

**36 es JOURNEES de la SOCIETE FRANCAISE DE
SENOLOGIE et de PATHOLOGIE MAMMAIRE
TOULOUSE Novembre 2014**

Garder son poids lors du cancer du sein

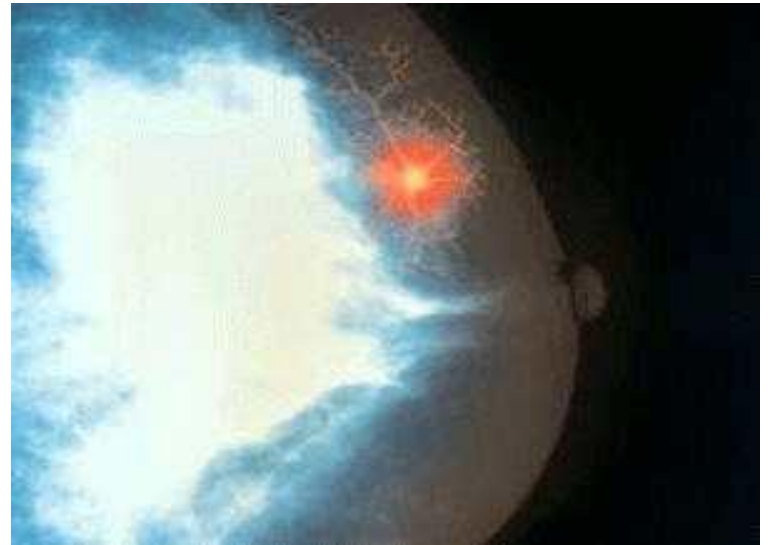
**Influence de l'activite physique adaptée sur
le cancer du sein
un bénéfice ?**

Dr T. BOUILLET



POIDS et CANCER DU SEIN

QUELLE SITUATION CLINIQUE ?



Poids lors du diagnostic de cancer du sein

le BMI est pronostic

Mortalité / BMI 18,5 – 25 Kg/m²

Mortalité globale

BMI > 30	BMI 25 - 30
RR 1,41 (1,29-1,53)	RR 1,07 (1,02 – 1,12)
BMI > 30 Post Ménopause	BMI > 30 Pré Ménopause
RR 1,75 (1,26-2,41)	RR 1,35 (1,18-1,53)

Mortalité spécifique

BMI > 30	BMI 25 – 30
RR 1,35 (1,24-1,47)	RR 1,11 (1,06 – 1,17)

Poids après les chimiothérapies

Une prise de poids fréquente

séries	Nbre patientes	Prise de poids moyenne	Type étude
Goodwin 1999	535	2,5 Kg à 1 an	Prospective
Makari-Judson 2007	185	2,2 Kg à 1 an	Rétrospective
Heideman 2009	271	2 Kg à 1 an	Retrospective
Gu 2010	5014	2 kg à 18 mois	Prospective
Bassaran 2011	176	3 Kg à 1 an	Prospective
Chen 2010	4561	1,7 Kg à 18 mois	Retrospective
TREDAN 2010	272	3,9 Kg à 1 an	Prospective

Variation de 2 à 3 Kgs croissance jusqu'à 2 ans
puis un plateau

< 10 % reviennent au poids avant soins

Makari-Judson G WJCO 2014



VARIATION de POIDS QUELLES CONSEQUENCES ?



Impact prise de poids sous chimiothérapie

Association avec mortalités

Chaque augmentation de BMI de 5 kg/m²
après le diagnostic

< 12 mois après le diagnostic

Mortalité globale = + 11 %

Mortalité spécifique = + 14 %

> 12 mois après le diagnostic

Mortalité globale = + 8 %

Mortalité spécifique = + 29 %

Syndrome métabolique (Met s)

Obésité abdominale Hypertension artérielle

Dyslipidémie Hyperglycémie

Am Heart assoc Met s ≥ 3 critères

4 216 ptes suivies post K sein I – II suivi moyen : 6,3 ans
dont 26 % sont en Met s

2^e cancer du sein HR = 1,5 (1,08-2,07)

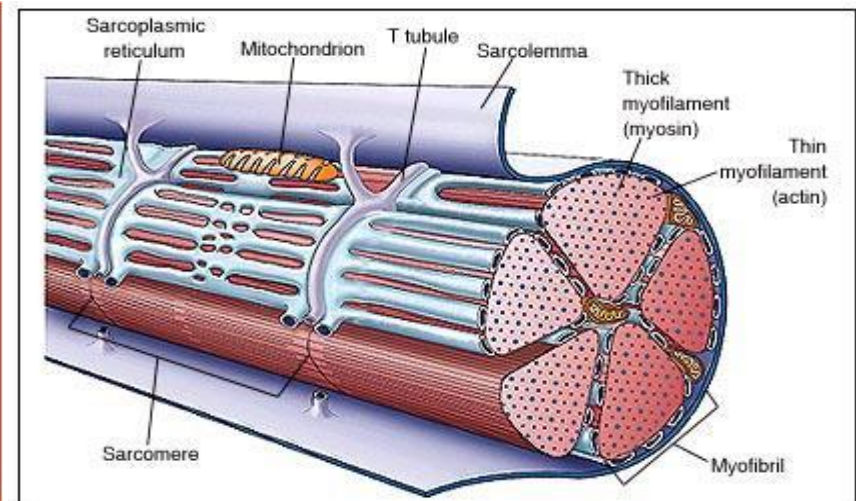
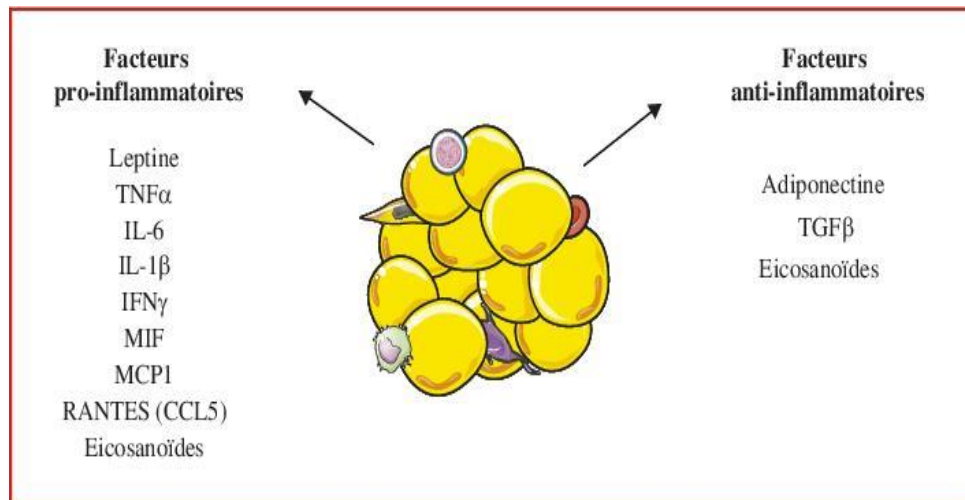
Mortalité par cancer du sein HR = 1,26 (1,06-1,49)

Calip G Breast Cancer Res Treat 2014

Met s favorisé par la chimiothérapie

POIDS et CANCER DU SEIN

NIVEAU 1 = GRAISSE et MUSCLES



K Sein et Graisse abdominale

- HEAL Study

621 Ptes I – III mesures à 30 mois / Dg sur

Tour de hanche, Tour de taille, Ratio taille / hanche

Répartition en quartiles

Tour de taille	Mortalité globale	HR q4/q1 = 2,99 (1,14-7,86)
----------------	-------------------	-----------------------------

Ratio T / H	Mortalité globale	HR q4/q1 = 2,10 (1,08-4,05)
-------------	-------------------	-----------------------------

	Mortalité Spécifique	HR q4/q1 = 4,02 (1,31-12,31)
--	----------------------	------------------------------

Rapport adiposité centrale - survie K sein

Graisse viscérale = insulino résistance, S cytokines,

K Sein et muscles

- Plus volumineux organe
40 à 50 % du poids total adulte bonne santé non obèse
- Contraction musculaire
Consommation glucose rôle anti inflammatoire
- Analyse selon Force et composition
- Cachexie cancéreuse fonte musculaire, inflammation, malnutrition
- Diminution masse musculaire = Sarcopénie précoce

K Sein et sarcopénie

- Perte de poids de 1.3 Kg de masse maigre en fin de chimiothérapie
- Sarcopénie se majore à distance (Freedman R J Clin Endocrinol Metab 2004)

Mesures sarcopénie

- Force musculaire (hand grip)
- Masse musculaire totale (DXA scan)
- Zone musculaire TDM : cuisse ou L3
- Fibres musculaires surexpression d'enzymes de dégradation calpain, myostatin, ubiquitin ligases présentes lors du DG

K Sein et sarcopénie

HEAL study 471 ptes suivi moyen de 9.2 ans

16 % sarcopéniques dont 38 % sont aussi obèses

Impact sarcopénie sur survie en situation adjuvante

Mortalité globale HR 2.86 (1.67 – 4.89)

Mortalité spécifique HR 1.95 (0.87 - 4.35)

Villasenor A J Cancer Surv 2012

Impact identique en situation métastatique

55 ptes métastatiques 25 % sarcopénie

TTP 101 jours (59-142) vs 173 j (126 -220) p=0.05

Prado CM Clin Cancer Res 2009

Trilogie prise de poids sarcopénie prise de graisse

- Prise de 2 à 4 Kgs
- Perte de 1.3 Kgs de muscle
- Prise de 3 à 5 Kgs de graisse viscérale

En particulier femmes Poids normal au Dg

Nisse M Clin Breast Cancer 2011

Cause communes

Malnutrition

Activité physique réduite

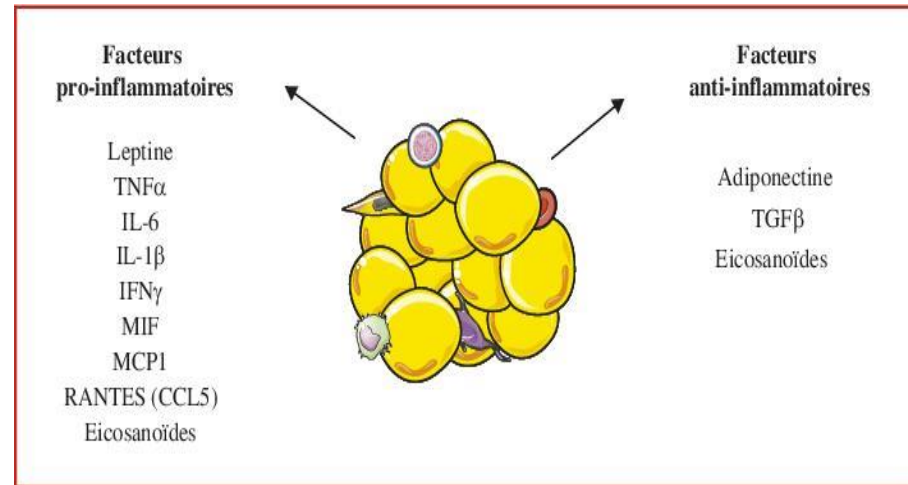
Traitement chirurgie et radiothérapie

Bevacizumab volume muscle Anthracyclines Myofibrilles

Glucocorticoïdes

POIDS ET CANCER DU SEIN

NIVEAUX 2 = MECANISMES



Cytokines issues tumeur et graisse

IL1- β , IL-6 et TNF α sont présents dans et autour de la tumeur

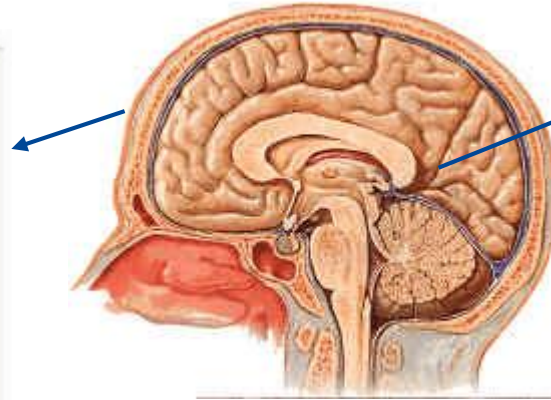
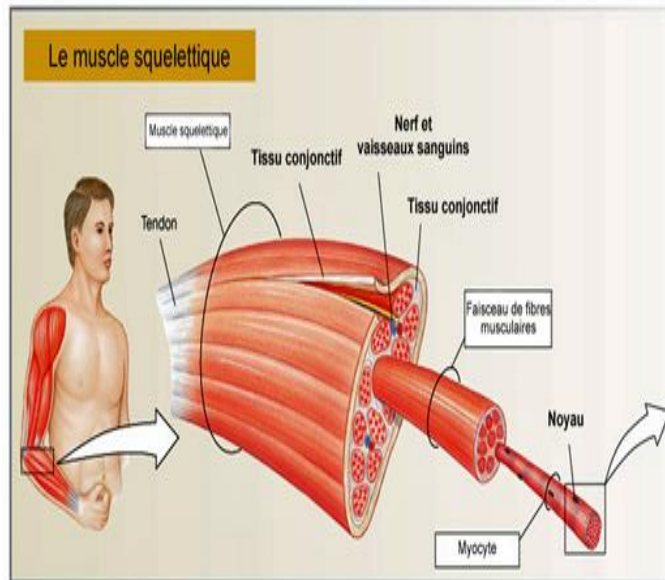
Cytokines passent dans le sang vers le SNC et les muscles et provoquent :

1. Activation musculaire NF- $\kappa\beta$ -> transcription ubiquitin ligases, Atrogin-1, Murf1 et ce avant perte de poids.
2. Changement de l'activité neuronale

Troubles du Comportement Fatigue Troubles du sommeil

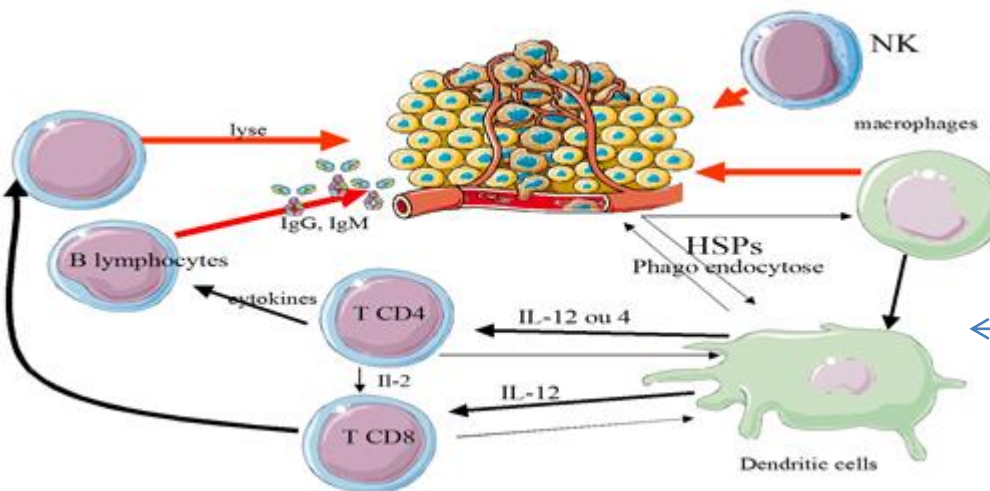
Fatigue, perte de masse musculaire, faiblesse ***avant le diagnostic***

Trilogie (TMG) Tumeur Muscles Graisse mécanismes et cytokines



Troubles comportement, fatigue, anomalies musculaires, anomalies hormonales

Cytokines



Prise de Graisse par :
Baisse AP
Cortisol
TNF α
Troubles alimentaires

Cytokines

- TNF α : monocytes macrophages dans graisse viscérale

Responsable de l'Insulino Résistance

- IL – 6 : 2 sources et modes d'action

Sécrétion chronique par la graisse
inflammation et insulino résistance

Sécrétion aiguë par Myocytes lors de l'exercice musculaire favorise insuline

Cytokines des tissus graisseux

Adiponectin 3q27 protéine

Taux sérique Femme > homme

Tx inverse au poids

Favorise captage glucose et oxydation acides gras par les muscles

Effets anti inflammatoires baisse NF- κ B, TNF α

Réduit poids

Leptine chromo 7 favorise la formation de graisse

TNF α et insuline stimulent la sécrétion de leptine

Conséquences de l'Insulino résistance

- Corrélation Insulino Résistance et BMI
 -  action insuline = limite pénétration glucose dans les tissus insulino-sensible (muscles +++)
 -  taux Insuline = Facteur de croissance T
 - Liées à la formation de lipides dans muscles et à des anomalies mitochondriales
 - Actions de cytokines issues graisses viscérales
- Favorise diabète type 2, HTA, CV, graisse viscérale

L'activité physique et le sport sont-ils des soins ??

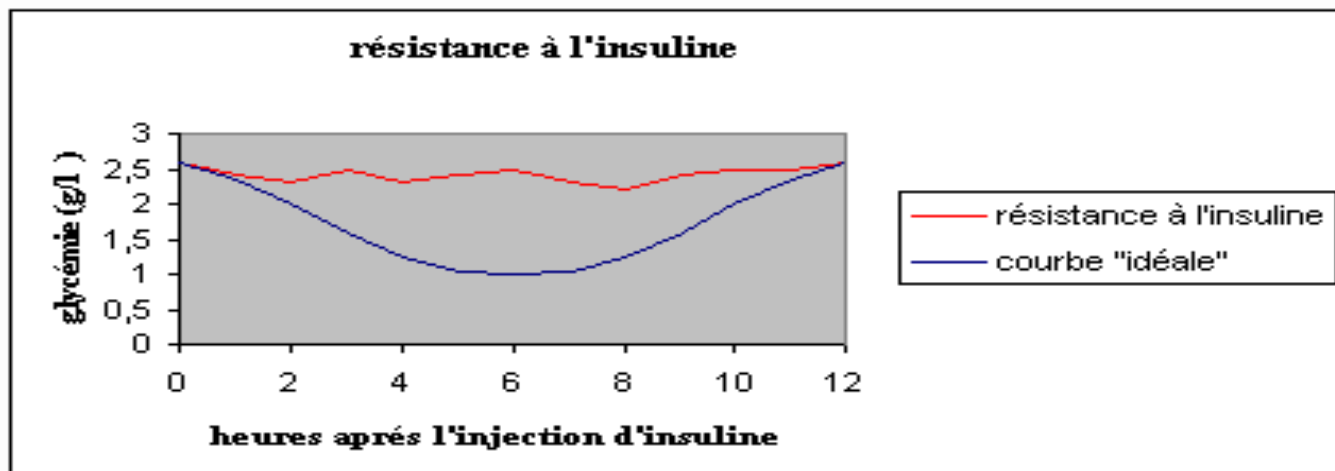
Influence de l'activité physique sur ces
mécanismes tumoraux :

graisse

sarcopénie

inflammation

insulino résistance



AP S et graisse - muscles

- Réduit graisse viscérale
- Accroît masse musculaire (0,8 kg muscle si AP pendant chimiothérapie adjuvante)

(Christiensen JF Ann Oncol 2014)

Action différentes selon type exercices :

Aérobic accroît fitness cardio respiratoire

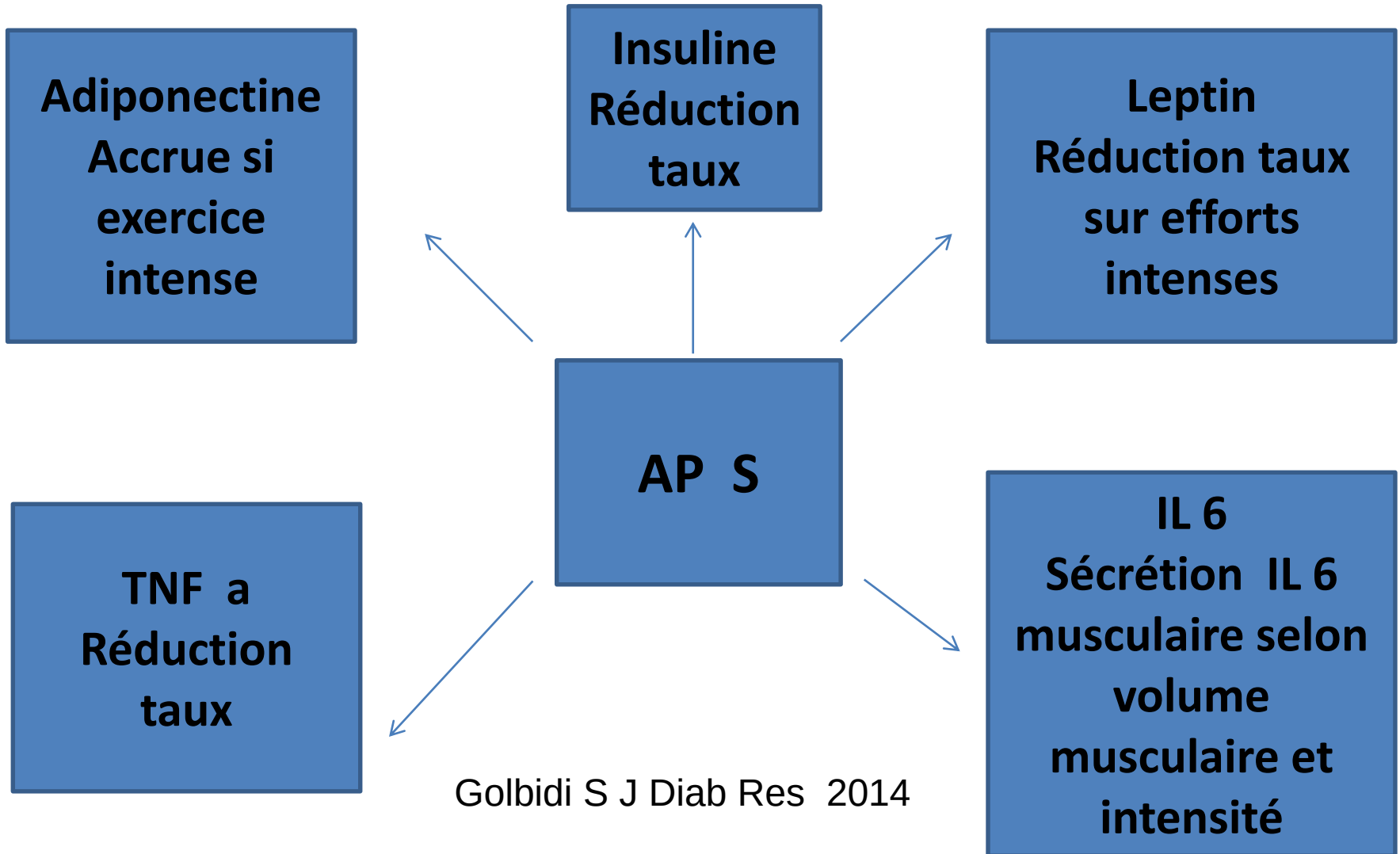
Résistance accroît masse musculaire



(Courneya K J Clin Oncol 2007)



AP S et Cytokines



AP S REDUIT INSULINO RESISTANCE DES 1^{er} SEANCE et SUR ≥ 72 HEURES
L'effet lors des séances ultérieures nécessitent une augmentation régulière des efforts

L'activité physique et le sport sont-ils des soins ??

Influence de l'activité physique sur les paramètres cliniques

Qualité de vie et survie



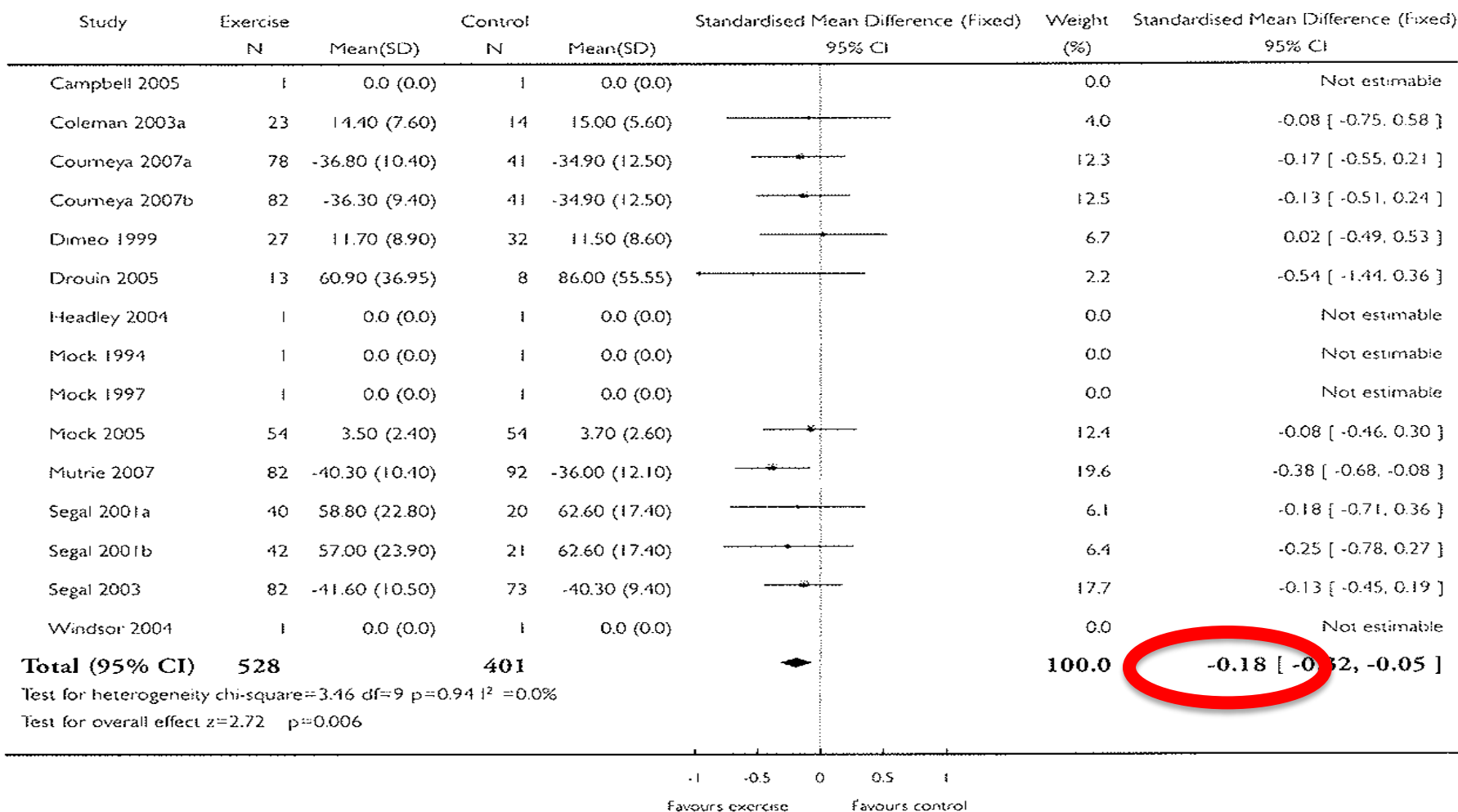
Cochrane (2008 et 2012): fatigue pendant traitement

Analysis 03.01. Comparison 03 Fatigue: During anti-cancer therapy, Outcome 01 Exercise versus no exercise control. Post test means

Review: Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults

Comparison: 03 Fatigue: During anti-cancer therapy

Outcome: 01 Exercise versus no exercise control. Post test means



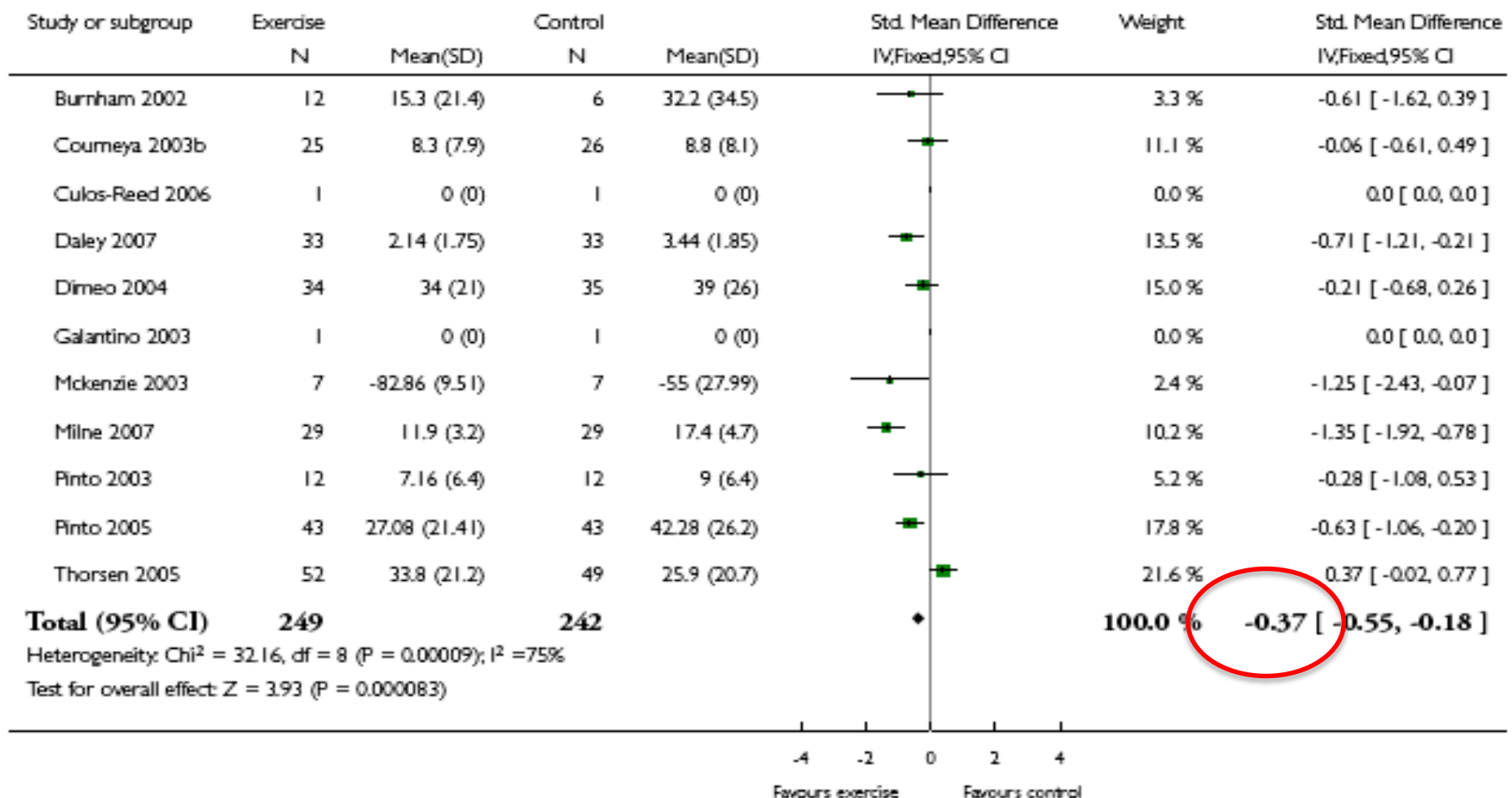
Cochrane (2008 et 2012): fatigue après traitement

Analysis 4.1. Comparison 4 Fatigue: Post anti-cancer therapy, Outcome 1 Exercise versus no exercise control.

Review: Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults

Comparison: 4 Fatigue: Post anti-cancer therapy

Outcome: 1 Exercise versus no exercise control



- Réduction significative des symptômes dépressifs
 - ES -0.262; 95% CI -0.476 to -0.049, $p=0.016$
- Amélioration de l'image corporelle
 - ES 0.280; 95% CI 0.077 to 0.482, $p=0.007$
- Impact NS sur l'anxiété
 - ES -1,133; 95%CI -2,423-0,156, $p=0,085$
- Amélioration de la qualité du sommeil
- Diminution de la prise de psychotropes

Exercice physique et cancer



Quels effets sur la survie ????
Prévention tertiaire

- **Huit publications**
- **Cohortes de femmes porteuses de cancer du sein non métastasé et contrôlé**
- **Questionnaires activité physique ludique dans les deux à quatre ans post diagnostic**
- **Type d'activité, fréquence, intensité, durée par semaine après le cancer**
- **Taux de rechute et de décès selon niveau AP (> 9 MET-H/Sem vs < 3 Met-H/sem) ou Durée**

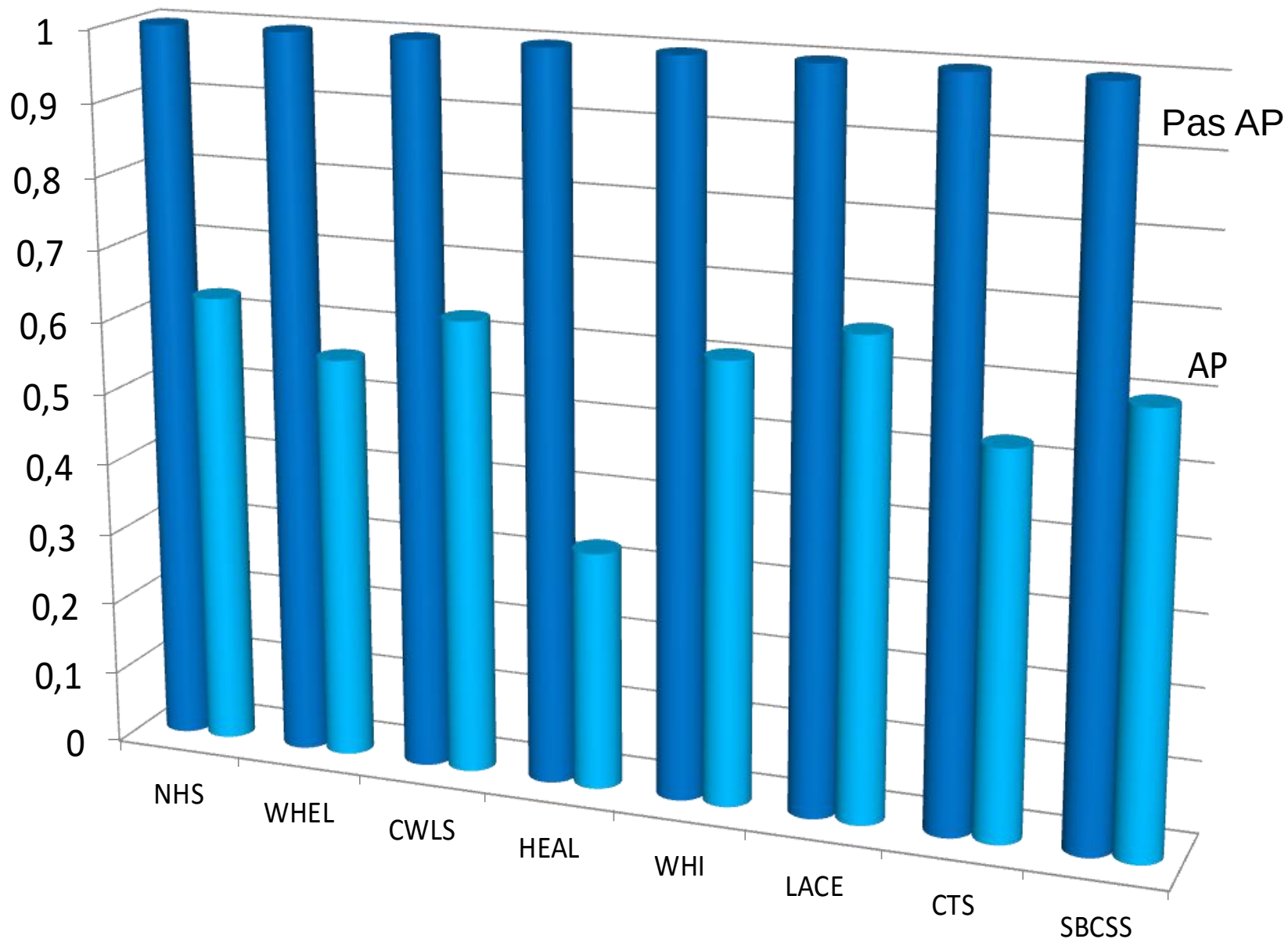
- **Dépense énergétique en MET-heure**
- **Metabolic Equivalent Task-h =**
 - dépense énergie assis 1 heure
 - 3,5 ml O₂ / Kg / minute
- **Marche normale = 3 MET - h**
 - < 6 MET - h : marche, escaliers
 - >6 MET - h : footing, tennis, natation...
- **Population de référence en Europe et USA**
< 3 MET-h par semaine d'activité ludique



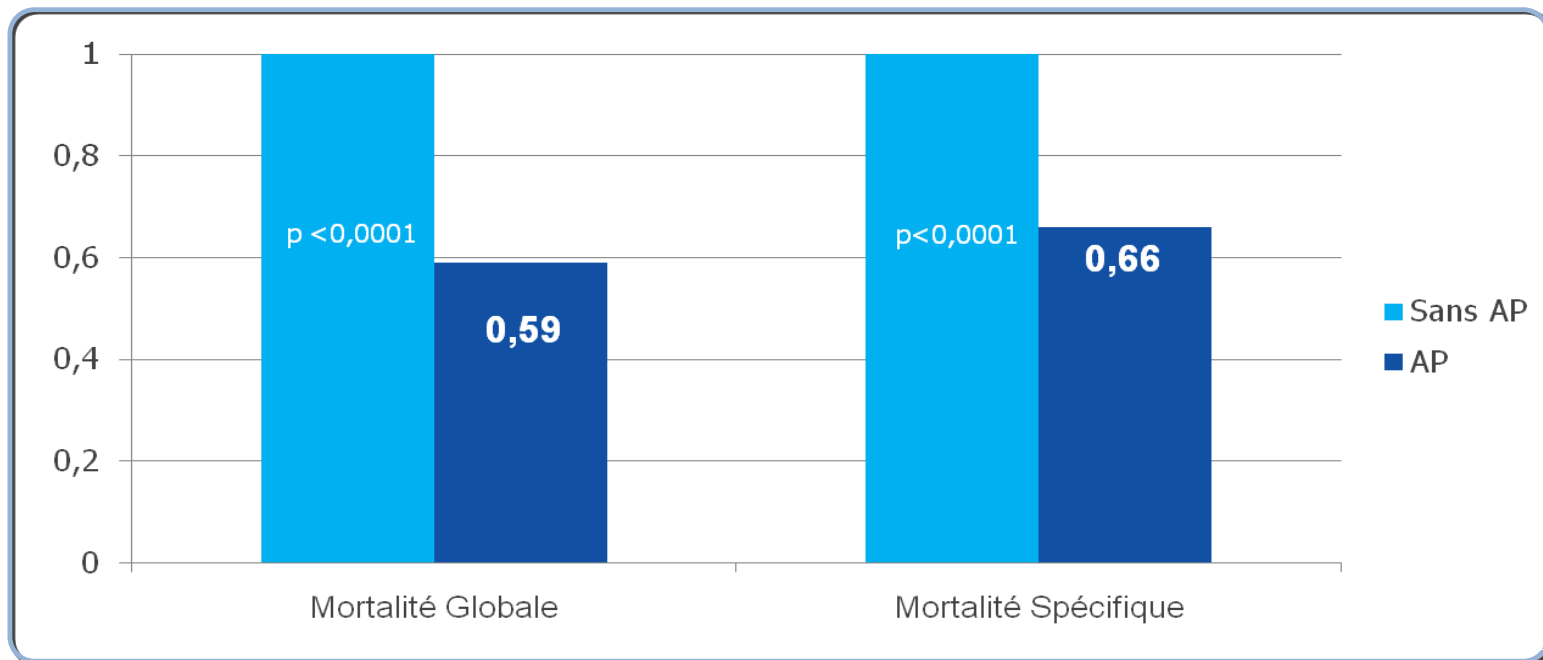
Association activité physique après soins et taux de rechute des cancers du sein

Étude	Nbre Ptes	MET-H	RR	IC	P	+ selon BMI
NHS	2 987	9	0,63	0,48-0,81	0,004	Idem selon BMI
WHEL	1 490	9	0,56	0,31-0,98	0,04	Idem selon BMI
CWLS	4 482	8	0,63	0,31-0,88	0,01	Idem selon BMI
HEAL	933	9	0,33	0,15-0,73	0,046	Idem selon BMI
WHI	4 643	9	0,61	0,35-0,99	0,049	+ si BMI < 30
LACE	1 970	> 6 h/sem	0,66	0,42-1,03	0,04	+ si BMI < 25
CTS	3539	> 3 h/sem	0,53	0,35-0,80	0,003	+ si BMI >25
SBCSS	4 826	8,3	0,60	0,47-0,76	0,049	Idem selon BMI

Activité physique après soins et survie des cancers du sein



- **AP après cancer réduit la mortalité globale**
RR = 0,59 (0,53-0,65) p < 0,00001
- **AP après cancer réduit la mortalité spécifique**
RR = 0,66 (0,57-0,77) p < 0,00001
Bénéfice en cas de BMI > 25 et sur les formes RH +



After Breast Cancer Pooling Project

Beasley J Breast Cancer Res Treat 2012

Recommandations AP USA =

2,5 heures par semaine d'AP modérée à intense 2008

4 séries prospectives post cancer du sein LACE NHS SBCSS WHEL

AP en MET H / semaine > 18 mois après diagnostic en quintiles

13 302 femmes non métastatique

Suivi recommandations si > 10 MET H /sem

6 673 > 10 MET-H / sem

Plus jeunes, stades plus petits, moins fumeuses, BMI < 25

AP	Rechute Tumorale	Mortalité spécifique	Mortalité toutes causes
Respect recommandations	0,96 (0,86-1,06)	0,75 (0,65-0,85)	0,73 (0,66-0,82)

- **Bénéfice survie à 5 et à 10 ans = 4% et 6%**
- **Bénéfice en survies globale et spécifique**
- **Bénéfice quelle que soit l'activité physique initiale**
- **Association AP et survie en multivariable incluant âge, stade TNM, lieu de résidence, alcool, tabac, BMI, statut hormonal...**
- **Effet seuil et courbe Met-H/ sem et impact survie**
- **Mécanismes par modifications cytokines et IR**
- **Effets sur soins :**
Toxicités de chimiothérapie accrues sur BMI haut
Respect Dose intensité sur exercices de résistance

Au total

- Association AP après diagnostic et survies globale et spécifique
- AP soutenue est associée à un accroissement de la survie spécifique mais aussi globale (diabète, maladies cardiovasculaires, troubles neuro dégénératifs, ostéoporose ..)
- Effet dose avec un seuil intensité et durée minimales
- AP accroît la qualité de vie et les paramètres physiologiques (poids, tonus musculaire, os, cardio-respiratoires)
- AP réduit la fatigue

AP S et cancer du sein quels conseils ?



- Début précoce Inflammation et sarcopénie existent dès le Dg
- Intensité soutenue, durée > 50 mn, 3 fois/sem, durée effets Insuline
- Exercice mixte endurance et aérobie
- Durée > 6 mois
- Cours structurés (activités rapportées > activités réelles)
(Ekblom-Bak E Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010)
- Recherche plaisir et de sécurité

AP et Cancer Contre indications principales

Dénutrition et ostéoporose importante

HTA et troubles du rythme à l'effort

BPCO sévère et autres IRC sévères

I cardiaque avec FEVG < 30 %

Métastase osseuse en particulier lytique sur bassin, fémur, rachis

Métastases cérébrales

Neurotoxicité

Syndrome pieds mains

Blocages et Freins

- Maladie et soins (Fatigue effets du TT RDV)
- Vie personnelle (pbs financiers transport garde enfants)
- Défauts d'informations soignants malades
- Peur de douleur lors de mobilisation (Tampa scale)

Motivations

- Amélioration capacités physiques
- Lien social
- Mieux sur maladie et santé
- Informations soignés et soignants

Barrières à AP femmes jeunes cancer du sein

- 162 femmes (moyenne 48 ans)
- Blocages importants ou faibles / AP
- Blocage haut = plus de Dépression, Stress, de fatigue, poids, moins de support social
- Barrières à l'AP = mal être physique, BMI élevé

Recommandations et référentiels



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Cancer-Related Fatigue

Version 1.2012
NCCN.org



THE OFFICIAL SPONSOR OF BIRTHDAYS.®



AMERICAN COLLEGE
of SPORTS MEDICINE®



Quels respects des critères ??

Type de cancer	Fréquence de respect des critères
sein	16 à 49 %
Prostate	24 à 70 %
Colon rectum	17 à 33 %

748 patients en Grand Bretagne

No sports : : 395 (52,8 %)

Activité physique < recommandations : 221 (29,5 %)

Respect des recommandations : : 132 (17,6 %)

**Parmi les patients en bon EG et ne respectant pas les recommandations
59,9 % pensent qu'elles devraient être plus active physiquement**

EVOLUTION D'UN CONCEPT

- Idée absurde et stupide N'importe quoi !!!

- Essai thérapeutique

Des optimistes et des pessimistes !!!

- Surprise c'est utile !!!!

- Evidence pour tous Je le savais bien !!!

Une thérapie non médicamenteuse

Rapport d'orientation de l'Haute Autorité de Santé (avril 2011) :

1. Les règles hygiéno-diététiques :

- régimes diététiques,
- **activités physiques et sportives,**
- modifications des comportements alimentaires,
- règles d'hygiène ;

2. Les traitements psychologiques :

- thérapies d'inspiration analytique,
- thérapies cognitivo-comportementales ;
- les thérapies physiques ;

3. Les techniques de rééducation :

- kinésithérapie,
- ergothérapie, etc.





+ 15 ans de travail
auprès des
patients

UNIVERSITE PARIS 13
NORD

Des professionnels
« Sport et Cancer »

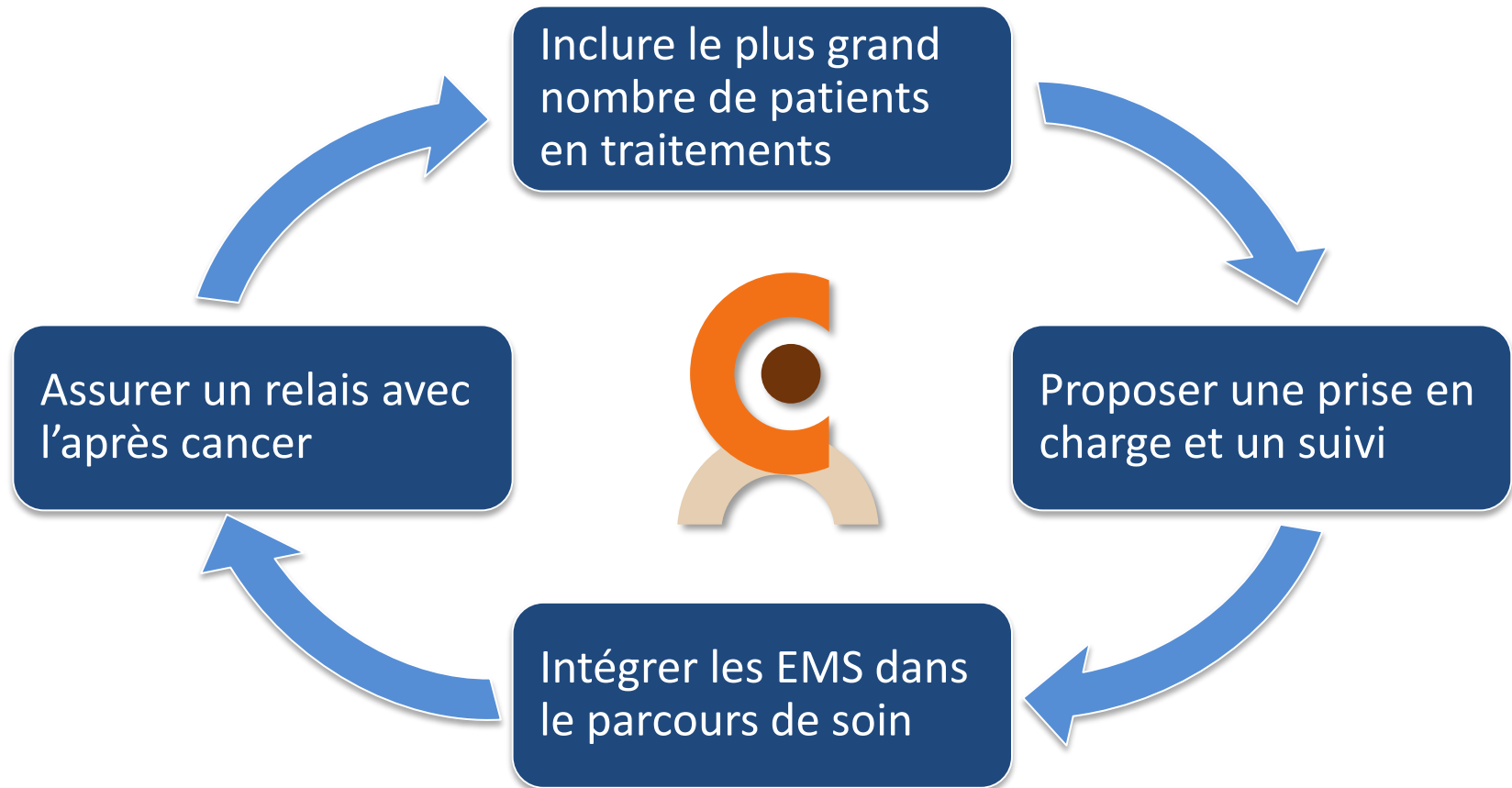


1 méthode éprouvée et
efficace



1 Commission
Scientifique

Mettre en place un centre intégré Sport et Cancer



AP rencontre entre 3 mondes : soignants, sport, soignés pour 3 effets : Fatigue, Qualité de vie, Survie

