

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 09

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
Diplôme d'État

Mention Médecine Physique et Réadaptation

Par

Nom et prénom : BERTRAND Jacques  
Date et lieu de naissance : Né le 25 juin 1997 à Mulhouse

---

**Association d'un programme d'entraînement physique adapté et d'un  
programme d'entraînement mental par la méditation de pleine conscience chez  
des patientes traitées par chimiothérapie dans les suites d'un cancer du sein :  
analyse des capacités cardio-respiratoires, de la qualité de vie et corrélation en  
IRM cérébrale fonctionnelle**

---

Présidente du jury de thèse : Professeur ISNER-HOROBETI

Directrice de thèse : Docteur LONSDORFER-WOLF

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° : 09

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
Diplôme d'État

Mention Médecine Physique et Réadaptation

Par

Nom et prénom : BERTRAND Jacques  
Date et lieu de naissance : Né le 25 juin 1997 à Mulhouse

---

**Association d'un programme d'entraînement physique adapté et d'un  
programme d'entraînement mental par la méditation de pleine conscience chez  
des patientes traitées par chimiothérapie dans les suites d'un cancer du sein :  
analyse des capacités cardio-respiratoires, de la qualité de vie et corrélation en  
IRM cérébrale fonctionnelle**

---

Présidente du jury de thèse : Professeur ISNER-HOROBETI

Directrice de thèse : Docteur LONSDORFER-WOLF











**III - MATIÈRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - DIAGNOSIENS HOSPITALIERS (NICU-III)**

<b>NOM et Prénoms</b>	<b>IS<sup>e</sup></b>	<b>Services Hospitaliers rattachés / Localisation</b>	<b>Services de l'Ordre National des Médecins</b>
<b>AGNE Emmanuelle</b>		- Pôle d'Imagerie - Service de radiologie nucléaire et médecine nucléaire / CHU	43.01. Gynécologie et Pédiatrie radiologiques
<b>ALLARD FLORENCE</b>		- Pôle de Pharmacologie - Service de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	44.01. Pharmacologie fondamentale / pharmacologie clinique, addictologie (Séminaire : pharmacologie fondamentale)
<b>BARONNET Thomas</b>		- Pôle de Médecine interne, Endocrinologie, Maladies Infectieuses, Gériatrie - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	43.01. Diabète - médecine interne
<b>BODER Guillaume</b>		- Pôle de Pharmacologie - Centre de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	44.01. Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
<b>BODIN Marie-Anne</b>		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / CHU - Service de Spécialités (Omnipraticien) / CHU	43.01. Ophtalmologie
<b>BOUAMRANE MARIANNE</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Hôpital Hospitalier CHU	43.04. Génétique (service diagnostique)
<b>BURDET Cyril</b>		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie nucléaire et médecine nucléaire / CHU	43.01. Radiologie nucléaire médicale - médecine nucléaire
<b>CHATELAIN Aurélie</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire de médecine et de biologie moléculaire CHU	44.01. Histologie et biologie moléculaire
<b>CHASSAGNE Sylvie</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie et de biologie moléculaire (CHU)	44.01. Histologie et biologie moléculaire
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Service de bactériologie / Faculté de Médecine	43.01. Bactériologie - histologie, Hygiène hospitalière (Séminaire : bactériologie - histologie et hygiène)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / HÔPITAL CHU - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	43.01. Parasitologie et mycologie (Séminaire : biologie)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle d'Imagerie - Service de radiologie nucléaire et médecine nucléaire / CHU	43.01. Radiologie nucléaire médicale
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique, Hôpital Hospitalier CHU	43.01. Immunologie
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie à Interventionnelle / CHU	43.01. Radiologie interventionnelle médicale (Séminaire : biologie)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale (Médecine) / CHU	43.01. Génomologie, biochimie (Séminaire : biologie)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique, Hôpital Hospitalier CHU	43.01. Immunologie (Séminaire : biologie)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle d'Imagerie - IR227 - Imagerie Fonctionnelle / CHU	43.01. Radiologie nucléaire médicale
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle d'Imagerie - radiologie nucléaire et médecine nucléaire / CHU - Service de Médecine nucléaire / Hôpital Hospitalier CHU	43.01. Radiologie
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle d'activités médicales - chirurgie dentaire, maxillo-faciale - Service des maladies maxillo-faciales - Orthodontologie / CHU	43.04. Diabète - Médecine maxillo-faciale
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie et de biologie moléculaire / HC	44.01. Histologie et biologie moléculaire
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Spécialités médicales - gastroentérologie / CHU - Service des Maladies hépatobiliaires et digestives / HC	43.01. Diabète - médecine interne
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Département de Diagnostic génétique / Hôpital Hospitalier CHU	43.04. Génétique (service diagnostique)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - GIC - Service de Médecine / Hôpital de Neurologie	43.01. Neurologie
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Histologie et biologie moléculaire / CHU	44.01. Histologie et biologie moléculaire
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Pathologie Oncologique - Service de Pathologie et d'Explorations fonctionnelles / CHU	44.01. Pathologie
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Service de Médecine (CHU), Laboratoire d'Immunologie médicale expérimentale et diagnostique (Immunologie) / Faculté de Médecine - Service de Médecine (CHU) / Laboratoire de Biologie	43.01. Histologie (Séminaire : biologie)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - CHU - Service d'Immunologie Clinique (CO - ARS) / Hôpital de Neurologie	43.01. Immunologie, médecine et biologie Addictologie
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / HÔPITAL CHU et Faculté	43.01. Parasitologie et mycologie (Séminaire : biologie)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Laboratoire (service) de biologie structurale et matériel	43.01. Génomologie - histologie, Hygiène hospitalière (Séminaire : biologie - histologie et hygiène)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Pathologie Fonctionnelle - Service de Biologie et d'Explorations fonctionnelles / CHU	44.01. Pathologie (Séminaire : biologie)
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / CHU - Service de Radiologie nucléaire et médecine nucléaire / CHU	43.01. Radiologie nucléaire médicale
<b>CHIFFOLEAU Fabrice</b>		- Pôle de Biologie - Service d'Immunologie et de Bactériologie / Hôpital Hospitalier CHU	43.01. Diabète - Bactériologie - médecine (Séminaire : biologie)



nom et prénom	titr <sup>e</sup>	services hospitaliers ou centres / spécialités	haut-niveau de travail universitaire
Dr. J. G. G. G. G.	+ Médecin Biologie	+ Institut d'Anatomie et de Biologie / Hôpital de la Santé	45.01 - Cytopathologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Laboratoire de Biologie / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Hôpital de la Santé / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Hôpital de la Santé / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Hôpital de la Santé / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Hôpital de la Santé / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Hôpital de la Santé / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Hôpital de la Santé / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Hôpital de la Santé / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)
Dr. M. H. H. H.	+ Médecin Biologie	+ Hôpital de la Santé / Hôpital de la Santé	45.01 - Anatomie - Biologie - Biologie (Biologie)

**B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monodépartement)**

Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	45	Cytologie - Anatomie des Sciences de la Santé
-----------------	--	----	---

**B3 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monodépartement)**

Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	45	Anatomie
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	45	Anatomie
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	75	Cytologie - Anatomie des Sciences de la Santé
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	45	Anatomie
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	75	Cytologie - Anatomie des Sciences de la Santé
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	45	Anatomie
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	75	Cytologie - Anatomie des Sciences de la Santé
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	45	Anatomie
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	75	Cytologie - Anatomie des Sciences de la Santé
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	45	Anatomie
Dr. M. H. H. H.	Laboratoire d'Anatomie des Sciences de la Vie et de la Santé (LAVS) / Institut d'Anatomie Pathologique	75	Cytologie - Anatomie des Sciences de la Santé









## Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## Remerciements

A Madame le Professeur ISNER-HOROBETI,

Je vous témoigne de ma profonde reconnaissance d'avoir accepté de présider ce jury de thèse en ce jour si important dans mon parcours professionnel. Je ne pourrais suffisamment vous remercier pour votre précieux soutien au cours des différents projets menés durant mon internat, pour la qualité de votre enseignement et pour votre bienveillance au quotidien qui contribuent à me construire en tant que jeune médecin en Médecine Physique et de Réadaptation.

A Madame le Docteur Evelyne LONSDORFER-WOLFF,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse de médecine, de m'avoir aiguillé tout au long de ces années de travail, je vous remercie pour vos conseils avisés, votre aide ainsi que votre gentillesse au cours de l'écriture de ce projet.

A Monsieur le Professeur Bernard GENY,

Je vous témoigne ma gratitude d'avoir accepté de faire partie de ce jury, d'avoir porté intérêt au travail que nous avons mené, dont le service d'exploration fonctionnelle que vous dirigez a été le centre investigateur principal de cette étude, et vous prie d'accepter l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Maxime ROSIN,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, ainsi que pour la pédagogie dont tu fais preuve avec moi depuis le début de mon internat, pour l'ensemble des connaissances d'anatomie et d'échographie que tu m'as transmises et pour la passion de la médecine de l'activité physique et du sport que tu me partages avec grande ferveur.

A Monsieur le Docteur Ludovic JEANJEAN,

Je te remercie pour le temps et l'aide apportés, pour la découverte de cette nouvelle discipline très prometteuse qu'est l'imagerie fonctionnelle cérébrale, ainsi que pour les corrections et conseils au cours de l'écriture de ce travail.

A Monsieur le Docteur Thibault GOESTCH,

Je te remercie pour la grande aide que tu m'as apporté pour l'analyse statistique, les nombreuses réponses et analyses ajoutées secondairement et pour la disponibilité tout au long de ces quelques mois.

## Ce travail est dédié

A mes parents pour votre soutien incessant depuis ma plus tendre enfance, merci pour tout.

A ma tatie, qui a grandement participé à faire l'homme que je suis devenu aujourd'hui, tu me manques tant.

A mes grand-mères « mamie Hof » et « mamie Réding » pour l'amour transmis, et tous les moments passés chez vous dans ma jeunesse.

A mes grands-pères, qui sont fiers de moi de là-haut et reposent désormais en paix.

A mes parrains et marraines, pour leur rôle et leur bienveillance au cours de ma vie.

A ma sœur Inès, pour toutes ces années depuis notre enfance.

A mes deux petits chéris Angélique et Enzo, parrain vous aime.

A mes séniors MPR Dr NEIS, Dr BAGOT, Dr GAULT, Dr GOESTCH, Dr BUR, Dr BINDLER, Dr SCHULTZ, Dr MOURRAH, Dr HELFER, Dr BADINA ainsi qu'aux équipes kiné, ergo, ortho, socio et APA des services C, D et A de l'IURC pour l'accueil aux cours des semestres respectifs, vos avis aiguisés aux cours des réunions pluridisciplinaires, et le plaisir d'avoir travaillé et appris à vos côtés.

A l'ensemble des équipes médicales, kiné, prépa, récup et ergo du CERS de Capbreton menées par le Dr LABOUTE pour avoir accepté de m'accueillir pour 6 mois,

pour les connaissances transmises et tous les conseils dont j'ai bénéficié grâce à vous au cours de mon stage dans le sud-ouest ; quelle initiation à la médecine du sport.

A l'ensemble de l'équipe de Neurologie de Colmar du Dr SELLAL : médecins, infirmiers, aides-soignants, kiné, orthophonistes : vous êtes au top, les 62 PL c'est grâce à vous.

Aux médecins de rhumatologie de Colmar dirigé par le Dr MESSER pour l'accueil, les connaissances transmises et l'apprentissage aux gestes techniques. Guillaume, tu resteras l'infirmier all time.

Aux médecins et paramédicaux du service de MPR de Mulhouse dirigés par le Dr VIDAL pour l'ensemble des connaissances transmises lors de mon semestre au GHRMSA.

A l'ensemble de mes co-internes et externes croisés en MPR, en neurologie, en rhumatologie, au CERS, pour les moments passés ensemble, les discussions, les rigolades, et le soutien mutuel apporté tout au long de ces années d'internat.

A la « promo du millénaire » PB, Antoine, Tanguy, Etienne, pour les pédantix, sutom ou autres wordle réalisés ensemble, pour les nombreux fous rires, les cafés, les gestes réalisés à plusieurs ; quelle promo.

A Bénito et Clémentino pour ce semestre de fou au CERS de Capbreton, pour les cafés dus aux blessures de Georges, pour les séances de sport le midi, pour les nombreuses récups le soir, pour les soirées passées ensemble et tout particulièrement à Bénito pour tout ce que tu m'as appris durant ces 6 mois.

A Hugo, Julien, Adrien, Pierre pour les années passées ensembles de la P1 à la D4, ces années furent belles grâce à vous.

A mes coéquipiers et entraîneurs de l'équipe de rugby des Cheminots de Strasbourg, à vos côtés la vie est plus belle. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis plus de 8 ans, à travers ces nombreuses victoires et défaites qui m'ont fait grandir comme homme et joueur. Quelle fierté d'appartenir à un club avec de telles valeurs.

A mes colocos Elena, Titi, Léo, Enno pour avoir vécu avec moi toutes ces années et m'avoir supporté au gré des événements de la vie, ces discussions interminables sur la terrasse à refaire le monde, ces repas ensembles, ces (nombreuses) soirées, ces dimanches non productifs, car au final ce n'est que de l'amour.

A « mes chéris » et « axe fort » Requin, ALLA, Scotto, Titi, Dauphin, Mathiz, Glatz, Bock, Enno ; vivre à vos côtés ne me rapporte pas de « points de vie », mais alors quel bonheur au quotidien, merci pour tout, je vous aime.

Aux copains mulhousiens : JB, David, Édouard, Louis, Nathan, Nico, Jean-Loup, Renaud, Théo, Erwan ; les souvenirs resteront à jamais.

A la team « KARIBOU » Pierre, Saadé, Tanguy, Hadri, Yann avec qui je découvre un nouveau resto par mois à Strasbourg depuis bientôt 2 ans, le régime attendra.

A tous mes copains de primaire, de collège, de fac, de vacances avec qui j'ai pu partager des moments de vie et dont je garderai un souvenir heureux.

A mon chat Simon, qui égaie ma vie depuis plus de 3 ans, tu es si chou.

## Table des figures et tableaux

Figure 1 : Synthèse d'action des principales myokines connues .....	38
Figure 2 : Organisation de l'étude et répartition des visites .....	66
Figure 3 : Protocole de travail d'endurance de type PEP'C .....	76
Figure 4 : Protocole de l'étude .....	77
Tableau 1 : Descriptif anthropomorphiques par groupe en pré-intervention .....	81
Figure 5 : Évolution de la VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg) avant-après intervention .....	83
Tableau 2 : Évolution de la VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg) avant-après intervention .....	83
Figure 6 : Évolution de la puissance max (Watts) avant-après intervention .....	85
Tableau 3 : Évolution de la puissance max (Watts) avant-après intervention .....	85
Figure 7 : Évolution de la FC max (bpm) avant-après intervention .....	87
Tableau 4 : Évolution de la FC max (bpm) avant-après intervention .....	87
Figure 8 : Évolution de la puissance (Watts) au seuil SV1 initial avant-après intervention....	89
Figure 9 : Évolution de la fréquence cardiaque (bpm) au seuil SV1 initial avant-après intervention.....	90
Figure 10 : Évolution de la fréquence cardiaque de repos (bpm) avant/après intervention... 91	91
Tableau 5 : Évolution de la fréquence cardiaque de repos (bpm) avant/après intervention .. 91	91
Figure 11 : Évolution du score SF36 total avant-après intervention .....	93
Tableau 6 : Évolution du score SF36 total avant-après intervention.....	93
Figure 12 : Évolution du score de dimension physique avant-après intervention .....	95
Figure 13 : Évolution du score de dimension émotionnelle avant-après intervention .....	96
Figure 14 : Évolution du score de dimension cognitive avant-après intervention .....	97
Figure 15 : Évolution du score de dimension sociale avant-après intervention .....	98
Figure 16 : Évolution du score de dimension du comportement avant-après intervention ....	99
Figure 17 : Évolution du score de dimension de la qualité de vie avant-après intervention	100
Figure 18 : Évolution du score QIDS-SR30 total avant-après intervention .....	102

Tableau 7 : Évolution du score QIDS-SR30 total avant-après intervention .....	102
Tableau 8 : Étude de corrélation selon Pearson entre les variations observées sur les paramètres cardiorespiratoires et celles en IRM cérébrale fonctionnelle .....	104
Figure 19 : Étude de la corrélation entre les variations de la VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg) dans le groupe APA (groupe 2) et les variations de la perfusion cérébrale globale après entraînement physique adapté.....	105
Figure 20 : Étude de la corrélation entre les variations de la VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg) dans le groupe APA (groupe 2) après entraînement physique adapté et les valeurs initiales de perfusion cérébrale globale.....	105
Tableau 9 : Étude des caractéristiques du pic d'hypervascularisation cérébrale locale .....	106
Figure 21 : Coupes frontales d'IRM cérébrale fonctionnelle en T2 mettant en évidence la corrélation entre les variations de le VO <sub>2</sub> max et la variation de la vascularisation cérébrale de l'aire de Brodmann 6 .....	107
Figure 22 : Coupes axiales d'IRM cérébrale fonctionnelle en T2 mettant en évidence la corrélation entre les variations de le VO <sub>2</sub> max et la variation de la vascularisation cérébrale de l'aire de Brodmann 6 .....	108

## Liste des abréviations utilisées

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ALD : Affection Longue Durée

APA : Activité Physique Adaptée

ASL : Arterial Spin Labeling

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

BDI : Beck Depression Inventory

BNP : Brain Natriuretic Peptide

BPM : Battements Par Minute

CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression

CRP : C-Réactive Protéine

FC max : Fréquence Cardiaque maximale

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

IDS-SR30 : Inventory of Depressive Symptomatology-Self Reported 30 items

IL : Interleukine

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MBSR : Mindfulness-Based Stress Reduction (Réduction du stress basée sur la méditation pleine conscience)

MCT : Mono Carboxylic-acid Transporter

MET : Metabolic Equivalent of Task

NHC : Nouvel Hôpital Civil

PNNS : Programme National Nutrition Santé

OMS : Organisation Mondiale pour la Santé

QLQ-BR45 : Quality of Life-Breast 45 items

QLQ-C30 : Quality of Life Questionary-Core 30 items

SF36 : Short-Form 36 items

SSBE : Sport Santé Bien-Être

VO<sub>2</sub>max : Consommation maximale d'oxygène

VEGFA : Vascular Endothelial Growth Factor A

# Tables des Matières

	<b>TABLES DES MATIERES .....</b>	<b>24</b>
	<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>28</b>
1.1	JUSTIFICATION DE L'ETUDE .....	28
1.2	REVUE DE LA LITTERATURE ET CONNAISSANCES ACTUELLES .....	30
1.2.1	<i>Bienfaits physiologiques de l'activité physique .....</i>	<i>30</i>
1.2.1.1	Conséquences cardio-vasculaires .....	31
1.2.1.2	Conséquences métaboliques .....	32
1.2.1.3	Conséquences immunitaires .....	33
1.2.1.4	Conséquences neurophysiologiques et thymiques .....	34
1.2.2	<i>Médiateurs biochimiques de l'activité physique .....</i>	<i>36</i>
1.2.2.1	Myokines .....	36
1.2.2.2	Myokines d'intérêts .....	39
1.2.2.2.1	IL-6 .....	39
1.2.2.2.2	Muscline .....	39
1.2.2.2.3	Cathepsine B .....	39
1.2.2.2.4	Irisine et BDNF .....	39
1.2.2.3	Métabolites : les lactates .....	41
1.2.3	<i>Activité physique et cancer du sein .....</i>	<i>43</i>
1.2.4	<i>Bienfaits physiologiques et principes de la MBSR .....</i>	<i>45</i>
1.2.5	<i>Intérêt de l'APA et du programme MBSR dans les suites d'un cancer du sein .....</i>	<i>50</i>
1.3	HYPOTHESE ETUDIEE .....	54
	<b>2 MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>58</b>
2.1	CRITERE PRINCIPAL .....	58
2.2	CRITERES SECONDAIRES .....	58
2.3	PLAN EXPERIMENTAL DE L'ETUDE .....	59
2.3.1	<i>Population d'étude .....</i>	<i>59</i>
2.3.1.1	Critères d'inclusion .....	59
2.3.1.2	Critères d'exclusion .....	59

2.3.2	<i>Considération éthique</i> .....	60
2.3.2.1	Recrutement et inclusion des patientes .....	60
2.3.2.2	Règles d'arrêt de l'étude et modalités de suivi.....	61
2.3.2.3	Protocole éthique .....	62
2.3.2.4	Assurance .....	63
2.4	DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE .....	63
2.4.1	<i>Visites</i> .....	63
2.4.2	<i>Mesures physiologiques réalisées</i> .....	66
2.4.3	<i>Modalités et évaluations des autres paramètres</i> .....	69
2.4.3.1	Qualité de vie et dépression.....	69
2.4.3.2	IRM fonctionnelle cérébrale .....	70
2.4.3.3	Protocole d'imagerie .....	72
2.4.3.3.1	Acquisition IRM .....	72
2.4.3.3.2	Analyse des images .....	73
2.4.4	<i>Entraînements effectués lors de l'étude</i> .....	74
2.4.4.1	MBSR.....	74
2.4.4.2	Activité physique .....	75
2.4.5	<i>Traitements associés</i> .....	77
2.5	ANALYSE STATISTIQUE .....	78
2.5.1	<i>Méthodes statistiques utilisées</i> .....	78
2.5.2	<i>Modalités statistiques et nombre de sujet nécessaires</i> .....	79
<b>3</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>81</b>
3.1	POPULATION D'ETUDE .....	81
3.2	CRITERE PRINCIPAL : VO <sub>2</sub> MAX .....	82
3.3	CRITERES SECONDAIRES .....	84
3.3.1	<i>Paramètres cardio-respiratoires maximaux</i> .....	84
3.3.1.1	Puissance maximale .....	84
3.3.1.2	Fréquence cardiaque maximale.....	86
3.3.1.3	Taux de lactates maximal .....	88
3.3.2	<i>Paramètres cardiorespiratoires au seuil SV1</i> .....	88
3.3.3	<i>Fréquence cardiaque au repos</i> .....	90

3.3.4	<i>Qualité de vie et dépression</i> .....	92
3.3.4.1	Questionnaire SF36 .....	92
3.3.4.2	Questionnaire QLQ-C30 .....	94
3.3.4.3	Échelle IDS-SR30 .....	101
3.3.5	<i>Analyse en IRM fonctionnelle et corrélation avec les épreuves d'effort</i> .....	103
3.3.5.1	Étude de la perfusion cérébrale globale.....	103
3.3.5.2	Étude de la perfusion cérébrale locale.....	106
<b>5</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>109</b>
5.1	VO2MAX .....	109
5.2	PARAMETRES CARDIO-RESPIRATOIRES SECONDAIRES .....	117
5.2.1	<i>Paramètres cardiorespiratoires maximaux</i> .....	117
5.2.2	<i>Paramètres cardiorespiratoires au seuil SV1 initial</i> .....	118
5.2.3	<i>Fréquence cardiaque de repos</i> .....	118
5.2.4	<i>Lactates</i> .....	120
5.3	QUALITE DE VIE ET DEPRESSION.....	121
5.3.1	Questionnaire SF36.....	122
5.3.2	Questionnaire QLQ-C30.....	124
5.3.3	Questionnaire IDS-SR30 .....	126
5.4	ANALYSE DE LA PERFUSION CEREBRALE .....	130
5.4.1	<i>Perfusion cérébrale globale</i> .....	130
5.4.2	<i>Perfusion cérébrale régionale</i> .....	134
5.5	OUVERTURE ET PERSPECTIVES FUTURES .....	137
<b>6</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>144</b>
<b>7</b>	<b>ANNEXES</b> .....	<b>147</b>
7.1	QUESTIONNAIRE SF36 .....	147
7.2	SOUS-SCORE SF36 DANS LA POPULATION GENERALE FRANÇAISE .....	149
7.3	QUESTIONNAIRE QLQ-C30 .....	150
7.4	SCORE QLQ-C30 D'UNE POPULATION SUEDOISE GENERALE.....	152
7.5	QUESTIONNAIRE QLQ-BR45.....	153
7.6	QUESTIONNAIRE IDS-SR30 .....	154

7.7	ANALYSE DU QUESTIONNAIRE IDS-SR30 .....	159
7.8	ILLUSTRATION DES MODALITES DE REALISATION D'UN TEST D'EFFORT A VO2MAX .....	160
7.9	SYNDROME METABOLIQUE : CRITERES DE DEFINITION ET EXEMPLE DE PREVENTION PRIMAIRE PAR L'INSERM.....	161
7.10	CERTIFICAT MEDICAL DU PROGRAMME « SPORT SUR ORDONNANCE » A STRASBOURG .....	162
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>164</b>

# 1 Introduction

## 1.1 Justification de l'étude

Le cancer du sein est une pathologie touchant chaque année 2,2 millions d'individus dans le monde (1). En 2012, hommes et femme confondus, il était le second cancer en terme de prévalence, avec une fréquence de 12% sur l'ensemble des cancers, et jusqu'à 25% des nouveaux cancers diagnostiqués chez la femme. Il est le premier cancer en terme de mortalité chez la femme, juste devant le cancer du poumon, avec 700 000 décès chaque année dans le monde (2).

En France, on a estimé en 2012 à plus de 48 600 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués, ce qui correspond à une incidence de 31.5% des cancers féminins dans le pays. Il s'agit d'un des taux les plus élevés d'Europe, à plus de 45% au-dessus de la moyenne du continent (3). La même année, le nombre de décès atteignait 11 600 cas, soit un taux de 19% de la mortalité par cancer féminin. Ce cancer reste ainsi actuellement la première cause de mortalité par cancer chez la femme (4) et constitue donc un enjeu de santé publique majeur.

De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans la prise en charge médicale de cette pathologie. De nouvelles thérapeutiques plus ciblées se développent, et associées aux progrès de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie, elles permettent d'améliorer le pronostic des patientes. Cela a permis une diminution de la mortalité

depuis les années 2000, avec en 2009, un taux de mortalité tous stades confondus, estimé à 15% au moment du diagnostic (3).

En parallèle, la compréhension et la réduction des facteurs de risque sont un outil primordial participant à la baisse de la morbi-mortalité globale. Le cancer du sein est associé à de nombreux facteurs de risques non modifiables, comme les antécédents familiaux génétiques par le génotype BRCA 1-2 (5). Des facteurs hormonaux sont aussi imputés, notamment l'âge d'apparition précoce des règles chez l'adolescente, l'âge tardif de la ménopause (>50 ans), ou une grossesse tardive (>35 ans) (6). Certains facteurs de risque mis en évidence peuvent être modifiables par le comportement, et sont principalement représentés par les facteurs alimentaires et les prises de toxiques, essentiellement alcool et tabac (7). Récemment, un nouveau facteur de risque a été mis en évidence et fait l'objet de nombreuses études en lien avec l'augmentation du surpoids dans la population globale : il s'agit du manque d'activité physique.

Environ 25% de tous les cancers confondus seraient associés au manque d'activité physique et un style de vie sédentaire. En Europe, l'Agence Internationale pour la Recherche Contre le Cancer estime que 13 000 cas de cancers du sein pourraient être évités chaque année en cas d'Indice de Masse Corporelle (IMC) dans les normes (8). La prise en charge et la compréhension de ces facteurs de risques sont un facteur primordial à prendre en compte, permettant d'agir sur l'incidence du cancer et limiter son développement.

Le cancer du sein apparait à appréhender comme une pathologie chronique, qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire au long cours.

Au cours de leur prise en charge thérapeutique, les patientes font face à de nombreuses complications liées directement au cancer en lui-même, ainsi qu'aux effets secondaires des thérapies utilisées. Elles risquent une atteinte tant sur le plan physique que psychologique (9). Les effets sont multiples, et comportent majoritairement fatigue, baisse de l'humeur, nausées, et anorexie (10). Ils peuvent intervenir à tout stade de la maladie, apparaissent généralement aux stades les plus précoces et pouvant également persister plusieurs mois après toute intervention.

Si, historiquement, la prise en charge médicamenteuse fait office de pierre angulaire de la stratégie thérapeutique, plusieurs approches non médicamenteuses se sont développées et font actuellement partie intégrante de l'arsenal utilisé.

## 1.2 Revue de la littérature et connaissances actuelles

### 1.2.1 Bienfaits physiologiques de l'activité physique

Une étude du Lancet de 2012 décrivait l'inactivité physique comme la quatrième cause de mortalité mondiale (11). Désormais, il est clairement établi que l'activité physique entraîne de nombreux bénéfices physiologiques durant et dans les suites de l'effort. Les bénéfices ne sont

pas seulement cardio-vasculaires mais également métaboliques, immunitaires, fonctionnelles et thymiques.

#### 1.2.1.1 Conséquences cardio-vasculaires

En premier lieu, on constate une diminution de la mortalité cardiovasculaire globale qui découle de la réduction directe de nombreux facteurs de risques. On recense principalement une diminution du stress, de l'hypertension artérielle, des coronaropathies, des troubles du rythme ainsi que de l'obésité (12).

Ces effets sont secondaires à une modulation de multiples processus physiologiques comprenant la régulation de la vasoconstriction à l'origine d'une diminution de la résistance vasculaire, une diminution du stress oxydatif, ainsi qu'une régulation de l'activité sympathique et de l'activité du système rénine-angiotensine (13).

Les facteurs de stress, qu'ils soient intrinsèques ou extrinsèques, vont en effet impacter l'homéostasie des tissus, dont la principale voie de régulation est représentée par le système sympathico-adrénergique (14). En cas de sur-stimulation par des facteurs de stress, ce système répond via la sécrétion de catécholamines (principalement l'adrénaline), entraînant secondairement une sur-activation du système sympathique, lui-même à l'origine d'une hausse de la tension artérielle, ainsi que des fréquences cardiaque et respiratoire.

Au-delà de la seule perte pondérale, l'activité physique entraîne de profonds remaniements physiologiques et métaboliques cardio-protecteurs. Selon une méta-analyse de 2014 chez une population de personnes en situation d'obésité (IMC>30), une activité physique

régulière semble présenter une protection deux fois plus efficace sur le risque cardio vasculaire global qu'une perte de poids isolée sans activité associée (15).

Dans ce contexte, l'activité physique se place comme un maillon essentiel dans la prise en charge préventive mais également thérapeutique des pathologies cardio-vasculaires.

### 1.2.1.2 Conséquences métaboliques

L'exercice physique est l'un des plus puissants modulateurs du métabolisme. En fonction du type d'exercice réalisé, différentes voies métaboliques entrent en jeu. Elles sont représentées par le système créatine-phosphocréatine (effort anaérobie alactique), la glycolyse anaérobie (effort anaérobie lactique), et la voie aérobie qui comporte le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire (effort aérobie). La réalisation d'un effort aérobie de moyenne à longue durée entraîne la genèse de néovaisseaux capillaires musculaires de l'ordre de 20 à 30% par rapport au niveau basal, ce qui permet une optimisation des échanges gazeux et métaboliques par des phénomènes d'adaptation. On observe également un accroissement du nombre et de la taille des mitochondries, ainsi que des transporteurs membranaires. In fine, ils concourent tous à une augmentation du métabolisme des acides gras (16) et donc de la lipolyse.

Sur le plan endocrinologique, l'activité physique d'endurance favorise l'insulinosensibilité jusqu'à 16 heures après la réalisation d'un effort aérobie (17) via divers mécanismes dont la translocation de la protéine GLUT 4, médiateur essentiel du métabolisme glucidique. L'activité

physique aérobie d'intensité moyenne à soutenue va également impacter le système surrénalien en augmentant la sécrétion endogène de cortisol, induisant secondairement une diminution de la production de polynucléaires neutrophiles et une augmentation de celle des lymphocytes. Cela permet, à terme, une médiation de l'inflammation et une immunomodulation de l'organisme.

### 1.2.1.3 Conséquences immunitaires

La pratique de ce type d'activité physique impacte de façon importante le système immunitaire qui va répondre au stress physiologique imposé par l'exercice. Il existe un lien étroit entre le système métabolique et l'activation du système immunitaire. En effet, la réponse immunitaire est promue par l'activation de voies métaboliques comme la glycolyse (18), ouvrant la voie à une nouvelle discipline appelée « immunologie de l'exercice ». Chaque exercice aérobie, sous l'influence de la sécrétion de médiateurs tels que les cytokines, induit le relargage de cellules immunitaires clés (19) à l'origine de modifications à la fois de la composition des organes lymphoïdes mais également du compartiment sanguin. Une pratique sportive régulière à moyenne-haute intensité augmente l'activité anti-pathogénique des macrophages et est associée à une augmentation de la circulation des immunoglobulines des lymphocytes T, B immatures et Natural Killers (NK) (18). De fait, l'activité physique peut être considérée comme un médiateur essentiel du système immunitaire.

Par ailleurs, il a récemment été démontré que la pratique sportive influençait également la composition du microbiote intestinal, autre

organe clé étroitement liée au système immunitaire (20), ce qui laisse un vaste champ de possibilités de recherches futures.

#### 1.2.1.4 Conséquences neurophysiologiques et thymiques

L'inactivité physique chronique participerait au développement de troubles psychiques chroniques. Une méta-analyse publiée dans le JAMA Psychiatrie en 2022 démontrait qu'une pratique physique régulière (3-5 heures d'activité physique par semaine) était associée à une diminution nette de l'incidence des troubles thymiques. Un épisode dépressif sur neuf pourrait ainsi être évité si la population générale respectait ces recommandations en matière de santé et d'activité physique (21).

L'activité physique possède une action sur le développement et la croissance du tissu cérébral, à travers l'augmentation de sécrétion des facteurs de croissance comme l'IGF1 (Insulin Growth Factor 1) ou certaines neurotrophines, polypeptides essentiels à la survie et à la différenciation des neurones. En effet, il semble que les effets thymiques mis en évidence dans les suites d'une activité physique soient étroitement liés au concept de neuroplasticité. La neuroplasticité est un terme faisant référence à la capacité du cerveau à répondre et à s'adapter à de nouvelles expériences et sollicitations (22). Ces changements peuvent s'opérer en réponse à des stimuli externes comme de nouvelles pratiques intellectuelles ou après des lésions structurelles du tissu cérébral, dans les suites par exemple d'une atteinte vasculaire ou traumatique. La neuroplasticité va mettre en jeu plusieurs processus physiologiques qui aboutiront à des changements

morphologiques structurels du tissu cérébral et à des adaptations au niveau biochimique. Ces changements font intervenir différents mécanismes, dont l'un des plus importants semble être relié à la neurogénèse (23). Cette dernière correspond au phénomène par lequel de nouveaux neurones fonctionnels sont formés à partir d'une cellule souche neurale.

Pendant de nombreuses années, il avait été admis que la neurogénèse était cruciale lors du développement du fœtus mais qu'elle n'existait plus après la naissance et au cours de la vie de l'individu. Il était considéré que chaque être humain détenait un pool de neurones défini mais non renouvelable au cours de son existence. Il semble désormais établi que certaines régions cérébrales comme l'hippocampe et le gyrus denté antérieur, sont sujettes à des phénomènes de neurogénèse tout au long de la vie (24).

L'activité physique, de par son action sur la sécrétion, entre autres, de myokines, favorise les phénomènes de neuroplasticité et augmentent les capacités de mémoire. Aujourd'hui, le lien entre la capacité aérobie, la plasticité hippocampique et la mémoire semble notoire. Une augmentation du taux de Cathepsine B, myokine sécrétée lors d'une activité physique à moyenne intensité, paraît être corrélée avec une augmentation de l'expression de progéniteurs neuronaux hippocampiques (25). Les dernières études recensent une augmentation de la vascularisation et du volume hippocampique visible en IRM fonctionnelle après une activité physique aérobie modérée sur 3 à 6 mois. L'exercice entrainerait par ailleurs une diminution tissulaire

cérébral du taux de protéine Beta-amyloïde, une diminution de l'insulino-résistance ainsi qu'une augmentation du métabolisme glucidique cérébral (26). Ce lien est l'objet de nombreux programmes de recherche étudiant l'influence potentielle de l'activité physique dans les pathologies neuro-dégénératives, principalement la maladie d'Alzheimer, ou dans la suite de traumatismes crâniens graves (27). La neuroplasticité est fondamentale à étudier car sa compréhension détaillée pourrait permettre de mieux appréhender les capacités de récupération cognitives et thymiques.

## 1.2.2 Médiateurs biochimiques de l'activité physique

L'exercice physique va principalement entraîner la sécrétion de deux catégories de composés biochimiques : les myokines et les métabolites.

### 1.2.2.1 Myokines

Depuis le début des années 2000, le paradigme autour du rôle des muscles a progressivement évolué pour aboutir à la conception que le muscle possède un véritable rôle de sécrétion endocrine (28). La première substance à avoir été clairement identifiée est l'interleukine-6. Initialement considérée comme une cytokine isolée, plusieurs cytokines propres au tissu musculaire ont depuis pu être mises en évidence, et c'est ainsi qu'en 2003 le terme de « Myokine » est apparu (29). Désormais ce terme définit précisément les cytokines et autres peptides qui sont produits, exprimés et sécrétés par les fibres musculaires. Actuellement, on dénombre plus de 650 types de myokines différentes, aboutissant au concept de « myokinome » (30), qui par analogie au

génomique, fait référence à l'ensemble des myokines présentes dans l'organisme humain.

Les myokines qui sont sécrétées lors d'un effort par les myocytes, disposent de rôles autocrines, paracrines et endocrines. Elles vont ainsi interagir avec de nombreux tissus et organes dont le tissu cérébral, adipeux, osseux, le pancréas, et le muscle lui-même. De par leur diversité et leurs champs d'actions multiples, elles influencent les processus immunologiques, inflammatoires et métaboliques. Cependant, le rôle précis de la grande majorité des myokines n'a pas été clairement établi, et on considère que seulement 5% des myokines existantes ont été aujourd'hui identifiées.

Enfin, il a été mis en évidence lors d'une étude expérimentale traitant de la plasticité des cellules musculaires et de leur rôle dans l'homéostasie des tissus, que certaines myokines disposeraient d'une activité anticancéreuse propre via leur rôle dans la limitation de la prolifération des cellules tumorales et la stimulation de leur apoptose (31).

Figure 1 : Synthèse d'action des principales myokines connues

Nom de la myokine	Actions
Muscline	Augmentation de la synthèse mitochondriale Régulation des taux de BNP
IL4	Immunomodulation
IL6	Augmentation de la recapture du glucose Translocation de GLUT4 Anti-inflammatoire
IL7	Immunomodulation
Cathepsine B	Neuroplasticité
Irisine	Adipogenèse brune Insulinosensibilité
BDNF	Neurogenèse
Apeline	Hypotensive Métabolisme glucidique Angiogenèse
Myostatine	Facteur de croissance

## 1.2.2.2 Myokines d'intérêts

### 1.2.2.2.1 IL-6

L'interleukine 6 figure parmi les premières myokines découvertes. Elle appartient au groupe des cytokines inflammatoires et demeure la myokine la plus étudiée. Lors d'un effort intense, les concentrations d'IL-6 peuvent être multipliées jusqu'à un facteur 100 par rapport au taux basal. Outre son effet de régulation de l'inflammation aiguë et chronique, elle permet lors d'un effort, l'augmentation de la capture du glucose via son action sur la translocation du récepteur GLUT 4.

### 1.2.2.2.2 Muscline

La muscline est une myokine impliquée dans la régulation des taux de peptide natriuretic peptide (BNP) impliqué dans la régulation de l'excrétion rénale de sodium et au niveau cardiaque. Il a été récemment démontré que des taux bas de muscline étaient corrélés avec une augmentation du risque relatif de fibrillation atriale et d'hypertension artérielle (32).

### 1.2.2.2.3 Cathepsine B

La cathepsine B est une protéine lysosomale qui appartient à l'ensemble des neurotrophines et qui semble jouer un important rôle dans la régulation des fonctions cognitives via une action sur la neuroplasticité par son induction de la différenciation et de la prolifération neuronale (33).

### 1.2.2.2.4 Irisine et BDNF

L'irisine est une myokine hormone-like (34), découverte en 2012. Sécrétée lors d'un effort physique, elle est notamment impliquée dans la

synthèse d'adipocytes bruns et est l'objet de recherches dans le cadre de la prise en charge de l'obésité, du diabète et de cancers.

Cette molécule qui appartient à la famille des neurotrophines, peut traverser la barrière hémato-encéphalique et entraîner la sécrétion de Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), protéine reconnue comme prépondérante dans les processus de neuroplasticité et de neurogénèse.

Le BDNF est un peptide principalement sécrété dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, exprimé par le gène *bdnf*, situé sur le Chromosome 11, et modulé par 9 promoteurs distincts. Un taux bas de BDNF est reconnu comme un facteur de risque d'épisodes dépressifs majeurs. De multiples études ont mis en évidence que les patients ayant réalisé des tentatives de suicide ou souffrant de dépression ont des taux de BDNF plus bas qu'une population contrôle, sans antécédent psychiatrique notable (35). Dans le cadre du cancer du sein, des études (36) ont confirmé que des patientes porteuses de profils génétiques ayant une méthylation accrue et donc des taux bas de BDNF avaient des taux statistiques significativement supérieurs de développer des épisodes dépressifs caractérisés dans les suites d'une prise en charge chirurgicale d'un cancer du sein. Il a même été proposé que le statut de méthylation du BDNF soit défini comme un marqueur biologique de suicide chez les femmes souffrant d'un cancer du sein (36). Par ailleurs, un génotype protecteur vis-à-vis d'une diminution des taux de BDNF est associé à une protection contre les troubles neurocognitifs secondaires à une chimiothérapie dans les suites d'un cancer du sein (37).

### 1.2.2.3 Métabolites : les lactates

Pendant de nombreuses années, les lactates ont été réduits au statut de déchets métaboliques. Il existe aujourd'hui de nombreuses preuves expérimentales de leurs multiples rôles, les lactates agissant à la fois comme un métabolite utilisé par les neurones mais également comme un régulateur de l'activité neuronale.

Au niveau cérébral, les lactates sont issus de deux principales sources : en premier lieu via la circulation sanguine d'acide lactique qui traverse la barrière hémato encéphalique via le transporteur MCT (MonoCarboxylic-acid Transporter), la seconde source étant issue de la glycolyse du glycogène par les astrocytes. Lors d'un effort physique, il a été montré que l'acide lactique sanguin constituait la principale source métabolique cérébrale (38) en raison d'une diminution de l'utilisation du glucose et d'une majoration de l'utilisation des lactates par le cerveau.

En 2017, une étude expérimentale a établi le probable lien entre exercice physique, acide lactique et neuroplasticité (39). Il a été démontré que chez la souris, un programme d'activité physique à haute intensité (5 jours par semaine pendant 7 semaines) pourvoyeur de lactates en tant que déchets métaboliques, entraînait, tout comme une injection sous-cutanée de lactates, une activation de la molécule HCAR1, récepteur transmembranaire de l'acide lactique. Ce récepteur est exprimé par les fibroblastes et par les péricytes présents le long des micro vaisseaux intra cérébraux. Il promeut la production du facteur de croissance VEGFA (Vascular Endothelial Growth Factor A) à l'origine de l'angiogenèse

cérébrale. La même expérience chez des souris n'exprimant pas le récepteur HCAR1 n'a pas retrouvé d'augmentation du VEGFA et de l'angiogenèse cérébrale. En étudiant cette fois le muscle squelettique, qui ne présente aucun récepteur membranaire HCAR1, aucun changement de néo vascularisation médiée par HCAR1 n'a été observé au niveau musculaire.

Ainsi, cela dénote donc du rôle déterminant des lactates dans la plasticité cérébrale. Après leur sécrétion par les cellules musculaires lors d'une l'activité physique, ils induisent via l'intermédiaire d'un récepteur cérébral identifié, un effet d'induction déterminant dans la néo-angiogenèse cérébrale.

Par ailleurs, les lactates jouent un rôle majeur dans la mémorisation à long terme (40) et interviennent dans la résilience face au stress et à l'isolement social (41), via une régulation de la voie mésolymbique dopaminergique. De récentes études ont confirmé que des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la Fluoxétine ou la Paroxétine, entraînent une augmentation des taux de lactates au niveau des astrocytes corticaux (42). Bien que les mécanismes potentiellement antidépresseurs des lactates ne soient pour le moment inconnus, ils demeurent une importante piste de recherche pour la prise en charge actuelle et future des troubles thymiques.

### 1.2.3 Activité physique et cancer du sein

Depuis les années 1990, de nombreuses études s'intéressent aux effets de l'Activité Physique Adaptée (APA) sur la morbi-mortalité primaire, secondaire et tertiaire dans le cadre du cancer du sein. La communauté scientifique admet aujourd'hui également son apport dans la prise en charge des effets secondaires liés au cancer. Il a été prouvé à plusieurs reprises son apport significatif sur l'amélioration de la condition physique et l'état de forme global, le manque de motivation et de confiance en soi, la qualité de vie, et la déficience cognitive (43). La Société Américaine contre le Cancer recommande aujourd'hui une activité physique d'intensité même faible à modérée d'au moins 30 minutes par jour 5 jours par semaine (44), ce qui permettrait de diminuer de 25 à 30% le risque de développer un cancer du sein (45). Une récente méta-analyse sur plus de 10 000 femmes a montré que l'activité physique régulière aérobie diminuerait la mortalité toutes causes confondues de 20% et jusqu'à 30% de la mortalité liée directement au cancer du sein. Le risque de récurrence tumorale pourrait, selon les dernières données, être diminué de presque 50% (46).

Cela semblerait être en lien avec différents mécanismes, qui découlent de l'impact direct de l'activité physique sur l'organisme (47).

L'œstrogène est chez la femme, la principale hormone sexuelle. Elle est produite dans l'ovaire en pré-ménopause puis par les adipocytes blancs du tissu adipeux en post-ménopause. Elle est transportée à plus de 97% liée à l'albumine et la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Seule l'hormone libre est capable de rentrer dans la cellule et d'interagir avec

ses récepteurs stéroïdiens (48). C'est cette faible partie qui est considérée comme active et dont la concentration plasmatique est corrélée avec le risque de développer un cancer du sein. De par ses caractéristiques propres, cette œstrogène libre est capable d'entraîner la prolifération cellulaire, stimuler la production de radicaux libres et le développement tumoral (49). En pré-ménopause, l'activité physique permet de diminuer le taux d'œstrogène libre et d'augmenter celui de SHBG permettant ainsi de réguler le risque cancéreux (50). En post-ménopause et malgré la nette diminution de synthèse d'œstrogène par l'ovaire, l'impact de l'activité physique reste majeur. En effet, on comprend aisément que la perte de masse grasse et donc d'adipocytes blancs provoquée par une activité physique régulière est à l'origine d'une baisse de la synthèse d'œstrogène (51).

L'insuline, via l'activation de la voie de l'IGF1 (Insulin Growth factor), via son impact sur la modification de la régulation des hormones sexuelles ainsi que via son action comme hormone anti-apoptotique et pro-proliférative, est liée avec le développement du cancer du sein. L'activité physique permet de diminuer les taux plasmatiques d'insuline et de limiter l'insulino-résistance des cellules. Également au niveau musculaire, l'activité physique permet d'augmenter le transport et la libération du glucose. En effet, elle entraîne une augmentation de la densité des capillaires musculaires et par des modifications structurales musculaires, une baisse du taux d'insuline.

L'inflammation chronique est l'un des éléments clés de la genèse et du développement du cancer du sein. L'activité physique a un rôle anti-

inflammatoire majeur via ses nombreuses interactions avec les systèmes de régulation de la réponse au stress. Elle augmente le taux de cortisol, dont les propriétés anti-inflammatoires sont démontrées, et favorise la libération des catécholamines qui régulent la production des cytokines pro-inflammatoires. Elle module la libération des médiateurs de l'inflammation en favorisant la production des interleukines anti-inflammatoires (dont IL6 et IL10) et limite les facteurs pro-inflammatoires, en limitant notamment la production des monocytes circulants. Cela permet, in fine, la baisse du taux de C-Réactive Protéine (CRP), dont le taux est statistiquement associé avec une diminution de la survie globale (52).

L'activité physique, de par ses nombreuses conséquences physiologiques bénéfiques tant sur le plan physique que cognitif, constitue ainsi un support évident à la prise en charge thérapeutique des suites de pathologie telle que le cancer du sein.

#### 1.2.4 Bienfaits physiologiques et principes de la MBSR

La méthode de réduction du stress basée sur la pleine conscience ou MBSR (Mindfulness Based Stress Reduction) est une pratique qui a pour objectif un entraînement de l'attention, visant à permettre aux pratiquants d'améliorer la conscience de ce dont ils font l'expérience. Ils intègrent ainsi l'expériences physiques, mentales et émotionnelles. Le programme a été mis en place par le Professeur Jon Kabat-Zinn en 1982 au sein de la faculté de Médecine du Massachusetts, s'attachant initialement aux traitements des douleurs chroniques (53). Il tire son influence d'un

mélange de deux courants de pensées : le courant des traditions méditatives orientales et celui de la médecine occidentale (médecine et psychologie) (54).

La méditation est définie classiquement comme l'auto-régulation intentionnelle de l'attention, ce qui se distingue nettement de la rumination ou de la contemplation (55).

La méditation de pleine conscience, qui s'inspire des principes bouddhistes, permet un entraînement de l'attention et de sa régulation de manière progressive (56). Cela permet de maintenir la concentration du pratiquant de manière constante. Au lieu de restreindre l'attention à un seul sujet, elle se distingue en mettant en valeur l'observation détachée d'un ensemble d'objets en évolution constante autour du méditant. Cette flexibilité mentale permet, une fois l'attention sur l'objet primaire stable, d'étendre l'attention aux éléments extérieurs qu'ils soient physiques ou mentaux, et de les inclure dans le champ de la conscience au fur et à mesure qu'ils apparaissent au cours du temps. Au fil de la pratique, tout nouvel évènement devient momentanément l'objet de la méditation jusqu'à qu'un nouveau stimulus apparaisse (53).

Aucune différence de valeur relative ou absolue n'est faite entre les différents évènements. Les pensées sont traitées de la même façon, au fur et à mesure de leur apparition. L'état qui est alors atteint, en adoptant cette position d'auto-observation, est qualifié dans la littérature d'« attention nue », de « conscience sans choix » ou « d'attention sans choix » (57).

Le programme MBSR s'enseigne sur 8 semaines. Il permet un développement progressif des compétences de pleine conscience à travers des pratiques répétées, permettant une progressive reconnaissance des réactions habituelles et automatiques face aux difficultés rencontrées du quotidien, et un nouvel apprentissage d'adoption d'une attitude d'acceptation et de non jugement envers les sentiments, pensées et émotions éprouvées. Il vise ainsi à apprendre aux participants à réduire le stress ressenti, en prenant conscience des éléments qui les entourent pour davantage appréhender les réactions de leur corps (58). Les 8 semaines se composent d'une séance hebdomadaire de 2h30 à 3h de pratique en groupe, une journée de pratique en silence et de 30 à 45 minutes de pratique quotidienne à domicile.

L'apprentissage est expérientiel, à travers des méditation assises, couchées, debout, en mouvement à travers la marche et des pratiques corporelles douces (mouvements en conscience). Il est axé sur le développement de la perception des sensations corporelles, via diverses pratiques méditatives autour de la dualité corps-esprit (59). Les pratiques collectives permettent de favoriser les discussions sur la façon d'appliquer ces propositions dans la vie de tous les jours, avec pour objectif ultime la gestion des différents facteurs de stress de manière plus adaptée. Il en ressort une amélioration significative sur les troubles de l'humeur, le stress et l'anxiété qui est rapportée dans l'ensemble des études (60). Initialement développé pour l'apprentissage de la gestion

des douleurs, ce programme a depuis été utilisé pour traiter de nombreuses autres pathologies somatiques et psychiatriques (61).

En effet, une pratique de la MBSR est corrélée avec une diminution de la symptomatologie dépressive (62) mais également avec un maintien et un développement des capacités attentionnelles, de la mémoire à long terme ainsi que de la mémoire de travail.

Une étude randomisée contrôlée de 2011 a permis de démontrer l'effet de neuroplasticité engendrée par un programme de 8 semaines de MBSR. L'exploration faite par IRM, retrouvait une augmentation de la concentration en substance grise de l'hippocampe gauche, du gyrus cingulaire postérieur, du cervelet ainsi que de la jonction pariéto-temporale gauche. Ces régions, notamment l'hippocampe et le cervelet, sont impliquées dans la gestion des émotions et le processus d'intéroception, la jonction pariéto-temporale étant davantage reliée aux cognitions sociales. L'activation répétée de ces zones via la pratique régulière de MBSR et l'augmentation de la concentration synaptique observée permettrait d'expliquer, au moins en partie la meilleure régulation émotionnelle et sociale observée chez ces patients (63).

D'autres résultats récents décrivaient une majoration des connexions neuronales après programme de méditation par MBSR (64) entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral, entre le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal dorso-médial, ainsi qu'une diminution des échanges neuronaux entre le cortex cingulaire antérieure et la partie antérieure de l'insula. Les connexions entre ces

différentes zones sont respectivement liées au contrôle de l'attention, la régulation émotionnelle et au ressenti de la douleur. Cela semble confirmer l'impact de la méditation pleine conscience avec l'apparition de variations de connexions neuronales permettant une réponse au stress de manière moins réactive et plus consciente.

Ces effets ont été également étudiés chez des patients « seniors », dont l'âge moyen était de 79 ans. Une étude suisse prospective de 2022 (65) retrouve en IRM fonctionnelle, des modifications significatives du flux sanguin cérébral et de la connectivité fonctionnelle dans le gyrus cingulaire, les structures limbiques et les sous-régions des lobes temporaux et frontaux. Ces résultats sont ainsi similaires aux résultats d'autres études menées sur des populations plus jeunes. En outre, ces changements ont également été associés à des améliorations significatives des symptômes dépressifs. Cette étude suggère que la pratique régulière de la pleine conscience peut potentiellement également modifier le flux sanguin cérébral et la connectivité entre les neurones dans cette population de patients, plus fragiles cognitivement.

La physiologie de ces modifications cérébrales n'est encore que peu connue, mais certains mécanismes sont proposés. En premier lieu, il a été démontré que la pratique de la méditation était corrélée à une augmentation significative de la production de la myokine BDNF, favorisant ainsi, tout comme l'activité physique, la neurogénèse et la neuroplasticité (66). Une autre hypothèse avancée est en lien avec l'action de régulation immunitaire obtenue par la MBSR. A la suite d'un

programme de méditation par pleine conscience, il a été observé une modulation des médiateurs inflammatoires (67), en entraînant une diminution de la CRP et d'Interféron- $\gamma$ , une régulation du taux d'Interleukine 4, 6 et 10, ainsi que l'augmentation de la synthèse des cellules NK, dites « Natural Killer ». Ces dernières ont un rôle immunitaire primordial via leur capacité à tuer les cellules tumorales et infectées (68). Parallèlement, l'effet anti-dépresseur observé pourrait s'expliquer par l'action de la méditation sur les neurotransmetteurs sérotoninergiques et sur la neuromodulation des synapses au niveau cérébral. Cela en accord avec l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comme traitement de première intention des épisodes dépressifs caractérisés.

La pratique de la méditation pleine conscience se positionne ainsi comme l'une des principales thérapeutiques non médicamenteuses à proposer dans la prise en charge des troubles dépressifs légers, anxieux et psychosomatiques.

### 1.2.5 Intérêt de l'APA et du programme MBSR dans les suites d'un cancer du sein

Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, l'une des principales problématiques observées est représentée par un déconditionnement physique et psychologique multifactoriel. Il est défini comme un état physiologique subjectif caractérisé par un épuisement persistant et écrasant, et une diminution de la capacité de travail physique et mental (69). La nature même de ce syndrome n'est pas pleinement expliqué. Il

diffère de « l'épuisement » défini habituellement comme symptôme et pouvant être en lien avec un manque de sommeil ou de repos. Il inclue de multiples signes et symptômes biopsychosociaux, reportés par les patients comme concomitants au cancer et à ses traitements. Les signes physiologiques rapportés comportent principalement l'essoufflement, l'atrophie musculaire, la diminution de la capacité aérobie, la perturbation du sommeil et les douleurs chroniques (70). Les symptômes neuropsychologiques comprennent baisse de l'humeur et anxiété, diminution de l'élan motivationnel, troubles de la concentration et de la mémoire (71). Les manifestations sociales se révèlent par une réduction de la capacité de participation aux loisirs, des difficultés à maintenir des relations avec leurs proches et une incapacité à poursuivre une vie professionnelle (72). Chaque vécu est unique, ce qui rend la prise en charge complexe, voire impossible si l'on ne prend en compte qu'un seul mécanisme physiopathologique sous-jacent.

Cette fatigue est aujourd'hui considérée comme plus pénible et ayant un impact négatif plus important sur la qualité de vie et la limitation fonctionnelle que d'autres symptômes classiquement associés au cancer comme les nausées, les vomissements, ou la sensation de douleur (73). Avec les progrès récents dans le traitement du cancer observés ces dernières années, l'intérêt d'une activité physique adaptée se justifie d'autant plus que l'impact de ce déconditionnement global s'est encore majoré devant l'augmentation de l'espérance de vie. Pour traiter cette fatigue, les stratégies utilisées sont généralement essentiellement passives (74). Elles comprennent une baisse du niveau d'activités et une

majoration globale des périodes de repos. Cette augmentation de l'apathie des patientes est responsable d'un déconditionnement physique progressif qui alimente la fatigue psychique déjà ressentie. Les patientes rentrent alors dans ce qu'on appelle le cercle vicieux du déconditionnement.

Parallèlement au déconditionnement global, les patientes sont confrontées à un stress chronique constant, entre annonce du diagnostic, pronostic futur et possibilités thérapeutiques. Il en découle face à ces nombreux questionnements, une perte de confiance en soi, une majoration de l'angoisse et de la culpabilité. La résilience est également souvent altérée. Pour répondre à ces difficultés, que la médecine traditionnelle peut peiner à prendre en charge de manière satisfaisante, les patientes se tournent vers d'autres formes de thérapies. Parmi elles, la méditation de pleine conscience est l'une des figures de proue de ces dernières années. L'apport d'une pratique de la méditation de pleine conscience chez des patientes ayant été diagnostiquées d'un cancer du sein est de plus en plus étudié de par ses effets reconnus sur les douleurs chroniques et les troubles thymiques (75). Une méta-analyse de 2018 étudiant l'effet de la méditation par le programme MBSR sur plus de 1500 femmes au décours du traitement d'un cancer du sein décrivait un effet significatif sur la fatigue, l'anxiété, le sentiment de bien-être, les fonctions cognitives, la gestion du stress et la dépression (76). Les dernières études démontrent également du rôle bénéfique que la pratique de la MBSR peut jouer sur la qualité de vie globale, la qualité du

sommeil, et la résilience à la douleur (77). Un effet post traitement chirurgical du cancer du sein sur la sécrétion de cortisol (78), hormone du stress, et sur certaines cytokines pro-inflammatoires (IL4-IL6-IL10) est aussi décrit selon les résultats les plus récents (68). L'intérêt des programmes de MBSR et leur intégration, en complément des thérapies médicamenteuses traditionnelles, pendant et après le traitement d'un cancer du sein, paraît ainsi primordiale à promouvoir en pratique courante.

Sur le plan biologique, une connaissance nouvelle est apparue ces dernières années, et concerne la notion et l'impact des télomères. Leur découverte a fait l'objet du prix Nobel de Médecine, décerné en 2009 à Elizabeth Blackburn (79). Les télomères correspondent aux extrémités des chromosomes, faits de répétitions de base d'ADN, qui se reconstituent à chaque division cellulaire par l'action d'enzymes, les télomérases. Leur rôle est majeur pour la protection des chromosomes, et le maintien à l'identique du matériel génétique cellulaire. Ils font actuellement l'objet de nombreuses études cherchant à établir leur implication dans le vieillissement physiopathologique, et leur rôle dans les pathologies cancéreuses (80). Le maintien de la longueur de ces télomères, qui dépend des agressions intrinsèques et extrinsèques, est primordial pour la cellule. Ces dernières peuvent entraîner un raccourcissement prématuré des extrémités, entraînant in fine la mort cellulaire (81). Une fois un certain seuil atteint, lorsque les télomères ont été dégradés par les divisions répétées, un signal anti mitotique se

produit et la cellule entre en sénescence (82). Il a été observé, que l'activité physique régulière (83) et la méditation de pleine conscience (84), pouvaient avoir, chacune, un effet protecteur sur les télomères. Elles permettraient de maintenir l'activité des télomérases et limiteraient les agressions extérieures, par leur impact sur la régulation des cytokines et médiateurs associées au stress. Dans le cadre du cancer du sein, la relance de l'activité des télomérases a été démontrée à la fois après un protocole de méditation par MBSR d'une durée de 8 semaines (85), et après application d'un programme d'activité physique aérobie modérée 6 jours par semaine pendant 3 mois (86).

### 1.3 Hypothèse étudiée

Une revue de la littérature actuelle met en évidence que l'association d'une prise en charge alliant activité physique adaptée (APA) et entraînement mental par le programme de MBSR dans les suites d'un traitement par chimiothérapie d'un cancer du sein n'a jamais été étudiée. Devant les effets positifs déjà démontrés de chacune de ses prises en charges, il semble pertinent de chercher à mettre en évidence un effet possiblement synergique de ces deux thérapies. Ceci dans le but d'élaborer à terme des programmes et des techniques de prise en charge holistique basés sur des fondements scientifiques et pouvant améliorer les capacités physiques et mentales de patientes ayant été atteintes d'un cancer du sein.

La VO<sub>2</sub>max (consommation maximale d'oxygène) d'un sujet, qui est mesurable en laboratoire, est un reflet pertinent des capacités physiques

générales. Elle est directement corrélée à la mortalité globale dans la population générale (87) et est considérée comme un facteur pronostique de la dysfonction ventriculaire gauche et du risque cardiovasculaire global (88). Lors de l'introduction d'un traitement par Anthracycline (molécule de base des chimiothérapies du cancer du sein) ou par Trastuzumab (anticorps monoclonal utilisé dans les thérapies ciblées des cancers dits « HER positifs »), la mesure de la VO<sub>2</sub>max permet de prédire la bonne tolérance aux traitements (89). La pratique d'une activité physique adaptée permet par ses bienfaits sur la fonction cardiaque, de réguler le taux de stress oxydant, qui peut être décuplé par l'usage de la Doxorubicine, molécule également fréquemment utilisée dans les chimiothérapies des néoplasies mammaires (90). Il existe aujourd'hui de nombreux programmes d'activité physique basés sur des mesures de la VO<sub>2</sub>max et qui peuvent se moduler selon chaque patient. Il peut facilement être proposé de travailler à 60% ou 70% de la VO<sub>2</sub>max, ou bien d'adapter le travail au seuil ventilatoire aérobie. Ces programmes peuvent être reproduits et sont facilement comparables sur de grands groupes d'individus.

Une méta-analyse de 2011 a démontré que chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, si la VO<sub>2</sub>max est initialement plus basse que celle de sujets contrôles non malades, elle s'améliore de manière significative après un entraînement physique adapté (91). Après un programme d'activité physique s'étalant sur 8 à 24 semaines, on note une amélioration moyenne significative de 2.9 ml/min/kg, à raison de 3 séances de 15 à 45 minutes d'intensité modérée à élevée par semaine

en moyenne (92). Dans notre étude, l'étude de la VO<sub>2</sub>max après une prise en charge de plusieurs semaines comportant activité physique et méditation pleine conscience, semble donc tout à fait adapté.

Les résultats spécifiques de l'APA et de la pratique de la méditation de pleine conscience sur la qualité de vie et l'humeur pourraient être majorés devant une prise en charge couplée, ce qui pourrait être mis en évidence sur des questionnaires dédiés validés.

Il a également été supposé que la pratique d'une activité sportive, de la méditation pleine conscience et de surcroît de l'association des deux, induisent des modifications métaboliques au niveau cérébral se traduisant par l'activation ou l'inactivation significative de régions cérébrales précises. L'étude de ces paramètres via des techniques d'IRM cérébrale fonctionnelle pourrait permettre d'apporter des arguments sur les potentielles conséquences physiologiques de l'association d'une pratique sportive répétée à programme de MBSR. D'éventuelles corrélations entre variations de VO<sub>2</sub>max et celles observées lors des IRM cérébrales fonctionnelles semblent ainsi pertinentes à être recherchées. Un impact cumulé de ces deux méthodes sur les facteurs biologiques associés au stress et à l'inflammation pourrait permettre d'étayer les hypothèses avancées, en vue d'une meilleure compréhension des processus physiopathologiques sous-jacents. De plus, si les résultats ne seront pas développés lors de ce manuscrit, une potentialisation du ralentissement de l'activité des

téломérase par action conjointe de la thérapie physique et psychique est également suspectée.

Le travail ici présenté s'attache ainsi à étudier l'impact sur le système cardiorespiratoire, l'humeur et la qualité de vie, ainsi que sur les modifications en IRM fonctionnelle cérébrale d'un programme couplé d'une durée de 8 semaines d'une prise en charge physique représentée par l'APA à une prise en charge mentale par MBSR, chez des patientes dans les suites d'un cancer du sein après un traitement par chimiothérapie.

## 2 Matériel et Méthode

### 2.1 Critère principal

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'effet synergique de l'activité physique associée à la thérapie par méditation pleine conscience (MSBR) sur les capacités physiques aérobies maximales via la mesure de la VO<sub>2</sub>max lors d'un test d'effort chez des patientes atteintes d'un cancer du sein après traitement par chimiothérapie.

### 2.2 Critères secondaires

Il a été également étudié lors de cette étude :

- L'ensemble des paramètres cardiorespiratoires d'intérêt qui sont mesurés au cours d'un test d'effort.
- La fréquence cardiaque au repos.
- Les effets de ces différentes techniques sur la qualité de vie des patientes évalués à travers des questionnaires de qualité de vie généraux et spécifiques ainsi que sur un questionnaire de dépistage de dépression.
- L'évolution du débit sanguin régional et de la quantité de substance grise en IRM fonctionnelle cérébrale.
- Le taux d'activité des télomérases, du stress oxydant et de marqueurs inflammatoires comprenant les cytokines IL6 et IL10 ainsi que le cortisol. Ces éléments ont été prélevés mais non étudiés à ce jour.

## 2.3 Plan expérimental de l'étude

L'étude a consisté en une étude monocentrique, randomisée, interventionnelle, prospective en 4 groupes parallèles.

### 2.3.1 Population d'étude

#### 2.3.1.1 Critères d'inclusion

Pour pouvoir être intégrées dans l'étude, les patientes devaient présenter les critères suivants :

- Patientes âgées de 18 à 65 ans.
- Patientes en cours de traitement d'un cancer du sein, après traitement par chimiothérapie (phase « lourde » terminée), pouvant être en radiothérapie et/ou hormonothérapie.
- Délai post chimiothérapie (phase « lourde » terminée) entre 1 mois et 12 mois.
- Résider en France, sans distinction de l'origine géographique.
- Patientes affiliées à un régime de sécurité sociale.
- Réalisant habituellement moins de 4 heures d'activité physique par semaine à l'inclusion.

#### 2.3.1.2 Critères d'exclusion

Les critères excluant les patientes de l'étude :

- Pratique d'une activité sportive supérieure à 4 heures par semaine.
- Présence d'une pathologie neurologique, musculaire, articulaire ou cardiorespiratoire contre-indiquant la réalisation d'une activité physique aérobie.

- Taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL.
- Impossibilité de fournir au sujet des informations éclairées.
- Troubles cognitifs importants.
- Patientes sous protection juridique : tutelle ou curatelle.
- Grossesse déclarée à l'inclusion ou en cours d'étude.
- Dépression non traitée.
- Patiente considérée comme « fragile psychologiquement ».
- Mauvaise compréhension de la langue française.
- Patiente claustrophobe.
- Contre-indications à la réalisation d'une IRM. Cela concernait les contre-indications absolues : Pacemaker, stent, valve cardiaque, coils non IRM compatibles, stimulateur neurosensoriel, défibrillateur implantable, corps étrangers ferromagnétiques oculaires ou cérébraux proches des structures nerveuses, implant cochléaire et les contre-indications relatives : Prothèses métalliques et notamment bagues d'orthodontie, sujets claustrophobes, valves de dérivation neurochirurgicales ventriculaires, tatouages contenant des particules de fer, patch ayant un composant métallique, dispositif intra-utérin.

## 2.3.2 Considération éthique

### 2.3.2.1 Recrutement et inclusion des patientes

Le recrutement des patientes a été réalisé au service d'hématologie et de cancérologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), au centre Paul Strauss et lors de consultations de cancérologie des cliniques privées de la ville de Strasbourg sur une période de 24 mois. Le protocole et l'entrée dans l'étude ont été proposés par l'équipe

soignante et les médecins des services concernés lors de la prise en charge habituelle.

Le consentement a été recueilli et répertorié au service de physiologie et d'exploration fonctionnelle du Nouvel Hôpital Civil (NHC). Aucune indemnité compensatoire n'a été versée en contrepartie de la participation. Une période d'exclusion de 6 mois a été prévue en cas de participation à une autre étude au préalable. Chaque patiente a eu la possibilité, à tout moment et quelle qu'en soit la raison, de retirer son consentement de participation à l'étude. Dès lors, son choix aura été consigné dans le dossier de la patiente.

L'investigateur a pu décider de la sortie d'étude d'une patiente incluse en cas de maladie intercurrente, en cas de non-respect du protocole ou en cas d'évènements indésirables jugés comme délétères pour la patiente ou pour la qualité de l'étude. Si événement indésirable il y a eu, il aura été noté dans le dossier et suivi jusqu'à consolidation ou résolution. En cas de perdue de vue, le cahier d'observation aura été rempli jusqu'à la dernière visite effectuée.

#### 2.3.2.2 Règles d'arrêt de l'étude et modalités de suivi

L'arrêt de l'étude aurait pu être décidé en cas de :

- Recrutement insuffisant.
- Problèmes techniques ou organisationnels non résolus.
- Désir exprimé par les investigateurs ou le promoteur.
- Violations répétées et injustifiées du protocole.

En cas de sortie d'une patiente de l'étude, toutes les sorties d'essai seront documentées et l'investigateur en aura précisé la raison. Pour les patientes considérées perdues de vue, le cahier d'observation aura été rempli jusqu'à la dernière visite effectuée. L'investigateur aura fait son possible pour contacter le patient et pour connaître la raison de sortie d'essai et son état de santé. En cas de sujets sortis prématurément, les patientes ne seront pas remplacées.

### 2.3.2.3 Protocole éthique

La recherche a été menée en conformité avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques Cliniques. Conformément à la réglementation en vigueur, le promoteur a procédé à la demande d'avis contraignant auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) et à une demande d'autorisation auprès de l'Autorité Compétente (AC).

Toute modification substantielle du protocole a fait l'objet d'une demande d'avis contraignant auprès du CPP et/ou à une demande d'autorisation auprès de l'AC. Aucune inclusion ou pré-inclusion n'a eu lieu avant l'obtention de l'autorisation de l'AC, de l'avis favorable du CPP et de la visite de mise en place de l'étude par le promoteur.

Avant son inclusion dans l'essai, chaque sujet potentiellement éligible a reçu des explications complètes sur l'étude. Les informations communiquées ont été résumées dans un document écrit qui a été remis à la personne dont le consentement a été sollicité. Une fois que cette information a été donnée et que l'investigateur a été convaincu que le

sujet avait compris les implications de sa participation à l'essai, il lui a été demandé de donner son consentement par écrit. Le sujet était libre de refuser de participer à l'étude et pouvait retirer à tout moment son consentement et ce, quelle qu'en soit la raison, sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice. Un exemplaire signé du consentement par l'investigateur et le sujet participant à la recherche a été remis au sujet.

#### 2.3.2.4 Assurance

Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, promoteurs de l'étude, ont souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant impliqué dans la réalisation de l'essai, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur.

## 2.4 Déroulement pratique de l'étude

### 2.4.1 Visites

La durée de participation de chaque sujet a été de huit semaines, à raison de 5 visites médicales réparties sur la période.

**Visite 1** : 7 à 2 jours avant le premier examen. Il s'agit d'une visite d'information au Service de Physiologie et Explorations fonctionnelles du NHC avec remise de la notice d'information.

**Visite 2** : lors de la première semaine d'investigation. Elle comporte un examen médical obligatoire, le recueil du consentement, la réalisation de

l'échographie cardiaque, la mesure de la VO<sub>2</sub>max, la réponse aux questionnaires de qualité de vie et une prise de sang veineux (15 ml) pour les mesures biologiques.

Après cette deuxième visite, les patientes ont été randomisées soit :

- dans le groupe 1, contrôle, qui pourra bénéficier des entraînements après la période du protocole
- dans le groupe 2, qui bénéficie de l'entraînement physique adapté seul
- dans le groupe 3, qui profite de l'entraînement mental par MBSR seul
- dans le groupe 4, mixte : entraînements mental et physique associés.

**Visite 3** : lors de la deuxième semaine d'investigation. Il comprend une IRM fonctionnelle cérébrale réalisée à l'Institut de Biophysique des HUS sur la plateforme d'imagerie in vivo du laboratoire ICube, qui dispose de l'autorisation de lieux de recherche biomédicale clinique n°2013/1633.

Il s'en suit une période de 8 semaines correspondant, selon le groupe, à la période d'entraînement physique et/ou mental.

**Entraînement physique** : il correspond à des séances d'entraînements personnalisés en créneaux, à raison de trois séances de 30 minutes de pédalage sur ergocycle par semaine, pendant 8 semaines (soit 24 séances en tout). Ces séances ont été réalisées au Service de Physiologie et Explorations Fonctionnelles au NHC.

**Entraînement mental** : il répond à des séances de thérapie par méditation pleine conscience (MSBR) prévues selon le protocole établi par le Pr J KABAT-ZINN. Dans un but d'intégrer les patientes dans des programmes ouverts au plus grand nombre, sans créer de groupe étiqueté « cancer », l'enseignement de méditation a été suivi sous l'égide de l'Institut Français de Pleine Conscience Mindfulness, avec le Docteur Jean-Gérard BLOCH. Ce programme comprend au total 32 heures de travail en commun ; 8 séances hebdomadaires de 3 heures et 1 journée de retraite en silence en fin de programme (autour de la 6<sup>ème</sup> semaine).

**Visite 4** : 10 jours maximum après la fin des programmes. Cette visite est semblable à la visite 2, ayant pour but de contrôler l'évolution des valeurs mesurées au début de l'étude. Elle comprend une échographie cardiaque, une mesure de la VO<sub>2</sub>max, des questionnaires de qualité de vie, et une prise de sang veineux (15 ml) pour les mesures biologiques.

**Visite 5** : maximum 8 jours après la visite 4, délai identique qu'entre la visite 2 et 3. Cette visite est similaire à la visite 3 et comporte l'examen de contrôle d'IRM fonctionnelle cérébrale.

Figure 2 : Organisation de l'étude et répartition des visites

	Pré-inclusion =V1	Inclusion =V2	V3	Periode d'entraînement	V4	V5
	Service de physiologie NHC	Service de physiologie NHC	Service de Biophysique		Service de physiologie NHC	Service de Biophysique
	J-7 à J-2	J0	J0-J15		J66-J90	J74-J98
Visite d'information	X			8 semaines		
Consentement éclairé		X				
Critères d'éligibilité	X	X				
Examen médical obligatoire		X			X	
Epreuve d'effort VO2max		X			X	
QCL et questionnaire de la dépression		X			X	
Prise de sang (télomères)		X			X	
Randonisation		X				
IRMf cérébrale			X			X
Relevé des Evénements indésirables		X	X			X

### 2.4.2 Mesures physiologiques réalisées

Les patientes ont bénéficié d'un test d'effort initial permettant de mesurer les capacités aérobies max (VO2max) des sujets, la puissance maximale tolérée (PMT), et la fréquence cardiaque maximale atteinte (FC max).

La VO2max correspond à la consommation maximale d'oxygène par unité de temps qui peut être consommée, c'est-à-dire prélever, transporter, et utiliser dans des conditions d'exercices sollicitant totalement les possibilités cardiovasculaires d'un individu. Elle est exprimée en L/min ou mL/min/kg. La puissance maximale tolérée (PMT)

est la puissance de travail maximale que le sujet développe à  $VO_{2max}$ , elle est exprimée en Watts.

Ce test d'effort initial maximal a été réalisé sur ergocycle avec incréments de charge de 1 minute, calculés selon la formule de JONES (formule de référence) qui dépend de l'âge et de la taille des sujets. Il a été réalisé dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires du NHC. L'épreuve a ainsi permis d'évaluer la tolérance cardio-respiratoire et musculaire lors d'un effort intense, donnant un avis de non contre-indication à la réalisation d'un entraînement de haute intensité. Tout au long de celui-ci, la mesure des échanges gazeux ( $VO_2$ ,  $VCO_2$ , VE), la surveillance électrocardiographique (Electrocardiogramme 12 dérivations), des fréquences cardiaques (fréquencemètre) et une surveillance tensionnelle ont été réalisées.

Selon les paramètres ainsi mesurés, il a été calculé les charges de travail correspondant au seuil ventilatoire 1 (SV1). Le seuil ventilatoire 1, aussi appelé seuil aéro-anaérobie, est défini par la charge de travail à laquelle il existe une saturation des mécanismes énergétiques utilisés en présence d'oxygène au cours d'un effort physique aérobie. Ce seuil se situe habituellement entre 60% et 75% de la  $VO_{2max}$ . Une fois ce seuil dépassé, les substrats énergétiques sont utilisés sans oxygène.

Cela aboutit à l'accumulation importante d'acide lactique, à l'origine d'un effet de tamponnement des ions  $H^+$  par les molécules de bicarbonates  $HC03^-$ . Il s'en suit alors une augmentation de la production de  $CO_2$ , qui stimule à son tour la ventilation. Si on étudie la ventilation (débit

ventilatoire L/mn) lors d'un test d'effort, on peut alors mettre en évidence une première cassure correspondant au SV1.

Ce seuil ventilatoire représente un paramètre critique majeur dictant la capacité à maintenir un effort aérobie de manière prolongée sans accumuler d'acides lactiques. Un SV1 élevé signifie une capacité d'extraction de l'oxygène augmentée par les muscles lors d'un effort, ainsi que la bonne utilisation par nos cellules des ressources énergétiques en présence d'oxygène. Le SV1, tout comme la VO<sub>2</sub>max, peut s'améliorer de manière significative grâce à un entraînement approprié.

Si l'on poursuit l'effort au-dessus de SV1 trop longtemps, on observe en ventilation une deuxième cassure, qui correspond au deuxième seuil ventilatoire SV2. Aussi appelé « le seuil de décompensation de l'acidose métabolique », il représente un point de non-retour. La production trop importante d'acide lactique et donc l'augmentation de la concentration en ions H<sup>+</sup>, est à l'origine d'une diminution du pH, qui ne peut plus être compensée par le pouvoir tampon des bicarbonates HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : c'est le phénomène d'acidose métabolique, l'équilibre acide-base est rompu.

C'est en se basant sur le paramètre SV1 qu'il est possible d'individualiser les charges de travail (watts) qui seront utilisées lors des séances d'entraînement en endurance. Le suivi en continu de la FC permet lui de déterminer les FC « cibles » qui correspondent aux charges de travail prédéfinies. Ces fréquences cardiaques sont l'élément clé du suivi de l'entraînement des patientes à l'aide d'un cardio-fréquencemètre.

## 2.4.3 Modalités et évaluations des autres paramètres

### 2.4.3.1 Qualité de vie et dépression

Les questionnaires qui ont été utilisés font partie de ceux les plus utilisés et validés dans le cancer du sein : EORTC-QLQ-C30 et le SF36. Un questionnaire nommé IDS-SR30 permettant de dépister les symptômes dépressifs a également été proposé aux patientes.

**Échelle EORTC-QLQ-C30** : il s'agit d'un questionnaire évaluant la qualité de vie spécifique aux patients atteints d'un cancer. Il comprend des éléments relatifs à l'activité (physique, professionnelle et loisirs, cognitive, émotionnelle et sociale), aux symptômes (fatigue, douleur, nausées et vomissement) et six items indépendants. Ce questionnaire comprend 2 parties : une première de 28 questions traitant de l'état de santé au cours de la semaine passée avec 4 modalités de réponses : « Pas du tout », « Un peu », « Assez » et « Beaucoup ». Elles varient de 1 (= bon état général) à 4 (= altération de l'état général). La deuxième partie comprend 2 questions de ressenti de qualité de vie comprenant 7 sous-items dont les réponses varient de 0 à 7 (0 = très mauvais à 7 = excellent). Les items sont transformés linéairement sur une échelle de 0 à 100 selon un processus standardisé. On peut alors recréer 5 sous-scores notés sur 100 et évaluant le fonctionnement physique, le fonctionnement émotionnel, le fonctionnement cognitif, le fonctionnement social et le fonctionnement lié au rôle propre du patient. Des scores élevés indiquent un bon état de santé global.

**Questionnaire SF36** : questionnaire générique de la qualité de vie, il est composé de 36 items répartis en 8 dimensions : fonctionnement physique, fonctionnement social, gestion des problèmes émotionnels, santé physique, ressenti de la douleur, vitalité (énergie/fatigue), santé générale, bien-être émotionnel. A partir de ces huit échelles, il est possible de calculer deux scores synthétiques qui ont été identifiés par analyse factorielle : un score agrégé de santé physique et un score agrégé de santé mentale. Ce questionnaire est actuellement un des plus utilisé dans l'évaluation générique de la qualité de vie.

**Questionnaire IDS-SR30** : il s'agit d'un auto-questionnaire devenu l'instrument psychométrique de référence pour la dépression depuis l'étude STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, étude collaborative de 2006). Il permet une évaluation dépressive sous toutes ses formes (classique, anxieuse, agitée, apathique) grâce à 30 questions indépendantes. Un score élevé correspond à une thymie faible, un score faible correspond à une thymie élevée.

L'ensemble des questionnaires sont disponibles en annexe.

#### 2.4.3.2 IRM fonctionnelle cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle cérébrale (IRMf) est une technique d'imagerie basée sur la mesure des propriétés magnétiques du sang, mesure qui permet la détection de variations de perfusion cérébrale. Deux méthodes sont principalement utilisées en IRM fonctionnelle :

1°) La mesure de l'effet BOLD (Blood Oxygen Level dependant), mise au point dans les années 1990 par le biophysicien Seiji Ogawa. Lors d'une tâche ou au repos, une augmentation de l'activité cérébrale entraîne une majoration de l'activité électrique et métabolique neuronale qui se traduit, via un phénomène de couplage neurovasculaire, par une augmentation des débits sanguins cérébraux régionaux. La majoration de perfusion d'un tissu entraîne un fort apport d'hémoglobine oxygénée, plus que ne peuvent en consommer les neurones, et une modification du rapport entre concentration d'hémoglobine oxygénée (Hb) et désoxygénée (dHb) en défaveur de cette dernière. Or l'hémoglobine, protéine composée d'un noyau héminique, va présenter des propriétés magnétiques différentes selon si elle est oxygénée ou non. La modification du rapport Hb/dHb provoque donc une modification des propriétés magnétique du sang local, modification qui est détectable en IRM.

2°) La technique de l'Arterial Spin Labeling (ASL) est plus récente. Elle se base sur l'utilisation d'un traceur endogène : les protons de l'eau du sang artériel qui sont marqués magnétiquement par une impulsion radiofréquence alors qu'ils sont encore dans les vaisseaux du cou. Après un temps dit « d'inversion », qui correspond au temps nécessaire pour que le sang marqué soit au niveau capillaire, l'image est acquise. Pour obtenir une estimation de la perfusion cérébrale et de sa distribution, l'ASL suppose d'acquérir un couple « image avec marquage » + « image sans marquage » et de soustraire l'une à l'autre – ce qui permet d'isoler le signal des protons marqués. Pour disposer d'images fiables, cette manœuvre est répétée plusieurs dizaines de fois. L'ASL est appliquée

dans de nombreuses pathologies neurologiques telles que les tumeurs, les accidents vasculaires cérébraux ainsi que les démences, qui représentent l'un des principaux axes de recherche actuelle. Elle présente certains avantages sur la technique BOLD. Elle offre notamment la possibilité d'estimer le débit sanguin cérébral global (CBF – cerebral blood flow) ou régional (rCBF – regional cerebral blood flow) avec des valeurs absolues, quand le BOLD ne permet que des mesures relatives.

Durant cette étude, il a été réalisé une acquisition IRM anatomique 3D T1 de haute résolution millimétrique ainsi qu'une imagerie fonctionnelle par ASL. L'étude des images d'imagerie fonctionnelle fait l'objet d'un travail de thèse spécifique.

### 2.4.3.3 Protocole d'imagerie

#### 2.4.3.3.1 Acquisition IRM

Les séquences IRM étaient réalisées au sein de la plateforme IRIS du laboratoire ICube, avec un appareil IRM 3 Tesla Siemens® Verio® (Siemens®, Erlinghen, Germany). Chaque session d'IRM comprenait une séquence de perfusion en ASL (QUIPS-II®, TE = 21ms, TR/ TI1/ TI2 = 3000/ 600/1325 ms, taille voxel = 4 x 4 x 4 mm, temp d'acquisition = 20:20 min).

Les patientes devaient rester immobiles, ne penser à rien et ne pas s'endormir pendant le temps d'acquisition de la séquence ASL (condition resting state).

#### 2.4.3.3.2 Analyse des images

Les images IRM ont été prétraitées et analysées grâce au package SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London, UK, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/), RRID:SCR\_007037) dans l'environnement Matlab® R2017b (Mathworks®, Natick, MA, USA, RRID:SCR\_001622).

Le prétraitement a constitué en la normalisation des IRM dans un espace de référence (espace MNI, McGill University, Montreal, Canada - 10.1109/NSSMIC.1993.373602) et le lissage gaussien de la valeur des voxels (12 x 12 x 12 mm FWHM (*full width at half maximum*)).

Le traitement des images a constitué en :

- L'estimation du débit sanguin cérébral global par isolement de la valeur moyenne de tous les voxels chez chaque patiente dans une analyse d'ANCOVA.
- L'association entre les variations de perfusions localisées ( $\Delta rCBF$ ) et l'évolution des valeurs de  $VO_2max$ , de lactactémie et de FC au repos, en utilisant le modèle linéaire général utilisé par SPM12. Le  $\Delta rCBF$  était calculé pour chaque patient en utilisant les données issues de l'analyse ANOVA selon la procédure suivante :

$$Y_a = X_a - (\beta \times C_a)$$

$$Y_b = X_b - (\beta \times C_b)$$

$$\Delta rCBF = Y_b - Y_a$$

Avec  $X_a$  = image source avant intervention ;  $X_b$  = image source après intervention;  
 $C_a$  &  $C_b$  = valeur de perfusion globale issue de l'analyse ANCOVA, exprimée pour

chaque image,  $\beta$  = loi beta issue de l'analyse ANOVA pour chaque paire ( $X_a$  versus  $X_b$ ).

Pour toutes les analyses, les voxel étaient retenus significatifs pour  $p < 0.001$  (t-test unilatéral, non-corrigé). Les clusters de voxels étaient retenus significatifs et discutés s'ils présentaient une valeur de  $p < 0.05$  à l'échelle du cluster (t-test unilatéral, non-corrigé) et un seuil d'extension de 100 voxels.

## 2.4.4 Entraînements effectués lors de l'étude

### 2.4.4.1 MBSR

Le programme de MBSR a été mené dans cette étude par un unique instructeur qualifié et certifié selon le CFM (Center of Mindfulness-Massachusset), s'inspirant des préceptes du Professeur Jon Kabat-Zinn. Il contient les outils habiles pour progressivement développer une réponse plus consciente face au stress, mais également à tous les éléments déstabilisateurs que l'on peut rencontrer au cours de sa vie. Les participantes ont suivi 8 séances hebdomadaires de 2.5 à 3 heures de pratique, avec une journée complète en silence (10h-18h) en fin de cycle. Elles alternent durant ces séances des pratiques de méditation guidées en position assise, couchée, debout et en mouvement, des exercices physiques et des temps d'échange visant à reconnaître les réactions habituelles aux difficultés rencontrées lors des pratiques, avec un entraînement d'une attitude d'acceptation et de non jugements envers l'expérience vécue, aussi difficile soit-elle.

Cet apprentissage nécessite hors des séances, une pratique quotidienne de quarante minutes de méditations guidées à partir d'enregistrements audios réalisés par l'instructeur. Un apprentissage progressif d'observation de son propre fonctionnement permet de reprendre la maîtrise de ses réactions et jugements face aux expériences de la vie quotidienne.

#### 2.4.4.2 Activité physique

La mise en place de protocoles d'entraînement basés sur la mesure de la VO<sub>2</sub>max est réalisée en routine dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires du NHC.

Dans l'étude, le travail en endurance a suivi le protocole de type PEP'C : Il consiste à faire pédaler les patientes pendant 30 minutes trois fois par semaine, à raison de phases répétitives de 5 minutes de travail. Ces phases sont composées de 4 minutes de travail à la fréquence cardiaque correspondant au seuil ventilatoire SV1 de l'épreuve d'effort triangulaire, alternant avec une minute de pédalage à une charge correspondant à la fréquence cardiaque de la puissance maximale atteinte minorée de 10 %, seuil proche en pratique du deuxième seuil ventilatoire, SV2.

La fréquence cardiaque est suivie en continu pendant toutes les séances. Selon l'évolution de cette FC au cours du temps, les charges de travail sont réadaptées en fin de chaque semaine, afin d'assurer au cours du temps une optimisation de la stimulation cardio-ventilatoire et métabolique.

Après les 8 semaines d'étude, les patientes ont été revues pour refaire les examens des visites 2 et 3 (V2 : Échographie cardiaque, mesure de la VO<sub>2</sub>max, questionnaires de qualité de vie, et prise de sang veineux ; V3 : IRM fonctionnelle cérébrale).

Figure 3 : Protocole de travail d'endurance de type PEP'C

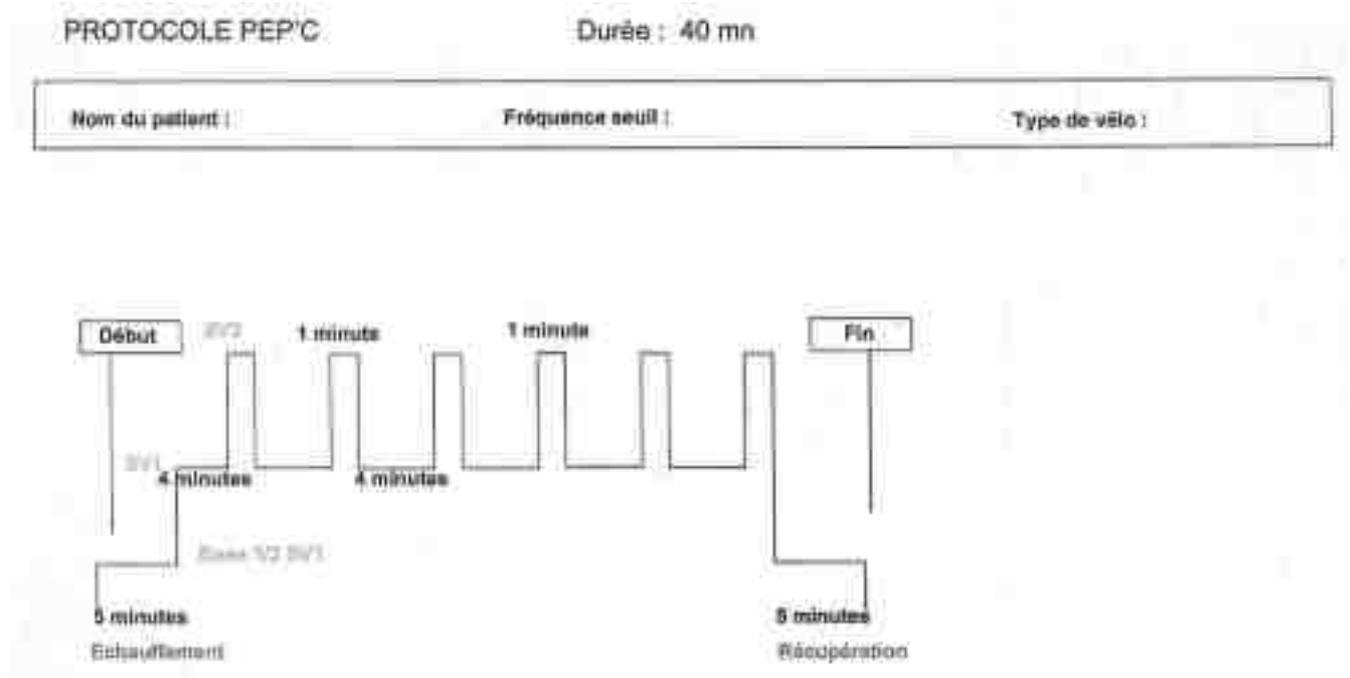
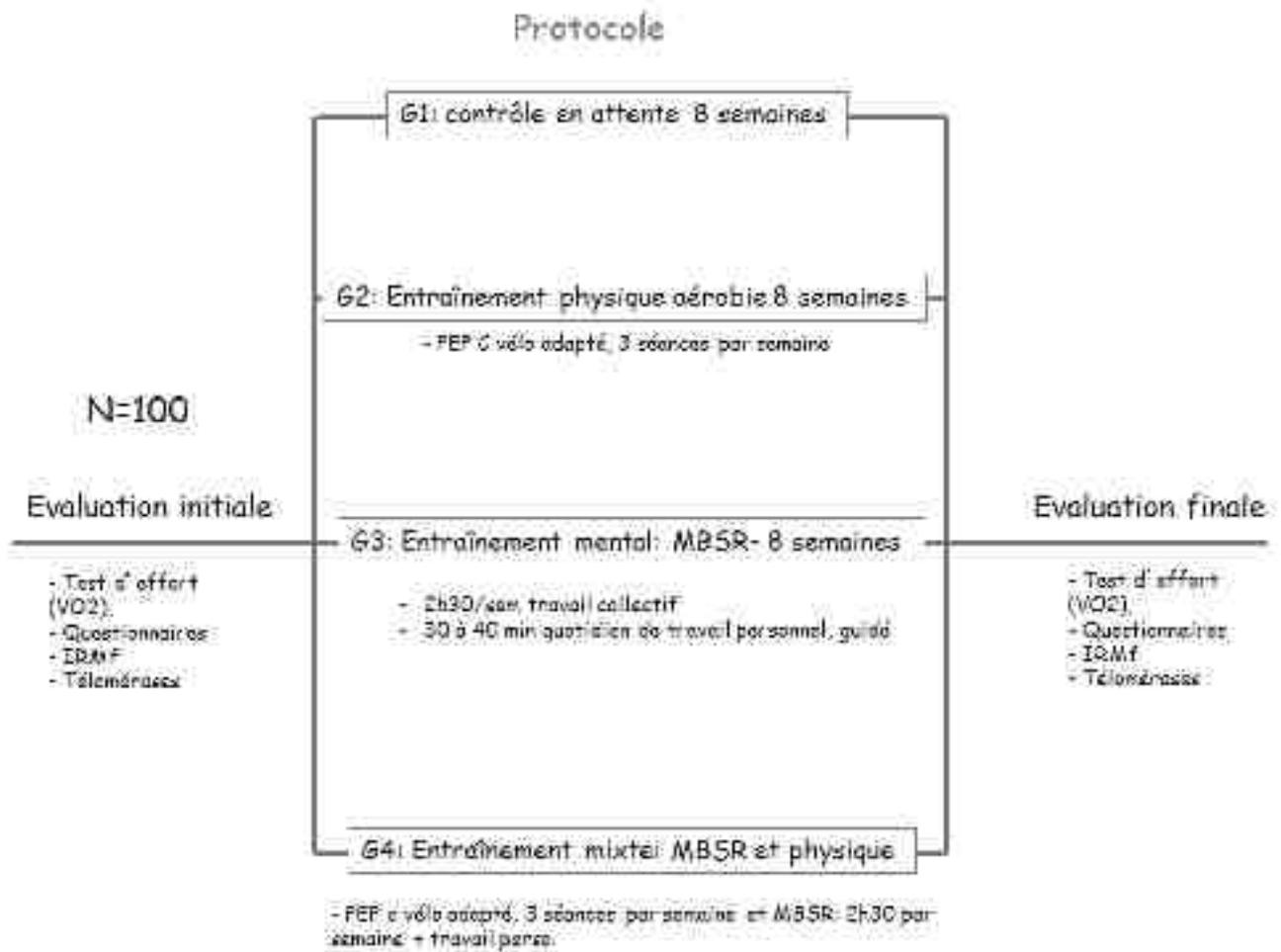


Figure 4 : Protocole de l'étude



### 2.4.5 Traitements associés

Il n'y pas de médication particulière qui a été associée lors de ce protocole, aucun traitement médicamenteux n'a été modifié ou arrêté à cause de l'étude menée. Les patientes ont bénéficié de leur suivi médical habituel.

## 2.5 Analyse statistique

### 2.5.1 Méthodes statistiques utilisées

Le plan expérimental de l'étude est un plan factoriel croisé à deux facteurs sans répétition (en faisant abstraction des données initiales, en ligne de base). L'analyse statistique du critère de jugement principal repose donc sur une ANOVA à deux facteurs à deux niveaux chacun avec interaction entre les deux facteurs. Le test statistique d'intérêt porte sur l'interaction entre les deux conditions (entraînement physique et mental, présent ou absent). Cette interaction estime l'effet « traitement » recherché.

Pour les critères de jugement secondaire, les analyses consisteront en des analyses de la variance à un ou deux facteurs. Les comparaisons de variables qualitatives seront faites soit par des tests du  $\chi^2$ , soit dans le cadre de modèle logistique.

Les liens entre données quantitatives seront analysés par des coefficients de corrélation et par des modèles de régressions linéaires. Si besoin, c'est-à-dire lorsque les données ne seront pas gaussiennes ou ne pourront pas être rendues gaussiennes par une transformation de Box-Cox, les versions non-paramétriques des modèles seront utilisées.

Les variables quantitatives seront décrites à l'aide des paramètres de position habituels (moyenne, médiane, minimum, maximum, quartiles) ainsi qu'avec les paramètres de dispersion classiques (écart-type, variance, étendue, écart interquartiles). Ils bénéficieront également d'une

description d'abord univariée puis bivariée par niveau de la variable « groupe ». Cette description numérique sera également faite pour chaque temps, puis pour chaque groupe et chaque temps, simultanément. L'analyse statistique contiendra également une description graphique des données.

## 2.5.2 Modalités statistiques et nombre de sujet nécessaires

L'analyse du critère de jugement principal consiste en la comparaison des valeurs de VO<sub>2</sub>max après 8 semaines d'étude. Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé par simulation, avec les paramètres suivants :

- Un risque alpha = 0,05
- Une valeur attendue de 22 ml/min/kg dans le groupe sans aucun entraînement
- Une valeur attendue de 22 ml/min/kg dans le groupe avec entraînement mental et sans entraînement physique
- Une valeur attendue de 25 ml/min/kg dans le groupe sans entraînement mental et avec entraînement physique
- Une valeur attendue de 28 ml/min/kg dans le groupe avec entraînement mental et avec entraînement physique
- Des écart-types des valeurs de VO<sub>2</sub>max de 2,5 ml/min/kg

Avec ces paramètres, un nombre total de sujets de 92 (soit 23 par groupe) donne une puissance empirique de 80,4%. Un effectif total minimal de 100 a ainsi été retenu afin de tenir compte d'éventuel retrait de consentement de participation ou d'événement autre aboutissant à des données incomplètes.

Le niveau de significativité statistique retenu est de 5%, ce qui implique que les estimations seront données avec des intervalles de confiance à 95% et que l'effet d'un facteur sera considéré comme significatif si  $p < 0,05$ .

Après une analyse sur l'ensemble des groupes, les critères de jugement principal et secondaires seront traités pour chacun des sous-groupes pertinents. Ce traitement statistique comprend des analyses descriptives numériques et graphiques ainsi que des analyses inférentielles, partout où cela sera pertinent. Une valeur de  $p < 0,05$  sera considérée comme significative. L'étude aura été interrompue après inclusion du dernier patient de l'effectif.

## 3 Résultats

### 3.1 Population d'étude

97 femmes ont été incluses au total dans l'étude, randomisées dans les 4 groupes. Aucune patiente n'est sortie de l'étude. Il n'existe pas de différences significatives sur les données anthropomorphiques entre les groupes en pré-intervention. L'âge moyen est de 48.9 +/- 8 ans, l'IMC moyen est de 25.1 +/- 5 kg/m<sup>2</sup>.

Les caractéristiques anthropomorphiques de la population d'étude, par groupe, sont décrites dans le tableau 1.

Il n'y a pas eu d'effets secondaires majeurs nécessitant le retrait de l'étude de certaines patientes.

Tableau 1 : Descriptif anthropomorphiques par groupe en pré-intervention

Variable	1	2	3	4
Age	50.08 (9.67)	48.89 (5.74)	49 (7.46)	46.87 (9.23)
Poids	65.16 (15.74)	66.64 (11.06)	72.55 (13.79)	67.87 (10.97)
IMC	25.06 (6.78)	24.3 (3.58)	26.55 (5.26)	24.74 (4.22)
Taille	161.84 (8.54)	165.52 (6.48)	165.5 (5.15)	165.74 (3.25)

### 3.2 Critère principal : VO<sub>2</sub>max

La mesure de la VO<sub>2</sub>max/kg initiale retrouve une valeur moyenne de 24.6 +/- 5.8 mL/min/kg, sans différence statistique entre les groupes.

Dans le groupe 1 (groupe témoin), la VO<sub>2</sub>max ne présente pas d'augmentation significative au décours de l'étude.

Il existe une amélioration significative de la VO<sub>2</sub>max de 4.89 mL/min/kg (IC 3.64-6.24, p<0.01) après 8 semaines d'activité physique adaptée seule dans le groupe 2. Dans le groupe 4 (activité combinée APA + MBSR), il est retrouvé une augmentation significative de la VO<sub>2</sub>max de 4.22mL/min/kg (IC 3.24-6.01, p<0.01).

Il n'a pas été montré d'amélioration significative dans le groupe 3 (groupe MBSR) au cours du temps, avec une augmentation moyenne estimée à 0.42 mL/min/kg.

En comparant les différences de moyenne d'évolution des groupes 2 et 4 entre eux, il n'a pas été mis en évidence d'amélioration significative du groupe combiné par rapport au groupe APA seule, avec une différence de moyenne d'évolution de 0.7876 +/- 1.389 mL/min/kg (p=0.572).

Figure 5 : Évolution de la VO2max (mL/min/kg) avant-après intervention

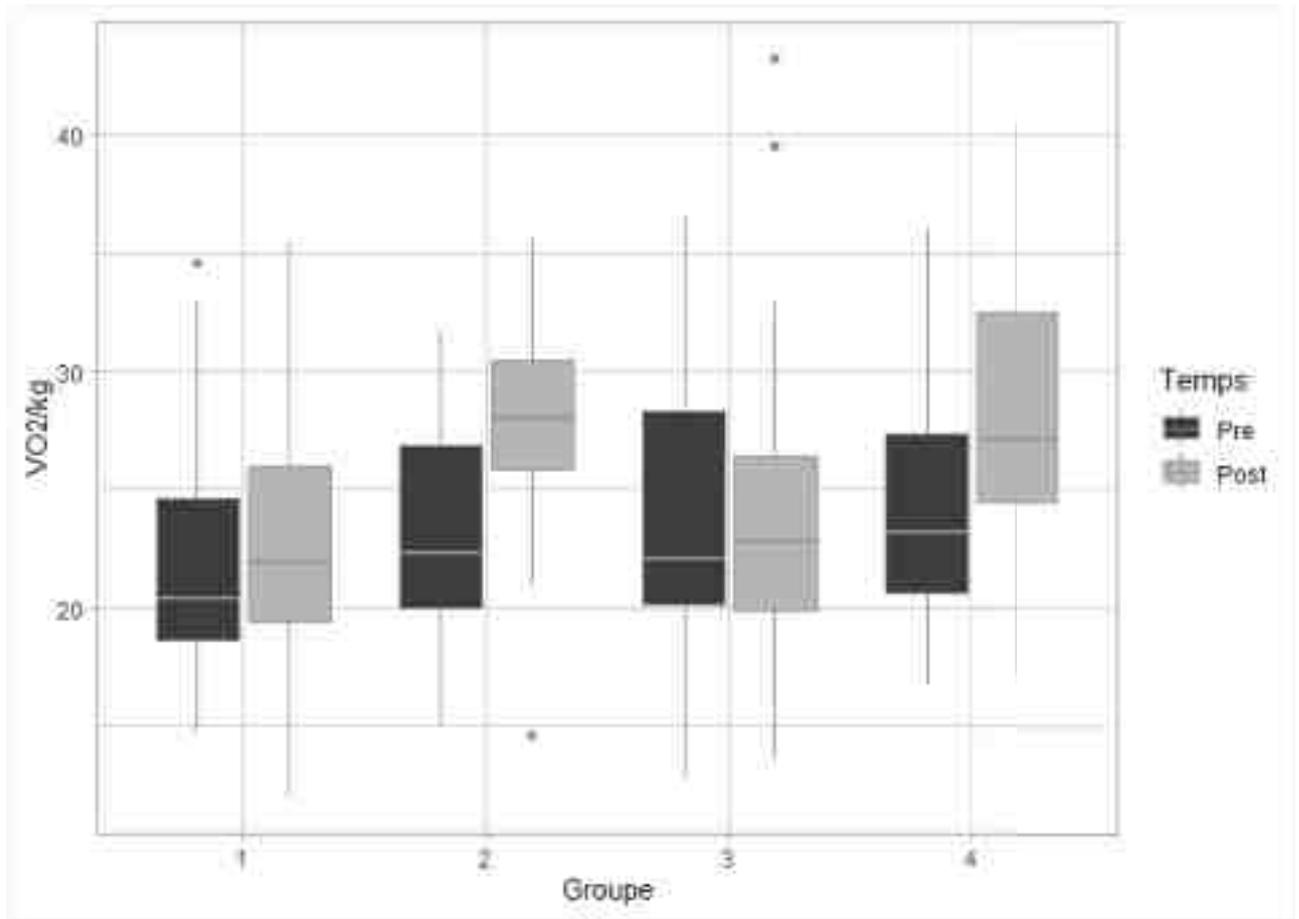


Tableau 2 : Évolution de la VO2max (mL/min/kg) avant-après intervention

	Moyenne	Inf95	Sup95	pval
<b>Différence groupe 1</b>	1.5	-0.19	3.2	0.11
<b>Différence groupe 2</b>	4.91	3.28	6.55	<0.01
<b>Différence groupe 3</b>	0.42	-1.39	2.23	0.96
<b>Différence groupe 4</b>	4.62	2.85	6.39	<0.01

### 3.3 Critères secondaires

#### 3.3.1 Paramètres cardio-respiratoires maximaux

##### 3.3.1.1 Puissance maximale

Le test d'effort initial retrouve une puissance maximale de 115.5 watts en moyenne sur les 4 groupes, sans différence significative entre les groupes.

Les patientes du groupe APA, améliorent la puissance maximale développée de manière significative après l'entraînement physique de 8 semaines, avec une augmentation de 27.81 watts (IC 21.71-33.92 ;  $p < 0.01$ ).

Dans le groupe combiné, l'amélioration objectivée est de 29.74 watts (IC 21.13- 36.35 ;  $p < 0.01$ ). Il n'existe pas de supériorité prouvée du groupe combiné par rapport au groupe sport seul.

A la fin de l'étude, les groupes témoins et MBSR ne présentent pas d'évolution significative.

Figure 6 : Évolution de la puissance max (Watts) avant-après intervention

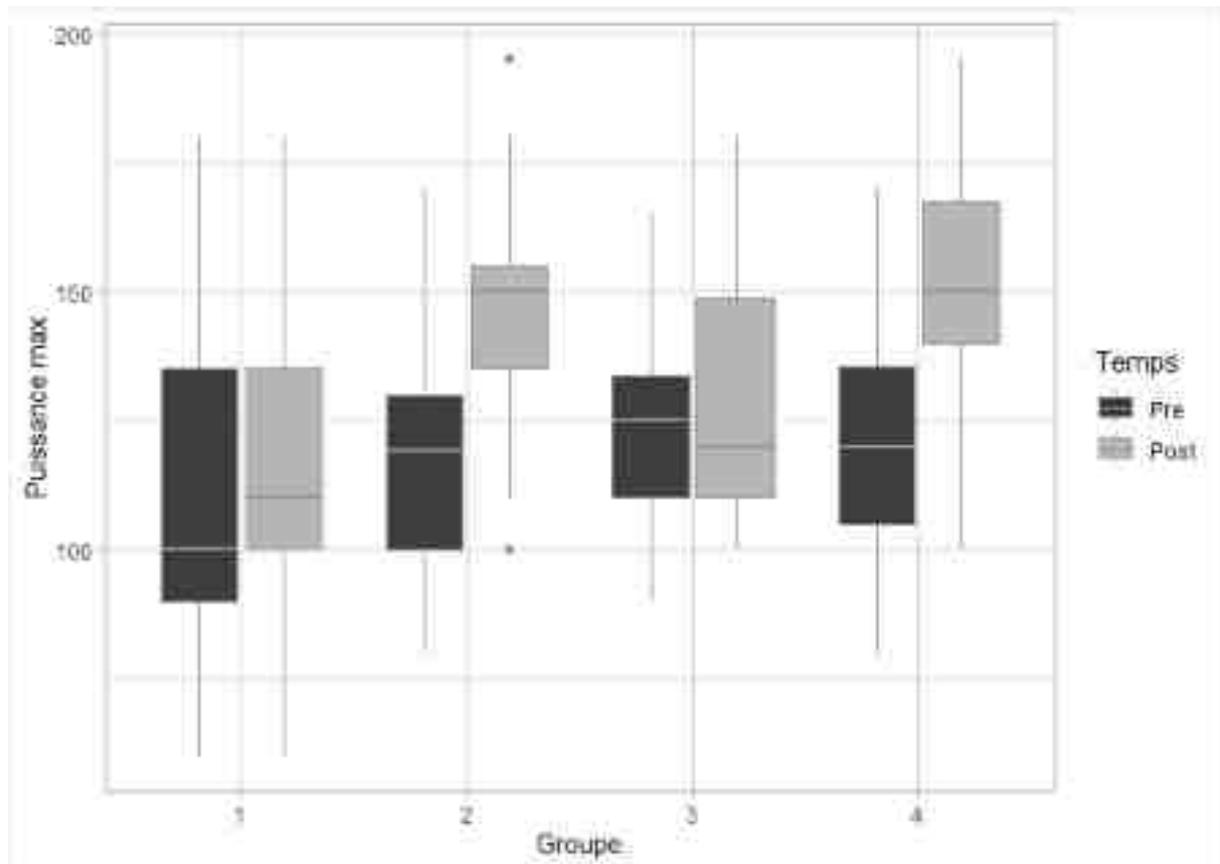


Tableau 3 : Évolution de la puissance max (Watts) avant-après intervention

	Moyenne	Inf95	Sup95	pval
<b>Différence groupe 1</b>	4,88	-1,46	11,22	0,2
<b>Différence groupe 2</b>	27,81	21,71	33,92	<0,01
<b>Différence groupe 3</b>	3,86	-2,9	10,62	0,49
<b>Différence groupe 4</b>	29,74	23,13	36,35	<0,01

### 3.3.1.2 Fréquence cardiaque maximale

Sur le premier test d'effort, la fréquence cardiaque maximale (FC max) est de 166.3 +/- 15 bpm en moyenne dans les 4 groupes.

La fréquence cardiaque maximale (FC max) mesurée lors du test d'effort final n'augmente pas de manière significative dans les différents groupes.

Dans le groupe 4, on peut noter une variation non significative en faveur d'une augmentation moyenne de 4.83 battements par minute (bpm) (IC 0.88 – 8.77 ;  $p < 0.01$ ) au pic d'effort. La FC max augmente de manière non significative dans le groupe 2 de 3.37 bpm en moyenne.

Dans le groupe 1 et 3, il n'y a pas de nette variation mise en évidence au cours de l'étude.

Figure 7 : Évolution de la FC max (bpm) avant-après intervention

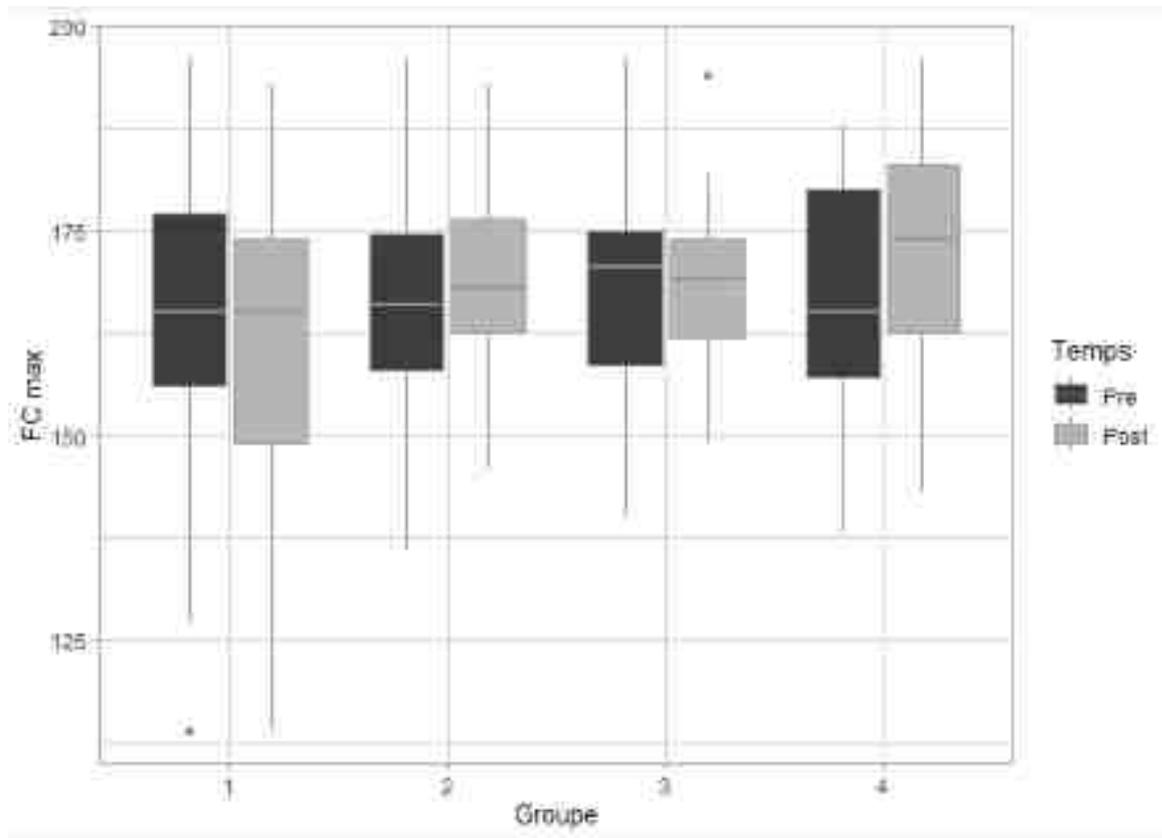


Tableau 4 : Évolution de la FC max (bpm) avant-après intervention

	Moyenne	Inf95	Sup95	pval
<b>Différence groupe 1</b>	-1,4	-5,19	2,39	0,83
<b>Différence groupe 2</b>	3,37	-0,27	7,01	0,08
<b>Différence groupe 3</b>	0,27	-3,76	4,31	1
<b>Différence groupe 4</b>	4,83	0,88	8,77	0,01

En rapportant la FC max calculée à la FC max théorique, il existe une augmentation de ce taux de plus de 2% dans les groupes APA (IC 0.05-4.18 ;  $p=0.04$ ) et combiné (IC 0.0-4.67 ;  $p=0.03$ ) mais la différence observée n'est pas statistiquement significative.

Ce taux est sensiblement stable dans le groupe contrôle et le groupe MBSR.

### 3.3.1.3 Taux de lactates maximal

Aucune amélioration statistiquement significative de la sécrétion du taux de lactate au pic du test d'effort après les 8 semaines de rééducation n'a pu être mise en évidence, malgré une tendance en faveur d'une augmentation dans le groupe 2 (1.66, IC 0.65-2.68 ;  $p<0.01$ ) et dans le groupe 4 (1.72, 0.63-2.82 ;  $p<0.01$ ).

### 3.3.2 Paramètres cardiorespiratoires au seuil SV1

Au seuil SV1 du test d'effort initial, il a été également comparé l'évolution de la puissance développée et de la fréquence cardiaque mesurée lors du test d'effort final.

Cela a permis de mettre en évidence que l'entraînement physique a un impact sur la puissance dégagée au même seuil dans les groupes 2 et 4 de respectivement 19.63 watts (IC 12.61-26.65,  $p<0.01$ ) et 24.35 watts (IC 16.74-31.95,  $p<0.01$ ).

Pour une même charge de travail, l'entraînement physique des groupes 2 et 4 entraîne une diminution de la fréquence cardiaque de plus de 11

bpm (groupe 2 : -11, IC -15.84 à -6.16,  $p < 0.01$  ; groupe 4 : -11.26, IC -16.51 à -6.01,  $p < 0.01$ ).

La fréquence cardiaque observée au seuil SV1 initial dans les groupes témoins et MBSR est stable au cours de l'étude.

Figure 8 : Évolution de la puissance (Watts) au seuil SV1 initial avant-après intervention

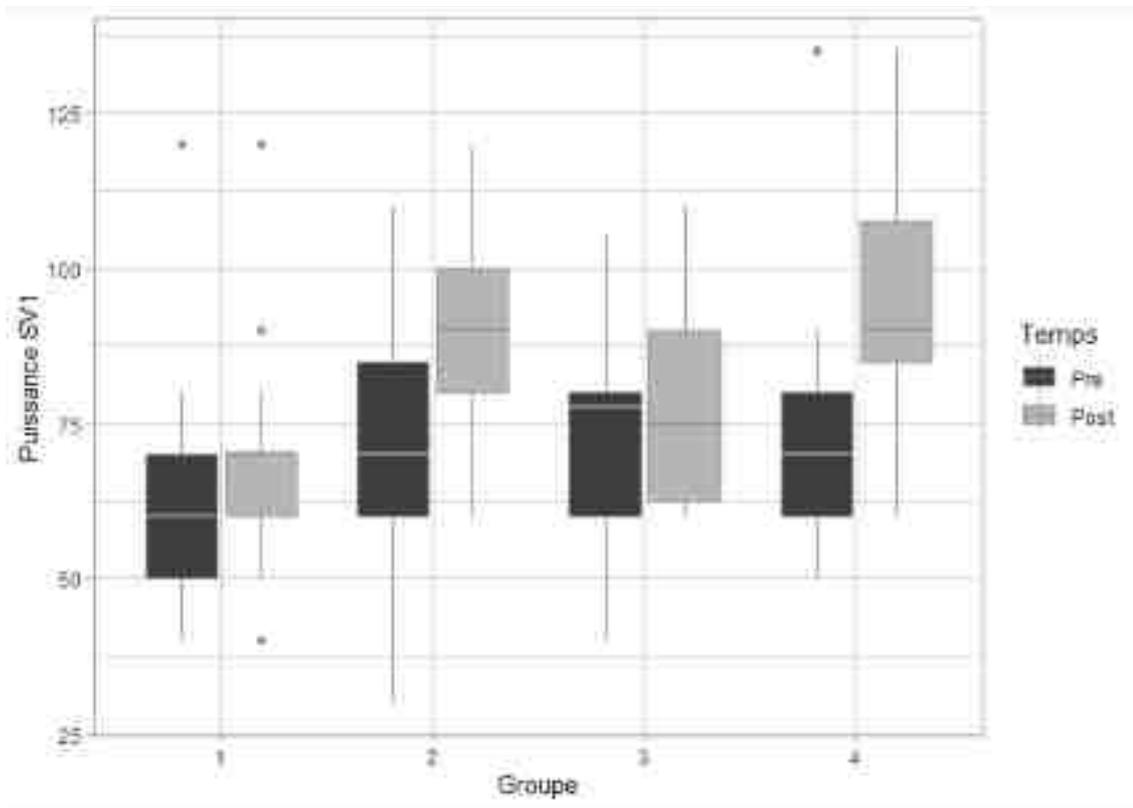
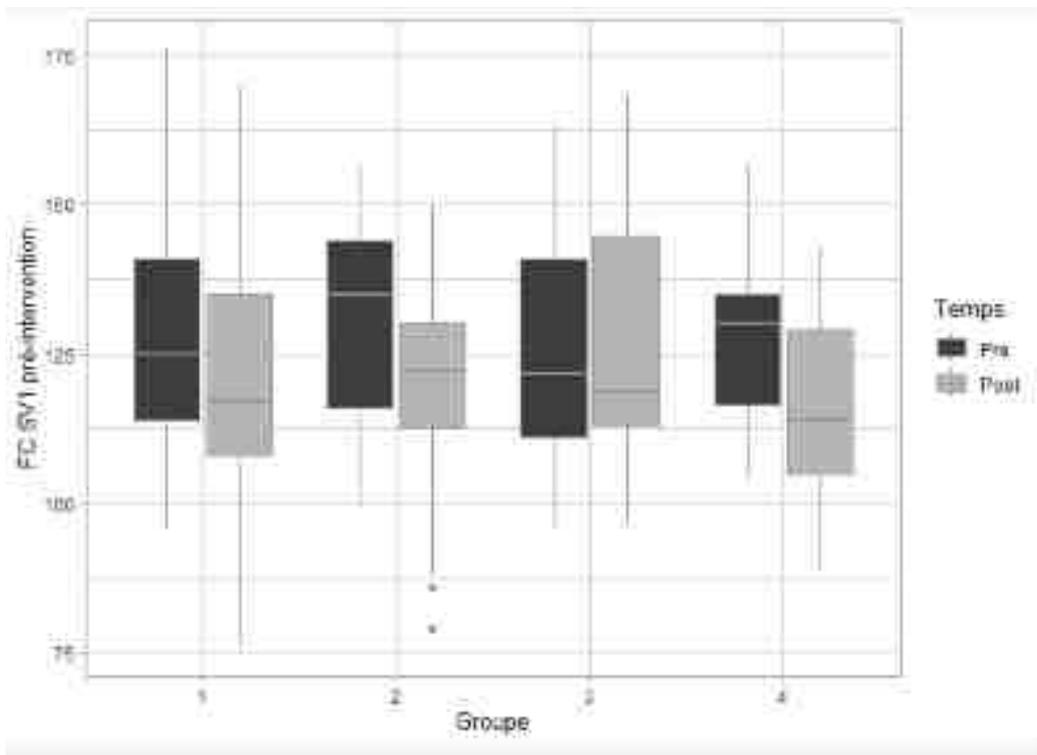


Figure 9 : Évolution de la fréquence cardiaque (bpm) au seuil SV1 initial avant-après intervention



### 3.3.3 Fréquence cardiaque au repos

Avant intervention, la fréquence cardiaque moyenne de repos est de 80.2 +/- 12 bpm, sans différence significative entre les groupes.

Dans le groupe 2, la fréquence cardiaque au repos diminue de manière significative de plus de 5 bpm (-5.48, IC -10.29 à -0.67 ;  $p < 0.02$ ) après l'entraînement physique.

Dans les groupes 1, 3 et 4, il existe une nette tendance à la baisse de la fréquence cardiaque au repos de presque 5 bpm, mais la différence retrouvée n'est pas statistiquement significative.

Figure 10 : Évolution de la fréquence cardiaque de repos (bpm) avant/après intervention

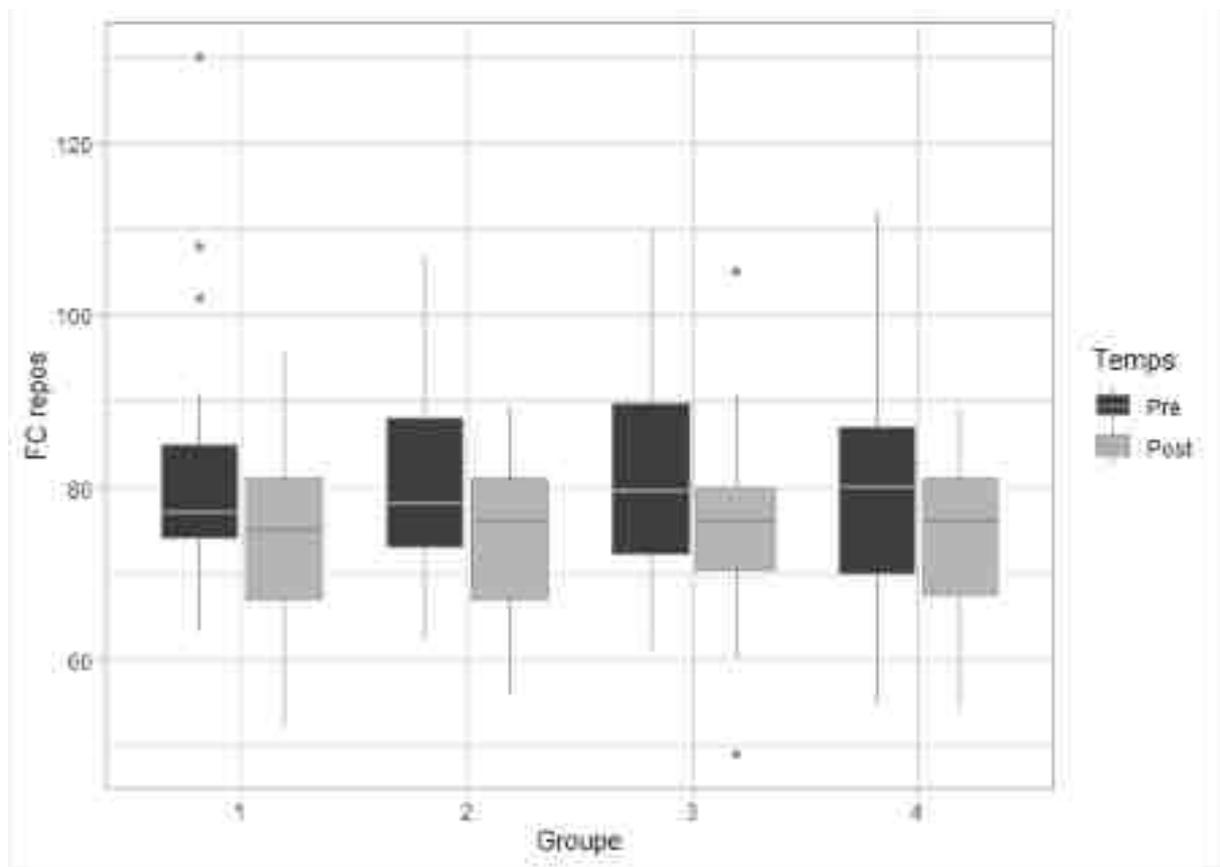


Tableau 5 : Évolution de la fréquence cardiaque de repos (bpm) avant/après intervention

	Moyenne	Inf95	Sup95	pval
<b>Différence groupe 1</b>	-5,88	-10,88	-0,88	0,01
<b>Différence groupe 2</b>	-5,48	-10,29	-0,67	0,02
<b>Différence groupe 3</b>	-4,91	-10,24	0,42	0,08
<b>Différence groupe 4</b>	-4,78	-10	0,43	0,09

### 3.3.4 Qualité de vie et dépression

#### 3.3.4.1 Questionnaire SF36

Les groupes étant homogènes avant intervention, nous avons calculé un score SF36 total moyen initial de 59.7 points.

Il est retrouvé une augmentation significative du score SF36 total dans les groupes APA (13.14, IC 6.83-19.45 ;  $p < 0.01$ ) et combiné (13.6, IC 6.76-20.44 ;  $p < 0.01$ ) par rapport au groupe contrôle, ce qui démontre d'une amélioration du ressenti de la qualité de vie globale dans cette population de patientes.

Il n'existe pas d'amélioration significative du score total du groupe combiné par rapport au groupe APA seule (5.29, IC -1.7 à 12.28 ;  $p = 0.22$ ).

Les groupes 1 et 3 sont stables au cours du temps.

Figure 11 : Évolution du score SF36 total avant-après intervention

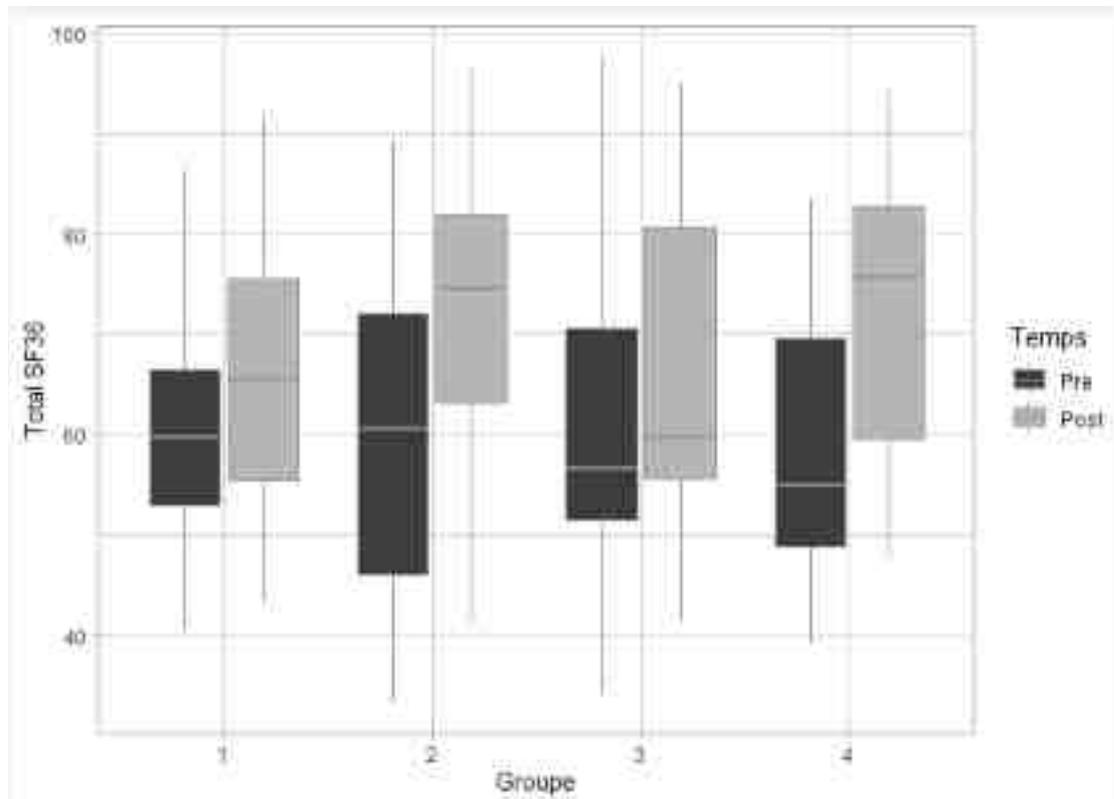


Tableau 6 : Évolution du score SF36 total avant-après intervention

	Moyenne	Inf95	Sup95	pval
<b>Différence groupe 1</b>	6.42	-0.13	12.98	0,06
<b>Différence groupe 2</b>	13.14	6.83	19.45	<0.01
<b>Différence groupe 3</b>	5.29	-1.7	12.28	0,22
<b>Différence groupe 4</b>	13.6	6.76	20.44	<0.01

Si l'on s'intéresse aux sous-scores qui composent le score SF36, on peut remarquer une amélioration significative des groupes activités physiques principalement dans les catégories s'intéressant au ressenti de la fatigue (15, IC 7-17 ;  $p < 0.05$ ) et de la douleur (13.52, IC 3.49-23.54 ;  $p < 0.01$ ), ainsi qu'au fonctionnement social (15, 5.72-24.84 ;  $p < 0.01$ ) et physique (10, IC 4.65-15.35 ;  $p < 0.01$ ) des patientes.

Il existe un effet statistiquement significatif dans le groupe ayant bénéficié de la MBSR seule vis-à-vis de la gestion des problèmes émotionnels (27.27, IC 2-55 ;  $p < 0.03$ ), sans effet significatif dans le groupe APA. Les scores des autres sous-catégories ne sont pas améliorés dans le groupe MBSR.

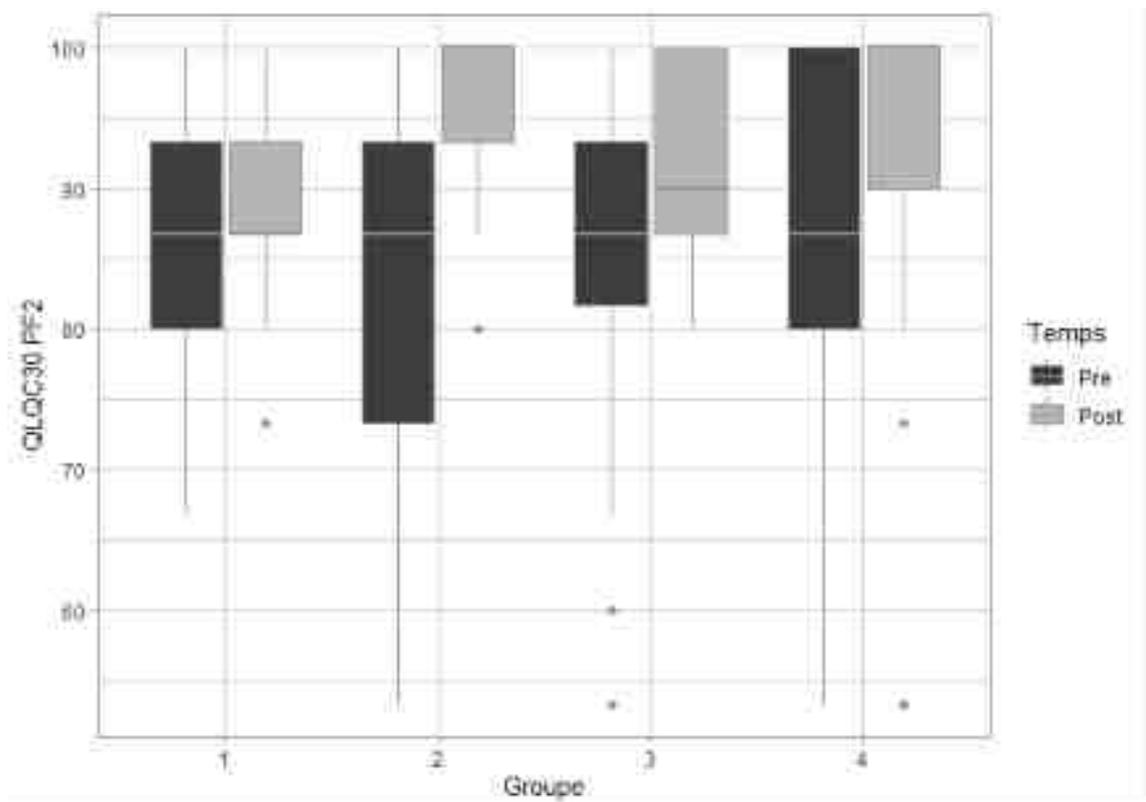
Les sous-catégories s'intéressant à la santé physique et le bien-être émotionnel n'ont montré d'évolution significative dans aucun des groupes.

#### 3.3.4.2 Questionnaire QLQ-C30

Ce questionnaire spécifique au cancer se compose de 5 sous-scores qui reflètent chacun une dimension propre qui peut être analysée indépendamment. Avant intervention, les valeurs retrouvées dans chacun des 4 groupes sont comparables.

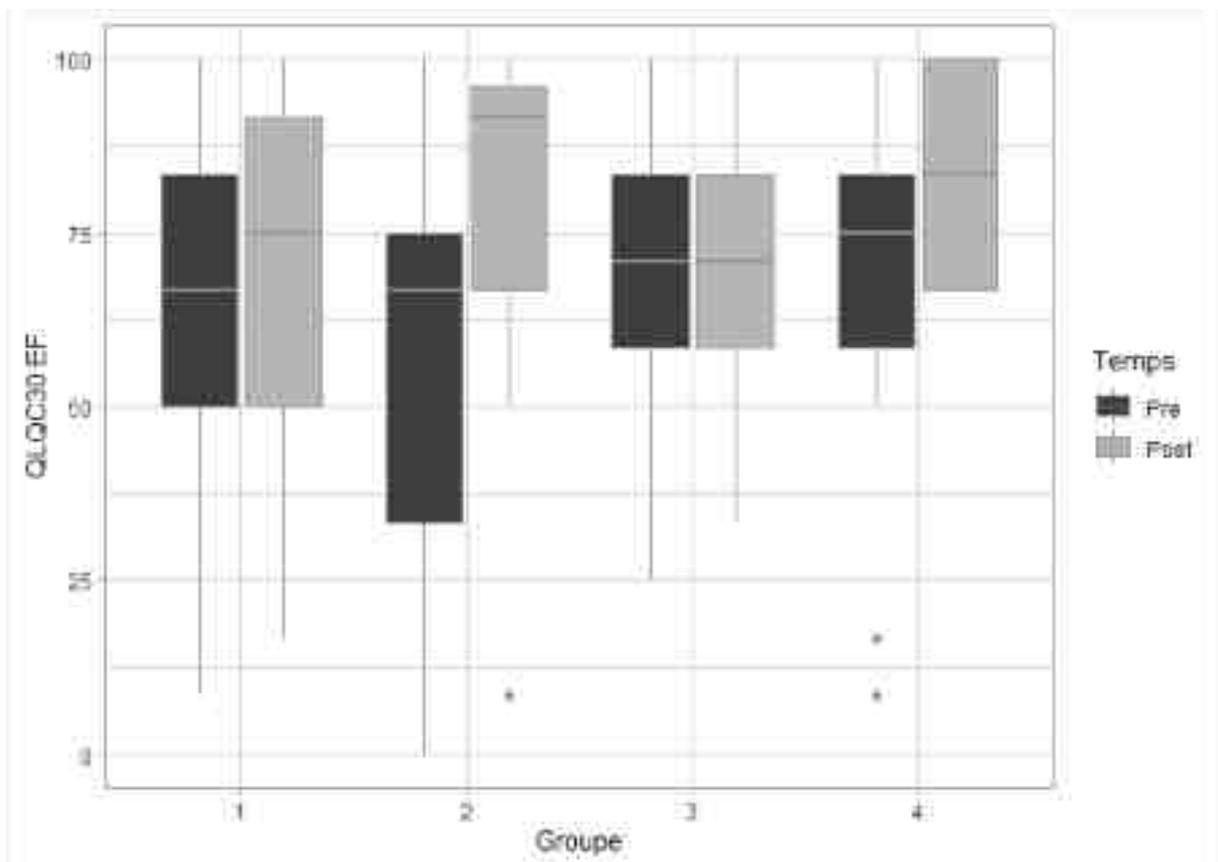
L'analyse de la dimension physique retrouve un score moyen initial dans les 4 groupes de 82 points. Après intervention, il existe une amélioration significative dans le groupe 2 de 10.92 points (IC 1.6-20.24 ;  $p=0.01$ ). On note une amélioration mais non significative dans les groupes 1, 3 et 4.

Figure 12 : Évolution du score de dimension physique avant-après intervention



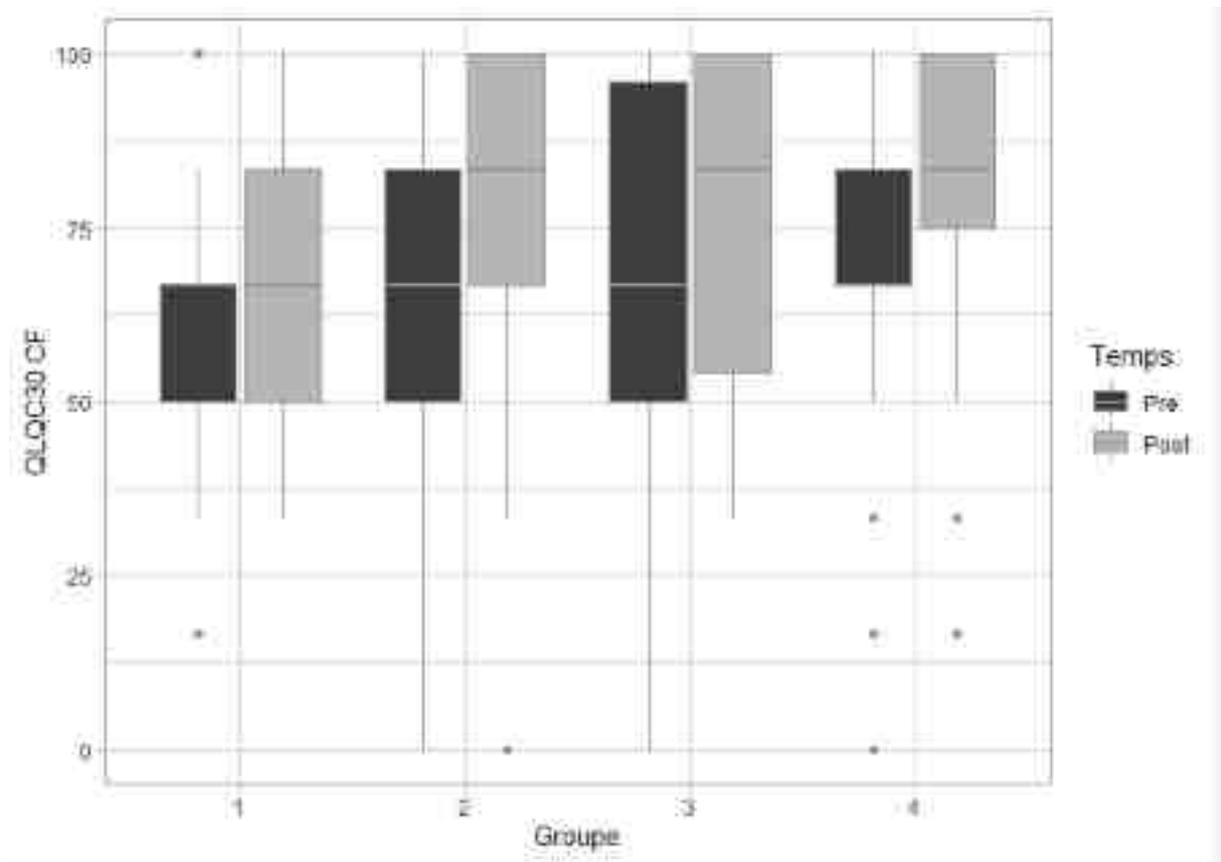
Concernant la dimension émotionnelle, le score pré-intervention moyen s'élève à 64.9. L'étude permet de montrer une augmentation significative dans le groupe 2 de 21.3 points (IC 9.26-33.33,  $p < 0.01$ ) et dans le groupe 4 de 15.58 (IC 2.54-28.62 ;  $p = 0.01$ ). Les groupes 1 et 3 ne présentent pas de variation significative après intervention.

Figure 13 : Évolution du score de dimension émotionnelle avant-après intervention



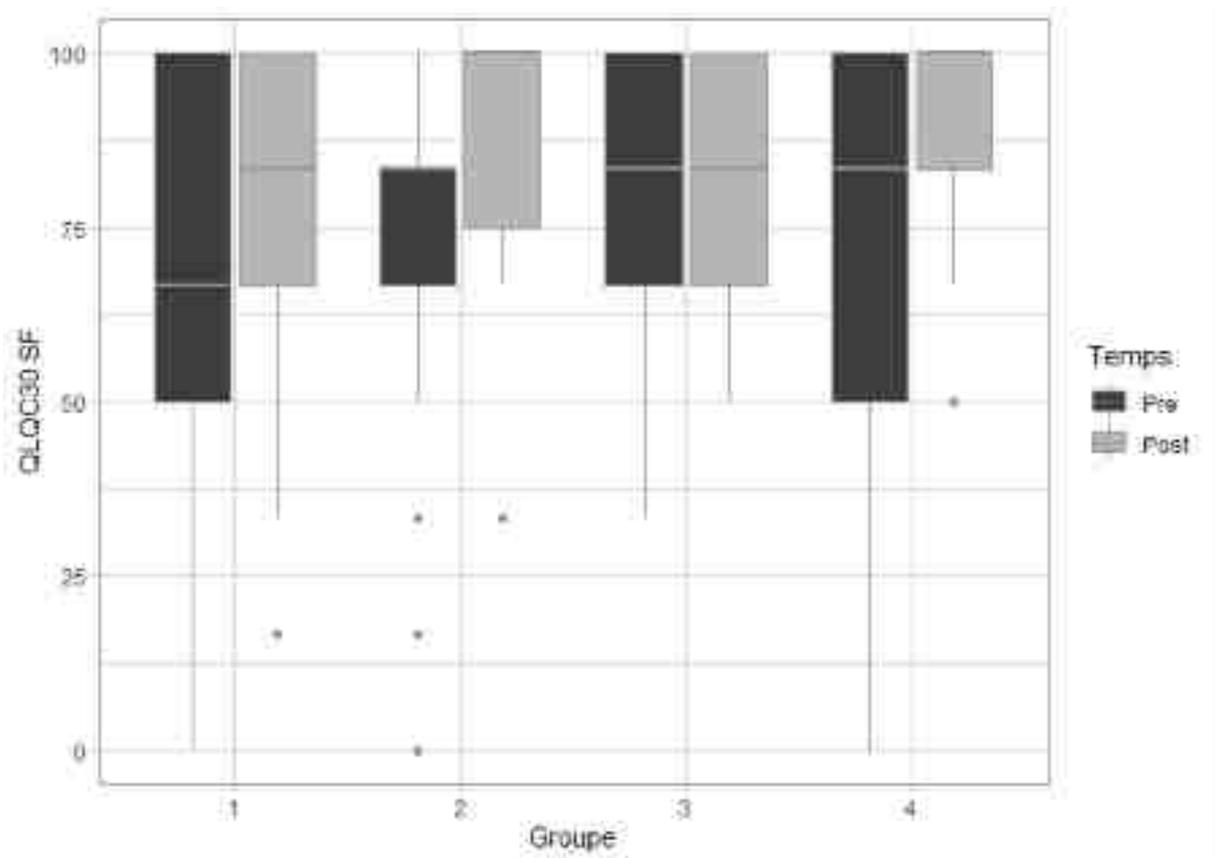
Le score moyen avant l'étude s'intéressant à la dimension cognitive est de 66.7. Dans le groupe 2, nous pouvons noter une augmentation significative moyenne de 11.73 (IC 1.62-23.83 ;  $p = 0.02$ ). Dans le groupe 3 et 4, nous observons une augmentation mais non statistiquement significative du score moyen, de respectivement 10.61 (IC -0.59-21.8 ;  $p=0.07$ ) et 10.14 (-0.9-21.9 ;  $p=0.08$ ).

Figure 14 : Évolution du score de dimension cognitive avant-après intervention



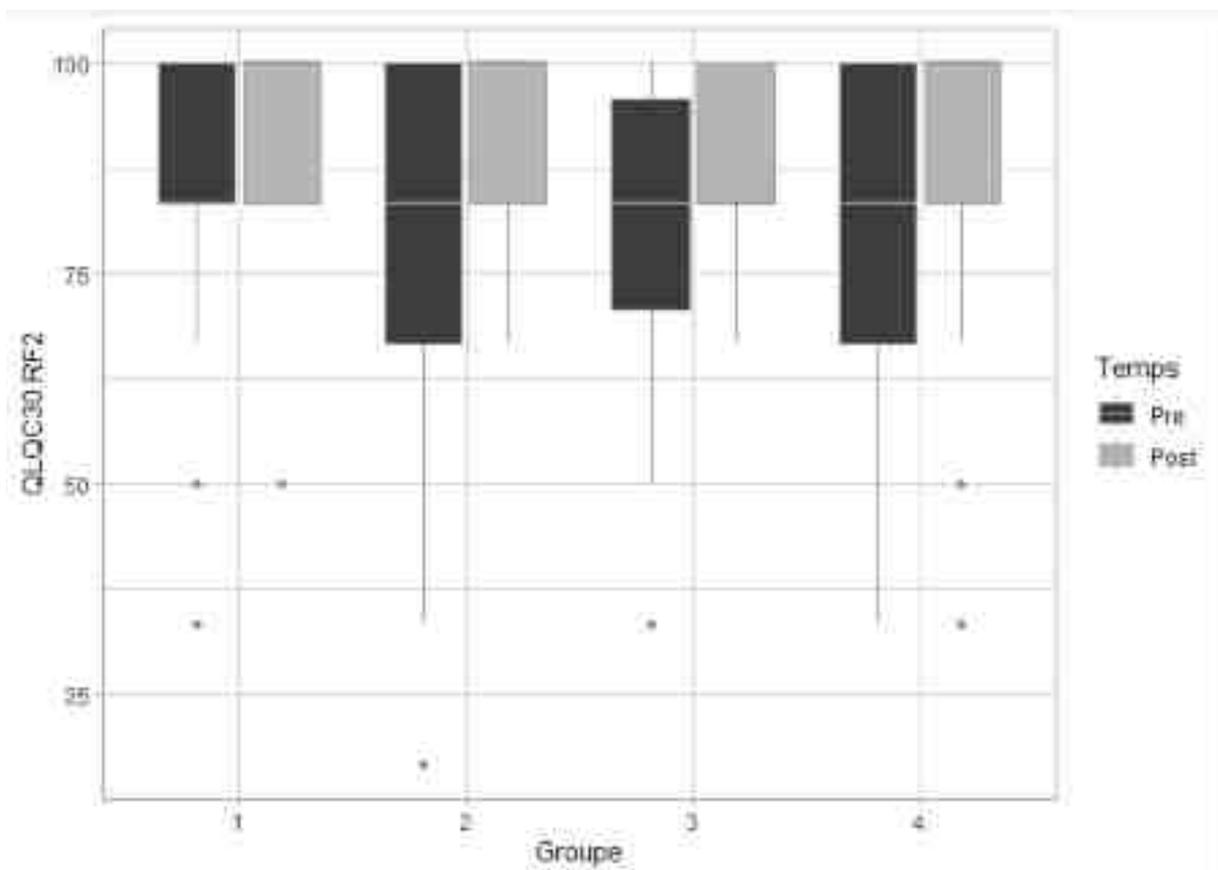
Concernant la dimension sociale, d'un score moyen aux différents groupes de 72 avant intervention, seul le groupe 4 montre une augmentation significative de 18.12 (IC 4.67-31.56 ;  $p < 0.01$ ) après 8 semaines. Le groupe 2 présente une forte tendance en faveur d'une amélioration de 12.35, mais sans significativité statistique (-0.06-24.75 ;  $p < 0.01$ ). Les groupes 1 et 3 ne montrent pas de franche augmentation.

Figure 15 : Évolution du score de dimension sociale avant-après intervention



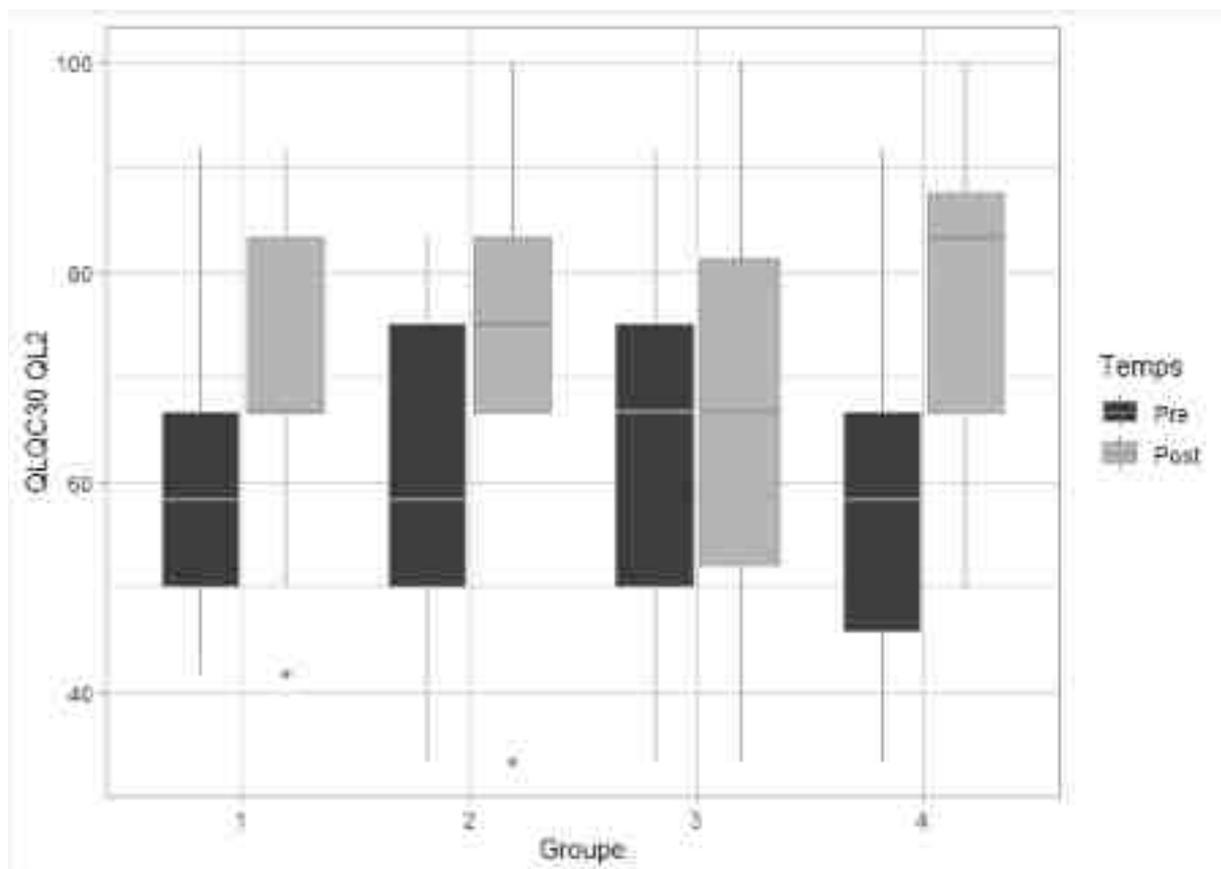
La dimension s'intéressant au comportement présente une moyenne initiale de 82 points. A la fin de l'étude, seul le groupe 2 a augmenté son score de 11.73 de façon significative (IC 1.62-21.83 ;  $p=0.02$ ). Le groupe 1 est resté stable. Les groupes 3 et 4 présentent une amélioration de respectivement 10.61 (IC -0.59-21.8 ;  $p=0.07$ ) et 10.14 (IC -0.8-21.9 ;  $p=0.08$ ) mais non statistiquement significative.

Figure 16 : Évolution du score de dimension du comportement avant-après intervention



La dimension s'intéressant à la qualité de vie liée au cancer présente un total initial de 61.1. Nous pouvons mettre en évidence une augmentation significative de 16.36 (IC 7.84-24.88 ;  $p < 0.01$ ) dans le groupe 2 et de 17.57 (IC 8.34-26.8 ;  $p < 0.01$ ) dans le groupe 4. Les groupes 1 et 3 sont stables au cours de l'étude.

Figure 17 : Évolution du score de dimension de la qualité de vie avant-après intervention



### 3.3.4.3 Échelle IDS-SR30

Les 4 groupes étaient homogènes, avec un score moyen en pré-intervention de 24.5 points, ce qui correspond à la limite haute du stade de dépression légère selon l'échelle IDS-SR30 (score entre 14 et 25).

Les résultats post-intervention mettent en évidence une diminution statistiquement significative des scores à la fin de l'étude de respectivement 7.94 points dans le groupe 2 (IC -12.63 à -3.27 ;  $p < 0.01$ ) et de 10.39 points dans le groupe 4 (IC -15.46 à -5.32 ;  $p < 0.01$ ). Cela dénote d'une amélioration franche de la thymie des patientes dans ces deux groupes contenant l'activité physique.

Il existe une tendance à l'amélioration des symptômes dépressifs dans le groupe 3 avec une baisse de 3.91 points non statistiquement significative (-3.91, IC -9.09 à 1.27,  $p > 0.22$ ).

Le score évaluant la dépression des patientes du groupe 1 semble rester stable au cours de l'étude.

Figure 18 : Évolution du score QIDS-SR30 total avant-après intervention

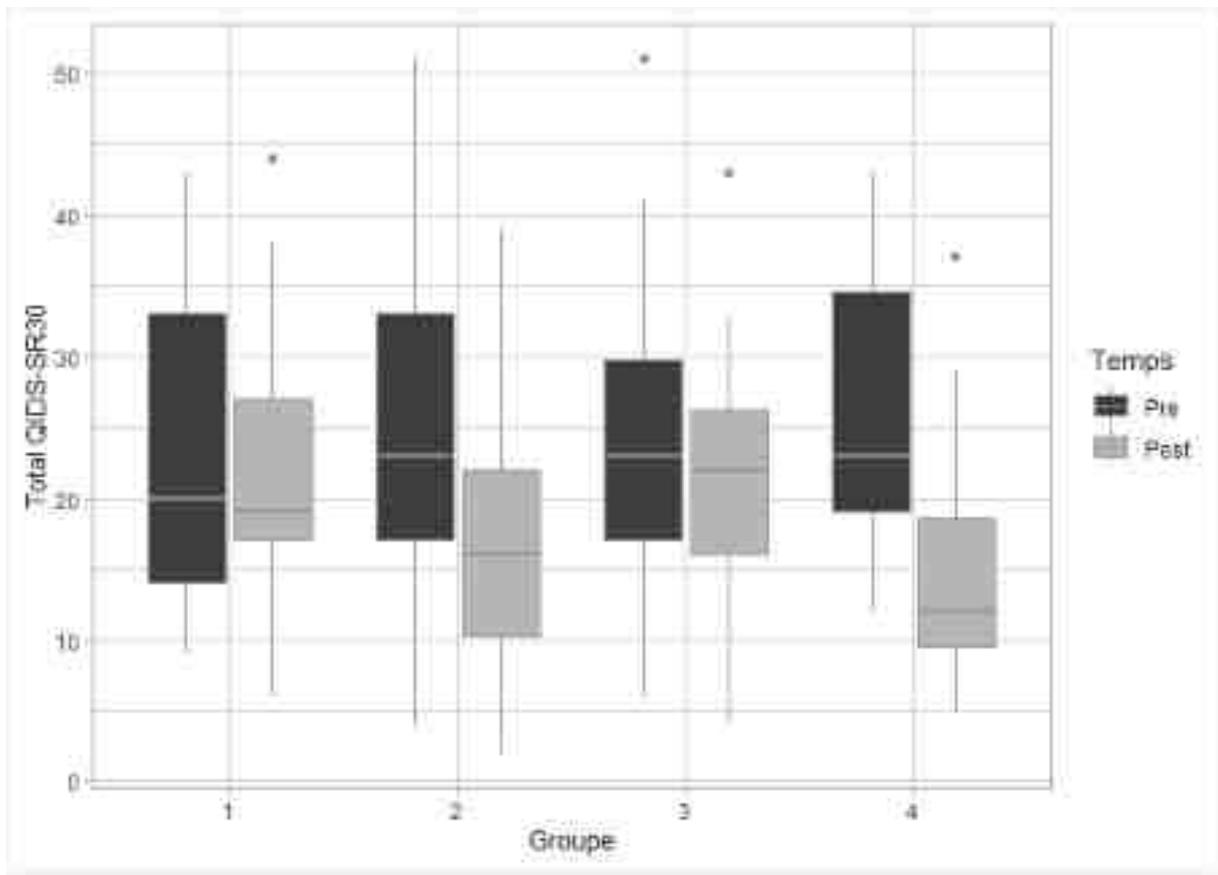


Tableau 7 : Évolution du score QIDS-SR30 total avant-après intervention

	Moyenne	Inf95	Sup95	pval
Différence groupe 1	-2	-6,86	2,86	0,77
Différence groupe 2	-7,94	-12,62	-3,27	<0,01
Différence groupe 3	-3,91	-9,09	1,27	0,22
Différence groupe 4	-10,39	-15,46	-5,32	<0,01

### 3.3.5 Analyse en IRM fonctionnelle et corrélation avec les épreuves d'effort

Nous avons analysé les images obtenues en IRM cérébrale fonctionnelle et étudié l'existence d'une éventuelle corrélation entre les résultats des variations de la VO<sub>2</sub>max et celles de la perfusion cérébrale, afin de déterminer si les interventions présentent un effet spécifique sur les variations observées.

#### 3.3.5.1 Étude de la perfusion cérébrale globale

Sur l'étude de l'ensemble des 97 patientes, la perfusion cérébrale n'est pas corrélée avec les variations du taux de VO<sub>2</sub>max.

Si l'on étudie chaque groupe séparément, il ne semble pas exister de relation entre l'évolution de la VO<sub>2</sub>max et celle de la perfusion cérébrale globale dans les groupes 1 (coefficient de Pearson à 0.064, p=0.565) et 3 (coefficient de Pearson à -0.190, p=0.422).

Dans le groupe 2, il existe une corrélation entre les variations de la VO<sub>2</sub>max avant-après l'étude et les variations de perfusion cérébrale globale (coefficient de Pearson à 0.424, p=0.039), en lien avec la pratique d'un entraînement physique adapté.

Également, on observe une corrélation entre le gain de VO<sub>2</sub>max et le taux de perfusion cérébrale initiale dans le groupe 2 (coefficient de Pearson à 0.464, p=0.022).

Dans le groupe 4, il n'existe pas de corrélation entre les variations de VO<sub>2</sub>max et les variations de la perfusion cérébrale globale (coefficient de Pearson à 0.160, p=0.488).

Tableau 8 : Étude de corrélation selon Pearson entre les variations observées sur les paramètres cardiorespiratoires et celles en IRM cérébrale fonctionnelle

Variable		Xc_moyen pré- Intervention	DeltaXc_moyen
APA_deltaVO <sub>2</sub> max	Coefficient de Pearson	0.299*	0.281
	p-valeur	0.046	0.062
Groupe APA_deltaVO <sub>2</sub> max	Coefficient de Pearson	0.464*	0.424*
	p-valeur	0.022	0.039

\*p<0,05

Xc\_moyen pré = perfusion cérébrale moyenne avant intervention

DeltaXc\_moyen = variation de la perfusion cérébrale avant-après intervention

APA\_deltaVO<sub>2</sub>max = patientes ayant bénéficié d'un entraînement par APA

Groupe APA\_deltaVO<sub>2</sub>max = patientes appartenant au groupe APA seule

Figure 19 : Étude de la corrélation entre les variations de la VO<sub>2</sub>max (mL/min/kg) dans le groupe APA (groupe 2) et les variations de la perfusion cérébrale globale après entraînement physique adapté

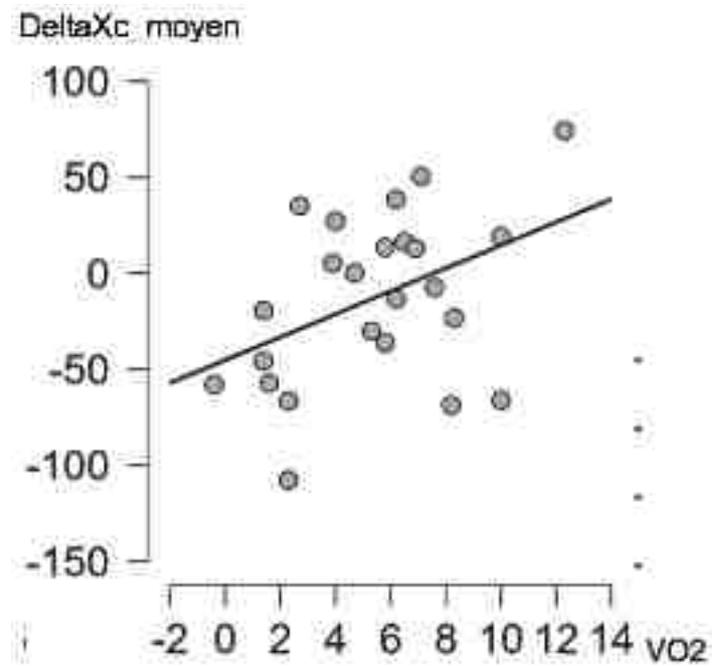
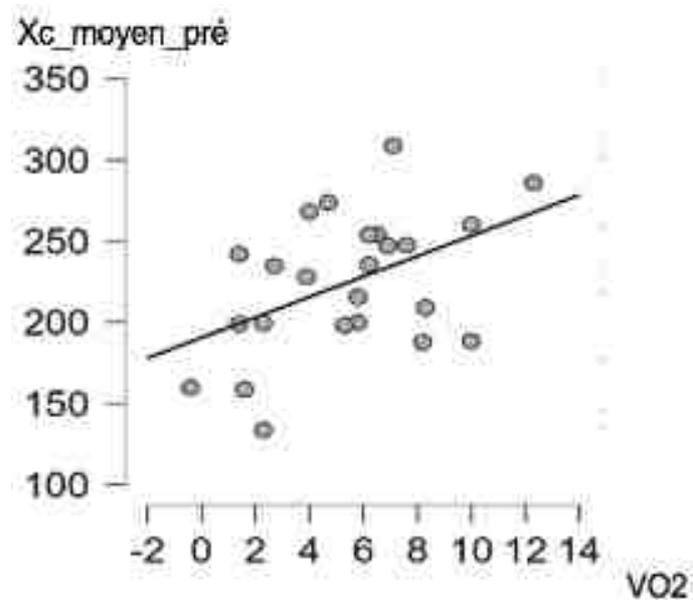


Figure 20 : Étude de la corrélation entre les variations de la VO<sub>2</sub>max (mL/min/kg) dans le groupe APA (groupe 2) après entraînement physique adapté et les valeurs initiales de perfusion cérébrale globale



### 3.3.5.2 Étude de la perfusion cérébrale locale

Pour chaque groupe, nous avons recherché s'il existe une corrélation entre les variations de perfusion cérébrale régionale et les variations de la VO<sub>2</sub>max mises en évidence.

Dans l'ensemble de la population, nous observons une augmentation significative de la vascularisation cérébrale spécifiquement dans le cortex frontal et le cortex préfrontal gauche (intensité 3.924 ; coordonnées MNI du pic du cluster : -30, 16, 64 ;  $p < 0.05$ ).

En étudiant chaque sous-groupe, nous n'avons pas observé d'effet spécifique d'une des interventions par rapport aux autres, expliquant les modifications observées.

Tableau 9 : Étude des caractéristiques du pic d'hypervascularisation cérébrale locale

cluster level p	Cluster	Nombre de voxels par cluster	Volume	Peak level			Aire de Brodmann	Régions cérébrales
				Intensité du pic max	Coordonnées MNI du pic			
					X	Y	Z	
0.05	1	368	2.92 cm <sup>3</sup>	3.924	-30	16	64	Aire 8 Lobe frontal gauche Gyrus frontal moyen Gyrus frontal supérieur

Figure 21 : Coupes frontales d'IRM cérébrale fonctionnelle en T1 mettant en évidence la corrélation entre les variations de le VO2max et la variation de la vascularisation cérébrale de l'aire de Brodmann 6

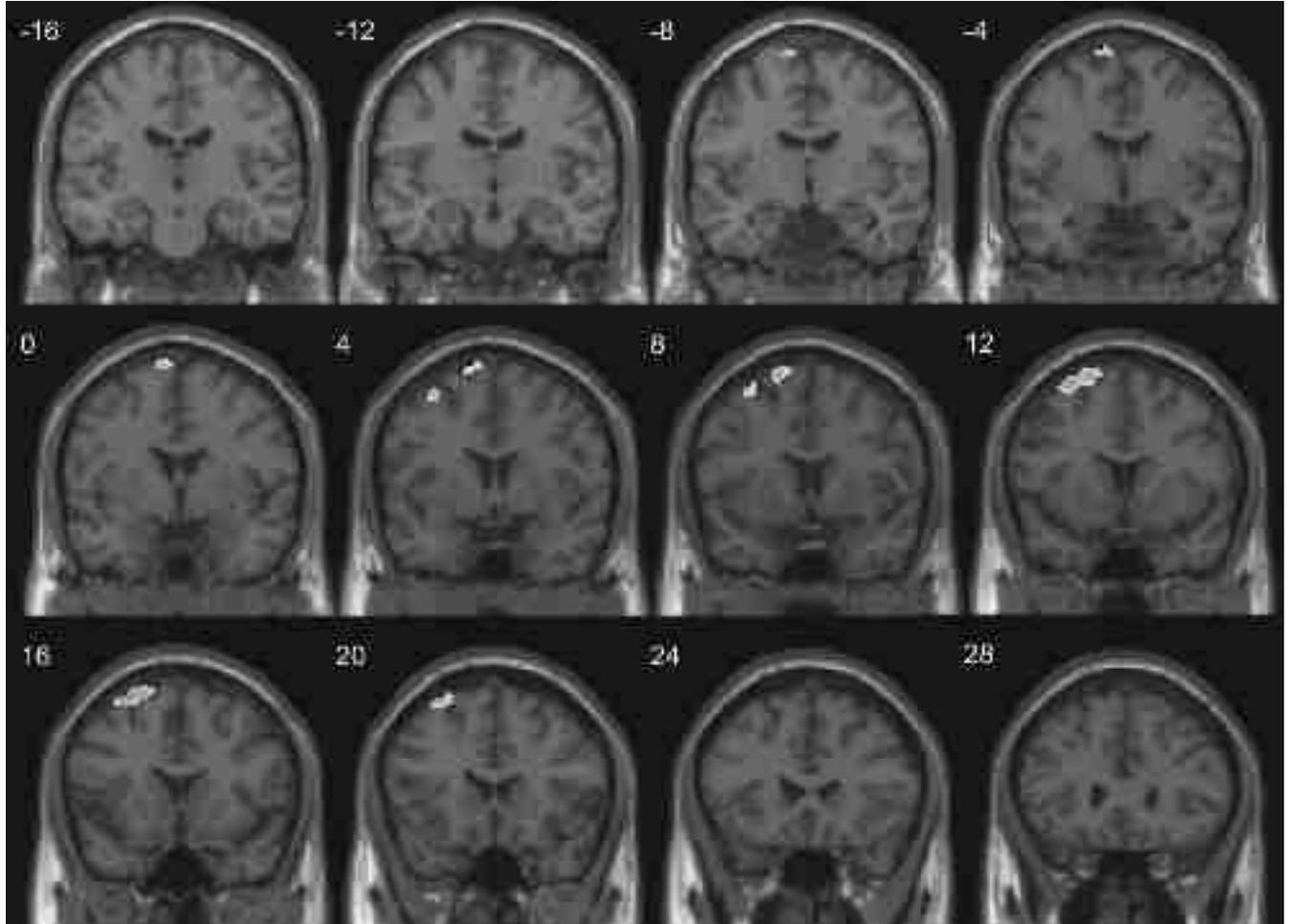
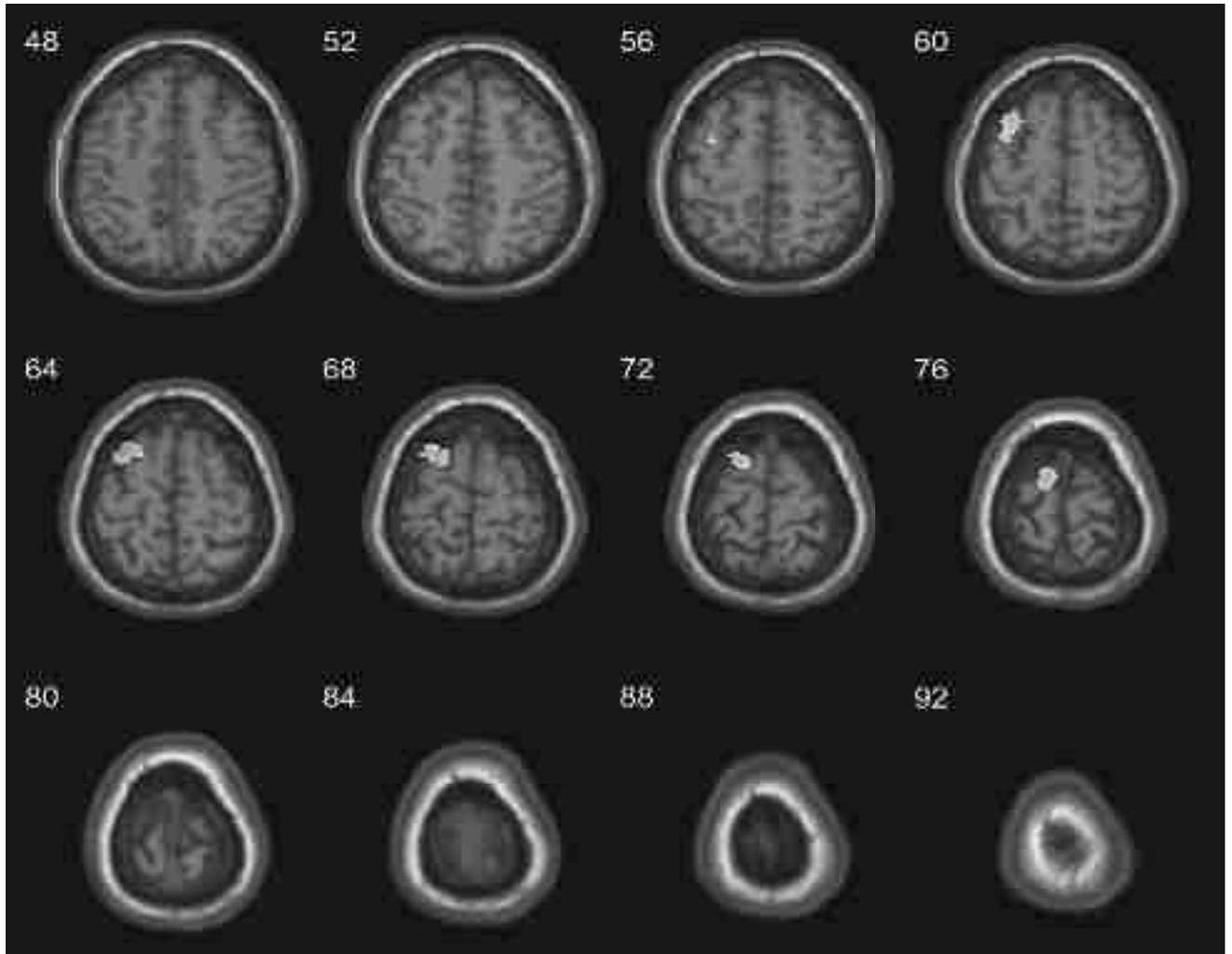


Figure 22 : Coupes axiales d'IRM cérébrale fonctionnelle en T1 mettant en évidence la corrélation entre les variations de le VO2max et la variation de la vascularisation cérébrale de l'aire de Brodmann 6



## 5 Discussion

Les résultats présentés ont pu montrer l'impact évident d'un programme d'activité physique adaptée, seul ou en association avec un programme de méditation pleine conscience, sur les capacités cardiorespiratoires maximales et submaximales, sur la qualité de vie ainsi que sur l'humeur des patientes suivies dans le cadre d'un cancer du sein. Des corrélations significatives avec les variations de perfusion cérébrale en IRM fonctionnelle ont également été observées.

### 5.1 VO<sub>2</sub>max

L'âge moyen des patientes est de 48.9 ans, avec une VO<sub>2</sub>max moyenne dans les 4 groupes avant le début de l'étude de 24.6 ml/min/kg. Selon les données anthropomorphiques reportées à l'âge et au sexe, cela correspond à un score « faible à passable », avec un résultat moyen pour une femme saine de même âge estimé à 27.3 ml/min/kg (93).

Cela peut être mis en lien avec le déconditionnement concomitant au cancer, à la relative sédentarité des patientes et aux effets des traitements médicamenteux utilisées. Également, d'autres facteurs potentiellement responsables d'une diminution de la VO<sub>2</sub> n'ont pas été pris en compte dans notre étude. La prise de toxiques comme le tabac peuvent altérer les échanges gazeux et in fine la VO<sub>2</sub>max. Ce taux reste toutefois supérieur au niveau de VO<sub>2</sub>max qui est défini comme nécessaire à la réalisation des activités habituelles de la vie journalière,

et qui est établi à 15 ml/min/kg pour une femme selon Paterson et al. (94).

Dans l'étude, nous avons pu mettre en évidence, chez des patientes ayant été traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein, une amélioration significative de la VO<sub>2</sub>max dans les 2 groupes ayant bénéficié d'une prise en charge par activité physique adaptée. Le programme d'activité proposé comportait un travail aérobie d'intensité élevée sur une durée de 8 semaines. Ces données sont en accord avec les résultats des principales méta-analyses (95).

Ces dernières définissent l'entraînement physique aérobie d'intensité soutenue (FC de travail à 60-65 % de celles de la VO<sub>2</sub>max) comme le principal paramètre permettant d'augmenter la VO<sub>2</sub>max chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. En comparaison avec un entraînement à intensité plus modérée, à 40-45 % de la VO<sub>2</sub>max (96), le type d'activité physique proposé ici paraît donc pertinent et en accord avec les données de la littérature.

Nous avons pu démontrer dans les deux groupes bénéficiant de l'activité physique, une amélioration significative moyenne de la VO<sub>2</sub>max au bout des 8 semaines de 4.89 ml/min/kg, soit une augmentation de plus de 20% par rapport à la VO<sub>2</sub>max initiale.

L'amplitude de l'amélioration observée est supérieure à celle décrite dans les principales analyses, McNeely et al reportant une augmentation de 3.39 mL/min/kg de la VO<sub>2</sub>max sur une population de plus de 195 patientes (97). La méta-analyse menée par Jones (92) décrit une

amélioration moyenne de 2.91 ml/min/kg, alors que l'étude de Courneya conclut à une augmentation de 3.30 mL/min/kg (98) par rapport aux témoins après 15 semaines.

Nos résultats peuvent être modérés, car les comparaisons inter-études restent difficiles. Selon les études, l'âge moyen des patientes, la durée de suivi ou les pathologies sous-jacentes varient. Chez Courneya, les patientes étaient toutes en post-ménopause, ce qui peut être à l'origine de modifications hormonales et donc de perturbation des capacités d'adaptation. Chez Jones, la méta-analyse comportait l'étude d'autres cancers, comme la prostate, le lymphome ou encore le colon. Enfin, chez Burnham (99), le programme d'entraînement comprenait un travail d'exercice physique d'intensité faible à modérée, dont la durée et la fréquence des séances différaient par rapport aux paramètres de notre étude. L'ensemble de ces différences de recrutement, de caractéristiques et de modalités pourraient expliquer les variations modérées observées dans notre étude.

Il en reste que nos résultats, via une amélioration de la VO<sub>2</sub>max de plus de 20% sur une période d'intervention de seulement 8 semaines, démontrent de l'apport énorme de l'entraînement physique aérobie d'intensité soutenue sur les capacités fonctionnelles au décours d'une pathologie comme le cancer du sein.

S'il a été décrit que la mortalité spécifique au cancer du sein semblait diminuer de plus de 40% à 5 ans en cas de pratique d'une activité

physique intensive régulière (100), l'impact pronostique spécifique de ce gain de 4.89 ml/min/kg ne peut être interprété avec exactitude.

Davantage de corrélations ont pu être réalisées quant au pronostic cardiovasculaire. Il est aujourd'hui établi que la VO<sub>2</sub>max est un facteur pronostic, indépendant et robuste du risque de mortalité cardiovasculaire. Le score de Framingham estime la probabilité de la survenue d'un évènement cardio-vasculaire grave à 10 ans, chez un patient ne présentant pas de pathologie cardio-vasculaire sous-jacente connue. Il se calcule en prenant en compte le sexe et les principaux facteurs de risque cardiovasculaires (tension artérielle, tabac, HDL-Cholestérol, diabète). Myers et al ont reporté que chez plus de 6000 hommes, le score de Framingham ajusté à la mortalité présentait une diminution de 12% pour chaque gain de 1 équivalent métabolique (en anglais MET : Metabolic Equivalent of Task) (101). Chez Gulati et al., une augmentation de 1 MET permet de diminuer chez plus de 5700 femmes saines, le risque de mortalité cardiovasculaire de 17% (102).

L'équivalent métabolique est un score permettant de mesurer l'intensité de l'activité physique et de la dépense énergétique, qui se définit par le rapport de l'activité d'un individu sur son métabolisme de base (environ 1 MET au repos). Il correspond, tout comme la VO<sub>2</sub>max, à un outil de mesure très utilisé dans la littérature, permettant l'évaluation de la capacité d'exercice aérobie et de sa tolérance. Un MET équivaut à une VO<sub>2</sub>max de 3.5 ml/min/kg, et à une dépense énergétique de 1 kcal/kg/h (103). Nous pouvons donc estimer que dans notre étude, l'amélioration de la VO<sub>2</sub>max de presque 5 ml/min/kg après 8 semaines d'entraînement,

pourrait améliorer le pronostic de mortalité cardiovasculaire de nos patientes d'au moins 15 à 20%. Cela reste cependant à modérer par le risque de biais existant via la comparaison d'individus sains avec des individus atteints d'un cancer.

En effet, plusieurs études ont démontré que les capacités cardiorespiratoires maximales étaient diminuées jusqu'à 30% chez des femmes en cours de traitement par rapport à des patientes saines du même âge (104). Jones et al. ont rapporté qu'une diminution de 1 mL/min/kg est associée à une augmentation de 4% du taux de mortalité globale (105). Cela suggère qu'en absence d'une activité physique régulière, le pronostic risque de continuer à se dégrader. En effet, outre le déconditionnement déjà évoqué, les traitements utilisés sont particulièrement cardio-cytotoxiques.

L'ensemble des patientes de notre étude ont été traitées par chimiothérapie, dont l'anthracycline est l'une des molécules incontournables dans le cancer du sein. Elle peut être responsable d'une baisse de la VO<sub>2</sub>max jusqu'à 24% par rapport à des sujets sains, avec une augmentation concomitante du risque cardiovasculaire global (106).

Les traitements adjuvants, notamment par Trastuzumab (anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2)) et par Tamoxifène (modulateur sélectif des récepteurs de œstrogènes utilisées en cas de tumeur hormono-dépendante), sont associés à une augmentation du risque de dysfonction

ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque congestive (107). Cette atteinte cardiaque est principalement due à une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche en dessous de 50%, elle-même à l'origine d'une diminution de l'oxygénation des tissus périphériques (108). La baisse de la fraction d'éjection semble majoritairement liée à une dysfonction diastolique et une baisse de la contractilité myocardique (109). In fine, l'impact de l'activité physique régulière chez ces patientes fragiles et ayant une réserve cardiovasculaire limitée, est donc d'autant plus déterminant ; notre étude corrobore les résultats publiés précédemment.

Au stade précoce et si introduite dès le diagnostic, l'activité physique régulière d'intensité modérée à intense permet de diminuer la mortalité toutes causes confondues de 41% (110). Au stade avancée (stade IV), Palesh et al. décrivent une diminution de la mortalité toute cause de 23% en cas d'activité physique même modérée, équivalente à 1h par jour (111). Notre étude incluait des patientes ayant déjà été traitées par chimiothérapie, sans distinction par rapport au stade du cancer (principalement des stades 2-3), ou aux traitements adjuvants potentiels (chirurgie, hormonothérapie, radiothérapie). Il pourrait être intéressant dans de prochaines analyses, de prendre en compte ces données (stade I à IV ; type de traitements adjuvants), afin d'observer de potentielles différences d'évolution de la VO<sub>2</sub>max après un programme d'activité physique personnalisé.

L'hypothèse d'un effet synergique entre l'activité physique aérobie et la méditation par pleine conscience n'a pas pu être mise en évidence sur ce travail. Nous n'avons ainsi pas mis en évidence d'amélioration significative sur la VO<sub>2</sub>max du groupe activité combinée par rapport au groupe APA seule.

Les résultats présentés dans ce travail sont cependant inédits. Il n'existe pas à notre connaissance dans la littérature actuelle, d'autres études ayant analysé l'effet combiné de ces deux techniques sur la VO<sub>2</sub>max dans le cadre du cancer du sein, ne permettant ainsi pas d'extrapoler les résultats obtenus dans le groupe combiné.

Dans notre travail, le groupe 1, qualifié de témoins et n'ayant bénéficié d'aucune intervention supplémentaire aux soins habituels, a présenté une stabilité de la VO<sub>2</sub>max après les 8 semaines d'étude. La littérature rapporte un effet général en faveur d'une baisse de la VO<sub>2</sub>max chez les témoins, mais hétérogènes selon les modalités et caractéristiques des études. Chez Dieli-Conwright et al. (112) par exemple, la diminution est nette, mais l'étude s'intéresse à des patientes en surpoids (IMC>25 kg/m<sup>2</sup>) présentant un syndrome métabolique marqué. Chez Adamsen (113), chez 269 patientes encore sous chimiothérapie, il existe une diminution mais non significative après 6 semaines de suivi. Enfin, dans la méta-analyse de Jones (92), une baisse significative de 1,2 mL/min/kg de la VO<sub>2</sub>max est décrite mais les études utilisées sont peu comparables entre elles.

Dans notre travail, outre les différences de modalités déjà décrites, nous pouvons estimer que la stabilité de la VO<sub>2</sub>max malgré l'absence d'intervention, pourrait s'expliquer entre autres, par la reprise d'une activité a minima chez des patientes à plus de 1 mois minimum de la fin de la chimiothérapie (critère d'inclusion). Également, l'âge jeune des patientes (moyenne de 48.9 ans) et les stades généralement peu avancés du cancer (stades 2-3 principalement) par rapport aux autres études, pourraient expliquer une réserve cardiaque potentiellement plus importante qu'une patiente plus âgée et présentant davantage de comorbidités.

Nous n'avons pas mis en évidence d'amélioration de la VO<sub>2</sub>max dans le groupe 3 ayant bénéficié d'un entraînement par le programme de MBSR seul. Il n'existe pas d'autres études, à notre connaissance, s'étant intéressé à l'effet de la pratique de la MBSR sur les capacités cardiorespiratoires maximales dans le cadre du cancer du sein. Seule une étude pilote de 2004 (114) s'est intéressée à l'impact du programme MBSR sur la fonction cardiorespiratoire auprès de patientes présentant une atteinte cardiaque. Avec un nombre total de 16 patientes incluses, il n'avait pas été montré de différence significative après 8 semaines d'intervention sur les paramètres au pic d'effort.

## 5.2 Paramètres cardio-respiratoires secondaires

### 5.2.1 Paramètres cardiorespiratoires maximaux

En parallèle de l'augmentation de 20% de la  $VO_2\text{max}$ , l'entraînement physique de 8 semaines a donc permis d'augmenter la puissance maximale dégagée lors des tests d'effort finaux de plus de 25% par rapport à la puissance maximale initiale. Cette augmentation est de l'ordre de grandeur de celle mesurée de la  $VO_2\text{max}$ , qu'on peut aisément imputer aux effets de l'entraînement aérobic répété et à l'amélioration des capacités respiratoires qui en découlent.

L'étude de l'évolution de la fréquence cardiaque maximale (FC max) n'a pas montré de différence significative dans les différents groupes. Ce constat peut être mis en parallèle avec d'autres études, ayant un programme d'activité physique sur 8 semaines (115) et sans suivi ultérieur (116), qui n'ont pas montré de différence significative de la FC max. Possiblement, les modifications physiologiques engendrées par un entraînement physique aérobic et qui permettrait des modifications significatives de la fréquence cardiaque maximale nécessiterait un suivi et une poursuite de l'entraînement sur une période plus importante.

Également, le rapport de FC max mesurée sur FC max théorique est à déjà de plus de 95% au début de l'étude, ce qui démontre du caractère maximal de celui-ci et de l'axe de progression relativement limitée sur ce paramètre.

## 5.2.2 Paramètres cardiorespiratoires au seuil SV1 initial

Nous avons donc pu observer qu'au seuil SV1, qui correspond aux limites physiologiques d'un individu à poursuivre un travail en aérobie pur, et habituellement estimé à environ 60-65% de la VO<sub>2</sub>max, la puissance développée par les patientes pour une même charge donnée a augmenté en parallèle d'une diminution de la fréquence cardiaque.

Cela est donc clairement l'effet de l'entraînement physique dont ont bénéficié les patientes des groupes 2 et 4 dans notre étude.

Ainsi, pour une même résistance donnée, l'augmentation de la puissance développée concomitante d'une diminution de la fréquence cardiaque témoigne d'une probable meilleure réserve cardiorespiratoire des patientes. Cela suggère qu'un entraînement physique aérobie régulier sur une durée de 8 semaines a permis d'augmenter les capacités de travail et la résistance à l'effort. Ainsi, pour une même charge de travail à 8 semaines d'intervalles et après entraînement physique aérobie, la sollicitation cardiovasculaire est probablement moindre du fait de l'effet de l'entraînement.

Cet effet est également en lien avec l'augmentation retrouvée lors de la mesure des paramètres maximaux du test final.

## 5.2.3 Fréquence cardiaque de repos

Concernant la fréquence cardiaque (FC) au repos, nous avons mis en évidence que l'entraînement physique aérobie sur la période de 8

semaines permettait de diminuer la fréquence cardiaque mesurée au repos chez les patientes de 5 bpm.

L'analyse de la littérature rapporte que la diminution de la FC de repos témoigne d'une augmentation de la réserve cardio-respiratoire et est corrélée avec une diminution du risque cardiovasculaire (117) chez des patientes porteuses d'un cancer du sein. Également, Lee et al. ont montré qu'une fréquence cardiaque de repos supérieure à 85 bpm présente un risque majoré de plus de 50% de la mortalité toute cause, de la mortalité liée au cancer et du risque de récurrence par rapport aux patientes avec une fréquence cardiaque de repos inférieure à 69 bpm (118). Dans notre étude, les patientes présentaient une fréquence cardiaque moyenne au repos de 80 bpm initialement, et donc d'environ 75 bpm après 8 semaines d'entraînement.

Il est probable qu'en cas de poursuite de l'entraînement ainsi que du suivi chez ces patientes, la baisse observée de la fréquence cardiaque de repos se serait poursuivie au cours du temps.

La pratique de la méditation par MBSR n'a pas influé de manière statistiquement significative les fréquences cardiaques mesurées au repos après les 8 semaines d'entraînement mental, mais il existe une nette tendance en faveur d'une diminution de celles-ci dans notre étude.

Dans le même sens, Wang et al. (119) ont montré en 2022 qu'un entraînement mental de 8 semaines par MBSR chez des patientes suivies pour un cancer du sein permettait une diminution significative de la fréquence cardiaque au repos par rapport au groupe contrôle.

La fréquence cardiaque de repos est une mesure de la balance autonome entre l'activité du système parasympathique et du système sympathique. L'effet supposé de la pratique d'un programme de MBSR sur le système autonome via une facilitation de l'activité parasympathique pourrait expliquer les résultats obtenus. L'augmentation en imagerie fonctionnelle de l'activité cérébrale du cortex préfrontal lors d'un programme d'entraînement par MBSR, zone clé de la régulation émotionnelle, de la coordination autonome et de la réponse à un stress physiologique, serait aussi une des explications physiopathologiques retenues (120).

A qualités égales de mesure et de repos, la fréquence cardiaque prise au repos est un paramètre qui est facilement évaluable, reproductible et réalisable sans difficulté. Cela en fait ainsi un outil prédictif de choix du risque cardiovasculaire associé au cancer du sein lors de prochaines études.

## 5.2.4 Lactates

Le taux de lactates max sécrété lors du test cardio-respiratoire final n'a augmenté de manière significative dans aucun des groupes par rapport au test initial, malgré une augmentation nette et attendue de plus de 9 fois par rapport aux taux basal de repos.

Notre étude ne comportait pas de groupe contrôle sain, faisant office de témoin, et qui aurait permis d'évaluer une potentielle diminution significative de la sécrétion max de lactates dans le groupe cancer. En

effet, Tosti et al. (121) ont démontré une différence significative du pic de lactates max lors d'un test d'effort entre des femmes indemnes de cancer et d'autres atteintes d'un cancer du sein. Cette différence semble être due à une diminution de l'oxydation des glucides, substrat principal de la synthèse des lactates, et une augmentation concomitante de celle des lipides (122). Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne sont pas établis avec certitude, mais les modifications métaboliques et hormonales dues tant au cancer en lui-même, qu'aux effets secondaires des thérapies utilisées semblent présenter un effet certain sur les changements observés. Également, l'absence de différence de production de lactate malgré l'augmentation de la charge lors du test d'effort final pourrait être expliquée par une meilleure réutilisation et une meilleure clairance du lactate au cours de son cycle énergétique.

Sur ces différents paramètres relatifs aux tests d'efforts, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'effet surajouté du groupe d'activité combiné par rapport aux groupes par APA seule.

### 5.3 Qualité de vie et dépression

L'amélioration importante de la qualité de vie observée après pratique d'une activité physique aérobie d'intensité soutenue est en accord avec les données retrouvées dans la littérature, peu importe l'échelle utilisée (123). La significativité des améliorations obtenue autant via l'utilisation d'une échelle générique de la qualité de vie SF36 (124) qu'une échelle plus spécifique au cancer QLQ-C30 (125) renforcent la robustesse de

nos résultats. Ce sont deux échelles validées et abondamment utilisées dans la littérature actuelle, ce qui augmente la pertinence de leur utilisation dans notre travail.

### 5.3.1 Questionnaire SF36

Le score de qualité de vie générique SF36 peut s'interpréter via l'analyse des 8 sous-scores qui le composent : fonctionnement physique, fonctionnement social, gestion des problèmes émotionnels, limitations liées à la santé physique, ressenti de la douleur, vitalité (énergie/fatigue), santé générale et bien-être émotionnel. Ils sont notés chacun sur 100. Un score faible correspond à une estimation faible de la qualité de vie, quand un score élevé correspond à une haute perception de la qualité de vie. Les scores présentés par les patientes au début de l'étude ont été comparés au score moyen de la population française générale pour chaque catégorie (126).

Les scores les plus bas par rapport à une population générale saine concernent les limitations des activités physiques en lien avec la pathologie, avec score moyen pré intervention de 26 contre un score moyen de 80 sur 100 dans une population générale saine. C'est dans cette sous-catégorie que l'activité physique permet une augmentation la plus importante avec une hausse de 19 et 22 points dans les groupes 2 et 4. Pour l'ensemble des autres catégories, les scores initiaux étaient légèrement inférieurs (moins de 10 points) mais sans différence aussi importante. Un tableau retrouvant les scores moyens français est disponible en annexe.

En accord avec les travaux de Rogers et al., l'augmentation observée dans les sous-catégories du SF36 après pratique d'une activité physique prédomine sur le fonctionnement physique, les limitations dans les activités de la vie journalière reliées à la santé physique, ainsi que le ressenti de la fatigue (127). Si notre étude comportait un unique type d'activité physique, il est pertinent de noter qu'il semble exister un lien entre l'intensité de l'entraînement aérobic et l'impact sur la qualité de vie, mesuré via le questionnaire SF36 (128). Cela renforce la pertinence d'un entraînement physique aérobic soutenu dans notre population de patientes. De plus, si une évaluation après 8 semaines d'exercice a été proposée dans notre étude, il a été montré que l'amélioration observée semblait persister à 6, 9 et 12 mois après la fin de l'intervention (129). Devant l'amélioration de la survie globale dans ce type de population, ces résultats soulignent les bénéfices d'une activité physique adaptée chez ces patientes, ainsi que l'intérêt d'un suivi au long cours.

Avec la pratique de la méditation pleine conscience, on observe une amélioration significative dans le sous-groupe s'intéressant à la gestion émotionnelle, là où le groupe activité physique ne présente pas d'amélioration. Le groupe 3 présente une amélioration de 32 points par rapport au test initial. Un effet significatif est aussi retrouvé dans le groupe combiné, avec une amélioration de 34 points au cours de l'intervention. Il n'existe pas de différence significative entre le groupe combiné par rapport au groupe MBSR. Il faut toutefois noter que les sous-scores initiaux du groupe 3 (score de 45) et 4 (score de 47) étaient inférieurs à celui du groupe 2 (score de 54 initial, amélioration de 21

points). Cette différence peut expliquer en partie la significativité observée dans le groupe MBSR, en faveur de possibles variations interindividuelles initiales. Avec la pratique de la méditation par pleine conscience, on observe une meilleure gestion des émotions et des sentiments ressentis via l'attention portée volontairement au moment présent et de ceux qui en découlent. Ces résultats sont donc en faveur d'un impact de l'entraînement par MBSR sur la détection, le ressenti et la gestion des émotions chez ces patientes du groupe 3 après les 8 semaines d'intervention.

### 5.3.2 Questionnaire QLQ-C30

Le score QLQ-C30 s'interprète selon 5 dimensions notées sur 100, évaluant respectivement le fonctionnement physique, le fonctionnement émotionnel, le fonctionnement cognitif, le fonctionnement social et le fonctionnement lié au rôle propre du patient.

Les scores initiaux, qui peuvent être considérés comme « moyen à médiocre » se rapprochent de ceux de 211 patientes suédoises, décrits par Kokkonen et al. en 2016. Ils avaient comparé ces scores à ceux d'une population de femmes suédoises adultes, considérées en bonne santé, et montré qu'ils étaient nettement inférieurs (10 à 15 points), en particulier concernant les dimensions relatives à la fonction physique et sociale (125).

Généralement, une augmentation de 10 points est considérée comme ayant une significativité clinique. Dans notre étude, l'ensemble des

améliorations observées par les deux groupes avec APA est supérieure à 10 points, avec un pic à 21.3 points concernant la dimension émotionnelle. Nous pouvons estimer que les chiffres observés après pratique d'une activité physique soutenue pendant 8 semaines correspondent à une amélioration de la qualité de vie des patientes pertinente cliniquement, et qui semble atteindre l'ensemble des 5 dimensions évaluées dans ce questionnaire. Ces résultats sont en accord avec la littérature scientifique, qui décrit largement l'impact de la pratique d'une activité physique sur la qualité de vie dans le cancer du sein (130).

La pratique de la MBSR n'a pas pu mettre en évidence d'amélioration significative via ce questionnaire. Si cela pouvait être attendu concernant la dimension physique, nous pouvions imaginer une amélioration du fonctionnement émotionnel dans le groupe MBSR. Cependant, si on analyse précisément les questions, elles évaluent principalement les sentiments d'irritabilité ou de tension. La pratique de méditation de pleine conscience est reconnue en vue de l'amélioration de la perception de l'anxiété et du stress. La pratique permet d'améliorer notre sensibilité à l'apparition des symptômes tels que l'irritabilité, le stress ou la tension, car on majore notre capacité de perception précoce. Ceux-ci perdurent cependant moins longtemps dans le temps, du fait des meilleures capacités de gestion et d'adaptation et d'acceptation. Le questionnaire n'évaluait pas directement cette partie spécifique de la perception. Nous pouvons penser que cela peut expliquer au moins en partie, l'absence de différence significative observée dans le groupe 3.

Si nous avons utilisé le questionnaire QLQ-C30, il est à noter qu'il existe un questionnaire similaire mais spécifique au cancer du sein : le questionnaire QLQ-BR45 (anciennement QLQ-23). Il présente certaines questions plus spécifiques s'intéressant à la dimension sexuelle, l'image du corps ou l'existence de symptômes mammaires locaux (131). Il est désormais très fréquemment utilisé en complément des questionnaires plus généraux, et la précision qu'il apporte permettrait de mieux appréhender certains symptômes spécifiques, qui pourraient être mieux traduits et donc mieux analysables que dans un questionnaire générique. Dans l'étude de Imran et al. (132) s'intéressant à la qualité de vie de plus de 200 femmes d'âge moyen de 50 ans et atteintes d'un cancer du sein, ce sont d'ailleurs sur l'échelle QLQ-BR45 que les différences les plus importantes ont pu être mis en évidence. Son utilisation semble pertinente dans de futures études. Un exemple type est présenté en annexe.

### 5.3.3 Questionnaire IDS-SR30

Concernant l'échelle IDS-SR30 dépistant les symptômes dépressifs, nous avons mis en évidence une franche évolution dans les deux groupes contenant l'activité physique. Si la diminution observée ne permet pas stricto-sensu un passage dans la catégorie « pas de dépression » (score  $\leq 13$ ) du questionnaire, elle s'en rapproche fortement. Les scores moyens initiaux des 4 groupes étaient dans la limite haute de la catégorie « dépression légère » et donc proche d'un stade « dépression moyenne ». Nous pouvons donc estimer que

l'intervention présente un impact clinique significatif, ce qui est admis après une modification d'au moins 7 points par rapport au score initial.

Nos résultats sont en accord avec la méta-analyse de 2017 de Patsou et al., qui retrouvait une amélioration significative de la thymie des patientes après pratique d'une activité physique régulière peu importe l'échelle utilisée (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ; Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) questionnaire ; Beck Depression Inventory (BDI)) (133). Les bénéfices ressentis sont notamment liés à la synthèse de sérotonine et d'hormones  $\beta$ -endorphines, entraînant une sensation de bien-être et de bonheur (134). Les  $\beta$ -endorphines sont des polypeptides endogènes opioïdes sécrétés par la glande pituitaire et l'hypothalamus au cours d'un effort vigoureux. Il a été prouvé qu'une hausse de leur concentration était liée à une diminution des troubles de l'humeur et une majoration de la sensation d'euphorie (135).

D'autres molécules synthétisées après une activité physique, comme la substance P, présentent un effet analgésique, qui participent à la diminution des douleurs et donc de l'amélioration de l'humeur globale des patientes. En accord avec la Société Américaine contre le Cancer, tout adulte devrait donc, en prévention du cancer, pratiquer une activité physique aérobie minimale de 150 minutes par semaine (136).

L'impact de la méditation de pleine conscience qui a pu être mis en évidence au cours des 8 semaines a été plus limité. S'il existe une nette tendance en faveur d'un bénéfice de la pratique de MBSR sur les 3

questionnaires utilisés, les résultats n'étaient pour la plupart pas statistiquement significatifs. La pratique de la méditation de pleine conscience est reconnue pour ses bénéfices psychiques et anxiolytiques, mais une revue de la littérature d'octobre 2022 (137) décrit des résultats hétérogènes quant à l'impact de la pratique de la MBSR sur la qualité de vie et la dépression dans le cadre du cancer du sein. Les données de Schell et al. (138) suggèrent une corrélation positive entre le travail par MBSR et la qualité de vie à un stade précoce de la maladie, mais ne retrouvent pas d'amélioration significative à un stade moyen ou avancé. L'étude de 2020 d'Elimimian et al. (139), sans distinction de stade, a montré un effet bénéfique de la MBSR à 12 mois sur la qualité de vie, effet qui persiste 24 mois après le traitement. Chang et al. (2022) ne retrouvaient pas d'effet sur la qualité de vie après un programme de 8 semaines, sans distinction du stade du cancer (140). Concernant l'anxiété et les scores de dépression, les études ayant un suivi sur plusieurs mois sont en faveur d'un effet positif d'une prise en charge incluant un programme MBSR, l'effet restant plus limité après une évaluation réalisée après seulement plusieurs semaines (137).

Cette revue de la littérature suggère que l'absence de significativité statistique obtenue dans nos résultats après 8 semaines d'entraînement par MBSR nécessiterait un suivi à moyen voir long terme des patientes. Également, l'absence de stratification par stade de la maladie et par type de traitements adjuvants peut expliquer, au moins en partie, les résultats hétérogènes obtenus. De plus, l'entraînement par MBSR comporte une part importante et journalière d'entraînement autonome. Ce travail en

solitaire est nécessaire en vue d'une maîtrise adéquate des principes de cette pratique de méditation. Le suivi assidu de cet entraînement individuel pendant les 8 semaines n'est que difficilement évaluable.

Aussi, de nombreux critères et questionnaires permettant d'évaluer la qualité de vie, la dépression ou encore les troubles de l'humeur existent. Si les questionnaires SF36 (Short Form Health Survey 36 items), QLQ-C30 (Quality Of Life-Core 30 questions) et IDS-SR30 (Inventory of Depressive Symptomatology Self Report 30 items) sont des évaluations validées et utilisées régulièrement, ceux utilisés lors des études varient et ils peuvent, chacun, présenter des spécificités propres. L'évaluation reste ainsi largement disparate, et peut participer à l'hétérogénéité des résultats retrouvés entre les études. Nous pouvons supposer qu'un suivi rapproché et au long cours des patientes avec poursuite sur plusieurs mois des acquis de l'entraînement par le programme MBSR, pourrait permettre de mettre en évidence une amélioration significative de l'apport de la pratique de la méditation pleine conscience dans le cancer du sein. Ainsi, nous pourrions réévaluer un éventuel effet synergique, non mis en évidence dans cette étude, en cas d'association avec une activité physique aérobie soutenue.

Le TRASTUZUMAB est reconnu comme pouvant être à l'origine d'effets secondaires à type de troubles anxieux ou thymiques. Les patientes n'ayant pas été randomisées selon les traitements adjuvants reçus, de possibles biais de confusion peuvent limiter l'interprétation des résultats présentés ici.

Il est à noter enfin qu'aucune patiente n'a bénéficié de l'introduction d'un traitement antidépresseur au cours des 8 semaines d'intervention. Si le délai d'admission dans l'étude variait entre 1 et 12 mois post chimiothérapie, cela représente un élément important en faveur de l'impact en pratique clinique des programmes par APA et MBSR, au-delà des résultats des questionnaires utilisés.

## 5.4 Analyse de la perfusion cérébrale

Nous avons donc étudié l'existence d'une éventuelle corrélation entre les résultats des tests d'efforts et celle de l'évolution de la perfusion cérébrale observée lors des IRM cérébrales réalisées avant puis après les 8 semaines d'entraînement.

### 5.4.1 Perfusion cérébrale globale

Si l'on s'intéresse aux modifications de perfusion cérébrale globale sans dissociation par groupe, il ne semble pas exister de relation forte directe avec les variations de la VO<sub>2</sub>max observées.

En étudiant chaque groupe séparément, la nette corrélation observée dans le groupe APA entre les variations de la VO<sub>2</sub>max et celles de la perfusion cérébrale globale est très prometteuse.

En écartant la variance liée à la VO<sub>2</sub>max, cela signifie que la pratique de l'APA spécifiquement semble donc être corrélée à la perfusion cérébrale globale. Cela s'explique par la notion de couplage neurovasculaire cellulaire. La pratique physique régulière stimulant la neuroactivation et

les phénomènes de neuroplasticité de certaines régions cérébrales de manière répétée, cela provoque par effet de couplage, l'augmentation de l'afflux sanguin cérébral. En IRM fonctionnelle, cet afflux sanguin est mesuré comme une hyperperfusion relative. Cette dernière est détectée, même au repos, du fait des sollicitations très fréquentes en lien avec l'entraînement physique répété dont bénéficie les patientes du groupe APA. L'hyperperfusion semble être suffisante, car forte localement ou faible globalement mais généralisée, pour augmenter la moyenne de perfusion cérébrale de manière globale, et expliquer les résultats obtenus.

Il est également intéressant de noter qu'une augmentation importante de la VO<sub>2</sub>max après les 8 semaines d'entraînement physique est liée à une perfusion cérébrale initiale élevée. Cela signifierait donc que l'APA est d'autant plus efficace, et permet d'autant plus d'améliorer les capacités cardio-respiratoires, que les patientes présentent initialement une bonne perfusion cérébrale.

De même, la perfusion cérébrale globale augmente davantage dans ce sous-groupe chez les patientes ayant initialement les scores de VO<sub>2</sub>max les plus élevés. Cela pourrait s'expliquer par un possible meilleur profil cardio-respiratoire initial. Un meilleur débit cardiaque et de plus faibles résistances vasculaires périphériques, deux facteurs majeurs connus comme régulateurs des fonctions cardio-respiratoires et donc de la VO<sub>2</sub>max, pourraient expliquer les améliorations plus importantes sur les taux de perfusion.

Également, plus la VO<sub>2</sub>max est élevée, plus l'individu semble être capable d'assimiler et tirer bénéfices rapidement des séances d'entraînement, sous forme d'un évident cercle vertueux. Nous pouvons estimer que cette différence pourrait potentiellement s'estomper au cours du temps, avec un effet de lissage après plusieurs mois d'entraînement. Cela permettrait ainsi de combler les disparités initiales en cas de maintien de l'activité physique sur une période plus prolongée.

De manière plus surprenante, nos résultats ne retrouvent pas de corrélation entre les variations de VO<sub>2</sub>max et de perfusion cérébrale globale dans le groupe 4, ayant bénéficié d'un entraînement mixte par activité physique adaptée et par méditation pleine conscience. Nous pourrions poser l'hypothèse d'un effet potentiellement contraire de la pratique de la MBSR, qui serait à l'origine d'une diminution de la perfusion cérébrale globale relative.

En effet, la pratique de la méditation de pleine conscience de par ses effets sur la gestion et l'appréhension du stress ainsi que sur les éléments amenés à apparaître au cours du temps, pourrait activer ou inhiber certains neurones selon leur fonction propre. En IRM fonctionnelle, via le couplage neurovasculaire, cela pourrait ainsi être interprétée comme une hypoperfusion cérébrale relative. Ainsi, cela pourrait expliquer, au moins en partie, l'absence de corrélation évidente observée dans le groupe mixte.

La littérature actuelle ne recense aucune étude d'IRM fonctionnelle ayant étudié l'existence d'une corrélation entre les variations de perfusion cérébrale globale et les variations associées de la VO<sub>2</sub>max après un programme d'entraînement par sport et MBSR chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Ce facteur n'ayant jamais été précédemment analysé, cela limite la comparaison de nos résultats vis-à-vis d'anciennes études.

L'équipe de Chen en 2021, a réalisé une méta-analyse s'intéressant à l'impact de l'activité physique sur le volume cérébral global chez des patients de plus de 60 ans, considérés comme sains (141). Cette étude tend à montrer qu'un entraînement physique aérobie de plusieurs semaines augmenterait le volume cérébral global. L'étude d'éventuelles variations de perfusion cérébrale associées n'avait pas été réalisée, mais on pourrait penser que cette augmentation du volume cérébral pourrait être corrélée à une augmentation concomitante de la vascularisation.

Si Koevets et al. en 2023, n'ont pas retrouvé d'augmentation significative du volume cérébral global chez des femmes atteintes d'un cancer du sein après 6h d'entraînement physique par semaine sur 6 mois (142), ils rapportent une corrélation entre le volume total initial de substance grise et les scores initiaux de VO<sub>2</sub>max. Dans leur étude, plus les scores de VO<sub>2</sub>max étaient élevés sur l'épreuve d'effort initiale, et plus le volume cérébral total initial était important. Ces observations corroborent les

corrélations entre VO<sub>2</sub>max et perfusion cérébrale que nous avons pu mettre en évidence dans notre travail.

Possible, l'absence d'augmentation du volume cérébral mis en évidence par Chen et al. malgré un entraînement physique de plusieurs semaines chez les patientes atteintes d'un cancer du sein pourrait en partie être causé par l'effet toxique des chimiothérapies utilisées. Aussi, l'inflammation chronique résultante du cancer, limite probablement les possibilités de neuroplasticité (143). Un suivi prolongé sur plusieurs mois, voire années, permettrait sans doute de détecter davantage de modifications cérébrales.

Il serait alors intéressant de poursuivre les analyses à moyen et long terme en étudiant de possibles corrélations entre ces différents paramètres, ce qui permettrait d'étayer les hypothèses avancées.

#### 5.4.2 Perfusion cérébrale régionale

Les variations observées en perfusion cérébrale globale semblent donc être reliées directement aux variations régionales dans les cortex frontal et préfrontal gauche. Cette corrélation étant retrouvée dans l'ensemble de la population de l'étude sans résultat significatif dans les 4 sous-groupes, cela ne semble pas pouvoir être directement imputé à l'action spécifique de l'une des interventions.

Ces résultats restent cependant pertinents et très prometteurs pour le futur. Cette zone cérébrale est en effet impliquée dans de nombreuses

fonctions, dont la gestion des émotions et du stress, l'attention, et le contrôle de l'inhibition (144). Elle a également un rôle majeur dans les fonctions exécutives comme la planification des tâches complexes et la résolution de problèmes. Elle possède donc une importance fondamentale dans l'adaptation en société et les interactions sociales.

Avec l'annonce, le traitement et le suivi d'une pathologie comme le cancer du sein, les patientes sont soumises à un grand bouleversement et des situations de stress intense au quotidien, et ce pendant de nombreux mois. Elles doivent s'adapter à de nombreuses modifications, tant physiques que psychiques. Ces régions sont ainsi constamment activées et sollicitées.

L'aire de Brodmann numéro 6 représente le cluster le plus vascularisé dans notre étude. Cette aire correspond à une zone de cortex associatif prémoteur, également fortement impliqué dans la planification et l'élaboration de tous les mouvements volontaires.

Nos résultats démontrent ainsi que pour l'ensemble des patientes, peu importe leur groupe d'attribution, les variations de la VO<sub>2</sub>max sont corrélées avec les variations de la vascularisation cérébrale de cette zone. Il s'agit de modifications physiologiques, que l'on retrouve ici, même dans les groupes n'ayant pas bénéficié de l'entraînement physique adapté.

A la lueur de ces résultats, il pourrait être intéressant de réinterroger les patientes, notamment celles qui présentent les variations de perfusion cérébrale les plus importantes au terme de l'étude. Il serait pertinent de s'intéresser à de possibles modifications de leur comportement au quotidien, ayant comme impact une augmentation de leur activité physique globale.

Au vue de la corrélation retrouvée avec la VO<sub>2</sub>max, les variations de vascularisation du cortex prémoteur gauche pourraient lors de futures études, être considérées comme un marqueur fiable de la pratique d'une activité physique aérobie. Il s'agirait d'une nouvelle donnée qui pourrait être utilisée lors de prochaines analyses de corrélation entre IRM fonctionnelle et tests d'effort.

Ces résultats sont novateurs, la littérature scientifique actuelle ne présentant pas d'études similaires. Ils incitent ainsi à poursuivre les investigations s'intéressant aux corrélations entre l'évolution de la VO<sub>2</sub>max et celle de la perfusion cérébrale au cours du temps et des pratiques quotidiennes.

## 5.5 Ouverture et perspectives futures

Notre étude, en accord avec les résultats décrits dans la littérature, met en valeur l'intérêt d'une pratique physique aérobie d'intensité soutenue chez des femmes porteuses d'un cancer du sein. Outre les effets sur la morbi-mortalité, la qualité de vie et bien sûr les paramètres cardio-respiratoires, nous avons mis en évidence qu'un entraînement physique majeure de manière corrélée la perfusion cérébrale de certaines zones clés de notre cerveau impliquées dans la régulation émotionnelle et la planification des mouvements volontaires.

Aussi, l'activité physique régulière a montré sa pertinence lors de nombreuses autres pathologies chroniques. C'est notamment le cas dans la polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme inflammatoire le plus fréquent avec une prévalence de 0.5% dans la population générale. La pratique d'une activité physique permet de diminuer le ressenti de la fatigue, les douleurs liées aux symptômes inflammatoires et d'améliorer les capacités fonctionnelles dans la vie de tous les jours. De façon semblable à l'impact décrit dans le cancer du sein, les bienfaits semblent principalement en lien avec une diminution de l'insulino-résistance, la régulation de la synthèse des cytokines inflammatoires et l'augmentation de la masse musculaire (145).

Si dans l'obésité, la pratique d'une activité physique est bien sûr conseillée en vue de réduire la balance énergétique et de limiter la surcharge pondérale, elle semble avoir un impact primordial sur ce qui semble être le principal déterminant de la survenue d'une future

pathologie cardiovasculaire : le syndrome métabolique. Ce dernier est défini par un périmètre abdominal élevé, une hypertension artérielle, une hyperglycémie à jeun et une dyslipidémie (valeurs en annexe).

Les principales causes physiopathologiques à l'origine du syndrome métabolique semblent être liées à l'insulino-résistance, puis le dysfonctionnement du métabolisme lipidique qui en découle, lui-même responsable d'une augmentation de la synthèse de lipides à faible densité (type VLDL), ainsi que d'une inflammation chronique à bas bruit. L'activité physique, par son effet sur l'ensemble de ces phénomènes, permet ainsi de prévenir l'apparition du syndrome métabolique et de ses complications secondaires (146). Hassinen et al. ont montré en 2010 sur plus de 1200 suédois de 60 ans, qu'une augmentation de VO<sub>2</sub>max de 4.8 ml/min/kg est associée à une diminution du risque de développer un syndrome métabolique à 2 ans de 56% chez l'homme et de 45% chez la femme (147).

De par ses effets bénéfiques démontrés dans des pathologies variées et à la lueur des résultats démontrés dans notre travail, il semble aujourd'hui évident que la pratique d'une activité physique est à promouvoir dans la prise en charge des pathologies chroniques au même type que la prise médicamenteuse.

On considère qu'un français sur quatre souffre d'une pathologie chronique, ce taux grimant jusqu'à trois français sur quatre après 65 ans. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de personnes âgées augmente, et celui de personnes atteintes d'une pathologie chronique augmente dans le même temps. Selon un rapport de l'OMS

(Organisation Mondiale de la Santé) en 2010, 4 principaux facteurs de risque ont été identifiés comme pouvant être accessible à la prévention primaire et secondaire : il s'agit de l'inactivité physique, la consommation d'alcool et de tabac ainsi que la qualité de l'alimentation.

Au niveau national, des instituts comme l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) mènent des campagnes de prévention pour favoriser la pratique d'une activité physique régulière au près du grand public. Il apparait que l'intégration dans le programme de soins de séances pluri-hebdomadaires d'activités physiques adaptées est devenu un enjeu de santé publique majeur. Après le Programme National Nutrition Santé (PNNS) développé dans les années 2000 et visant à promouvoir l'activité physique en prévention de l'obésité, la première politique publique centrée exclusivement sur la promotion de l'activité sportive a été mis en place en 2012 : il s'agit du plan Sport Santé Bien-Être (SSBE).

Il vise à prolonger l'action socio-sportive mise en place en ciblant les individus atteints de handicaps, d'obésité ou de pathologies chroniques. Il a été développé après que les études aient constaté que la prévalence de l'obésité, mesurée à 18.6% en 2012, avait doublé en 15 ans (9.1% en 1997). Ce plan a pour but de favoriser l'activité physique régulière, via le prisme du médecin, qui prescrit lors de la consultation une activité adaptée à la pathologie du patient (148).

A l'échelle locale, le prolongement direct du plan national SSBE se nomme « Sport Santé sur Ordonnance » (149). Ce programme, dont Strasbourg a fait office de ville pilote en France, s'adresse aux résidents Strasbourgeois atteints d'une pathologie reconnue comme affection de longue durée (ALD 30), d'obésité (IMC>30), de pathologie mentale, de covid long ou encore de troubles musculo-squelettiques.

Il a déjà permis l'inclusion de plus de 5000 patients, dont 1000 enfants. Tout médecin peut diriger un patient vers le sport sur ordonnance, en remplissant une fiche dédiée (présentée en annexe). Le patient est alors orienté vers la « Maison Sport Santé », où il rencontre l'équipe d'éducateurs sportifs, qui proposera en accord avec les besoins et souhaits du patient, une proposition d'activité physique adaptée selon 3 niveaux d'intensité. Les patients sont suivis pour une durée minimale de 2 ans avec une prise en charge financière totale lors de la première année. Chez l'enfant, le programme rentre dans le cadre de la prévention de la morbi-mortalité dans les situations de surpoids et d'obésité.

Ce type d'initiative vise à limiter les inégalités sociales et territoriales de santé ainsi que d'accès à la pratique d'une activité physique. Aussi, il permet aux médecins, principalement généralistes, d'être guidés dans la prescription d'activité physique. Ces programmes intègrent ainsi l'activité physique dans le programme de soins qu'il est possible de proposer aux patients suivis pour une pathologie au long cours.

Si notre étude relève d'un programme d'entraînement personnalisé aux capacités physiques maximales de chaque patiente dont l'intensité et le suivi réalisés ne pourraient être reproduits aisément dans une structure en ville, il paraît tout à fait adapté d'orienter les patientes vers ce type d'organisme dans les suites. Cela permettrait de réaliser un relai en vue de poursuivre la pratique d'une activité physique adaptée et de manière encadrée.

L'intégration de ces structures dans la prise en charge holistique d'une pathologie comme le cancer du sein, premier cancer féminin en France et dans le monde, semble donc tout à fait pertinente.

Dans un futur proche, il semble évident que cette pratique sportive est amenée à également se développer dans l'ensemble des maladies chroniques et qu'il faudra également la promouvoir auprès des populations considérées comme saines afin de prévenir le développement de ces pathologies.

En parallèle, les bienfaits des entraînements mentaux comme la méditation pleine conscience dans les pathologies chroniques, dont en premier lieu ici le cancer du sein, sont évidents. Si le travail présenté ici retrouve un apport statistiquement moins significatif, leur impact clinique reste au premier plan dans ce type de pathologies.

Dans une société moderne où tout s'accélère constamment, le stress est présent constamment. Il est ainsi en passe de devenir l'élément numéro un des facteurs de risques de l'apparition et de la persistance des

maladies chroniques (150). Nous pouvons alors citer en exemple les cancers, les maladies auto-immunes, ainsi que les pathologies cardiovasculaires (151), chez qui le stress est clairement reconnu comme facteur de risque majeur. Comme observé dans nos résultats, l'évaluation des pratiques des entraînements mentaux restent problématiques. L'utilisation, par exemple, de questionnaires principalement quantitatifs, ne permet pas toujours de détecter les bienfaits de ces programmes, qui visent justement à davantage détecter les signaux de stress potentiel afin de mieux les appréhender et les accepter. Ainsi, une meilleure évaluation par l'utilisation notamment de questionnaires qualitatifs, permettraient un plus grand rapprochement vis-à-vis de la réalité clinique.

Aussi, à l'heure où les thérapeutiques médicamenteuses sont prédominantes dans le traitement de la grande majorité des pathologies, de nouvelles voies de prise en charge se sont développées. Dans le cas présent de la gestion du stress et des variations thymiques au décours de la prise en charge d'un cancer du sein, nous pouvons nous interroger si la prise médicamenteuse systématique est justifiée chez ces patientes déjà multimédiquées. L'apprentissage de nouvelles techniques de régulation du stress et des émotions, via en premier lieu la pratique de la méditation de pleine conscience, pourrait être un élément alternatif de la prise en charge et ce en première intention. Cela permettrait de mieux analyser, appréhender et gérer les éléments de stress qui les entourent. En comprenant davantage leur environnement et les interactions qui en découlent, les patientes participeraient de manière encore plus active à

leur prise en charge. Outre l'absence d'effets secondaires potentiels, ce type de pratique pourrait avoir un impact global et prolongé sur la thymie, le ressenti de la qualité de vie et la gestion d'évènements intercurrents.

## 6 Conclusion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France et dans le monde. Le manque d'activité physique et le stress chronique sont aujourd'hui reconnus comme des facteurs de risques participant à la majoration du risque cardiovasculaire, métabolique et thymique dans cette pathologie.

Les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années permettent de diminuer le taux de morbi-mortalité et ainsi de prolonger l'espérance de vie des patientes, ce qui amène à appréhender le cancer du sein comme une pathologie chronique nécessitant un suivi à long terme et une prise en charge globale.

Il est ainsi devenu primordial d'intégrer dans le parcours de soins des thérapies complémentaires permettant d'améliorer la sensation de bien-être, la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patientes.

Notre étude est la première étude ayant analysé les effets de l'association d'un programme d'entraînement physique adapté à un programme d'entraînement mental par la méditation de pleine conscience durant 8 semaines dans le cancer du sein.

Nous avons pu mettre en évidence, en accord avec la littérature, des effets statistiquement significatifs de l'activité physique adaptée sur les paramètres cardio-respiratoires dont la VO<sub>2</sub>max, la qualité de vie ainsi que l'humeur des patientes. Si l'effet synergique recherché en y associant une pratique d'entraînement mental par MBSR n'a pas pu être démontré dans notre étude, des effets propres à la méditation de pleine conscience ont été retrouvés notamment dans la régulation de la

composante émotionnelle de la qualité de vie. Nous avons aussi pu observer des corrélations novatrices entre les variations de la VO<sub>2</sub>max et les variations de la perfusion cérébrale en IRM fonctionnelle dans l'aire de Brodmann 6. Cette région du cortex préfrontal gauche est fortement impliquée dans la régulation émotionnelle et la planification des mouvements volontaires. Ces résultats incitent à poursuivre les études dans le futur afin d'étudier de nouvelles corrélations entre augmentation des capacités fonctionnelles et de la vascularisation cérébrale.

Les programmes d'entraînement physique aérobie d'intensité soutenue et d'entraînement mental par méditation de pleine conscience se placent comme des thérapies de premier plan qu'il conviendrait de proposer de manière systématique dans le cancer du sein, en vue d'offrir une prise en charge la plus holistique possible aux patientes.

L'ensemble de ces éléments laisse apparaître qu'ils pourraient aussi être bénéfiques dans de nombreuses autres pathologies chroniques. Cela justifie ainsi de placer ce type de prise en charge en première ligne des programmes de prévention secondaire, à l'échelle nationale comme locale.

comme le cancer du sein, en vue d'offrir une prise en charge la plus holistique possible aux patientes.

L'ensemble de ces éléments, et en particulier l'impact spécifique de l'activité physique régulière sur le déconditionnement physique et mental, laisse apparaître que l'entraînement physique est bénéfique dans de nombreuses autres pathologies chroniques. Cela justifie de la placer en première ligne des programmes de prévention secondaire nationale et locale et destinés à l'ensemble de la population atteints de toute pathologie chronique.

VU

Strasbourg, le 28/11/23

Le président du Jury de Thèse

Professeur Marie-Five ISNER-HOROBETI

Dr M.E. ISNER-HOROBETI  
 O.U.-PH - POLE DE MPR  
 U.R. Clemenceau  
 45 Boulevard Clemenceau  
 67062 STRASBOURG CEDEX  
 Téléphone : 0338432894 - Fax : 67 078012 1

VU et approuvé

Strasbourg, le 21 DEC. 2023

Administrateur provisoire de la Faculté de  
 Médecine, Masculin et Sciences de la Santé  
 Professeur Jean SIBILLA




## 7 Annexes

### 7.1 Questionnaire SF36



# SF-36

## Questionnaire au patient

---

**RENSEIGNEMENTS**

▲ Nom de famille

▲ Prénoms

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

Excellente   
  Très bonne   
  Bonne   
  Médiocre   
  Mauvaise

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

Bien meilleur   
  Plutôt meilleur   
  À peu près pareil   
  Plutôt moins bon   
  Beaucoup moins bon

3. Les questions suivantes portent sur des activités quotidiennes. Est-ce que votre santé vous limite dans ces activités ?

	Oui, beaucoup limitée	Oui, un peu limitée	Non, pas du tout limitée
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux quilles, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Soulever et porter les courses.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Monter plusieurs étages par l'escalier.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e. Monter un étage par l'escalier.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g. Marcher plus d'un kilomètre à pied.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h. Marcher plusieurs centaines de mètres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i. Marcher une centaine de mètres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé physique ?

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, avez-vous eu certains des problèmes suivants à votre travail ou pendant vos activités quotidiennes suite à votre état de santé émotionnelle ?

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état de santé, physique ou émotionnelle vous a gêné dans votre vie ou vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances?

- Pas du tout     Un petit peu     Moyennement     Beaucoup     Énormément

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques?

- Nulle     Très faible     Faible     Moyenne     Grande     Très grande

8. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques?

- Pas du tout     Un petit peu     Moyennement     Beaucoup     Énormément

Les questions suivantes portent sur comment vous vous sentez et comment les choses sont allées pour vous au cours de ces 4 dernières semaines. Choisissez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous ressentez.

9. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
a. Vous vous êtes senti(e) dynamique?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
b. Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d. Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
e. Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f. Vous vous êtes senti(e) triste et apathique?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
g. Vous vous êtes senti(e) épuisé(e)?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>				
h. Vous vous êtes senti(e) bien dans votre peau?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
i. Vous vous êtes senti(e) fatigué(e)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques?

- En permanence     Très souvent     Souvent     Quelquefois     Rarement     Jamais

11. Dans quelle mesure chacun des énoncés suivants correspond vrai ou faux pour vous?	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt faux	Totalement faux
a. Je tombe malade plus facilement que les autres.	<input type="radio"/>				
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui.	<input type="radio"/>				
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade.	<input type="radio"/>				
d. Je suis en parfaite santé.	<input type="radio"/>				

• Signature du patient

• Date

## 7.2 Sous-score SF36 dans la population générale française

**Tableau 1 : résumé des concepts**

Nom des échelles	Symboles	Résumé du contenu
Activité physique	PF	Mesure des limitations des activités physiques telles que marcher, monter des escaliers, se pencher en avant, soulever des objets et les efforts physiques importants et modérés.
Limitations dues à l'état physique	RP	Mesure de la gêne, due à l'état physique, dans les activités quotidiennes : mesure des limitations de certaines activités ou la difficulté pour les réaliser.
Douleurs physiques	BP	Mesure de l'intensité de la douleur et de la gêne occasionnée.
Santé perçue	GH	Auto-évaluation de la vitalité, de l'énergie, de la fatigue.
Vie et relation avec les autres	SF	Mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique.
Santé psychique	MH	Auto-évaluation de la santé psychique : anxiété, dépression, bien-être (bonheur) ?
Limitations dues à l'état psychique	RE	Mesure la gêne due aux problèmes psychiques dans les activités quotidiennes ; temps passé au travail moins important, travail bâclé.
Évolution de la santé perçue	HT	Évolution de la santé perçue comparée, d'une année à l'autre.

**Tableau 2 : scores des domaines de la SF-36 de la population générale**

Domaine	Moyenne	% Plancher	% Plafond	Écart type	Percentile 25 th	Médiane	Percentile 75 th
PF	84,45	0,6	34,5	21,19	80,00	95,00	100,00
RP	81,21	8,2	68,3	32,2	75,00	100,00	100,00
BP	73,39	0,0	29,1	23,73	52,00	74,00	100,00
GH	69,13	0,1	3,3	18,57	57,00	72,00	82,00
VT	59,96	0,1	1,3	18,05	50,00	60,00	75,00
SF	81,55	0,2	40,9	21,41	62,5	87,5	100,00
RE	82,13	8,9	71,8	32,15	66,7	100,00	100,00
MH	68,47	0,1	1,7	17,62	60,00	72,00	80,00

## 7.3 Questionnaire QLQ-C30

### QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales : .....

Date de naissance : .....

La date d'aujourd'hui : .....

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Êtes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Êtes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4



## 7.4 Score QLQ-C30 d'une population suédoise générale

**Table 2** The functional scores (from 0 to 100) from the EORTC QLQ-C30 for study population and for the Swedish general population [40].

	Study population ( <i>N</i> = 128)		Swedish general population ( <i>N</i> = 1016)	
	Mean	SD	Mean	SD
Global health score	61.5	26.38	74.7	22.1
Physical function	64.9	22.10	88.0	17.7
Role function	68.2	26.45	86.0	24.4
Emotional function	79.7	18.39	78.3	21.9
Cognitive function	83.1	20.08	88.3	17.7
Social function	78.2	23.71	90.4	19.6

## 7.5 Questionnaire QLQ-BR45

Table 3. Hypothesized scale structure of the EORTC QLQ-BR45

<b>Scale</b>	<b>Item number</b>
<b>Functional scales/items</b>	
Body image	39–42
Future perspective	43
Sexual functioning	44, 45
Sexual enjoyment	46
Breast satisfaction	74, 75
<b>Symptom scales/items</b>	
Systemic therapy side-effects	31–34, 36–38
Upset by hair loss	35
Arm symptoms	47–49
Breast symptoms	50–53
<b>Target therapy scale</b>	
Endocrine therapy symptoms	54–56, 63–69
Skin mucosis symptoms	57–62
Endocrine sexual symptoms	70–73

## 7.6 Questionnaire IDS-SR30

<b>INVENTAIRE DE SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE (AUTO-ÉVALUATION)</b>	
<i>THIS SECTION FOR USE BY STUDY PERSONNEL ONLY.</i>	
Did patient (subject) perform self-evaluation? <b>No</b> <input type="checkbox"/> (provide reason in comments)	
Evaluation performed on visit date <input type="checkbox"/> or specify date: _____	
Comments:	DDMMYY
<b>Doit être rempli uniquement par le patient (sujet).</b>	
<b>Pour chaque item, entourez l'énoncé qui vous décrit le mieux au cours des <u>sept derniers jours</u>.</b>	
<p><b>1. Endormissement:</b></p> <p>0 Je ne mets jamais plus de 30 minutes à m'endormir.</p> <p>1 Moins d'une fois sur deux, je mets au moins 30 minutes à m'endormir.</p> <p>2 Plus d'une fois sur deux, je mets au moins 30 minutes à m'endormir.</p> <p>3 Plus d'une fois sur deux, je mets plus de 60 minutes à m'endormir.</p> <p><b>2. Sommeil nocturne:</b></p> <p>0 Je ne me réveille pas la nuit.</p> <p>1 J'ai le sommeil agité, léger et entrecoupé de quelques réveils brefs chaque nuit.</p> <p>2 Je me réveille au moins une fois par nuit mais je me rendors facilement.</p> <p>3 Plus d'une fois sur deux, je me réveille plus d'une fois par nuit et reste éveillé pendant 20 minutes ou plus.</p> <p><b>3. Réveil prématuré:</b></p> <p>0 La plupart du temps, je ne me réveille pas plus de 30 minutes avant de devoir me lever.</p> <p>1 Plus d'une fois sur deux, je me réveille plus de 30 minutes avant de devoir me lever.</p> <p>2 Je me réveille pratiquement toujours au moins une heure avant de devoir me lever mais je finis par me rendormir.</p> <p>3 Je me réveille au moins une heure avant de devoir me lever et je ne peux pas me rendormir.</p> <p><b>4. Sommeil trop abondant:</b></p> <p>0 Je ne dors pas plus de 7-8 heures par nuit et je ne fais pas de sieste dans la journée.</p> <p>1 Je ne dors pas plus de 10 heures par période de 24 heures, sieste comprise.</p> <p>2 Je ne dors pas plus de 12 heures par période de 24 heures, sieste comprise.</p> <p>3 Je dors plus de 12 heures par période de 24 heures, sieste comprise.</p> <p><b>5. Sentiment de tristesse:</b></p> <p>0 Je ne me sens pas triste.</p> <p>1 Je me sens triste moins de la moitié du temps.</p> <p>2 Je me sens triste plus de la moitié du temps.</p> <p>3 Je me sens triste la plupart du temps.</p> <p><b>ii. Sentiment d'être irritable:</b></p> <p>0 Je ne me sens pas irritable.</p> <p>1 Je me sens irritable moins de la moitié du temps.</p> <p>2 Je me sens irritable plus de la moitié du temps.</p> <p>3 Je me sens extrêmement irritable la plupart du temps.</p>	

## INVENTAIRE DE SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE (AUTO-ÉVALUATION)

*Pour chaque item, entourez l'énoncé qui vous décrit le mieux au cours des sept derniers jours.*

### 7. Sentiment d'anxiété et de tension:

- 0 Je ne me sens pas anxieux ou tendu.
- 1 Je me sens anxieux (tendu) moins de la moitié du temps.
- 2 Je me sens anxieux (tendu) plus de la moitié du temps.
- 3 Je me sens extrêmement anxieux (tendu) la plupart du temps.

### 8. Réaction de votre humeur aux événements agréables ou souhaités:

- 0 Quand des événements agréables se produisent, je retrouve mon humeur habituelle et cela dure quelques heures.
- 1 Quand des événements agréables se produisent, mon humeur s'améliore mais je ne me sens pas dans mon état normal.
- 2 Mon humeur ne s'améliore que légèrement lorsque des événements précis et souhaités se produisent.
- 3 Mon humeur ne s'améliore jamais même quand des événements très agréables ou souhaités se produisent.

### 9. Variation de l'humeur au cours de la journée:

- 0 Il n'y a habituellement pas de rapport entre mon humeur et le moment de la journée.
- 1 Mon humeur est souvent liée au moment de la journée à cause de ce qui se passe autour de moi (par exemple : être seul, être au travail, etc.).
- 2 En général, mon humeur est plus liée aux moments de la journée qu'aux événements extérieurs.
- 3 Mon humeur est clairement et de manière prévisible meilleure ou pire chaque jour à un moment précis.

### 9A. Votre humeur est-elle généralement pire?

- 0 le matin,
- 1 l'après-midi,
- 2 le soir.

### 9B. Votre changement d'humeur est-il attribué à ce qui se passe autour de vous?

- 0 Oui.
- 1 Non.

### 10. Qualité de l'humeur:

- 0 Mon humeur (sentiments internes) est tout à fait normale.
- 1 Je suis triste mais cette tristesse ressemble beaucoup à celle que je ressentirais si l'un de mes proches mourait ou me quittait.
- 2 Je suis triste mais cette tristesse est assez différente de celle que je ressentirais si l'un de mes proches mourait ou me quittait.
- 3 Je suis triste mais cette tristesse est différente de celle que je ressentirais si l'un de mes proches mourait ou me quittait.

Compléter soit le 11 soit le 12 (pas les deux).

### 11. Diminution de l'appétit:

- 0 Mon appétit n'a pas changé.
- 1 Je mange plutôt moins souvent ou en plus petites quantités que d'habitude.
- 2 Je mange beaucoup moins que d'habitude et seulement en me forçant.
- 3 Je mange rarement au cours d'une période de 24 heures et seulement au prix de très gros efforts ou lorsqu'on m'en persuade.

### 12. Augmentation de l'appétit:

- 0 Mon appétit n'a pas changé.
- 1 J'éprouve le besoin de manger plus souvent que d'habitude.
- 2 Je mange régulièrement plus souvent et/ou en plus grandes quantités que d'habitude.
- 3 Je me sens poussé à trop manger pendant et entre les repas.

## INVENTAIRE DE SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE (AUTO-ÉVALUATION)

*Pour chaque item, entourez l'énoncé qui vous décrit le mieux au cours des sept derniers jours.*

Compléter soit le 13 soit le 14 (pas les deux).

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>13. Au cours des deux semaines qui viennent de s'écouler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Mon poids n'a pas changé.</li> <li>1 J'ai l'impression d'avoir perdu un peu de poids.</li> <li>2 J'ai perdu 1 kg ou plus.</li> <li>3 J'ai perdu 2,5 kg ou plus.</li> </ul> | <p><b>14. Au cours des deux semaines qui viennent de s'écouler:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 Mon poids n'a pas changé.</li> <li>1 J'ai l'impression d'avoir un peu grossi.</li> <li>2 J'ai pris 1 kg ou plus.</li> <li>3 J'ai pris 2,5 kg ou plus.</li> </ul> |
|---|---|
- 15. Concentration et capacité de prise de décision.**
- 0 Il n'y a pas de changement dans mes capacités habituelles de concentration ou de prise de décision.
  - 1 Je me sens parfois indécis ou je trouve que mon attention se disperse.
  - 2 La plupart du temps, je lutte pour fixer mon attention ou pour prendre une décision.
  - 3 Je suis incapable de me concentrer suffisamment pour lire ou je suis incapable de prendre une décision même peu importante.
- 16. Opinion de moi-même:**
- 0 Je considère que j'ai autant de valeur et que je suis aussi estimable que les autres.
  - 1 Je me fais plus de reproches que d'habitude.
  - 2 Je crois très souvent que je cause des problèmes aux autres.
  - 3 Je pense presque constamment à mes gros et à mes petits défauts.
- 17. Vision de mon avenir:**
- 0 J'ai une vision optimiste de mon avenir.
  - 1 Je suis parfois pessimiste quant à mon avenir mais la plupart du temps, je pense que les choses iront mieux.
  - 2 Je suis pratiquement certain que mon avenir proche (un mois ou deux) ne me réserve pas grand-chose de bon.
  - 3 Je n'ai aucun espoir que quoi que ce soit de bon m'arrive à l'avenir.
- 18. Idées de mort ou de suicide:**
- 0 Je ne pense pas au suicide ou à la mort.
  - 1 La vie me paraît vide ou je me demande si elle vaut la peine d'être vécue.
  - 2 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine pendant plusieurs minutes.
  - 3 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par jour et en détail ou j'ai préparé mon suicide ou j'ai essayé de mettre fin à mes jours.
- 19. Capacité à s'intéresser à quelque chose:**
- 0 Il n'y a pas de changement dans mon intérêt pour les autres ou pour les activités.
  - 1 Je remarque que je suis moins intéressé qu'auparavant par les autres et par les activités.
  - 2 Parmi les activités que j'avais auparavant, seules une ou deux continuent à m'intéresser.
  - 3 Je n'ai pratiquement plus aucun intérêt pour les activités que j'avais auparavant.
- 20. Niveau d'énergie:**
- 0 Il n'y a pas de changement dans mon niveau habituel d'énergie.
  - 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
  - 2 Je dois faire un gros effort pour entamer ou achever mes activités quotidiennes (par exemple: courses, devoirs, cuisine, travail, etc...).
  - 3 Je ne peux pratiquement plus mener à bien mes activités quotidiennes par manque d'énergie.

**INVENTAIRE DE SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE (AUTO-ÉVALUATION)**

*Pour chaque item, entourez l'énoncé qui vous décrit le mieux au cours des sept derniers jours.*

**21. Capacité d'éprouver du plaisir (à l'exception de la sexualité):**

- 0 J'apprécie les activités agréables autant qu'à l'ordinaire.
- 1 Les activités agréables ne me procurent pas le même plaisir qu'à l'ordinaire.
- 2 Une activité me procure rarement du plaisir.
- 3 Je ne retire aucun plaisir d'aucune activité.

**22. Intérêt pour la sexualité (évaluer l'intérêt et non l'activité elle-même):**

- 0 La sexualité m'intéresse autant qu'à l'ordinaire.
- 1 Mon intérêt pour la sexualité est moindre qu'à l'ordinaire ou je n'en tire pas autant de plaisir.
- 2 J'ai peu de désir sexuel ou j'éprouve rarement de plaisir sexuel.
- 3 Le sexe ne m'intéresse pas du tout ou ne m'apporte aucun plaisir.

**23. Impression de ralentissement:**

- 0 Je pense, parle et bouge aussi vite que d'habitude.
- 1 Ma pensée me paraît ralentie ou ma façon de parler est plus monocorde.
- 2 Il me faut plusieurs secondes pour répondre à la plupart des questions et je suis sûr que ma pensée est ralentie.
- 3 Je suis souvent incapable de répondre à une question sans faire un gros effort.

**24. Agitation:**

- 0 Je ne me sens pas agité.
- 1 Je suis souvent agité, je me tords les mains ou je change constamment de position quand je suis assis.
- 2 J'éprouve parfois le besoin irrésistible de bouger et je suis assez agité.
- 3 Je suis parfois incapable de rester assis et j'ai besoin de me déplacer.

**25. Douleurs:**

- 0 Je ne ressens aucune lourdeur dans les bras ou les jambes et je n'ai aucune douleur.
- 1 Je souffre parfois de maux de tête, de maux d'estomac ou j'ai mal au dos ou aux articulations mais ces douleurs ne sont qu'occasionnelles et ne m'empêchent pas de poursuivre mes activités.
- 2 J'éprouve ce genre de douleurs la plupart du temps.
- 3 Ces douleurs sont tellement fortes qu'elles m'obligent à arrêter mes activités.

**26. Autres symptômes physiques:**

- 0 Je n'ai aucun des symptômes suivants : accélération du rythme cardiaque, flou visuel, transpiration excessive, frissons ou bouffées de chaleur, douleurs de poitrine, troubles du rythme cardiaque, tintements d'oreilles ou tremblements.
- 1 J'ai certains de ces symptômes mais ils sont légers et occasionnels.
- 2 J'ai plusieurs de ces symptômes et ils me gênent vraiment.
- 3 J'ai plusieurs de ces symptômes et quand ils apparaissent, je dois arrêter ce que je suis en train de faire.

## INVENTAIRE DE SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE (AUTO-ÉVALUATION)

*Pour chaque item, entourez l'énoncé qui vous décrit le mieux au cours des **sept derniers jours**.*

### 27. Symptômes de phobie ou de panique:

- 0 Je n'ai pas d'accès de panique ou de peur spécifique (phobies) (comme la peur de certains animaux, le vertige, etc...).
- 1 J'ai de légers épisodes de panique ou des peurs qui, habituellement, ne modifient pas mon comportement ou ne m'empêchent pas de fonctionner.
- 2 J'ai d'importants épisodes de panique ou des peurs qui m'obligent à modifier mon comportement, mais qui ne m'empêchent pas de fonctionner.
- 3 J'ai des épisodes de panique au moins une fois par semaine ou des peurs intenses qui m'empêchent d'effectuer mes activités quotidiennes.

### 28. Constipation ou diarrhée:

- 0 Je n'ai pas de problèmes intestinaux.
- 1 Je souffre de temps à autre d'une légère constipation ou d'une légère diarrhée.
- 2 La plupart du temps, je souffre de constipation ou de diarrhées mais cela ne perturbe pas mes activités quotidiennes.
- 3 Je souffre de constipation ou de diarrhées pour laquelle j'ai un traitement ou cela me perturbe dans mes activités quotidiennes.

### 29. Sensibilité dans les relations interpersonnelles:

- 0 Je ne me sens pas facilement rejeté, remis à ma place, critiqué ou blessé par les autres.
- 1 Je me sens occasionnellement rejeté, remis à ma place, critiqué ou blessé par les autres.
- 2 Je me sens souvent rejeté, remis à ma place, critiqué ou blessé par les autres mais cela n'a que peu d'effet sur mes relations sociales ou sur mon travail.
- 3 Je me sens souvent rejeté, remis à sa place, critiqué ou blessé par les autres et ces sentiments altèrent mes relations sociales et mon travail.

### 30. Inertie/énergie physique:

- 0 Je n'ai pas la sensation physique d'être lesté de plomb et d'être sans énergie physique.
- 1 J'ai occasionnellement des périodes où je me sens lesté de plomb et dépourvu d'énergie mais sans que cela n'ait d'effet négatif sur mon travail, l'école ou mon niveau d'activité.
- 2 J'ai la sensation physique d'être lesté de plomb et d'être sans énergie plus de la moitié du temps.
- 3 J'ai la sensation physique d'être lesté de plomb et d'être sans énergie la plupart du temps, plusieurs heures par jour, plusieurs jours par semaine.

Merci.

## 7.7 Analyse du questionnaire IDS-SR30

Note: IDS-SR (Inventory of Depressive Symptom Self Report, 33 items), QDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptom Self Report, 16 items), QDS-16 (Quick Inventory of Depressive Symptom Self Report, 16 items), MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, 10 items), MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), Beck Depression Inventory (BDI, adapted from Rush et al. 1977, Trivedi et al. 1984).

Conversion Between IDS-SR and QDS-SR, Total Scores and HRS<sub>11</sub>, HRS<sub>22</sub>, and HRS<sub>33</sub>, Total Scores Using WT Analysis

Severity <sup>1</sup>	IDS-SR	QDS-SR	HRS <sub>11</sub>	HRS <sub>22</sub>	HRS <sub>33</sub>
0	0-10	0	0	0	0
1	11-20	1	1	1	1
2	21-30	2	2	2	2
3	31-40	3	3	3	3
4	41-50	4	4	4	4
5	51-60	5	5	5	5
6	61-70	6	6	6	6
7	71-80	7	7	7	7
8	81-90	8	8	8	8
9	91-100	9	9	9	9
10	101-110	10	10	10	10
11	111-120	11	11	11	11
12	121-130	12	12	12	12
13	131-140	13	13	13	13
14	141-150	14	14	14	14
15	151-160	15	15	15	15
16	161-170	16	16	16	16
17	171-180	17	17	17	17
18	181-190	18	18	18	18
19	191-200	19	19	19	19
20	201-210	20	20	20	20
21	211-220	21	21	21	21
22	221-230	22	22	22	22
23	231-240	23	23	23	23
24	241-250	24	24	24	24
25	251-260	25	25	25	25
26	261-270	26	26	26	26
27	271-280	27	27	27	27
28	281-290	28	28	28	28
29	291-300	29	29	29	29
30	301-310	30	30	30	30
31	311-320	31	31	31	31
32	321-330	32	32	32	32
33	331-340	33	33	33	33
34	341-350	34	34	34	34
35	351-360	35	35	35	35
36	361-370	36	36	36	36
37	371-380	37	37	37	37
38	381-390	38	38	38	38
39	391-400	39	39	39	39
40	401-410	40	40	40	40
41	411-420	41	41	41	41
42	421-430	42	42	42	42
43	431-440	43	43	43	43
44	441-450	44	44	44	44
45	451-460	45	45	45	45
46	461-470	46	46	46	46
47	471-480	47	47	47	47
48	481-490	48	48	48	48
49	491-500	49	49	49	49
50	501-510	50	50	50	50
51	511-520	51	51	51	51
52	521-530	52	52	52	52
53	531-540	53	53	53	53
54	541-550	54	54	54	54
55	551-560	55	55	55	55
56	561-570	56	56	56	56
57	571-580	57	57	57	57
58	581-590	58	58	58	58
59	591-600	59	59	59	59
60	601-610	60	60	60	60
61	611-620	61	61	61	61
62	621-630	62	62	62	62
63	631-640	63	63	63	63
64	641-650	64	64	64	64
65	651-660	65	65	65	65
66	661-670	66	66	66	66
67	671-680	67	67	67	67
68	681-690	68	68	68	68
69	691-700	69	69	69	69
70	701-710	70	70	70	70
71	711-720	71	71	71	71
72	721-730	72	72	72	72
73	731-740	73	73	73	73
74	741-750	74	74	74	74
75	751-760	75	75	75	75
76	761-770	76	76	76	76
77	771-780	77	77	77	77
78	781-790	78	78	78	78
79	791-800	79	79	79	79
80	801-810	80	80	80	80
81	811-820	81	81	81	81
82	821-830	82	82	82	82
83	831-840	83	83	83	83
84	841-850	84	84	84	84
85	851-860	85	85	85	85
86	861-870	86	86	86	86
87	871-880	87	87	87	87
88	881-890	88	88	88	88
89	891-900	89	89	89	89
90	901-910	90	90	90	90
91	911-920	91	91	91	91
92	921-930	92	92	92	92
93	931-940	93	93	93	93
94	941-950	94	94	94	94
95	951-960	95	95	95	95
96	961-970	96	96	96	96
97	971-980	97	97	97	97
98	981-990	98	98	98	98
99	991-1000	99	99	99	99
100	1001-1010	100	100	100	100

<sup>1</sup>Severity of Depression: 0=None, 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Very Severe.

Note: IDS-SR (Inventory of Depressive Symptom Self Report, 33 items), QDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptom Self Report, 16 items), HRS (Hamilton Rating Scale for Depression, 17, 21, 24 items) (adapted from Rush et al. 1988).

## 7.8 Illustration des modalités de réalisation d'un test d'effort à VO<sub>2</sub>max



## 7.9 Syndrome métabolique : critères de définition et exemple de prévention primaire par l'INSERM

**TABIEAU 1** Définition du syndrome métabolique

Composantes	Hommes	Femmes
1. Tour de taille*	≥ 102 cm	≥ 88 cm
2. Pression artérielle	≥ 130/85 mmHg ou traitement antihypertenseur	
3. Glycémie à jeun	5,6 mmol/l (≥ 100 mg/dl) ou traitement pour glucose élevé	
4. HDL-cholestérol	< 1 mmol/l (< 40 mg/dl)	< 1,3 mmol/l (< 50 mg/dl)
	ou traitement pour HDL-cholestérol abaissé**	
5. Triglycérides	≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl) ou traitement pour triglycérides élevés**	

Le syndrome métabolique est défini par la présence de plus de trois composantes parmi les cinq connues.\*

\* La mesure s'effectue en position debout avec un ruban centimétrique placé au sommet de la crête iliaque droite dans un plan horizontal parallèle au sol, sans comprimer la peau.

\*\* Les médicaments les plus utilisés pour les triglycérides élevés ou le HDL-cholestérol abaissé sont les fibrates et l'acide nicotinique.

### C'est quoi le syndrome métabolique ?

Un tour de taille élevé  
et au moins deux autres troubles

- anomalies de la glycémie
- trop de triglycérides et/ou pas assez de « bon » cholestérol HDL
- hypertension artérielle

Les risques associés

- maladies du cœur (infarctus, AVC)
- diabète
- maladies du foie ou du rein
- apnée du sommeil
- maladies gynécologiques (SOPK)



**INSERM**

## 7.10 Certificat médical du programme « Sport sur ordonnance » à Strasbourg



### Certificat médical de prescription d'activité physique

Nom et prénom : .....

Docteur en médecine, exerçant à : .....

Certifié avoir examiné ce jour Mme, M. ....

Né(e) le : .....

Je certifie que, consulté, à la date de ce jour, de signes cliniques ou autres, comme indiquant le presence d'un état physique régulier et d'intensité modérée dans le cadre du dispositif « Sport-Santé sur Ordonnance » de la Maison Sport Santé de Strasbourg.

Je reconnais que mon/ma patient(e), habitant à Strasbourg, présente des limitations fonctionnelles légères (limitées au regard de l'une des critères d'inclusion) :

- Pathologie digitale à une ALD 50 (acte de soins), précisée : .....
- Santé mentale, précisée : .....
- Obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) – prévalence du sexe : .....
- Trouble musculo-squelettique – précisée au regard de : .....
- Cœur long – prévalence du sexe : .....
- Hypertension artérielle
- Femmes enceintes (de 0 à 9 mois de grossesse) et post-accouchement (jusqu'à 9 mois de l'enfant)
- Personne de plus de 60 ans souffrant d'autisme et/ou déficience intellectuelle (évaluation GHI > 60)

Je prescris de l'activité physique adaptée régulière et d'intensité modérée.

Préciser les recommandations médicales à l'attention des éducateurs et/ou médiateurs sportifs : .....

**FACULTATIF** Recommandations concernant la pratique d'activités physiques (type d'activité, fréquence, volume, etc.) : .....

**FACULTATIF** – Précautions et préconisations éventuelles à respecter (intensité, mobilisation ou exercices à éviter) (C.C.C.) : .....

Certificat établi à la demande de l'intéressé(e) et remis en main propre pour faire valoir ce que de droit.

<b>Cachet du médecin</b>  Adresse mail : .....	Fait à Strasbourg, le .....  Signature du médecin
N° ADSS : .....	
N° RPPS : .....	

Contact pour la prise de rendez-vous :

03 88 98 61 92 – maisonportsante@strasbourg.eu

Maison Sport Santé de Strasbourg – 38 Route de l'Hôpital – 67076 Strasbourg Cedex

TRAM D ou E arrêt Étoile Polygone – TRAM A ou E arrêt Schluthfeld

AFFECTIONS LONGUE DURÉE : PATHOLOGIES RELEVANT DE LA LISTE ALD 90
ALD n°1 Accidents vasculaires cérébraux (vaisseau)
ALD n°2 Insuffisances médullaires et autres cyropathies chroniques
ALD n°3 Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques
ALD n°4 Bithyroïdisme compliqué
ALD n°5 Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves
ALD n°6 Maladies chroniques actives du foie et cirrhose
ALD n°7 Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
ALD n°8 Diabète de type 1 et diabète de type 2
ALD n°9 Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave
ALD n°10 Hémoglobinopathies, hémolyzes, thromboses constitutionnelles et acquises sévères
ALD n°11 Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase grave
ALD n°12 Maladie chronique
ALD n°13 Insuffisance respiratoire chronique grave
ALD n°14 Maladie d'Alzheimer et autres démences
ALD n°15 Maladie de Parkinson
ALD n°16 Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécifique
ALD n°17 Hépatite chronique
ALD n°18 Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif
ALD n°19 Forçage
ALD n°20 Vasculites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique
ALD n°21 Polyarthrite rhumatoïde évolutive
ALD n°22 Affections psychiatriques de longue durée
ALD n°23 Recto-proctite hémorragique et maladie de Crohn évolutives
ALD n°24 Sclérose en plaques
ALD n°25 Sclérose isopathique structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne
ALD n°26 Spondylarthrite grave
ALD n°27 Scissos de transplantation d'organe
ALD n°28 Tuberculose active, lépre
ALD n°29 Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Référence : article D. 332-1 du code de la sécurité sociale, modifié par le décret n° 2004-1049 du 4 octobre 2004 publié au JO du 5 octobre 2004, et par décret n° 2011-77 du 10 janvier 2011 publié au JO du 21 janvier 2011

**Troubles musculo-squelettiques** – 3 grands groupes :

- Les pathologies inflammatoires et rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante...)
- Les pathologies mécaniques (rachalgies et arthropathies des membres inférieurs notamment) : si et seulement si, une prise en charge rééducative bien conduite a été effectuée et que les troubles fonctionnels sont consolidés ;
- Les pathologies fonctionnelles (fibromyalgie, ostéo-arthralgies fonctionnelles) : prise en charge rééducative précédée aux premiers stades par des centres de référence dans le diagnostic de ces pathologies, après avis d'un médecin expert dans la prescription de l'activité physique

**Troubles respiratoires suite à une Covid-19** : si une problématique de reprise du travail ou une dégradation majeure des performances à l'effort sont identifiées, un avis après de la rééducation fonctionnelle est nécessaire avant toute orientation vers le dispositif

**Diabète** : une attention particulière doit être portée aux personnes présentant un IMC supérieur à 40, âgées de plus de 35 ans et présentant des comorbidités cardiovasculaires. Dans ce cas de figure, l'orientation vers le dispositif doit être précédée d'une évaluation cardiovasculaire, respiratoire et ostéo-articulaire.

Contact pour la prise de rendez-vous :  
 03 88 98 61 92 – [maisonportsante@strasbourg.eu](mailto:maisonportsante@strasbourg.eu)  
 Maison Sport Santé de Strasbourg – 98 Route de l'Hôpital – 67076 Strasbourg Cedex  
 TRAM D ou E arrêt Etoile Polygone – TRAM A ou E arrêt Schluthfeld

## 8 Bibliographie

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* mars 2015;65(2):87-108.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
3. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. *Presse Médicale.* 1 oct 2019;48(10):1076-84.
4. SPF. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-en-2017>
5. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-97.
6. Horn J, Vatten LJ. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *Int J Womens Health.* 2017;9:265-72.
7. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 18 nov 2002;87(11):1234-45.
8. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer.* mars 2008;8(3):205-11.
9. Partridge AH, Winer EP. Long-term complications of adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. *Breast Dis.* 2004;21:55-64.
10. Nguyen J, Cramarossa G, Bruner D, Chen E, Khan L, Leung A, et al. A literature review of symptom clusters in patients with breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* oct 2011;11(5):533-9.
11. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *The Lancet* [Internet]. 21 juill 2012 [cité 18 mai 2023];380(9838):294-305. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60898-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60898-8/fulltext)
12. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep* [Internet]. 1 déc 2020 [cité 15 juin 2023];9(4):571-81. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00403-z>
13. Diaz KM, Shimbo D. Physical Activity and the Prevention of Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 1 déc 2013 [cité 15 juin 2023];15(6):659-68. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0386-8>
14. Franklin BA, Rusia A, Haskin-Popp C, Tawney A. Chronic Stress, Exercise and Cardiovascular Disease: Placing the Benefits and Risks of Physical Activity into Perspective. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. janv 2021 [cité 15 juin 2023];18(18):9922. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/18/9922>
15. Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):382-90.
16. Mittendorfer B, Klein S. Physiological factors that regulate the use of endogenous fat and carbohydrate fuels during endurance exercise. *Nutr Res Rev.* juin 2003;16(1):97-108.
17. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and Insulin Sensitivity: A Review. *Int J Sports Med* [Internet]. janv 2000 [cité 15 juin 2023];21(01):1-12. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de.scd-rproxy.u-strasbg.fr/DOI/DOI?10.1055/s-2000-8847>
18. Nieman DC, Pence BD. Exercise immunology: Future directions. *J Sport Health Sci* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 15 juin 2023];9(5):432-45. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254619301528>
19. The compelling link between physical activity and the body's defense system - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S2095254618301005>
20. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review | PLOS ONE [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247039>
21. Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 1 juin 2022 [cité 15 juin 2023];79(6):550-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0609>
22. de Oliveira RMW. Neuroplasticity. *J Chem Neuroanat* [Internet]. 1 oct 2020 [cité 21 avr 2023];108:101822. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891061820300910>
23. Toda T, Parylak SL, Linker SB, Gage FH. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. *Mol Psychiatry.* janv 2019;24(1):67-87.
24. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell.* 6 juin 2013;153(6):1219-27.
25. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab.* 9 août 2016;24(2):332-40.
26. Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of Insulin Resistance With Cerebral Glucose Uptake in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* sept 2015;72(9):1013-20.
27. Banerjee M, Sasse VA, Wang Y, Maulik M, Kar S. Increased levels and activity of cathepsins B and D in kainate-induced toxicity. *Neuroscience* [Internet]. 22 janv 2015 [cité 16 juin 2023];284:360-73. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452214008574>
28. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocr Rev.* 1 août 2020;41(4):594-609.
29. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24(2-3):113-9.

30. Whitham M, Febbraio MA. The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications. *Nat Rev Drug Discov*. oct 2016;15(10):719-29.
31. Henningsen J, Pedersen BK, Kratchmarova I. Quantitative analysis of the secretion of the MCP family of chemokines by muscle cells. *Mol Biosyst*. févr 2011;7(2):311-21.
32. Zhong Y, Zhang J, Tang K, Kou W, Xu S, Yang H, et al. Decreased plasma myokine levels are associated with potential atrial fibrillation in non-diabetic patients. *Ann Transl Med*. févr 2021;9(3):203.
33. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab* [Internet]. 9 août 2016 [cité 16 juin 2023];24(2):332-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413116302479>
34. Colaianni G, Cinti S, Colucci S, Grano M. Irisin and musculoskeletal health. *Ann N Y Acad Sci*. août 2017;1402(1):5-9.
35. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum BDNF, Depression and Anti-Depressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 sept 2008 [cité 18 mai 2023];64(6):527-32. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2597158/>
36. Kim JM, Kang HJ, Kim SY, Kim SW, Shin IS, Kim HR, et al. BDNF promoter methylation associated with suicidal ideation in patients with breast cancer. *Int J Psychiatry Med*. 2015;49(1):75-94.
37. Ng T, Teo SM, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Cheung YT, et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. *Neuro-Oncol* [Internet]. févr 2016 [cité 18 mai 2023];18(2):244-51. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724179/>
38. Kempainen J, Aalto S, Fujimoto T, Kalliokoski KK, Långsjö J, Oikonen V, et al. High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans. *J Physiol* [Internet]. 2005 [cité 18 mai 2023];568(1):323-32. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.2005.091355>
39. Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, Hadzic A, Kleppa L, Gille A, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nat Commun* [Internet]. 23 mai 2017 [cité 18 mai 2023];8(1):15557. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ncomms15557>
40. Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, Huntley GW, Walker RH, Magistretti PJ, et al. Astrocyte-Neuron Lactate Transport Is Required for Long-Term Memory Formation. *Cell* [Internet]. 4 mars 2011 [cité 18 mai 2023];144(5):810-23. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(11\)00132-2](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(11)00132-2)
41. Karnib N, El-Ghandour R, El Hayek L, Nasrallah P, Khalifeh M, Barmo N, et al. Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. mai 2019 [cité 18 mai 2023];44(6):1152-62. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41386-019-0313-z>
42. Fluoxetine regulates the expression of neurotrophic/growth factors and glucose metabolism in astrocytes - PubMed [Internet]. [cité 16 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/21301813/>
43. Palesh O, Scheiber C, Kesler S, Mustian K, Koopman C, Schapira L. Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *Breast J*. mars 2018;24(2):167-75.
44. Graf C, Wessely N. Physical Activity in the Prevention and Therapy of Breast Cancer. *Breast Care Basel Switz*. 2010;5(6):389-94.
45. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. août 2008;42(8):636-47.
46. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. juill 2017;17(4):272-8.
47. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. juill 2017;17(4):272-8.
48. Emaus A, Veierød MB, Furberg AS, Espetvedt S, Friedenreich C, Ellison PT, et al. Physical activity, heart rate, metabolic profile, and estradiol in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. juin 2008;40(6):1022-30.
49. Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control CCC*. janv 2001;12(1):47-59.
50. McTiernan A, Tworoger SS, Rajan KB, Yasui Y, Sorenson B, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. juill 2004;13(7):1099-105.
51. Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, Akhmedkhanov A, Afanasyeva Y, Kato I, et al. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Br J Cancer*. 12 janv 2004;90(1):153-9.
52. Standish LJ, Sweet ES, Novack J, Wenner CA, Bridge C, Nelson A, et al. Breast cancer and the immune system. *J Soc Integr Oncol*. 2008;6(4):158-68.
53. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry*. avr 1982;4(1):33-47.
54. Hofmann SG, Gómez AF. Mindfulness-Based Interventions for Anxiety and Depression. *Psychiatr Clin North Am*. déc 2017;40(4):739-49.
55. Goleman DJ, Schwartz GE. Meditation as an intervention in stress reactivity. *J Consult Clin Psychol*. juin 1976;44(3):456-66.
56. Suzuki S, Dixon T. *Zen mind, beginner's mind*. 15. print. Boston, Mass.: Weatherhill; 2005. 138 p.
57. Krishnamurti J. *Freedom From the Known*. New York: Harper & Row; 1969.
58. Bishop SR, Lau M, Shapiro S, Carlson L, Anderson ND, Carmody J, et al. Mindfulness: A proposed operational definition. *Clin Psychol Sci Pract*. 2004;11:230-41.
59. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: Past, present, and future. *Clin Psychol Sci Pract*. 2003;10:144-56.
60. Kabat-Zinn J, Massion AO, Kristeller J, Peterson LG, Fletcher KE, Pbert L, et al. Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. juill 1992;149(7):936-43.

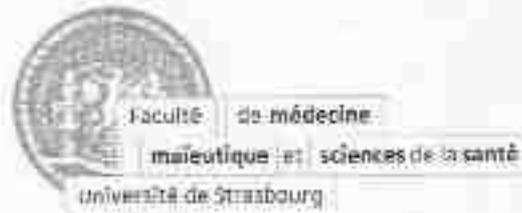
61. Ludwig DS, Kabat-Zinn J. Mindfulness in Medicine. *JAMA*. 17 sept 2008;300(11):1350-2.
62. Marciniak R, Šumec R, Vyháček M, Bendíčková K, Lázníčková P, Forte G, et al. The Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) on Depression, Cognition, and Immunity in Mild Cognitive Impairment: A Pilot Feasibility Study. *Clin Interv Aging* [Internet]. 12 août 2020 [cité 25 mai 2023];15:1365-81. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7429186/>
63. Gotink RA, Meijboom R, Vernooij MW, Smits M, Hunink MGM. 8-week Mindfulness Based Stress Reduction induces brain changes similar to traditional long-term meditation practice - A systematic review. *Brain Cogn*. oct 2016;108:32-41.
64. Sezer I, Pizzagalli DA, Sacchet MD. Resting-state fMRI functional connectivity and mindfulness in clinical and non-clinical contexts: A review and synthesis. *Neurosci Biobehav Rev*. avr 2022;135:104583.
65. Moss AS, Reibel DK, Wintering N, Vedaei F, Porter H, Khosravi M, et al. Cerebral Blood Flow and Brain Functional Connectivity Changes in Older Adults Participating in a Mindfulness-Based Stress Reduction Program. *Behav Sci Basel Switz*. 14 févr 2022;12(2):48.
66. You T, Ogawa EF. Effects of meditation and mind-body exercise on brain-derived neurotrophic factor: A literature review of human experimental studies. *Sports Med Health Sci* [Internet]. 20 mars 2020 [cité 18 mai 2023];2(1):7-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9219319/>
67. Creswell JD, Irwin MR, Burklund LJ, Lieberman MD, Arevalo JMG, Ma J, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction Training Reduces Loneliness and Pro-Inflammatory Gene Expression in Older Adults: A Small Randomized Controlled Trial. *Brain Behav Immun* [Internet]. oct 2012 [cité 25 mai 2023];26(7):1095-101. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3635809/>
68. Witek-Janusek L, Albuquerque K, Chroniak KR, Chroniak C, Durazo-Arvizu R, Mathews HL. Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. *Brain Behav Immun*. août 2008;22(6):969-81.
69. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Williams GC. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *The Oncologist*. 2007;12 Suppl 1:52-67.
70. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet Lond Engl*. 23 août 2003;362(9384):640-50.
71. Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):112-8.
72. Irvine DM, Vincent L, Bubela N, Thompson L, Graydon J. A critical appraisal of the research literature investigating fatigue in the individual with cancer. *Cancer Nurs*. août 1991;14(4):188-99.
73. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The Oncologist*. 2000;5(5):353-60.
74. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs*. oct 1994;17(5):367-78.
75. Schell LK, Monsef I, Wöckel A, Skoetz N. Mindfulness-based stress reduction for women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 27 mars 2019 [cité 25 mai 2023];2019(3):CD011518. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436161/>
76. Zhang Q, Zhao H, Zheng Y. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on symptom variables and health-related quality of life in breast cancer patients-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mars 2019;27(3):771-81.
77. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Ramesar S, Park JY, Alinat C, et al. Examination of Broad Symptom Improvement Resulting From Mindfulness-Based Stress Reduction in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2016;34(24):2827-34.
78. Carlson LE, Speca M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology*. mai 2004;29(4):448-74.
79. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: the means to the end (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 4 oct 2010;49(41):7405-21.
80. Zimmermann S, Martens UM. Telomeres and telomerase as targets for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci CMLS*. avr 2007;64(7-8):906-21.
81. Lulkiewicz M, Bajsert J, Kopczyński P, Barczak W, Rubis B. Telomere length: how the length makes a difference. *Mol Biol Rep*. sept 2020;47(9):7181-8.
82. De Cian A, Lacroix L, Douarre C, Temime-Smaali N, Trentesaux C, Riou JF, et al. Targeting telomeres and telomerase. *Biochimie*. janv 2008;90(1):131-55.
83. Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 4 juill 2017;8(27):45008-19.
84. Epel E, Daubenmier J, Moskowitz JT, Folkman S, Blackburn E. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Ann N Y Acad Sci*. août 2009;1172:34-53.
85. Lengacher CA, Reich RR, Kip KE, Barta M, Ramesar S, Paterson CL, et al. Influence of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on telomerase activity in women with breast cancer (BC). *Biol Res Nurs*. oct 2014;16(4):438-47.
86. Ornish D, Lin J, Daubenmier J, Weidner G, Epel E, Kemp C, et al. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol*. nov 2008;9(11):1048-57.
87. Blair SN, Kohl HW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*. 12 avr 1995;273(14):1093-8.
88. Su L, Fu J, Sun S, Zhao G, Cheng W, Dou C, et al. Effects of HIIT and MICT on cardiovascular risk factors in adults with overweight and/or obesity: A meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(1):e0210644.
89. Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ, Joy AA, Pituskin EN, Tkachuk LM, et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mai 2007;16(5):1026-31.

90. Jones LW, Haykowsky M, Pituskin EN, Jendzjowsky NG, Tomczak CR, Haennel RG, et al. Cardiovascular reserve and risk profile of postmenopausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor–positive operable breast cancer. *The Oncologist*. oct 2007;12(10):1156-64.
91. Daley AJ, Crank H, Saxton JM, Mutrie N, Coleman R, Roalfe A. Randomized trial of exercise therapy in women treated for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1713-21.
92. Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, Battaglini CL, Scott JM, Hornsby WE, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: a meta-analysis. *The Oncologist*. 2011;16(1):112-20.
93. Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal Standards for an Incremental Progressive Cycle Ergometer Test1–3. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 14 mai 2015 [cité 13 oct 2023]; Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/arrd.1985.131.5.700?role=tab>
94. Paterson DH, Cunningham DA, Koval JJ, St. Croix CM. Aerobic fitness in a population of independently living men and women aged 55–86 years. *Med Sci Sports Exerc*. déc 1999;31(12):1813.
95. Ficarra S, Thomas E, Bianco A, Gentile A, Thaller P, Grassadonio F, et al. Impact of exercise interventions on physical fitness in breast cancer patients and survivors: a systematic review. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2022;29(3):402.
96. Maginador G, Lixandrão ME, Bortolozo HI, Vechin FC, Sarian LO, Derchain S, et al. Aerobic Exercise-Induced Changes in Cardiorespiratory Fitness in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. août 2020;12(8):2240.
97. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 4 juill 2006;175(1):34-41.
98. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairley AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2003;21(9):1660-8.
99. Burnham TR, Wilcox A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. déc 2002;34(12):1863.
100. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 6 juin 2012;104(11):815-40.
101. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 14 mars 2002;346(11):793-801.
102. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 30 sept 2003;108(13):1554-9.
103. Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, Battaglini CL, Scott JM, Hornsby WE, et al. Effect of Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients with Cancer: A Meta-Analysis. *The Oncologist*. janv 2011;16(1):112.
104. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 9 oct 2007;50(15):1435-41.
105. Jones LW, Douglas PS, Eves ND, Marcom PK, Kraus WE, Herndon JE, et al. Rationale and design of the Exercise Intensity Trial (EXCITE): A randomized trial comparing the effects of moderate versus moderate to high-intensity aerobic training in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*. 6 oct 2010;10:531.
106. Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ, Joy AA, Pituskin EN, Tkachuk LM, et al. Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mai 2007;16(5):1026-31.
107. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 20 oct 2005;353(16):1673-84.
108. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. mars 2006;7(2):141-6.
109. Jones LW, Haykowsky M, Pituskin EN, Jendzjowsky NG, Tomczak CR, Haennel RG, et al. Cardiovascular reserve and risk profile of postmenopausal women after chemoendocrine therapy for hormone receptor–positive operable breast cancer. *The Oncologist*. oct 2007;12(10):1156-64.
110. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival - PubMed [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/21795422/>
111. Palesh O, Kamen C, Sharp S, Golden A, Neri E, Spiegel D, et al. Physical Activity and Survival in Women with Advanced Breast Cancer. *Cancer Nurs*. 2018;41(4):E31-8.
112. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Sweeney FC, et al. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res BCR*. 19 oct 2018;20(1):124.
113. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMI*. 13 oct 2009;339:b3410.
114. Robert McComb JJ, Tacon A, Randolph P, Caldera Y. A pilot study to examine the effects of a mindfulness-based stress-reduction and relaxation program on levels of stress hormones, physical functioning, and submaximal exercise responses. *J Altern Complement Med N Y N*. oct 2004;10(5):819-27.
115. Kong L, Gao R. Aerobic exercise combined with resistance exercise training improves cardiopulmonary function and blood lipid of patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 23 déc 2022;101(51):e32391.
116. Herrero F, San Juan AF, Fleck SJ, Balmer J, Pérez M, Cañete S, et al. Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *Int J Sports Med*. juill 2006;27(7):573-80.

117. Lee MK, Lee DH, Park S, Kim SJ, Jeon JY. Relationship between resting heart rate and metabolic risk factors in breast cancer patients. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. nov 2018;486:104-9.
118. Lee DH, Park S, Lim SM, Lee MK, Giovannucci EL, Kim JH, et al. Resting heart rate as a prognostic factor for mortality in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1 sept 2016;159(2):375-84.
119. Wang SJ, Chang YC, Hu WY, Chang YM, Lo C. The Comparative Effect of Reduced Mindfulness-Based Stress on Heart Rate Variability among Patients with Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 27 mai 2022;19(11):6537.
120. Gianaros PJ, Van Der Veen FM, Jennings JR. Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*. juill 2004;41(4):521-30.
121. Tosti KP, Hackney AC, Battaglini CL, Evans ES, Groff D. Exercise in patients with breast cancer and healthy controls: energy substrate oxidation and blood lactate responses. *Integr Cancer Ther*. mars 2011;10(1):6-15.
122. Rasmussen BB, Winder WW. Effect of exercise intensity on skeletal muscle malonyl-CoA and acetyl-CoA carboxylase. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 1997;83(4):1104-9.
123. Hienrich AE, Monninkhof EM, Schmidt ME, Zopf EM, Bolam KA, Aaronson NK, et al. Design of a multinational randomized controlled trial to assess the effects of structured and individualized exercise in patients with metastatic breast cancer on fatigue and quality of life: the EFFECT study. *Trials*. 29 juill 2022;23(1):610.
124. Dibble KE, Baumgartner RN, Boone SD, Baumgartner KB, Connor AE. Physical activity, ethnicity, and quality of life among breast cancer survivors and population-based controls: the long-term quality of life follow-up study. *Breast Cancer Res Treat*. août 2021;189(1):247-56.
125. Kokkonen K, Saarto T, Mäkinen T, Pohjola L, Kautio H, Järvenpää S, et al. The functional capacity and quality of life of women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. janv 2017;24(1):128-36.
126. Sfl Medical Outcome Study Short Form - 36.
127. Rogers LQ, Courneya KS, Carter SJ, Anton PM, Verhulst S, Vicari SK, et al. Effects of a multicomponent physical activity behavior change intervention on breast cancer survivor health status outcomes in a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. sept 2016;159(2):283-91.
128. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 4 déc 2013;105(23):1821-32.
129. Rogers LQ, Courneya KS, Oster RA, Anton PM, Phillips S, Ehlers DK, et al. Physical activity intervention benefits persist months post-intervention: randomized trial in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv Res Pract*. déc 2023;17(6):1834-46.
130. Health-related quality of life in Asian patients with breast cancer: a systematic review - PubMed [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678980/>
131. Bjelic-Radusic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45☆. *Ann Oncol*. 1 févr 2020;31(2):283-8.
132. Imran M, Al-Wassia R, Alkhayyat SS, Baig M, Al-Saati BA. Assessment of quality of life (QoL) in breast cancer patients by using EORTC QLQ-C30 and BR-23 questionnaires: A tertiary care center survey in the western region of Saudi Arabia. *PLoS ONE*. 10 juill 2019;14(7):e0219093.
133. Patsou ED, Alexias GD, Anagnostopoulos FG, Karamouzis MV. Effects of physical activity on depressive symptoms during breast cancer survivorship: a meta-analysis of randomised control trials. *ESMO Open*. 11 déc 2017;2(5):e000271.
134. Arida RM, Naffah-Mazzacoratti M da G, Soares J, Cavalheiro EA. Monoamine responses to acute and chronic aerobic exercise in normotensive and hypertensive subjects. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. 1998;116(1):1618-24.
135. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci*. juin 2011;180(2):319-25.
136. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc*. juill 2010;42(7):1409.
137. Ladenbauer S, Singer J. Can Mindfulness-Based Stress Reduction Influence the Quality of Life, Anxiety, and Depression of Women Diagnosed with Breast Cancer? —A Review. *Curr Oncol*. 15 oct 2022;29(10):7779-93.
138. Mindfulness-based stress reduction for women diagnosed with breast cancer - PubMed [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/30916356/>
139. Elimimian E, Elson L, Bilani N, Farrag SE, Dwivedi AK, Pasillas R, et al. Long-Term Effect of a Nonrandomized Psychosocial Mindfulness-Based Intervention in Hispanic/Latina Breast Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1534735419890682.
140. Chang YC, Lin GM, Yeh TL, Chang YM, Yang CH, Lo C, et al. Impact of mindfulness-based stress reduction on female sexual function and mental health in patients with breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mai 2022;30(5):4315-25.
141. Chen FT, Hopman RJ, Huang CJ, Chu CH, Hillman CH, Hung TM, et al. The Effect of Exercise Training on Brain Structure and Function in Older Adults: A Systematic Review Based on Evidence from Randomized Control Trials. *J Clin Med*. 27 mars 2020;9(4):914.
142. Koevoets EW, Geerlings MI, Monninkhof EM, Mandl R, Witlox L, van der Wall E, et al. Effect of physical exercise on the hippocampus and global grey matter volume in breast cancer patients: A randomized controlled trial (PAM study). *NeuroImage Clin*. 2023;37:103292.
143. Aghjayan SL, Lesnovskaya A, Esteban-Cornejo I, Peven JC, Stillman CM, Erickson KI. Aerobic exercise, cardiorespiratory fitness, and the human hippocampus. *Hippocampus*. août 2021;31(8):817-44.
144. Arnsten AFT. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci*. juin 2009;10(6):410-22.
145. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. oct 2018;32(5):669-82.
146. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 19 juill 2019;11(7):1652.
147. Hassinen M, Lakka TA, Hakola L, Savonen K, Komulainen P, Litmanen H, et al. Cardiorespiratory Fitness and Metabolic Syndrome in Older Men and Women. *Diabetes Care*. juill 2010;33(7):1655-7.
148. inserm-ec-2019-activitephysiquemaladieschroniques-synthese.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2019-02/inserm-ec-2019-activitephysiquemaladieschroniques-synthese.pdf>

149. Maison sports santé Strasbourg [Internet]. [cité 15 nov 2023]. Accueil. Disponible sur: <https://www.maisonsportsantestrasbourg.fr/>
150. Dinapoli L, Colloca G, Di Capua B, Valentini V. Psychological Aspects to Consider in Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 11 mars 2021;23(3):38.
151. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* avr 2018;15(4):215-29.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : RÉATRAND Prénom : Suzanne

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitué d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur :

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existant(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale : Bulard

A Strasbourg, le 29/23/23

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

---

**Résumé :**

**Introduction :** Le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme, malgré les progrès thérapeutiques récents qui ont majoré la survie des patientes. Le manque d'activité physique et le stress chronique sont aujourd'hui reconnus comme des facteurs de risques participant à la majoration du risque cardiovasculaire, métabolique et thymique dans cette pathologie.

En vue d'une prise en charge holistique, des thérapies complémentaires comme l'activité physique adaptée et la méditation pleine conscience sont devenues essentielles à intégrer dans le parcours de soins en vue d'améliorer la sensation de bien-être, la qualité de vie et les capacités fonctionnelles des patientes.

**Matériel et méthodes :** Étude monocentrique, randomisée, interventionnelle et prospective de 4 groupes de 25 patientes traitées par chimiothérapie dans les suites d'un cancer du sein s'intéressant à l'impact d'une activité physique adaptée couplée à une pratique de la méditation pleine conscience durant 8 semaines sur les capacités cardiorespiratoires, la qualité de vie et la dépression.

**Résultats :** La pratique d'une activité physique adaptée permet d'améliorer les paramètres cardiorespiratoires, la qualité de vie et la thymie après chimiothérapie dans un cancer du sein, alors que la pratique de la méditation pleine conscience présente un effet significatif sur la gestion de la composante émotionnelle relative au ressenti de qualité de vie. L'effet synergique recherché par la pratique couplée de ces 2 méthodes n'a pas pu être mis en évidence dans notre étude. Les variations de VO<sub>2</sub>max sont corrélées avec les variations de la perfusion cérébrale de l'aire de Brodmann 6 dans le cortex préfrontal gauche, observées en IRM fonctionnelle.

**Discussion :** Les résultats obtenus sont prometteurs et en accord avec la littérature scientifique. Ces thérapies complémentaires par activité physique et méditation pleine conscience paraissent primordiales à intégrer dans la prise en charge d'un cancer du sein le plus tôt possible. De par leurs actions multiples, il paraît également bénéfique de généraliser ces pratiques dans l'ensemble des pathologies chroniques.

**Conclusion :** Les thérapies par activité physique adaptée et par méditation pleine conscience constituent un axe de la prise en charge à mettre au premier plan dès l'élaboration du projet de soins en vue d'améliorer les capacités fonctionnelles cardio-respiratoires, la qualité de vie et la thymie des patientes atteintes d'un cancer du sein.

---

**Rubrique de classement :** Médecine Physique et de Réadaptation

---

**Mots-clés :** Cancer du sein, Activité Physique Adaptée, Méditation Pleine Conscience, Test d'effort, VO<sub>2</sub>max, Qualité de Vie, Dépression, Pathologies chroniques

---

**Président :** Professeur Marie-Ève ISNER-HOROBETI

**Assesseurs :** Docteur Evelyne LONSDORFER

Professeur Bernard GENY

Docteur Maxime ROSIN

---

**Adresse de l'auteur :** 21 rue Adèle Riton, 67000 Strasbourg