



HAL
open science

Comment l'activité physique pourrait-elle réduire le risque de survenue et de récurrence des cancers du sein ?

Alisée Meneu, Vincent Lavoué, Sophie Guillermet, Jean Leveque, Carole Mathelin, Susie Brousse

► To cite this version:

Alisée Meneu, Vincent Lavoué, Sophie Guillermet, Jean Leveque, Carole Mathelin, et al.. Comment l'activité physique pourrait-elle réduire le risque de survenue et de récurrence des cancers du sein ?. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2024, 52 (3), pp.158-164. 10.1016/j.gofs.2024.01.004 . hal-04577317

HAL Id: hal-04577317

<https://hal.science/hal-04577317>

Submitted on 30 May 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Comment l'activité physique pourrait-elle réduire le risque de survenue et de récurrence des cancers du sein ?

How could physical activity decrease the risk of breast cancer development and recurrence?

Alisée Meneu¹, Vincent Lavoué², Sophie Guillermet³, Jean Levêque⁴, Carole Mathelin⁵, Susie Brousse⁶

1. Alisée Meneu. Service de chirurgie. Centre Eugène Marquis. Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque 35042 Rennes Cedex, France. a.meneu@rennes.unicancer.fr
2. Vincent Lavoué. Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Rennes, Rennes, France. Service de chirurgie. Centre Eugène Marquis. Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque 35042 Rennes Cedex, France. Vincent.LAVOUE@chu-rennes.fr
3. Sophie Guillermet. Service de chirurgie. Centre Eugène Marquis. Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque 35042 Rennes Cedex, France. s.guillermet@rennes.unicancer.fr
4. Jean Levêque Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Rennes, Rennes, France. Service de chirurgie. Centre Eugène Marquis. Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque 35042 Rennes Cedex, France. jean.leveque@chu-rennes.fr
5. Service de chirurgie. ICANS. Avenue Albert Calmette 67200 Strasbourg, CHRU Avenue Molière 67200 Strasbourg, France. C.mathelin@icans.eu
6. Susie Brousse. Service de chirurgie. Centre Eugène Marquis. Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque 35042 Rennes Cedex, France. Inserm UMR_S 1242, Chemistry Oncogenesis Stress Signaling, Université de Rennes, Rennes, France. s.brousse@rennes.unicancer.fr

Correspondance : Dr Susie Brousse, MD Tel : 00 33 2 99 25 31 99

Titre court : Sport et risque de cancer du sein

Les auteurs n'ont pas de liens d'intérêt en rapport avec ce sujet

Résumé

Objectif. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier chez les femmes.

Actuellement, il est observé que 50 % des adultes français sont en surcharge pondérale, la plupart du fait d'une sédentarité. Or, de nombreuses études mettent en avant le surpoids, l'obésité et l'insuffisance d'activités physiques comme des facteurs de risque de survenue et d'aggravation du pronostic de certains cancers. Le but de ce travail était de comprendre dans quelle mesure l'activité physique peut réduire l'incidence et améliorer le pronostic des cancers du sein et quels en sont les mécanismes physiopathologiques.

Méthodes. La Commission de Sénologie du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a basé son argumentaire sur l'analyse de la littérature internationale selon une méthodologie de type Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) menée sur la base de données PubMed entre 1994 et 2023.

Résultats. Au total, 70 articles ont été sélectionnés, permettant de démontrer le rôle de l'activité physique régulière dans la diminution du risque de survenue et de récurrence des cancers du sein. Ce rôle de contrôle de la cancérogénèse se fait par l'intermédiaire de facteurs métaboliques tels que la leptine, l'adiponectine et l'insuline, d'hormones sexuelles et de l'inflammation. Les voies de signalisation dérégulées par ces molécules sont des voies de cancérogénèse connues qui pourraient être utilisées comme cibles thérapeutiques adaptées à cette population sans pour autant remplacer la prise en charge hygiéno-diététique essentielle.

Conclusion. L'activité physique a un effet protecteur sur le risque de survenue de cancer du sein et sur le pronostic associé. Il faut donc poursuivre les travaux de sensibilisation en population générale et promouvoir celle-ci comme moyen de prévention primaire, mais aussi secondaire et tertiaire.

Abstract

Objectives. Breast cancer is the most frequent and deadly cancer among women. In France, 50% of adults are currently overweight, mostly as a result of a sedentary lifestyle. Numerous studies have highlighted overweight, obesity and lack of physical activity as risk factors for the occurrence and prognosis of cancers, particularly breast cancer. The aim of this study was to understand the extent to which physical activity can improve this prognosis, and what the pathophysiology is.

Methods. The Senology Commission of the Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) based its responses on an analysis of the international literature using a Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) methodology conducted on the PubMed database between 1994 and 2023.

Results. A total of 70 articles were selected, demonstrating the role of regular physical activity in reducing the risk of breast cancer occurrence and recurrence. This role in controlling carcinogenesis is mediated by metabolic factors such as leptin, adiponectin and insulin, sex hormones and inflammation. The signaling pathways deregulated by these molecules are known carcinogenic pathways which could be used as therapeutic targets adapted to this population, without replacing the essential hygienic-dietary recommendations.

Conclusion. Physical activity has a protective effect on breast cancer risk and prognosis. We must therefore continue to raise awareness in the general population and promote physical activity as a means of primary, secondary, and tertiary prevention.

Mots clés : cancer du sein ; activité physique ; prévention ; sédentarité ; obésité

Keywords: breast cancer; physical activity; prevention; sedentary lifestyle; obesity

Introduction

Avec 61 214 nouveaux cas en 2023 et 12 100 décès en 2018 en France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent (totalisant 33 % des cancers féminins) et le plus meurtrier chez la femme. Le

dépistage et l'amélioration des traitements a néanmoins permis d'augmenter la survie des patientes qui est aujourd'hui de 88 % à 5 ans (1).

Actuellement, en France, un adulte sur deux est en surcharge pondérale dans un contexte où 80 % des adultes et 71 % des adolescents sont considérés comme sédentaires selon l'Institut National du Cancer (INCa). De nombreuses études mettent en avant le surpoids, l'obésité et l'insuffisance de pratique physique comme des facteurs de risque de survenue et d'aggravation du pronostic des cancers (2), notamment des cancers du sein par leurs effets sur les hormones sexuelles, l'inflammation chronique et les modifications métaboliques (3).

Si la pratique physique est aussi importante, c'est notamment par la diminution de la mortalité liée au cancer du sein par la baisse de la surcharge pondérale, estimée à 18 % pour 5 kg/m² d'indice de masse corporelle (IMC) en moins (4). De même cette activité physique permet de limiter la prise de poids, celle-ci aggravant le pronostic de façon significative (HR = 2,67 [IC95%=1,37-5,05] en cas de prise de poids de plus de 10% en comparaison aux patientes qui ont un poids stable (5) avec un effet plus marqué les deux premières années suivant le diagnostic (HR = 5,87 [IC95%=0,89-47,8]).

S'il faut donc encourager une prise en charge nutritionnelle pour permettre un contrôle voire une diminution significative du poids en cas de surpoids ou d'obésité, il est à noter que celle-ci passe souvent par une perte de masse grasse mais également de masse musculaire (6) qui impacte alors négativement la survie (7). L'activité physique est donc à associer à cette prise en charge pour que la perte pondérale, la diminution d'IMC et la réduction de la masse grasse soient associée à un gain de masse musculaire (8), grâce à l'association d'un régime normocalorique équilibré et d'un programme d'activité physique (9).

Cette pratique d'une activité physique après diagnostic d'un cancer est effectivement associée à une réduction de la mortalité globale de 41 %, de la mortalité spécifique de 34 % et du risque de récurrence de 24 %, en agissant non seulement sur les causes de décès directement liées à la sédentarité (cardio-vasculaires notamment) mais aussi sur les causes carcinologiques, particulièrement en cas de cancer hormono-dépendant (10). Non seulement le pronostic est impacté, mais on note aussi une diminution significative de 25 % du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes pratiquant une activité physique régulière, notamment après la ménopause (11). Enfin, en cas de cancers du sein

de stade avancé ou en cours de récurrence, on retrouve aussi une réduction de la mortalité de 23 % en cas de pratique de plus d'une heure d'activité physique modérée par jour, surtout à partir du diagnostic (12,13).

Nous nous sommes donc intéressés à comprendre selon quelles modalités cette activité physique doit être réalisée, dans quelle population, et par quels mécanismes elle agirait de façon positive pour éviter la survenue et la récurrence des cancers du sein.

Matériel et méthode

Cette revue de littérature a été basée sur une méthodologie de type Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA) (14) menée sur la base de données PubMed entre 1994 et 2023 à l'aide des mots clés suivants : « breast cancer », « physical activity », « leptin », « insulin », « estrogen », « cytokin », « IGF », « inflammation », « overweight and breast cancer », « obesity and breast cancer », ainsi que sur les recommandations françaises de l'Institut National du Cancer (INCa).

Les articles ont d'abord été sélectionnés par la lecture de leur titre (articles originaux, méta-analyses et revues de la littérature), tous étant de langue anglaise ou française. Ces articles ont ensuite été sélectionnés par la lecture de l'abstract puis de l'article *in extenso* si l'abstract répondait aux critères de sélection basés sur la recherche d'un lien entre activité physique et cancer du sein et/ou en l'expliquant. La bibliographie des articles sélectionnés a été consultée pour rajouter les références non identifiées sur la première sélection. Ces sélections ont été réalisées par AM et SB puis vérifiées par les co-auteurs.

Parmi les 510 articles retrouvés sur la recherche par mots-clés, 250 ont été exclus après lecture du titre, 158 après celle de l'abstract, 32 après celle de l'article en version complète. Au total, 70 articles ont été inclus.

Résultats

1. Activité physique et métabolisme

En 2018, une étude consistant à relever des marqueurs de risque métabolique avant et après une prise en charge diététique et sportive pendant 12 semaines chez des patientes en surpoids traitées pour un cancer du sein au cours des 6 mois précédents a mis en évidence de manière significative une perte de poids, une diminution du tour de taille et une perte de masse grasse (respectivement 7,7 %, 5,6 cm et 10,7 %) associées à une diminution des taux de cholestérol total (9,4 %), de glucose (2,4 %), d'insuline (14,9 %), de résistance à l'insuline (13,5 %), et de leptine (13,1 %) non significativement ($p=0,280$), mais significativement corrélée aux variations de l'IMC (15). Il existe en effet des associations négatives entre l'activité physique et les concentrations circulantes de leptine, de protéine C réactive (CRP), d'insuline, d'Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) et d'Insulin-Like Growth Factor-1 Binding-Protein (IGFBP) dans la plupart des études (8).

Nous nous sommes donc intéressés à ces différents marqueurs et à leur rôle dans la carcinogénèse mammaire.

1.1. Leptine

La leptine (du grec leptos, mince,) parfois dénommée « hormone de la satiété », découverte en 1994 (16), est une hormone peptidique anorexigène de la famille des adipokines, régulant le stockage et la mobilisation des acides gras, et diminuant grâce à l'activité physique. Sur le plan métabolique, elle induit la lipolyse, la lipogénèse et diminue la sécrétion d'insuline. Elle est produite principalement par les adipocytes blancs mais aussi par les cellules placentaires, les cellules de la muqueuse gastrique, les myocytes et les cellules épithéliales mammaires. Sa concentration plasmatique est donc directement liée à l'adiposité avec des taux trois fois plus élevés en cas d'obésité (17). L'activité physique, en diminuant l'adiposité, diminue donc le taux de leptine et l'activation de voies de signalisation intracellulaire pro-oncogènes. En effet, la leptine et son récepteur transmembranaire Ob-R sont nécessaires au développement de la glande mammaire normale, mais ils sont par la suite peu exprimés au sein de celle-ci et de manière beaucoup plus importante dans les cellules cancéreuses où il existe des liens complexes entre ceux-ci et les voies de signalisation cellulaire (18).

En 2013, Yuan *et al.* (19) ont montré dans un modèle murin que la leptine, pour augmenter la croissance tumorale, la prolifération et la migration cellulaire, passe par la phosphorylation d'ERK

appartenant à la voie de signalisation intracellulaire pro-oncogène Ras/Raf/Mek aussi appelée voie MAPK (mitogen-activated protein kinase ou MAPkinase) (19). Or cette voie peut être ciblée par diverses thérapeutiques, décrites ultérieurement, ouvrant des voies de recherche quant à l'utilité de ces molécules en population sédentaire.

D'autres équipes se sont intéressées au récepteur transmembranaire de la leptine, Ob-R, dont la région intra-cellulaire, lorsqu'elle est activée par la fixation de son ligand, la leptine, présente un motif permettant la fixation de la tyrosine kinase JAK2 (18), entraînant plusieurs cascades de signalisation dont la voie de signalisation intracellulaire Ras/Raf/ERK (20). Cette voie peut par ailleurs passer par STAT3 participant à la résistance et la dérégulation du récepteur Ob-R chez les patientes obèses ou STAT5 qui agit positivement sur le gène du VEGF, facteur de croissance tumorale du fait de l'angiogenèse induite et PI3K/Akt favorisant la migration cellulaire (21). Cette voie PI3K/Akt d'oncogenèse peut aussi être ciblée par diverses thérapeutiques, comme précédemment celle des MAPK.

La leptine agit donc via plusieurs voies de signalisation intracellulaire, notamment JAK/STAT, MAPK et PI3K /Akt (20) qui sont impliquées dans la croissance tumorale et la prolifération cellulaire de nombreux cancers dont celui du sein (18). Agissant en quelque sorte comme un substrat en activant ces voies de signalisation, l'excès de leptine participe au développement des cellules cancéreuses.

1.2. Adiponectine

L'adiponectine est également une adipokine dont le taux est, en revanche, inversement lié à l'abondance de tissu adipeux. *In vitro*, elle favorise l'apoptose de lignées cellulaires de cancer du sein (22) et elle inhibe les effets sur la prolifération cellulaire de la leptine et de différents facteurs de croissance (23). Puisqu'elle joue un rôle anti-prolifératif, pro-apoptotique et anti-angiogénique, il existe donc une association entre les faibles concentrations plasmatiques d'adiponectine et l'augmentation du risque de cancer du sein (22) avec un ratio leptine/adiponectine considéré comme un facteur de risque pour le cancer du sein en cas d'obésité (24). L'activité physique, par la diminution de la masse grasse, permet donc l'augmentation du taux d'adiponectine entraînant des effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques et anti-angiogéniques.

1.3. Insuline

L'insuline est une hormone protéique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques dont l'effet est majeur sur le métabolisme des glucides notamment en favorisant l'absorption du glucose. Le surpoids entraîne une résistance périphérique à l'insuline avec pour conséquence directe une hyperinsulinémie plasmatique et une possible évolution vers un diabète. L'insulinorésistance entraîne une diminution de l'utilisation du glucose et une hyperglycémie. Or, l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie ont des conséquences majeures sur l'apparition et le développement tumoral. L'activité physique, en diminuant le taux d'insuline et de glucose par la resensibilisation des cellules, notamment musculaires, réduit donc la stimulation des voies de signalisation intracellulaires pro-oncogènes induites.

L'équipe de Pan (25), en greffant des lignées de cellules mammaires cancéreuses humaines sur un modèle murin puis en injectant de l'insuline autour du site tumoral, avait déjà démontré en 2014 que la croissance tumorale était significativement plus importante avec insuline (25). Cette équipe a également mis en évidence une augmentation de la croissance, de la prolifération et de la migration des cellules cancéreuses stoppée en cas d'utilisation d'un inhibiteur d'ERK, démontrant ainsi non seulement le rôle pro-oncogène de l'insuline mais aussi son mécanisme reposant de nouveau sur la voie de signalisation intracellulaire des MAPK.

Il existe par ailleurs encore une fois une activation de la voie de signalisation PI3K/Akt par l'insuline, activant ensuite mTOR connu pour favoriser la prolifération cellulaire et inhiber l'apoptose (26).

D'autre part, l'obésité et l'hyperinsulinémie diminuent la synthèse hépatique des protéines de liaison d'IGF-1, IGFBP-1 et IGFBP-2 (insulin-like growth factor binding protein) (27) augmentant ainsi la biodisponibilité de l'IGF-1 vis-à-vis de ses récepteurs et stimulant la croissance des cellules cancéreuses tout en diminuant leur apoptose (28,29). En diminuant le taux d'insuline et d'IGF circulantes et en augmentant en parallèle le taux d'IGFBP, l'activité physique améliore ainsi le pronostic des femmes atteintes d'un cancer du sein (27).

2. Activité physique et hormones

Environ deux tiers des cancers du sein sont hormono-dépendants (30), les cellules carcinomateuses mammaires ayant des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. La nulliparité, une ménarche précoce, une ménopause tardive ou encore un traitement substitutif de la ménopause prolongé entraînent une exposition aux œstrogènes et sont décrits comme des facteurs de risque de cancer du sein (31). Or, après la ménopause les œstrogènes sont pratiquement exclusivement produits par l'aromatation des androgènes au sein des tissus adipeux. En réduisant la masse grasse, l'activité physique pourrait donc agir sur ce taux et avoir un effet particulièrement marqué en cas de cancer hormono-dépendant (32).

En 2009 Berthone-Johnson *et al.* (33) mettaient en évidence une association positive entre le taux d'œstrogènes circulants chez les patientes ménopausées et l'IMC et négative (10 à 15 % moins élevé) en cas d'activité physique régulière. On notait aussi une association négative entre l'IMC et le taux de SHBG (Sex Hormone Binding-Globulin) permettant de diminuer la fraction circulante des hormones sexuelles. En 2004 McTiernan *et al.* (34) montraient aussi que l'activité physique modérée sous la forme d'un programme régulier de 12 mois réduisait significativement les taux d'œstrogènes dans le sérum : 11,9 % pour l'estrone, 13,7 % pour l'estradiol et 16,7 % pour l'estradiol libre chez les patientes ménopausées en surpoids. Deux ans plus tard la même équipe retrouvait ce même effet bénéfique de l'activité physique sur l'augmentation du taux de SHBG et un effet inverse de l'augmentation de l'IMC (34). En 2013 Rock *et al.* (35) montraient que c'est la perte de poids entraînée par l'activité physique qui semblait avoir un effet favorable sur ces biomarqueurs hormonaux.

D'autre part, l'hyperinsulinémie et l'IGF-1 libre plasmatique inhibent la synthèse hépatique de SHBG, faisant de l'obésité et de la résistance à l'insuline des causes d'augmentation des hormones sexuelles (27). En réduisant la masse grasse et donc l'aromatation des androgènes, mais aussi en augmentant le taux circulant de SHBG, l'activité physique modérée chez les femmes ménopausées en surpoids est donc une approche intéressante permettant de réduire le risque de survenue ou de récurrence d'un cancer du sein. Chez la femme non ménopausée, l'effet de l'activité physique sur le taux d'œstrogènes circulants est débattu (36).

3. Activité physique et inflammation

Le surpoids est associé à un état d'inflammation chronique possiblement réversible par le sport. En effet, les adipocytes ont la capacité de produire près de 75 protéines pro-inflammatoires activant à leur tour une réponse immunitaire pro-inflammatoire via les macrophages notamment (37). De plus, cette inflammation est entretenue directement par la leptine, les adipokines pro-inflammatoires et l'insuline notamment. L'équipe clermontoise de Delort *et al.* (38) a ainsi relevé le rôle clé de la leptine dans la production de cytokines pro-inflammatoire notamment via la voie précédemment décrite JAK/STAT (13). D'autres équipes ont aussi montré l'importance des interactions entre de nombreux facteurs métaboliques (leptine, résistine, apeline...) et la dérégulation immunitaire (39).

L'activité physique, en agissant de façon directe sur le surpoids mais aussi sur de nombreux médiateurs immuns, peut jouer un rôle en limitant l'abondance de ces molécules pro-inflammatoires (40), notamment par une activité physique modérée basée sur des exercices de résistance et d'endurance tels que l'aérobic et la course à pied (37).

L'inflammation chronique est par ailleurs connue pour augmenter le risque de survenue et de progression des cancers en reprogrammant la réponse immune vers une immunotolérance, notamment via les cytokines qui modulent à leur tour le microenvironnement tumoral. En effet, certaines cytokines semblent promouvoir ou empêcher la mise en place d'une réponse immune anti-tumorale efficace, notamment adaptative par les lymphocytes CD4+ et CD8+ (41). Rao *et al* (42) avaient ainsi déjà relié, en 2006, des taux plus élevés d'interleukines IL-6 et d'IL-18 à des stades plus avancés de cancers du sein, tout comme Ma *et al* (43) plus tardivement, ajoutant l'IL-8 et le TNF- α à ces facteurs de mauvais pronostic. Le rôle pro-tumoral de l'IL-6 par son action sur la balance Th1/Th2 des CD4+ est débattu mais pas celui pro-tumoral de promotion d'une réponse macrophagique immunotolérante de type M2 et de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) (44). Cette cytokine est par ailleurs diminuée lors de l'activité physique (45). Pour l'IL-8, la modulation induite vers une réponse innée plutôt que acquise induit une progression tumorale (46), en passant de nouveau par les voies de signalisation PI3K-Akt et des MAP kinases mais aussi la TEM (47), pouvant corrélérer avec une mauvaise réponse à l'immunothérapie dans les cancers du sein (46). L'IL-18 va aussi promouvoir une

réponse de type M2 et la production d'IL-8 donc les mêmes actions oncogéniques que celle-ci (48). Néanmoins, cette cytokine, tout comme les interleukines IL-2 et IL-15 ont un rôle débattu puisqu'elles permettent aussi la potentialisation de la réponse anti-tumorale des natural killers ou NK et la production de cytokines à la fois anti et pro-tumorales par ces-dernières comme l'IFN- γ et le TNF- α (49).

Lors de l'activité physique, le muscle produit également des cytokines qui exercent un effet anti-inflammatoire telles que l'IL-10 et l'IL1 tout en diminuant les taux de celles pro-inflammatoires comme IL-6, l'IL-15 et le TNF α (50). L'activité physique semble donc avoir un impact direct sur la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, IFN- γ) et la répression de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-8, IL-15, IL-18) par la masse musculaire en activité et un impact indirect par la diminution de la masse grasse produisant ces cytokines pro-inflammatoires (51,52). Cette activité a aussi un effet bénéfique en augmentant la proportion de lymphocytes T (CD4 et CD8), de NK, l'activité de phagocytose des neutrophiles (53) et en diminuant les actions pro-tumorales des cellules myéloïdes immunosuppressives (54).

L'activité physique permettrait ainsi de réguler l'état pro-inflammatoire chronique (55) causé par le surpoids et participerait en cela à la prévention de la carcinogénèse en résultant et à l'amélioration ensuite de la réponse anti-tumorale, notamment chez des patientes auparavant sédentaires (56).

4. Activité physique recommandée en pratique

Il est donc maintenant démontré que de nombreux facteurs hygiéno-diététiques dont l'activité physique permettent de diminuer le risque de cancers du sein et d'améliorer le pronostic de ceux-ci de manière directe mais aussi indirecte par leur effet sur le poids et la masse grasse (57). En pratique, le seuil d'activité recommandé par les sociétés savantes est de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée au moins 5 fois par semaine ou de 20 minutes d'activité physique d'intensité élevée au moins 3 fois par semaine (58). En 2013, Nimmo *et al* (37) recommandent quant à eux la pratique d'une activité physique modérée basée sur des exercices de résistance et d'endurance tels que l'aérobic et la course à pied. Il en est de même pour plusieurs équipes retrouvant qu'une activité modérée de type

exercices en résistance avec poids permettait, par la diminution en leptine, insuline, IGF-1 et marqueurs pro-inflammatoires, de diminuer les effets secondaires des traitements et d'augmenter la survie (59–61). Les exercices aérobiques permettent aussi une action bénéfique en diminuant notamment l'immunotolérance (54).

Pour augmenter l'observance sportive, il semblerait que favoriser l'activité en groupe et/ou en centre de fitness soit plus appréciée chez les patientes de moins de 50 ans contrairement aux plus âgées qui préféreraient faire de l'exercice à domicile (62). La plupart des patientes semblent en revanche apprécier recevoir un programme avec des exercices à réaliser seules, même si cela peut diminuer l'observance comme démontré en 2019 par Wagoner *et al* (63) retrouvant une discordance entre l'activité autodéclarée et celle provenant d'appareils de mesure d'activité. Cela amène à envisager des méthodes objectives d'évaluation de l'activité physique dans le suivi des patientes à des fins d'encouragement. Il semblerait également que la recommandation de ces plans par le personnel médical en favorise l'adhésion (64).

C'est ainsi que de nombreux programmes voient le jour, comme l'étude française eMOUVOIR évaluant l'impact d'un accompagnement physique personnalisé et à distance en comparaison à une prise en charge standard basée sur des recommandations seules en termes de qualité de vie (physique et mentale) mesurée à 12 mois et de survie chez des patientes traitées et en rémission d'un cancer du sein non métastatique (65). Il faut donc encourager la multiplication de ces essais.

5. Perspectives thérapeutiques

Cette revue de littérature met en avant l'importance de la lutte contre le surpoids et le syndrome métabolique ainsi que la promotion d'une activité physique adaptée pour permettre l'amélioration du pronostic des patientes mais aussi de leur qualité de vie. Néanmoins, d'autres pistes thérapeutiques pourraient voir le jour dans la prévention et le traitement du cancer du sein en mimant les activités bénéfiques de l'activité sportive.

Ainsi, le Nimbolide, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1 des lignées cellulaires de cancer du sein et une augmentation de leur apoptose, diminue aussi significativement l'expression d'IGF-1 dans ces cellules et leur prolifération par les voies de signalisation PI3K/Akt, MAPK et de

TEM (66,67). Son utilisation dans l'arsenal des traitements adjuvants pourrait se révéler intéressante afin de limiter l'activation des voies de signalisation pro-oncogéniques par l'IGF-1 chez les patientes en surpoids.

Par ailleurs, le rôle protecteur anti-tumoral de la metformine chez des patientes en surpoids présentant un syndrome métabolique est maintenant connu, tout comme sa potentialisation de l'effet des traitements anti-tumoraux (68,69), mais cet effet est parfois limité dans des cohortes qui incluent des patientes non diabétiques (70).

Puisque des dérégulations des voies de signalisation des MAPkinases et de PI3K/Akt/mTor sont souvent retrouvées en cas d'obésité et de sédentarité mais aussi de cancers, elles sont déjà la cible de nombreuses thérapies ciblées. Ainsi, on utilise notamment les anti-RAS contre les cancers colorectaux, les anti-EGFR contre les cancers pulmonaires, les anti-(B)RAF et anti-MEK contre les mélanomes, et les anti-ERK dans de nombreux cancers dont possiblement le cancer du sein dans le futur (71). Ces thérapies ciblées sont maintenant utilisées sans distinction de type histologique mais plutôt en fonction des altérations des voies de signalisation retrouvées et nous pourrions donc imaginer les utiliser dans le cas de patientes obèses sédentaires, en jouant le plus en aval possible de ces cascades de signalisation.

Il en est de même pour la voie PI3K/Akt/mTor dérégulée notamment dans les cancers de l'estomac, du colon et du rectum, de la prostate, des glioblastomes, mais aussi gynécologiques (endométrial et ovarien) et mammaire (72), d'où le développement de nombreuses molécules ciblant cette voie, notamment dans le cadre du cancer du sein avec de nombreux essais en cours (73).

Les perspectives reposent également sur la leptine qui semble agir comme une véritable plaque tournante dans l'activation des voies pro-oncogéniques mammaires. A l'image des anti-aromatases, le développement d'inhibiteurs de la leptine, associés à une activité physique régulière et adaptée, pourrait trouver son intérêt dans le traitement adjuvant des cancers du sein chez les femmes en surpoids afin d'en prévenir la récurrence.

Conclusion

L'activité physique, directement et indirectement par la réduction de la masse grasse, agit de manière positive sur le risque de survenue et de récurrence du cancer du sein. Les mécanismes mis en jeu reposent sur la diminution de l'activation de voies de signalisation intracellulaires pro-oncogènes via la réduction des taux de leptine, d'insuline et d'hormones sexuelles, mais aussi en redonnant à la réponse immunitaire son caractère anti-tumoral. La promotion du sport et la prévention du surpoids chez les femmes est donc un enjeu majeur, notamment chez les patientes ménopausées pour permettre la réduction de l'aromatase des androgènes en œstrogènes. Une activité physique modérée mais régulière est préférable et il semble intéressant d'encourager les patientes traitées pour un cancer du sein à intégrer un programme sportif encadré adapté à leur âge et à leur forme physique. Afin de favoriser l'adhésion à la reprise et/ou à la poursuite d'une activité physique chez les patientes, il convient donc de prendre en compte leurs attentes, préférences et limitations, mais aussi de rappeler que cette activité sportive permet d'améliorer leur santé physique, psychologique, leur sommeil, la tolérance aux traitements et *in fine* l'adhésion à ces traitements et programmes.

Il est ainsi montré que l'activité physique au cours du traitement pour cancer du sein a des effets bénéfiques sur la fatigue générale et la fatigue physique mais aussi sur les fonctions physiques, psychologiques et la qualité de vie des patientes. Elle a également une place majeure dans la rééducation, par exemple après un curage axillaire (en limitant notamment les risques de lymphœdème). Non seulement le sport permet une meilleure tolérance et observance des traitements, mais il permet aussi d'obtenir une meilleure réponse à la chimiothérapie et à l'immunothérapie.

Il semble donc essentiel d'être en mesure de dispenser à nos patientes des conseils adaptés portant sur l'activité physique et de les accompagner dans cette démarche pour améliorer leur pronostic lié au cancer du sein, mais aussi aux complications de l'obésité et de la sédentarité, et pour permettre une meilleure qualité de vie pendant et après le traitement du cancer du sein.

Références

1. Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>
2. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. Presse Médicale. 1 oct 2019;48(10):1076- 84.
3. Argolo DF, Hudis CA, Iyengar NM. The Impact of Obesity on Breast Cancer. Curr Oncol Rep. 11 avr 2018;20(6):47.

4. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2014;25(10):1901- 14.
5. Bradshaw PT, Ibrahim JG, Stevens J, Cleveland R, Abrahamson PE, Satia JA, et al. Postdiagnosis change in bodyweight and survival after breast cancer diagnosis. *Epidemiol Camb Mass*. mars 2012;23(2):320- 7.
6. Thomson CA, Stopeck AT, Bea JW, Cussler E, Nardi E, Frey G, et al. Changes in body weight and metabolic indexes in overweight breast cancer survivors enrolled in a randomized trial of low-fat vs. reduced carbohydrate diets. *Nutr Cancer*. 2010;62(8):1142- 52.
7. Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 4 mars 2020;20(1):172.
8. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. janv 2009;18(1):306- 13.
9. Foster-Schubert K, Alfano C, Duggan C, Xiao L, Campbell K, Kong A, et al. Effect of diet and exercise, alone or combined, on weight and body composition in overweight-to-obese post-menopausal women. *Obes Silver Spring Md*. août 2012;20(8):1628- 38.
10. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. sept 2011;28(3):753- 65.
11. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer*. 2011;188:125- 39.
12. 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.
13. Jung AY, Behrens S, Schmidt M, Thoene K, Obi N, Hüsing A, et al. Pre- to postdiagnosis leisure-time physical activity and prognosis in postmenopausal breast cancer survivors. *Breast Cancer Res BCR*. 7 nov 2019;21(1):117.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 21 juill 2009;6(7):e1000097.
15. Travier N, Buckland G, Vendrell JJ, Fernandez-Veledo S, Peiró I, Del Barco S, et al. Changes in metabolic risk, insulin resistance, leptin and adiponectin following a lifestyle intervention in overweight and obese breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)*. juill 2018;27(4):e12861.
16. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1 déc 1994;372(6505):425- 32.
17. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1 févr 1996;334(5):292- 5.
18. Newman G, Gonzalez-Perez RR. Leptin-cytokine crosstalk in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 25 janv 2014;382(1):570- 82.
19. Yuan HJ, Sun KW, Yu K. Leptin promotes the proliferation and migration of human breast cancer through the extracellular-signal regulated kinase pathway. *Mol Med Rep*. janv 2014;9(1):350- 4.
20. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J*. 1 janv 2006;393(Pt 1):7- 20.
21. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 12 mai 2000;275(19):14563- 72.
22. Khan S, Shukla S, Sinha S, Meeran SM. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev*. déc 2013;24(6):503- 13.
23. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 18 juin 2002;105(24):2893- 8.
24. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 8 mai 2006;94(9):1221- 5.
25. Pan F, Hong LQ. Insulin promotes proliferation and migration of breast cancer cells through the extracellular regulated kinase pathway. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(15):6349- 52.
26. Yoon MS. The Role of Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Insulin Signaling. *Nutrients*. 27 oct 2017;9(11):1176.
27. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene*. 23 août 2004;23(38):6365- 78.
28. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 20 sept 2000;92(18):1472- 89.
29. Tas F, Karabulut S, Bilgin E, Tastekin D, Duranyildiz D. Clinical significance of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with breast cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. sept 2014;35(9):9303- 9.
30. SEER [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
31. Satpathi S, Gaurkar SS, Potdukhe A, Wanjari MB. Unveiling the Role of Hormonal Imbalance in Breast Cancer Development: A Comprehensive Review. *Cureus*. 15(7):e41737.
32. Dimauro I, Grazioli E, Antinozzi C, Duranti G, Arminio A, Mancini A, et al. Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Women: The Role of Body Composition and Physical Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 18 sept 2021;18(18):9834.
33. Bertone-Johnson ER, Tworoger SS, Hankinson SE. Recreational physical activity and steroid hormone levels in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1 nov 2009;170(9):1095- 104.

34. McTiernan A, Wu L, Chen C, Chlebowski R, Mossavar-Rahmani Y, Modugno F, et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obes Silver Spring Md.* sept 2006;14(9):1662 - 77.
35. Rock CL, Pande C, Flatt SW, Ying C, Pakiz B, Parker BA, et al. Favorable changes in serum estrogens and other biologic factors after weight loss in breast cancer survivors who are overweight or obese. *Clin Breast Cancer.* juin 2013;13(3):188- 95.
36. Ennou-Idrissi K, Maunsell E, Diorio C. Effect of physical activity on sex hormones in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res BCR.* 5 nov 2015;17(1):139.
37. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab.* sept 2013;15 Suppl 3:51 - 60.
38. Delort L, Rossary A, Farges MC, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Leptin, adipocytes and breast cancer: Focus on inflammation and anti-tumor immunity. *Life Sci.* 2015 Nov 1;140:37-48.
39. Papakonstantinou E, Piperigkou Z, Karamanos NK, Zolota V. Altered Adipokine Expression in Tumor Microenvironment Promotes Development of Triple Negative Breast Cancer. *Cancers.* 26 août 2022;14(17):4139.
40. Iyengar NM, Zhou XK, Mendieta H, Giri DD, El-Hely O, Winston L, et al. Effects of Adiposity and Exercise on Breast Tissue and Systemic Metabo-Inflammatory Factors in Women at High Risk or Diagnosed with Breast Cancer. *Cancer Prev Res Phila Pa.* mai 2021;14(5):541 - 50.
41. Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, Catozzi A, García-Cañaveras JC, Gassaway BM, et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell.* 23 déc 2020;183(7):1848-1866.e26.
42. Rao VSR, Dyer CE, Jameel JKA, Drew PJ, Greenman J. Potential prognostic and therapeutic roles for cytokines in breast cancer (Review). *Oncol Rep.* janv 2006;15(1):179 - 85.
43. Ma Y, Ren Y, Dai ZJ, Wu CJ, Ji YH, Xu J. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2017;26(3):421 - 6.
44. Weng YS, Tseng HY, Chen YA, Shen PC, Al Haq AT, Chen LM, et al. MCT-1/miR-34a/IL-6/IL-6R signaling axis promotes EMT progression, cancer stemness and M2 macrophage polarization in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer.* 18 mars 2019;18(1):42.
45. van Vulpen JK, Schmidt ME, Velthuis MJ, Wiskemann J, Schneeweiss A, Vermeulen RCH, et al. Effects of physical exercise on markers of inflammation in breast cancer patients during adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2018;168(2):421 - 31.
46. Liao H, Li H, Song J, Chen H, Si H, Dong J, et al. Expression of the prognostic marker IL-8 correlates with the immune signature and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. *J Clin Lab Anal.* févr 2023;37(3):e24797.
47. Deng F, Weng Y, Li X, Wang T, Fan M, Shi Q. Overexpression of IL-8 promotes cell migration via PI3K-Akt signaling pathway and EMT in triple-negative breast cancer. *Pathol Res Pract.* juill 2021;223:152824.
48. Li K, Wei L, Huang Y, Wu Y, Su M, Pang X, et al. Leptin promotes breast cancer cell migration and invasion via IL-18 expression and secretion. *Int J Oncol.* juin 2016;48(6):2479 - 87.
49. Widowati W, Jasaputra DK, Sumitro SB, Widodo MA, Mozef T, Rizal R, et al. Effect of interleukins (IL-2, IL-15, IL-18) on receptors activation and cytotoxic activity of natural killer cells in breast cancer cell. *Afr Health Sci.* juin 2020;20(2):822 - 32.
50. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17:6- 63.
51. Pakiz B, Flatt SW, Bardwell WA, Rock CL, Mills PJ. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med.* déc 2011;18(4):333 - 41.
52. Meneses-Echávez JF, Correa-Bautista JE, González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J, Elkins MR, Lobelo F, et al. The Effect of Exercise Training on Mediators of Inflammation in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review with Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juill 2016;25(7):1009 - 17.
53. Sellami M, Gasmi M, Denham J, Hayes LD, Stratton D, Padulo J, et al. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging? *Front Immunol.* 2018;9:2187.
54. Garritson J, Krynski L, Haverbeck L, Haughian JM, Pullen NA, Hayward R. Physical activity delays accumulation of immunosuppressive myeloid-derived suppressor cells. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234548.
55. Xu Y, Rogers CJ. Impact of physical activity and energy restriction on immune regulation of cancer. *Transl Cancer Res.* sept 2020;9(9):5700 - 31.
56. Hagstrom AD, Marshall PWM, Lonsdale C, Papalia S, Cheema BS, Toben C, et al. The effect of resistance training on markers of immune function and inflammation in previously sedentary women recovering from breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2016;155(3):471 - 82.
57. Nechuta S, Chen WY, Cai H, Poole EM, Kwan ML, Flatt SW, et al. A pooled analysis of post-diagnosis lifestyle factors in association with late estrogen-receptor-positive breast cancer prognosis. *Int J Cancer.* 1 mai 2016;138(9):2088 - 97.
58. Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: standardized use of the terms « sedentary » and « sedentary behaviours ». *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* juin 2012;37(3):540 - 2.
59. Fillon M. Changes in inflammation and insulin pathways mediate the association between resistance training and breast cancer survival. *CA Cancer J Clin.* mai 2018;68(3):175 - 7.
60. Winters-Stone KM, Wood LJ, Stoyles S, Dieckmann NF. The Effects of Resistance Exercise on Biomarkers of Breast Cancer Prognosis: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* févr 2018;27(2):146- 53.
61. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, et al. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2015;33(10):1104 - 11.

62. Bélanger LJ, Plotnikoff RC, Clark A, Courneya KS. A survey of physical activity programming and counseling preferences in young-adult cancer survivors. *Cancer Nurs.* 2012;35(1):48- 54.
63. Wagoner CW, Choi SK, Deal AM, Lee JT, Wood WA, Muss HB, et al. Establishing physical activity in breast cancer: self-report versus activity tracker. *Breast Cancer Res Treat.* juill 2019;176(2):395- 400.
64. Jones LW, Courneya KS, Fairey AS, Mackey JR. Effects of an oncologist's recommendation to exercise on self-reported exercise behavior in newly diagnosed breast cancer survivors: a single-blind, randomized controlled trial. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med.* oct 2004;28(2):105- 13.
65. eMouvoir: Randomized study estimating the impact of a personalized and remote support centered on physical activity (PA) for patients (pts) after breast cancer (BC). | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS11631
66. Elumalai P, Arunkumar R, Benson CS, Sharmila G, Arunakaran J. Nimbolide inhibits IGF-I-mediated PI3K/Akt and MAPK signalling in human breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB-231). *Cell Biochem Funct.* juill 2014;32(5):476- 84.
67. Mohapatra P, Madhulika S, Behera S, Singh P, Sa P, Prasad P, et al. Nimbolide-based nanomedicine inhibits breast cancer stem-like cells by epigenetic reprogramming of DNMTs-SFRP1-Wnt/ β -catenin signaling axis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 12 déc 2023;34:102031.
68. Saffari F, Momeni A, Ramezani M, Ansari Y, Moghbelinejad S. Metformin Caused Radiosensitivity of Breast Cancer Cells through the Expression Modulation of miR-21-5p/SESNIaxis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 1 nov 2023;24(11):3715- 27.
69. Mahmoudi G, Ehteshaminia Y, Kokhaei P, Jalali SF, Jadidi-Niaragh F, Pagheh AS, et al. Enhancement of targeted therapy in combination with metformin on human breast cancer cell lines. *Cell Commun Signal CCS.* 2 janv 2024;22(1):10.
70. Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, Whelan TJ, Ennis M, Lemieux J, et al. Effect of Metformin Versus Placebo on New Primary Cancers in Canadian Cancer Trials Group MA.32: A Secondary Analysis of a Phase III Randomized Double-Blind Trial in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 déc 2023;41(35):5356- 62.
71. Li C, Wang Y, Wu C, Zhou J, Zhou Y, Jiao Y, et al. Ebracteolatin A exerts anti-proliferation of breast cancer by inhibiting Protein kinase D 1 in MEK/ERK and PI3K/AKT signaling pathways. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* janv 2023;109:154588.
72. Cerma K, Piacentini F, Moschetti L, Barbolini M, Canino F, Tornincasa A, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR Pathway in Breast Cancer: From Biology to Clinical Challenges. *Biomedicines.* janv 2023;11(1):109.
73. Sirico M, D'Angelo A, Gianni C, Casadei C, Merloni F, De Giorgi U. Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy. *Cancers.* 23 janv 2023;15(3):703.