

## Mode de vie et cancer du sein : quels conseils pour la prise en charge de l'après cancer ?

L. Zelek<sup>1,2</sup>, T. Bouillet<sup>1</sup>, P. Latino-Martel<sup>2</sup>, N. Pecollo<sup>2</sup>, E. Barrandon<sup>2</sup>, S. Czernichow<sup>2</sup>, P. Galan<sup>2</sup>, S. Hercberg<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Consultation après cancer (CAC) 93, service d'oncologie médicale, CHU Avicenne, F-93000 Bobigny, France

<sup>2</sup> Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle (Pr. S. Hercberg), UMR 557 Inserm/U 1125 INRA/CNAM, université Paris-XIII, 1, rue de Chablis, F-93000 Bobigny, France

**Correspondance** : laurent.zelek@avc.aphp.fr

Reçu le 15 février 2010 ; accepté le 22 février 2010

### Lifestyle and breast cancer: what advice for the management of post-cancer?

**Abstract:** It is widely admitted that after adjuvant therapy, about one half of women with localized breast cancer experience a weight gain of 3 kg. It can however reach 8 to 10 kg in numerous cases. Risk factors associated with weight gain are unclear, but women undergoing chemotherapy seem to have an increased risk, especially before the menopause. Retrospective studies suggest that post-treatment weight gain might increase the risk of relapse. Furthermore, the only intervention trial in adjuvant breast cancer, though impaired by methodological pitfalls, suggests that limiting weight gain could increase disease free survival. The use of nutritional complements by cancer patients is usually underestimated. Several compounds, such as vitamins C and E, selenium or carotenoids, have been investigated in clinical trials whose quality is usually poor. Available data nevertheless suggest a deleterious effect of supplementation with anti-oxydants, in particular at supraphysiological doses. The WHEL trial is the only large randomised trial investigating an healthy diet with vegetables, fruits and fiber after localized breast cancer. An effect of survival is observed in the experimental arm only in patients with sufficient level of physical activity. Physical

activity, when practiced regularly, improves asthenia, quality of life and even survival, without any detrimental effect. It should however be initiated after an evaluation of patient's ability and comorbidities, and be realized in specific centers with careful medical follow-up. Its mechanisms of action include regulation of estrogen, insulin, IGF1 and adipokines. Adapted physical activity should be proposed to patients fulfilling precise inclusion criteria.

**Keywords:** Weight gain – Micro-nutrient – Healthy diet – Physical activity

**Résumé :** On estime que près de la moitié des femmes traitées pour un cancer du sein localisé sont affectées par un gain de l'ordre de 3 kg, mais des prises de poids de l'ordre de 8 à 10 kg ne sont pas exceptionnelles. Les facteurs de risque ne sont pas clairement individualisés, mais les patientes recevant une chimiothérapie semblent plus concernées, en particulier avant la ménopause. Les études rétrospectives montrent que la prise de poids pourrait être un facteur de risque de rechute, qui plus est, le seul essai d'intervention actuellement publié dans le cancer du sein, bien que sujet à des critiques d'ordre méthodologique, suggère un effet positif de la réduction du surpoids sur la survie sans récurrence. L'utilisation de compléments nutritionnels par les patients est, quant à elle, largement sous-estimée. De nombreux com-

posés ont fait l'objet d'essais cliniques dont la méthodologie est globalement peu convaincante (vitamines C et E, sélénium, caroténoïdes). Les données disponibles suggèrent un effet négatif de la supplémentation en antioxydants (en particulier à des doses supraphysiologiques) pouvant éventuellement affecter l'efficacité du traitement antitumoral. L'essai WHEL (Women's Healthy Eating and Living) est le seul grand essai randomisé d'intervention, basé sur une supplémentation en fruits et légumes après traitement d'un cancer du sein localisé : il suggère un effet positif de la supplémentation uniquement si elle est associée à une activité physique suffisante. L'activité physique régulière lors des soins en cancérologie améliore la qualité de vie, la fatigue, la survie, en particulier pour les patientes porteuses de cancer du sein, et ce, sans effet secondaire à condition d'être mise en place après un bilan précis des capacités, des comorbidités, d'être réalisée dans des structures adaptées avec un suivi médical des progrès et des difficultés. Les mécanismes d'action passent par des modifications de sécrétion d'estrogène, d'insuline, d'IGF1 et des adipokines. L'activité physique adaptée en cancérologie doit être proposée aux malades répondant à des critères d'inclusion précis.

**Mots clés :** Prise de poids – Micro-nutriments – Régime sain – Activité physique

La prévention des cancers en France, comme dans les autres pays, a longtemps été de facto considérée comme une prévention primaire exclusivement. À partir du moment où un diagnostic de malignité était posé, le patient entraînait dans une prise en charge faisant uniquement appel aux traitements antitumoraux spécifiques, principalement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

L'allongement de la survie du nombre de patients atteints de cancers métastatiques et, surtout, une meilleure écoute des attentes des patients faisant, entre autres, appel à l'utilisation plus systématique d'outils de mesure de la qualité de vie dans les essais cliniques, ont souligné l'importance des traitements non cytotoxiques en cancérologie regroupés, depuis 1990, sous le terme de « soins de support ». Les questions nutritionnelles occupent une place importante, la cachexie étant fréquente en phase métastatique et associée à la fois à un pronostic plus sombre et à une moins bonne tolérance des traitements. Cependant, « nutrition » reste encore, pour la plupart des cancérologues, synonyme de « soutien nutritionnel du patient cancéreux en phase avancée », ce qui revient à ignorer les résultats épidémiologiques récents : on admet que la majorité des cancers du sein pourra prochainement être diagnostiquée à un stade précoce, permettant une survie estimée à 96 % à cinq ans [49]. Ces femmes, bien qu'apparemment guéries, vont conserver, leur vie durant, un risque pour d'autres types de cancers ou d'autres maladies chroniques et pour toutes causes de décès prématurés [24]. Le nombre d'années de vie qu'il est possible d'épargner en faisant appel à des mesures simples et souvent peu onéreuses, telles des actions d'éducation sanitaire, est sans doute largement sous-estimé. Cette population est, par ailleurs, une bonne cible pour des actions de promotion de la santé puisqu'elle cumule un risque de morbidité majoré, une démographie en hausse et un intérêt pour ce type

d'actions. Au cours des dernières années, un certain nombre d'études rétrospectives se sont attachées à préciser notre connaissance du mode de vie des patients après traitement antitumoral d'un cancer localisé. Elles confirment l'ampleur des besoins insatisfaits en termes de promotion de la santé. Ainsi, l'étude portant sur 7 384 patients diagnostiqués pour un cancer et comparés aux 121 347 sujets témoins de l'enquête NHIS [4] montre, outre une incidence plus élevée du tabagisme chez les patients les plus jeunes, une augmentation importante de la proportion de patients n'ayant pas une activité physique suffisante (près de 75 %). Plus édifiant, même s'il s'agit de données américaines, moins de 25 % des médecins traitants seulement sont impliqués dans des programmes d'éducation sanitaire.

L'étude historique de Demark-Wahnefried et al. [16], bien que limitée à des patients diagnostiqués pour un cancer du sein ou de la prostate, est également riche d'enseignements. Si près de 70 % des patients recourent aux compléments nutritionnels (micronutriments, vitamines, etc.), en particulier après traitement d'un cancer du sein, ils sont moins de 50 % à consommer au moins cinq fruits ou légumes par jour. Par ailleurs, 80 % des patients seraient intéressés par la participation à des programmes d'éducation sanitaire concernant prioritairement, pour 50 à 60 % d'entre eux, l'alimentation et l'activité physique.

Nos connaissances demeurent cependant fragmentaires en ce qui concerne les comportements des patients ainsi que leur capacité à les modifier. Cela provient en partie de l'utilisation de questionnaires simples de recueil des données qui présentent d'importantes limites méthodologiques. Enfin, les seules grandes études actuellement publiées sont anglo-saxonnes alors que le mode de vie, en France, diffère notamment pour les apports en graisses et en antioxydants.

Après plusieurs tentatives plus ou moins heureuses d'essais de

prévention des récurrences des cancers des VADS ou bronchopulmonaires, la publication récente d'un essai (WINS [Women's Intervention Nutrition Study]) de prévention secondaire du cancer du sein par réduction des graisses dans l'alimentation montre l'intérêt potentiel de ce type d'approche [9]. Pourtant, alors que le développement de mesures de réhabilitation et de soutien des patients en rémission devient prioritaire pour diverses sociétés savantes internationales et malgré l'impulsion positive donnée par le Plan cancer 2009-2013 à ce type d'action, les mesures concrètes demeurent encore limitées en France comme dans d'autres pays.

### Cancer du sein, excès de poids et insulino-résistance

En prévention primaire, le rôle de la surcharge pondérale en tant que facteur de risque du cancer du sein a fait l'objet d'une littérature abondante (plus de 200 études épidémiologiques : cohorte, études cas-témoins et écologiques) [5]. Les mécanismes physiopathologiques en cause commencent à être connus : rôle de l'IGF1, effet direct des adipokines (notamment leptine et adiponectine) sur le cancer du sein, sécrétion par l'adipocyte de cytokines pro-inflammatoires et proangiogéniques, surproduction de composés oxygénés réactifs et stress oxydatif, etc.

Il est, par ailleurs, aujourd'hui admis que l'obésité n'est pas seulement un facteur de risque mais également un facteur de mauvais pronostic du cancer du sein, sans que nous sachions clairement si cela doit justifier des mesures thérapeutiques spécifiques [3]. Quoi qu'il en soit, un grand nombre de sociétés savantes préconisent d'inclure les patientes atteintes de surcharge pondérale dans des programmes de prise en charge spécifiques, ne serait-ce que pour agir sur les autres causes de mortalité que le cancer du sein [7].

Le rôle de la surcharge pondérale après traitement est moins

documenté. Il s'agit pourtant d'un effet secondaire des traitements adjuvants désormais bien décrit et sans doute sous-estimé qui pourrait concerner, à des degrés divers, près d'une patiente traitée sur deux [7], soit, en France, approximativement 20 000 femmes par an. Cette situation physiopathologique demeure mal comprise, et elle est sans doute plurifactorielle. Néanmoins, plus que l'hormonothérapie par tamoxifène, c'est la chimiothérapie postopératoire qui semble en cause soit, entre autres, par le biais de la corticothérapie associée, soit par le biais de l'aménorrhée induite par la chimiothérapie chez les femmes non ménopausées [54].

Plusieurs études se sont attachées à éclaircir les mécanismes de la prise de poids après traitement du cancer du sein. En particulier, en 2001, plus de 1 000 femmes atteintes de cancers de stades I-IIIa, dont les deux tiers avaient reçu une chimiothérapie adjuvante, ont été randomisées dans un essai dont le bras expérimental bénéficiait de conseils nutritionnels par téléphone visant à réduire les apports en graisses et à augmenter les apports en fruits et légumes et en fibres [50]. S'il n'a pas été observé de réduction pondérale significative dans l'étude, ce qui est à comparer aux résultats de l'essai WINS [9], il est observé une réduction de la masse maigre possiblement liée à une diminution de l'activité physique. L'obésité après traitement du cancer du sein est donc sarcopénique. Ainsi, avant de pouvoir espérer un effet sur l'obésité, un régime requiert une réduction massive des apports énergétiques. De plus, l'activité physique doit être renforcée afin de restaurer la masse maigre. La réduction du métabolisme basal en cours de traitement adjuvant a, par ailleurs, été corroborée par une étude prospective [15] de même que l'absence d'hyperphagie [17].

Dernièrement, l'étude WHEL — Women's Healthy Eating and Living — qui est un des deux grands essais randomisés d'intervention a permis de préciser un certain nombre de facteurs de risque de prise de

poids postthérapeutique. En particulier, la chimiothérapie y est significativement associée au risque de prise de poids (OR = 1,65 ; IC 95 % : [1,12–2,43]) alors que l'hormonothérapie ne l'est pas, par ailleurs les patientes les plus âgées ont un risque significativement moindre de même que celles qui ont un surpoids initial [54]. Dans cette étude, 45 % des patientes ont un gain de poids supérieur ou égal à 5 % du poids initial, seules 10 % d'entre elles retrouvent leur poids initial. Les résultats publiés dans les séries américaines sont globalement retrouvés dans les rares études européennes [2].

Enfin, une grande étude publiée en 2005 et portant sur 5 204 participantes de la Nurses' Health Study [34] vient confirmer diverses publications antérieures. On en retiendra notamment que la prise de poids après diagnostic de cancer du sein se traduit par un risque de décès accru sur un suivi médian de neuf ans, avec un risque relatif de 1,64 (IC 95 % : [1,07–2,51]) pour une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 2 kg/m<sup>2</sup>. Ces résultats ne sont, par contre, pas retrouvés dans des séries plus récentes comme la cohorte LACE, où l'on observe simplement une augmentation de la mortalité globale liée notamment aux causes cardiovasculaires sans effet sur la mortalité spécifique [35]. L'effet du surpoids sur le risque de seconds cancers est, quant à lui, mal évalué mais étayé par certains travaux récents [19].

Notons que le syndrome métabolique a rarement été individualisé dans les études, car celles-ci n'ont pris en compte que l'IMC sans préciser le type d'adiposité. Or, la caractéristique principale est l'hyperinsulinisme, et il a été montré que la concentration circulante d'insuline était corrélée au risque de cancer du sein par divers mécanismes : effet direct sur la croissance tumorale par le biais de l'IGF-1, effet synergique de l'IGF-1 et de l'estradiol, diminution de la concentration de *sex hormone binding globulin*.

Toutes ces études ouvrent cependant la porte à des possibilités d'intervention, dont le bénéfice attendu pourrait, eu égard aux risques relatifs rapportés, être du même ordre de grandeur que celui procuré par les traitements médicaux de dernière génération. Par ailleurs, les conséquences sur les autres aspects que ceux directement liés au cancer du sein pourraient être majeures et justifient d'être spécifiquement évaluées : citons la réduction du risque cardiovasculaire, la qualité de vie et le bien-être général des patientes.

À ce jour, pour le cancer du sein, seuls deux essais d'intervention ont été consacrés aux patientes traitées. Le premier d'entre eux [9] est l'essai WINS dans lequel 2 437 patientes ont été randomisées, puis réparties entre le groupe témoin et le groupe bénéficiant d'une prise en charge nutritionnelle visant à réduire les apports en graisse à moins de 15 % des apports énergétiques totaux. Cet essai s'est interrompu faute de financement avec un nombre d'événements inférieur aux hypothèses initiales et d'autres limites telles que le déséquilibre dans le taux de traitements conservateurs entre les deux bras et le choix des autoquestionnaires. On observe, lors de l'analyse intermédiaire, à cinq ans, une réduction du risque de rechute de 24 % ( $p = 0,034$ , modèle de Cox) dans le bras expérimental, mais plus aucune significativité dans la deuxième analyse, sauf dans la population avec cancers ER<sup>-</sup> (négatifs pour les récepteurs aux estrogènes) [8]. Si cela ouvre la voie à des stratégies d'intervention pour certaines sous-populations, l'intérêt majeur de l'essai WINS est peut-être simplement de montrer que la modification du style de vie après traitement du cancer du sein peut être conduite avec succès, à grande échelle.

### Vitamines, antioxydants et micronutriments

Les compléments nutritionnels utilisés en cancérologie (souvent de façon empirique et avec un faible

niveau de preuve) incluent des micronutriments, des vitamines et des minéraux essentiels au fonctionnement de l'organisme ainsi qu'une large proportion de substances telles que certains extraits de plantes, comme par exemple les phytoestrogènes.

Un aspect essentiel du problème concerne l'utilisation des vitamines et des antioxydants. À cet égard, deux théories s'opposent [46]. Il a en effet été suggéré que l'utilisation de ce type de compléments, combinée à diverses interventions sur le mode de vie, pouvait avoir un effet sur certains effets secondaires et sur la qualité de vie sous traitement et, éventuellement, potentialiser l'effet de certains traitements antitumoraux notamment en limitant certaines réactions oxydatives indispensables à la survie cellulaire. Toutefois, ces composés peuvent aussi interférer négativement avec certains cytotoxiques dont le mode d'action passe précisément par des réactions oxydatives au niveau de l'ADN ou des membranes cellulaires.

La supplémentation en vitamines et des antioxydants vient de faire l'objet d'une revue générale récente qui reprend près d'une cinquantaine d'études [63], même si l'essentiel concerne la population nord-américaine (nous n'avons pas de données fiables et exhaustives concernant les patients français) ; l'utilisation de vitamines ou de minéraux concerne près de deux tiers des patients atteints d'affections malignes, ce qui en fait le traitement complémentaire le plus répandu. Elle est plus élevée que celle de la population générale nord-américaine (50 % des individus). Les motivations de la supplémentation sont intéressantes à préciser, car souvent fort éloignées de leur mécanisme d'action biologique présumé : renforcement du « système immunitaire », diminution du niveau de stress, amélioration de sentiment de bien-être. Cependant, un certain nombre de techniques comportementales pourraient sans doute se substituer

utilement à la consommation non raisonnée de suppléments nutritionnels. Par contre, les effets délétères possibles d'une supplémentation en antioxydants en cours de traitement antitumoral ont récemment été soulignés [36].

Dans le rapport du World Cancer Reserach Fund (WCRF) [6], 39 essais cliniques portant sur l'utilisation de compléments nutritionnels chez les patients en rémission après un cancer ont été évalués : dans la plupart des essais, le bras témoin utilisait un placebo, et la compliance a été évaluée. Cependant, la méthodologie de ces études est très hétérogène et globalement jugée insuffisante avec des effets généralement faibles. Aucun effet bénéfique n'a pu être démontré après traitement d'une tumeur solide mise en rémission quel que soit le composé étudié, y compris le rétinol qui, avec quatre essais, a pu faire l'objet d'une méta-analyse.

### Phytoestrogènes

Il s'agit en particulier des protéines de soja et des isoflavones utilisés après traitement du cancer du sein, notamment pour réduire les effets de la privation estrogénique induite par les traitements. Le rôle protecteur possible des isoflavones en prévention primaire a fait l'objet d'une abondante littérature. Les données précliniques montrent cependant que les propriétés estrogéniques de la génistéine à faibles doses se traduisent par effet positif sur la croissance tumorale dans au moins une lignée cellulaire de cancer du sein. Sous tamoxifène, un effet antagoniste est possible d'après certaines études précliniques, mais nous n'avons pas de données concernant les traitements par antiaromatases. Dans les essais conduits chez les patientes traitées pour cancer du sein, enfin aucun effet sur des symptômes tels que les bouffées vasomotrices n'a été observé de façon significative [18].

### Vitamine D

La carence en vitamine D est largement sous-estimée dans la

population de femmes atteintes de cancers du sein. Des travaux récents montrent que les patientes carencées en vitamine D ont une survie spécifique diminuée [23]. Il faut cependant se garder de conclusions hâtives, car des facteurs confondants liés au mode de vie ne peuvent être exclus. Cela étant, le bénéfice attendu de la correction des carences en vitamine D est considérable, ne fût-ce que par le biais de la prévention des complications de l'ostéoporose, même s'il n'existe aucun effet démontré à ce jour sur le risque de rechute. Concernant plus particulièrement les patientes recevant une hormonothérapie par antiaromatase et mises sous biphosphonates, on rappelle que ces derniers ne sont efficaces qu'après correction des éventuelles carences en vitamine D.

### Essais de prévention basés sur une alimentation « saine » ou *healthy diet*

Seulement 12 essais ont été répertoriés par le WCRF [6]. Leur qualité est globalement médiocre : informations limitées concernant la méthodologie (techniques de randomisation), faible effectif, durée de l'intervention allant de quelques semaines à plusieurs années. Ces essais concernaient diverses localisations tumorales. Certains suggèrent un bénéfice en termes de qualité de vie, mais aucun essai ne montre une association significative entre intervention et survie spécifique.

L'essai WHEL publié plus récemment apporte quelques éléments de réponse : il s'agit du deuxième grand essai de prévention nutritionnelle dans le cancer du sein dont l'intervention consistait en un programme de conseil téléphonique (apports quotidiens visés : cinq légumes et 0,90 l de jus de légumes, trois fruits, 30 g de fibres, 15–20 % de l'apport énergétique total provenant des graisses). Les premiers résultats publiés en 2007 montrent des objectifs nutritionnels partiellement atteints et aucune amélioration de la survie



dans le groupe intervention [47]. Une étude de sous-groupe réalisée a posteriori est en faveur d'un bénéfice du régime chez les femmes ayant une activité physique suffisante [48]. Plus récemment, il a également été montré que le régime enrichi en fruits et légumes avait un impact significatif sur la survie sans événement avec un *hazard ratio* de 0,69 uniquement chez les femmes ne présentant pas de bouffées vasomotrices après traitement du cancer du sein, c'est-à-dire chez qui le traitement adjuvant n'a pas entraîné de déprivation estrogénique suffisante. Aucun bénéfice n'est, par contre, observé dans la population de femmes présentant des bouffées vasomotrices [21].

Il faut demeurer prudent vis-à-vis de ces analyses post hoc ; cependant, il n'est pas impossible (voire illogique) que le type d'intervention doive être modulé en fonction de différentes populations cibles qui restent à définir.

### Activité physique adaptée en cancérologie (APAc)

L'activité physique correspond à un mouvement du corps lié à une contraction musculaire volontaire accroissant la consommation d'énergie de l'organisme [41].

L'intensité de cette activité physique est mesurée selon son type, sa fréquence, son intensité, en MET-heure, unité qui correspond à la dépense d'énergie observée en restant assis sans bouger, soit une consommation de 3,5 ml d'oxygène par kilogramme de corps et par minute. Les activités à faible dépense énergétique (marche, montée d'escalier, etc.) correspondent à une dépense inférieure à 6 MET-heures, celles à haute dépense énergétique sont supérieures à 6 MET-heures (footing, tennis, natation, etc.). Les exercices proposés dépendent de la condition physique des patients définissant une APAc [40].

Les patientes au décours des soins, que ce soit par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie,

décrivent une notion de fatigue, sensation d'épuisement persistant, interférant avec la vie quotidienne et ne cédant pas au repos. Sa fréquence est très importante, présente chez 60 à 95 % des patients pour une longue durée [13,40]. La fatigue importante est associée à la dépression, à l'anxiété et à une qualité de vie inférieure. En analyse multivariée, la fatigue est prédictible d'une mauvaise qualité de vie ultérieure [40]. Son amélioration aboutit à une amélioration de l'anxiété, de la dépression et de la qualité de vie.

### APAc, quels apports sur la qualité de vie ?

Des essais prospectifs ont été réalisés évaluant l'impact de l'activité physique, pendant ou après les traitements. La durée des programmes d'activités physiques va de 12 semaines à neuf mois. Les types d'exercices sont variables, en aérobie (marche, cyclisme, natation, exercices divers), contre résistance, avec pour objectif d'atteindre 50 à 90 % de la fréquence maximale corrigée (220/l'âge), avec des fréquences de quotidiennes à bihebdomadaires. Ces essais comportent un groupe témoin sans exercice physique et un bras expérimental avec un programme d'exercice soit autodirigé à domicile, avec éventuellement un conseil par téléphone, soit dirigé dans le centre de traitement.

Ces essais prospectifs en pré- et postménopausique retrouvent quasi tous une amélioration des capacités cardiorespiratoires, physiques, une amélioration des tests de qualité de vie et de fatigue, l'absence d'effet secondaire des traitements et une adhérence importante aux exercices proposés

[10,11,14,26,28,30,33,38,39,42,44,45,56,62]. Des synthèses des essais publiées en 2005 et en 2009 [33,59] concluent que l'exercice physique en cours de soins en cancérologie améliore la qualité de vie, les tests de fatigue et aboutit à une réduction des symptômes secondaires à la maladie et à son traitement. L'APAc modifie également l'image du schéma corporel et favorise les rapports sociaux [58].

La *Cochrane Database* [12] publiée en avril 2008 analyse 28 études, dont 16 concernant le cancer du sein, établit l'efficacité de l'exercice physique sur la fatigue et la qualité de vie et recommande son utilisation aussi bien pendant qu'après le traitement sans conclusions sur le type d'exercice ou le moment optimal de réalisation.

L'APAc améliore les fonctions cardiorespiratoire et ostéomusculaire sous traitement [51] et permet, par une APAc en aérobie, de limiter l'ostéoporose observée au décours des chimiothérapies adjuvantes pour cancer du sein [57].

L'activité physique a donc un impact positif sur la fatigue et la qualité de vie, et le maintien fonctionnel au décours et au cours des soins d'un cancer du sein.

### Impact de l'activité physique adaptée (APA) sur la survie ?

L'impact de l'activité physique a été exploré, de façon prospective, dans quatre cohortes de femmes porteuses de cancer du sein localisé et non évolutif par des questionnaires réalisés dans les deux ans suivant le diagnostic de cancer de sein. Le maintien d'une activité physique au-delà de 8 à 9 MET-heures diminue de près de 50 % le risque de décès par cancer (Tableau 1). Le

**Tableau 1. Impact sur la survie des cancers du sein**

Étude	Nombre de patientes	MET-heure	RR	IC	p
NHS	2 987	9	0,63	0,48–0,81	0,004
WHEL	1 490	9	0,56	0,31–0,98	0,04
CWLS	4 482	8	0,63	0,31–0,88	0,01
HEAL	933	9	0,33	0,15–0,73	0,046

bénéfice en termes de survie à cinq et à dix ans est de 4 à 6 % [27,48].

Des biais méthodologiques évidents existent, entre autres, du fait de l'absence d'essais randomisés. Mais ce gain de survie existe en analyse multivariable intégrant les facteurs pronostiques classiques tels que l'âge, le stade tumoral TNM, la présence de récepteurs hormonaux, le lieu de résidence, l'alcoolisme ou le tabagisme, l'IMC (BMI), le statut hormonal de la patiente.

### APA et cancer, quelles difficultés ?

Dans les différents essais prospectifs d'exercice physique en oncologie, 30 à 40 % des patients éligibles acceptent de participer aux programmes. En revanche, en cas d'adhérence au projet, plus de 80 % des patients vont jusqu'au bout du programme [51].

Ces barrières sont de trois niveaux :

- le principal a trait à la maladie et aux soins (fatigue, nausées et vomissements, douleurs, rendez-vous) ;
- le deuxième niveau est lié à la vie personnelle (vacances, difficultés de transport, garde d'enfants) ;
- le troisième est en rapport avec une absence de motivation, de temps, d'intérêt, d'information sur la possibilité d'activité physique adaptée.

La perception de ces différentes barrières par le médecin facilitera l'adhésion du patient aux programmes d'APA [1].

### Actions biologiques de l'APA

#### Sur les estrogènes

En postménopause, l'activité physique diminue les estrogènes libres, d'une part, en diminuant la masse grasseuse, ce qui réduit l'activité aromatasase, et d'autre part, en augmentant la synthèse de la SHBG réduisant les estrogènes libres. Cette action expliquerait l'impact plus important de l'activité physique en postménopause et sa faible action en cas de surcharge

pondérale importante [61]. L'activité physique diminue aussi la transformation en 16-alpha-hydroxyestrone à action forte estrogénique et accroît la formation de 2-hydroxyestrone à faible rôle estrogénique.

#### Sur l'insuline et IGF1

L'insuline est un facteur de prolifération cellulaire [22,43,60]. C'est un inhibiteur de l'apoptose, en particulier pour les cellules tumorales du sein RH+. L'insuline diminue la sécrétion de la SHBG et accroît l'aromatase au niveau des tissus graisseux augmentant dès lors la quantité d'estrogènes libres en postménopausique. Cette action explique l'augmentation du taux de cancer dans le diabète de type 2 et dans le syndrome métabolique ainsi que le mauvais pronostic d'un taux élevé d'insuline dans les cancers du sein.

L'IGF1 est un facteur de croissance cellulaire et un inhibiteur de l'apoptose dans les cancers du sein [37,53]. Le récepteur à l'insuline (IR-A) serait plus particulièrement responsable de l'effet mitogène de l'insuline et de l'IGF1. Ces récepteurs agissent par la voie de la MAPK et B13K-Akt. L'insuline et l'IGF1 accroissent la production de V-EGF par les cellules tumorales, augmentant ainsi la néoangiogenèse tumorale.

L'activité physique diminue le taux d'insuline, d'IGF1 et l'insulino-résistance chez les patientes postménopausiques [29,31].

#### Action de l'activité physique sur l'inflammation

L'activité physique modifie les sécrétions par les adipocytes des adipokines, la leptine et l'adiponectine [41]. La leptine est un facteur mitogène pour les cellules tumorales en particulier mammaires. L'adiponectine est proapoptotique. L'activité physique accroît la sécrétion d'adiponectine et réduit la leptine.

Outre ces actions métaboliques, l'APAc module le système immunitaire avec une augmentation du taux de lymphocytes T CD4+ CD

69+ au décours de chimiothérapie en cas de pratique d'APA c sur une période de six mois [29].

### Complications et critères d'exclusion

Les différents essais prospectifs portant sur l'activité physique ne rapportent pas de complications significatives. L'activité physique diminue le risque de lymphœdème et favorise le fonctionnement de l'articulation scapulo-humérale au décours de chirurgie pour cancer du sein [25,32,52]. Chez les patientes présentant un lymphœdème postthérapeutique, une activité musculaire du membre supérieur limite les poussées d'œdème et réduit les symptômes sans accroître le volume du bras [55].

La mise en place de l'APA doit tenir compte de l'état général, de l'âge, des antécédents de pratique physique, des comorbidités. L'existence d'une fraction d'éjection inférieure à 40 %, d'une insuffisance coronarienne, d'une hypertension artérielle non contrôlée, d'une insuffisance respiratoire sévère, de métastases osseuses en particulier sur le rachis ou les fémurs, d'une dénutrition, d'une ostéoporose sévère sont des contre-indications à un programme d'activité physique en oncologie.

Ces séances d'exercices physiques doivent être encadrées par des intervenants formés, éducateurs médicosportifs ou kinésithérapeutes ayant reçu une formation complémentaire.

Ces intervenants assureront un bilan initial et un suivi des progrès des capacités physiques en cours de soins.

Il s'agit d'exercices réguliers, réalisés deux à trois fois par semaine dès le début du traitement, avec une progressivité des efforts et un suivi de la progression des capacités physiques du patient.

### Conclusion

La recherche sur la prise en charge des patients en rémission prolongée après traitement de cancers en

est à ses débuts. Il est clair que les problèmes nutritionnels doivent être mieux pris en compte dans cette population, avec pour objectifs de limiter les complications des traitements et d'améliorer le bien-être des patients (la prise de poids des patientes prises en charge pour un cancer du sein en est un exemple), à défaut d'améliorer la survie spécifique. Il faut, par ailleurs, avoir une analyse plus fine de l'état nutritionnel des patients traités pour une tumeur maligne, afin d'élaborer des stratégies d'intervention adaptées.

Le bénéfice attendu de la lutte contre le surpoids est important, au moins en termes de réduction des complications et d'amélioration de la qualité de vie. Il faut donc s'efforcer de limiter la prise de poids en cours de traitement médical. L'effet sur le risque de rechute et de seconds cancers est possible, bien qu'encore incertain.

Le rôle des micronutriments, des vitamines et des antioxydants après traitement d'une tumeur maligne demeure controversé. Il existe des arguments précliniques permettant de supposer que certains d'entre eux pourraient moduler la signalisation intracellulaire, modifier la biologie des cellules souches tumorales dans certains types de cancers, voire potentialiser l'action de certains traitements. Aucune de ces théories n'est cependant actuellement confirmée par des données cliniques solides.

Un effet possible sur le bien-être et la qualité de vie a, par ailleurs, pu être évoqué. De fait, la consommation de compléments alimentaires concerne souvent des patients se plaignant d'effets secondaires plus marqués qu'habituellement ou de symptômes liés à la maladie et mal contrôlés. Cette constatation est assez surprenante dans la mesure où l'activité physique ainsi que certaines techniques comportementales ont un effet démontré sur la qualité de vie ou sur certains symptômes comme la fatigue, alors que l'on y recourt nettement moins souvent qu'aux micronutriments.

Il faut donc rappeler que l'usage de micronutriments à des doses supraphysiologiques chez des sujets non carencés ne saurait être recommandé après traitement d'un cancer, ce d'autant plus que l'effet négatif de ce type d'intervention en cours de traitement antitumoral est, quant à lui, probable. Dans le cancer du sein, la correction des carences en vitamine D doit néanmoins faire l'objet d'une attention particulière.

L'activité physique a un effet assez bien documenté sur la qualité de vie, l'état psychologique, les capacités physiques, le maintien de l'indépendance des patients et sans doute les chances de guérison. L'activité physique limite, par ailleurs, les risques de surcharge pondérale et d'ostéoporose. Ces bénéfices sont observés sans effet secondaire ni danger à condition de respecter les critères de sélection, de mise en place et de suivi.

Au total, la prise en charge de l'après cancer du sein doit donc comporter des actions de prévention tertiaire concernant les différents aspects du mode de vie des patientes.

N.B. : Le lecteur pourra également se référer aux travaux des groupes d'experts « nutrition » et « activité physique » de la conférence de Nice-Saint-Paul-de-Vence 2009 [20].

**Déclaration de conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Alfano C, Day JM, Katz ML, et al. (2009) Exercise and dietary change after diagnosis and cancer-related symptoms in long-term survivors of breast cancer: CALGB 79804. *Psychooncology* 18: 128–33
2. Trédan O, Bajard A, Meunier A, et al. (2010) Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer; A french prospective study. *Clin Nutr* 29(2): 187–91
3. Bastarrachea J, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. (1994) Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving

- adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Int Med* 120: 18–25
4. Bellizzi KM, Rowland JH, Jeffrey DD, McNeel T (2005) Health behaviors of cancer survivors: examining opportunities for cancer control intervention. *J Clin Oncol* 23: 8884–93
5. Body Fatness (2007) In: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, Washington DC, 210–28
6. Cancer Survivors (2007) In: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, Washington DC, 342–7
7. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A (2002) Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 20: 1128–43
8. Chlebowski RT, Blackburn GL, Elashoff RM, et al. (2006) Mature analysis from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary fat reduction and breast cancer outcome. San Antonio Breast Cancer Symposium (abstract #32)
9. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. (2006) Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 96: 1767–76
10. Conn VS, Hafsdahl AR, Porok DC, et al. (2006) A meta-analysis of exercise interventions among people treated for cancer. *Support Care Cancer* 14: 699–712
11. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, et al. (2007) Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomised controlled trial. *J Clin Oncol* 25: 4396–404
12. Cramp F, Daniel J (2008) Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database* (2): CD006145
13. Dagnelli PC, Pils-Johannesma MCG, Lamblin P, et al. (2007) Impact of fatigue on overall quality of life in lung and breast cancer patients selected for high-dose radiotherapy. *Ann Oncol* 18: 940–44
14. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, et al. (2007) Randomised trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 1713–21
15. Demark-Wahnefried W, Hars V, Conaway MR, et al. (1997) Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Nutr* 65: 1495–501
16. Demark-Wahnefried W, Pederson B, McBride C, et al. (2000) Current health change behaviors and readiness to pursue life-changes among men and women diagnosed with early stage prostate and breast carcinomas. *Cancer* 88: 674–84



17. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, et al. (2001) Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 19: 2381–9
18. Duffy C, Perez K, Partridge A (2007) Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 57: 260–77
19. Oh SW, Yoon YS, Shin SA (2005) Effects of Excess Weight on Cancer Incidences Depending on Cancer Sites and Histologic Findings Among Men : Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 23(21): 4742–54
20. Gligorov J, Krakowski I, Luporsi E, et al. (2009) Recommandations pour la pratique clinique : Nice--Saint-Paul-de-Vence 2009 « cancers du sein » et « soins de support ». *Oncologie* 11(12): 641–47; 711–28
21. Gold EB, Pierce JP, Natarajan L, et al. (2009) Dietary pattern influence breast cancer prognosis in women without hot flashes: the Women's Healthy Eating and Living trial. *J Clin Oncol* 27: 504–10
22. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard K, et al. (2002) fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 20: 42–51
23. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. (2009) Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 27(23):3757-63
24. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M, Steering Committee on Clinical practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer (2005) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *Can Med Assoc J* 172(10): 1319–20
25. Hayes SC, Janda M, Cornish B, et al. (2008) Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors and effect on upper body function *J Clin Oncol* 21: 3536–42
26. Herrero F, San Juan AF, Fleck SJ, et al. (2006) Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: a randomised, controlled pilot trial. *Int J Sport Med* 27: 573–80
27. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. (2008) Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 379–86
28. Holmes MD, Wendy PH, Chen Y, et al. (2005) Physical activity and survival after breast cancer diagnosis *JAMA* 293: 2479–86
29. Hutnick N, Williams N, Kraemer W, et al. (2005) Exercise and lymphocyte activation following breast cancer. *Med Sci Sports Exer* 37: 1827–35
30. Irwin MI, Wilder Smith A, McTiernan A, et al. (2008) Influence of pre- and post diagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity and lifestyle study. *J Clin Oncol* 24: 3958–64
31. Irwin ML, Varma K, Alvarez Reeves M, et al. (2009) Randomised controlled trial of aerobic exercise in insulin and IGF in breast cancer survivors: the Yale exercise and survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 306–13
32. Kilgour RD, John DH, Keyserlingk JR (2008) Effectiveness of a self-administered, home-based exercise rehabilitation program for women following a modified radical mastectomy and axillary node dissection: a preliminary study. *Breast Cancer Res Treat* 109: 285–95
33. Knols R, Aaronson NK, Uebellhart D, et al. (2005) Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomised and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 23: 3830–42
34. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD (2005) Weight, weight gain and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 23: 1370–8
35. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, et al. (2009) Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 27(6): 919–26
36. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, et al. (2008) Should supplemental antioxidants be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 100: 773–83
37. Ligibel JA, Campbell N, Partridge A, et al. (2008) Impact of mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 26: 907–12
38. Markes M, Brockow T, Resh KL (2006) Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD005001
39. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, et al. (2006) Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 175: 34–41
40. Midtgaard J, Rorth M, Stelter R, et al. (2005) The impact of a multidimensional exercise program on self-reported anxiety and depression in cancer patients undergoing chemotherapy: a phase II study. *Palliat Support Care* 3: 197–208
41. Miles L (2007) Physical activity and health nutrition. *Bulletin* 32: 314–63
42. Morey MC, Snyder DC, Sloane R, et al. (2009) Effects of home-based diet and exercise on functional outcomes among older, overweight long-term cancer survivors *JAMA* 301: 1883–91
43. Mulligan AM, O'Malley FP, Ennis M, et al. (2007) Insulin receptor is an independent predictor of a favourable outcome in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 106: 39–47
44. Mustian KM, Griggs JJ, Morrow GR, et al. (2006) Exercise and side effects among 749 patients during and after treatment for cancer: a university of Rochester Cancer Center community clinical oncology program study. *Support Care Cancer* 14: 732–41
45. Mustian KM, Sprod LK, Palesh OG, et al. (2009) Exercise for the management of side effects and quality of life among cancer survivors. *Curr Sports Med Rep* 8: 325–30
46. Norman HA, Butrum RR, Feldman E, et al. (2003) The role of dietary supplements during cancer therapy. *J Nutr* 133: 3794S–9S
47. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. (2007) Influence of a diet very high in vegetables, fruit and fiber, and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomised trial. *J Am Med Assoc* 298: 289–98
48. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. (2007) Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 25: 2345–51
49. Rock CL, Denmark-Wahnefried W (2002) Can lifestyle modification increase survival in women diagnosed with breast cancer? *J Nutr* 132: 3504S–9S
50. Rock CL, Thomson C, Caan BJ et al. (2001) Reduction in fat intake is not associated with weight loss in most women after breast cancer diagnosis: evidence from a randomised controlled trial. *Cancer* 91: 25–34
51. Rogers LQ, Hopkins-Price P, Vicari S, et al. (2009) A randomised trial to increase physical activity in breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 41: 935–46
52. Sagen A, Karesen R, Risberg MA (2008) Influence of physical activity on the development of arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomised controlled trial a 2-year follow-up. *ASCO* (abstract 9542)
53. Sahdev D, Yee D (2007) Disrupting insulin-like growth factor signalling as a potential cancer therapy. *Mol Cancer Ther* 6: 1–12
54. Saquib N, Flatt SW, Natarajan L, et al. (2007) Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) study. *Breast Cancer Res Treat* 105: 177–86
55. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. (2009) Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med* 361: 664–73
56. Schmitz KH, Holtzman J, Courneya KS, et al. (2005) Controlled physical activity trials in cancer survivor: a systematic



- review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 1588–95
57. Schwartz AL, Winters-Stone K, Gallucci B (2007) Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 34: 627–33
58. Speck RM, Gross CR, Hormes JM, et al. (2009) Changes in the body image and relationship scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema. *Breast Cancer Res Treat* [Epub ahead of print]
59. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ (2009) Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 36 (2): 185–94 [Epub 2009]
60. Tao Y, Pinzi V, Bourhis J, Deutsch E (2007) Mechanisms of disease: signaling of the insulin-like growth factor I receptor pathway—therapeutic perspectives in cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 4: 591–602
61. Tworoger SS, Missmer SA, Eliassen AH, et al. (2007) Physical activity and inactivity in relation to sex hormone, prolactin and insulin-like growth factor concentrations in premenopausal women—exercise and premenopausal hormones. *Cancer Causes Control* 18: 743–52
62. Vallance J, Courneya K, Plotnikoff R, et al. (2007) Randomised controlled trial of the effects of print materials and step pedometers on physical activity and quality of life in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 25: 2352–9
63. Velicer CM, Ulrich CM (2008) Vitamin and mineral supplement use among us adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* 26: 665–73