**STUDY PROTOCOL****Impact de l'Activité Physique Adaptée sur les Douleurs Articulaires Induites sous Hormonothérapie en Traitement Adjuvant du Cancer : Protocole de l'Étude APAISE****Impact of Adapted Physical Activity on Joint Pain Induced by Hormonotherapy in Adjuvant Breast Cancer Treatment: APAISE Study Protocol**

Virginie Prevost^{1,2,#,*}, Pauline Drillon^{3,#}, Antoine Desvergée⁴, Corinne Delcambre², Claire Delorme², Anne Besnier⁵, Kévin Lecaplain⁶, Charline Frandemiche⁷, Anaïs Briant⁷, Rémy Morello⁴ and Xavier Blaizot⁷

¹Normandie Univ, UNICAEN, Inserm U1086, ANTICIPE, Caen, 14000, France

²Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, Avenue du Général Harris, Caen, 14000, France

³Pharmacie Le Point du Jour, Alençon, 61000, France

⁴Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, 14000, France

⁵Maison Sport Santé du Cotentin, Cherbourg, 50100, France

⁶Entente Nautique Caennaise, Caen, 14000, France

⁷Réseau Régional de Cancérologie de Normandie, Caen, 14000, France

*Corresponding Author: Virginie Prevost. Email: virginie.prevost@unicaen.fr

#VP et PD partagent la position de co-premiers auteurs

Received: 27 June 2022 Accepted: 21 July 2022

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, l'un de ceux qui présente le meilleur taux de survie, et pour lequel environ 80% des patientes recevront une hormonothérapie. Si les patientes présentent un pronostic de survie favorable, leur traitement hormonal induit des effets indésirables impactant sur la qualité de vie, parmi lesquels les douleurs articulaires rencontrées chez une femme sur deux. Ces douleurs articulaires sont susceptibles de diminuer l'observance au traitement et par conséquent d'impacter la survie. Dans ce contexte, ce travail vise à évaluer le bénéfice que pourrait présenter l'activité physique adaptée pour soulager ces douleurs et leur retentissement. Le protocole APAISE, décrit dans cet article, est une étude observationnelle prospective menée chez des femmes opérées d'un cancer du sein présentant des douleurs induites par hormonothérapie (environ 50 patientes suivies dans 2 bassins de vie). L'objectif principal est d'évaluer l'évolution des douleurs dans le cadre d'une activité physique adaptée encadrée par un éducateur sportif sur une durée de 3 mois. Outre la douleur et son retentissement, les autres paramètres étudiés sont la qualité de vie, l'observance thérapeutique et le niveau d'activité physique. Tous ces indicateurs seront mesurés, à l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois. Outre un bénéfice attendu sur le bien-être des patientes, l'étude vise à éclairer les liens entre l'exercice physique et la douleur et à long terme de renforcer les recommandations et préconisations en matière d'activité physique chez les femmes traitées pour un cancer du sein.



ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women and approximately 80% of patients will receive hormone therapy. If survival rate after breast cancer patients is the most important, their treatment, induces strong side effects on quality of life, including joint pain which is encountered by one woman in two. These joint pains are likely to reduce compliance with the treatment and consequently impact survival. In this context, this work aims to evaluate the potential benefit of adapted physical activity to relieve pain and its impact on daily functions. The APAISE protocol, described in this article, is a prospective observational study carried out in women operated on for breast cancer and suffering from pain induced by hormone therapy (approximately 50 women followed up in 2 living areas). The main objective is to evaluate the evolution of pain in the context of an adapted physical activity supervised by a sports educator over a period of 3 months. In addition to pain and its interference, the other parameters studied are quality of life, therapeutic compliance and the level of physical activity. All these indicators will be measured at inclusion, at 3 months and at 6 months. In addition to an expected benefit on the well-being of patients, the results should shed light on the links between physical exercise and pain and in the long term reinforce recommendations in terms of physical activity in breast cancer patients.

MOTS CLÉS

Cancer du sein ; douleurs articulaires ; hormonothérapie ; activité physique adaptée ; protocole d'étude

KEYWORDS

Breast cancer; joint pain; hormone therapy; adapted physical activity; study protocol

1 Introduction**1.1 Contexte de l'Etude**

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec une incidence de 58 459 cas en France en 2018 [1]. Parmi ces femmes, environ 80% reçoivent une hormonothérapie comme traitement adjuvant [2]. Aujourd'hui les inhibiteurs de l'aromatase sont préférés au Tamoxifène car ils améliorent davantage la survie globale et la survie sans progression de la maladie [3]. En revanche, ces molécules ont l'inconvénient d'entraîner des douleurs articulaires. C'est l'un des principaux effets indésirables qui impacte l'observance du traitement et donc l'efficacité clinique.

La prévalence de ces douleurs articulaires serait comprise entre 25% et 62% [4–10], soit 1 femme sur 2 en moyenne. Cette large variation de prévalence viendrait notamment des différents outils de mesures utilisés ainsi que d'une définition parfois imprécise de la douleur articulaire. Ces arthralgies, souvent légères à modérées, apparaissent en moyenne dans les 3 à 6 mois suivant le début de l'hormonothérapie [9–11], avec parfois un délai d'apparition plus court d'environ 1, 6 mois [12]. Selon plusieurs études, 69% à 81% des femmes adhèrent à leur traitement au cours de la première année mais ce taux d'adhésion diminue chaque année et peut atteindre 50% la 3^{ème} année [13–16]. En effet, à la suite de la survenue de douleurs articulaires trop importantes, environ 13% des femmes arrêtent leur traitement dans les 6 premiers mois [12], ce qui affecte l'efficacité de l'hormonothérapie et peut impacter la survie et le risque de récurrence. Dans ce contexte, il est important d'identifier en amont les femmes plus à risque de développer des arthralgies afin qu'elles soient intégrées de manière précoce dans les programmes de prévention des douleurs articulaires. Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs pouvant influencer le développement de ces douleurs [4–7,11,17] ; parmi ceux favorisant les douleurs articulaires on retrouve : une hormonothérapie précédente, une chimiothérapie précédente notamment au Taxane, l'obésité (Indice de masse Corporelle (IMC) > 30 kg/m²), la fatigue induite par le cancer, l'anxiété, une ménopause depuis

moins de 10 ans, une arthrite préexistante. A l'inverse, parmi les facteurs protecteurs on retrouve: une hormonothérapie précédente par Tamoxifène, le surpoids (IMC = 25–30 kg/m²), une ménopause depuis plus de 10 ans.

Une méta-analyse récente identifie 5 types d'interventions visant à réduire les douleurs articulaires chez les femmes traitées pour un cancer du sein par les inhibiteurs de l'aromatase, les approches pharmacologiques, l'acupuncture, les compléments nutritionnels, les techniques de relaxation et l'activité physique [18]. Aujourd'hui l'activité physique occupe une place centrale dans le traitement des maladies chroniques y compris dans le cancer [19]. Les activités physiques adaptées (APA) regroupent l'ensemble des activités physiques et sportives adaptées aux capacités des personnes. Le rapport de l'Institut National du Cancer (INCa) souligne la nécessité d'une APA régulière chez tout patient atteint de cancer, en particulier dans la phase active de traitement, du fait des bénéfices avérés sur la condition physique, la fatigue, les douleurs et la qualité de vie [19]. Dans le cancer du sein, l'APA réduit les effets secondaires de l'hormonothérapie avec un gain ou un maintien de la masse, de la force et de l'endurance musculaires, ainsi qu'une réduction de la perte de la masse osseuse [20]. Des études se sont intéressées au bénéfice de l'APA dans la réduction des douleurs articulaires, évaluant le bénéfice d'une activité aérobie, le plus souvent la marche, plus ou moins combinée à une activité de développement de force. Ainsi par exemple, l'étude randomisée HOPE (*The Hormones and Physical Exercise*) a montré que des femmes présentant des douleurs articulaires hormono-induites, qui pourraient de ce fait avoir des freins à la pratique de l'APA, sont capables d'initier et de maintenir un programme d'exercice physique sur une année [21]. Elle souligne la nécessité d'identifier la prescription d'une activité physique qui convienne aux caractéristiques cliniques et thérapeutiques de ce groupe de patientes [21]. L'APA, en favorisant le maintien de la densité minérale osseuse (DMO) exercerait un effet bénéfique direct sur la réduction des douleurs articulaires en limitant l'ostéoporose induite par l'hormonothérapie [22,23]. De manière globale, les études conduites chez cette population de patientes convergent vers le même résultat, c'est-à-dire un bénéfice de l'APA, avec une diminution des douleurs articulaires, une amélioration de la qualité de vie et de la fatigue [4,13,21,24,25].

Néanmoins, très peu d'études se sont penchées sur les bénéfices d'une APA en milieu aquatique, montrant pour l'une d'entre elles l'effet bénéfique, à court terme, de l'exercice aquatique sur le soulagement des douleurs dans les maladies locomotrices et notamment la sclérose en plaque [26]. L'équipe de Fernández-Lao en 2013 en comparant les bienfaits de l'activité physique terrestre à ceux de l'activité physique aquatique, a mis en évidence une diminution des symptômes au cours de la pratique de l'exercice aquatique et une meilleure prévention du lymphœdème [27]. L'exercice en piscine présente le double avantage d'être bien toléré et sans effet indésirable. Les activités dites portées « sans le poids du corps » sont moins traumatisantes car limitent les impacts notamment au niveau des zones corporelles déjà douloureuses, ce qui permettrait ainsi une meilleure acceptation d'un point de vue psychologique. Ceci est un point particulièrement intéressant dans notre population car l'exercice physique en décharge limite le risque d'ostéoporose. Cantarero-Villanueva et ses collaborateurs se sont intéressés à l'exercice en milieu aquatique dans le soulagement des douleurs induites sous hormonothérapie [28]. Ils ont mesuré un taux d'adhésion au programme élevé (79%) et la pratique d'une activité aquatique, 60 min 3x/semaine durant 8 semaines, a permis une réduction significative des douleurs articulaires.

Au vu de ces résultats encourageants, l'APA est proposée de manière systématique en soin de support. Elle diminue les effets indésirables comme les douleurs articulaires ou la fatigue mais limite aussi les récurrences. Selon l'INCa, on observe une diminution du risque de rechute pouvant aller jusqu'à 50% dans le cas du cancer du sein [19]. L'action 8.6 du 3^{ème} Plan Cancer (2014–2019) proposait de "Promouvoir chez les patients atteints de cancer l'activité physique et les comportements nutritionnels adaptés" [29]. Il était donc primordial d'inciter les personnes atteintes d'un cancer à cette pratique. Coordonné par le Réseau OncoNormandie et lancé en 2012 dans l'Orne, la Manche et le Calvados, le dispositif IMAPAC

“Initier et Maintenir une Activité Physique Adaptée avec un Cancer” est principalement financé par l’Agence Régionale de Santé (ARS), la Délégation Régionale Académique à la Jeunesse, à l’Engagement et aux Sports (DRAJES), et la Caisse d’Assurance Retraite et de la Santé Au Travail (CARSAT). Cette action s’intègre également dans le Plan Régional Sport Santé et Bien Etre et vise à faciliter l’accès à une offre d’APA sur la Normandie, pour répondre aux besoins des patients atteints d’un cancer et travailler sur les déterminants comportementaux favorables à son maintien.

Dans ce contexte, l’étude IMAPAC-APAISE, portée par le Réseau OncoNormandie, vise à évaluer les effets d’une prise en charge apparentée au dispositif IMAPAC, ciblée sur l’évolution des douleurs articulaires chez les patientes sous hormonothérapie (protocole dénommé APAISE, pour Activité Physique douleurs Articulaires, cancer du Sein et hormonothérapie).

1.2 Objectifs

Sur la base d’une analyse bibliographique approfondie que nous avons conduite sur cette thématique [30,31], l’objectif de ce travail est de présenter le protocole de l’étude observationnelle prospective élaborée en vue de déterminer l’impact de l’APA sur les douleurs articulaires chez les femmes présentant un cancer du sein traité par hormonothérapie à court terme (3 mois) et à moyen terme (6 mois).

2 Protocole

2.1 Description de la Cohorte Etudiée

L’étude cible les patientes opérées d’un cancer du sein présentant des douleurs induites par un traitement d’hormonothérapie adjuvante.

Les critères d’inclusion sont les suivants :

- Patiente de sexe féminin de plus de 18 ans, ménopausée, ayant été opérée d’un cancer du sein ;
- Patiente sous hormonothérapie (Inhibiteur de l’aromatase) à l’inclusion dans l’étude ;
- Patiente douloureuse dont les douleurs sont apparues ou se sont amplifiées après le début de l’hormonothérapie ;
- Patiente ayant une prescription médicale pour la pratique de l’APA ;
- Patiente affiliée au régime de la sécurité sociale ;
- Patiente francophone.

A contrario, les critères de non-inclusion sont :

- Patiente mineure ou majeure sous tutelle ou sous protection de justice ;
- Patiente ayant eu un autre cancer que celui du sein ;
- Patiente n’étant pas sous hormonothérapie ;
- Patiente non douloureuse ou dont l’hormonothérapie n’a pas eu d’impact sur le ressenti des douleurs ;
- Patiente qui pratique déjà une activité physique régulière (modérée à intense) ;
- Patiente ayant des limitations fonctionnelles sévères ;
- Patiente n’ayant pas eu de prescription médicale pour faire de l’APA ;
- Patiente enceinte ;
- Patiente ne souhaitant pas participer à l’étude ;
- Patiente ne comprenant pas le français.

2.2 Méthodologie, Autorisations Réglementaires et Ethique

L'étude consiste en une étude observationnelle prospective avec recueil de données de santé anonymes auprès de patientes dont la prise en charge en soins courants n'est pas modifiée. De ce fait, les patientes suivent un parcours de soins classique permettant un recueil de données important dont les facteurs confondants potentiels (stade de la maladie, statut ménopausique...) seront pris en compte dans l'analyse statistique, comme co-variables. Il s'agit donc d'une recherche non interventionnelle de type RNIP (Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine) et ne comportant aucun risque ni contrainte dans laquelle tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Le protocole de l'étude a été établi selon les recommandations SPIRIT [*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* [32]].

L'étude a été déclarée conforme au référentiel de méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) le 22 septembre 2020 (Référence 2219379 V 0). Elle a reçu un avis favorable du Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé (C.L.E.R.S.) le 27 janvier 2021 (N° d'identification 2066).

Les données sont recueillies auprès des patientes opérées de cancer sous hormonothérapie en adjuvant suivant les séances d'activités physiques adaptées prescrites par le médecin (l'oncologue ou le médecin du sport ou médecin rééducateur) dans le cadre du Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée.

2.3 Objectifs de l'Etude

L'objectif principal est d'évaluer l'évolution des douleurs articulaires chez des patientes pratiquant une APA à court terme (3 mois).

Les objectifs secondaires sont :

- L'étude de l'évolution des douleurs articulaires chez des patientes pratiquant une APA à moyen terme (6 mois) ;
- La mesure de l'impact de la pratique de l'APA sur :
 - ✓ la qualité de vie en fonction de l'évolution de la douleur,
 - ✓ l'observance aux traitements,
 - ✓ la consommation d'antalgiques,
 - ✓ le recours à des soins de support (ostéopathie, kinésithérapie, auriculothérapie, sophrologie, etc...);
- La mesure de l'assiduité aux séances d'APA et de son impact sur les douleurs.

2.4 Critères de Jugement

Le critère principal de jugement retenu pour cette étude est la douleur articulaire à 3 mois (intensité et retentissement évalués avec le Questionnaire Concis sur les Douleurs (QDC)).

Les critères secondaires de jugement choisis en complément sont les suivants:

- Douleurs articulaires évaluées avec le QCD à 6 mois ;
- Qualité de vie mesurée avec le questionnaire générique de qualité de vie de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC QLQ-C30) conjointement à celui spécifique du cancer du sein (QLQ-BR23). Le questionnaire d'évaluation de la dépression et de l'anxiété HADS (de l'anglais *Hospital Anxiety and Depression Scale*) a également été administré, à 3 et 6 mois ;

- Pratique de l'activité physique évaluée par le questionnaire IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) ;
- Observance aux traitements évaluée par une question portant sur l'adhésion médicamenteuse au traitement antalgique.

2.5 Evaluation du Projet et Outils Utilisés

2.5.1 Evaluation de la Douleur et son Retentissement

La douleur et son retentissement sur la vie quotidienne des patientes seront évalués à l'aide du QCD [33]. Le QCD est la traduction française du *Brief Pain Inventory* [34]. Cette version courte validée pour évaluer la douleur en cancérologie est recommandée par la Haute Autorité de Santé [35]. Le QCD permet d'évaluer la douleur du patient (son intensité, sa localisation et son traitement), ainsi que la façon dont elle est soulagée. Elle permet également une évaluation rapide du retentissement de la douleur sur les activités quotidiennes (l'activité générale, l'humeur, la capacité à marcher, le travail habituel, les relations avec les autres, le sommeil et le goût de vivre). Chaque item est coté par le patient entre 0 et 10 ce qui permet l'obtention d'un score.

2.5.2 Auto-évaluation par la Patiente de l'Observance au Traitement

L'observance thérapeutique des patientes est mesurée à l'aide d'une question simple portant sur l'adhésion au traitement antalgique: « Dans quelle mesure suivez-vous le traitement médicamenteux qui vous a été prescrit pour votre douleur », pour laquelle la patiente doit cocher la case correspondant à sa situation (Non, pas du tout/Non, pas vraiment/Oui, plutôt/Oui, complètement). En raison de difficultés de mise à disposition du questionnaire, nous n'avons pas utilisé l'échelle de Morisky [36] pour mesurer l'observance aux traitements antalgiques.

2.5.3 Evaluation de la Qualité de Vie

La qualité de vie des patientes sera évaluée à l'aide du questionnaire général de qualité de vie QLQ-C30, utilisé en oncologie [37]. Cet auto-questionnaire, validé en français, évalue en 30 questions 5 fonctions, 9 symptômes, et l'état global de santé des patients. Il sera associé au questionnaire QLQ-BR23, module validé également, spécifiquement dédié au cancer du sein [38].

Le questionnaire HADS sera administré afin d'évaluer les troubles anxieux et dépressifs [39], à l'aide de 7 questions relatives à l'anxiété et 7 relatives à la dimension dépressive, chacune cotée entre 0 et 3 permettant d'obtenir un score.

2.5.4 Evaluation de la Pratique de l'Activité Physique

Le questionnaire IPAQ, questionnaire validé au niveau international, permettra aux patientes de rapporter leur niveau d'activité physique dans la vie quotidienne, lorsqu'elles sont chez elles, pour leurs déplacements et pendant leur temps libre [40].

2.5.5 Autres Données Collectées

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

- Données sociodémographiques: sexe, âge, mois et année de naissance, taille, poids ;
- Données concernant les facteurs de comorbidités: tabagisme, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale, maladie respiratoire, artérite des membres inférieurs, ménopause... ;
- Données concernant le cancer et ses traitements: date du cancer, poids avant cancer, type et date des traitements subis contre le cancer ;
- Données concernant la douleur (en complément du QCD) : douleurs préexistantes (type, durée), type de traitements médicamenteux, et/ou recours à des soins non médicamenteux (kinésithérapie, auriculothérapie, accompagnement psychologique, sophrologie...).

2.6 Modalités de l'Etude

2.6.1 Modalités d'Inclusion et de Suivi

Les modalités d'inclusion et de suivi des patientes dans l'étude sont décrites dans la (Fig. 1).

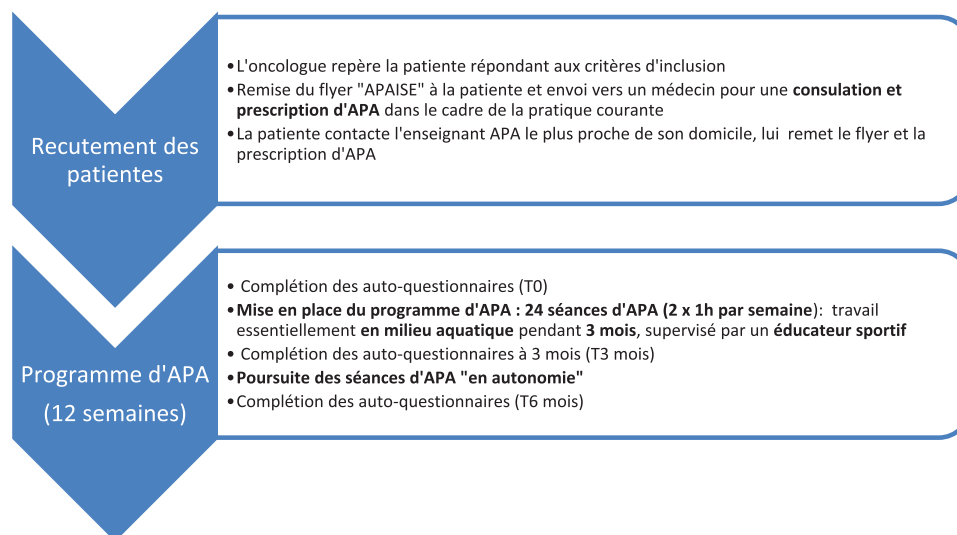


Figure 1: Schéma de l'étude

Les patientes seront recrutées par l'oncologue ou lors d'une consultation médicale APA dédiée (à la suite de l'adressage d'un oncologue) dans le cadre de la prescription médicale d'APA. La communication sur l'étude se fera notamment par le biais d'un flyer d'information (Fig. 2).

Les patientes seront dirigées vers une structure sportive au plus proche de leur domicile pour leur proposer un programme classique d'APA (2 séances hebdomadaires de 1 h pendant 3 mois) supervisé par un éducateur sportif habilité. L'APA est dispensée sous forme d'exercices proposés essentiellement en milieu aquatique, les caractéristiques de ce milieu permettent d'adapter le renforcement musculaire en utilisant la résistance de l'eau mais également de proposer des situations en variant l'immersion du corps permettant une charge articulaire variée suivant les possibilités et l'évolution du patient. Ceci permettra d'emblée la mobilisation, malgré les douleurs, en bénéficiant des deux avantages de ces activités portées, dans le cadre d'un travail tant proprioceptif que sensitif. Le programme mise ensuite sur la progressivité, permettant peu à peu de diminuer la profondeur de l'eau selon le rythme de progression des patientes. Ainsi, malgré la diminution de la décharge articulaire, en fin de programme, l'objectif est que les patientes puissent reproduire les mêmes exercices hors de l'eau, leur permettant de mieux vivre avec leur douleur au quotidien. Les patientes seront invitées à poursuivre l'APA et une évaluation leur sera proposée à nouveau après 3 mois.

2.6.2 Séquence d'Administration des Outils d'Evaluation Utilisés

Lors de l'inclusion, les patientes documenteront les auto-questionnaires sur la douleur (QCD), l'observance, la qualité de vie (QLQ-C30, QLQ-BR23), le stress et l'anxiété (HADS) ainsi que leur niveau d'activité physique (IPAQ). Ces questionnaires seront à nouveau administrés après 3 mois d'APA (T3 mois), ainsi qu'au terme des 6 mois d'étude (T6 mois) (Fig. 1). Les données complémentaires concernant le statut sociodémographique, le cancer, la douleur et les facteurs de co-morbidité des patientes, seront quant à elles recueillies uniquement à l'inclusion.

IMAPAC
apaise

INITIER ET MAINTENIR UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE AVEC UN CANCER

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

Anticipe LA LIGUE LA LIGUE ONCO-NORMANDE UNCAEN

...POUR VOUS sentir mieux et apaisé !

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

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

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

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

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

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

www.imapac.fr

Figure 2: Flyer d'information APAISE IMAPAC (à gauche, recto, à droite, verso) proposé dans le cadre du dispositif IMAPAC

2.7 Analyse et Exploitation des Données, Calendrier

2.7.1 Nombre de Patients et Nombre de Centres

Le nombre de patientes dans cette étude exploratoire n'a pas fait l'objet d'un calcul de puissance. Il a été évalué en prenant en compte la file active des patientes sur les 2 bassins de vie retenus pour l'étude c'est-à-dire Caen (3 établissements hospitaliers) et Cherbourg (2 établissements hospitaliers). Il est attendu de recruter environ 50 patientes sur la période considérée (1 an).

2.7.2 Analyse Statistique

Afin de juger de l'utilité du dispositif chez ces patientes, l'évolution de la douleur à 3 mois (critère de jugement principal) sera évaluée à l'aide du test t de Student apparié, si le score de douleur suit une loi normale (sinon, le test des rangs signés de Wilcoxon sera retenu). Les analyses de l'évolution de la qualité de vie, de la dépression, de la consommation de médicaments, de l'observance thérapeutique, et de la pratique d'activité physique seront réalisées par comparaison de moyennes sur données répétées entre l'inclusion et 3 mois avec le test t de Student apparié (ou par le test de Wilcoxon si les scores ne suivent pas une loi normale). Le lien entre le score de douleur et la pratique d'APA à 3 mois, sera étudié en utilisant le modèle linéaire généralisé avec distribution linéaire en prenant en compte le score de douleur à l'inclusion. Ce même modèle permettra de comparer les évolutions des paramètres entre l'inclusion et 6 mois. Une étude des corrélations sera réalisée afin d'étudier l'association entre APA, douleur et qualité de vie à l'inclusion et à 3 mois. Concernant les scores de douleurs, une analyse des données longitudinales recueillies à l'inclusion, 3 et 6 mois par un modèle mixte linéaire avec des résidus de covariance structurés sera également conduite. Les tests statistiques seront des tests de supériorité bilatéraux (significatifs pour $p < 0,05$). Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel de statistiques SAS, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) ou R 3.6.0 (R Foundation for Statistical Computing).

2.7.3 Calendrier Prévisionnel

La date prévue pour le début des inclusions est le 1/02/2021. La durée des inclusions est de 1 an et la période de suivi de 6 mois. La date prévue de fin d'étude est décembre 2022.

3 Discussion et Conclusions

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'impact de l'APA sur les douleurs induites par l'hormonothérapie chez les patientes opérées d'un cancer du sein. Les bénéfices attendus de la pratique sportive concernent donc en premier lieu le soulagement de la douleur et de son retentissement sur la qualité de vie des patientes.

L'étude observationnelle dont le protocole est le sujet de cet article vise à évaluer l'efficacité d'une pratique courante conduite sur une durée de 3 mois et encadrée par un éducateur sportif sur le quotidien des patientes. Les douleurs articulaires sont un motif fréquent de non-observance à l'hormonothérapie et les données recueillies permettront d'éclairer les liens entre APA, douleurs, observance et qualité de vie. Des études sont d'ailleurs en cours pour mieux comprendre comment l'exercice physique pourrait soulager les douleurs articulaires et potentiellement améliorer l'adhésion aux inhibiteurs de l'aromatase [41]. L'objectif de notre projet est également d'évaluer les bénéfices de l'APA sur 6 mois et de voir, si et comment, les patientes poursuivent en autonomie l'activité au-delà des 3 mois d'encadrement par l'éducateur sportif. Les résultats permettront d'encourager la poursuite et le déploiement de cette activité ainsi que les conditions les plus favorables de sa mise en œuvre.

À l'issue du lancement du protocole, plusieurs remarques peuvent être faites sur la faisabilité et le déroulé de l'étude. Tout d'abord, l'acceptation des séances d'activité physique par les patientes est très bonne avec notamment un engouement spécifique pour les activités proposées en milieu aquatique, surtout pour les personnes en situation de surpoids et d'obésité. Des séances dédiées à ces patientes permettent non seulement de proposer des activités adaptées mais aussi de les inscrire dans un environnement favorable, de confiance et non stigmatisant. Les patientes témoignent également des bienfaits des séances tant sur le plan physique que moral ou social. Néanmoins, plusieurs facteurs limitants peuvent être signalés. La sensibilisation des médecins et notamment des oncologues reste à améliorer pour renforcer et systématiser la démarche de prescription médicale d'APA. Par ailleurs, il apparaît nécessaire de bien faire comprendre aux patientes l'importance d'une pratique d'activité physique régulière, au moins deux fois par semaine, malgré des difficultés d'organisation et d'horaire de pratique.

Parmi les limites de l'étude, le contexte sanitaire récent lié à la COVID 19 a constitué l'un des premiers freins. Entre 2020 et 2021, a été observé un effondrement de l'accès aux soins de support en lien avec la fermeture temporaires des structures d'accueil spécialisées en APA et la priorisation du parcours patient vers les soins essentiels, dans un climat de réticence des patientes à sortir de chez elles du fait de leur fragilité. D'autres biais sont susceptibles d'interférer comme par exemple, un changement de stratégie thérapeutique au cours de l'étude ou encore le degré de motivation des patientes à l'égard du type d'APA proposée.

Dans un contexte où l'APA est de plus en plus couramment intégrée dans la proposition de soins oncologiques de support, pendant les traitements et au-delà [42], la validation de son bénéfice et l'étude des modalités proposées (type d'activité, durée...) sont des points essentiels, auxquels les données recueillies dans l'étude permettront de contribuer.

En termes de santé publique, au-delà du cadre de l'étude, les résultats pourraient permettre de proposer et de renforcer, dans les établissements de santé et auprès des médecins généralistes, des recommandations et préconisations en matière d'APA.

Author Contributions: Le protocole a été conçu par construit et rédigé par XB, VP, CF et par PD dans le cadre de sa thèse d'état de docteur en pharmacie, avec l'aide de C Delorme et C Delcambre sur les aspects médicaux, de RM et A Briant pour l'analyse statistique. La partie APA a été supervisée par AD (modalités d'organisation des consultations et prescription d'APA), KL et A Besnier (modalités de prise en charge pratique des activités d'APA). VP, XB, PD ont préparé le manuscrit dont la rédaction a été supervisée par VP et XB. Tous les auteurs ont donné leur approbation pour la publication de la version finale.

Ethics Approval and Informed Consent Statement: Les patientes signent un formulaire d'information et de non-opposition de participation au projet APAISE avant leur inclusion dans l'étude (avis favorable du C. L.E.R.S. le 27/1/2021, N° d'identification 2066).

Funding Statement: Les auteurs n'ont reçu aucun financement dans le cadre de l'étude.

Conflicts of Interest: Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

References

1. Santé Publique France (2022). Cancer du sein. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein>.
2. Institut National du Cancer (2015). Cancer du sein–Hormonothérapie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>.
3. Cuzick, J., Sestak, I., Baum, M., Buzdar, A., Howell, A. et al. (2010). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology*, 11(12), 1135–1141. DOI 10.1016/S1470-2045(10)70257-6.
4. Fenlon, D., Addington-Hall, J. M., O'Callaghan, A. C., Clough, J., Nicholls, P. et al. (2013). A survey of joint and muscle aches, pain, and stiffness comparing women with and without breast cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 46(4), 523–535. DOI 10.1016/j.jpainsymman.2012.10.282.
5. Laroche, F., Coste, J., Medkour, T., Cottu, P. H., Pierga, J. Y. et al. (2014). Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer: A prospective multicenter cohort study. *The Journal of Pain*, 15(3), 293–303. DOI 10.1016/j.jpain.2013.11.004.
6. Beckwée, D., Leysen, L., Meuwis, K., Adriaenssens, N. (2017). Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Support Care in Cancer*, 25(5), 1673–1686. DOI 10.1007/s00520-017-3613-z.

7. Crew, K. D., Greenlee, H., Capodice, J., Raptis, G., Brafman, L. et al. (2007). Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), 3877–3883. DOI 10.1200/JCO.2007.10.7573.
8. Morimoto, Y., Sarumaru, S., Oshima, Y., Tsuruta, C., Watanabe, K. (2017). Joint symptoms associated with anastrozole and letrozole in patients with breast cancer: A retrospective comparative study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 3(1), 1–6. DOI 10.1186/s40780-017-0095-6.
9. Laroche, F., Perrot, S., Medkour, T., Cottu, P. H., Pierga, J. Y. et al. (2017). Quality of life and impact of pain in women treated with aromatase inhibitors for breast cancer. A multicenter cohort study. *PLoS One*, 12(11), e0187165. DOI 10.1371/journal.pone.0187165.
10. Thorne, C. (2007). Management of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy. *Current Oncology*, 14, S11–S19. DOI 10.3747/co.2007.152.
11. Mao, J., Stricker, C., Bruner, D., Xie, S., Bowman, M. A. et al. (2009). Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer*, 115(16), 3631–3639. DOI 10.1002/cncr.24419.
12. Henry, N. L., Giles, J. T., Ang, D., Mohan, M., Dadabhoy, D. et al. (2008). Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 11(2), 365–372. DOI 10.1007/s10549-007-9774-6.
13. Ziller, V., Kalder, M., Albert, U. S., Holzhauer, W., Ziller, M. (2009). Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Annals of Oncology*, 20(3), 431–436. DOI 10.1093/annonc/mdn646.
14. Partridge, A. H., LaFountain, A., Mayer, E., Taylor, B. S., Winer, E. et al. (2008). Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(4), 556–562. DOI 10.1200/JCO.2007.11.5451.
15. Nekhlyudov, L., Li, L., Ross-Degnan, D., Wagner, A. K. (2011). Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 130(2), 681–689. DOI 10.1007/s10549-011-1703-z.
16. Nyrop, K. A., Callahan, L. F., Cleveland, R. J., Arbeeve, L. L., Hackney, B. S. et al. (2017). Randomized controlled trial of a home-based walking program to reduce moderate to severe aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors. *The Oncologist*, 22(10), 1238–1249. DOI 10.1634/theoncologist.2017-0174.
17. Sestak, I., Cuzick, J., Sapunar, F., Eastell, R., Forbes, J. F. et al. (2008). Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: A retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*, 9(9), 866–872. DOI 10.1016/S1470-2045(08)70182-7.
18. Yang, G. S., Kim, H. J., Griffith, K. A., Zhu, S., Dorsey, S. G. et al. (2017). Interventions for the treatment of aromatase inhibitor–Associated arthralgia in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Nursing*, 40(4), E26–E41. DOI 10.1097/NCC.0000000000000409.
19. Institut National du Cancer (2017). Bénéfices de l’activité physique pendant et après cancer. Des connaissances scientifiques aux repères pratiques/Collection etats des lieux et des connaissances. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Activite-physique/Activite-physique-et-traitement-des-cancers>.
20. Haute Autorité de Santé (2019). Prescription d’activité physique et sportive-cancers: Sein, colorectal, prostate. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/app_247_ref_aps_cancers_cd_vf.pdf.
21. Arem, H., Sorkin, M., Cartmel, B., Fiellin, M., Capozza, S. et al. (2016). Exercise adherence in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor arthralgias in breast cancer survivors: The hormones and physical exercise (HOPE) study. *Journal of Cancer Survivorship*, 10(4), 654–662. DOI 10.1111/tbj.12951.
22. Winters-Stone, K. M., Dobek, J., Nail, L., Bennett, J. A., Leo, M. C. et al. (2011). Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: A randomized, controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 127(2), 447–456. DOI 10.1007/s10549-011-1444-z.
23. Schwartz, A. L., Winters-Stone, K., Gallucci, B. (2007). Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 34(3), 627–633. DOI 10.1188/07.ONF.627-633.

24. Henry, N. L., Unger, J. M., Schott, A. F., Fehrenbacher, L., Flynn, P. J. et al. (2018). Randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of duloxetine versus placebo for aromatase inhibitor–Associated arthralgias in early-stage breast cancer: SWOG S1202. *Journal of Clinical Oncology*, 36(4), 326–332. DOI 10.1200/JCO.2017.74.6651.
25. Campbell, A., Heydariyan, R., Ochoa, C., Dwivedi, A. K., Nahleh, Z. A. (2018). Single arm phase II study of oral vitamin B12 for the treatment of musculoskeletal symptoms associated with aromatase inhibitors in women with early stage breast cancer. *The Breast Journal*, 24(3), 260–268. DOI 10.1111/tbj.12951.
26. Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., Lara-Palomo, I., Saavedra-Hernández, M., Arroyo-Morales, M. et al. (2012). Hydrotherapy for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, 2012, 473963. DOI 10.1155/2012/473963.
27. Fernández-Lao, C., Cantarero-Villanueva, I., Ariza-García, A., Courtney, C., Fernández-de-las-Peñas, C. et al. (2013). Water versus land-based multimodal exercise program effects on body composition in breast cancer survivors: A controlled clinical trial. *Support Care in Cancer*, 21(2), 521–530. DOI 10.1007/s00520-012-1549-x.
28. Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Caro-Morán, E., Morillas-Ruiz, J., Galiano-Castillo, N. et al. (2013). Aquatic exercise in a chest-high pool for hormone therapy-induced arthralgia in breast cancer survivors: A pragmatic controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 27(2), 123–132. DOI 10.1177/0269215512448256.
29. Plan Cancer 2014–2019. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf.
30. Drillon, P. (2021). *Impact de L'activité Physique Adaptée sur les Douleurs Articulaires Induites Sous Hormonothérapie en Traitement Adjuvant du Cancer du Sein (Etude Ancillaire du Dispositif IMAPAC [Thèse]*, pp. 1–121. Publiée à Caen, Université de Caen Normandie : UFR Santé, Faculté des sciences pharmaceutiques; <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03466917/document>.
31. Drillon, P., Desvergées, A., Prevost, V., Blaizot, X. (2022). Impact de l'activité physique adaptée sur les douleurs articulaires induites sous hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein : Revue de la littérature. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, DOI 10.1016/j.pharma.2022.06.003.
32. Chan, A. W., Tetzlaff, J. M., Gøtzsche, P. C., Altman, D. G., Mann, H. et al. (2013). SPIRIT 2013 explanation and elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *British Medical Journal*, 346, e7586. DOI 10.1136/bmj.e7586.
33. Larue, F., Colleau, S. M., Brasseur, L., Cleeland, C. S. (1995). Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *British Medical Journal*, 310(6986), 1034–1037. DOI 10.1136/bmj.e7586.
34. Cleeland, C. S., Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: Global use of the brief pain inventory. *Annals of the Academy of Medicine of Singapore*, 23(2), 129–138.
35. ANAES (1999). Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf>.
36. Korb-Savoldelli, V., Gillaizeau, F., Pouchot, J., Lenain, E., Postel-Vinay, N. et al. (2012). Validation of a French version of the 8-item morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *The Journal of Clinical Hypertension*, 14(7), 429–434. DOI 10.1111/j.1751-7176.2012.00634.x.
37. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. (1993). The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376. DOI 10.1093/jnci/85.5.365.
38. Winters, Z. E., Afzal, M., Rutherford, C., Holzner, B., Rumpold, G. et al. (2018). International validation of the european organisation for research and treatment of cancer QLQ-BRECON23 quality-of-life questionnaire for women undergoing breast reconstruction. *British Journal of Surgery*, 105(3), 209–222. DOI 10.1002/bjs.10656.
39. Zigmond, A. S., Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica. Scandinavica*, 67(6), 361–370. DOI 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
40. Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(8), 1381–1395. DOI 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.

41. Bluethmann, S. M., Truica, C., Klepin, H. D., Olsen, N., Sciamanna, C. et al. (2021). Study design and methods for the using exercise to relieve joint pain and improve AI adherence in older breast cancer survivors (REJOIN) trial. *Journal of Geriatric Oncology*, *12*(7), 1146–1153. DOI 10.1016/j.jgo.2021.05.011.
42. Wirtz, P., Baumann, F. T. (2018). Physical activity, exercise and breast cancer—What is the evidence for rehabilitation, aftercare, and survival a review. *Breast Care*, *13*(2), 93–101. DOI 10.1159/000488717.