2.	Justification de l'intérêt public -----	77
3.	Présentation de l'étude -----	78
4.	Matériels et méthodes -----	79
5.	Traitement et analyse des données -----	82
a.	Analyse du critère principal de jugement -----	82
b.	Analyse des critères secondaires de jugement -----	83
c.	Publication des résultats et valorisation -----	84
d.	Limites de l'étude -----	84
Conclusion	-----	86
Bibliographie	-----	87
Liste des annexes	-----	99



## Liste des figures

Figure 1 : Les différents niveaux d'action des thérapies ciblées-----	19
Figure 2 : Les différents niveaux d'action de l'hormonothérapie -----	21
Figure 3 : Action des hormones et des médicaments contre l'ostéoporose au sein de l'unité de remodelage osseux -----	26
Figure 4 : Intensité de la douleur et taux en œstrogène -----	28
Figure 5 : Algorithme de gestion des arthralgies induites par les inhibiteurs de l'aromatase --	31
Figure 6 : Recommandation en APA pour une personne atteinte d'un cancer ou en rémission	43
Figure 7 : Répartition des structures rattachées au réseau IMAPAC -----	46
Figure 8 : Influence de l'obésité sur le risque de carcinogenèse-----	54
Figure 9 : Influence du taux d'insuline et d'IGF sur le risque de carcinogenèse-----	55
Figure 10 : Principales causes de l'intolérance à l'exercice physique chez les patients atteints de cancer -----	73
Figure 11 : Déroulement de l'étude -----	82

## Index

**Afférences nociceptives** : Messages de conduction de la douleur

**Apoptose** : Mécanisme de mort cellulaire programmée

**Pro-apoptotique** : Mécanisme favorisant la mort cellulaire

**Anti-apoptotique** : Mécanisme s'opposant à la mort cellulaire

**Angiogénique** : Mécanisme de fabrication des vaisseaux sanguins qui irriguent les cellules cancéreuses

**Anti-angiogénique** : Mécanisme qui s'oppose à la fabrication de nouveaux vaisseaux irriguants ces cellules

**Cytotoxique** : Substance toxique pour les cellules

**Multicentrique** : Origines diverses

**Myokine** : Hormones du système immunitaire produites par les muscles

**Polynucléaires neutrophiles** : Type de globules blancs impliqués dans les défenses immunitaires

**Résorption osseuse** : Elimination du tissu osseux

**Unifocale** : Origine unique

**Xénobiotique** : Substance étrangère à l'organisme, les médicaments sont souvent désignés par ce terme

## Liste des abréviations

**AA** : Anti-aromatase

**Afsos** : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

**AP** : Activité Physique

**APA** : Activité Physique Adaptée

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

**BPI** : Brief Pain Inventory, échelle d'évaluation de la douleur

**CARSAT** : Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé Au Travail

**DMO** : Densité Minérale Osseuse

**DRDJSCS** : Direction Régionale et Départementale de la Jeunesse des Sports et de la Cohésion Sociale

**ER** : Récepteurs aux Estrogènes

**FSH** : *Follicule-stimulating hormone* ou hormone folliculostimulante, hormone sexuelle sécrétée par l'hypophyse (glande du cerveau)

**GnRH** : *Gonadotrophine Releasing Hormone*, Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaire (FSH et LH)

**GPAQ** : *Global Physical Activity Questionnaire*, questionnaire permettant d'évaluer l'activité physique chez une personne

**HAD** : *Hospital Anxiety and Depression scale*, questionnaire d'évaluation de la santé psychologique

**IMAPAC** : Initier et Maintenir une Activité Physique Adaptée avec un Cancer

**INCa** : Institut National du Cancer

**IV** : IntraVeineuse

**IPAQ** : *International Physical Activity Questionnaire*, questionnaire permettant d'évaluer l'activité physique chez une personne

**LH** : Luteinizing Hormone ou hormone lutéinisante, hormone sexuelle sécrétée par l'hypophyse (glande du cerveau)

**LHRH** : Hormone de libération de la lutéinostimuline, produite par l'hypothalamus (glande du cerveau), qui stimule l'hypophyse pour la sécrétion de LH

**MET** : *Metabolic Equivalent of Task*, unité de mesure permettant d'exprimer l'intensité d'une activité physique

**NK** : *Natural Killer*, cellules de l'immunité

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**QDVG** : Qualité De Vie Globale

**QLQ-BR23** : *Quality of Life Questionnaire – Breast 23*, questionnaire permettant d'évaluer la qualité de vie chez les patientes atteintes de cancer du sein

**RE** : Récepteurs aux estrogènes

**RGPD** : Règlement Général de Protection des Données

**RNIPH** : Recherche Non Interventionnelle impliquant des Personne Humaine

**RRC** : Réseau Régional de Cancérologie

**SHBG** : *Sex Hormon-Binding Globulin*, protéine de liaison des hormones sexuelles

**VEGF** : *Vascular Endothelial Growth Factor*, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

**VICAN** : La vie après un cancer

**VICAN 2** : La vie 2 ans après un cancer

## Structure d'accueil : Le réseau OncoNormandie<sup>1</sup>

Le réseau OncoNormandie est le Réseau Régional de Cancérologie (RRC) de la région Normandie. Ses missions s'articulent autour de 4 axes principaux :

1. Contribuer à la coordination de l'organisation régionale en cancérologie et à sa lisibilité :
  - Renforcer la lisibilité de l'organisation de l'offre de soins en cancérologie
  - Participer à la coordination des différents acteurs de soins en cancérologie
  - Renforcer le rôle des RRC dans les champs de la cancérologie du sujet âgé et de la cancérologie pédiatrique
  - Renforcer les interfaces avec d'autres structures de cancérologie
  - Déployer et suivre l'utilisation et l'évolution du Dossier communicant en cancérologie.
2. Promouvoir la qualité et la sécurité des traitements des patients atteints de cancer
  - Étant en appui méthodologique des ARS
  - Participation à des évaluations sur la qualité des soins
  - Diffusion des référentiels nationaux et veille à leur implémentation par tous ses membres et ses partenaires sur le territoire régional
3. Développer l'expertise et l'expérimentation de projets communs innovants et accompagner les évolutions de l'offre de soins
  - Faciliter l'inclusion des patients dans les essais cliniques
  - Accompagner l'accès aux organisations et traitements innovants
4. Contribuer à l'information et à la formation des acteurs, des patients et de leurs proches sur le parcours de santé en cancérologie

## Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France. La majorité de ces cancers est hormono-dépendant, c'est pourquoi environ 80% des femmes recevront une hormonothérapie.

Aujourd'hui l'hormonothérapie est l'un des traitements qui permet d'obtenir le meilleur taux de survie après un cancer mais c'est aussi un traitement qui présente de nombreux effets indésirables, dont les douleurs articulaires, impactant la qualité de vie. Ces douleurs jouent un rôle sur l'observance du traitement. Il est donc important de trouver des alternatives quant au soulagement de ces douleurs. En effet, la prise chronique d'antalgiques est bien souvent insuffisante.

L'activité physique adaptée (APA) a déjà fait ses preuves en prévention primaire dans le développement des cancers. Aujourd'hui, de nombreuses études s'intéressent à son rôle en prévention secondaire et notamment dans la réduction des effets indésirables liés au traitement ou au cancer lui-même. De même, l'APA semblerait jouer un rôle tout aussi important en prévention tertiaire.

L'action 8.6 du 3ème Plan Cancer (2014-2019) proposait de "Promouvoir chez les patients atteints de cancer l'activité physique et les comportements nutritionnels adaptés". Il est donc primordial d'inciter les personnes atteintes d'un cancer à cette pratique. C'est pourquoi l'activité physique adaptée est désormais proposé comme soin de support afin de faciliter son accès.

Coordonné par le Réseau OncoNormandie et lancé en 2012 dans l'Orne, la Manche et le Calvados, le dispositif IMAPAC "Initier et Maintenir une Activité Physique Adaptée avec un Cancer" s'inscrit parfaitement dans cette démarche. Le dispositif est principalement financé par l'Agence Régionale de Santé (ARS), la Direction Régionale et Départementale de la Jeunesse des Sports et de la Cohésion Sociale (DRDJSCS), et la Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé Au Travail (CARSAT). Ses missions sont diverses : recherche en APA, financement des séances d'APA, formation des éducateurs sportifs et des médecins, communication autour de l'APA et maillage territorial des éducateurs sportifs spécialisés.

Ce dispositif s'intègre également dans le Plan Régional Sport Santé et Bien Être et vise à faciliter l'accès à une offre d'APA sur la Normandie, pour répondre aux besoins des patients atteints d'un cancer et travailler sur les déterminants comportementaux favorables à son maintien.

Alors que l'activité physique semble être une solution pour le soulagement de ces douleurs, les oncologues et les éducateurs notent une réduction importante de la pratique voire un arrêt chez les femmes sous hormonothérapie. De plus, certaines femmes déclarent elles-mêmes arrêter toute activité physique.

Ainsi, dans ce contexte a été proposé une étude dénommée IMAPAC - APAISE, portée par le Réseau OncoNormandie, en vue d'évaluer les effets d'une prise en charge apparentée au dispositif IMAPAC, sur l'évolution des douleurs chez les patientes sous hormonothérapie.

Cette thèse est basée sur l'élaboration du projet APAISE. Dans le cadre de ce travail, j'ai notamment participé aux réunions d'investigation et à de nombreuses réunions bibliographiques afin de faire le point sur les connaissances actuelles. Toutes les recherches bibliographiques effectuées au cours de ce travail ont permis l'élaboration du protocole de l'étude.

Avant de présenter cette étude, nous allons dans un premier temps faire un rappel sur le cancer du sein, ses différents traitements et leurs effets indésirables. Puis dans un deuxième temps, nous ferons le point sur les soins de support liés à la douleur et plus particulièrement sur l'APA et ses modalités de mise en place chez les personnes atteintes d'un cancer. Ensuite, nous présenterons les bénéfices reconnus et les limites de l'APA. Cela nous permettra de faire le lien avec notre étude APAISE et plus particulièrement sur la mise en place et les bénéfices déjà connus d'une APA dans le cadre des douleurs induites sous hormonothérapie.

# I. Le cancer : définition et épidémiologie

## 1. Définition

Le mot cancer tire son origine du mot latin « cancer », signifiant « crabe ». C'est Hippocrate (460-377 av. JC) qui fut le premier à comparer l'aspect des tumeurs du sein à un crabe. En effet, la tumeur est en général un amas arrondi de cellules et possède des prolongements semblables aux pattes d'un crabe. Ainsi, la maladie tire son nom de l'aspect histologique des premières tumeurs observées<sup>2</sup>.

Aujourd'hui, le Larousse définit le cancer comme « un ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastase ».

Le Larousse médical quant à lui le définit comme « une maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante ».

Le cancer résulte donc de la prolifération anarchique de cellules qui échappent aux mécanismes de contrôle qui s'exercent au sein de leur tissu d'origine et qui sont capables d'envahir d'autres tissus.

## 2. Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués pour l'année 2018 en France est estimé à 382 000, dont 177 400 femmes soit environ 46 %<sup>3</sup>.

Le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer du sein chez la femme sont les plus fréquents.

En 2018, on estimait le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France à 58 459. Ce nombre a presque doublé depuis les années 90<sup>4</sup>. Cette augmentation est notamment due à l'espérance de vie plus élevée de nos jours mais aussi aux progrès médicaux avec des thérapeutiques innovantes que ce soit pour le diagnostic ou pour le traitement. De même, le taux de mortalité a tendance à diminuer, mais le cancer du



sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès par an. Toutefois, le taux de survie nette à 5 ans est de 87 %<sup>4</sup>.

Au cours de l'année 2018, 50,3 % des cancers du sein ont été diagnostiqués lors des campagnes de dépistage, ce qui montre l'importance de celles-ci.

A noter que le cancer du sein existe chez l'homme et il ne faut pas le négliger. En effet, même si celui-ci ne représente que 1 % des cancers, il est généralement de mauvais pronostic<sup>4</sup>.

Selon l'étude VICAN, 63,5% des personnes souffrent de séquelles dues au cancer ou à ses traitements. Ces données justifient notre étude qui vise à réduire les effets indésirables des traitements et plus particulièrement des douleurs articulaires. De plus, 10 % des cancers du sein seraient attribuables au surpoids et à l'obésité. L'activité physique aurait donc un rôle important à la fois dans la prévention mais aussi en tant que soin de support<sup>5</sup>.

## II. Le cancer du sein et ses traitements

### 1. Traitements locaux

#### a. La chirurgie

Utilisée seule ou en association avec d'autres approches, la chirurgie est pratiquée dans environ 80% des cas<sup>6</sup>.

Il existe 2 types de chirurgie :

- La tumorectomie qui consiste à retirer uniquement la masse cancéreuse. Elle est notamment utilisée pour les tumeurs de petites tailles (<3 cm), unifocales et découvertes au stade précoce. Ce type de chirurgie est dite « conservatrice » car elle permet de conserver au maximum la glande mammaire.
- La mastectomie qui consiste à retirer le sein entier. Cette chirurgie est pratiquée pour les tumeurs de plus grande taille (> 3 cm) et multicentriques.

Il existe un autre type de chirurgie très peu utilisée aujourd'hui, il s'agit de l'ablation ovarienne. Cette chirurgie était notamment utilisée dans les cancers positifs aux récepteurs hormonaux afin de supprimer la production des hormones endogènes.

#### b. Le ganglion sentinelle

Dans le cas des tumeurs de petites tailles (< 3cm), on repère le ganglion sentinelle. Il s'agit du premier ganglion en contact avec la tumeur. Si les cellules tumorales circulent dans la lymphe alors ce ganglion sera le premier touché. Le repérage se fait à l'aide d'un marqueur coloré ou radioactif. Une fois repéré, le ganglion est prélevé puis analysé. Si l'analyse révèle la présence de cellules cancéreuses alors la chaîne ganglionnaire est retirée afin d'éviter le développement de métastases. On parle de curage ganglionnaire ou axillaire. A l'inverse, si l'analyse ne révèle pas la présence de cellules tumorales, alors la chaîne ganglionnaire est préservée.

### c. La radiothérapie

Cela consiste à irradier la tumeur avec des rayons dans le but d'altérer les cellules cancéreuses et donc de diminuer la tumeur. La radiothérapie se doit d'être localisée afin de préserver les cellules saines mais aussi les organes proches de la tumeur comme le cœur ou les poumons dans le cancer du cancer du sein par exemple.

Cette technique est souvent utilisée en complément de la chirurgie afin de détruire les potentielles cellules cancéreuses résiduelles.

### d. La curiethérapie

La curiethérapie est une « technique de radiothérapie qui consiste à placer des éléments radioactifs (iridium ou césium) directement à l'intérieur de l'organisme, soit au contact de la tumeur, soit dans la tumeur elle-même »<sup>7</sup>.

Grâce à sa radioactivité, la source libère des rayons qui vont peu à peu détruire les cellules cancéreuses. La curiethérapie étant ciblée sur la tumeur, elle permet ainsi de délivrer des doses plus élevées que par radiothérapie externe.

Cette technique permet donc d'optimiser la destruction des cellules cancéreuses en préservant les cellules des organes voisins.

## 2. Traitements systémiques

### a. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer une substance chimique ciblant les cellules cancéreuses. Malheureusement, la chimiothérapie, peu spécifique des cellules tumorales, détruit aussi les cellules saines ce qui explique l'apparition de nombreux effets secondaires notamment.

Les médicaments utilisés en chimiothérapie sont dits cytotoxiques. Autrement dit, ce sont des molécules toxiques pour les cellules. Le plus souvent ces médicaments se présentent sous forme liquide et sont administrés par voie intraveineuse (IV).

Afin de préserver le capital veineux et de limiter les effets indésirables au site d'injection, les patients sont munis d'une chambre implantable. Il s'agit d'un dispositif implanté sous la peau au niveau duquel la chimiothérapie est administrée.

Depuis peu, de nombreuses chimiothérapies par voie orale se développent. Cela permet de faciliter la vie du patient mais la connaissance des effets indésirables par le pharmacien et l'accompagnement du patient dans la maîtrise de ces effets est primordiale.

La chimiothérapie peut être prescrite avant la chirurgie dans le but de réduire la tumeur, on parle alors de chimiothérapie néoadjuvante. Elle peut aussi être prescrite en complément ou à la suite d'autre technique, dans ce cas la chimiothérapie est dite adjuvante.

#### b. L'hormonothérapie

Il s'agit du traitement de référence, en adjuvant ou en phase métastatique, des cancers du sein hormono-dépendants. Dans ce type de cancer, la prolifération des cellules cancéreuses est stimulée par les hormones. Le but de l'hormonothérapie est donc de bloquer la production ou l'action de ces hormones afin de limiter voire d'empêcher le développement de la tumeur.

L'hormonothérapie, prescrite dans près de 75% des cas de cancer du sein, est le plus souvent utilisée comme traitement adjuvant.

#### c. La thérapie ciblée

Cette thérapie permet de cibler la tumeur afin de limiter au maximum son développement en bloquant sa chaîne de croissance ou en créant un environnement défavorable. Il s'agit d'une thérapie de régulation dirigée contre les mécanismes impliqués dans le processus cancéreux. Les cellules saines sont ainsi préservées et les effets indésirables moindres.

Les thérapies ciblées peuvent agir à différents niveaux de la cellule (Figure 1)<sup>8</sup> :

- Inhibition des facteurs de croissance
- Inhibition des récepteurs aux facteurs de croissances
- Inhibition des voies de signalisation intracellulaires et notamment des voies de prolifération

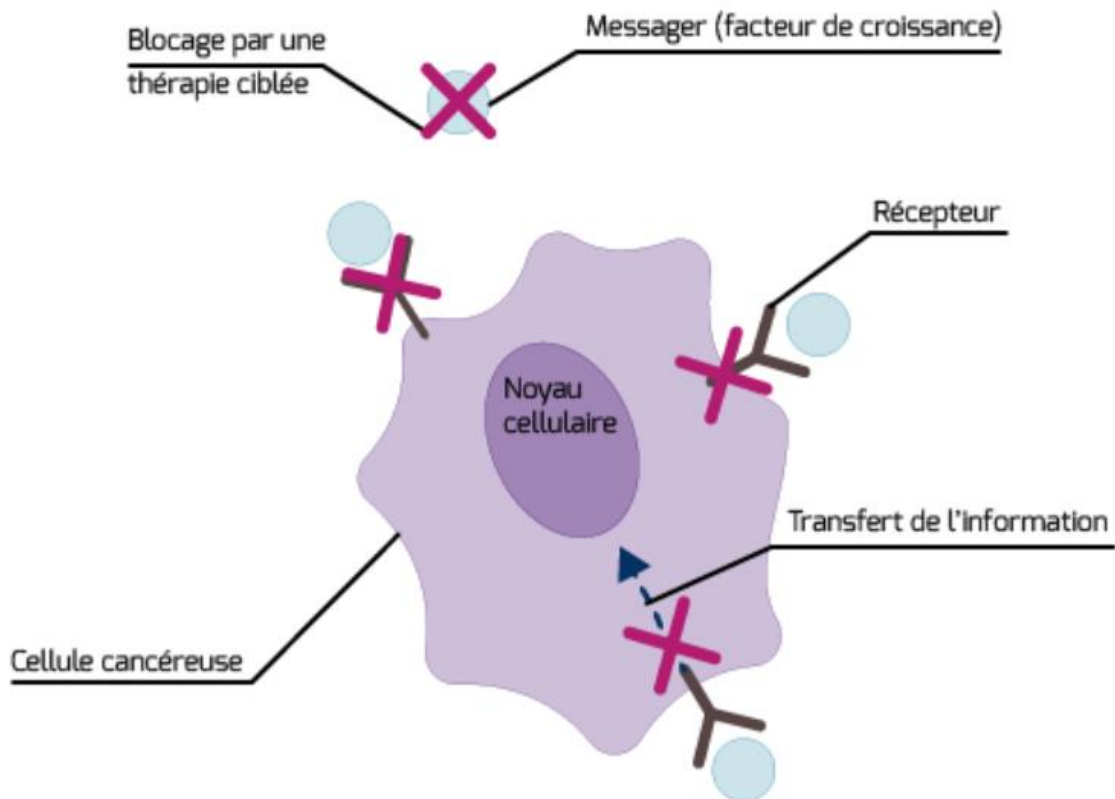


Figure 1 : Les différents niveaux d'action des thérapies ciblées

#### d. L'immunothérapie

Ce traitement permet de détruire de façon spécifique les cellules cancéreuses du patient en stimulant ses propres défenses immunitaires. Ce type de traitement permet d'épargner les cellules saines et d'obtenir une réponse efficace de longue durée.

Cette technique est encore à l'étude dans le traitement du cancer du sein mais les premiers résultats semblent plutôt encourageants.

### III. Zoom sur l'hormonothérapie

Un cancer du sein est dit hormonodépendant si au moins 10% des cellules tumorales expriment le récepteur aux œstrogènes ou à la progestérone.

Environ 60% des femmes non ménopausées et 75% des femmes ménopausées souffrent d'un cancer du sein hormonodépendant et sont susceptibles de répondre à l'hormonothérapie. Cette dernière a donc une place importante dans le traitement des cancers du sein.

Les hormones jouent un rôle mitogène sur la tumeur, c'est-à-dire qu'elles permettent son développement et sa prolifération cellulaire. En effet, la fixation de l'œstrogène sur son récepteur permet d'activer les voies de prolifération et de survie cellulaire.

L'hormonothérapie va donc agir à différents niveaux afin de supprimer l'action mitogène de ces hormones et de supprimer leur production. Le but est de créer un environnement défavorable pour la tumeur afin d'induire son apoptose, c'est-à-dire sa mort cellulaire.

#### 1. Les différents niveaux d'action de l'hormonothérapie

Pour comprendre les différentes cibles de l'hormonothérapie, il est nécessaire de rappeler quelques éléments concernant les hormones sexuelles.

De la puberté à la ménopause, les œstrogènes sont produits principalement par les ovaires. Après la ménopause, les ovaires cessent de fonctionner mais les œstrogènes sont toujours synthétisés au niveau du tissu adipeux et mammaire à partir des androgènes, eux-mêmes synthétisés au niveau des glandes surrénales.

Au niveau ovarien, la production de ces hormones se fait en cascade. La LHRH, produite par l'hypothalamus, vient stimuler l'hypophyse. En réponse à cette stimulation, l'hypophyse sécrète d'autres hormones, la LH et la FSH. Ces dernières vont à leur tour stimuler les ovaires. En réponse, les ovaires produisent les œstrogènes.

Il existe donc 3 niveaux d'action différents en hormonothérapie (Figure 2)<sup>9</sup> :

- Castration physique ou chimique avec les agonistes de la LHRH (= analogues de la GnRH dans la figure 2) : *Goséréline, Leucopréline*
  - ⇒ Objectif : supprimer la synthèse des œstrogènes par les ovaires
- Les anti-aromatases : *Anastrozole, Exemestane, Letrozole*
  - ⇒ Objectif : inhiber la synthèse des œstrogènes au niveau du tissu adipeux et mammaire
- Les anti-œstrogènes : *Tamoxifène, Fulvestrant*
  - ⇒ Objectif : Inhiber l'action des œstrogènes

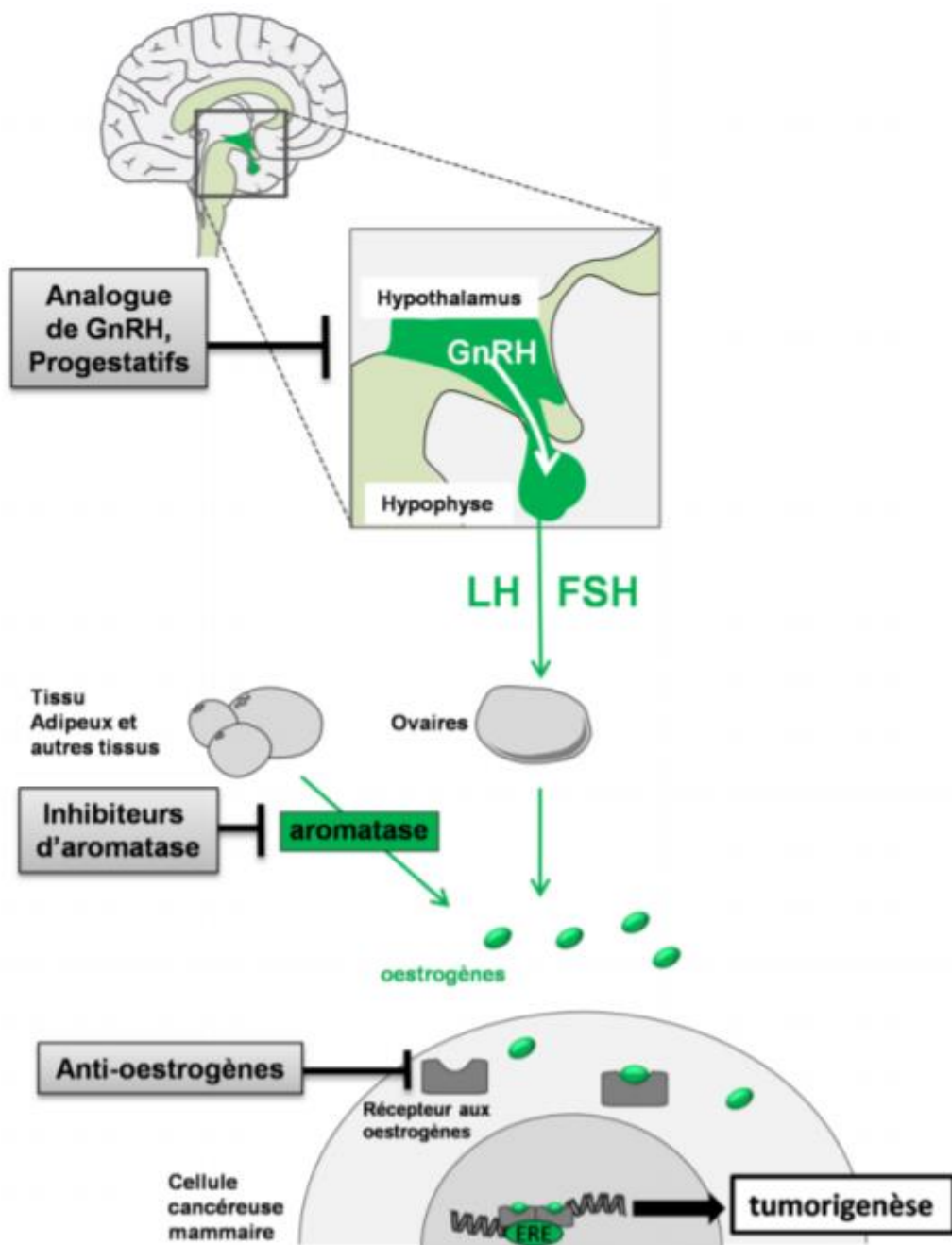


Figure 2 : Les différents niveaux d'action de l'hormonothérapie

Ce traitement peut être utilisé chez les femmes ménopausées ou non pour une durée de 3 à 5 ans voire jusqu'à 10 ans.

#### a. Agonistes de la LHRH

Un agoniste de la LHRH est une molécule proche de la LHRH qui va venir se fixer à sa place sur son récepteur. La ressemblance entre les deux molécules permet d'activer le récepteur et donc la cascade de réactions qui s'en suit.

L'administration continue d'un agoniste de la LHRH va entraîner une hyperstimulation de l'hypophyse. Face à cette hyperstimulation, l'hypophyse devient insensible et ne répond plus. Ainsi la chaîne de réaction qui en découle est stoppée. Les ovaires ne sont donc plus stimulés et la production d'hormones est arrêtée. En l'absence d'hormones, la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses exprimant le récepteur RE ne seront donc plus stimulées. Cela induit leur apoptose.

En bloquant la stimulation ovarienne et la production hormonale, on observe des effets indésirables similaires à ceux de la ménopause :

- **Diminution de la densité minérale osseuse avec risque d'ostéoporose**
- Troubles de l'humeur
- Sécheresse vaginale
- Maux de tête
- Modification du volume des seins
- Bouffées de chaleur

#### b. Les anti-œstrogènes

Il s'agit du traitement de référence chez la femme non ménopausée avec cancer du sein hormonodépendant.

Il existe 2 molécules principales, le Tamoxifène et le Fulvestrant. Ces molécules sont des inhibiteurs compétitifs de la liaison des œstrogènes à leur récepteur. Autrement dit, ces molécules vont se fixer sur les récepteurs RE à la place des œstrogènes endogènes et vont bloquer la stimulation des cellules cancéreuses.



## Le Tamoxifène

La liaison du Tamoxifène sur les récepteurs RE produit un effet différent en fonction de la localisation du récepteur.

Lorsque la molécule se fixe sur les récepteurs RE au niveau du tissu mammaire, cela entraîne une inactivation du récepteur et donc un arrêt de la prolifération cellulaire conduisant à l'apoptose.

La suppression de l'effet des hormones conduit à de nombreux effets indésirables :

- **Bouffées de chaleur**
- **Douleurs articulaires et/ou musculaires**
- Dérèglement du cycle menstruel
- Accident Thrombo-embolique
- Fatigue
- Nausées/Vomissements
- Diarrhée/Constipation
- Rétention hydrique/Prise de poids
- Kystes ovariens sans gravité

En revanche, leur fixation sur les récepteurs RE présents au niveau de l'endomètre, du tissu osseux ou cardiovasculaire, n'entraîne qu'une inactivation partielle du récepteur. Ainsi, en conservant une partie de l'action des hormones, on observe quelques effets positifs :

- Protection contre l'ostéoporose
- Diminution du risque de pathologies cardiovasculaires

Mais aussi un risque de cancer de l'endomètre !...

## Le Fulvestrant

La liaison du Fulvestrant sur le récepteur RE entraîne une inactivation et une dégradation de ce dernier.

Cette molécule n'est jamais utilisée en première intention et présente de nombreux effets indésirables :

- **Fatigue**
- **Douleurs articulaires et musculaires**
- Réaction allergique
- Maux de tête
- Nausées, vomissements
- Diarrhées
- Perte d'appétit

### c. Les anti-aromatases

Il s'agit du traitement de référence chez la femme ménopausée avec cancer du sein hormonodépendant. La durée de traitement est le plus souvent de 5 ans.

L'aromatase est une enzyme permettant la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes. Les anti-aromatases vont bloquer cette enzyme et donc la fabrication des œstrogènes. Cette inhibition va se faire principalement au niveau du tissu adipeux et mammaire. On observe ainsi une diminution du taux d'œstrogènes au niveau de la tumeur.

En supprimant une partie des hormones, on supprime leurs effets négatifs sur la tumeur mais aussi leurs effets positifs sur le reste de l'organisme conduisant à de nombreux effets indésirables semblables à ceux de la ménopause :

- **Bouffées de chaleur**
- **Ostéoporose**
- **Arthralgie**
- **Fatigue**
- Céphalées
- Hypercholestérolémie
- Nausées/Vomissements
- Constipation/Diarrhée
- Œdèmes périphériques
- Hémorragie vaginale
- Eruption cutanée

## 2. Douleurs articulaires et hormonothérapie

D'une manière générale, lorsque l'on parle d'hormonothérapie, on fait le plus souvent référence aux anti-aromatases. En effet, ce sont les plus utilisés avec le Tamoxifène.

Les douleurs articulaires sont l'un des principaux effets indésirables des anti-aromatases. L'origine de ces arthralgies n'est pas encore bien connue et reste complexe. Aujourd'hui plusieurs hypothèses permettent d'expliquer leur apparition. Celle de la diminution des hormones semble la principale cause et la plus probable.

### a. Œstrogènes et régulation du tissu osseux

L'utilisation des anti-aromatases entraîne une importante diminution des taux en œstrogènes. Les taux se retrouvent ainsi inférieurs aux niveaux d'œstrogènes déjà très bas observés chez les femmes ménopausées. Cela laisse penser que les douleurs seraient en grande partie liées à ce faible taux en œstrogène.

La masse osseuse est régulée à 2 niveaux :

- Régulation par les hormones : androgènes, **œstrogènes**, calcitonine et hormone parathyroïdienne.
- Régulation par l'unité de remodelage osseux : ostéoblastes, responsables de la formation de nouveaux os, et ostéoclastes, responsables de la résorption osseuse.

L'équilibre dynamique entre la fonction des ostéoblastes et des ostéoclastes régule la formation et la résorption du tissu osseux.

Les œstrogènes auraient un double effet sur la croissance osseuse : inhibition de la résorption induite par les ostéoclastes et stimulation de la synthèse via les ostéoblastes.

En effet, sous l'influence des œstrogènes et d'autres hormones, les ostéoblastes sécrètent l'ostéoprotégérine (OPG) et le facteur nucléaire (RANKL) (Figure 3)<sup>10</sup>.

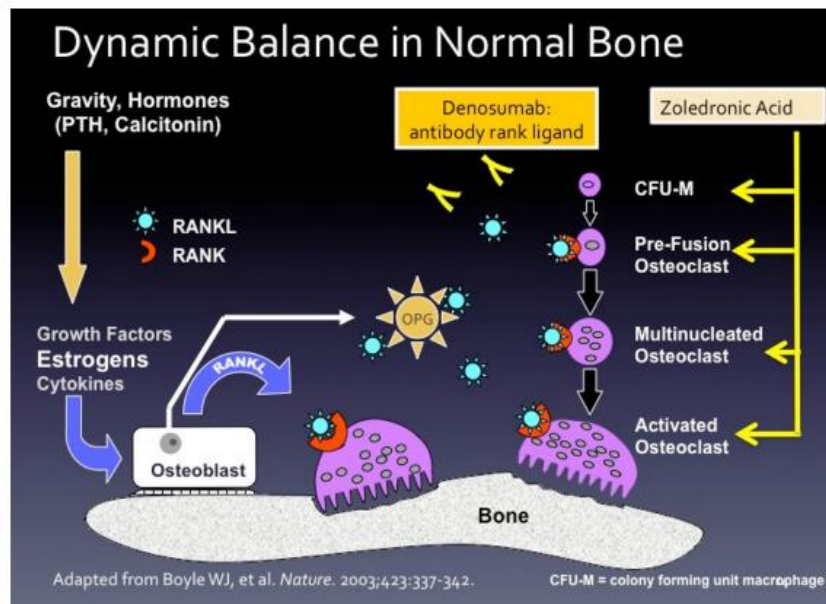


Figure 3 : Action des hormones et des médicaments contre l'ostéoporose au sein de l'unité de remodelage osseux

RANKL est un facteur permettant d'activer les ostéoclastes. Lorsque RANKL se lie à son récepteur RANK situé sur les cellules précurseurs des ostéoclastes, cela induit leur différenciation en ostéoclastes matures et conduit à la résorption osseuse.

L'OPG est quant à elle un facteur inhibiteur de l'ostéoclastogénèse. En effet, elle agit comme un récepteur leurre pour le facteur RANKL. Cela permet de piéger RANKL qui ne peut ainsi plus agir sur son récepteur cible. L'ostéoclastogénèse est mise en pause et la résorption osseuse également.

Les lymphocytes T joueraient également un rôle important. Le déficit en œstrogènes induit par la ménopause stimulerait la production de RANKL par les lymphocytes T et activerait ainsi les ostéoclastes conduisant à la résorption osseuse.

D'une manière générale, un déficit en œstrogènes entraînerait d'une part une diminution de la production d'OPG par les ostéoblastes, facteur protecteur de l'ostéoporose, et d'autre part, une augmentation de la production de RANKL par les lymphocytes T, facteur de risque de l'ostéoporose.

En résumé, il se crée un déséquilibre entre des ostéoblastes peu stimulés et des ostéoclastes surstimulés. L'altération du tissu osseux qui s'en suit peut en partie expliquer les douleurs.

### b. Œstrogènes et sensibilité à la douleur

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une différence de perception de la douleur entre homme et femme. La prévalence des douleurs chroniques, notamment les douleurs d'origine musculosquelettique, est plus importante chez la femme, soit environ 6% de plus que chez l'homme<sup>11</sup>. Cette différence serait probablement en lien avec les hormones sexuelles. En effet, les œstrogènes auraient un effet anti-nociceptif, c'est-à-dire qu'ils supprimeraient la sensibilité à la douleur.

Au niveau du système nerveux central, et plus particulièrement au niveau des fibres opioïdes, les œstrogènes stimulent la synthèse d'enképhalines. Ces enképhalines jouent un rôle dans la régulation de la douleur. Elles procurent un bien-être et permettent notamment de réduire les douleurs.

De même, des récepteurs aux œstrogènes sont également présents au niveau du système nerveux central et périphérique et notamment dans les zones impliquées dans la transduction et la conduction de la douleur. Il existe 2 types de récepteurs aux œstrogènes au sein du tissu nerveux : ER $\alpha$  et ER $\beta$ . La majorité des neurones exprimant ER $\alpha$  se situent au niveau de la corne dorsale de la moelle, site de terminaison des afférences nociceptives. Cela suggère leur implication dans la modulation de la douleur<sup>12</sup>. De plus, en réponse à la stimulation des fibres nociceptives, un antagoniste sélectif des récepteurs ER $\alpha$  facilite la transmission du glutamate impliqué dans le message de la douleur<sup>13</sup>. Cela suggère que les œstrogènes endogènes peuvent réduire la transmission de glutamate en activant les ER $\alpha$  et ainsi inhiber le message nociceptif. ER $\alpha$  joue donc un rôle anti nociceptif<sup>12</sup>.

De même, il a été mis en évidence qu'une déficience hormonale entraîne une déficience des mécanismes de freinage de la douleur<sup>14</sup>. De manière générale, on note une exacerbation des douleurs chez les patientes atteintes de douleurs chroniques quand le taux d'œstrogène est faible. Ce phénomène est d'autant plus marqué que la diminution du taux d'œstrogènes est intense et rapide.<sup>12</sup> Une revue de la littérature

étudiant la douleur en fonction du cycle et du taux d'hormones dans les maladies chroniques, montre une que la sévérité des douleurs est inversement corrélée aux taux d'œstrogènes<sup>15</sup> (Figure 4). Ainsi, la sensibilité est accrue durant la période où l'on observe un faible taux œstrogénique

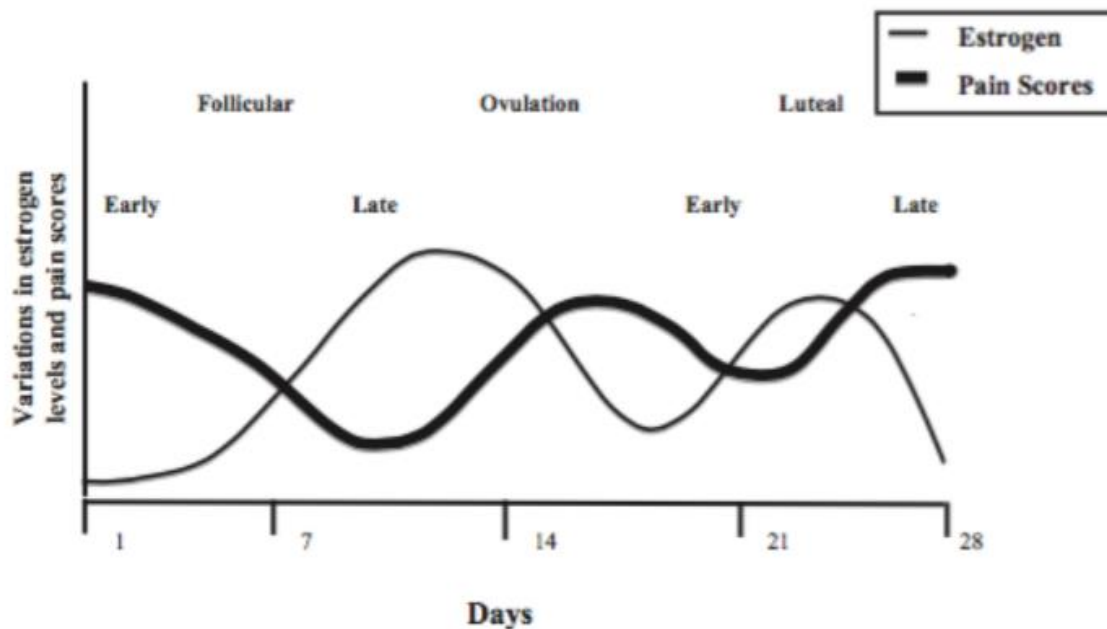


Figure 4 : Intensité de la douleur et taux en œstrogène

Le rôle des œstrogènes dans la régulation de la douleur n'est pas complètement bien compris et expliqué. Toutefois les études mettent en évidence une relation entre le taux d'hormone et la sévérité des douleurs ainsi que des sites d'action spécifiques des œstrogènes dans la modulation de la douleur.

Ainsi, lors du cancer du sein hormonodépendant, les hormones sont « bloquées », il n'y a donc plus de régulation du tissu osseux ni de régulation négative de la douleur via les hormones. Ces mécanismes peuvent en partie expliquer le développement des douleurs chez les femmes sous hormonothérapie mais des études complémentaires sont nécessaires pour éclaircir les mécanismes de la douleur.

### c. Métabolisation des anti-aromatases et génétique

Une autre hypothèse permet d'expliquer ces douleurs articulaires, la génétique. Quelques études se sont penchées sur le lien possible entre la métabolisation des anti-aromatases, c'est-à-dire leur transformation dans l'organisme, et la génétique.

Les médicaments sont métabolisés dans l'organisme par des enzymes appelées cytochrome (CYP). Il existe plusieurs sous-types de cytochromes.

En fonction du polymorphisme du CYP19A1, enzyme finale de la synthèse des œstrogènes dans l'organisme, les femmes sont plus ou moins susceptibles de développer des douleurs articulaires. En effet, il a été mis en évidence que le génotype *CYP19A1 rs1008805 GG* était fortement et inversement associé aux douleurs articulaires. Ainsi, ce génotype serait protecteur contre le développement d'arthralgies. Certains variants génétiques du gène *CYP19A1* seraient donc associés à une arthralgie et auraient une incidence sur la récurrence du cancer.<sup>16,17</sup>

De même, les différents génotypes de la glycoprotéine-P ABCB1, dont l'Anastrozole est un substrat, ont été étudiés. Il s'agit d'un transporteur ABC qui fonctionne comme une pompe à efflux de xénobiotiques. Le transporteur ABCB1, en transportant le médicament, a donc un effet sur la pharmacocinétique de ce dernier. Il a été mis en évidence que deux génotypes, *ABCB1 3435 TT* et *ABCB1 1236 C / T*, apparaissent comme protecteurs vis-à-vis des douleurs articulaires et ce de manière significative.<sup>16</sup>

De plus, la variabilité du gène *ABCB1* influence les concentrations plasmatiques en Anastrozole. Cela suggère que la dose standard actuelle de 1 mg peut ne pas être idéale pour toutes les patientes et n'a donc pas la même efficacité individuelle. En modifiant les concentrations plasmatiques en Anastrozole, on peut supposer que cela interagit avec le développement des douleurs articulaires.<sup>16</sup>

La génétique est souvent très complexe et des études supplémentaires sont les bienvenues pour mieux comprendre la relation entre douleurs articulaires, anti-aromatases et génétique.

### 3. Facteurs de risques

Lorsqu'une personne est exposée à un ou plusieurs de ces facteurs, cela augmente les probabilités de développer une maladie ou un effet indésirable.

Certains de ces facteurs sont modifiables, c'est-à-dire qu'ils peuvent être évités. La personne a le choix de s'y exposer ou non. À l'inverse, on trouve les facteurs de risques non modifiables. Ces facteurs sont propres à chacun et on ne peut les éviter.

#### a. Facteurs de risques modifiables

L'étude ATAC a permis de révéler certains de ces facteurs. Elle a notamment montré que les patients obèses ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) étaient plus susceptibles de développer des douleurs articulaires que les patients en surpoids ( $25 \text{ kg/m}^2 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou ceux ayant un IMC normal ( $18 \text{ kg/m}^2 < IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ). De même, le tabac, serait lié à davantage de douleurs<sup>18</sup>.

#### b. Facteurs de risques non modifiables

Selon une étude réalisée en 2017, le temps écoulé entre le début de la ménopause et le début du traitement par hormonothérapie serait un facteur prédictif. En effet, l'étude a montré que les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans étaient plus susceptibles de développer des douleurs articulaires. Cette tendance apparaît plus marquée chez les femmes ménopausées dans les 5 dernières années<sup>19</sup>.

L'étude ATAC<sup>20</sup> s'est également penchée sur les facteurs de risques non modifiables. Parmi ceux révélés significatifs au cours de cette étude, on trouve le traitement hormonal substitutif de la ménopause, une hormonothérapie précédente, une chimiothérapie antérieure, notamment les chimiothérapies par Taxanes.

Plusieurs études ont montré que l'utilisation des anti-aromatases entraînait davantage de douleurs articulaires en comparaison avec le tamoxifène. L'étude ATAC rapporte des symptômes articulaires significativement plus élevés pour les femmes sous Anastrozole par rapport aux femmes sous tamoxifène.



D'autres facteurs sont considérés à risques : le vieillissement, les antécédents de fracture non traumatique, le diabète, la fatigue induite par le cancer, l'anxiété, une arthrite préexistante notamment.

A l'inverse, au cours de ces différentes études, d'autres facteurs sont apparus comme protecteurs : hormonothérapie précédente par Tamoxifène, surpoids (IMC =25-30 kg/m<sup>2</sup>), ménopause depuis plus de 10 ans.

#### 4. Stratégie de prise en charge

Une méta-analyse regroupe les différentes méthodes utilisées pour le soulagement des douleurs articulaires<sup>21</sup>. Parmi ces moyens de gestion on retrouve les médicaments, l'acupuncture, les compléments alimentaires, le yoga et l'activité physique. En 2012, un algorithme de gestion pour les arthralgies induites sous inhibiteur de l'aromatase a été proposé (Figure 5)<sup>22</sup>.

Parmi les médicaments pouvant soulager les douleurs, autres que les analgésiques couramment utilisés, on retrouve les corticoïdes et notamment la prednisolone. Prise durant 1 semaine à la posologie de 5 mg par jour, la prednisolone a montré son efficacité dans la réduction des douleurs<sup>23</sup>. De même, la Duloxetine présente un effet bénéfique sur les douleurs mais entraîne également d'autres effets indésirables<sup>24</sup>.

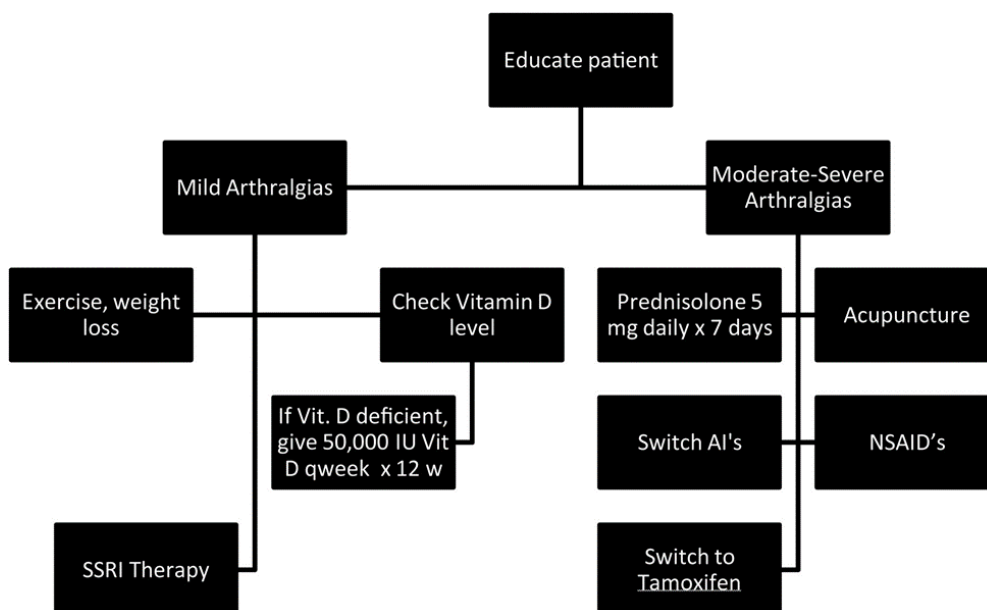


Figure 5 : Algorithme de gestion des arthralgies induites par les inhibiteurs de l'aromatase

Parmi les compléments alimentaires, certains ont fait leur preuve dans le soulagement des douleurs. C'est le cas notamment de la vitamine D, de la vitamine B12, et du complexe chondroïtine + glucosamine<sup>21,25</sup>.

Mais bien souvent les patients ont déjà un traitement chronique important et le fait de rajouter d'autres comprimés à prendre ne fait que diminuer leur observance. C'est pourquoi, de nombreuses études se sont intéressées aux bienfaits de l'acupuncture dans la réduction des douleurs articulaires. La majorité des programmes (2 séances par semaine pendant 6 semaines) a montré son efficacité<sup>21,26,27</sup>.

D'autres études se sont intéressées aux bienfaits du yoga. Elles sont peu nombreuses et les quelques résultats obtenus tendent vers une amélioration des douleurs mais aussi de l'anxiété, de la fatigue et de la dépression<sup>21,28</sup>.

Enfin, quelques études se sont penchées sur les potentiels bénéfiques d'une activité physique adaptée dans la réduction des douleurs articulaires. En effet, depuis peu, l'APA est proposée comme soins de support chez les patientes atteintes de cancer du sein.

## IV. Soins de support

### 1. Généralités

Les soins de support se définissent comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie en dehors des soins spécifiques »<sup>29</sup>.

Ces soins permettent d'apporter des solutions afin de soulager les effets indésirables liés aux traitements ou à la maladie. Ils constituent un réel soutien pour le patient et viennent en complément de la prise en charge spécifique. Ainsi, les soins de support permettent une approche globale de la personne et visent à assurer la meilleure qualité de vie possible sur le plan physique, psychologique et social. Ils s'adressent aux malades mais également à leur entourage. Quel que soit le lieu de soin, ils font désormais partie intégrante de la prise en charge et ne sont ni secondaires, ni optionnels.

Selon le rapport du 23 février 2017 du Ministère de la Santé relatif à l'amélioration de l'accès aux soins de support des patients atteints de cancer, « l'accélération des innovations thérapeutiques, qui allongent la durée de survie des patients et développent les situations de parcours « chroniques », accentuera encore l'importance de ces soins dans les années à venir. Depuis une dizaine d'années et sous l'impulsion des plans cancer successifs, d'importants efforts ont été conduits afin de développer ces soins et répondre à la diversité des besoins »<sup>30</sup>.

En effet, l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (Afsos) a été créée en 2008 dans le but de promouvoir la connaissance et la mise en œuvre de ces soins. La formation des équipes de cancérologie et des équipes de soins de support, ainsi que l'information des patients sur l'offre de soins font notamment partie de ses missions.

L'INCa, en lien avec l'Afsos mais aussi le Réseau Régional de Cancérologie et l'ARS, a publié un rapport ayant pour objectif d'informer sur les connaissances actuelles entre activité physique et cancer et permettant de généraliser la promotion de l'activité physique après le diagnostic d'un cancer.

Ainsi, dans la circulaire sur les soins de support de 2017, l'INCa propose « un panier référentiel » des soins de support à garantir chez les patients atteints d'un cancer et à leurs proches.

Ce panier se constitue d'un « socle de base » de 4 soins de supports, complété par 5 soins de support complémentaires et 2 techniques particulières d'analgésie, l'ensemble formant le « socle de base élargi ».

Le socle de base regroupe les soins de support apparaissant comme indispensables et devant faire partie intégrante du parcours de soins pour une prise en charge de qualité. Ce socle de base devrait être accessible et garanti à tous les patients. Parmi ces soins, on trouve :

- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge diététique et nutritionnelle
- Prise en charge psychologique
- Prise en charge sociale, familiale et professionnelle

Les soins de support complémentaires regroupent des soins apparus plus récemment et dont le niveau de preuve reste à établir. Toutefois, pour certains, les preuves semblent se confirmer au regard de la littérature. Ces soins regroupent :

- L'activité physique
- Les conseils d'hygiène de vie
- Le soutien psychologique des proches et aidants des personnes atteintes de cancer
- Le soutien à la mise en œuvre de la préservation de la fertilité
- La prise en charge des troubles de la sexualité

Les techniques particulières d'analgésie

- L'hypnoanalgésie, soulagement des douleurs par l'hypnose
- L'analgésie intrathécale, libération lente et précoce d'un médicament analgésique par voie intrathécale *via* une pompe implantable

Au Centre François Baclesse, les soins de support sont regroupés au sein du service « Activités Transversales en Oncologie et Soins de Support » (service ATOSS). Ce

service regroupe plus de 40 professionnels de santé permettant d'établir un programme de soin adapté et personnalisé pour chaque patient. En effet, les soins de support sont nombreux et variés. Plusieurs d'entre eux permettent notamment de soulager les douleurs induites par les traitements ou la maladie.

## 2. Soins de support et gestion de la douleur

Les soins de support complémentaires proposés au Centre Francois Baclesse dans le soulagement des douleurs vont être présentés dans cette partie à titre d'exemple. Néanmoins, il est important de préciser que d'autres soins de support sont également disponibles dans la plupart des établissements autorisés en cancérologie de la région Normandie.

### a. Auriculothérapie

L'auriculothérapie est une médecine complémentaire, utilisant des zones réflexes du pavillon de l'oreille. Chaque zone représente une partie du corps. Ainsi, comme pour l'acupuncture, des points précis de l'oreille sont stimulés à l'aide de petites aiguilles stériles. Cette technique permet ainsi de soulager les différents effets indésirables comme les douleurs articulaires en ciblant la ou les zone(s) en question. Le traitement est donc adapté à chaque patient en fonction du symptôme à traiter.

### b. Mésothérapie

La mésothérapie est une médecine complémentaire employée dans le traitement des douleurs. Cette technique est notamment utilisée dans le traitement des douleurs survenant après chirurgie ou radiothérapie, en particulier après curage ganglionnaire.

La mésothérapie utilise des médicaments injectables. Ces médicaments sont déposés à la surface de la peau au niveau des zones douloureuses. Des micro-injections superficielles peuvent être réalisées en complément.

La mésothérapie présente peu d'effets secondaires et peut être associée à tous les traitements médicamenteux.

### c. Réflexologie plantaire

La réflexologie plantaire est une thérapie psychocorporelle non invasive.

Selon un protocole bien précis, des pressions sont exercées au niveau de points réflexes situés sous le pied. Cette technique permet aux patients d'améliorer leur qualité de vie en ciblant les effets secondaires des traitements et en soulageant le stress et l'anxiété.

### d. Sophrologie

La sophrologie est également une thérapie psychocorporelle employant un ensemble de techniques en mouvement ou statiques qui vont agir à la fois sur le corps et sur le mental. Elle combine des exercices qui travaillent sur la respiration, la décontraction musculaire et l'imagerie mentale ou visualisation.

La sophrologie se pratique d'une façon exclusivement verbale et non tactile. Elle permet de développer et de renforcer ses ressources et ses capacités pour aider à :

- Connaître son corps et l'accepter comme il est en apprenant à l'écouter ;
- Intégrer les modifications corporelles liées à la maladie et aux traitements ;
- Gérer et réduire l'anxiété liée à la maladie et aux traitements ;
- Gérer et réduire la douleur liée à la maladie et aux traitements ;
- Améliorer l'estime et la confiance en soi ;
- Prendre du recul.

### e. Kinésithérapie

Le masseur-kinésithérapeute à l'aide de mouvements doux ou d'exercice d'étirements permet d'entretenir et d'optimiser la condition physique afin de limiter la perte d'autonomie.

Ces exercices permettent également de lutter contre les douleurs musculaires et articulaires.

## f. Activité Physique Adaptée

L'activité physique adaptée (APA) répond aux besoins spécifiques d'une personne. Le programme est ainsi personnalisé. Les séances sont réalisées par des professionnels de santé ou des éducateurs sportifs spécialisés. Le plus souvent les séances sont encadrées et réalisées soit au sein du service ATOSS soit dans des centres partenaires.

L'APA intervient à différents niveaux. Elle permet une prise en charge de la douleur mais aussi une prise en charge sociale et psychologique. En effet, bien souvent la maladie entraîne une perte de vie sociale. L'activité physique aide les femmes atteintes de cancer à retrouver une vie sociale qui impacte de manière positive leur état psychologique et émotionnel. Ainsi, l'APA permet d'améliorer la qualité de vie.

Au-delà de son impact psycho-social positif, l'APA permet d'améliorer l'observance aux traitements et donc de diminuer le risque de rechute. De plus, c'est l'un des seuls soins permettant de lutter contre la fatigue induite par les traitements.

L'APA apparaît donc être un soin de support complet. C'est pourquoi nous y avons porté un intérêt particulier dans le cadre de cette étude.

## V. Activité Physique Adaptée et cancer

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, l'activité physique est définie comme « tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique » par rapport à la dépense énergétique de repos<sup>31</sup>.

Le terme « activité physique » fait référence à tous types de mouvements. Cela ne concerne pas uniquement le sport et on la retrouve dans différents domaines :

- Déplacements actifs : marche, vélo, monter des escaliers, ...
- Activités domestiques : travaux, jardinage, ménage, ...
- Activités professionnelles : métiers physiques
- Activités de loisir : sport, exercice physique, balade en famille, ...

Ainsi, dans notre vie quotidienne, sans s'en rendre compte, nous faisons de l'activité physique.

Le sport et l'exercice physique constituent des sous-ensembles de l'activité physique.

L'exercice est défini comme « une activité physique planifiée, structurée, répétitive dont l'objectif est l'amélioration ou le maintien d'une ou plusieurs composantes de la condition physique »<sup>31</sup>.

Le sport quant à lui est défini comme une activité physique « au cours de laquelle les participants adhèrent à un ensemble commun de règles et où un objectif est défini »<sup>31</sup>.

Une activité physique se caractérise par différents critères :

- Le type d'activité : aérobie ou anaérobie
- La durée : temps consacré par semaine
- La fréquence : nombre de fois par semaine
- L'intensité : investissement physique et dépense énergétique

L'activité physique joue un rôle important autour du cancer. Elle présente un intérêt en prévention primaire, afin de prévenir le développement de cancer, mais aussi en prévention secondaire et tertiaire où elle permet d'accompagner le patient dans la gestion des effets indésirables de la maladie et des traitements.



## 1. Les différents types d'activité

### a. Activité de type aérobie

L'activité aérobie se définit par une activité d'intensité moyenne et de longue durée. On parle alors d'endurance aérobie pour qualifier la capacité à maintenir un exercice sur le long terme.

Ce type d'activité fait intervenir la combustion des sucres par l'oxygène (O<sub>2</sub>) comme source principale d'énergie. Une activité aérobie est possible si notre corps obtient suffisamment d'oxygène sur la durée afin de fournir l'énergie nécessaire aux muscles. Pour cela, notre corps s'adapte en augmentant le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire afin de maintenir un apport correct en O<sub>2</sub>. Toutefois, l'activité doit être faible à modérée pour ne pas entraîner de difficulté respiratoire ni de douleurs musculaires.

L'activité de type aérobie présente plusieurs bienfaits dont : amélioration du transport de l'oxygène, renforcement du cœur, réduction du risque d'hypertension artérielle et de maladies cardiaques, meilleur contrôle de la glycémie, amélioration de la qualité de sommeil, réduction du stress, bonne humeur, etc.

Parmi ces activités on trouve : le cyclisme, la marche, la course à pied, la danse, la natation, la randonnée, etc.

### b. Activité de type anaérobie

L'activité anaérobie se définit quant à elle par une activité d'intensité élevée et de courte durée suivie d'une période de repos.

Les processus intervenant au cours de ce type d'activité n'utilisent pas l'oxygène mais produisent des déchets dont l'acide lactique. L'élimination de ces déchets est coûteuse pour l'organisme. L'intensité élevée sur une courte durée ne permet pas au corps de s'adapter, on se retrouve ainsi rapidement essoufflé. C'est pourquoi des périodes de repos sont nécessaires entre 2 activités anaérobies.

Parmi les activités de type anaérobie, on retrouve principalement les activités se faisant par série comme la musculation, les abdominaux, les sprints, etc.

## 2. Les différents niveaux d'intensité

### a. Intensité en valeur absolue

L'intensité d'une activité physique est le plus souvent exprimée en équivalent métabolique ou MET (*Metabolic Equivalent of Task*). Il s'agit du rapport entre la dépense énergétique liée à l'activité physique sur la dépense énergétique au repos, c'est-à-dire celle liée au métabolisme de base.

Un MET correspond au niveau de dépense énergétique de base. Il représente la consommation d'oxygène au repos. Or, le volume d'oxygène consommé par l'organisme est directement fonction de la dépense énergétique.

Ainsi 1 MET = 3 à 3,5 ml O<sub>2</sub>/min/kg = 1 kcal/heure/kg.

Les activités supérieures à 2 MET sont considérées comme des activités physiques. Plus l'activité physique est intense, plus le MET sera élevé :

- Activité de faible intensité : 2 à 2,9 MET
- Activité d'intensité modérée : 3 à 5,9 MET
- Activité d'intensité élevée : 6 à 8,9 MET
- Activité d'intensité très élevée : > 9 MET

Le MET.heure, autre unité de mesure, représente « le temps en heure pendant lequel une activité d'un équivalent énergétique peut être maintenue ». Par exemple, une marche à allure modérée correspondant à 3,5 MET et maintenue pendant 2 heures équivaut à 7 MET.heure. Cela signifie que la dépense énergétique au cours de cette marche est aussi importante qu'au cours d'une activité de 7 MET (footing à allure modérée, vélo à une vitesse modérée...) pratiquée pendant 1 heure<sup>5</sup>.

Ainsi les recommandations actuelles en termes d'activité correspondent à une activité moyenne de 12 à 15 MET.heure/semaine<sup>5</sup>.

Quelques exemples (Annexe 1) :

- Course à une allure de 8-9 km/heure pendant 30 min, 5 fois par semaine  
Soit  $7 \text{ MET} \times 0,5 \text{ heure} \times 5 = 14 \text{ MET.heure/semaine}$
- Nage de loisir pendant 1 heure, 3 fois par semaine  
Soit  $4,5 \text{ MET} \times 1 \text{ heure} \times 3 = 13,5 \text{ MET.heure/semaine}$
- Promener son chien 1 heure par jour, 7 jours/7  
Soit  $2 \text{ MET} \times 1 \text{ heure} \times 7 = 14 \text{ MET.heure}$

#### b. Intensité en valeur relative

L'intensité en valeur relative, déterminée pour un individu donné, est exprimée par le pourcentage de la fréquence cardiaque maximale (FCmax) ou de la fréquence cardiaque de réserve (FCR) :

- En %FCR :  $FC_{\text{cible}} = FCR \times \% \text{intensité désirée} + FC_{\text{repos}}$
- En %FCmax :  $FC_{\text{cible}} = FC_{\text{max}} \times \% \text{intensité désirée}$

La FCmax est estimée à l'aide de la formule suivante :  $FC_{\text{max}} = 220 - \text{âge (en année)}$ .

La FCR est exprimée par la formule suivante :  $FCR = FC_{\text{max}} - FC_{\text{repos}}$ .

La FC<sub>repos</sub> est mesurée le matin, en position allongée et détendue, et sur 60 secondes.

Par exemple, pour une activité physique d'intensité modérée, c'est-à-dire avec une valeur théorique comprise entre 40% et 60% de la FCR, la FC cible devra être située entre  $FCR \times 0,4 + FC_{\text{repos}}$  et  $FCR \times 0,6 + FC_{\text{repos}}$ . Si la FC<sub>cible</sub> est au-delà, alors il s'agit d'une activité d'intensité modérée à élevée pour le patient.

Cette valeur relative, contrairement à la valeur absolue, tient compte des caractéristiques de chaque individu : fréquence cardiaque de repos, condition physique, âge, composition corporelle. Ainsi, une activité classée en intensité faible à modérée en valeur absolue pourra être classée en intensité modérée à élevée en valeur relative. Cette valeur sera donc plus proche et plus représentative de la réalité.

### c. Intensité selon l'effort perçu

Le MET, ainsi que le %FCR et le %FCmax mesurent l'intensité théorique d'une activité physique mais celle-ci peut être modifiée par différents facteurs dont l'environnement, l'entraînement ou encore la condition physique. Pour un même effort, le ressenti sera plus pénible chez une personne affaiblie physiquement ou non entraînée. Ainsi, le niveau d'intensité ressenti par une personne donnée peut être évalué à l'aide de différentes échelles<sup>32</sup> :

- Echelle de Borg : la plus utilisée à l'international, permet d'estimer l'intensité de l'effort sur une échelle de 6 à 20.

Perception	Pas d'effort	Très léger	Léger	Modéré	Intense	Très intense	Maximal
<b>Cote</b>	< 6	6 - < 9	9-10	11-12	13-16	> 16	20

Source : US Department of Health and Human Services, 1996 (2)

Consignes d'utilisation : Pendant l'effort, concentrez-vous sur votre ressenti global en tenant compte de la fatigue musculaire et générale. Reportez-vous à l'échelle de perception de Borg, allant de 6 à 20, et prenez le nombre qui correspond le mieux à ce que vous ressentez sur le moment. Ce nombre vous donne une bonne idée de l'intensité de votre activité et vous guide pour déterminer si vous devez accélérer ou ralentir votre rythme en fonction de l'intensité visée

- Echelle de Borg modifiée : permet d'estimer l'intensité de l'effort sur une échelle de 0 à 10.

Perception	Rien du tout	Très très facile	Très facile	Facile	Moyen	Un peu difficile	Difficile		Très difficile			Presque maximal
<b>Cote</b>	0	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Intensité</b>		Faible			Modérée			Élevée				

Source expertise collective de l'Inserm 2008 (24)

- Echelle de pénibilité de l'OMS : permet d'estimer l'intensité de l'effort sur une échelle de 0 à 10.

Pénibilité	Légère	Modérée	Élevée	Très élevée
<b>Cote</b>	2-4	5-6	7-8	> 8

Source rapport InCa 2017 (21)

Le tableau de l'annexe 1 permet de relier toutes ces mesures.

### 3. Recommandations en termes d'APA

Les recommandations en termes d'activité physique pour les personnes atteintes d'un cancer sont les mêmes que pour la population générale.

Voici les recommandations actuelles :

- 30 min par jour d'activité physique d'intensité modérée à élevée
- 5 jours par semaine
- 2 séances par semaine de renforcement musculaire et d'exercices d'assouplissement

Ces recommandations sont présentées dans la pyramide des activités physiques en annexe 2.

L'activité physique doit être régulière et adaptée à chaque patient en fonction de son état physique, de son niveau d'aptitude physique initial mais aussi de son état de fatigue. Tout type d'activité est possible tant qu'elle est adaptée. Ainsi, les préconisations pour une personne atteinte d'un cancer ou en rémission sont résumées dans la figure 6<sup>33</sup>.

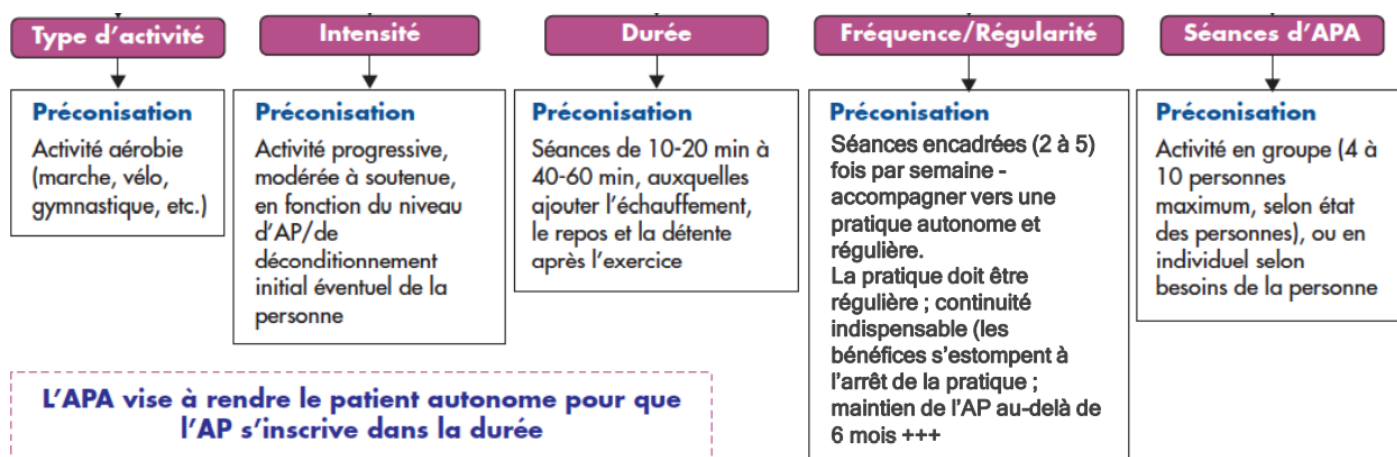


Figure 6 : Recommandation en APA pour une personne atteinte d'un cancer ou en rémission

## 4. APA et prescription

Depuis 2016, l'activité physique est reconnue comme « médicament » pour les personnes atteintes de pathologies chroniques comme le cancer. En effet, elle permet d'obtenir un effet thérapeutique.

Le décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 fixe les conditions relatives à la prescription et à la dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée.

Selon le décret, ces consultations en APA sont réalisées par le médecin traitant mais en réalité elles peuvent être dispensées par de nombreux médecins : médecin du sport, médecin rééducateur, oncologue, rhumatologue, etc.

La consultation en APA fait partie du parcours de soin. Ainsi les patients cancéreux peuvent bénéficier d'une prise en charge.

Le but de cette consultation spécialisée avant le début d'une APA est de pouvoir à la fois repérer et éliminer les éventuelles contre-indications à la pratique sportive et de déterminer le niveau d'atteinte fonctionnelle des patients. En effet, l'activité physique doit être adaptée à l'état clinique du patient. C'est pourquoi, seuls les professionnels de santé, comme les masseurs-kinésithérapeutes ou les ergothérapeutes, sont habilités à dispenser une APA aux patients présentant des limitations fonctionnelles sévères. Lorsque le patient a gagné en autonomie et que ses limitations ne constituent plus un frein sévère, un éducateur sportif spécialisé en APA peut prendre le relais en complément du professionnel de santé. Le tableau en annexe 3 permet de déterminer le professionnel de santé le plus apte à suivre les patients en fonction de ses limitations fonctionnelles.

En fonction de la personne qui dispense l'APA, un bilan fonctionnel ou un compte rendu de l'activité doit être envoyé régulièrement au médecin à l'origine de la prescription afin qu'il évalue les bienfaits et la nécessité de poursuivre avec tel ou tel professionnel (Kinésithérapeute et/ou éducateur APA).<sup>32</sup>

Dans le cadre de la stratégie nationale Sport Santé présentée en 2019, l'APA devrait être inscrite d'ici 2024 dans le protocole de soin des femmes atteintes d'un cancer du sein.

## 5. Structures d'accueil pour la pratique de l'APA

### a. Dispositif IMAPAC

Le dispositif IMAPAC, coordonné par le réseau OncoNormandie, contribue notamment à renforcer l'offre de soin et permet de coordonner les différents acteurs de soins en informant les médecins oncologues et les patientes sur les différentes structures d'accueil et en formant les éducateurs sportifs.

Le dispositif a pour objectif de faciliter et de sécuriser l'accès à une activité physique adaptée chez les patients atteint d'un cancer. Ainsi, de nombreuses structures d'accueil sont réparties sur le territoire normand (Figure 7)<sup>34</sup>.

Au sein de ces structures, les séances d'APA sont dispensées par :

- des éducateurs sportifs spécialisés pour les patients ayant peu de limitations fonctionnelles ;
- des enseignants APA pour les patients ayant des limitations fonctionnelles modérées ;
- des kinésithérapeutes, ergothérapeutes ou psychomotriciens pour les patients ayant des limitations fonctionnelles sévères.

Les activités proposées sont nombreuses et variées : natation, marche nordique, gym douce, yoga, longe cote, aquagym, renforcement musculaire, Pilates, etc.



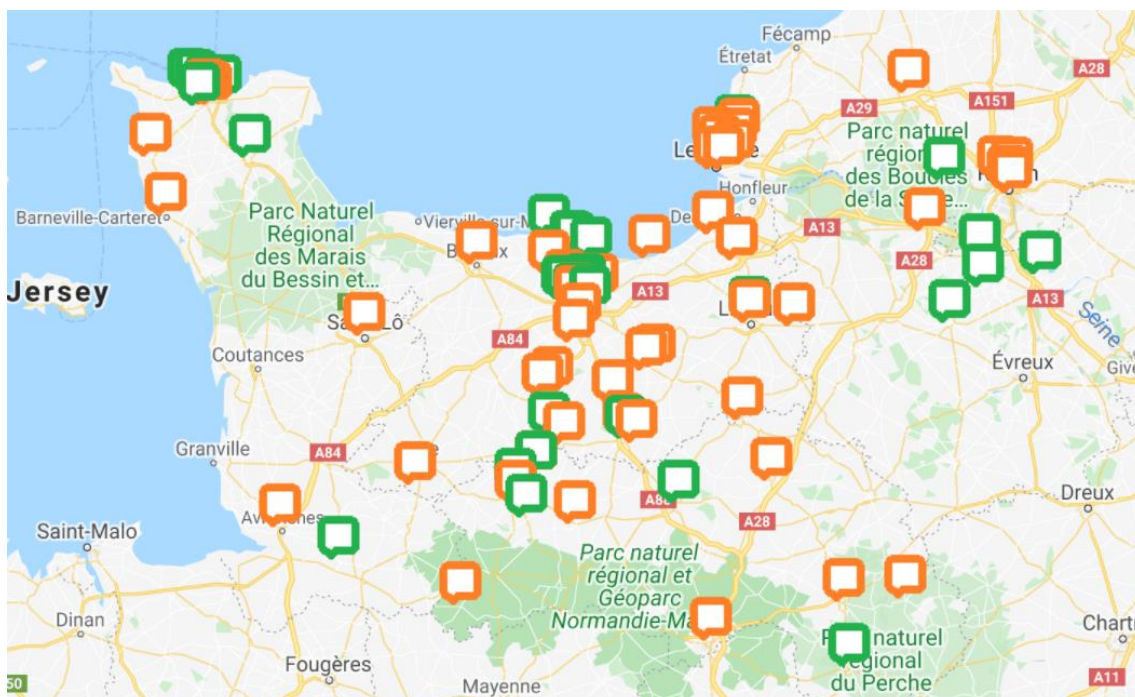


Figure 7 : Répartition des structures rattachées au réseau IMAPAC

#### b. Maisons Sport et Santé<sup>35</sup>

Ce dispositif, créé en 2019, compte aujourd'hui près de 288 structures labellisées « Maison Sport et Santé ». Ces structures sont réparties sur tout le territoire français, métropole et outre-mer compris.

L'objectif de ce dispositif est de rapprocher les professionnels de santé et du sport pour faciliter l'orientation et l'accès aux activités physiques et sportives que ce soit dans le cadre de la prévention primaire ou de la prévention secondaire (APA).

Les « Maisons Sport-Santé » accueillent tous les publics mais plus particulièrement :

- Les personnes en bonne santé qui n'ont jamais pratiqué de sport ou très peu et qui veulent se remettre à l'activité physique avec un accompagnement à des fins de santé et de bien-être ;
- Les personnes souffrant d'affections de longue durée à des fins thérapeutiques, et nécessitant une activité physique adaptée sécurisée par des professionnels formés ;
- Les personnes souffrant de maladies chroniques pour lesquels l'activité physique et sportive est recommandée.



### c. Centre François Baclesse <sup>36</sup>

Le Centre François Baclesse, situé à Caen, est un centre spécialisé dans la lutte contre le cancer.

Depuis 2015, le centre bénéficie d'une salle de sport, la Parenthèse active. Cette salle, destinée aux malades du cancer, a été financée grâce aux dons de la course solidaire « La Rochambelle ».

Cette salle a été créée pour répondre à un besoin. En effet, l'APA est maintenant considérée comme partie intégrante du traitement du cancer. Elle permettrait notamment de réduire le risque de récurrence tout comme la fatigue, d'améliorer la qualité de vie mais aussi l'image de soi et d'éviter l'isolement social.

Les séances sont encadrées par un professeur formé à l'APA. Au programme, sont proposés des exercices cardio-respiratoires et des exercices de renforcement musculaire, répartis en 2 séances par semaine sur 8 semaines.

Afin que l'activité soit adaptée au plus juste pour chaque patient, un entretien est réalisé avant le début du programme afin d'évaluer ses capacités et ses limites.

D'autres établissements hospitaliers de la région proposent également des séances de sport encadrées au sein de leur établissement.

## 6. AP et rôle des professionnels de santé

Lors de la mise en place de l'AP, certains facteurs cités ci-dessus doivent être pris en compte afin de rassurer les patients et d'obtenir une adhésion satisfaisante au programme d'AP pour espérer le meilleur bénéfice.

Au cours de son parcours de soin, la patiente rencontre de nombreux professionnels de santé. Leur rôle est essentiel dans la promotion d'une AP. Le premier objectif est d'informer la patiente sur l'intérêt de la pratique régulière d'une AP. En effet, de nombreuses patientes abandonnent l'APA par manque d'information sur les bienfaits et l'absence d'effet indésirable mais aussi par manque d'information sur les structures et les programmes adaptés<sup>5</sup>. Le second objectif est de lever les éventuels freins. En

effet, la réduction des barrières s'accompagne d'une augmentation du niveau d'AP chez les femmes atteintes d'un cancer du sein<sup>37</sup>. Ainsi, les facteurs limitants physiques ou psychologiques doivent être repérés dès le départ dans le but d'orienter la patiente vers une activité adaptée.

Le suivi de la patiente tout au long du programme d'AP est primordial afin d'évaluer les bienfaits et de l'encourager. De même, la qualité de la relation entre les professionnels de santé et le patient, également nommée « alliance thérapeutique », est tout aussi importante car elle participe à la réussite de l'intervention thérapeutique. En effet, certaines patientes arrêtent l'activité physique par absence d'accompagnement professionnel. D'autre part, les personnes atteintes de cancer auraient tendance à réduire leur niveau d'AP pendant les traitements et ne parviendraient pas à retrouver leur niveau initial une fois les traitements achevés<sup>5</sup>. Selon l'enquête française VICAN2, parmi les patients ayant une AP régulière au moment du diagnostic, six sur dix l'ont modifiée : réduction de l'AP dans la majorité des cas, arrêt de l'AP ou augmentation de l'AP en minorité<sup>5</sup> (INCa, 2014).

Afin de faciliter l'adhésion au programme d'APA, il est important d'orienter la patiente vers des structures adaptées où elle pourra pratiquer une activité en groupe et partager son expérience avec d'autres patientes. En effet, la cohésion de groupe et le fait de faire de l'AP avec d'autres personnes touchées par le même type de cancer sont des facteurs favorisant l'engagement et contribuant à la réussite de l'intervention thérapeutique<sup>5</sup>. De même, un suivi à distance a montré une efficacité dans la prise en charge. L'information et le suivi régulier via le téléphone, le mail ou les réseaux sociaux ont montré leurs preuves dans plusieurs études. Ce suivi à distance est particulièrement adapté aux populations jeunes. Ainsi, les méthodes d'e-santé impliquant les objets connectés semblent ouvrir des perspectives prometteuses<sup>5</sup>.

## 7. Conditions de mises en œuvre<sup>5</sup>

### a. Evaluer la situation

Tout d'abord, il faut repérer les éventuels freins et contre-indications à la pratique d'une activité physique. Il est nécessaire de lever ces freins et de réévaluer régulièrement l'état de santé du patient car certaines contre-indications ne sont que temporaires.

Cette évaluation régulière permet de ne pas freiner l'engagement dans un programme d'AP.

Certaines situations nécessitent une adaptation plus importante de l'APA et un suivi renforcé :

- Comorbidités cardiopulmonaires ;
- Ostéoporose avec risque de fracture élevé ;
- Amyotrophie importante ;
- Neuropathie périphérique induite ou non par les traitements ;
- Altérations de la mobilité et de la stabilité des articulations ;
- Lymphœdème d'un membre constitué ;
- Stomies digestives ou urinaires.

Afin d'adapter au mieux l'activité physique au patient, une évaluation sur 3 plans est nécessaire :

1. Evaluation du niveau d'AP habituel global : sur le plan professionnel, domestique, des déplacements, des loisirs, du sport, ...
2. Evaluation des préférences/motivations du patient ainsi que des freins à la pratique
3. Bilan fonctionnel des capacités physiques, cognitives et sensorielles dans la mise en œuvre et le suivi d'un programme d'AP.

Pour évaluer le niveau d'activité physique d'un patient dans sa vie quotidienne, il existe plusieurs questionnaires :

- Le « *International Physical Activity Questionnaire* » (IPAQ)  
Ce questionnaire, édité par l'OMS, est composé de 16 questions. Il permet de mesurer le niveau d'AP du patient et son temps passé à des comportements sédentaires (annexe 4).
- Le « *Global Physical Activity Questionnaire* » (GPAQ)  
Ce questionnaire international permet l'estimation la plus juste du niveau d'activité physique individuel. Sa version courte (annexe 5) est aussi fiable que sa version intégrale. Les questions portent sur le temps passé à être actif physiquement au cours des 7 derniers jours.

## b. Bilan fonctionnel

Ce bilan permet d'évaluer les capacités physiques de base et d'objectiver les progrès du patient. Il est systématiquement réalisé avant le début du programme d'AP pour les patients n'ayant pas une pratique régulière dans leur quotidien ou pour les patients présentant un ou plusieurs freins à l'activité. A l'inverse, ce bilan reste optionnel lorsque l'AP préexiste avant le diagnostic et que le patient exprime une motivation pour la pratique autonome sans contre-indication.

Un bilan plus complet des capacités physiques et sensorielles individuelles sera nécessaire dans les situations nécessitant une plus grande surveillance (situations citées ci-dessus). Ces évaluations reposent sur les compétences de différents professionnels de santé et professionnels non médicaux intervenant tout au long du parcours.

## c. Début du programme

D'une manière générale, il est préconisé de commencer progressivement tant sur la durée que dans l'intensité, d'autant plus pour les patientes inactives auparavant.

Dans un premier temps, il est conseillé de commencer par une activité quotidienne de 10 minutes d'intensité modérée (marche rapide par exemple), puis d'augmenter à 20 minutes d'activité tous les 2 jours, puis tous les jours, pour atteindre la cible de 30 minutes 5 fois par semaine en 4 à 6 semaines. Dès le début, des exercices simples d'étirements et de mobilité articulaire seront intégrés au programme. En fonction de la tolérance individuelle, on pourra mettre en place des activités de plus courte durée mais d'intensité plus élevée.

Dans un second temps, le renforcement musculaire est recommandé à raison d'une séance par semaine. Toutefois, suivant le résultat du bilan fonctionnel et/ou devant une perte de masse musculaire importante, le renforcement musculaire sera recommandé en première intention.

Pour les patients désirant pratiquer l'AP en autonomie, quelques règles simples doivent être rappelées. Chaque séance d'AP doit comporter :

- Une phase d'échauffement de 5-10 minutes et de faible intensité ;
- Une phase d'activité, dont les caractéristiques et la durée dépendent de la programmation et des objectifs individuels ;
- Une phase de récupération active de 5-10 minutes de faible intensité ;
- Une phase d'étirements de 7-10 minutes.

#### d. Sécurité et tolérance

Pour les activités en extérieur, une attention toute particulière doit être accordée au matériel porté (chaussures, semelles orthopédiques, matériel de sport, etc.) et sur les équipements de protection (selon le type d'AP) afin de pratiquer l'activité physique en toute sécurité.

Un programme d'AP, qu'il soit supervisé ou pratiqué en totale autonomie, nécessite un contrôle de la tolérance. La recherche de signes généraux simples permet de repérer une mauvaise tolérance à l'exercice. Ainsi, un état de fatigue général persistant dans la journée, des douleurs musculaires au réveil, persistantes au fil des jours, une somnolence postprandiale, un endormissement difficile, un sommeil qualifié de mauvaise qualité sont des signes d'alerte de mauvaise tolérance de l'AP. Ces signes imposent un allègement temporaire des activités réalisées.

Chez les patients auparavant très actifs, ayant de nombreuses activités sportives, il est nécessaire de les inviter à une certaine modération afin d'éviter la survenue de signes d'intolérance. En effet, les traitements et leurs effets indésirables abaissent probablement le seuil de tolérance à l'exercice physique.

#### e. Favoriser l'engagement

Pour permettre un engagement dans la durée et lever les éventuels freins passagers, les entretiens motivationnels peuvent être utiles. Ils ont pour objectif d'informer sur les bénéfices attendus d'une pratique régulière mais aussi d'évaluer les besoins, d'identifier les préférences du patient et de définir des objectifs personnalisés. Ils vont également permettre de développer la confiance en soi.

Cette démarche d'engagement dans la pratique régulière d'AP peut être intégrée dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique (ETP). En effet, l'ETP pourrait être un levier pour un changement de comportement vis-à-vis de l'activité physique mais aussi un élément de motivation pour maintenir, à distance de programmes encadrés, le niveau de cette activité physique.

La mise en œuvre de la pratique de l'activité physique adaptée est résumée en annexe 6.

## VI. Bénéfices connus de l'APA sur le cancer

L'activité physique ne présente aucun danger tant qu'elle reste adaptée et encadrée. Ses bénéfices sont multiples qu'elle soit pratiquée en prévention primaire, secondaire ou tertiaire.

La pratique d'une APA pendant et après le cancer apporte plusieurs types bénéfiques :

- Amélioration de la qualité de vie et de la fatigue ;
- Amélioration de la survie ;
- Réduction des effets secondaires ;
- Diminution du risque de second cancer.

### 1. Prévention primaire

Le manque d'activité physique englobe à la fois l'inactivité physique et la sédentarité. L'inactivité physique est définie comme le manque d'activité d'intensité modérée, tandis que la sédentarité se définit par une activité faible voire nulle.<sup>38</sup>

Ce manque d'activité serait responsable d'environ 3 000 nouveaux cas de cancer chaque année. Son rôle en prévention primaire est donc primordial. En effet, un tiers de la population mondiale est en état d'inactivité<sup>39</sup>. Dans les pays industrialisés, ces comportements sédentaires représentent une partie importante de nos journées, entre 55% et 70%, ce qui correspond à une position assise maintenue pendant 9 à 11 heures par jour.<sup>5</sup>

D'autre part, l'exercice physique, permet de maintenir un poids de forme et d'éviter le surpoids ou l'obésité qui constitue un facteur de risque majeur dans le développement des cancers. En effet, l'obésité serait en grande partie responsable du développement de cancer et notamment du cancer du sein chez la femme ménopausée. Elle entraîne un dérèglement au niveau de la production de plusieurs hormones et de plusieurs facteurs de croissance. De même, le risque de décès par cancer est multiplié par 1,5 et 1,6, respectivement chez les hommes, et les femmes obèses, c'est-à-dire avec un IMC supérieur à 40kg/m<sup>2</sup> <sup>40</sup>.

En effet, le tissu adipeux est riche en aromatase, une enzyme qui permet de convertir les androgènes en œstrogènes. Ainsi, plus il y a de tissu adipeux, plus on augmente l'activité de cette enzyme et donc les concentrations en œstrogènes libres<sup>41</sup> (Figure 8).

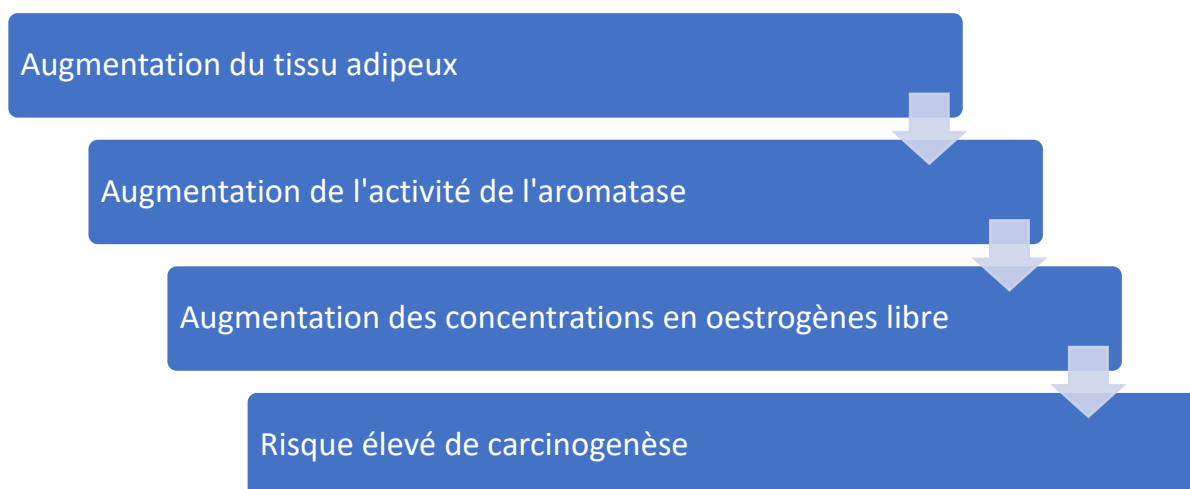


Figure 8 : Influence de l'obésité sur le risque de carcinogenèse

D'autre part, chez les personnes obèses, on note une augmentation du taux de leptine. Il s'agit d'une hormone dont la production est positivement corrélée à la masse grasse. La leptine possède des effets angiogéniques importants, par la prolifération des cellules endothéliales via l'expression du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)<sup>42</sup>. Cela permet de lui attribuer une activité pro-tumorale<sup>43</sup>.

Dans un même temps, on observe une diminution du taux d'adiponectine dont la production est inversement corrélée à l'étendue du tissu adipeux. Cette hormone inhibe la prolifération tumorale<sup>44</sup>. De nombreuses études ont montré une association entre les faibles concentrations plasmatiques en adiponectine et l'augmentation du risque de cancer du sein. L'activité de cette hormone est également régulée de manière négative par les œstrogènes. Ainsi, dans l'obésité, les œstrogènes sont produits de manière plus importante par le tissu adipeux entraînant ainsi une diminution de l'activité de l'adiponectine présentant une activité antiproliférative, pro-apoptotique et anti-angiogénique importante<sup>45</sup>.

De plus, une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-6), libérées par le tissu adipeux, favorise également le développement de la tumeur. En effet, ces cytokines modifient l'équilibre entre prolifération cellulaire et apoptose. De plus elles stimulent la biosynthèse des œstrogènes par induction de l'aromatase,



induisent une insulino-résistance, ont une action anti-apoptotique et stimulent la production de CRP<sup>41</sup>. On comprend ainsi que tous ces mécanismes, pris ensemble, entraînent un risque élevé de développement de cancer.

De même, le surpoids peut entraîner une résistance à l'insuline se traduisant par un hyperinsulinisme. La libération chronique d'acides gras libres à partir du tissu adipeux entraîne une diminution de l'absorption du glucose par les tissus et par conséquent une augmentation de l'insuline circulante. Cette hyperglycémie crée un environnement favorable pour le développement des cellules tumorales dont le métabolisme est principalement glycolytique. De plus, l'augmentation de la glycémie entraîne une diminution de la synthèse hépatique des protéines de liaison de l'IGF-1. Ainsi le taux d'IGF-1 libre est augmenté<sup>46</sup>, ce qui concourt au développement de la tumeur en stimulant la croissance cellulaire et en diminuant l'apoptose<sup>47</sup>. D'autre part, le surplus d'insuline présente dans le sang et l'IGF-1 libre plasmatique inhibent la synthèse hépatique de la *Sex Hormone-Binding Globulin* (SHBG), protéine de liaison des stéroïdes androgènes et des œstrogènes<sup>46</sup>. En découle une augmentation des œstrogènes libres, donc biologiquement actifs (Figure 9). Ainsi, plus le taux d'œstrogène libre est élevé, plus le risque de cancer augmente<sup>41</sup>.

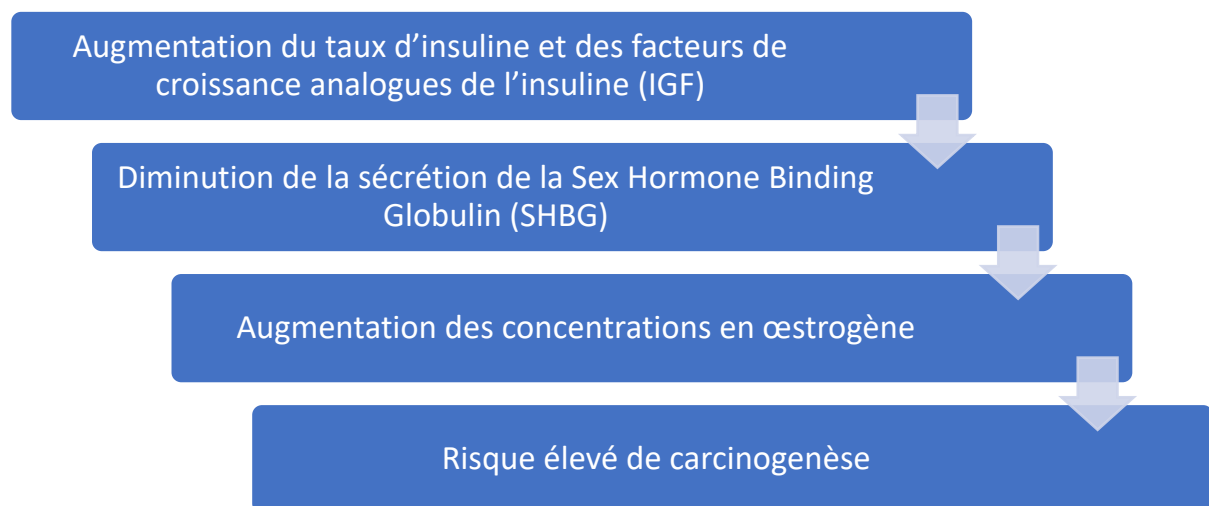


Figure 9 : Influence du taux d'insuline et d'IGF sur le risque de carcinogenèse

Il existe divers mécanismes par lesquels l'excès de masse grasse pourrait favoriser le développement de cancers, dont le cancer du sein. Ces différents mécanismes sont représentés en annexe 7.

Ainsi, comme démontré par Pederson en 2012, la masse grasse est le siège d'une production endogène d'hormones et/ou de cytokines qui pourraient modifier l'équilibre entre prolifération cellulaire et apoptose. Ces mécanismes permettent de comprendre que la pratique d'une activité physique régulière contribue à diminuer l'obésité et le risque de développement d'un cancer<sup>45</sup>.

La pratique régulière d'une activité physique adaptée permettrait notamment de réduire certains cas de cancer<sup>48</sup> :

- **Sein** : ↘ 10 à 27%
- **Côlon** : ↘ 25%
- **Œsophage** : ↘ 21%
- **Endomètre** : ↘ 20%
- **Poumon** : ↘ 20%
- **Vessie** : ↘ 15%

## 2. Prévention secondaire

Tous les mécanismes évoqués précédemment permettent d'expliquer l'importance de la pratique d'une AP au cours d'un cancer afin de limiter les facteurs favorables au développement de la tumeur. De plus, la pratique d'une AP pendant un cancer possède d'autres effets bénéfiques plus spécifiques, présentés ci-dessous.

### a. Maintien de la masse musculaire

Le déconditionnement physique se traduit par une diminution de la « performance physique mettant en jeu tous les organes et toutes les fonctions et notamment les fonctions cardio-respiratoires et musculosquelettiques »<sup>5</sup>.

L'inactivité physique induite par les traitements et la fatigue provoque une perte de la masse musculaire ainsi qu'une perte de l'élasticité musculaire. Cela s'explique par le simple fait que lorsque le corps est au repos, il y a une augmentation du catabolisme et une diminution de l'anabolisme entraînant une réduction de la masse musculaire. La pratique d'une APA permet de limiter ces pertes. Afin d'obtenir le maximum de bénéfices, l'activité physique devra être proposée de façon précoce et poursuivie sur une longue période.

On sait également que les variations de poids après le diagnostic d'un cancer peuvent être plus ou moins importantes. Selon l'étude VICAN 2, 15 % des patientes atteintes de cancer du sein sont concernées par une prise de poids<sup>5</sup>. Les traitements hormonaux sont souvent responsables de cette prise de poids en augmentant la masse grasse. Ce surpoids augmente le risque de récurrence<sup>49</sup>, c'est pourquoi la pratique d'une APA apparaît également bénéfique afin de limiter cette prise de poids et donc la récurrence. De plus, une activité physique régulière permet d'augmenter la masse musculaire et donc la capacité de l'organisme à utiliser le glucose, ce qui aide au maintien d'une glycémie normale. Cela évite l'hyperglycémie, environnement favorable au développement de la tumeur.

A l'inverse, toujours selon l'étude VICAN 2, 5 % des femmes sont concernées par une perte de poids<sup>5</sup>. Dans ce cas, le sport permet de maintenir une masse musculaire correcte afin de limiter les effets indésirables des chimiothérapies et d'augmenter leur efficacité grâce à une meilleure tolérance et donc une meilleure observance. De même, une perte de poids trop importante entraîne une plus faible réponse au traitement et donc une diminution des chances de survie. L'activité physique permet donc d'améliorer la réponse au traitement et de prolonger la survie.

Selon plusieurs analyses<sup>50,51</sup>, le bénéfice de l'APA apparaît plus important lorsque celle-ci est débutée en cours de traitement et poursuivie après. De même, les résultats sont meilleurs en combinant une activité d'endurance (activité aérobie) et une activité de renforcement musculaire (activité anaérobie). De plus, les exercices combinés permettent de maintenir une densité minérale osseuse correcte. Cet effet est d'autant plus bénéfique au regard des effets indésirables de l'hormonothérapie.

Autre avantage, l'APA permet de lutter contre certains effets indésirables des traitements hormonaux sur le poids. En effet, chez la femme non ménopausée, l'hormonothérapie de référence est le tamoxifène. Or, ce dernier a un impact sur la composition corporelle avec une augmentation de la masse grasse<sup>52-54</sup>. Schmitz a montré que la pratique d'AP chez les femmes sous Tamoxifène permet d'obtenir une réduction de la masse grasse et une augmentation de la masse musculaire. Ainsi, l'AP pourrait permettre de lutter contre les effets indésirables de ces traitements<sup>55,56</sup>.

## b. Amélioration des capacités cardio-respiratoires

Les capacités cardio-respiratoires sont évaluées à l'aide d'un paramètre dénommé « volume maximal pouvant être utilisé au cours d'une activité aérobie » ( $VO_{2max}$ ).

Le  $VO_{2max}$  est l'un des paramètres les plus fiables pour évaluer la survie après un cancer. En effet, les femmes ayant une valeur de  $VO_{2max}$  inférieure à 28 ml  $O_2$ /kg/min ont un risque de décès 3 fois plus élevé au cours d'un cancer du sein<sup>5</sup>. Par comparaison, chez les femmes en bonne santé et en fonction de l'âge, le  $VO_{2max}$  varie de 25 à 50 ml  $O_2$ /kg/min. Ainsi en améliorant les capacités cardio-respiratoires, on améliore les chances de survie.

Plusieurs études ont montré une amélioration des capacités physiques et fonctionnelles et notamment des capacités d'endurance suite à des programmes d'AP d'intensité modérée à élevée. A l'inverse, une diminution des capacités cardiorespiratoires a été observée au sein des groupes témoins.

## c. Réduction de la fatigue induite par le cancer

La fatigue liée au cancer et à ses traitements est définie selon le *National Comprehensive Cancer Network* comme « un sentiment de lassitude inhabituel et persistant et qui interfère avec le fonctionnement normal de la personne ».

La fatigue est le symptôme le plus fréquemment rapporté par les patients atteints de cancer, entre 25% et 100% des patients cancéreux en souffrent dès le début. Ce sentiment persiste pendant 5 à 10 ans chez environ 25% des patients. Il apparaît donc important de trouver des solutions afin de soulager cette fatigue parfois invalidante.<sup>57-62</sup>

En effet, elle peut mener jusqu'au déconditionnement physique. Celui-ci se caractérise par une baisse des capacités fonctionnelles et de l'état physique général entraînant ainsi une perte d'autonomie dans les gestes de la vie quotidienne et donc une diminution de la qualité de vie mais surtout de l'estime de soi.

Plusieurs études, regroupées dans une méta-analyse, ont montré un effet positif de l'activité physique, et notamment d'une activité aérobie, sur la réduction de la fatigue

liée au cancer. Cet effet est significatif pour les patientes atteintes de cancer du sein que l'activité soit pratiquée pendant ou après un cancer.<sup>57</sup>

Une autre méta-analyse a également montré un effet positif de l'AP sur la fatigue mais significatif seulement lorsque l'AP est pratiquée dans les suites du cancer. En effet, les études menées pendant les traitements adjuvants ont montré un effet de l'AP sur la fatigue mais celui-ci s'est révélé non significatif.<sup>61</sup>

En 2008, Kangas effectue une revue systématique de la littérature et une méta-analyse centrées autour de la gestion de la fatigue liée au cancer par des interventions non pharmacologiques dont l'exercice<sup>60</sup>. Les bénéfices de l'AP sur la fatigue apparaissent significatifs et permettent une réduction modérée de la fatigue. L'AP participe également à l'augmentation de la vigueur et la vitalité chez les patients atteints de cancer.

En 2010, la méta-analyse de Speck a montré que 93% des études incluant un programme d'AP dans les suites du traitement du cancer ont un effet favorable sur la fatigue, dont 50 % avec un niveau statistiquement significatif<sup>63</sup>.

De nombreuses autres méta-analyses se sont penchées sur la question et les résultats observés restent similaires.

Il existe donc aujourd'hui des arguments probants pour considérer que l'AP permet de réduire la perception de la fatigue liée au cancer. Les effets favorables sur la réduction de la fatigue sont plus facilement observés pour les tumeurs solides comme le cancer du sein. L'amélioration de la fatigue est observée aussi bien lorsque le programme d'AP est initié dès le début du traitement que dans les suites. Ainsi, les résultats montrent que la pratique régulière et adaptée d'une activité physique permet de réduire approximativement de 25% le niveau perçu de fatigue quel que soit le type de cancer. Ce taux peut atteindre jusqu'à 35% dans le cas du cancer du sein. La diminution du niveau de fatigue peut être évaluée à environ 30% quel que soit le stade de la maladie. L'activité permet également de lutter contre le déconditionnement physique. Cependant, l'efficacité reste maximale lorsque l'AP est proposée de manière précoce, c'est-à-dire dès le début des traitements<sup>5</sup>.

De même, le type d'activité, l'intensité et la durée influent sur l'efficacité de l'AP.

Les AP de type aérobie ou mixtes, plus ou moins associées à des exercices de renforcement musculaire, apparaissent être les plus efficaces sur la réduction de la fatigue. L'intensité des exercices doit être bien dosée. Elle doit rester relativement modérée et ne doit pas dépasser 10-12 MET.heure/semaine car l'augmentation de l'intensité réduit les effets attendus sur la fatigue. L'amélioration de la fatigue est décrite jusqu'à 12 semaines de suivi des programmes d'AP<sup>5</sup>.

#### d. Amélioration de la qualité de vie globale

Selon l'OMS, la qualité de vie globale (QDVG) est « un champ conceptuel englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ». Ainsi, la qualité de vie est considérée comme un concept multidimensionnel<sup>64</sup> qui se structure autour de quatre dimensions :

- L'état physique : autonomie, capacités physiques, ...
- Les sensations somatiques : douleur, traumatismes liés à la maladie ou au traitement, ...
- L'état psychologique, avec l'émotivité, l'anxiété et la dépression, ...
- Le statut social : relations sociales, rapports à l'environnement familial, amical ou professionnel, estime de soi, ...

De nombreuses études ont étudié l'effet d'un programme d'AP sur la QDVG. L'ensemble de ces études rapporte une amélioration significative de la QDVG que l'AP soit proposée en cours ou en post-traitement. De même, l'effet est prouvé que l'activité soit aérobie ou mixte. Les programmes d'AP proposés au sein de ces différentes études étaient assez variés, ainsi les séances pouvaient avoir une durée de 20 à 60 min avec une moyenne de 30 à 45 min. De même, la fréquence moyenne variait de 2 à 5 fois par semaine. <sup>61 63 59 65</sup>

La méta-analyse de Zeng, réalisé en 2014<sup>66</sup>, est l'une des plus complète. En effet, elle regroupe les résultats de 25 essais randomisés contrôlés avec des programmes d'AP très divers : type aérobie (11 études), type anaérobie (4 études), yoga (3 études), tai-chi (2 études), aérobie et étirements (2 études), renforcement musculaire (1 étude), AP combinant exercices aérobies et renforcement musculaire (1 étude), combinant renforcement musculaire et étirements (1 étude). Au sein de ces diverses études, les

séances d'AP durent de 15 à 90 min et sont réalisées 1 à 5 fois par semaine durant 4 à 52 semaines. Les résultats de cette méta-analyse confirment les précédents. En effet, on note une amélioration significative de la qualité de vie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant terminé leur traitement depuis 3 semaines à 2,5 ans.

Les programmes d'AP proposés varient de manière importante en fonction de leurs formes, durée, intensité, de leur programmation (en cours de traitement ou en post traitement), ce qui ne facilite pas l'évaluation objective de leurs effets sur la QDVG.

Bien qu'il existe une hétérogénéité dans les études, tant au niveau de la durée que du type d'AP, le résultat semble le même. La pratique d'une AP pendant ou après un cancer améliore de manière significative la qualité de vie globale.

Toutefois, l'intensité doit rester modérée et la quantité hebdomadaire optimale ne doit pas dépasser 20 MET/h/sem pour un effet bénéfique. En effet, comme démontré dans l'étude de Carayol en 2013, l'amélioration de la QDVG prend la forme d'une relation dose-effet « inverse » à la quantité d'AP prescrite. Ainsi, une quantité hebdomadaire d'AP prescrite inférieure à 20 MET.h/semaine est plus efficace pour l'amélioration de la QDVG qu'une quantité hebdomadaire supérieure. Cela s'explique également par le fait qu'une faible quantité d'AP prescrite (quotidienne ou hebdomadaire) induit un plus fort taux d'adhésion des patientes. De plus, cette méta-analyse a montré que les effets d'un programme d'AP sur la qualité de vie sont plus prononcés si la durée du programme est supérieure à 18 semaines<sup>65</sup>.

La diversité des études et des programmes d'AP proposés ne permet pas aujourd'hui de définir les caractéristiques d'un programme optimal. Néanmoins, certaines caractéristiques semblent se dessiner :

- Durée :
  - ⇒ Programme d'intervention supérieur à 8 voire 18 semaines selon les études, apparaît optimiser les bénéfices sur la QDVG
- Type :
  - ⇒ Tous types, y compris les techniques plus douces comme le yoga qui semblent aussi pouvoir apporter un effet bénéfique
- Intensité :
  - ⇒ Activités supérieures à 3- 4 MET

- ⇒ Quantités hebdomadaires inférieure ou égale à 20 MET.h/semaine si l'on veut conserver un effet bénéfique
- ⇒ L'intensité doit augmenter progressivement jusqu'à un niveau optimal, qui reste encore à déterminer

L'AP d'intensité modérée, inscrite sur la durée, et bien au-delà de la phase de traitement, semble être une piste maintenant bien établie d'amélioration de la QDVG.

#### e. Amélioration de l'image de soi

Au cours du cancer, de nombreux patients sont confrontés à « un bouleversement de leur identité corporelle et psychologique » lié notamment aux conséquences des chirurgies, parfois mutilatrices dans le cas du cancer du sein. Les patientes se renferment ainsi sur elles-mêmes par peur du regard des autres mais aussi parce qu'elles n'acceptent plus leur corps comme avant.

Dans la méta-analyse de Speck, l'image corporelle est améliorée par un programme d'AP proposé dans les suites de traitements. Ce programme se compose de 3 à 5 séances par semaine de 30 à 45 minutes, d'activité aérobie ou mixte et d'intensité modérée à intense<sup>63</sup>.

La méta-analyse de Duitjs a montré que l'AP améliore l'image corporelle de patientes porteuses de cancer du sein. Cet effet bénéfique a été mis en évidence que l'AP soit mise en œuvre pendant les traitements ou dans les suites. De même, cet effet est positif que l'AP soit réalisée en groupe, en individuel ou les deux. On peut toutefois supposer que la pratique d'une activité physique en groupe permet de maintenir un lien social et de s'accepter comme on est.

#### f. Effets bénéfiques sur l'anxiété

Les études réalisées à ce jour n'ont pas montré de lien significatif entre APA et réduction de l'anxiété. Toutefois, certaines activités comme le yoga et la relaxation semblent avoir un effet bénéfique sur l'anxiété.

Bien que la pratique sportive ne soit pas en lien direct, on note une diminution de la consommation de psychotropes : antidépresseur, somnifère, anxiolytique. Le fait de



retrouver une vie sociale à travers le sport mais aussi de discuter et d'échanger avec des personnes dans la même situation pourrait réduire le stress. De plus, la pratique sportive entraîne la libération d'endorphine qui procure un réel effet de bien-être. Ce mécanisme pourrait donc être à l'origine de cette diminution de l'anxiété.

#### g. Réduction du risque de lymphœdème

Le lymphœdème se traduit par une augmentation du volume de la main et du bras du côté opéré. Cet effet indésirable, chronique et incurable, entraîne une dysfonction majeure du bras avec une gêne physique, fonctionnelle et psychosociale. Sa prévalence est décrite dans 20 à 30 % des cas de cancer du sein<sup>5</sup>. Le risque est dépendant du nombre de ganglions axillaires prélevés lors du traitement chirurgical de l'aisselle. La généralisation de la technique du ganglion sentinelle a permis de réduire de manière importante l'incidence du lymphœdème. Toutefois, cette nouvelle technique ne fait pas totalement disparaître le risque pour autant. En effet, dans l'étude de Francis, 17 % des patientes développent tout de même un lymphœdème après technique du ganglion sentinelle<sup>67</sup>.

Actuellement, les recommandations du *National Lymphedema Network* incluent une AP progressive en évitant la constriction du membre. En effet, celle-ci entraînerait une gêne au retour veineux et/ou lymphatique.

L'étude de Schmitz, réalisée en 2009, met en évidence qu'une activité de stretching deux fois par semaine réduit l'aggravation du lymphœdème. En effet, on note une diminution de la participation aux séances de drainage pour les patientes ayant bénéficié du programme d'AP<sup>68</sup>.

Une revue Cochrane, publiée en 2010, s'est intéressée à l'impact de l'AP sur les dysfonctions du membre supérieur. Il n'a pas été montré de différence d'incidence du lymphœdème que l'AP soit débutée après la chirurgie, avant la radiothérapie<sup>69</sup>, au cours de la chimiothérapie<sup>70</sup> ou après un traitement adjuvant<sup>71</sup>. Autrement dit, quel que soit le type de traitement et la programmation du programme d'AP, l'effet sur le lymphœdème reste le même.

Une étude plus récente pose la question de la pratique de l'AP dans l'eau. Il s'agit d'une étude randomisée avec un groupe pratiquant une AP pendant huit semaines, 2

fois/semaine et un groupe témoin. Cette étude est réalisée chez des patientes présentant un lymphœdème en médiane 10 ans après diagnostic. On note une amélioration significative de la flexion du bras sans pour autant entraîner de diminution du lymphœdème<sup>72</sup>.

La pratique d'exercices adaptés et contrôlés du membre supérieur homolatéral à un curage axillaire ne semble pas montrer d'aggravation du lymphœdème ni de nette amélioration. Si l'AP n'a pas de réel bénéfice dans la prévention du risque d'apparition de lymphœdème, elle permettrait toutefois d'améliorer la mobilité physique et limiterait son aggravation.

#### h. Qu'en est-il de l'effet sur la douleur ?

L'origine des douleurs liées au cancer est très variable et le plus souvent multifactorielle : somatique, viscérale, neuropathique, postopératoire (cicatrisation, neuropathies, « membres fantômes » ...) ou iatrogène (mucites, douleurs musculaires ou osseuses suite à la chimiothérapie, nécroses suite à la radiothérapie ...). Ainsi, en fonction des origines de la douleur, les traitements antalgiques ne seraient efficaces que dans 80 % des cas<sup>73</sup>.

L'effet antalgique de l'APA dans différentes situations de traitement est décrit dans quelques études. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer les conditions optimales d'où le positionnement de notre étude.

L'étude de Winters-Stone, réalisée en 2011, a permis de montrer un maintien de la densité minérale osseuse, notamment au niveau vertébral<sup>74</sup>. De même, l'étude de Schwartz, réalisée en 2007, a également mis en évidence le maintien de la densité minérale osseuse (DMO) avec un programme d'activités combinées (aérobie et renforcement musculaire)<sup>75</sup>.

Nous pouvons ainsi supposer que le maintien de la DMO permettrait de réduire les douleurs articulaires en limitant l'ostéoporose induite par les traitements hormonaux chez les femmes atteintes de cancer du sein.

La réduction par l'AP de douleurs associées aux traitements du cancer du sein est traitée dans le chapitre **APA et réduction des douleurs sous hormonothérapie**.

### 3. Prévention tertiaire

Le maintien d'une activité physique après un cancer est tout aussi important. Les effets de l'AP après un cancer sont similaires à ceux évoqués en prévention primaire.

#### a. Réduction de la mortalité et du risque de récurrence

Plusieurs études se sont intéressées aux bienfaits de l'AP pratiquée avant le diagnostic de récurrence. L'ensemble d'entre elles compare les niveaux d'activité les plus élevés aux niveaux d'activité les plus bas. On note une réduction de la mortalité globale de 18% à 23% selon les études, ainsi qu'une réduction de la mortalité spécifique de 23% à 27%<sup>76-78</sup>. De plus, on observe que l'AP, pratiquée avant le diagnostic de récurrence, est associée à une réduction de 28 % du risque de survenue d'événements carcinogéniques lors du cancer du sein. C'est-à-dire que chez les femmes pratiquant une AP régulière, on observe une diminution de la progression du cancer du sein et une diminution du risque de second cancer ou de récurrence<sup>76</sup>.

L'étude de Holmes a quant à elle montré une association significative entre la pratique d'AP en pré diagnostic et la réduction de la mortalité par cancer, mais uniquement pour les femmes ayant un indice de masse corporelle inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> <sup>79</sup>. Cependant, dans la méta-analyse de Schmid, ni l'IMC, ni le statut ménopausique, ni le statut des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER) de la tumeur n'influence l'association entre AP en pré-diagnostic et mortalité globale ou spécifique<sup>77</sup>.

Une analyse dose-réponse menée dans la méta-analyse de Schmid montre qu'il existe une réduction significative du risque de mortalité lorsque l'on augmente le niveau d'activité par semaine. En effet, une augmentation de l'AP de 5 MET.h/semaine en pré-diagnostic est associée à une réduction de la mortalité globale de 7%. De même, une augmentation de l'AP de 10 MET.h/semaine est associée à une réduction de la mortalité globale de 13% et une augmentation de l'AP de 15 MET.h/semaine à une réduction de la mortalité globale de 19% <sup>77</sup>.

Concernant l'impact de la pratique d'une AP après diagnostic, différentes études ont montré une diminution de la mortalité globale allant de 41% à 48%, ainsi qu'une diminution de la mortalité spécifique de 28% à 34%. On observe également une diminution du risque de récurrence de 24%<sup>77,78</sup>.

De même que pour l'activité pré-diagnostic, une analyse dose-réponse au cours de l'activité post-diagnostic a été menée et a montré une réduction significative du risque de mortalité globale et de mortalité spécifique lorsque l'on augmente le niveau d'activité par semaine. Ainsi, une augmentation de l'AP de 5 MET.h/semaine en post-diagnostic est associée à une réduction de la mortalité globale de 13 %, une augmentation de 10 MET.h/semaine est associée à une réduction de la mortalité globale de 24 % et une augmentation de l'AP de 15 MET.h/semaine à une réduction de la mortalité globale de 34 %<sup>77</sup>.

L'étude de Chen a permis de mettre en évidence un impact positif sur le long terme. En effet, après un suivi médian de 4,3 ans, la pratique d'une AP régulière (en moyenne 8,3 MET.h/semaine), en comparaison à une absence d'AP, a montré une diminution de la mortalité globale de 30 % ainsi qu'une diminution de 40 % de la mortalité spécifique<sup>80</sup>.

Ainsi, l'AP pratiquée avant ou/et après le diagnostic de cancer du sein est associée à une meilleure survie globale et spécifique, ainsi qu'à une réduction du risque de récurrence. L'effet est plus important pour une AP pratiquée après le diagnostic. De même, une relation dose-effet a été mise en évidence. Ainsi, plus le niveau d'AP est élevé, plus l'effet positif sur la survie est important.

#### b. Effets sur les hormones

L'activité permet de réduire la production d'œstrogène et d'augmenter celle de la SHBG, une glycoprotéine qui se lie aux hormones sexuelles. Cela permet de réduire les œstrogènes libres, avec une diminution du taux d'estradiol d'environ 18%<sup>81</sup>.

La cohorte NHS II a permis de montrer que le taux d'œstrogène circulant est inversement proportionnel à la pratique d'une activité physique. Cela peut en partie s'expliquer par le simple fait que l'APA réduit l'adiposité. En réduisant l'adiposité, on réduit l'activité de l'aromatase et donc la transformation des androgènes en œstrogènes<sup>41</sup>.

Ainsi l'APA apparaît indispensable dans la réduction du risque de récurrence en post traitement des cancers du sein hormonodépendants.

De même, l'APA permet de réduire les sécrétions d'insuline et d'IGF-1 et d'augmenter celle de IGF-BP-3, une glycoprotéine qui fixe l'IGF-1 libre dans le sang. L'insuline et l'IGF-1 sont des hormones de croissance impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses et favorisant la néo-angiogenèse. Dans ce cas, l'activité physique apparaît comme un moyen de lutte contre la prolifération des cellules tumorales. De plus, en réduisant les sécrétions d'insuline, on augmente les concentrations en SHBG circulante, ce qui permet de réduire les concentrations en œstrogènes<sup>41</sup>.

L'activité physique permet également de réduire l'inflammation chronique. Ainsi on observe une diminution sur le long terme de certains facteurs dont IL-6 et TNF $\alpha$ , puissants inhibiteurs de l'adiponectine. Or, l'adiponectine a plusieurs rôles bénéfiques. Elle possède une activité pro-apoptotique, anti-angiogénique et anti-inflammatoire et favorise la sensibilité à l'insuline. Son rôle dans la prévention des récurrences est donc important<sup>41</sup>.

La pratique d'une activité physique réduit ainsi plusieurs facteurs intervenant dans la croissance tumorale<sup>5,82</sup> :

- Diminution du facteur de croissance oestrogénique des cellules cancéreuses
- Diminution du taux d'insuline, facteur anti-apoptotique et facteur de prolifération cellulaire
- Diminution du taux d'IGF-1, facteur de croissance cellulaire
- Augmentation de la sécrétion d'adiponectine, facteur pro-apoptotique
- Diminution de la sécrétion de leptine, facteur mitogène
- Diminution du taux de CRP, molécule marqueur d'une inflammation

Ainsi la pratique régulière d'une activité physique en post-cancer permet de réduire le risque de rechute et la mortalité d'environ 33% d'une manière générale et d'environ 30% dans le cas du cancer du sein<sup>5,83</sup>.

### c. Effets sur l'immunité

Plusieurs études randomisées montrent un effet positif de l'APA sur le système immunitaire.

La pratique régulière d'une activité physique entraînerait de manière significative une augmentation du taux de cellules Natural Killer (NK) et de leur activité cytotoxique. La mobilisation maximale des cellules NK est obtenue après 30 min d'exercice, et un entraînement prolongé ne conduit pas à une augmentation des niveaux de cellules NK. Ce niveau maximal peut être maintenu jusqu'à 3 h par un entraînement continu. Les cellules NK sont caractérisées par leur capacité à tuer les cellules cibles sans amorçage préalable. Ainsi, les cellules NK représentent une « arme » efficace dans la lutte contre le développement des cellules cancéreuses. Par conséquent, ces cellules pourraient jouer un rôle protecteur ou thérapeutique dans le cancer. L'activité physique est également associée à une augmentation significative de la prolifération de certains types de lymphocytes T.<sup>84,85</sup>

De même, l'exercice est associé à la libération de myokines par les muscles qui se contractent. Parmi ces myokines, on trouve l'IL-6 connue pour ses effets étendus et parfois contrastés au sein du système immunitaire. En effet, l'IL-6 est décrite comme pro-inflammatoire dans les contextes d'infections bactériennes et d'inflammation chronique. A l'inverse, elle agit comme anti-inflammatoire en inhibant le TNF- $\alpha$  et l'IL-1, et en activant l'IL-10 immunosuppressive. Pendant l'exercice, le taux plasmatique d'IL-6 augmente rapidement en fonction de l'intensité, grâce à sa libération lors des contractions musculaires.<sup>85</sup>

Ces observations soulignent que la mobilisation immunitaire associée à l'exercice pourrait potentiellement jouer un rôle dans la prévention et la diminution du risque de récurrence du cancer.

Des résultats similaires ont été observés dans une méta-analyse portant sur 21 articles évaluant la modulation de l'immunité au cours ou au décours d'une AP aiguë intense ou chronique modérée<sup>86</sup>. Les résultats suivants ont ainsi été mis en évidence dans la majorité des études :

- Augmentation du taux de polynucléaires neutrophiles après effort intense
- Stabilité des taux de lymphocytes totaux, de monocytes ou de cellules NK
- Accroissement de l'activité cytotoxique NK

De plus, l'APA, tout en stimulant le système immunitaire, aurait un effet anti-inflammatoire pouvant s'expliquer par les différents mécanismes présentés en première partie. L'environnement pro-inflammatoire chronique de l'obésité pourrait

ainsi être maîtrisé par le biais d'une perte de poids induite par une AP régulière et modérée, permettant un retour vers un « cercle vertueux cytokinique ».

Les effets de l'APA, qu'elle soit pratiquée en prévention primaire, secondaire ou tertiaire sont multiples et complémentaires les uns des autres. Ainsi, plus l'APA est pratiquée de manière précoce, plus les bénéfices seront marqués et multiples.

## VII. Freins à la pratique de l'APA

Il existe différents facteurs constituant un frein à l'activité physique : les facteurs extrinsèques, indépendants du patient, et les facteurs intrinsèques, propres à chaque patient.

### 1. Facteurs extrinsèques : Traitements du cancer

#### a. La chirurgie

La chirurgie est l'un des traitements les plus fréquents en cancérologie. La période de convalescence post opératoire nécessite un repos et une limitation des mouvements trop violents. Cela peut conduire à la peur du mouvement, appelé kinésiophobie, incitant ainsi à l'arrêt de l'activité physique.

De plus, dans les cancers du poumon, la lobectomie ou pneumonectomie impacte directement sur les capacités respiratoires et sur l'oxygénation des tissus limitant ainsi l'adaptation à l'effort.

#### b. La radiothérapie

En fonction des champs d'irradiation, les rayons peuvent causer des dommages au niveau des organes respiratoires comme le cœur et/ou les poumons. Une étude prospective a été réalisée chez des patientes irradiées dans le cadre d'un cancer du sein gauche. Cette étude a montré que 50% des patientes traitées présentent des anomalies minimales au niveau de la perfusion myocardique à la suite du traitement<sup>87</sup>. De plus, 1 à 5 % présentent également une diminution mesurable de leur capacité ventilatoire<sup>5</sup>.

Ces effets indésirables de la radiothérapie influent sur les capacités respiratoires et donc sur le transfert de l'oxygène vers les tissus notamment les muscles. Ce mécanisme entraîne une diminution de la tolérance à l'effort conduisant les patients à la diminution voire l'arrêt d'une activité physique. Aujourd'hui, les nouvelles techniques permettent de limiter l'atteinte de ces organes et donc de préserver une capacité respiratoire correcte.



### c. Les chimiothérapies cytotoxiques

Les chimiothérapies sont responsables d'une baisse de l'hémoglobine. De plus, on observe très souvent une anémie liée au cancer lui-même ou à ses traitements. Ainsi, si on réduit le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine, on réduit proportionnellement la quantité d'oxygène transportée dans le sang et donc la quantité délivrée aux tissus, notamment aux tissus musculaires. Cette baisse de l'oxygène a un impact négatif sur l'intensité et le maintien d'une activité physique.

### d. L'hormonothérapie

Les douleurs articulaires constituent l'un des principaux effets indésirables de l'hormonothérapie. Certaines femmes arrêtent ainsi l'activité physique par peur de l'aggravation de ces douleurs. En effet, parmi les freins à l'activité physique, la douleur ressort comme l'un des principaux facteurs poussant à la diminution voir à l'arrêt de l'APA. Ainsi, les douleurs articulaires importantes entraînent une diminution des capacités physiques pouvant aller jusqu'à l'inaptitude physique. De plus, ces douleurs pourraient limiter la distribution de l'oxygène aux tissus.

## 2. Facteurs intrinsèques

### a. L'âge

Près d'un cancer sur deux survient après l'âge de 65 ans. La diminution des capacités cardiorespiratoires avec l'âge peut être accentuée par la maladie et ses traitements et ainsi conforter le patient dans une incapacité à l'effort.

De plus, 30 à 80% des patients présentent une ou plusieurs comorbidités (diabète de type II, BPCO, facteurs de risque cardiovasculaire...) aggravant davantage cette intolérance à l'exercice<sup>5</sup>. Par conséquent, les activités quotidiennes diminuent et l'activité physique devient quasi inexistante.

## b. L'image de soi

Le cancer, ses traitements et leurs effets indésirables ont bien souvent un impact négatif sur l'image de soi. C'est notamment le cas chez la femme atteinte d'un cancer du sein qui perd une partie de sa féminité lorsqu'on lui enlève un sein et que ses cheveux tombent. Cela conduit bien souvent à une perte de confiance en soi et à une altération de l'image de son corps entraînant un repli de la personne sur elle-même. La femme n'ose plus se montrer mais surtout montrer son corps, ce qui la pousse à arrêter l'activité physique.

De plus, les modifications corporelles induites par les traitements entraînent une perte de confiance en soi. Ce manque de confiance intervient comme frein dans la pratique d'une APA. En effet, la femme n'a plus confiance en son corps et en ses capacités physiques. Ainsi, elle ne se croit pas capable de réussir un objectif « sportif » quel qu'il soit.

## c. La fatigue

La diminution des capacités physiques et fonctionnelles est bien souvent associée à une grande fatigue pouvant aller jusqu'à un état de fatigue invalidant et imposant la réduction voire l'arrêt des activités quotidiennes. Ainsi, la fatigue et l'état de santé d'une manière générale sont les premiers facteurs limitants. Par absence d'information sur les bienfaits de l'APA sur la réduction de la fatigue et par absence de conseils liés à la gestion de la fatigue, la majorité des femmes arrête ou renonce à une AP.

## d. Autres facteurs

Parmi les autres facteurs, on peut citer les facteurs liés à la situation personnelle du patient : le coût financier, le lieu de pratique éloigné du domicile avec plus ou moins problème de transport, le manque de temps, les contraintes familiales ou professionnelles.

On peut également citer le manque de motivation lié à la lassitude de la situation mais aussi à la solitude de la patiente dans son combat contre le cancer et le fait de n'avoir personne avec qui partager une AP. Ce manque de soutien social est relié négativement au niveau d'AP<sup>5</sup>. En effet, le soutien social est à plusieurs reprises relevé

dans les études comme un facteur favorisant l'engagement dans l'AP<sup>88,89</sup>. Chez les femmes qui travaillent, le soutien social est un facilitateur alors que le manque de temps est une barrière à l'AP...

Tous les facteurs d'intolérance à l'exercice physique conduisent à une inactivité qui aggrave l'altération des capacités cardiovasculaires. Le patient rentre alors dans un cercle vicieux (Figure 10)<sup>5</sup>.

Ainsi, l'engagement dans un programme d'AP permet de favoriser le lien social et la motivation d'une part, tout en réduisant les barrières à l'exercice d'autre part. Cela permet de faciliter le maintien d'une AP à long terme<sup>90</sup>.

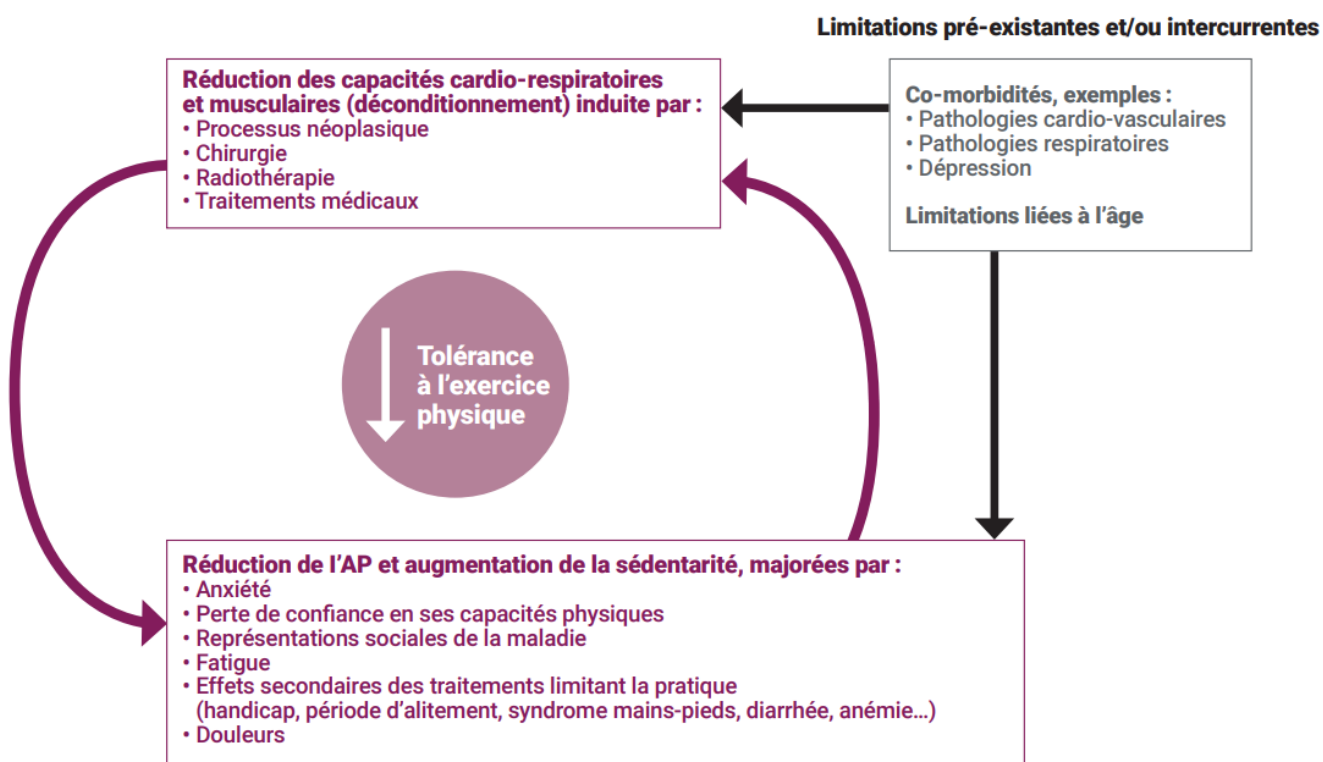


Figure 10 : Principales causes de l'intolérance à l'exercice physique chez les patients atteints de cancer

## VIII. APA et réduction des douleurs articulaires sous hormonothérapie

L'évaluation de l'impact réel de l'activité physique sur la santé des patientes atteintes d'un cancer du sein est rendue difficile par la diversité des activités physiques encadrées ou spontanées. De plus, il existe différentes méthodes de mesures : données déclaratives ou appareils de mesure dédiés et validés.

### 1. Contexte et justification de l'étude

Dans le cadre de cette thèse, j'ai participé à la mise en place de l'étude APAISE à différents niveaux.

Tout d'abord, j'ai réalisé une analyse bibliographique sur le thème de l'APA et des douleurs articulaires chez les femmes sous hormonothérapie. Cette analyse nous a permis de faire un point sur l'état actuel des connaissances à ce sujet.

Comme vu précédemment, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme ; en 2018, on estimait le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France à 58 459<sup>91</sup>.

Parmi ces femmes, environ 80 % reçoivent une hormonothérapie comme traitement adjuvant.<sup>92</sup> Aujourd'hui les anti-aromatases sont préférés au Tamoxifène car ils améliorent davantage la survie globale et la survie sans maladie<sup>93,93</sup>. En revanche, les anti-aromatases ont l'inconvénient d'entraîner des douleurs articulaires. C'est l'un des principaux effets indésirables qui impacte l'observance du traitement et donc l'efficacité clinique. Il apparaît ainsi important de trouver des alternatives pour soulager ces douleurs afin de faire adhérer les femmes à leur traitement.

Suivant les différentes études, ces douleurs auraient une prévalence comprise entre 25 % et 62%<sup>20,94-99</sup>, soit 1 femme sur 2 en moyenne. Cette large mesure de l'incidence vient notamment des différents moyens de mesures utilisés mais aussi d'une définition de la douleur articulaire parfois vague.

Ces arthralgies, souvent légères à modérées, apparaissent en moyenne dans les 3 à 6 mois suivant le début de l'hormonothérapie.<sup>19,98</sup> Certaines études décrivent un délai d'apparition plus court d'environ 1,6 mois.<sup>100</sup> Selon plusieurs études, 69% à 81% des femmes sont adhérentes à leur traitement au cours de la première année mais ce taux d'adhésion diminue chaque année et peut atteindre 50% la 3<sup>ème</sup> année.<sup>101-104</sup> Suite à la survenue de douleurs articulaires trop importantes, environ 13% des femmes arrêtent leur traitement dans les 6 premiers mois.<sup>100</sup>

En plus d'affecter la qualité de vie, ces douleurs entraînent donc un problème majeur dans le suivi du traitement. De nombreuses femmes arrêtent ainsi le traitement d'elles-mêmes ou le prennent en discontinu. Cette mauvaise observance affecte l'efficacité de l'hormonothérapie et peut avoir un impact sur la survie et le risque récidive. L'adhésion à un programme de prévention par l'activité physique va donc être importante au cours des premiers mois de l'hormonothérapie et notamment dès l'apparition des premières douleurs. De plus, il a été montré que la survenue d'arthralgies ou de myalgies ou de symptômes ménopausiques étaient associés de manière significative à une amélioration de la survie globale.<sup>105</sup> Autrement dit, plus les femmes ressentent un effet indésirable, plus le traitement serait efficace.

De même, il est important de cibler en amont les femmes plus à risque de développer des arthralgies afin qu'elles soient intégrées de manière précoce dans les programmes de prévention des douleurs articulaires. Pour cela, plusieurs études se sont intéressées aux facteurs pouvant influencer le développement de ces douleurs.<sup>18-20,94-96</sup> Pour rappel, parmi ceux favorisant les douleurs articulaires on retrouve : une hormonothérapie précédente, une chimiothérapie précédente notamment au Taxane, l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), la fatigue induite par le cancer, l'anxiété, une ménopause de moins de 10 ans, une arthrite préexistante. A l'inverse, certains facteurs apparaissent comme protecteurs tels que : une hormonothérapie précédente par Tamoxifène, le surpoids (IMC =25-30 kg/m<sup>2</sup>), une ménopause de plus de 10 ans.

Suite à tous ces constats, il est apparu urgent de trouver des solutions efficaces pour soulager les douleurs et ainsi améliorer l'observance et la qualité de vie.

Aujourd'hui l'activité physique occupe une place plus importante. Elle n'est plus seulement indiquée dans la perte de poids. En effet, l'exercice physique réduit la perte osseuse et les douleurs. Il est important d'informer le plus possible les patientes sur

les bienfaits de l'AP. Il a été montré que les femmes sous AA, présentant des manifestations ostéo-articulaires, diminuent davantage leur AP par rapport à des patientes présentant le même type de symptômes mais sans AA (62 % versus 38 %) <sup>106</sup>.

La plupart d'entre elles ont étudié le bénéfice d'une activité aérobie, le plus souvent la marche, plus ou moins combinée à une activité de développement de force. Selon les recommandations, le temps de marche dans les différentes études était de 150 min/semaine. Ce temps pouvait être associé à 2 séances de renforcement musculaire par semaine. Toutes les études convergent vers le même résultat. D'une manière globale, on note une diminution des douleurs articulaires, une amélioration de la qualité de vie et de la fatigue. <sup>24,25,94,101,107</sup> C'est pourquoi le programme de marche, développé par *Arthritis Foundation - Walk With Ease*, pour le soulagement des douleurs articulaires chez les patients souffrant d'arthrite a été adapté chez les femmes souffrant d'un cancer du sein et traitées par anti-aromatases. <sup>104,108</sup> Il s'agit d'un programme de 150 min de marche par semaine, soit 30 min 5 jours par semaine. A l'issue de ce programme réalisé sur 6 semaines, on note une diminution des douleurs articulaires, des raideurs musculaires et de la fatigue.

En revanche, très peu d'études se sont penchées sur les bénéfices d'une activité physique aquatique. Deux d'entre elles mettent en avant l'effet bénéfique prouvé de l'exercice aquatique sur le soulagement des douleurs dans les maladies locomotrices et notamment la Sclérose En Plaque <sup>109</sup>. Cet effet a été prouvé à court terme, c'est pourquoi d'autres études seraient nécessaire pour évaluer l'effet à plus long terme.

Cantarero-Villanueva *et al.* en 2013 se sont plus particulièrement intéressés à l'exercice en milieu aquatique dans le soulagement des douleurs induites sous hormonothérapie. Le taux d'adhésion au programme était élevé, environ 79%, ce qui permet d'obtenir des résultats fiables. La pratique d'une activité aquatique, 60 min 3x/semaine durant 8 semaines, a montré une amélioration significative des douleurs articulaires <sup>110</sup>. L'avantage de l'exercice en piscine est qu'il est très bien toléré et ne présente pas d'effet indésirable. On peut également supposer que l'exercice aquatique évite les mouvements brusques et les coups au niveau des articulations déjà douloureuses, ce qui permettrait ainsi une meilleure tolérance d'un point de vue psychologique.

Fernández-Lao *et al.* en 2013 se sont penchés sur la comparaison des bienfaits de l'activité physique terrestre à ceux de l'activité physique aquatique, notamment dans l'amélioration du lymphœdème. On note une meilleure amélioration des symptômes au cours de la pratique de l'exercice aquatique<sup>111</sup>.

D'une manière plus globale, l'activité physique permettrait de réduire les effets indésirables des traitements mais aussi les risques de chutes liés aux douleurs articulaires. En effet, une étude a montré que les douleurs articulaires entraînaient un risque de chute important. Une douleur supérieure à 4/10 sur l'échelle BPI (*Brief Pain Inventory*) multiplie le risque de chute par 2<sup>112</sup>. Ainsi, l'activité physique, en renforçant la masse musculaire permet de réduire ces chutes.

À la vue de ces nombreux résultats plutôt encourageants, l'activité physique adaptée est proposée de manière systématique en soin de support. Elle diminue les effets indésirables comme les douleurs articulaires ou la fatigue mais limite aussi les récurrences. Selon l'INCa, on observe une diminution du risque de rechute pouvant aller jusqu'à 50% dans le cas du cancer du sein.

## 2. Justification de l'intérêt public

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France. La majorité de ces cancers est hormonodépendant, c'est pourquoi environ 80% des femmes recevront une hormonothérapie.

Aujourd'hui l'hormonothérapie est l'un des traitements qui permet d'obtenir le meilleur taux de survie après un cancer mais c'est aussi un traitement qui présente de nombreux effets indésirables, dont les douleurs articulaires, impactant la qualité de vie. Ces douleurs jouent un rôle sur l'observance du traitement. Il est donc important de trouver des alternatives quant au soulagement de ces douleurs. Différents moyens de gestion de la douleur existent, autre que les médicaments, comme l'acupuncture, le yoga ou encore l'activité physique.

L'activité physique adaptée (APA) fait partie des traitements non médicamenteux des cancers. Les enseignants en activités physiques adaptées font actuellement un bilan initial et final de prise en charge des patients (Décret n° 2016-1990 du 30 décembre

2016). Ce bilan permettra d'évaluer l'impact de l'APA sur les douleurs induites par l'hormonothérapie.

### 3. Présentation de l'étude

Le projet **APAISE** (**A**ctivité **P**hysique adapté, douleurs **A**rticulaires, cancer du **S**ein et **h**ormonothérap**E**) a pour principal objectif de déterminer l'impact de l'activité physique adaptée sur les douleurs articulaires induites sous hormonothérapie chez les femmes présentant un cancer du sein. L'impact de l'APA sera étudié à court termes (3 mois) et à moyen termes (6 mois).

Au cours de cette étude, l'impact de l'APA sur le quotidien des patientes sera étudié d'une manière plus globale. Ainsi, les objectifs secondaires à cette étude sont :

- Impact de la pratique de l'APA sur la qualité de vie en fonction de l'évolution de la douleur
- Impact de la pratique de l'APA sur l'observance aux traitements
- Impact de la pratique de l'APA sur la consommation d'antalgiques
- Impact de la pratique de l'APA sur le recours à des soins de support (ostéopathie, kinésithérapie, sophrologie etc...)
- Assiduité aux séances d'APA et mesure de son impact sur les douleurs

L'intérêt est de faire une prise en charge globale et personnalisée.

Cette étude est réalisée en ex - Basse Normandie en lien avec le dispositif IMAPAC géré par le réseau régional de cancérologie OncoNormandie. Les différents accords réglementaires autorisant le déroulement de l'étude ont été obtenus en 2020 :

- Accord de confidentialité des données obtenu auprès de la RGPD
- Accord du comité local d'éthique

Dans le cadre de ce travail, j'ai participé de nombreuses réunions dont la réunion de présentation du protocole aux différents interlocuteurs impliqués dans cette étude. Ainsi, j'ai pu faire un point sur la situation actuelle (nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France, pourcentage de femmes sous hormonothérapie, douleurs articulaires et problèmes d'observance...), puis j'ai réalisé un focus sur les facteurs de risque afin que les professionnels de santé puissent cibler en amont les femmes les



plus à risque. Ensuite, j'ai fait le point sur les bienfaits connus de l'APA sur les douleurs avant de terminer sur la présentation des objectifs de cette étude.

A la suite de cette présentation, un flyer a été réalisé pour les professionnels de santé. Ce dernier reprend les informations essentielles de cette réunion de présentation.

Calendrier prévisionnel et faisabilité du projet :

- Durée des inclusions : 1 an
- Durée de la période de suivi : 6 mois

#### 4. Matériels et méthodes

Cette étude s'adresse aux femmes atteintes d'un cancer du sein et présentant des douleurs induites par l'hormonothérapie. L'analyse des données bibliographiques nous a permis de déterminer les critères d'inclusion. Afin de participer, les patientes devront donc remplir un certain nombre de critères :

- Être majeure et sans protection de justice
- Être une femme
- Avoir ou avoir eu un cancer du sein depuis moins de 1 an
- Être sous hormonothérapie
- Avoir une prescription médicale pour faire de l'APA
- Être affiliée au régime de la sécurité sociale
- Être francophone

Si un seul de ces critères n'est pas respecté, la patiente ne pourra donc pas participer à l'étude.

Ainsi, les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Être mineure ou majeure sous protection juridique
- Être de sexe masculin
- Avoir un autre cancer ou un cancer du sein depuis plus de 1 an
- Ne pas être sous hormonothérapie
- Ne pas avoir de prescription pour faire de l'APA
- Être enceinte

Dans le cadre de cette évaluation, les patientes seront recrutées en consultation médicale dans le cadre de la prescription médicale d'APA tel que décrit par le Décret n°2016-1990 relatif à la prescription médicale de l'APA pour les personnes atteintes d'une affection longue durée. Les patientes seront dirigées vers les différentes structures sportives où elles seront accueillies par les enseignants spécialisés en APA.

La sélection des patientes dont les données seront saisies suivra la procédure suivante :

1. L'oncologue repère la patiente répondant au profil recherché : patientes atteintes de cancer du sein avec des douleurs induites par l'hormonothérapie
2. Remise du flyer « APAISE » (annexe 8) à la patiente et envoi vers un médecin pour une consultation en Activité Physique Adaptée comme dans la pratique courante
3. La patiente remet le flyer et la prescription d'APA à l'éducateur sportif
4. Mise en place du programme APA et suivi des séances
5. Complétion des auto-questionnaires par les patientes à T0, T3 mois et T6 mois.

Les données seront donc recueillies par réponse des patientes aux auto-questionnaires (annexes 9 et 10) à chaque temps.

Le critère principal de jugement des douleurs articulaires sera évalué à l'aide du questionnaire BPI, à l'inclusion et à 3 mois.

Les critères secondaires de jugement retenus pour l'étude sont :

- Douleurs articulaires évaluées avec le questionnaire BPI (annexe 11) à 6 mois
- Qualité de vie à l'aide du QLQ-BR23 (annexe 12) et de l'HAD (annexe 13) à l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois
- Pratique de l'activité physique à l'aide de l'IPAQ (annexe 4) à l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois
- Observance au traitement à l'aide d'une simple question posée à l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois : Dans quelle mesure suivez-vous votre traitement d'hormonothérapie ?
  - Non, pas du tout
  - Non, pas vraiment
  - Oui, plutôt
  - Oui complètement

Afin de décrire au mieux notre population d'étude, d'autres données seront collectées :

- Données socio-démographiques : sexe, âge, mois et année de naissance, taille, poids, situation professionnelle
- Données concernant les comorbidités : tabagisme, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale, maladie respiratoire, artérite des membres inférieurs, ménopause
- Données concernant le cancer et ses traitements : date du cancer, poids avant cancer, type et date des traitements subis contre le cancer
- Données concernant la douleur : douleurs préexistantes (durée, type), types de traitements médicaments, recours à des soins non-médicamenteux

Le recueil de ces données se fait *via* le questionnaire à l'inclusion (annexe 9).

L'ensemble des questionnaires est regroupé au sein d'un cahier de recueil de données (CRF). Il s'agit d'un document destiné à recueillir les informations requises par le protocole pour chaque personne qui se prête à l'étude. Dans le cadre de ma thèse, j'ai participé à l'élaboration de ce questionnaire, notamment sur la partie concernant la prise de traitements antalgiques.

## 5. Traitement et analyse des données

IMAPAC-APAISE est une étude observationnelle prospective (RNIPH) basée sur l'analyse des données récoltées chez des patientes après 3 mois et 6 mois d'activités physiques adaptées. Les évaluations seront faites, comme pour tous patients ayant une prescription médicale, avant de commencer les séances, puis 3 mois après le début des séances et 6 mois après (Figure 11).

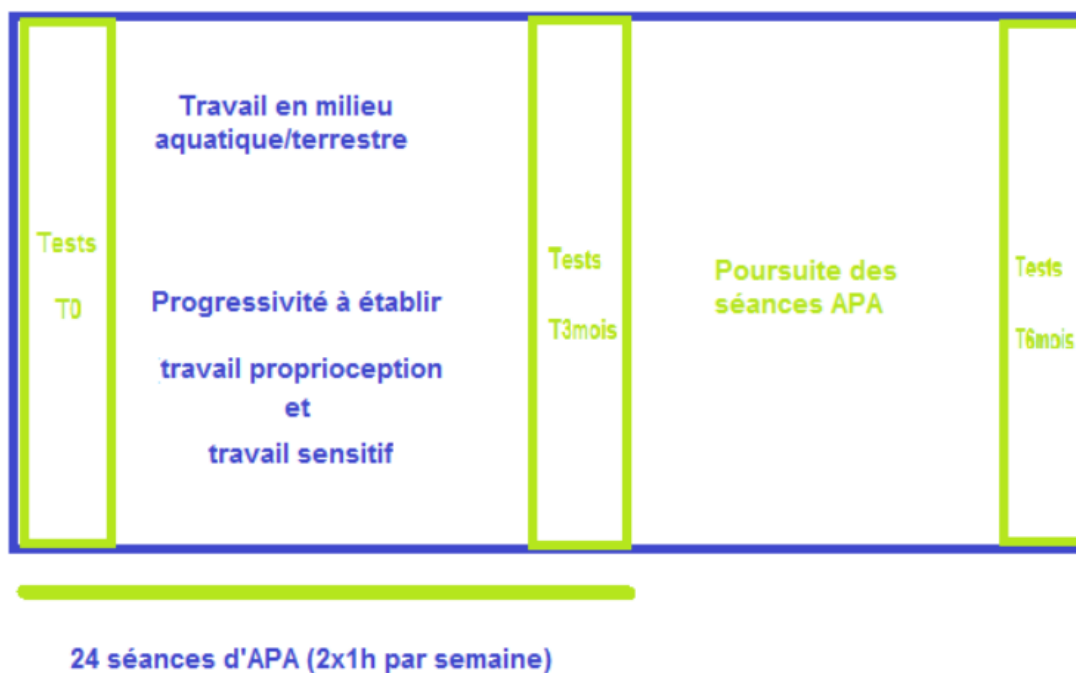


Figure 11 : Déroulement de l'étude

Le nombre de patientes n'a pas fait l'objet d'un calcul de puissance, et a été évalué en fonction de la file active des patientes sur les sites de Caen et Cherbourg. Ce choix se justifie par le fait que les structures médicales de ces sites sont en lien direct avec des structures d'accueil proposant des activités aquatiques.

### a. Analyse du critère principal de jugement

Afin de juger de l'utilité du dispositif chez ces patientes, nous évaluerons l'évolution de la douleur à 3 mois à l'aide du test T de Student apparié, si le score de douleur suit une loi normale, sinon le test des rangs signés de Wilcoxon.

## b. Analyse des critères secondaires de jugement

Les analyses de l'évolution de la qualité de vie, de la dépression, de la consommation de médicaments, de l'observance au traitement et de la pratique d'activité physique, seront réalisées par comparaison de moyennes sur données répétées entre l'inclusion et 3 mois en utilisant le test T de Student apparié, si le score suit une loi normale, sinon le test des rangs signés de Wilcoxon.

Le lien entre le score de douleur à 3 mois et la pratique de l'activité physique à 3 mois sera étudié en utilisant le modèle linéaire généralisé avec distribution linéaire en prenant en compte le score de douleur à l'inclusion.

Une étude des corrélations sera réalisée afin d'étudier l'association entre l'activité physique, la douleur et la qualité de vie à l'inclusion et à 3 mois.

En ce qui concerne l'exploitation des données à 6 mois, nous suivrons le même modèle d'analyse que précédemment, afin de comparer les évolutions des paramètres entre l'inclusion et 6 mois. Concernant les scores de douleurs, nous réaliserons aussi une analyse des données longitudinales recueillies à l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois par un modèle mixte linéaire avec des résidus de covariance structurés.

S'il n'y a pas plus de 5% de données manquantes, l'ensemble des individus présentant une observation manquante sera supprimé. Dans le cas où il y aurait plus de 5% de données manquantes, une première analyse sera faite avec uniquement les cas complets, puis une seconde avec imputation des données manquantes.

Toutes les analyses statistiques seront menées à la fin de l'étude. Aucune analyse intermédiaire n'est prévue. Les tests statistiques seront des tests de supériorité bilatéraux. Une p-value < 0.05 sera considérée comme statistiquement significative.

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel de statistiques SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) ou R 3.6.0 (R *Foundation for Statistical Computing*).

### c. Publication des résultats et valorisation

Les résultats de cette étude feront l'objet de présentations lors de congrès scientifiques et d'une publication dans une revue scientifique internationale à comité de lecture. En fonction des résultats, des recommandations pourront être proposées dans les établissements de santé et auprès des médecins généralistes.

### d. Limites de l'étude

Parmi les limites de cette étude, le contexte sanitaire actuel est l'un des premiers freins. On note une diminution du nombre de nouveaux patients d'environ 20%, notamment suite à la fermeture temporaire des centres de dépistage. De même, les structures d'accueil spécialisées en APA ont perdu une partie de leurs adhérents depuis le début de la période Covid. En effet, en 2020, on observe un effondrement de l'accès aux soins de support en lien avec la fermeture temporaire des structures d'accueil et la priorisation du parcours de soin vers les soins essentiels. De plus, les personnes atteintes d'un cancer du sein sont des personnes fragiles. On peut donc supposer qu'elles ne vont pas suivre le programme aussi rigoureusement qu'en temps normal par peur de sortir. On peut donc s'attendre à avoir quelques patientes perdues de vue. De même, si leur venue n'est pas régulière, les résultats ne seront qu'approximatifs.

Parmi les autres limites de l'étude, on retrouve certains biais qui pourraient avoir un rôle particulièrement important dans le cadre des effets de l'AP sur la qualité de vie et notamment le biais de désirabilité sociale, le biais de références culturelles et relation à l'activité physique ou encore le biais de motivation pour les activités pratiquées en groupe.

De même, chez les patientes douloureuses chroniques ou avec des douleurs préexistantes de type arthrose, il existe un risque de biais.

On peut également supposer qu'un changement de traitement (switch d'une hormonothérapie à une autre) au cours de l'étude puisse entraîner un biais. En effet, dans le cas où l'on remplace un traitement induisant d'importantes douleurs par un autre induisant de plus faibles douleurs, la réduction de la douleur peut être faussement attribuée à l'APA.

Toutefois les modifications de traitement en début de traitement sont assez rares. De plus, l'hormonothérapie fait partie du recueil de donnée à T0, à 3 mois et à 6 mois. Ainsi, un éventuel changement de traitement pourra être pris en compte dans les analyses.

A l'inverse, on peut supposer que l'APA en réduisant les douleurs permet d'éviter ou de reculer ces modifications de traitement en cours de route. Ce paramètre pourra être étudié si le nombre de participantes à l'étude est suffisamment élevé.

## Conclusion

Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et sous hormonothérapie, les douleurs articulaires sont l'un des principaux effets indésirables. Ces douleurs affectent la qualité de vie. Aujourd'hui le mécanisme par lequel ces douleurs se développent n'est pas bien connu, ainsi il n'existe pas de traitement spécifique. Les traitements antalgiques disponibles permettent uniquement une prise en charge symptomatique.

Il est apparu urgent de trouver des solutions efficaces. L'APA semble jouer un rôle bénéfique sur ces douleurs. Le but de notre étude est donc d'apporter des réponses complémentaires quant au soulagement des douleurs articulaires.

De plus, l'APA apparaît comme l'un des soins de support les plus complet. En effet, quel que soit le stade de la maladie, ces bénéfices sont multiples et complémentaires :

- ⇒ Prévention primaire : limite le développement des cancers
- ⇒ Prévention secondaire : effets bénéfiques multiples avec réduction de nombreux effets indésirables
- ⇒ Prévention tertiaire : limite les récurrences et améliore la survie

Afin d'en tirer les meilleures bénéfices, l'activité physique se doit d'être adaptée. Les professionnels du milieu sportif ainsi que les professionnels de santé sont maintenant formés à la pratique de l'APA afin de proposer des programmes personnalisés et adaptés en fonction des capacités de chacun. Leur rôle est important tant dans l'information, dans la motivation que dans la levée des freins à l'APA.

Aujourd'hui, les soins de support occupent une place importante. Cela permet une prise en charge adaptée et personnalisée. De plus, les soins de support comme l'APA permettent d'apporter des solutions, notamment dans le soulagement des douleurs induites sous hormonothérapie en plus d'une amélioration du bien-être et d'une interaction sociale.

Ainsi, la prise en charge pluriprofessionnelle permet d'obtenir une prise en charge plus globale et doit être privilégiée.



## Bibliographie

1. Présentation. *OncoNormandie Réseau Régional de Cancérologie*  
<https://onconormandie.fr/le-reseau/presentation/>.
2. Histoire et définition | Centre Paul Strauss. <http://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition>.
3. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers.  
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>.
4. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>.
5. Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer - Des connaissances aux repères pratiques - Ref : ECTACTPHYRA17. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Benefices-de-l-activite-physique-pendant-et-apres-cancer-Des-connaissances-aux-reperes-pratiques>.
6. Cancer du sein, les traitements locaux : opérations, mastectomie, ....  
<https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancer-du-sein-les-traitements-locaux>.
7. Curiethérapie - Cancer du col de l'utérus. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Curietherapie>.
8. Thérapies ciblées : modes d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique.  
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Therapies-ciblees-modes-d-action>.
9. Mahieu, A. CANCEROLOGIE-Hormonothérapie anticancéreuse. 17.
10. Suskin, J. & Shapiro, C. L. Osteoporosis and musculoskeletal complications related to therapy of breast cancer. *Gland Surg* 7, 411–423 (2018).

11. Rosen, S., Ham, B. & Mogil, J. S. Sex differences in neuroimmunity and pain. *Journal of Neuroscience Research* **95**, 500–508 (2017).
12. Martinsky, N. Hormones gonadiques et douleur: rôle spécifique dans la stomatodynie. 69.
13. Zhong, Y.-Q., Li, K.-C. & Zhang, X. Potentiation of excitatory transmission in substantia gelatinosa neurons of rat spinal cord by inhibition of estrogen receptor alpha. *Mol Pain* **6**, 92 (2010).
14. Gaumont, I. & Marchand, S. La douleur est-elle sexiste ? - Mécanismes endogènes et hormones sexuelles. *Med Sci (Paris)* **22**, 1011–1013 (2006).
15. Hassan, S., Muere, A. & Einstein, G. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. *PAIN* **155**, 2448–2460 (2014).
16. Gervasini, G. *et al.* Polymorphisms in ABCB1 and CYP19A1 genes affect anastrozole plasma concentrations and clinical outcomes in postmenopausal breast cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* **83**, 562–571 (2017).
17. Mao, J. J. *et al.* Association of functional polymorphisms in CYP19A1 with aromatase inhibitor associated arthralgia in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* **13**, R8 (2011).
18. Sestak, I. *et al.* Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology* **9**, 866–872 (2008).
19. Mao, J. *et al.* Patterns and Risk Factors Associated with Aromatase Inhibitor Related Arthralgia Among Breast Cancer Survivors. *Cancer* **115**, 3631–3639 (2009).
20. Prevalence of Joint Symptoms in Postmenopausal Women Taking Aromatase Inhibitors for Early-Stage Breast Cancer | Journal of Clinical Oncology.  
[https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.10.7573?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.10.7573?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed).

21. Yang, G. S. *et al.* Interventions for the Treatment of Aromatase Inhibitor–Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Nursing* **40**, E26 (2017).
22. Niravath, P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol* **24**, 1443–1449 (2013).
23. Kubo, M. *et al.* Short-term and Low-dose Prednisolone Administration Reduces Aromatase Inhibitor-induced Arthralgia in Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res* **32**, 2331–2336 (2012).
24. Henry, N. L. *et al.* Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor–Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol* **36**, 326–332 (2018).
25. Campbell, A., Heydarian, R., Ochoa, C., Dwivedi, A. K. & Nahleh, Z. A. Single arm phase II study of oral vitamin B12 for the treatment of musculoskeletal symptoms associated with aromatase inhibitors in women with early stage breast cancer. *Breast J* **24**, 260–268 (2018).
26. Crew, K. D. *et al.* Randomized, Blinded, Sham-Controlled Trial of Acupuncture for the Management of Aromatase Inhibitor–Associated Joint Symptoms in Women With Early-Stage Breast Cancer. *JCO* **28**, 1154–1160 (2010).
27. Hershman, D. L. *et al.* Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer. *JAMA* **320**, 167–176 (2018).
28. Galantino, M. L. *et al.* A Qualitative Exploration of the Impact of Yoga on Breast Cancer Survivors with Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias. *EXPLORE* **8**, 40–47 (2012).
29. Que sont les soins de support ? - Soins de support. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Soins-de-support/Definition>.
30. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N° DGOS/R3/INCa/2017/62 du 23 février 2017 relative à l'amélioration de l'accès aux

soins de support des patients atteints de cancer.

<https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=41950>.

31. Définitions - Manger Bouger Professionnel.

<https://www.mangerbouger.fr/pro/sante/activite-physique-20/definitions-types-d-activite-intensite-et-mesure/definitions.html>.

32. [guide\\_aps\\_annexes.pdf](#).

33. [AP\\_cancer\\_2018\\_AFSOS.pdf](#).

34. IMAPAC – Initier et Maintenir une Activité Physique Avec un Cancer. <https://imapac.fr/>.

35. [dp\\_maisons\\_sport\\_sante\\_\\_2021.pdf](#).

36. BACLESSE - SOINS DE SUPPORT NOS SOINS DE SUPPORT ACTIVITÉ

PHYSIQUE ADAPTÉE. [https://www.baclesse.fr/18\\_77\\_268\\_activite-physique-adaptee.html](https://www.baclesse.fr/18_77_268_activite-physique-adaptee.html).

37. Ottenbacher, A. J. *et al.* EXERCISE AMONG BREAST AND PROSTATE CANCER SURVIVORS – WHAT ARE THEIR BARRIERS? *J Cancer Surviv* **5**, 413–419 (2011).

38. Activité physique - Réduire les risques de cancer. [https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Activite-physique?%3fgclid=CjwKCAiAnIT9BRAmEiwANaoE1XllfE\\_ZA3iJb0X8q\\_O9Xb4wpYWnpXqCO4hPkTtDNJ80606374\\_TNxoCV4YQAvD\\_BwE](https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Activite-physique?%3fgclid=CjwKCAiAnIT9BRAmEiwANaoE1XllfE_ZA3iJb0X8q_O9Xb4wpYWnpXqCO4hPkTtDNJ80606374_TNxoCV4YQAvD_BwE).

39. Hallal, P. C. *et al.* Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet* **380**, 247–257 (2012).

40. Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. & Thun, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* **348**, 1625–1638 (2003).

41. Neilson, H. K., Friedenreich, C. M., Brockton, N. T. & Millikan, R. C. Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer: Proposed Biologic Mechanisms and Areas for Future Research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**, 11–27 (2009).

42. Gonzalez, R. R. *et al.* Leptin signaling promotes the growth of mammary tumors and increases the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor type two (VEGF-R2). *J Biol Chem* **281**, 26320–26328 (2006).
43. Uddin, S. *et al.* Role of leptin and its receptors in the pathogenesis of thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol* **4**, 637–643 (2011).
44. Dalamaga, M., Diakopoulos, K. N. & Mantzoros, C. S. The Role of Adiponectin in Cancer: A Review of Current Evidence. *Endocr Rev* **33**, 547–594 (2012).
45. Khan, S., Shukla, S., Sinha, S. & Meeran, S. M. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev* **24**, 503–513 (2013).
46. Calle, E. E. & Thun, M. J. Obesity and cancer. *Oncogene* **23**, 6365–6378 (2004).
47. Yu, H. & Rohan, T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* **92**, 1472–1489 (2000).
48. Activité physique et risque de cancer | Cancer et environnement. <https://www.cancer-environnement.fr/178-Activite-physique-et-cancer.ce.aspx>.
49. McTiernan, A., Irwin, M. & VonGruenigen, V. Weight, Physical Activity, Diet, and Prognosis in Breast and Gynecologic Cancers. *J Clin Oncol* **28**, 4074–4080 (2010).
50. Kim, C.-J., Kang, D.-H. & Park, J.-W. A meta-analysis of aerobic exercise interventions for women with breast cancer. *West J Nurs Res* **31**, 437–461 (2009).
51. Strasser, B., Steindorf, K., Wiskemann, J. & Ulrich, C. M. Impact of resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* **45**, 2080–2090 (2013).
52. McTiernan, A. *et al.* Adiposity and Sex Hormones in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* **21**, 1961–1966 (2003).
53. Nguyen, M. C., Stewart, R. B., Banerji, M. A., Gordon, D. H. & Kral, J. G. Relationships between tamoxifen use, liver fat and body fat distribution in women with breast cancer. *Int J Obes Relat Metab Disord* **25**, 296–298 (2001).

54. Nishino, M., Hayakawa, K., Nakamura, Y., Morimoto, T. & Mukaihara, S. 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**, 129–134 (2003).
55. Schmitz, K. H., Ahmed, R. L. & Yee, D. Effects of a 9-Month Strength Training Intervention on Insulin, Insulin-like Growth Factor (IGF)-I, IGF-binding Protein (IGFBP)-1, and IGFBP-3 in 30–50-Year-Old Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **11**, 1597–1604 (2002).
56. Schmitz, K. H. *et al.* Controlled Physical Activity Trials in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **14**, 1588–1595 (2005).
57. Cramp, F. & Byron-Daniel, J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **11**, CD006145 (2012).
58. Cramp, F. & Daniel, J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD006145 (2008) doi:10.1002/14651858.CD006145.pub2.
59. Duijts, S. F. A., Faber, M. M., Oldenburg, H. S. A., van Beurden, M. & Aaronson, N. K. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis. *Psychooncology* **20**, 115–126 (2011).
60. Kangas, M., Bovbjerg, D. H. & Montgomery, G. H. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* **134**, 700–741 (2008).
61. McNeely, M. L. *et al.* Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* **175**, 34–41 (2006).

62. Velthuis, M. J., Agasi-Idenburg, S. C., Aufdemkampe, G. & Wittink, H. M. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **22**, 208–221 (2010).
63. Speck, R. M., Courneya, K. S., Mâsse, L. C., Duval, S. & Schmitz, K. H. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* **4**, 87–100 (2010).
64. *Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie: méthodes et applications.* (Editions Estem, 2002).
65. Carayol, M. *et al.* Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed? *Annals of Oncology* **24**, 291–300 (2013).
66. Zeng, Y., Huang, M., Cheng, A. S. K., Zhou, Y. & So, W. K. W. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer* **21**, 262–274 (2014).
67. Francis, W. P. *et al.* Improving surgical outcomes: standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg* **192**, 636–639 (2006).
68. Schmitz, K. H. *et al.* Weight Lifting in Women with Breast-Cancer-Related Lymphedema. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810118>  
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0810118> (2009)  
doi:10.1056/NEJMoa0810118.
69. Lee, M. S., Choi, T.-Y. & Ernst, E. Tai chi for breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* **120**, 309–316 (2010).
70. Courneya, K. S. *et al.* Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* **25**, 4396–4404 (2007).

71. Sandel, S. L. *et al.* Dance and movement program improves quality-of-life measures in breast cancer survivors. *Cancer Nurs* **28**, 301–309 (2005).
72. Johansson, K., Hayes, S., Speck, R. M. & Schmitz, K. H. Water-based exercise for patients with chronic arm lymphedema: a randomized controlled pilot trial. *Am J Phys Med Rehabil* **92**, 312–319 (2013).
73. Schrijvers, D. Pain control in cancer: recent findings and trends. *Ann Oncol* **18 Suppl 9**, ix37-42 (2007).
74. Winters-Stone, K. M. *et al.* Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* **127**, 447–456 (2011).
75. Schwartz, A. L., Winters-Stone, K. & Gallucci, B. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* **34**, 627–633 (2007).
76. Lahart, I. M., Metsios, G. S., Nevill, A. M. & Carmichael, A. R. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncologica* **54**, 635–654 (2015).
77. Schmid, D. & Leitzmann, M. F. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* **25**, 1293–1311 (2014).
78. Ibrahim, E. M. & Al-Homaidh, A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* **28**, 753–765 (2011).
79. Holmes, M. D. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA* **293**, 2479 (2005).
80. Chen, X. *et al.* Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila)* **4**, 1409–1418 (2011).



81. Friedenreich, C. M. *et al.* Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial: Sex Hormone Changes in a Year-Long Exercise Intervention Among Postmenopausal Women. *J Clin Oncol* **28**, 1458–1466 (2010).
82. de Salles, B. F. *et al.* Effects of resistance training on cytokines. *Int J Sports Med* **31**, 441–450 (2010).
83. Desnoyers, A., Riesco, E., Fülöp, T. & Pavic, M. Activité physique et cancer : mise au point et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne* **37**, 399–405 (2016).
84. Schmidt. Physical activity influences the immune system of breast cancer patients. <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2017;volume=13;issue=3;spage=392;epage=398;aulast=Schmidt#ft28>.
85. Idorn, M. & thor Straten, P. Exercise and cancer: from “healthy” to “therapeutic”? *Cancer Immunol Immunother* **66**, 667–671 (2017).
86. Kruijsen-Jaarsma, M., Révész, D., Bierings, M. B., Buffart, L. M. & Takken, T. Effects of exercise on immune function in patients with cancer: a systematic review. *Exerc Immunol Rev* **19**, 120–143 (2013).
87. Evans, E. S. *et al.* Impact of patient-specific factors, irradiated left ventricular volume, and treatment set-up errors on the development of myocardial perfusion defects after radiation therapy for left-sided breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* **66**, 1125–1134 (2006).
88. Braam, K. I. *et al.* Design of the Quality of Life in Motion (QLIM) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of a combined physical exercise and psychosocial training program to improve physical fitness in children with cancer. *BMC Cancer* **10**, 624 (2010).
89. Gilliam, M. B. *et al.* Social, Demographic, and Medical Influences on Physical Activity in Child and Adolescent Cancer Survivors. *J Pediatr Psychol* **37**, 198–208 (2012).
90. Rogers, L. Q. *et al.* Reduced Barriers Mediated Physical Activity Maintenance Among Breast Cancer Survivors. *J Sport Exerc Psychol* **33**, 235–254 (2011).

91. Cancer du sein. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>.
92. Hormonothérapie - Cancer du sein. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>.
93. Cuzick, J. *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* **11**, 1135–1141 (2010).
94. Fenlon, D. *et al.* A Survey of Joint and Muscle Aches, Pain, and Stiffness Comparing Women With and Without Breast Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* **46**, 523–535 (2013).
95. Laroche, F. *et al.* Classification of and Risk Factors for Estrogen Deprivation Pain Syndromes Related to Aromatase Inhibitor Treatments in Women With Breast Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study. *The Journal of Pain* **15**, 293–303 (2014).
96. Beckwée, D., Leysen, L., Meuwis, K. & Adriaenssens, N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* **25**, 1673–1686 (2017).
97. Morimoto, Y., Sarumaru, S., Oshima, Y., Tsuruta, C. & Watanabe, K. Joint symptoms associated with anastrozole and letrozole in patients with breast cancer: a retrospective comparative study. *J Pharm Health Care Sci* **3**, (2017).
98. Laroche, F. *et al.* Quality of life and impact of pain in women treated with aromatase inhibitors for breast cancer. A multicenter cohort study. *PLoS One* **12**, (2017).
99. Thorne, C. Management of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol* **14**, S11–S19 (2007).
100. Henry, N. L. *et al.* Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* **111**, 365–372 (2008).

101. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer | *Annals of Oncology* | Oxford Academic.  
<https://academic.oup.com/annonc/article/20/3/431/186472>.
102. Partridge, A. H. *et al.* Adherence to Initial Adjuvant Anastrozole Therapy Among Women With Early-Stage Breast Cancer. *JCO* **26**, 556–562 (2008).
103. Nekhlyudov, L., Li, L., Ross-Degnan, D. & Wagner, A. K. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **130**, 681–689 (2011).
104. Nyrop, K. A. *et al.* Randomized Controlled Trial of a Home-Based Walking Program to Reduce Moderate to Severe Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *Oncologist* **22**, 1238–1249 (2017).
105. Correlation of treatment-emergent adverse events and clinical response to endocrine therapy in early breast cancer: a retrospective analysis of the German cohort of TEAM | *Annals of Oncology* | Oxford Academic.  
<https://academic.oup.com/annonc/article/23/10/2566/192297>.
106. Brown, J. C. *et al.* Aromatase Inhibitor Associated Musculoskeletal Symptoms are associated with Reduced Physical Activity among Breast Cancer Survivors. *Breast J* **20**, 22–28 (2014).
107. Arem, H. *et al.* Exercise adherence in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor arthralgias in breast cancer survivors: The Hormones and Physical Exercise (HOPE) Study. *J Cancer Surviv* **10**, 654–662 (2016).
108. Nyrop, K. A. *et al.* Feasibility and promise of a 6-week program to encourage physical activity and reduce joint symptoms among elderly breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. *Journal of Geriatric Oncology* **5**, 148–155 (2014).
109. Castro-Sánchez, A. M. *et al.* Hydrotherapy for the Treatment of Pain in People with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* **2012**, (2012).

110. Cantarero-Villanueva, I. *et al.* Aquatic exercise in a chest-high pool for hormone therapy-induced arthralgia in breast cancer survivors: a pragmatic controlled trial. *Clin Rehabil* **27**, 123–132 (2013).
111. Fernández-Lao, C. *et al.* Water versus land-based multimodal exercise program effects on body composition in breast cancer survivors: a controlled clinical trial. *Support Care Cancer* **21**, 521–530 (2013).
112. Basal, C. *et al.* Joint pain and falls among women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Support Care Cancer* **27**, 2195–2202 (2019).

## Liste des annexes

Annexe 1 : Classification des activités physiques en fonction de leurs intensités <sup>5</sup> -----	100
Annexe 2 : Pyramide des recommandations en activité physique <sup>31</sup> -----	101
Annexe 3 : Domaines d'intervention préférentiels des différents métiers de l'activité physique <sup>5</sup> -----	102
Annexe 4 : Questionnaire IPAQ -----	103
Annexe 5 : Questionnaire GPAQ -----	105
Annexe 6 : Conditions de mise en œuvre de l'APA <sup>5</sup> -----	107
Annexe 7 : Influence du surpoids, de l'obésité et de l'activité physique sur les différents facteurs pro et anti-tumoraux <sup>5</sup> -----	108
Annexe 8 : Flyer d'information sur le projet APAISE (Recto)-----	109
Annexe 8 : Flyer d'information sur le projet APAISE (Verso)-----	110
Annexe 9 : Questionnaire à l'inclusion-----	111
Annexe 10 : Questionnaire à T3 et à T6-----	114
Annexe 11 : Questionnaire BPI-----	116
Annexe 12 : Questionnaire QLQ-BR23-----	119
Annexe 13 : Questionnaire HAD-----	121

## Annexe 1 : Classification des activités physiques en fonction de leurs intensités<sup>5</sup>

**Tableau 1.** Classification des activités physiques en fonction de leurs intensités objectives et de l'évaluation subjective de leur tolérance pour un sujet d'IMC (indice de masse corporelle) normal non entraîné. MET = équivalent métabolique. FCmax = fréquence cardiaque maximale. VO<sub>2</sub>max = consommation maximale d'oxygène. L'évaluation de la pénibilité correspond à l'utilisation d'une échelle visuelle analogique de 0 à 10.

Intensité	Mesures	Repères d'intensité	Exemples
<b>Faible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,6 à 2,9 MET</li> <li>• 40 à 50 % FCmax</li> <li>• 20 à 40 % VO<sub>2</sub>max</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'essoufflement</li> <li>• Pas de transpiration</li> <li>• Pénibilité 2-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marche &lt; 5 km/h</li> <li>• Promener son chien</li> <li>• Conduite automobile</li> <li>• Déplacement de petits objets</li> </ul>
<b>Modérée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 à 5,9 MET</li> <li>• 55 à 70 % FCmax</li> <li>• 40 à 60 % VO<sub>2</sub>max</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essoufflement modéré</li> <li>• Conversation possible</li> <li>• Transpiration modérée</li> <li>• Pénibilité 5-6</li> <li>• Peut être maintenue 30 à 60 minutes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marche de 5 à 6,5 km/h</li> <li>• Montée d'escaliers à vitesse lente</li> <li>• Nage de loisir, tennis en double</li> <li>• Vélo à 15 km/h</li> </ul>
<b>Élevée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 à 8,9 MET</li> <li>• 70 à 90 % FCmax</li> <li>• 60 à 85 % VO<sub>2</sub>max</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essoufflement</li> <li>• Conversation difficile</li> <li>• Transpiration abondante</li> <li>• Pénibilité 7-8</li> <li>• Ne peut être maintenue plus de 30 minutes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Montée rapide d'escaliers</li> <li>• Course de 8 à 9 km/h</li> <li>• Marche à 5 km/h sur une pente à 12 %</li> <li>• Pompes répétées</li> <li>• Vélo à 20 km/h</li> </ul>
<b>Très élevée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 9 MET</li> <li>• &gt; 90 % FCmax</li> <li>• &gt; 85 % VO<sub>2</sub>max</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essoufflement très important</li> <li>• Conversation impossible</li> <li>• Transpiration très abondante</li> <li>• Pénibilité &gt; 8</li> <li>• Ne peut être maintenue plus de 10 minutes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principalement des activités sportives intenses</li> <li>• Course de 9 à 16 km/h</li> <li>• Vélo &gt; 25 km/h</li> </ul>

## Annexe 2 : Pyramide des recommandations en activité physique<sup>31</sup>



Figure 2. Pyramide des activités physiques.

## Annexe 3 : Domaines d'intervention préférentiels des différents métiers de l'activité physique<sup>5</sup>

Métiers	Limitations	Aucune limitation	Limitation minimale	Limitation modérée	Limitation sévère
Masseurs kinésithérapeutes		+/-	+	++	+++
Ergothérapeutes et psychomotriciens (dans leurs champs de compétences respectifs)		(si besoin déterminé)	(si besoin déterminé)	++	+++
Enseignants en APA		+/-	++	+++	++
Éducateurs sportifs		+++	+++	+	non concernés
Titulaires d'un titre à finalité professionnelle ou d'un certificat de qualification professionnelle inscrit sur l'arrêté interministériel		+++	++	+(1)	non concernés
Titulaires d'un diplôme fédéral inscrit sur l'arrêté interministériel		+++	++	+(1)	non concernés

(1) : concernés à condition d'intervenir dans un cadre pluridisciplinaire.



## Annexe 4 : Questionnaire IPAQ

### Bloc 1 : Activités intenses des 7 derniers jours

1. Pensez à toutes les **activités intenses** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques intenses font référence aux activités qui vous demandent un effort physique important et vous font respirer beaucoup plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

1-a. Au cours des **7 derniers jours**, **combien y a-t-il eu de jours** au cours desquels vous avez fait des **activités physiques intenses** comme porter des charges lourdes, bêcher, faire du VTT ou jouer au football ?

\_\_\_ jour(s)

Je n'ai pas eu d'activité physique intense

➡ *Passez au bloc 2*

1-b. Au total, combien de **temps** avez-vous passé à faire des **activités intenses au cours des 7 derniers jours** ?

\_\_\_ heure(s) \_\_\_ minutes

Je ne sais pas

### Bloc 2 : Activités modérées des 7 derniers jours

2. Pensez à toutes les **activités modérées** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques modérées font référence aux activités qui vous demandent un effort physique modéré et vous font respirer un peu plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

2-a. Au cours des **7 derniers jours**, **combien y a-t-il eu de jours** au cours desquels vous avez fait des **activités physiques modérées** comme porter des charges légères, passer l'aspirateur, faire du vélo tranquillement ou jouer au volley-ball ? Ne pas inclure la marche.

\_\_\_ jour(s)

Je n'ai pas eu d'activité physique modérée

➡ *Passez au bloc 3*

2-b. Au total, combien de **temps** avez-vous passé à faire des **activités modérées au cours des 7 derniers jours** ?

\_\_\_ heure(s) \_\_\_ minutes

Je ne sais pas

### Bloc 3 : La marche des 7 derniers jours

3. Pensez au temps que vous avez passé à **marcher au moins 10 minutes d'affilée** au cours des **7 derniers jours**.

Cela comprend la marche au lycée et à la maison, la marche pour vous rendre d'un lieu à un autre, et tout autre type de marche que vous auriez pu faire pendant votre temps libre pour la détente, le sport ou les loisirs.

3-a. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez marché pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

□ □ jour(s)

Je n'ai pas fait de marche

➡ **Passez au bloc 4**

3.b. Au total, combien d'épisodes de marche d'au **moins 10 minutes d'affilée**, avez-vous effectué au cours des **7 derniers jours** ?

□ □ □ □ nombre d'épisodes de 10 minutes d'affilée

Exemples :

Lundi :	1 marche de 60 minutes		6 épisodes
Mardi :	1 marche de 20 minutes et 3 marches de 5 minutes		2 épisodes
Mercredi :	1 marche de 35 minutes		3 épisodes
Jeudi :	1 marche de 8 minutes		0 épisode
Vendredi :	1 marche de 6 minutes puis 3 marches de 4 minutes	→	0 épisode
Samedi :	1 marche de 18 minutes		1 épisode
Dimanche :	1 marche de 10 minutes et 3 marches de 5 minutes		1 épisode
		Total	13 épisodes

Je ne sais pas

### Bloc 4 : Temps passé assis au cours des 7 derniers jours

4. La dernière question porte sur **le temps que vous avez passé assis** pendant les jours de semaine, au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend le temps passé assis au lycée, à la maison, lorsque vous étudiez et pendant votre temps libre. Il peut s'agir par exemple du temps passé assis à un bureau, chez des amis, à lire, à être assis ou allongé pour regarder la télévision, devant un écran.

4-a. Au cours des **7 derniers jours**, pendant les jours de semaine, **combien de temps**, en moyenne, avez vous passé **assis** ?

□ □ heure(s) □ □ minutes

Je ne sais pas

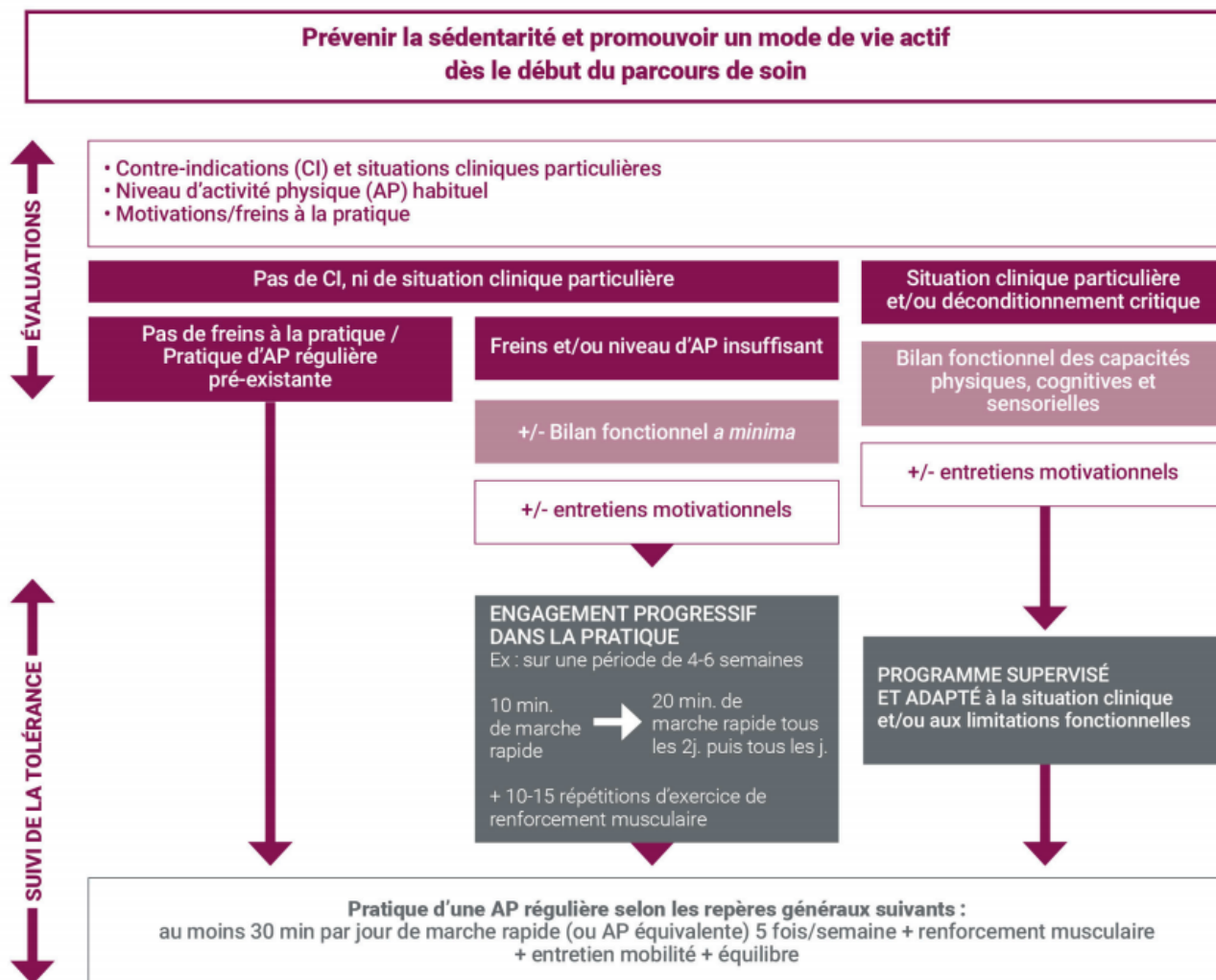
## Annexe 5 : Questionnaire GPAQ

<b>Activités au travail</b>			
1	Est-ce que votre travail implique des activités physiques de forte intensité qui nécessitent une augmentation conséquente de la respiration ou du rythme cardiaque, comme [soulever des charges lourdes, travailler sur un chantier, effectuer du travail de maçonnerie] pendant au moins 10 minutes d'affilée ? [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]	<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">Oui 1</div> <div style="text-align: right;">Non 2 <i>Si Non, aller à P4</i></div>	P1
2	Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des activités physiques de forte intensité dans le cadre de votre travail ?	Nombre de jours <input style="width: 40px;" type="text"/>	P2
3	Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez des activités physiques de forte intensité, combien de temps consacrez-vous à ces activités ?	Heures : minutes <input style="width: 40px;" type="text"/> : <input style="width: 40px;" type="text"/> hrs mins	P3 (a-b)
4	Est-ce que votre travail implique des activités physiques d'intensité modérée, comme une marche rapide ou [soulever une charge légère] durant au moins 10 minutes d'affilée ? [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]	<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">Oui 1</div> <div style="text-align: right;">Non 2 <i>Si Non, aller à P 7</i></div>	P4
5	Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des activités physiques d'intensité modérée dans le cadre de votre travail ?	Nombre de jours <input style="width: 40px;" type="text"/>	P5
6	Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez des activités physiques d'intensité modérée, combien de temps consacrez-vous à ces activités ?	Heures : minutes <input style="width: 40px;" type="text"/> : <input style="width: 40px;" type="text"/> hrs mins	P6 (a-b)
<b>Se déplacer d'un endroit à l'autre</b>			
Les questions suivantes excluent les activités physiques dans le cadre de votre travail, que vous avez déjà mentionnées. Maintenant, je voudrais connaître votre façon habituelle de vous déplacer d'un endroit à l'autre ; par exemple pour aller au travail, faire des courses, aller au marché, aller à votre lieu consacré au culte. [Ajouter d'autres exemples si nécessaire]			
7	Est-ce que vous effectuez des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo ?	<div style="text-align: right; margin-bottom: 10px;">Oui 1</div> <div style="text-align: right;">Non 2 <i>Si Non, aller à P 10</i></div>	P7
8	Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo ?	Nombre de jours <input style="width: 40px;" type="text"/>	P8
9	Lors d'une journée habituelle, combien de temps consacrez-vous à vos déplacements à pied ou à vélo ?	Heures : minutes <input style="width: 40px;" type="text"/> : <input style="width: 40px;" type="text"/> hrs mins	P9 (a-b)

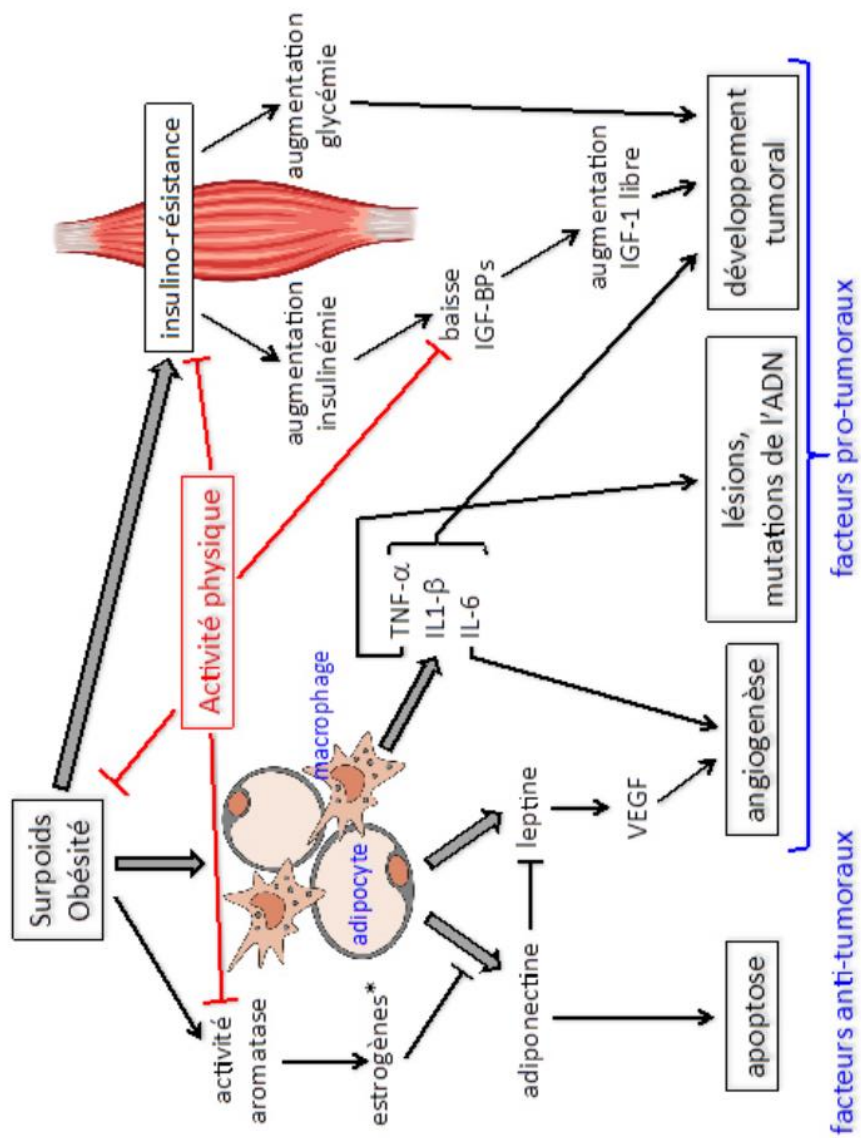
<b>Activités de loisirs</b>			
Les questions suivantes excluent les activités liées au travail et aux déplacements que vous avez déjà mentionnées. Maintenant je souhaiterais vous poser des questions sur le sport, le fitness et les activités de loisirs. <i>[Insérer les termes appropriés]</i>			
10	Est-ce que vous pratiquez des sports, du fitness ou des activités de loisirs de forte intensité qui nécessitent une augmentation importante de la respiration ou du rythme cardiaque comme [courir ou jouer au football] pendant au moins dix minutes d'affilée ? [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]	Oui 1  Non 2 <i>Si Non, aller à P 13</i>	P10
11	Habituellement, combien de jours par semaine pratiquez-vous une activité sportive, du fitness ou d'autres activités de loisirs de forte intensité ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P11
12	Lors d'une journée habituelle, combien de temps y consacrez-vous ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P12 (a-b)
13	Est-ce que vous pratiquez des sports, du fitness ou des activités de loisirs d'intensité modérée qui nécessitent une petite augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque comme la marche rapide [faire du vélo, nager, jouer au volley] pendant au moins dix minutes d'affilée ? [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]	Oui 1  Non 2 <i>Si Non, aller à P16</i>	P13
14	Habituellement, combien de jours par semaine pratiquez-vous une activité sportive, du fitness ou d'autres activités de loisirs d'intensité modérée ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P14
15	Lors d'une journée habituelle, combien de temps y consacrez-vous ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P15 (a-b)
<b>Comportement sédentaire</b>			
La question suivante concerne le temps passé en position assise ou couchée, au travail, à la maison, en déplacement, à rendre visite à des amis, et inclut le temps passé [assis devant un bureau, se déplacer en voiture, en bus, en train, à lire, jouer aux cartes ou à regarder la télévision] mais n'inclut pas le temps passé à dormir. [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]			
16	Combien de temps passez-vous en position assise ou couchée lors d'une journée habituelle ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P16 (a-b)



## Annexe 6 : Conditions de mise en œuvre de l'APA<sup>5</sup>



Annexe 7 : Influence du surpoids, de l'obésité et de l'activité physique sur les différents facteurs pro et anti-tumoraux<sup>5</sup>



\* dans le contexte du surpoids, les estrogènes (estradiol, estrone) sont produits par aromatisation des androgènes surrénaliens (chez la femme et chez l'homme).

# IMAPAC

*apaise*

INITIER ET MAINTENIR UNE ACTIVITÉ  
PHYSIQUE ADAPTÉE AVEC UN CANCER

L'hormonothérapie vous provoque des douleurs articulaires ?  
Découvrez le projet APAISE : Activité Physique, douleurs Articulaires,  
cancer du Sein et hormonothÉrapie.

Anticipe

LA LIGUE

LA LIGUE

ONCO-NORMANDE

UNICAN



**...POUR VOUS SENTIR  
mieux et apaisé !**

L'activité physique adaptée régulière permet de réduire les douleurs articulaires.

**VOTRE ONCOLOGUE VOUS A PRESCRIT DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE (APA) ?**

**Avec le projet IMAPAC - APAISE vous bénéficiez d'une prise en charge de 3 mois d'APA à raison de 2 séances d'une heure par semaine.**

Renseignez-vous auprès de l'un des enseignants proposant des séances d'activités physiques adaptées dans le cadre de ce projet :

**Caen :**  
Kévin LECAPLAIN — Enseignant en Activités Physiques Adaptées  
Tél: 06 74 41 01 58

**Cherbourg :**  
Cécile COHADON— Enseignante en Activités Physiques Adaptées  
Tél: 06 81 41 19 62

[www.imapac.fr](http://www.imapac.fr)



## Annexe 9 : Questionnaire à l'inclusion

<b>A. Données socio-démographiques</b>	
Date de remplissage du questionnaire .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Nom du centre APA .....	.....
Etes-vous ménopausée ? .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si Oui, depuis combien de temps ? .....	<input type="checkbox"/> < 5 ans <input type="checkbox"/> 5 -10 ans <input type="checkbox"/> >10 ans
Si Oui, précisez votre traitement .....	.....

<b>B. Pathologies et traitements</b>	
Date de l'annonce du cancer .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Poids avant le début de votre prise en charge pour votre cancer (kg) .....	_ _ _ _
Parmi la liste suivante, quel(s) traitement(s) avez-vous eu ?	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Intervention chirurgicale</b> .....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, date de l'opération .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Chimiothérapie</b> .....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, dates :	
Début .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
En cours .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Fin .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Si oui, protocole .....	.....
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Radiothérapie</b>.....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, dates :	
Début .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
En cours .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Fin .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hormonothérapie</b> .....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, Nom .....	.....
Si oui, date de début .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Autre traitement</b> .....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, Nom .....	.....
Si oui, dates :	
Début .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
En cours .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Fin .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _

<b>C. Traitement contre la douleur</b>	
Aviez-vous des douleurs musculaires et/ou articulaires <b>avant le début de l'hormonothérapie</b> ? ..... Si oui, depuis combien de temps ? .....  Si oui, précisez de quel type : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleur séquellaire post-opératoire .....</li> <li>- Neuropathie .....</li> <li>- Arthrose .....</li> <li>- Maladie inflammatoire .....</li> <li>- Céphalées, migraines .....</li> <li>- Autres .....</li> </ul> Si oui, précisez .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non 1 - Avant cancer du sein 2 - Avant chimiothérapie 3 - Après chimiothérapie  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non .....
Les douleurs musculaires et ou articulaires sont-elles survenues ou se sont-elles amplifiées après le début de l'hormonothérapie ?  Si oui, précisez .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  1 – apparition de douleurs 2 – amplification des douleurs
<b>Depuis que vous êtes sous hormonothérapie,</b>	
Prenez-vous des traitements médicamenteux contre la douleur ? Si oui, sont-ils prescrits ? .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Prenez-vous des antalgiques ? .....  Si oui, lequel ou lesquels : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracétamol (Doliprane, Dafalgan, Efferalgan) .....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Pour les antalgiques de l'encadré ci-dessous, merci de préciser le dosage inscrit sur l'ordonnance :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Codéine (Codoliprane, Dafalgan codéiné, Klipal codéine)....                Dosage = .....</li> <li>- Tramadol (Topalgic, Contramal, Zamudol, Ixprim) .....                Dosage = .....</li> <li>- Morphine (Skenan, Actiskenan, Sevredol, Oramorph, Moscontin).....                Dosage = .....</li> <li>- Oxycodone (Oxynorm, OxynormOro, Oxycontin) .....                Dosage = .....</li> <li>- Fentanyl (Durogesic) .....                Dosage = .....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clomipramine (Anafranil) .....</li> <li>- Amitryptiline (Laroxyl) .....</li> <li>- Prégabaline (Lyrica) .....</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gabapentine (Neurontin) .....</li> <li>- Duloxetine (Cymbalta).....</li> <li>- Venlafaxine (Effexor).....</li> <li>- Autres .....</li> </ul> <p>Si oui, précisez le nom .....</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<p>Prenez-vous des anti-inflammatoires ? .....</p> <p>Si oui, lequel ou lesquels :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticoïdes (Prednisone : Cortancyl, Prednisolone : Solupred) .....</li> <li>- Ibuprofène (Advil, Nurofen, Spedifen, Spifen, Ibufetum).....</li> <li>- Diclofenac (Voltarène, Flector) .....</li> <li>- Autres .....</li> </ul> <p>Si oui, précisez le nom .....</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <p>.....</p>
<p>Prenez-vous des anti-épileptiques ? .....</p> <p>Si oui, précisez le nom .....</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <p>.....</p>
<p>Prenez-vous des anti-dépresseurs ? .....</p> <p>Si oui, précisez le nom .....</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <p>.....</p>
<p>Prenez-vous d'autres médicaments que ceux listés précédemment ? .....</p> <p>Si oui, précisez le nom .....</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <p>.....</p>
<p>Pour votre cancer, avez-vous recours à des soins non-médicamenteux ou autres ? .....</p> <p>Si oui, avez-vous eu recours à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Psychothérapie .....</li> <li>- Relaxation-sophrologie .....</li> <li>- Réflexologie plantaire .....</li> <li>- Acupuncture-Auriculothérapie .....</li> <li>- Kinésithérapie .....</li> <li>- Ostéopathie-chiropractie .....</li> <li>- Neurostimulation transcutanée .....</li> <li>- Homéopathie .....</li> <li>- Hypnose.....</li> <li>- Autre .....</li> </ul> <p>Si oui, précisez .....</p>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <p>.....</p>

## Annexe 10 : Questionnaire à T3 et à T6

<b>A. Données socio-démographiques</b>	
Date de remplissage du questionnaire .....	_ _ / _ _ / _ _ _ _
Nom du centre APA .....	.....
Etes-vous ménopausée ? .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si Oui, depuis combien de temps ? .....	<input type="checkbox"/> < 5 ans <input type="checkbox"/> 5 -10 ans <input type="checkbox"/> >10 ans
Si Oui, précisez votre traitement .....	.....
Quel est votre Poids (kg)	_ _ _

<b>B. Traitement contre la douleur</b>	
<b>Depuis le début du protocole</b>	
Prenez-vous des antalgiques ? .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, lequel ou lesquels :	
- Paracétamol (Doliprane, Dafalgan, Efferalgan) .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Pour les antalgiques de l'encadré ci-dessous, merci de préciser le dosage inscrit sur l'ordonnance :</b>	
- Codéine (Codoliprane, Dafalgan codéiné, Klipal codéine).... Dosage = .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Tramadol (Topalgic, Contramal, Zamudol, Ixprim) .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Morphine (Skenan, Actiskenan, Sevredol, Oramorph, Moscontin)..... Dosage = .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Oxycodone (Oxynorm, OxynormOro, Oxycontin) .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Fentanyl (Durogesic) .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Clomipramine (Anafranil) .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Amitryptiline (Laroxyl) .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Prégabaline (Lyrica) .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Gabapentine (Neurontin) .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Duloxetine (Cymbalta).....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Venlafaxine (Effexor).....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Autres .....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, précisez le nom .....	

Prenez-vous des anti-inflammatoires ? .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, lequel ou lesquels :		
- Corticoïdes (Prednisone : Cortancyl, Prednisolone : Solupred) .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Ibuprofène (Advil, Nurofen, Spedifen, Spifen, Ibufetum).....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Diclofenac (Voltarène, Flector) .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Autres .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, précisez le nom .....	.....	
Prenez-vous des anti-épileptiques ? .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, précisez le nom .....	.....	
Prenez-vous des anti-dépresseurs ? .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, précisez le nom .....	.....	
Prenez-vous d'autres médicaments que ceux listés précédemment ? .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, précisez le nom .....	.....	
Pour votre cancer, avez-vous recours à des soins non-médicamenteux ou autres ? .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, avez-vous eu recours à :		
- Psychothérapie .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Relaxation-sophrologie .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Réflexologie plantaire .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Acupuncture-Auriculothérapie .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Kinésithérapie .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Ostéopathie-chiropractie .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Neurostimulation transcutanée .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Homéopathie .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Hypnose.....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
- Autre .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, précisez .....	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
	.....	



## Annexe 11 : Questionnaire BPI

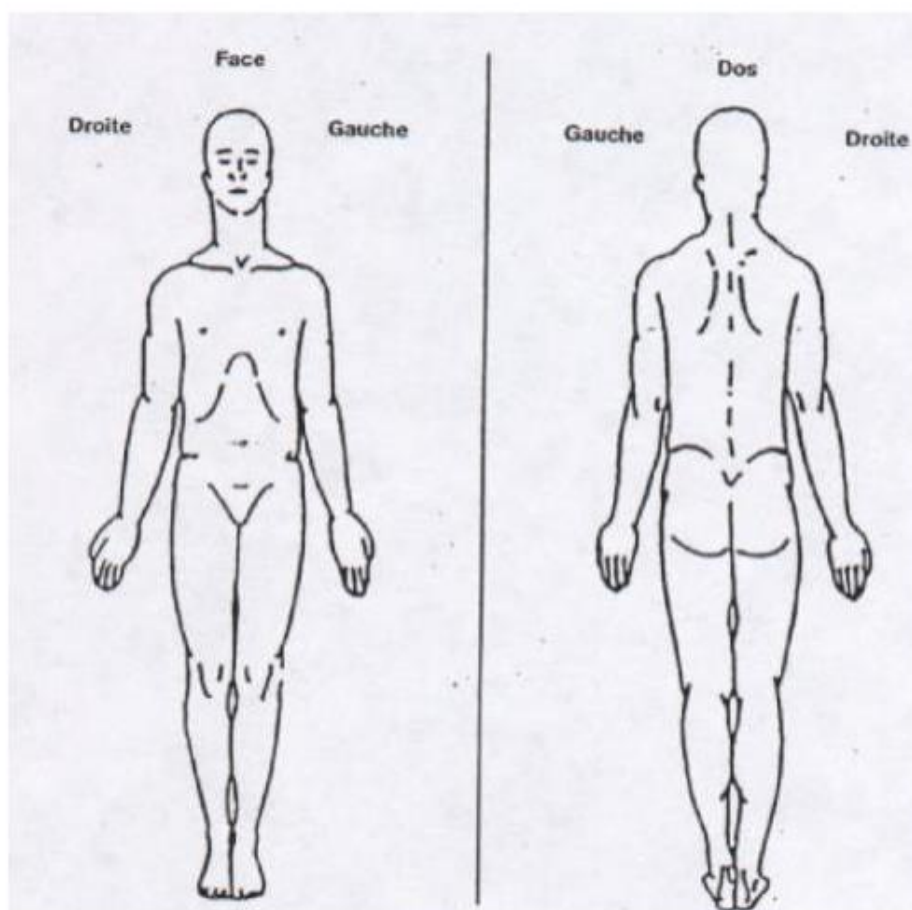
1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents) : **au cours des huit derniers jours** avez-vous ressenti **d'autres** douleurs que ce type de douleurs « familières » ?

1. oui

2. non

*Si vous avez répondu « non » à la dernière question, il n'est pas utile de répondre aux questions suivantes. Merci de votre participation.*

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface de votre corps ou un « P » pour une douleur plus profonde dans le corps. Mettez aussi un « I » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **intense** que vous avez ressentie la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la + horrible que vous puissiez imaginer		

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus **faible** que vous avez ressentie la semaine dernière

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la + horrible que vous puissiez imaginer		

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la + horrible que vous puissiez imaginer		

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur **en ce moment**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de douleur								Douleur la + horrible que vous puissiez imaginer		

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8. La semaine dernière, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté : pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0 %	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune amélioration									Amélioration complète	

9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, la semaine dernière, la douleur a gêné votre :

A) Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne gêne pas								Gêne complètement			

B) Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne gêne pas								Gêne complètement			

C) Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne gêne pas								Gêne complètement			

D) Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne gêne pas								Gêne complètement			

E) Relation avec les autres

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne gêne pas								Gêne complètement			

F) Sommeil

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne gêne pas								Gêne complètement			

G) Goût de vivre

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Ne gêne pas								Gêne complètement			



## Annexe 12 : Questionnaire QLQ-BR23

### **EORTC QLQ - BR23**

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou problèmes.

---

<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
31. Avez-vous eu la bouche sèche ?	1	2	3	4
32. La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel ?	1	2	3	4
33. Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux ?	1	2	3	4
34. Avez-vous perdu des cheveux ?	1	2	3	4
<b>35. Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux : la perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée ?</b>	1	2	3	4
36. Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante ?	1	2	3	4
37. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?	1	2	3	4
38. Avez-vous eu mal à la tête ?	1	2	3	4
39. Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	4
40. Vous êtes-vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	4
41. Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue ?	1	2	3	4
42. Votre corps vous a-t-il déplu ?	1	2	3	4
43. Vous êtes-vous inquiétée de votre santé pour l'avenir ?	1	2	3	4
<b>Au cours des <u>quatre</u> dernières semaines</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
<b>44. Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité ?</b>	1	2	3	4
45. Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport) ?	1	2	3	4
46. Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle : dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?	1	2	3	4

<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
47. Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule ?	1	2	3	4
48. Avez-vous eu la main ou le bras enflé ?	1	2	3	4
49. Avez-vous eu du mal à lever le bras ou à le déplacer latéralement ?	1	2	3	4
50. Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité ?	1	2	3	4
51. La région de votre sein traité était-elle enflée ?	1	2	3	4
52. La région de votre sein traité était-elle particulièrement sensible ?	1	2	3	4
53. Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche) ?	1	2	3	4

## Annexe 13 : Questionnaire HAD

- 1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)**
  - La plupart du temps 3
  - Souvent 2
  - De temps en temps 1
  - Jamais 0
- 2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois**
  - Oui, tout autant 0
  - Pas autant 1
  - Un peu seulement 2
  - Presque plus 3
- 3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver**
  - Oui, très nettement 3
  - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
  - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
  - Pas du tout 0
- 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses**
  - Autant que par le passé 0
  - Plus autant qu'avant 1
  - Vraiment moins qu'avant 2
  - Plus du tout 3
- 5. Je me fais du souci**
  - Très souvent 3
  - Assez souvent 2
  - Occasionnellement 1
  - Très occasionnellement 0
- 6. Je suis de bonne humeur**
  - Jamais 3
  - Rarement 2
  - Assez souvent 1
  - La plupart du temps 0
- 7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)**
  - Oui, quoi qu'il arrive 0
  - Oui, en général 1
  - Rarement 2
  - Jamais 3
- 8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti**
  - Presque toujours 3
  - Très souvent 2
  - Parfois 1
  - Jamais 0
- 9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué**
  - Jamais 0
  - Parfois 1
  - Assez souvent 2
  - Très souvent 3
- 10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence**
  - Plus du tout 3
  - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
  - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
  - J'y prête autant attention que par le passé 0
- 11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place**
  - Oui, c'est tout à fait le cas 3
  - Un peu 2
  - Pas tellement 1
  - Pas du tout 0
- 12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses**
  - Autant qu'avant 0
  - Un peu moins qu'avant 1
  - Bien moins qu'avant 2
  - Presque jamais 3
- 13. J'éprouve des sensations soudaines de panique**
  - Vraiment très souvent 3
  - Assez souvent 2
  - Pas très souvent 1
  - Jamais 0
- 14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision**
  - Souvent 0
  - Parfois 1
  - Rarement 2
  - Très rarement 3