Université de Limoges

Thèse de doctorat

Université de Limoges cotutelle Université d'Abomey-Calavi

ED 652 - Biologie, Chimie, Santé (BCS)

Ecole Doctorale des Sciences de la Santé d'Abomey-Calavi (EDSS)

EpiMaCT- U1094 Inserm UMR270 IRD & LEMACEN

Thèse pour obtenir le grade de

Docteur des Universités de Limoges et d'Abomey-Calavi

Santé publique, épidémiologie, environnement et sociétés

Présentée et soutenue par

Vanina POFAGI

Le 19 décembre 2025

PARADOXE DE L'OBÉSITÉ ET SURVIE GLOBALE DANS LE CANCER DU SEIN : Étude comparative entre Cotonou (Bénin) et Limoges (France).

Thèse dirigée par : Pr Pierre-Marie PREUX, Université de Limoges, France

Pr Dismand HOUINATO, Université d'Abomey-Calavi, Bénin

JURY :

Président du jury
M. Jeremy JOST, PU-PH, EpiMaCT Inserm IRD, Université de Limoges

Rapporteurs
Mme. Sandrine DABAKUYO-YONLI, CR HDR, Inserm U 1231, Université de Bourgogne
M. Brice AMADEO, HDR, Inserm U 1219, Université de Bordeaux

Examinateurs
Mme. Sabina RINALDI, PhD, Branche Nutrition et Métabolisme, CIRC/OMS
M. Dismand HOUINATO, PU-PH, LEMACEN, Université d'Abomey-Calavi
M. Pierre-Marie PREUX, PU-PH, EpiMaCT Inserm IRD, Université de Limoges

A l'Eternel,

« Car je connais les projets que j'ai formés sur vous, dit l'Eternel, projets de paix et non de malheur, afin de vous donner un avenir et de l'espérance. » Jérémie 29:11.

A mon père et à ma mère,

Cette thèse est un humble hommage à votre amour et à votre foi indéfectible en moi. Vous avez nourri mes ambitions, m'avez toujours poussé à grandir, à oser, à persévérer. En suivant vos pas, j'ai découvert ma voie, avec l'ambition de bâtir une œuvre qui reflète l'ampleur de votre héritage. Merci, simplement, pour tout.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

« La science, ce n'est pas seulement des vérités, c'est aussi des efforts vers la vérité. »

Jean Perrin

Licence CC BY-NC-ND 4.0

SERMENT DU DOCTORANT

« En présence de mes pairs. Parvenu à l'issue de mon doctorat en Santé publique, option épidémiologie, et ayant ainsi pratiqué, dans ma quête du savoir, l'exercice d'une recherche scientifique exigeante, en cultivant la rigueur intellectuelle, la réflexivité éthique et dans le respect des principes de l'intégrité scientifique, je m'engage, pour ce qui dépendra de moi, dans la suite de ma carrière professionnelle quel qu'en soit le secteur ou le domaine d'activité, à maintenir une conduite intègre dans mon rapport au savoir, mes méthodes et mes résultats. »

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Remerciements

Je souhaite exprimer ma plus profonde gratitude à mes directeurs de thèse, les Professeurs **Pierre-Marie Preux et Dismand Houinato**. Je vous remercie profondément pour la confiance que vous m'avez témoignée, et pour votre accompagnement précieux tout au long de ce long voyage. Vous avez fait de cette thèse bien plus qu'un simple travail académique. Votre patience, votre pédagogie et votre bienveillance ont créé les conditions idéales pour que je puisse m'épanouir dans cette recherche, tant sur le plan intellectuel qu'humain.

Je souhaite remercier tous les membres du jury d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Merci à madame Sandrine Dabakuyo-Yonli et monsieur Brice Amadéo d'avoir fait l'honneur d'accepter de rapporter cette thèse. Merci pour le temps que vous avez consacré à sa lecture et pour les remarques et conseils enrichissants. Merci à madame Sabina Rinaldi d'avoir accepté d'évaluer ce travail en tant qu'examinatrice. Enfin, je remercie vivement le Professeur Jeremy Jost d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Je remercie chaleureusement Tania d'Almeida, Carmelle Mizehoun-Adissoda, Freddy Gnangnon et Alexis Parenté pour votre précieuse collaboration tout au long de cette thèse. Votre expertise a été une source d'apprentissage constante. Merci pour votre entière implication dans tous nos travaux.

Je remercie également mesdames Gaëlle Bégaud et Mahiné Ivanga, pour leurs conseils apportés durant les comités de suivi de thèse.

Mes remerciements les plus chaleureux vont aux équipes des laboratoires EpiMaCT et LEMACEN pour avoir accueilli cette thèse. Merci pour l'ambiance chaleureuse, l'accompagnement bienveillant à tous les niveaux, les échanges scientifiques enrichissants, et tous ces moments de complicité partagés en dehors du travail. Ces moments resteront parmi mes plus beaux souvenirs de ces années.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à l'ensemble des femmes qui ont pris part à cette recherche, et sans qui tout cela n'aurait été possible. Je salue votre engagement, votre courage, et votre résilience face aux épreuves. Je souhaite également honorer la mémoire de celles qui ne sont plus et les expériences de toutes les femmes impliquées dans cette étude.

À tout le personnel soignant et aux agents enquêteurs, j'adresse un immense merci. Au-delà de votre rôle crucial dans la collecte des données, je salue la qualité de notre collaboration et la générosité de vos échanges. Un merci particulier aux soignants pour leurs conseils éclairants, et à tous pour avoir œuvré de concert afin de faciliter le dialogue précieux avec les patientes.

Merci à mes amis, pour votre présence tout au long de cette aventure. Les rires, les encouragements et les moments de complicité que nous avons partagés ont été une véritable bouffée d'air frais dans ce parcours.

À toute ma famille, je dédie ma reconnaissance la plus sincère. Vous êtes la source inépuisable de force, d'amour et de prières qui m'a permis d'avancer, même dans les moments d'incertitude. Merci d'avoir égayé ce parcours de votre bonne humeur, de votre tendre folie et de votre confiance absolue, et d'avoir été là à chaque étape, des doutes aux succès.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Je tiens à remercier également mon cher compagnon pour sa présence et son soutien sans faille qui ont été essentiels tout au long de ce parcours. Merci également à sa merveilleuse famille, pour vos encouragements au quotidien et la bienveillance que vous m'avez toujours témoignée. Votre présence à tous à mes côtés tout au long de ce parcours, a été un véritable bonheur partagé.

Je souhaite enfin adresser une pensée reconnaissante à celles et ceux qui, de près ou de loin, ont participé à cette aventure. Votre présence, vos paroles bienveillantes et votre soutien ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Valorisation scientifique

Articles scientifiques en lien avec le travail doctoral

Pofagi Vanina, d'Almeida Tania, Mizehoun-Adissoda Carmelle, Gnangnon Freddy, Parenté Alexis, Houinato Dismand, Preux Pierre-Marie

Body Mass Index and Overall Survival in Breast Cancer: A Comparative Study in Cotonou (Benin) and Limoges (France).

Soumis à Breast Cancer et pre-print (doi : 10.2139/ssrn.5071791)

Pofagi Vanina, d'Almeida Tania, Parenté Alexis, Mizehoun-Adissoda Carmelle, Gnangnon Freddy, Houinato Dismand, Preux Pierre-Marie

Trajectories of Body Mass Index Changes and Their Association with Overall Survival in Breast Cancer Patients in Limoges, France

Under review à *Cancer Epidemiology*

Pofagi Vanina, Mizehoun-Adissoda Carmelle, Gnangnon Freddy, d'Almeida Tania, Parenté Alexis, Houinato Dismand, Preux Pierre-Marie

Protocole d'étude : Composition corporelle par tomodensitométrie et survie dans le cancer du sein à Cotonou (Bénin)

Protocole d'étude à soumettre

Articles scientifiques en dehors du travail de thèse

Lisbeth Tolentino-Rodriguez, Mohamad Chkeir, **Vanina Pofagi**, Irénée Ahindu, Jean Toniolo, Andrea Erazo, Pierre-Marie Preux, Véronique Blanquet, Marion Vergonjeanne, Alexis Parenté

Breast cancer characteristics in low- and middle-income countries: An umbrella review

Cancer Epidemiol. 2025 Jun. doi: 10.1016/j.canep.2025.102797.

Irénée Ahindu Konga, **Vanina Pofagi**, Alexis Parenté, Freddy Gnangnon, Dismand Houinato, Clémence Thébaut

Direct and indirect costs of breast cancer management in Sub-Saharan Africa

J Cancer Policy. 2025 Sep. doi: 10.1016/j.jcpo.2025.100629

Communications

Pofagi Vanina, D'Almeida Tania, Mizehoun-Adissoda Carmelle, Gnangnon Freddy, Parenté Alexis, Houinato Dismand, Preux Pierre-Marie

Trajectories of BMI changes and their association with overall survival in breast cancer patients in Limoges, France.

Congrès GRELL (Groupe de Recherche en Épidémiologie et en Littérature Littéraire) et ENCR (European Network of Cancer Registries). Porto, Portugal. 27-30 mai 2025.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Pofagi Vanina, D'Almeida Tania, Mizehoun-Adissoda Carmelle, Gnangnon Freddy, Parenté Alexis, Houinato Dismand, Preux Pierre-Marie

Indice de masse corporelle et survie dans le cancer du sein : étude comparative à Cotonou (Bénin) et Limoges (France).

Congrès de la Société Africaine de Santé Publique (SASP). Cotonou, Bénin. 9-11 septembre 2025.

Irénée Ahindu Konga, **Vanina Pofagi**, Alexis Parenté, Freddy Gnangnon, Dismand Houinato, Clémence Thébaut

Coûts médicaux directs et indirects de la prise en charge du cancer du sein au Bénin.

Congrès de la Société Africaine de Santé Publique (SASP). Cotonou, Bénin. 9-11 septembre 2025.

Autres activités

Encadrement de Stéphanie Henadou - Stage de Master 1 Santé Publique

Mémoire : *« Surpoids, obésité et risque de maladies chroniques selon l'origine ethnique : une revue systématique* » - Laboratoire EpiMaCT

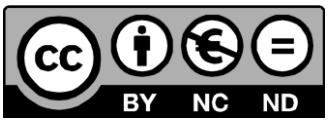
Conception et réalisation des analyses statistiques de Réjane Abada - Mémoire de Master 2 option : Epidémiologie et Interventions en Santé Publique

Mémoire : « *Utilisation des tisanes et des thés amincissants : fréquence et facteurs associes chez les adultes des grandes salles de gymnastique de Cotonou en 2023* » - Laboratoire LEMACEN

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Droits d’auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 4.0 France** »
disponible en ligne https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0



Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table des matières

Remerciements 5
Valorisation scientifique 7
Table des matières 10
Table des illustrations 12
Table des tableaux 14
Liste des abréviations 15
Introduction 17
Chapitre I. Cancer du sein 19
I.1. Définition 19
I.2. Classifications cliniques, anatomopathologiques et moléculaires 20
I.3. Epidémiologie 21
I.3.1. Dans le monde 21
I.3.2. En Afrique subsaharienne 23
I.3.3. En France (métropolitaine) 25
I.3.4. Facteurs de risque 27
Chapitre II. Surcharge pondérale (surpoids et obésité) 29
II.1. Définition 29
II.1.1. Physiopathologie de la surcharge pondérale 29
II.1.2. L'indice de masse corporelle (IMC) et classification selon les classes d'IMC 30
II.1.3. Limites de l'IMC 31
II.2. Epidémiologie 33
II.2.1. Dans le monde 33
II.2.2. En Afrique subsaharienne 34
II.2.3. En France (métropolitaine) 36
Chapitre III. Justification, objectifs et méthodologie de la thèse 38
III.1. Justification de la thèse 38
III.1.1. Revue de la littérature sur la notion du paradoxe de l'obésité 38
III.2. Objectifs de la thèse 48
III.3. Méthodes 49
III.3.1. Cadre d'étude 49
III.3.2. Design de l'étude 51
III.3.3. Populations étudiées 52

Licence CC BY-NC-ND 4.0

III.3.4. Processus de collecte des données 52
III.3.5. Variables étudiées 54
III.3.6. Mesures et outils de collecte 54
III.3.7. Suivi et évaluation de la survie 55
III.3.8. Traitement et contrôle de la qualité des données....55
III.3.9. Analyses statistiques 56
III.3.10. Considérations éthiques 62
Chapitre IV. Résultats des travaux réalisés 63
IV.1. Partie 1 : Relation entre IMC au diagnostic et survie globale à Cotonou et à Limoges 63
IV.2. Partie 2 : Variation de l'IMC sur la survie globale des patientes à Limoges....88
IV.3. Partie 3 : Composition corporelle et survie globale 111
Chapitre V. Discussion générale 123
V.1. Problématique et méthodologie d'analyse 123
V.2. Synthèse intégrée des principaux résultats....124
V.3. Interprétation des résultats et validation croisée des méthodes 125
V.4. Évaluation critique de la validité interne 126
V.5. Validité externe, transportabilité et équité 128
V.6. Mécanismes biologiques et positionnement dans la littérature....129
V.7. Forces et limites 130
V.8. Synthèse de la discussion 131
Conclusion générale et perspectives 132
Références bibliographiques 135
Annexes 147

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table des illustrations

Figure 1 : Développement et prolifération d'une tumeur cancéreuse du sein. 19

Figure 2 : Classification moléculaire du cancer du sein basée sur l'expression des récepteurs hormonaux, HER2 et Ki-67. 21

Figure 3 : Diagrammes des taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge dans les pays à indice de développement humain (IDH) élevé/très élevé par rapport aux pays à IDH faible/moyen chez les femmes en 2020. Les 15 cancers les plus courants dans le monde sont présentés par ordre décroissant du taux global normalisé selon l'âge chez les femmes. 22

Figure 4 : Estimation de l'évolution du nombre de nouveaux cas et de décès par cancer du sein entre 2022 et 2050. 23

Figure 5 : Incidence du cancer du sein dans la Région Africaine de l'Organisation mondiale de santé (OMS). 24

Figure 6 : Taux standardisé selon l'âge du cancer du sein (monde) pour 100 000, incidence et mortalité, chez les femmes en 2022 par région de l'OMS. 24

Figure 7 : Proportion de femmes africaines décédées dans les trois années suivant un diagnostic de cancer du sein, 2014-2017. 25

Figure 8 : Diagramme des taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge par région pour le cancer du sein chez la femme en 2022. Les taux sont présentés par ordre décroissant du taux mondial normalisé selon l'âge, et les taux nationaux normalisés selon l'âge les plus élevés pour l'incidence et la mortalité sont superposés. 26

Figure 9 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein chez les femmes en France entre 1990 et 2018, (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique. 27

Figure 10 : Répartition des nombreuses complications de l'obésité. 29

Figure 11 : Nouveau cadre pour le diagnostic, la stadification et la gestion de l'obésité chez l'adulte. Adapté et traduit de Busetto L et al. (2024) [56]. 32

Figure 12 : Prévalence estimée du surpoids et de l'obésité, basée sur des enquêtes en population générale et une modélisation statistique selon les différentes régions de l'OMS, entre 1990 et 2022. 33

Figure 13 : Carte mondiale illustrant la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les adultes en 2022, mettant en évidence les variations régionales. 34

Figure 14 : Répartition géographique standardisée selon l'âge du surpoids et de l'obésité chez les adultes en Afrique subsaharienne en 2022. 35

Figure 15 : Prévalence du surpoids et de l'obésité chez les adultes résidents en France métropolitaine en 2024. 36

Figure 16 : Evolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité selon la catégorie socioprofessionnelle en France métropolitaine en 2024. 37

Figure 17 : Émergence du paradoxe de l'obésité : étapes clés (1999–2008). 39

Figure 18 : Illustration du paradoxe de l'obésité. L'axe vertical indique le risque relatif de mortalité (Hazard Ratio, échelle logarithmique), en prenant comme référence un IMC de 22,5

Licence CC BY-NC-ND 4.0

kg/m². La courbe montre un avantage de survie (HR < 1) pour les patients en surpoids et obèses de classe I, illustrant le paradoxe de l'obésité. Les intervalles de confiance à 95% sont représentés par les pointillés. 40

Figure 19 : Rapports de risque de survie globale selon l'indice de masse corporelle (IMC) au moment du diagnostic, en utilisant une spline de lissage pénalisée, dans des sous-groupes spécifiques de patients en fonction de l'origine ethnique. Dans chaque modèle, les rapports de risque sont ajustés en fonction de l'âge, du sexe, du statut tabagique, du stade, du niveau d'éducation, de l'année du diagnostic et de l'histologie. N = nombre de patients analysés ; UW = insuffisance pondérale (< 18,5 kg/m ^{2}), NW = poids normal (18,5-24,9 kg/m ^{2}), OW = surpoids (25,0- 29,9 kg/m ^{2}) ; OB = obésité (≥ 30 kg/m ^{2}). 43

Figure 20 : Explications possibles du paradoxe de l'obésité. Adapté de Anderson S. et al (2020) [107]. 45

Figure 21 : Mesure des compartiments tissulaires par tomodensitométrie chez deux patients atteints de cancer du rein métastatique, avec IMC et surface corporelle comparables [108]. 46

Figure 22 : Localisation de la ville de Cotonou au Bénin (Afrique de l'Ouest) [122]. La carte situe Cotonou, capitale économique du Bénin, sur la côte atlantique de l'Afrique de l'Ouest. Cette ville constitue le site d'étude en Afrique subsaharienne. 50

Figure 23 : Localisation de la ville de Limoges en France [125]. La carte illustre la position géographique de Limoges, chef-lieu du département de la Haute-Vienne, en région Nouvelle-Aquitaine (centre-ouest de la France). Cette ville constitue le site d'étude en Europe. 51

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'IMC proposée par la consultation d'experts de l'OMS en 1997 sur l'obésité 30

Tableau 2 : Différences de composition corporelle entre les différents groupes ethniques ..44

Tableau 3 : Mesures et calendriers de collecte des données.....53

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Liste des abréviations

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASS	Afrique subsaharienne
BRCA2	Breast Cancer Antigen
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CBCSC	California Breast Cancer Survivorship Consortium
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CCC	Centre de Cancérologie de Cotonou
CCR	Carcinome à cellules rénales
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHU-MEL	Centre Hospitalier et Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune
CNHU-HKM	Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutougou MAGA
ER	Estrogen Receptor
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICC	Indice de comorbidité de Charlson
IDH	Indice de développement humain
ILCCO	International Lung Cancer Consortium
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
MMRd	MisMatch Repair Deficient
MNA	Mini Nutritional Assessment
NSMP	No Specific Molecular Profile
OCAC	Ovarian Cancer Association Consortium
OFÉO	Observatoire Français d'Épidémiologie de l'Obésité
OMS	Organisation mondiale de santé

Licence CC BY-NC-ND 4.0

PALLAS	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study
PIB	Produit intérieur brut
PNLMNT	Programme National de Lutte contre les Maladies Non Transmissibles
PR	Progesterone Receptor
PRE	Pays à revenus élevés
PRFI	Pays à revenu faible ou intermédiaire
RH	Récepteurs Hormonaux
SAM	Surface du tissu adipeux sous-cutané
SAT	Surfaces de graisse sous-cutanée
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
SC	Surface corporelle
SMI	Surface musculaire squelettique
SMD	Standardized mean differences
TDM	Tomodensitométrie
THS	Thérapies hormonales substitutives
TNM	Tumeur, nodes (ganglions lymphatiques), métastases
UICC	Union for International Cancer Control
VAT	Surface de graisse viscérale

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Introduction

L’obésité constitue une véritable pandémie mondiale, aux répercussions sanitaires majeures, impliquée dans de nombreuses pathologies chroniques [1]. Elle est désormais reconnue comme un facteur de risque établi pour plusieurs cancers, dont le cancer du sein, en particulier après la ménopause, et figure au cœur des enjeux actuels de santé publique et d’épidémiologie [2]. Si l’obésité est généralement associée à une augmentation du risque de développer un cancer du sein, son impact sur la survie des patientes reste controversé, et semble dépendre du contexte géographique et socio-économique [3].

Parallèlement, le cancer du sein demeure un enjeu majeur de santé publique. Il constitue la première cause de décès par cancer chez les femmes, avec des disparités significatives selon les régions [3]. En France, selon l’Institut National du Cancer (INCa), il représente en 2023 le cancer le plus fréquent chez les femmes, avec une survie nette à 5 ans estimée à 88 % [4]. En Afrique subsaharienne, et notamment au Bénin, l’incidence du cancer du sein est parmi les plus faibles au monde, tandis que la mortalité liée à cette maladie y est élevée. Cette situation s'explique notamment par des diagnostics tardifs, avec 70 % des cas détectés à un stade avancé à Cotonou, ainsi qu’un accès limité aux soins [5].

La relation entre obésité et pronostic du cancer du sein apparaît complexe. Si des preuves scientifiques associent généralement l'obésité à une moins bonne survie, avec un risque accru de récidive et de mortalité, plusieurs études ont mis en évidence un « paradoxe de l’obésité ». Celui-ci suggère que, dans certaines pathologies chroniques dont certains cancers, un indice de masse corporelle (IMC) élevé pourrait au contraire être associé à une meilleure survie [6]. Cette contradiction apparente interroge les mécanismes biologiques sous-jacents ainsi que des facteurs susceptibles de moduler ou biaiser cet effet, tels que la composition corporelle, les modalités de prise en charge thérapeutique ou encore le profil immunitaire [7].

L’analyse de ce paradoxe prend une importance particulière lorsqu’il est étudié dans des contextes très différents. Au Bénin, la transition nutritionnelle s’accompagne d’une augmentation de la prévalence de l’obésité, tandis que les cancers du sein sont souvent diagnostiqués à un stade avancé, réduisant les chances de survie [5]. En France, où l’obésité constitue également un problème majeur, le diagnostic du cancer du sein s'effectue généralement à un stade précoce grâce à des programmes de dépistage bien établis et à un accès plus large aux soins oncologiques, même si des inégalités persistent selon les territoires et les catégories socio-économiques [8]. Ainsi, ces différences offrent un cadre pertinent pour analyser, au travers de cette thèse, si le paradoxe de l’obésité se vérifie dans ces deux populations et dans quelle mesure il présente des implications épidémiologiques et pronostiques dans le cancer du sein.

Cette étude comparative entre Cotonou et Limoges s'inscrit dans une démarche épidémiologique visant à explorer les associations entre l'obésité et la survie des patientes atteintes de cancer du sein, tout en tenant compte des spécificités locales. Elle repose sur l'hypothèse que, au-delà des facteurs contextuels socio-économiques et sanitaires, des différences liées aux caractéristiques biologiques et démographiques des populations peuvent également influencer ces associations.

L'originalité de ce travail réside dans son approche comparative entre deux villes aux profils épidémiologiques et sanitaires distincts, permettant d'appréhender la diversité des facteurs de

Licence CC BY-NC-ND 4.0

risque associés à l'obésité, les variations dans les parcours de soins et leurs conséquences sur le pronostic du cancer du sein.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

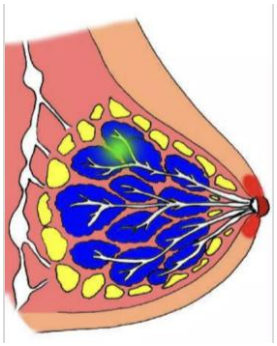
Chapitre I. Cancer du sein

I.1. Définition

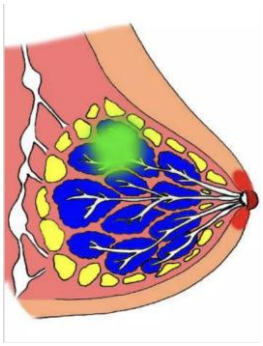
Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, bien qu'il puisse également toucher les hommes, de façon beaucoup plus rare. Il se développe à partir de cellules mammaires ayant subi des modifications qui altèrent leur croissance et leur comportement. Si la plupart de ces changements cellulaires aboutissent à des affections bénignes du sein, comme l'hyperplasie atypique, les kystes ou les papillomes intra canalaires, certains peuvent conduire à la formation d'une tumeur maligne ou cancéreuse [9].

Une tumeur cancéreuse du sein se caractérise par une croissance et une division incontrôlées de cellules anormales dans le sein qui échappent aux mécanismes de régulation. Ces cellules anormales, appelées cellules cancéreuses, sont capables d'envahir les tissus voisins et de les détruire. À un stade avancé, ces cellules peuvent également se disséminer vers d'autres organes et former des métastases, augmentant ainsi le risque de décès [10].

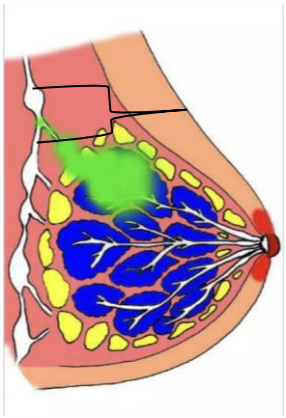
A. Apparition d'un néoplasme (en vert) dans une glande mammaire.



B. Formation d'une tumeur localisée dans le sein (en vert).



C. La tumeur maligne s'étend et atteint le réseau lymphatique.



D. Les cellules cancéreuses malignes empruntent le réseau lymphatique et produisent des métastases qui quittent le sein et s'installent dans d'autres organes.

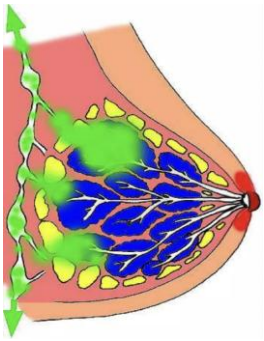


Figure 1 : Développement et prolifération d'une tumeur cancéreuse du sein.

Le cancer du sein constitue ainsi une maladie hétérogène, regroupant une grande diversité de sous-types moléculaires, de comportements biologiques et de réponses aux traitements. Son diagnostic repose sur l'examen clinique, l'imagerie (principalement la mammographie et

Licence CC BY-NC-ND 4.0

l'échographie) et la biopsie du tissu mammaire. La prise en charge thérapeutique est multimodale et adaptée à chaque situation, associant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie ou thérapies ciblées, en fonction du type, du stade et des caractéristiques du cancer [10].

I.2. Classifications cliniques, anatomopathologiques et moléculaires

Le cancer du sein peut être classé selon plusieurs critères, notamment cliniques, anatomopathologiques et moléculaires, chaque classification ayant un impact direct sur le pronostic et la prise en charge.

La classification clinique du cancer du sein repose principalement sur le système TNM, élaborée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) [11]. Ce système international permet d'évaluer l'extension de la maladie selon trois critères principaux : la taille de la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence éventuelle de métastases à distance (M). L'association de ces trois paramètres permet de déterminer le stade de la maladie.

Le stade du cancer du sein reflète la taille de la tumeur et la propagation du cancer au-delà du sein au moment du diagnostic. Il dépend de la vitesse de croissance et de l'expansion de la tumeur, et de sa durée d'évolution avant le diagnostic et le début du traitement. Les stades vont de 0 (carcinome in situ) à IV (maladie métastatique), permettant d'orienter à la fois le pronostic et les décisions thérapeutiques. Un stade élevé correspond à une maladie plus avancée et à un pronostic généralement moins favorable [12].

La classification anatomopathologique complète l'évaluation clinique en caractérisant la nature histologique et le grade de la tumeur. Elle repose sur l'examen microscopique des tissus tumoraux prélevés par biopsie ou chirurgie. Sur le plan histologique, la majorité des cancers du sein sont des carcinomes, principalement les carcinomes canalaires infiltrants ou invasif (qui représente environ 70 à 80 % des cas) et les carcinomes lobulaires infiltrants (environ 10 à 15 % des cas). D'autres sous-types plus rares existent, chacun présentant des particularités histologiques et pronostiques spécifiques.

Le grade histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson modifié (SBR) est également utilisé pour évaluer le degré de différenciation cellulaire et la prolifération tumorale. Il est un facteur pronostique important, classant les tumeurs de grade 1 (bien différenciées, faible agressivité) à grade 3 (peu différenciées, forte agressivité) [13].

En ce qui concerne la classification moléculaire du cancer du sein, elle joue également un rôle clé dans la prise en charge des patients. Elle repose sur le profil d'expression des gènes ou des marqueurs immunohistochimiques, permettant de mieux comprendre l'hétérogénéité des tumeurs mammaires et d'adapter les traitements de façon plus personnalisée. Elle repose principalement sur trois marqueurs, notamment [14] :

- les récepteurs hormonaux, qui permettent d'identifier les tumeurs dites « hormonosensibles », répondent généralement à l'hormonothérapie ;
- le récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), dont la surexpression caractérise un sous-type plus agressif de cancer du sein, mais pour lequel il existe aujourd'hui des thérapies ciblées efficaces ;
- le Ki-67, un marqueur de prolifération cellulaire, qui aide à évaluer le degré d'agressivité de la tumeur.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Sur la base de ces marqueurs, on distingue quatre grands sous-types moléculaires de cancer du sein, chacun avec ses particularités et ses implications pronostiques et thérapeutiques [15] :

- **Le sous-type luminal A** se caractérise par la présence des récepteurs hormonaux (ER+ et/ou PR+), l'absence de surexpression de HER2 et un faible indice de prolifération (Ki-67 bas). Ce profil est associé à un pronostic favorable et à une bonne réponse à l'hormonothérapie ;
- **Le sous-type luminal B** présente également des récepteurs hormonaux positifs, mais s'en distingue par un indice de prolifération plus élevé (Ki-67 élevé) et, parfois, une expression de HER2. Plus agressives que les tumeurs luminales A, ces tumeurs sont souvent une association de chimiothérapie à l'hormonothérapie ;
- **Le sous-type HER2 positif** est défini par la surexpression ou l'amplification du gène HER2, en l'absence de récepteurs hormonaux. Ces cancers sont réputés plus agressifs, mais l'arrivée de thérapies ciblant HER2 a considérablement amélioré leur pronostic ;
- **Le sous-type basal-like** se caractérise par leur statut **triple négatif** qui correspond à l'absence de récepteurs hormonaux et de surexpression de HER2. Ces tumeurs, souvent plus agressives, touchent des femmes plus jeunes et sont associées à un pronostic moins favorable, notamment en raison de l'absence de traitements ciblés spécifiques à ce jour.

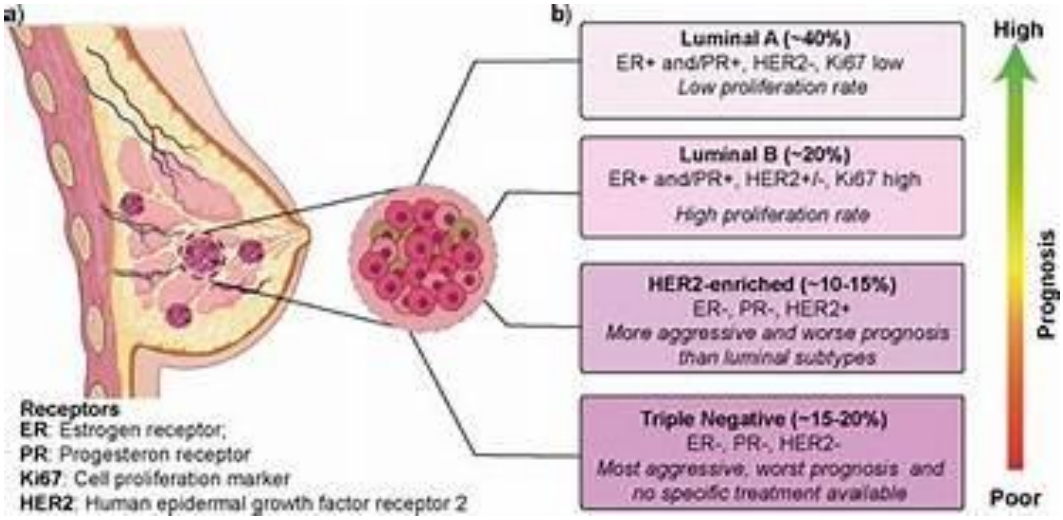


Figure 2 : Classification moléculaire du cancer du sein basée sur l'expression des récepteurs hormonaux, HER2 et Ki-67.

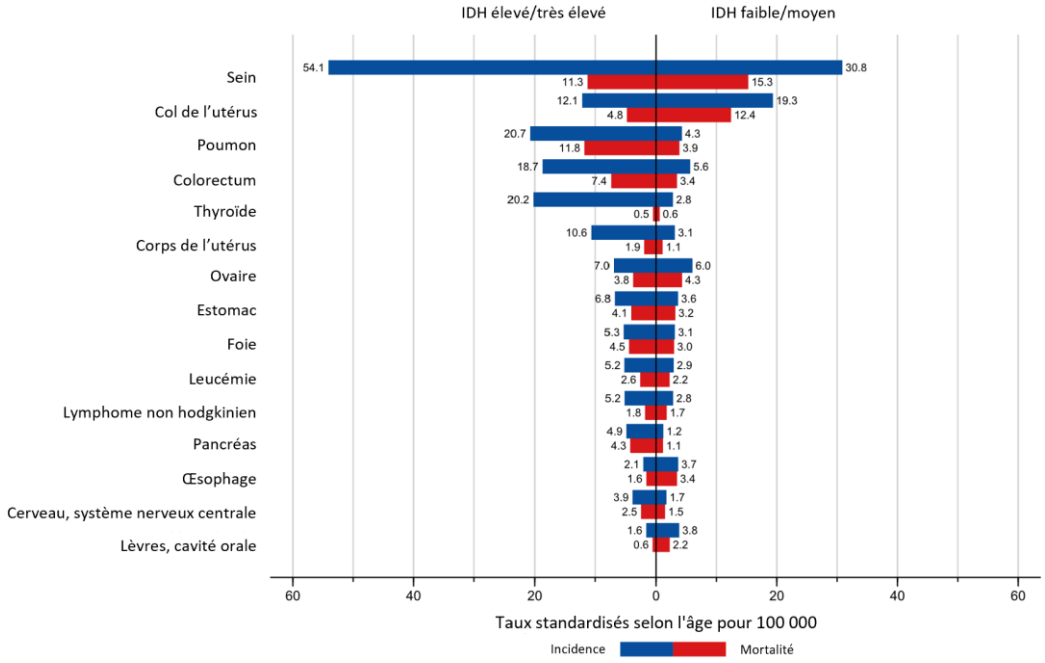
I.3. Epidémiologie

I.3.1. Dans le monde

Première cause de cancer chez les femmes, le cancer du sein est depuis 2020, le cancer le plus fréquemment observé tous les sexes confondus [3,16]. Selon les estimations les plus récentes publiées par Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) en 2022, environ 2,3 millions de nouveaux cas de cancer du sein ont été recensés dans le monde, représentant 11,6 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer. Malgré les progrès réalisés en matière de dépistage et de traitement, il est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes, et la deuxième principale cause de décès par cancer dans le monde [3].

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Les taux d'incidence varient fortement selon les régions. Les pays à revenus élevés (PRE) présentent une incidence élevée mais une mortalité relativement plus faible, notamment grâce à la mise en œuvre de programmes de dépistage systématique, au diagnostic précoce et à l'accès à des traitements efficaces. En revanche, les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI), présentent une incidence plus faible, mais une mortalité plus élevée, en grande partie liée à des diagnostics tardifs et à un accès limité aux soins [3,16,17].

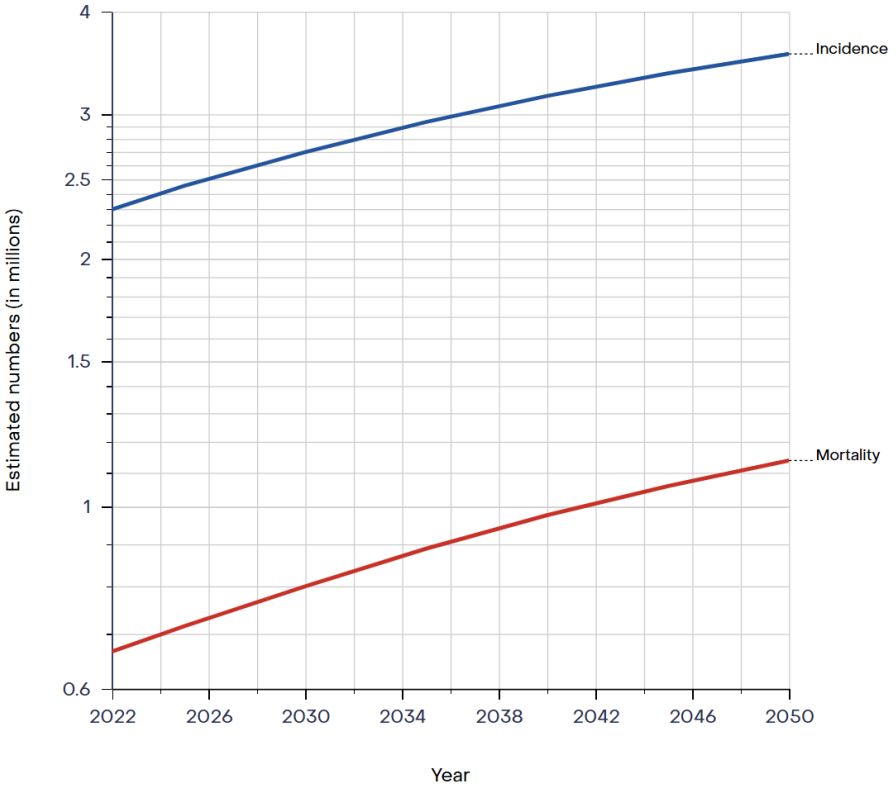


Source : GLOBOCAN 2022

Figure 3 : Diagrammes des taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge dans les pays à indice de développement humain (IDH) élevé/très élevé par rapport aux pays à IDH faible/moyen chez les femmes en 2020. Les 15 cancers les plus courants dans le monde sont présentés par ordre décroissant du taux global normalisé selon l'âge chez les femmes.

À l'échelle mondiale, l'incidence du cancer du sein continue d'augmenter de manière constante, principalement sous l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'urbanisation accélérée et de l'évolution des facteurs de risque comportementaux et environnementaux. Selon les projections du GLOBOCAN, près de 3 millions de nouveaux cas pourraient être diagnostiqués d'ici 2050, soit une hausse de plus de 40 % par rapport aux données de 2020 [16,18].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



Source : **Cancer Tomorrow | IARC** - https://gco.iarc.who.int

Figure 4 : Estimation de l'évolution du nombre de nouveaux cas et de décès par cancer du sein entre 2022 et 2050.

I.3.2. En Afrique subsaharienne

Parmi les cancers diagnostiqués chez les femmes en ASS, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment observé, représentant près de 30 % de tous les diagnostics féminins dans de nombreux pays de la région. Par exemple, une étude menée au Bénin a montré que le cancer du sein occupait la première place des cancers féminins entre 2014 et 2018, avec une proportion de 42,7 % [19]. En Ethiopie entre 2012 et 2015, il représentait 33 % des cancers chez les femmes et 23 % de tous les cancers diagnostiqués [20].

Licence CC BY-NC-ND 4.0

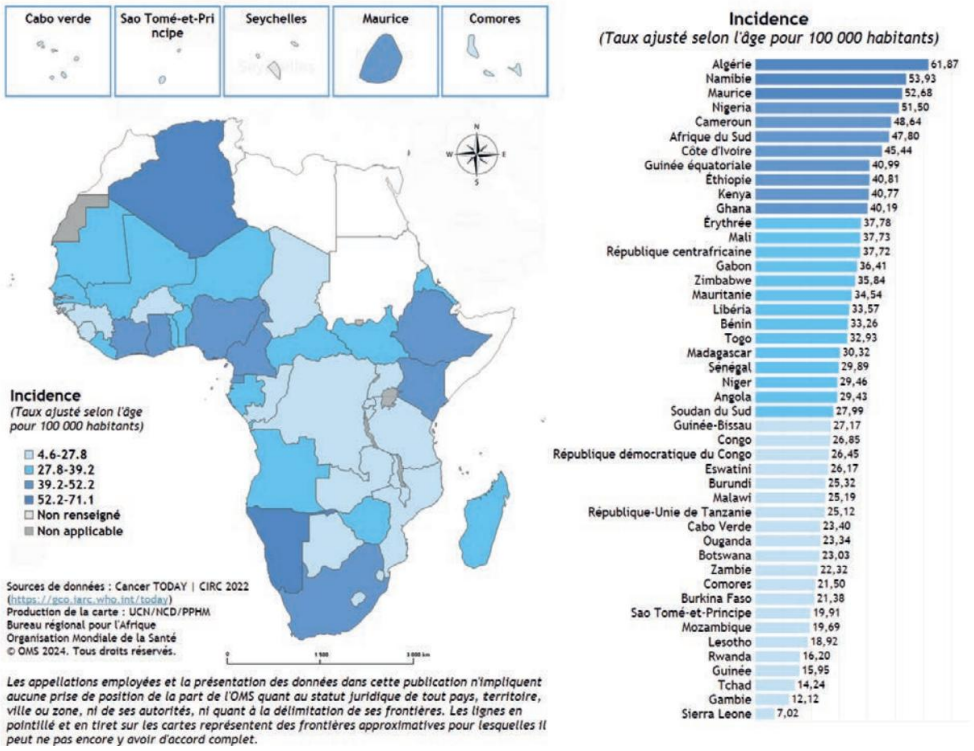


Figure 5 : Incidence du cancer du sein dans la Région Africaine de l'Organisation mondiale de santé (OMS).

L'ASS est confrontée à un accroissement rapide de l'incidence du cancer du sein et de la mortalité associée, reflétant les transitions épidémiologiques et démographiques, avec une augmentation prévue de 85,7 % de nouveaux cas et de 89 % de décès d'ici à 2040 [3,21]. En 2022, l'incidence du cancer du sein en ASS était de 40,9 cas pour 100 000 femmes et la mortalité de 21,0 décès pour 100 000 femmes [3]. Bien qu'il s'agisse d'une des régions où l'incidence est la plus faible, la région Afrique présente la mortalité la plus élevée (Figure 6).

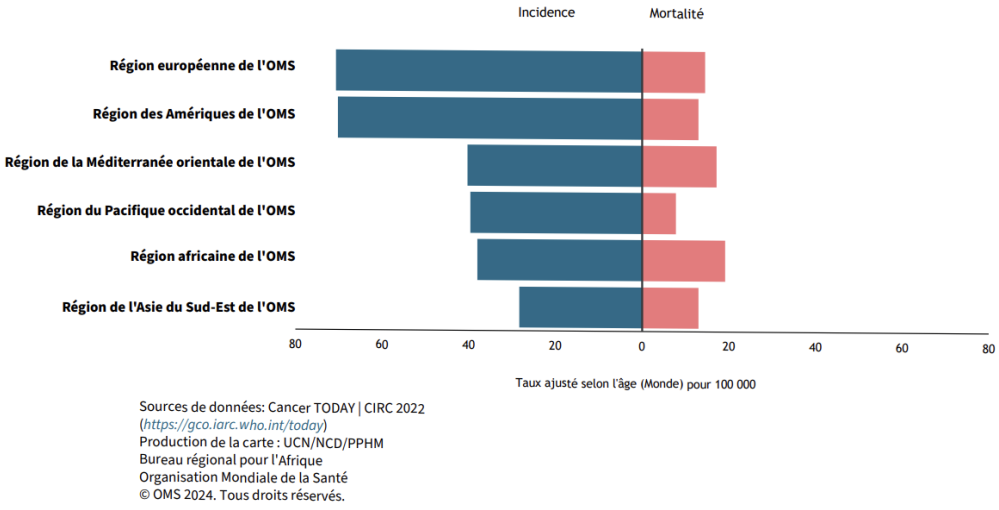


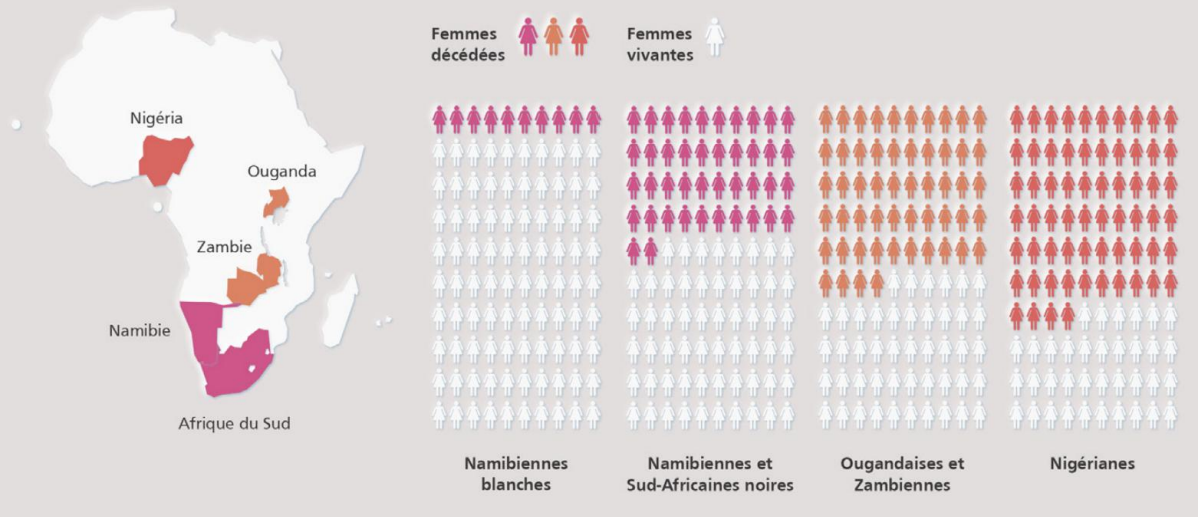
Figure 6 : Taux standardisé selon l'âge du cancer du sein (monde) pour 100 000, incidence et mortalité, chez les femmes en 2022 par région de l'OMS.

Cette disparité entre incidence et mortalité est alarmante et peut s'expliquer par plusieurs facteurs. En premier lieu, l'accès insuffisant aux programmes de dépistage entraîne une sous-

Licence CC BY-NC-ND 4.0

détection du cancer du sein, ce qui conduit à une méconnaissance de l'ampleur réelle du problème dans la région. De plus, la majorité des diagnostics sont établis à un stade avancé, ce qui limite fortement les possibilités thérapeutiques et réduit les chances de survie. Par ailleurs, la disponibilité restreinte des traitements spécialisés (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées), ainsi que l'accès limité aux soins palliatifs, constituent des obstacles majeurs à une prise en charge optimale. À cela s'ajoutent le coût élevé des soins, les croyances culturelles et la stigmatisation associée au cancer, qui freinent le recours aux services de santé et contribuent à la persistance d'une mortalité élevée [21–23].

Le taux de survie à cinq ans en ASS est inférieur à 50 %, contrastant fortement avec les 80 % observés dans les pays à revenus élevés [24]. Les profils moléculaires des cancers du sein en ASS semblent également différer, avec une prévalence plus élevée de sous-types agressifs, tels que le cancer du sein triple négatif, qui sont associés à un pronostic défavorable [22]. Des efforts concertés sont nécessaires pour renforcer les systèmes de santé, améliorer l'accès au dépistage et aux traitements, et adapter les stratégies de prise en charge aux spécificités épidémiologiques et génétiques de la région.



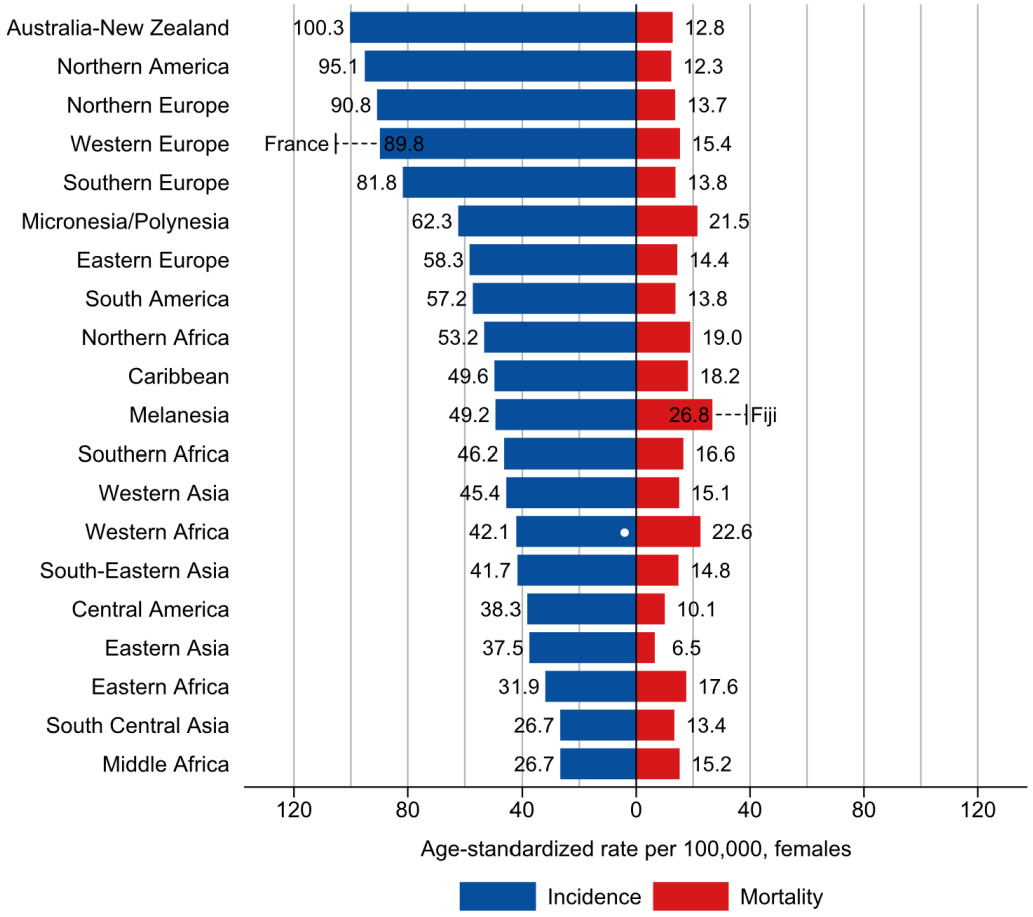
Source: Etude ABC-DO (African Breast Cancer - Disparities in Outcomes), https://abc-do.iarc.fr [23]

Figure 7 : Proportion de femmes africaines décédées dans les trois années suivant un diagnostic de cancer du sein, 2014-2017.

I.3.3. En France (métropolitaine)

La France a enregistré des taux d'incidence du cancer du sein parmi les plus élevés dans le monde, soit quatre fois plus élevés qu'en Asie centrale du Sud et en Afrique centrale (Figure 8) [3]. Selon les dernières données publiées par Santé publique France et l'INCa, environ 61 000 nouveaux cas de cancer du sein ont été observés en 2023 contre 58 459 nouveaux cas en 2018, représentant près d'un tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins. Cette augmentation de l'incidence s'inscrit dans une tendance observée depuis plusieurs décennies, avec un quasi doublement du nombre annuel de nouveaux cas entre 1990 et 2018, passant de 29 970 à 58 459 cas annuels, soit +1,1 % par an en moyenne. Entre 2010 et 2023, la progression a été plus faible, estimée à +0,3 % par an, notamment en raison du vieillissement de la population et de l'amélioration des techniques de dépistage [4,25].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



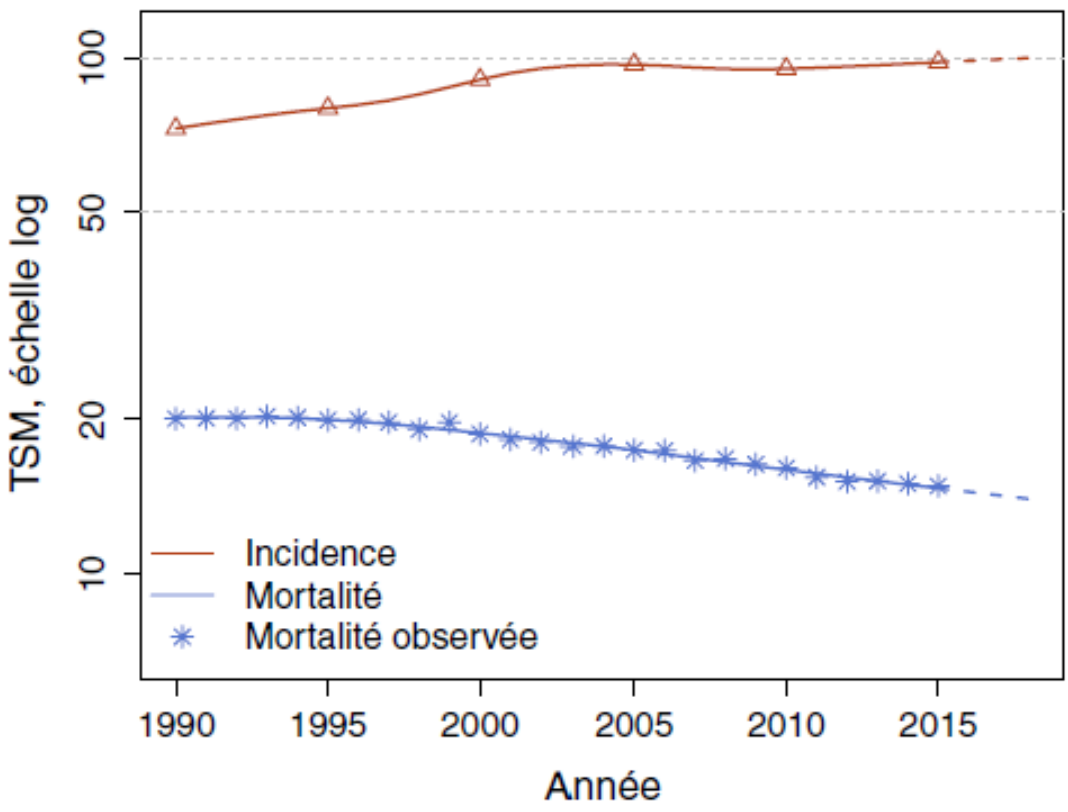
Source : GLOBOCAN 2022

Figure 8 : Diagramme des taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge par région pour le cancer du sein chez la femme en 2022. Les taux sont présentés par ordre décroissant du taux mondial normalisé selon l'âge, et les taux nationaux normalisés selon l'âge les plus élevés pour l'incidence et la mortalité sont superposés.

À l'inverse de l'incidence, la mortalité par cancer du sein diminue progressivement depuis les années 1980 avec un déclin de 1,3 % par an entre 2011 et 2021 [25]. Cette diminution s'explique notamment par le développement du dépistage organisé, le diagnostic plus précoce et les progrès thérapeutiques, notamment dans la prise en charge multidisciplinaire et l'accès aux traitements innovants, qui ont significativement amélioré le pronostic et la survie des patientes. Cependant, elle reste la principale cause de mortalité par cancer chez les femmes, avec environ 12 000 décès par an en 2023 [25].

Le taux de survie à cinq ans après un diagnostic de cancer du sein en France s'établit aujourd'hui autour de 88 %, ce qui place la France parmi les pays ayant les meilleurs résultats en termes de pronostic. Cependant, des disparités régionales et socio-économiques persistent, influençant l'accès au dépistage et aux soins, et par conséquent, les issues de la maladie [26,27].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



Source : Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 - Tumeurs solides [28].

Figure 9 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein chez les femmes en France entre 1990 et 2018, (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique.

I.3.4. Facteurs de risque

La survenue du cancer du sein résulte d'une interaction complexe de facteurs qui peuvent être classés en quatre catégories principales : sociodémographiques/personnels, génétiques/héréditaires, hormonaux/reproductifs, et comportementaux/environnementaux.

Parmi les facteurs sociodémographiques ou personnels, l'âge constitue un déterminant majeur du risque de cancer du sein. L'incidence de cette maladie augmente de manière significative avec l'âge : près de 80 % des cas sont diagnostiqués après 50 ans. Cela peut s'expliquer par l'exposition prolongée des cellules mammaires aux hormones féminines telles que l'œstrogène et la progestérone au cours de la vie, ainsi que par l'accumulation progressive de mutations génétiques au fil du temps. Il peut toutefois survenir à tout âge, même si moins de 5 % des cancers du sein surviennent chez des femmes de moins de 40 ans [29]. Chez l'homme, le cancer du sein reste très rare (représentant 1 % des cas globaux), et est associé à des mutations spécifiques, comme le BRCA2 (Breast Cancer Antigen) [30]. Le risque de cancer du sein augmente également avec le niveau de densité des tissus mammaires (évalué par mammographie), avec un risque multiplié par cinq chez les femmes avec une densité mammaire importante. Cette augmentation de risque est indépendante de l'âge et de l'effet des autres facteurs de risque [31,32].

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Les facteurs génétiques et héréditaires jouent un rôle significatif dans la prédisposition au cancer du sein. Dans l'ensemble, environ 5 à 10 % des cancers du sein seraient d'origine héréditaire, parmi lesquels jusqu'à 30 % sont attribuables à des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, les plus couramment impliqués et documentés. Les femmes porteuses de ces mutations ont un risque de cancer du sein allant jusqu'à 80 % au cours de leur vie. Ce risque est influencé aussi bien par le degré de parenté que le nombre de parents atteints. Les cancers du sein liés aux gènes BRCA surviennent généralement avant l'âge de 50 ans, mais il n'est pas rare de voir des cas diagnostiqués à un âge plus avancé [33,34].

Les facteurs hormonaux et reproductifs sont également prépondérants. L'exposition prolongée aux œstrogènes augmente le risque de cancer du sein. Un âge précoce à la ménarche, une ménopause tardive, l'absence de grossesse ou une première grossesse après 30 ans, ainsi qu'un allaitement de courte durée ou son absence, augmentent la durée d'exposition aux œstrogènes et, par conséquent, le risque [4]. L'utilisation prolongée de thérapies hormonales substitutives (THS) combinées (œstrogènes et progestatifs) pour soulager les symptômes de la ménopause ou de contraceptifs oraux (bien que leur impact soit moins clair) sont également considérés comme des facteurs de risque [5].

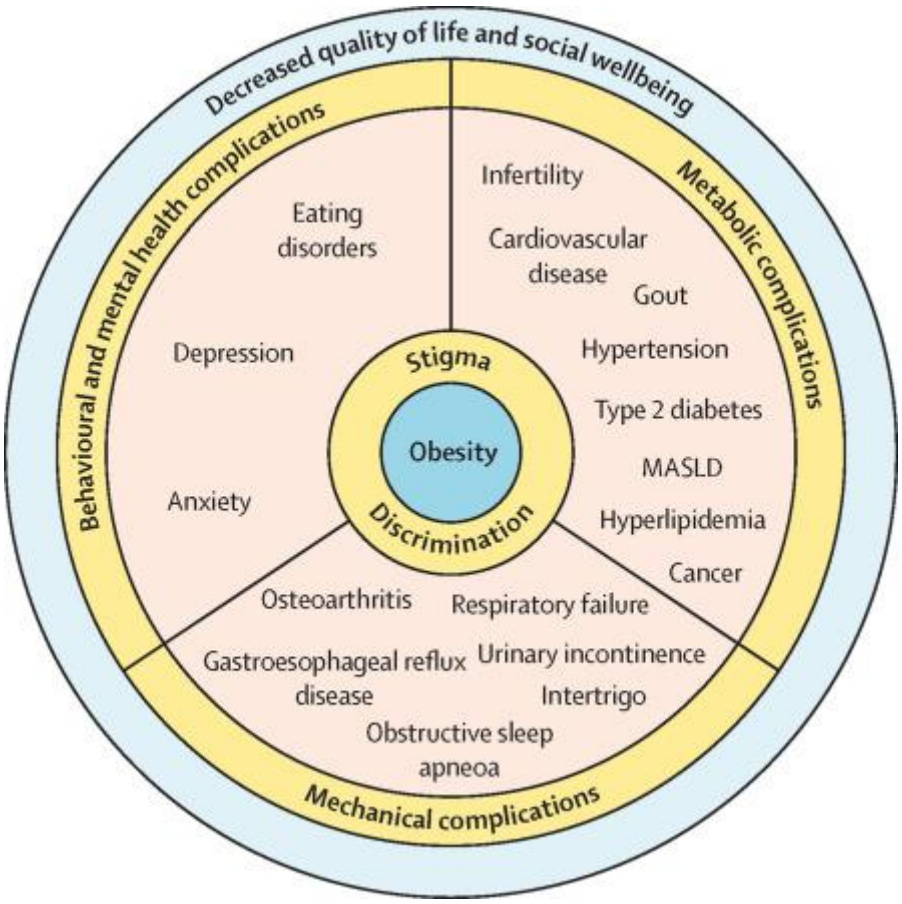
Le mode de vie et l'environnement jouent tout autant un rôle significatif dans la manifestation du cancer du sein. Le surpoids et l'obésité, en particulier après la ménopause, sont des facteurs de risque importants en raison de la production d'œstrogènes par le tissu adipeux. La consommation d'alcool, le tabagisme (tant actif que passif), la sédentarité et le manque d'activité physique, et l'alimentation déséquilibrée sont également des facteurs de risque identifiés [2,35]. De plus, l'exposition à certaines substances chimiques environnementales, telles que les perturbateurs endocriniens, et aux radiations ionisantes, notamment dans le cadre de traitements médicaux ou d'accidents, surtout à un jeune âge, peut également accroître le risque. Des études épidémiologiques ont également associé l'exposition à des polluants organiques persistants, tels que les dioxines, à un risque accumulé de cancer du sein [35,36]. Certaines affections mammaires bénignes, comme l'hyperplasie atypique, peuvent également augmenter le risque [37].

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Chapitre II. Surcharge pondérale (surpoids et obésité)

II.1. Définition

En 1997, l'OMS a officiellement reconnu la surcharge pondérale comme une maladie chronique complexe, définissant le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle susceptible de nuire à la santé [38]. Cette reconnaissance a constitué un changement majeur dans l'approche du surpoids et de l'obésité, qui ne sont plus abordés comme de simples questions esthétiques ou de mode de vie, mais comme de véritables pathologies nécessitant une prise en charge médicale adaptée [39]. La surcharge pondérale constitue ainsi un facteur de risque important pour d'autres maladies non transmissibles, notamment le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et au moins 13 types de cancer (dont le cancer du sein chez les femmes ménopausées), ainsi qu'un risque élevé de décès toutes causes confondues [1].



Source : Obesity in adults - The Lancet [40]

Figure 10 : Répartition des nombreuses complications de l'obésité.

II.1.1. Physiopathologie de la surcharge pondérale

La physiopathologie du surpoids et de l'obésité repose sur une interaction complexe de facteurs biologiques, comportementaux, environnementaux et génétiques [41,42]. Mais elle résulte principalement d'un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports et les dépenses énergétiques [43]. Ce déséquilibre conduit à un stockage de l'excès d'énergie sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux. La dépense énergétique totale comprend le

Licence CC BY-NC-ND 4.0

métabolisme de base (énergie nécessaire aux fonctions vitales au repos), la thermogenèse liée à l'activité physique, et la thermogenèse induite par l'alimentation. Des apports excessifs en aliments ultra-transformés, riches en graisses saturées, en sucres raffinés et pauvres en fibres, combinés à une sédentarité croissante, sont les principaux moteurs de ce déséquilibre à l'échelle populationnelle [44]. Le contrôle de cette balance énergétique se fait via des facteurs environnementaux et psychologiques (alimentation, activité physique, stress). De plus, le système nerveux est aussi à même de moduler cette balance en jouant sur le contrôle de la prise alimentaire ou sur les dépenses énergétiques. Cependant, la simple équation énergétique ne suffit pas à expliquer la complexité de l'obésité, car des mécanismes adaptatifs tentent de maintenir l'homéostasie pondérale, et leur défaillance contribue à la prise de poids chronique.

Même si on ne peut exclure une part génétique susceptible de favoriser le développement de l'obésité (les études menées sur les jumeaux et les familles estiment que l'héritabilité de l'IMC se situe entre 40 % et 70 % [39]), il est désormais établi que les modifications des habitudes alimentaires et la sédentarité ont largement contribué à l'augmentation de la prévalence de l'obésité ces dernières décennies [45,46].

II.1.2. L'indice de masse corporelle (IMC) et classification selon les classes d'IMC

L'Indice de Masse Corporelle (IMC), est la mesure la plus couramment utilisée par l'OMS pour estimer le statut pondéral chez les adultes. Il se calcule selon la formule suivante [47] :

$$IMC = \frac{Poids\ (kg)}{Taille\ (m)^2}$$

Développé par Adolphe Quételet au 19e siècle, l'IMC ou l'indice de Quételet est un indicateur indirect de l'adiposité corporelle. Sa simplicité de calcul et sa non-invasivité en font un outil précieux pour les études épidémiologiques et le dépistage initial en pratique clinique.

L'OMS a établi une classification internationale standardisée du statut pondéral chez l'adulte permettant l'interprétation de l'IMC. Ces classes ont été déterminées en fonction du risque de morbidité associé (Tableau 1) [47].

Tableau 1 : Classification de l'IMC proposée par la consultation d'experts de l'OMS en 1997 sur l'obésité

Statut pondéral	IMC, kg/m²	Risque de comorbidités
Insuffisance pondérale	< 18,5	Faible (mais risque accru d'autres problèmes cliniques)
Poids normal	18,5-24,9	Moyen
Surpoids	25,0-29,9	Augmenté
Obésité de classe I	30,0-34,9	Modéré
Obésité de classe II	35,0-39,9	Grave
Obésité de classe III	≥ 40	Très sévère

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Cette classification est un outil standardisé qui facilite la comparaison des données épidémiologiques entre différentes populations et permet d'identifier les individus à risque nécessitant une évaluation plus approfondie. Elle sert également de base pour les interventions de santé publique visant à prévenir et à gérer la surcharge pondérale. Cette classification permet de stratifier le risque pour la santé : le risque de morbidité et de mortalité augmente progressivement à mesure que l'IMC s'élève au-delà de 25 kg/m².

II.1.3. Limites de l'IMC

Bien que l'obésité soit largement considérée comme une maladie chronique, les recommandations cliniques actuelles pour son diagnostic et sa prise en charge ne sont pas entièrement harmonisées avec celles adoptées pour d'autres pathologies chroniques. Le diagnostic repose encore majoritairement sur les seuils d'IMC, sans prendre en compte la distribution ni la fonction du tissu adipeux, pourtant déterminantes dans la gravité de la maladie [48]. De même, les stratégies thérapeutiques reposent encore principalement sur des mesures anthropométriques telles que l'IMC, plutôt que sur une évaluation clinique globale et individualisée [49].

L'IMC ne distingue pas la masse grasse de la masse maigre (muscles, os, eau). Ainsi, un sportif peut avoir un IMC élevé sans excès de graisse, tandis qu'une personne âgée avec moins de muscles et plus de graisse peut présenter un IMC normal tout en étant à risque métabolique. Par ailleurs, l'IMC ne reflète pas la répartition de la graisse corporelle : l'accumulation au niveau de l'abdomen, en particulier la graisse viscérale entourant les organes, est fortement associée aux risques métaboliques et cardiovasculaires, contrairement à la graisse située sous la peau des bras, des cuisses ou des hanches [50,51].

Les seuils standards de l'IMC ne sont par ailleurs pas adaptés à toutes les populations : il existe des différences interethniques et interindividuelles dans la composition corporelle et la sensibilité aux effets du tissu adipeux. Par exemple, certaines populations asiatiques présentent des risques métaboliques à des IMC plus bas que les seuils habituels, tandis que chez les personnes afro-descendantes, l'IMC peut sous-estimer la masse grasse réelle. Le sexe et l'âge influencent également la proportion de masse grasse pour un même IMC [52].

Enfin, l'IMC ne prend pas en compte l'état de santé général, les antécédents médicaux, l'activité physique ou les habitudes alimentaires. S'il constitue un outil pratique pour le dépistage à grande échelle, son interprétation doit s'inscrire dans un contexte clinique plus large, en association avec d'autres indicateurs anthropométriques, biologiques et cliniques pour une évaluation individualisée du risque et une prise en charge adaptée [53–55].

Licence CC BY-NC-ND 4.0

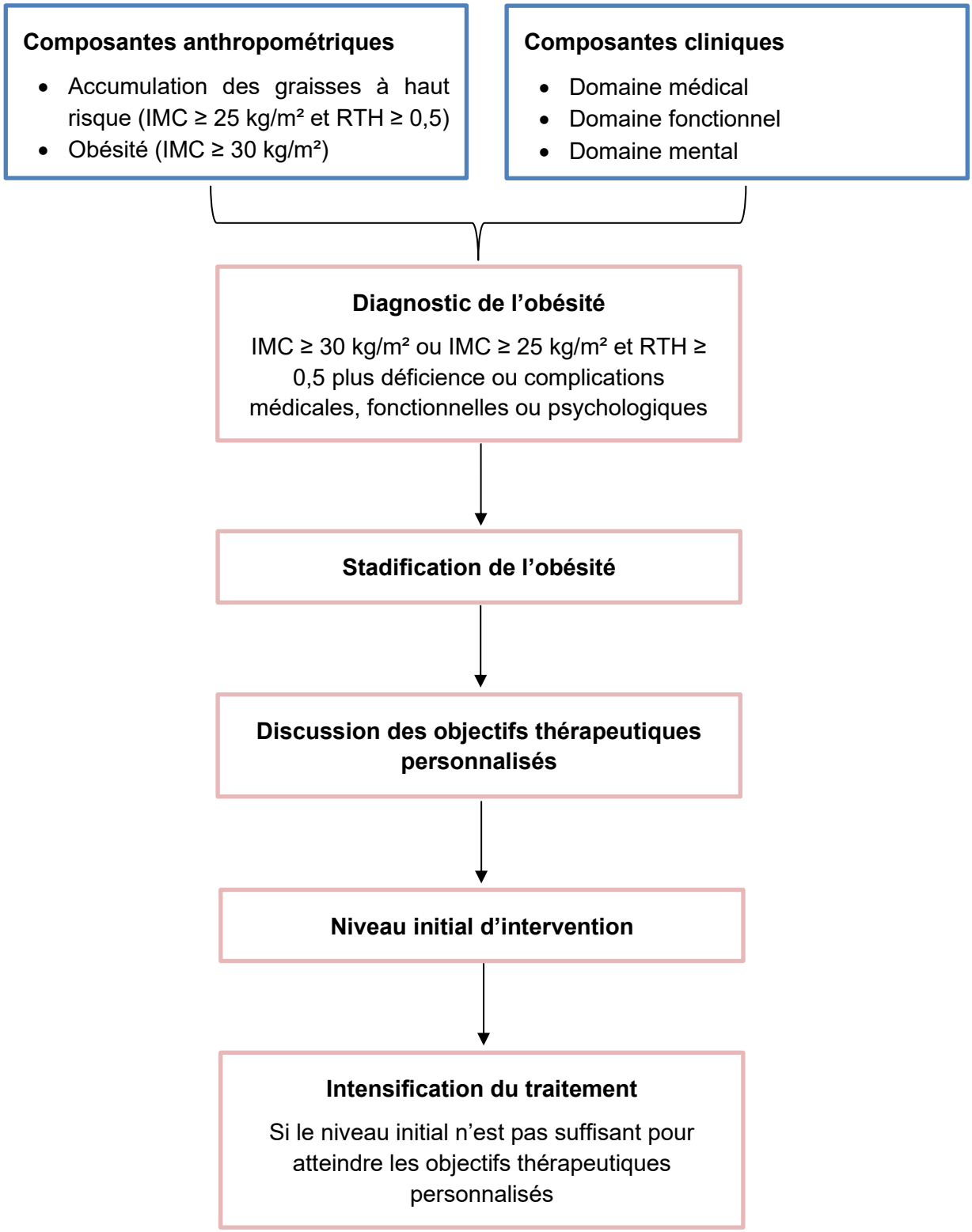


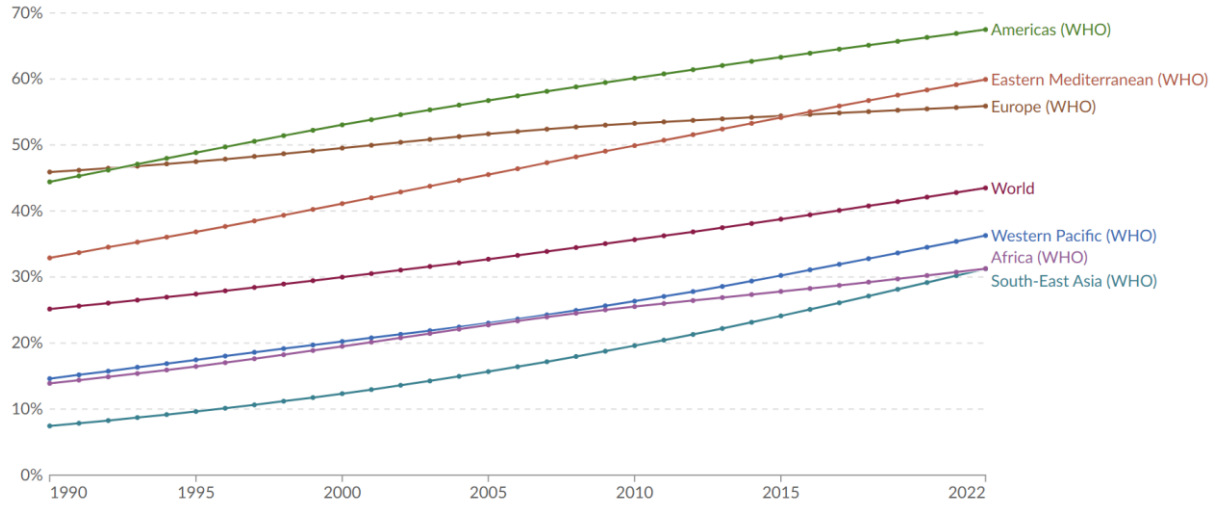
Figure 11 : Nouveau cadre pour le diagnostic, la stadification et la gestion de l'obésité chez l'adulte. Adapté et traduit de Busetto L et al. (2024) [56].

Licence CC BY-NC-ND 4.0

II.2. Epidémiologie

II.2.1. Dans le monde

L'obésité et le surpoids constituent une pandémie mondiale, avec une prévalence en hausse constante depuis 1990. En 2022, selon l'OMS, plus de 2,5 milliards d'adultes âgés de 18 ans et plus étaient en surpoids (IMC ≥ 25 kg/m²), dont 890 millions d'obèses (IMC ≥ 30 kg/m²). Cela correspond à une prévalence de surpoids de 43 % et d'obésité de 16 % chez les adultes de 18 ans et plus. Comparativement à 1990, où 25 % des adultes étaient en surpoids, ces chiffres illustrent un doublement de la prévalence mondiale de l'obésité et une augmentation significative du surpoids au cours des trois dernières décennies [57].



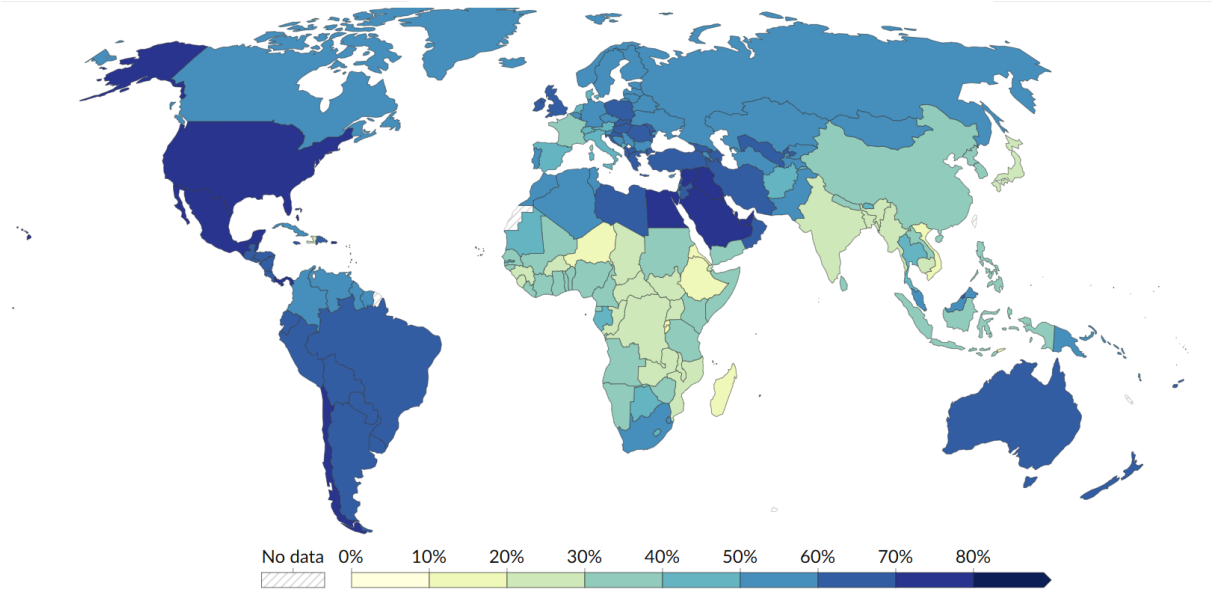
Source : Organisation mondiale de la santé - Observatoire mondial de la santé (2025) [58]

Figure 12 : Prévalence estimée du surpoids et de l'obésité, basée sur des enquêtes en population générale et une modélisation statistique selon les différentes régions de l'OMS, entre 1990 et 2022.

Les projections actuelles sont tout aussi préoccupantes. Si les tendances actuelles se maintiennent, il est estimé que d'ici 2035, 51 % de la population mondiale pourrait être en surpoids, dont 24 % obèses [59].

Les tendances de l'épidémie ne sont pas uniformes à travers les régions et les niveaux de revenu. Historiquement, la prévalence du surpoids et de l'obésité était plus marquée dans les pays à revenu élevé. Cependant, l'augmentation la plus rapide est désormais observée dans les pays à revenu faible et intermédiaire, notamment en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud et du Sud-Est, et en Amérique latine [60]. Cette transition nutritionnelle et épidémiologique est souvent attribuée à l'urbanisation rapide, à la modification des régimes alimentaires vers des aliments ultra-transformés riches en sucres, en graisses et en sel, à la sédentarisation croissante due à l'évolution des modes de transport et des occupations professionnelles, ainsi qu'à des politiques agricoles et alimentaires défavorables [61].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



Source : Organisation mondiale de la santé - Observatoire mondial de la santé (2025) [58]

Figure 13 : Carte mondiale illustrant la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les adultes en 2022, mettant en évidence les variations régionales.

Cette évolution entraîne des conséquences sanitaires majeures. Le surpoids et l'obésité sont désormais reconnus comme des facteurs de risque majeurs pour le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, certains cancers (notamment le cancer du sein chez les femmes ménopausées), ainsi que des troubles musculo-squelettiques [62]. Cette charge de morbidité s'ajoute à celles, persistantes, des maladies infectieuses et de la sous-nutrition, créant un double fardeau pour les systèmes de santé, souvent déjà fragiles.

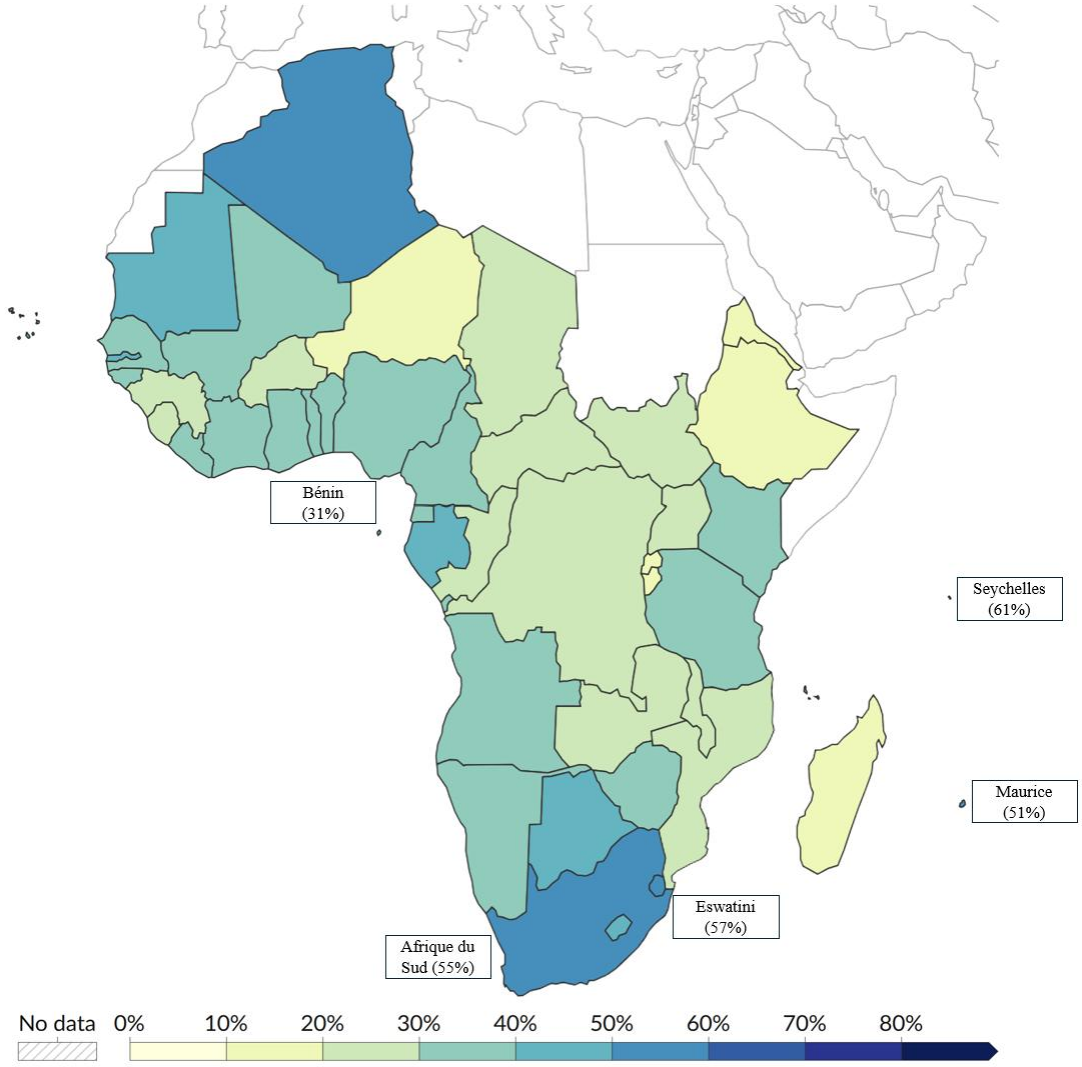
Au-delà des effets néfastes sur la santé, le surpoids et l'obésité entraînent également des répercussions économiques mondiales considérables. En 2019, les coûts totaux associés à la surcharge pondérale, y compris les coûts directs (consultations, médicaments, chirurgies) et indirects (perte de productivité due à la maladie et à la mortalité prématurée), étaient estimés à 2,2 % du produit intérieur brut (PIB) mondial. Si la tendance actuelle se maintient, cet impact économique pourrait atteindre 3,3 % du PIB mondial d'ici 2060 [63].

II.2.2. En Afrique subsaharienne

Longtemps marquée par la sous-nutrition, l'ASS est aujourd'hui confrontée à une augmentation alarmante de la prévalence du surpoids et de l'obésité, illustrant ce que l'on appelle le « double fardeau » de la malnutrition. Elle résulte de la conséquence d'une transition épidémiologique et nutritionnelle accélérée par l'urbanisation, la croissance démographique et les évolutions socio-économiques [64].

Les données de l'observatoire mondial de la santé en 2022, révèlent qu'entre 1990 et 2022, la proportion d'adultes obèses est passée de 14 % à 31 % dans la région. Cette hausse est particulièrement notable en Afrique de l'Est, où les Seychelles et l'île Maurice affichent des taux de 61 % et 51 %, ainsi qu'en Afrique australe, où l'Eswatini et l'Afrique du Sud comptent respectivement 57 % et 55 % d'adultes en surpoids ou obèses. En comparaison, le Bénin en Afrique de l'ouest présente un taux plus bas de 31 % [58].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



Source : Organisation mondiale de la santé - Observatoire mondial de la santé (2025) [58]

Figure 14 : Répartition géographique standardisée selon l'âge du surpoids et de l'obésité chez les adultes en Afrique subsaharienne en 2022.

Ces chiffres varient également selon les zones, avec des taux plus élevés dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales, où la modernisation et l'occidentalisation des modes de vie sont les plus prononcées [65,66]. L'urbanisation rapide s'accompagne souvent d'une transition alimentaire vers des régimes riches en graisses saturées, en sucres raffinés et en aliments ultra-transformés, souvent moins chers et plus accessibles que les aliments frais et nutritifs [61]. Parallèlement, la sédentarisation s'accentue avec la réduction de l'activité physique liée au travail, aux transports motorisés et à l'augmentation du temps passé devant des écrans.

Contrairement aux pays occidentaux, la prévalence du surpoids et de l'obésité en ASS affecte d'abord les catégories les plus aisées, reflétant son statut historique de marqueur de prospérité. Les femmes sont particulièrement touchées, avec des prévalences deux à trois fois supérieures à celles des hommes dans la plupart des pays de la région [65,66]. Au Bénin par exemple, en 2015, la prévalence du surpoids et de l'obésité était de 19,1 % chez les hommes, et de 27,3 % chez les femmes [67]. Cette différence peut être attribuée à une combinaison de facteurs biologiques (taux de grossesses multiples), culturels (normes esthétiques) et socio-

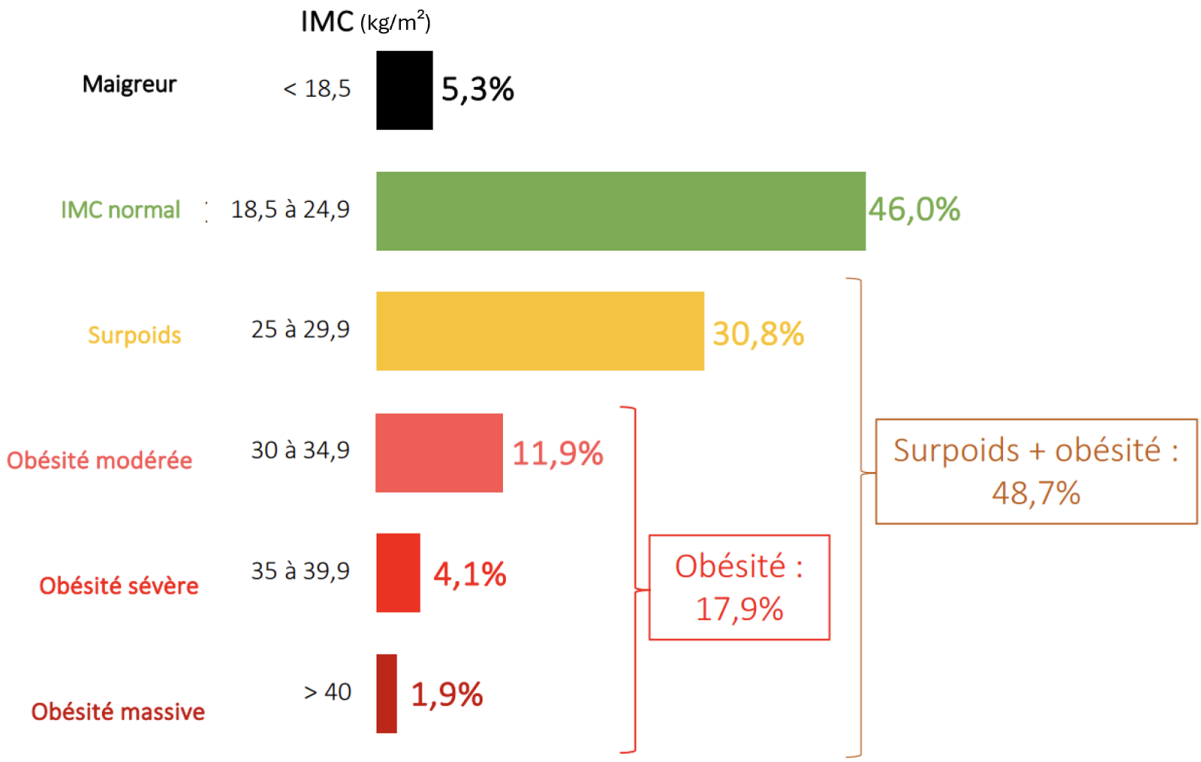
Licence CC BY-NC-ND 4.0

économiques (sédentarité accrue). Dans de nombreuses sociétés africaines par exemple, un poids plus élevé chez les femmes peut être perçu comme un signe de prospérité, de beauté et ou de fertilité [66].

II.2.3. En France (métropolitaine)

La France, à l'instar de nombreux pays industrialisés, est confrontée à une progression constante de la prévalence du surpoids et de l'obésité au sein de sa population adulte. Selon l'étude Obepi-Roche menée en 2020, près de la moitié des adultes français (47,3 %) présentaient un excès de poids, dont 17 % étaient obèses. Cette prévalence a connu une augmentation régulière depuis la fin des années 1990, l'obésité ayant doublé entre 1997 (8,6 %) et 2020 [68]. À l'inverse, la prévalence du surpoids tend à se stabiliser, oscillant autour de 30 % ces dernières années [8].

En 2024, l'enquête OFÉO (Observatoire Français d'Épidémiologie de l'Obésité), réalisée par la Ligue nationale Contre l'Obésité, estimait la prévalence de l'obésité chez les adultes métropolitains à 17,9 %, tandis que 30,8 % étaient en surpoids. Au total, près de la moitié des adultes (48,7 %) présentaient une surcharge pondérale (Figure 15) [8].



Source : Estimations de population, INSEE : 10 006 personnes résidant en France métropolitaine âgés de 18 ans et plus [8]

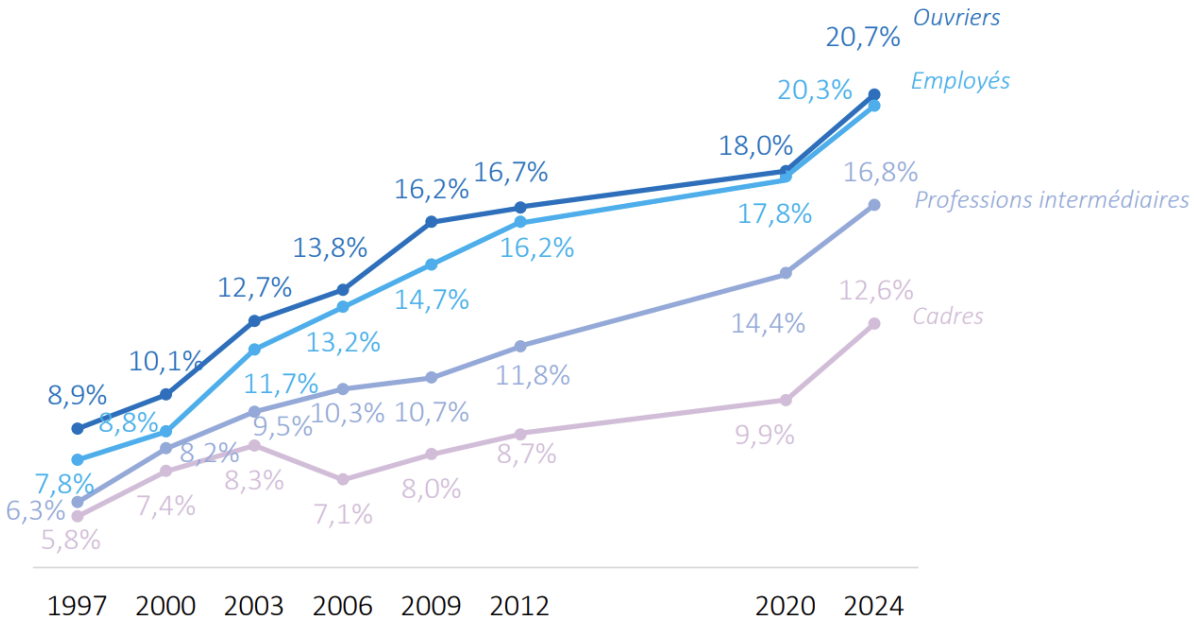
Figure 15 : Prévalence du surpoids et de l'obésité chez les adultes résidents en France métropolitaine en 2024.

Les facteurs comportementaux et environnementaux contribuent également à cette épidémie. La consommation croissante d'aliments ultra-transformés, qui représente désormais plus de 50 % de l'apport énergétique quotidien, est associée à une augmentation du risque de surpoids et d'obésité, indépendamment de la qualité nutritionnelle globale du

Licence CC BY-NC-ND 4.0

régime [69]. L'urbanisation, la sédentarité, la diminution de l'activité physique et l'exposition accrue à la publicité alimentaire sont autant de facteurs aggravants.

Par ailleurs, un aspect majeur de l'épidémiologie de l'obésité en France réside dans ses inégalités sociales et territoriales marquées. La prévalence de l'obésité est significativement plus élevée dans les catégories socio-professionnelles défavorisées. Par exemple, les ouvriers et les employés affichent des taux d'obésité plus importants que les cadres, une tendance qui s'est accentuée au fil du temps [8]. Ces disparités reflètent des accès inégaux à une alimentation saine et abordable, des environnements moins propices à l'activité physique, ainsi que des différences en matière de littératie en santé et d'accès aux soins préventifs [70,71]. En métropole, la répartition géographique montre des écarts entre régions avec une prévalence de l'obésité dépassant 20 % dans le Nord et le Nord-Est de la France, tandis qu'elle est plus basse (moins de 14,5 %) en Île-de-France [8].



Source : Estimations de population, INSEE : 10 006 personnes résidant en France métropolitaine âgés de 18 ans et plus [8]

Figure 16 : Evolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité selon la catégorie socioprofessionnelle en France métropolitaine en 2024.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Chapitre III. Justification, objectifs et méthodologie de la thèse

III.1. Justification de la thèse

III.1.1. Revue de la littérature sur la notion du paradoxe de l'obésité

III.1.1.1. Introduction générale au paradoxe de l'obésité

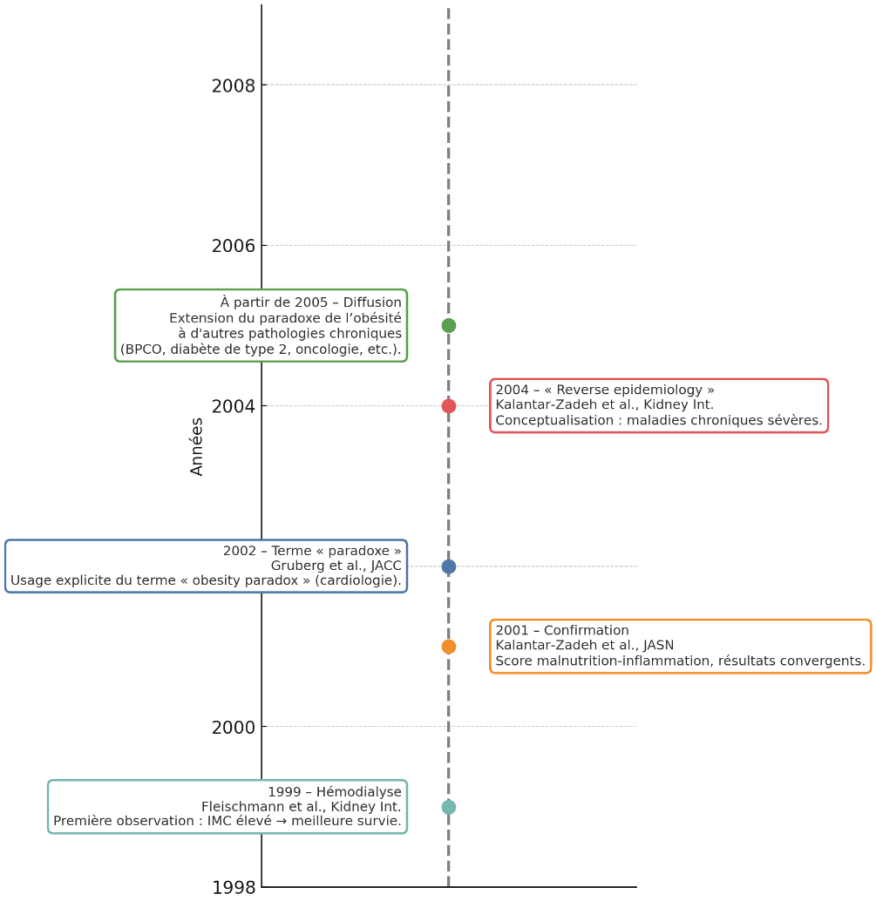
Le « paradoxe de l'obésité » est un concept épidémiologique controversé qui remet en question la notion bien établie selon laquelle la surcharge pondérale est associé à un pronostic défavorable pour la santé. Ce phénomène décrit une situation où, dans le contexte de certaines maladies chroniques, un IMC élevé est associé à une meilleure survie ou à des résultats cliniques plus favorables par rapport aux individus de poids normal ou maigres [7].

La première observation scientifique de ce phénomène a émergé à la fin des années 1990, et a d'abord été décrite dans le domaine de la néphrologie. Fleischmann et al. en 1999, dans une cohorte de 1 346 patients hémodialysés, ont démontré contrairement aux attentes, qu'un IMC élevé était associé à une meilleure survie et à une réduction des hospitalisations, en comparaison avec des patients de poids normal [72]. Par la suite, Kalantar-Zadeh et al. en 2001 ont apporté des résultats convergents en introduisant un score de malnutrition-inflammation, démontrant que les patients dialysés avec obésité et hypercholestérolémie avaient paradoxalement de meilleurs résultats cliniques [73].

C'est dans le domaine de la cardiologie que le terme apparaît pour la première fois. Gruberg et al. en 2002 publient dans le *Journal of the American College of Cardiology* une analyse portant sur 6 916 patients après angioplastie coronaire, concluant que les individus obèses présentaient une survie plus favorable que leurs homologues de poids normal [74]. L'expression « paradoxe de l'obésité » se popularise alors dans la littérature. En 2004, Kalantar-Zadeh et al. ont élargi le concept en proposant la notion de « reverse epidemiology ». Les auteurs démontrent que plusieurs facteurs traditionnellement considérés comme défavorables en population générale (notamment l'obésité, l'hypercholestérolémie, la pression artérielle élevée), étaient paradoxalement associés à une meilleure survie dans des pathologies chroniques sévères telles que l'insuffisance cardiaque, l'hémodialyse ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [75].

Ce constat a rapidement été étendu à d'autres pathologies par des travaux ultérieurs, qui confirment que ce phénomène n'est pas limité à la néphrologie et à la cardiologie, mais qu'il s'observe dans divers contextes chroniques notamment certains types de cancer [76–78].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



Source : Figure réalisée par l'auteure à partir de la littérature [74-80].

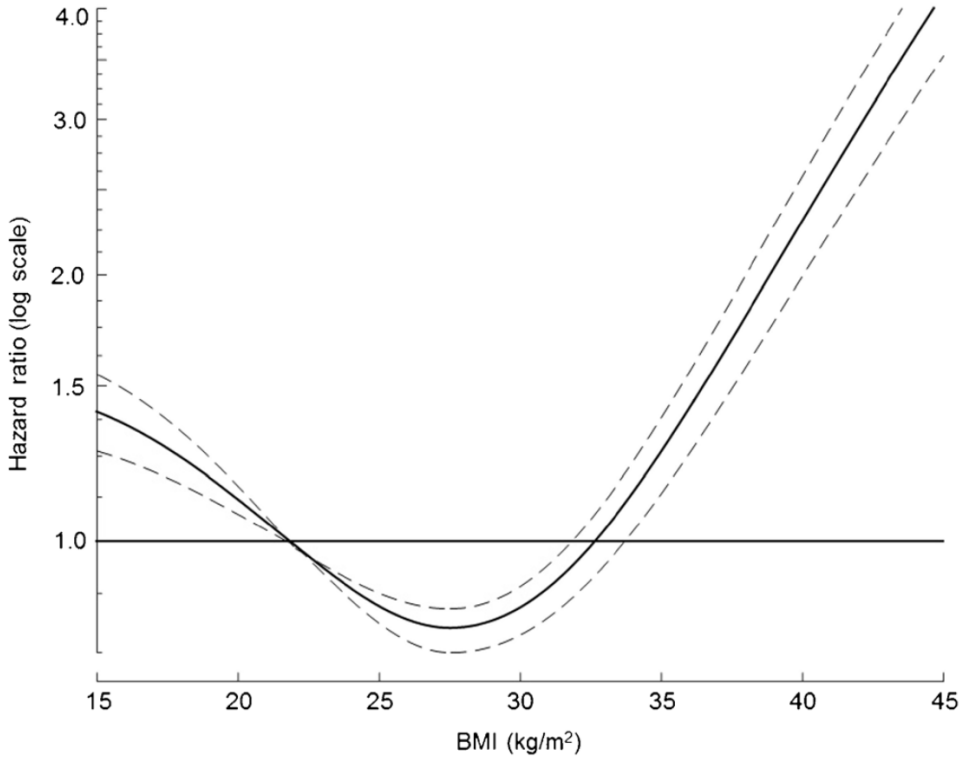
Figure 17 : Émergence du paradoxe de l'obésité : étapes clés (1999–2008).

Des analyses approfondies ont révélé que cet effet bénéfique apparent est souvent contextuel. Il est par exemple plus fréquemment observé chez les patients ayant des maladies chroniques avancées, chez les personnes âgées, et parfois en l'absence de comorbidités majeures comme le diabète de type 2. Bien que les preuves soient solides dans certaines conditions notamment dans l'insuffisance cardiaque, le phénomène reste sujet à débat dans d'autres.

III.1.1.2. Le paradoxe de l'obésité dans les cancers en général

L'observation du paradoxe de l'obésité en oncologie est étayée par diverses études épidémiologiques, bien que les résultats soient parfois atténués et dépendants du type de cancer et du contexte de l'étude. Il s'illustre généralement par une relation en courbe de type J ou U entre l'IMC et la mortalité, caractérisée par un excès de risque aux extrême (insuffisance pondérale et obésité sévère) et une zone de moindre risque autour du surpoids ou de l'obésité modérée (Figure 18) [7]. Cette forme particulière a été observée dans plusieurs localisations tumorales et alimente l'idée que l'excès pondéral pourrait conférer, dans certaines situations, un avantage de survie inattendu. Ce constat est d'autant plus notable qu'il persiste dans de nombreuses analyses, malgré la présence fréquente de biais méthodologiques reconnus, tels que la confusion résiduelle (par comorbidités ou comportements de santé), les biais de sélection liés à la constitution des cohortes et la causalité inverse, où une perte de poids préclinique liée à la maladie requalifie des patients graves dans la catégorie « poids normal » [79,80].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



Source : Lennon et al. 2018 [7]

Figure 18 : Illustration du paradoxe de l'obésité. L'axe vertical indique le risque relatif de mortalité (Hazard Ratio, échelle logarithmique), en prenant comme référence un IMC de 22,5 kg/m². La courbe montre un avantage de survie (HR < 1) pour les patients en surpoids et obèses de classe I, illustrant le paradoxe de l'obésité. Les intervalles de confiance à 95% sont représentés par les pointillés.

- **Cancers digestifs**

Le paradoxe de l'obésité a été fréquemment évoqué dans les cancers digestifs, en particulier dans le cancer colorectal. Plusieurs cohortes et méta-analyses ont rapporté une relation en J entre IMC et survie, avec un nadir dans la zone du surpoids et un excès de mortalité aux extrêmes. Li et al. en 2022 ont montré que l'obésité semblait associée à une meilleure survie globale et spécifique dans certaines études, mais que cet effet s'atténuait après pour le stade, les comorbidités et la perte de poids pré-diagnostique, traduisant une forte hétérogénéité méthodologique [81]. De même, les travaux de Simillis et al. ont mis en évidence que le risque de mortalité était accru chez les patients présentant une insuffisance pondérale et une obésité sévère, remettant ainsi en cause l'idée d'un bénéfice systématique de l'obésité [82].

Dans les cancers gastriques et œsophagiens, les résultats sont plus contradictoires. Quelques cohortes ont rapporté une meilleure survie post-opératoire chez les patients obèses après gastrectomie ou œsophagectomie, éventuellement en lien avec une réserve nutritionnelle accumulée. Toutefois, ces associations disparaissent souvent après prise en compte des complications post-opératoires et des obésités sévères, ou lorsque l'on distingue les histologies [83–85].

Dans l'hépatocarcinome, l'hypothèse paradoxale trouve peu d'appui lorsqu'on considère l'exposition antérieure à l'obésité et le pronostic de l'hépatocarcinome. La plupart des études mettent en évidence un excès de mortalité lié à l'obésité de classe II (35,0-39,9 kg/m²),

Licence CC BY-NC-ND 4.0

particulièrement chez les hommes. Les rares signaux paradoxaux observés concernent des contextes thérapeutiques spécifiques (ablation, thérapies ciblées), mais restent fragiles et confondus par l'état général et la sévérité de la maladie [86,87].

Enfin, concernant le cancer du pancréas, la majorité des études établissent un lien entre l'obésité et une diminution de la survie des patients après le diagnostic. Cette association persiste même après avoir pris en compte des facteurs tels que l'âge, le stade de la maladie et les traitements reçus. L'obésité est systématiquement corrélée à un pronostic plus sombre, ce qui s'explique par l'effet néfaste bien documenté de la sarcopénie (perte de masse musculaire) et de l'inflammation systémique dans le cadre de cette maladie, connue pour entraîner une cachexie sévère [88,89]. La littérature scientifique indique donc que le paradoxe de l'obésité ne s'applique pas à ce type de cancer.

- **Cancers gynécologiques**

Dans le cancer de l'endomètre, l'obésité est un facteur de risque majeur d'incidence, mais son impact sur la survie post-diagnostic est plus complexe. Des études ont montré que l'IMC pré-diagnostic élevé augmentait la mortalité globale et spécifique, contrairement à l'hypothèse paradoxale [90]. De récentes études cliniques indiquent que les patientes obèses atteintes de cancer de l'endomètre présentent plus souvent un profil tumoral moins agressif, notamment des tumeurs de type NSMP ou MMRd grade 1, caractérisées par une expression plus fréquente des récepteurs hormonaux (ER/PR) [91]. Si ces résultats sont parfois perçus comme paradoxaux, ils s'expliqueraient davantage par des biais (détection plus précoce et stade au diagnostic) que par un effet protecteur direct de l'obésité. Les méta-analyses récentes confirment d'ailleurs que ces signaux disparaissent après ajustement sur les comorbidités, le stade de la maladie et la perte de poids pré-diagnostic [92].

Le lien entre obésité et survie dans le cancer de l'ovaire reste hétérogène, et l'évidence d'un « paradoxe » est faible. Dans le consortium OCAC (Ovarian Cancer Association Consortium), Nagle et al. ont observé qu'un IMC élevé au moment du diagnostic était associée à une survie légèrement moins bonne, mais l'effet variait selon l'histologie et le stade tumoral [93]. Des études plus récentes confirment que les associations paradoxales rapportées sont sensibles aux biais méthodologiques et disparaissent lorsque l'on prend en compte la composition corporelle ou la perte de poids pré-diagnostic. En résumé, l'obésité ne semble pas avoir d'effet protecteur dans le cancer de l'ovaire, et la sarcopénie reste le facteur pronostique le plus déterminant.

- **Cancers génito-urinaires**

Le paradoxe de l'obésité a été observé dans plusieurs cancers urinaires, notamment le cancer du rein et le cancer de la prostate, bien que ses manifestations diffèrent entre ces deux types cancers.

Le cancer du rein, et en particulier le carcinome à cellules rénales (CCR), constitue l'exemple le plus emblématique du paradoxe de l'obésité en oncologie. Alors que l'obésité est un facteur de risque établi pour la survenue du CCR, de nombreuses études observationnelles et méta-analyses ont constaté une association inverse entre l'IMC et la mortalité à la suite du diagnostic. Ce phénomène paradoxal semble se maintenir, quel que soit le stade de la maladie ou la ligne de traitement, y compris dans le cas de cancers métastatiques. Une méta-analyse de Choi et al. en 2013, incluant plus de 6 000 patients atteints de CCR, a montré qu'un IMC élevé était associé à une meilleure survie spécifique et globale, indépendamment du stade tumoral [94].

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Dans les formes métastatiques, des études ont confirmé une survie prolongée chez les patients obèses traités par thérapies ciblées ou immunothérapie. Il convient toutefois de nuancer cette conclusion à la lumière d'études récentes, qui indiquent que ce paradoxe n'est pas observé de manière uniforme dans tous les sous-types histologiques ou dans les cancers localisés. En outre, la présence de sarcopénie, fréquente même chez les patients obèses, reste un facteur pronostique défavorable, indiquant que l'IMC masquerait une hétérogénéité importante [95,96]. Ainsi, le paradoxe dans le CCR semble robuste dans certains contextes métastatiques, mais il est largement dépendant des méthodes de mesure de l'adiposité.

Dans le cancer de la prostate, les résultats concernant la survie après diagnostic demeurent hétérogènes. Si des méta-analyses plus anciennes suggéraient que l'obésité augmentait le risque de décès spécifique sans impact sur la survie globale, suggérant l'existence d'un effet de mortalité compétitive (mortalité due à d'autres causes) liée aux comorbidités cardiovasculaires, les travaux récents apportent des nuances importantes [97]. Certaines études observationnelles et essais cliniques rapportent en effet une survie prolongée chez les patients obèses atteints de formes avancées, notamment en contexte métastatique résistant à la castration, parfois sous hormonothérapies de nouvelle génération [96,98]. Ces résultats suggèrent l'existence d'un effet paradoxal, mais limité à certains contextes thérapeutiques. Toutefois, ils restent fragiles, dépendants de l'utilisation de l'IMC comme indicateur d'adiposité, et sensibles aux biais de sélection et à l'absence de mesures directes de composition corporelle. Dans l'ensemble, l'obésité ne peut être considérée comme protectrice de manière générale dans le cancer de la prostate, mais pourrait moduler la réponse et la tolérance aux traitements dans les stades avancés.

- **Cancers pulmonaires**

Dans le cancer du poumon, et particulièrement le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le paradoxe de l'obésité est régulièrement rapporté. Plusieurs études observationnelles et méta-analyses ont montré que, paradoxalement, les patients obèses ont parfois une survie plus longue que ceux de poids normal. Cette observation reste cependant complexe à interpréter, notamment à cause de la forte prévalence du tabagisme et des pertes de poids survenant avant le diagnostic, qui peuvent influencer les résultats.

L'analyse groupée du consortium ILCCO, qui porte sur plus de 20 000 patients, a révélé une interaction significative entre l'IMC et l'origine ethnique (Figure 19). Le surpoids et l'obésité étaient liés à une meilleure survie chez les patients noirs, avec un effet plus modéré chez les patients caucasiens, et aucune association robuste chez les patients asiatiques [78]. Ces résultats suggèrent que ce paradoxe apparent pourrait être influencé par une combinaison de facteurs génétiques, métaboliques et environnementaux propres à chaque population. De plus, l'étude de Yuan et al. (2021) souligne que les variations de poids après le diagnostic, souvent liées à la cachexie, ont un impact majeur sur la survie et peuvent soit masquer, soit renforcer l'effet de l'IMC mesuré au départ [99].

Des revues récentes confirment que l'interprétation du paradoxe pulmonaire est limitée par le fait que l'on se base uniquement sur l'IMC, sans prendre en compte la composition corporelle, le tabagisme persistant ni les inégalités d'accès aux soins [100,101]. Par ailleurs, à l'ère des immunothérapies, des études mettent en lumière des différences de survie selon l'ethnie et le statut socio-économique, laissant penser que ce paradoxe apparent reflète autant des inégalités structurelles que des mécanismes biologiques [102].

Licence CC BY-NC-ND 4.0

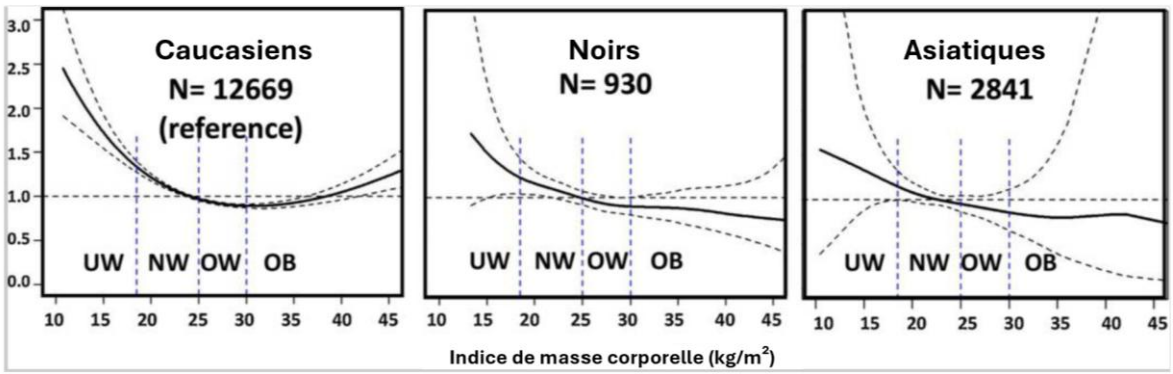


Figure 19 : Rapports de risque de survie globale selon l'indice de masse corporelle (IMC) au moment du diagnostic, en utilisant une spline de lissage pénalisée, dans des sous-groupes spécifiques de patients en fonction de l'origine ethnique. Dans chaque modèle, les rapports de risque sont ajustés en fonction de l'âge, du sexe, du statut tabagique, du stade, du niveau d'éducation, de l'année du diagnostic et de l'histologie. N = nombre de patients analysés ; UW = insuffisance pondérale (< 18,5 kg/m ^{2}), NW = poids normal (18,5-24,9 kg/m ^{2}), OW = surpoids (25,0-29,9 kg/m ^{2}) ; OB = obésité (≥ 30 kg/m ^{2}).

- **Cancers hématologiques**

Contrairement aux tumeurs solides, le paradoxe de l'obésité dans les cancers hématologiques est moins bien documenté et les preuves sont moins solides. Par exemple, les lymphomes non hodgkiniens semblent plus fréquents chez les patients obèses, mais aucune relation cohérente avec la survie n'a été clairement confirmée dans la littérature récente [103].

Concernant la leucémie aiguë, les études sont très variables : certaines rapportent une mortalité plus élevée liée à la toxicité de la chimiothérapie, d'autres sans effet significatif. Dans le myélome multiple, une étude récente suggère une survie légèrement meilleure chez les patients obèses, mais cet effet disparaissait après ajustement sur les comorbidités et la variabilité des protocoles de traitement [104].

Globalement, l'obésité n'est pas considérée comme un facteur protecteur dans les hémopathies malignes. Les associations apparemment positives observées dans certaines études pourraient s'expliquer probablement par des biais méthodologiques, notamment liés à la pharmacocinétique des médicaments ou à la nature des cohortes étudiées, plutôt qu'à un véritable effet biologique.

III.1.1.3. Hypothèses explicatives potentielles

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter de comprendre la survie apparemment plus favorable de certains patients obèses, malgré le rôle reconnu de l'obésité comme facteur de risque d'incidence et d'aggravation de la maladie. Ces explications potentielles relèvent à la fois de mécanismes cliniques, biologiques et méthodologiques.

Une première hypothèse avancée est celle de la réserve métabolique. Les patients obèses disposent de réserves énergétiques plus importantes qui pourraient limiter l'impact de la dénutrition et de la cachexie, fréquemment observées en cancérologie avancée. Cette réserve pourrait également améliorer la tolérance aux traitements intensifs, notamment la chimiothérapie et, plus récemment, l'immunothérapie [96,105].

Une autre hypothèse concerne la biologie tumorale elle-même, notamment un profil moléculaire moins agressif ou une expression particulière de certains récepteurs [106]. Ces

Licence CC BY-NC-ND 4.0

différences pourraient contribuer à expliquer des trajectoires cliniques plus favorables dans certaines populations.

Sur le plan immunologique, plusieurs études suggèrent que l'excès de tissu adipeux pourrait influencer l'efficacité des immunothérapies. Le microenvironnement inflammatoire chronique caractéristique de l'obésité pourrait, de façon paradoxale, favoriser une activation du système immunitaire contre la tumeur lors du traitement [105]. Enfin, certains auteurs évoquent le rôle d'un biais de détection. Dans le cancer de l'endomètre, par exemple, les patientes obèses présentent plus souvent des symptômes précoces (notamment des saignements), ce qui conduit à un diagnostic à un stade souvent moins avancé et avec des tumeurs de phénotype généralement plus favorable (hormono-dépendant) [91].

Enfin, des facteurs liés aux populations étudiées et aux méthodes de recherche jouent un rôle important. L'IMC, bien qu'utilisé comme mesure standard, est une mesure imprécise qui ne rend pas compte de la diversité des morphologies. Pour un même IMC, la répartition entre masse musculaire, graisse abdominale et graisse sous-cutanée varie significativement selon l'origine ethnique, comme l'illustre le tableau ci-dessous, ce qui se traduit par des profils de risque métabolique et oncologique différents [52]. Cette hétérogénéité interethnique est susceptible de moduler la relation entre obésité et survie, contribuant à expliquer pourquoi le paradoxe de l'obésité a été observé dans certaines populations mais demeure beaucoup moins documenté dans d'autres [78].

Tableau 2 : Différences de composition corporelle entre les différents groupes ethniques

		IMC (kg/m²)	Surface de masse maigre (cm²)	Graisse viscérale (cm²)	Graisse sous-cutanée (cm²)
		Moyenne	Moyenne (IC 95 %)	Moyenne (IC 95 %)	Moyenne (IC 95 %)
Caucasiens	N=785	27,8	98 (95-100)	159 (153-165)	253 (243-264)
Afro-américain	N=407	30.2	104 (101-108)	128 (120-136)	298 (283-313)
Latino	N=501	29,4	99 (95-102)	164 (157-172)	264 (250-278)
Sud-asiatique	N=903	25,8	93(91-69)	134 (129-140)	237 (227-246)
Sino-américain*	N=251	24,0	89 (85-94)	114 (104-125)	177 (160-195)

Note : *Sino-américain : personnes d'origine chinoise vivants aux États-Unis. Tableau adapté de Shachar SS et al. (2017) [52].

Dans l'ensemble, ces hypothèses illustrent que le paradoxe de l'obésité ne peut être attribué à un seul mécanisme. Il résulte probablement d'une combinaison de réserves nutritionnelles accumulées, d'interactions tumorales et immunitaires, et de biais méthodologiques liés à la mesure simplifiée de l'adiposité. La prise en compte de la composition corporelle réelle, des différences ethniques et de l'évolution de son état nutritionnel dans le temps, apparaît essentielle pour mieux comprendre ces associations complexes.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

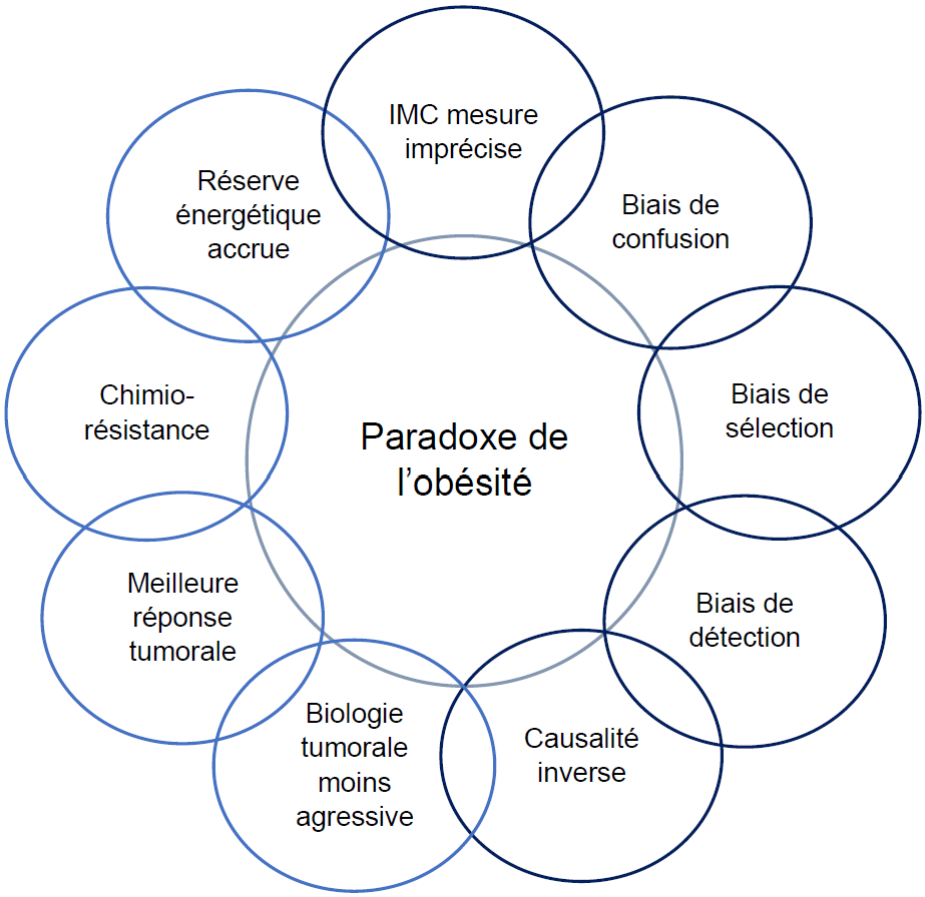


Figure 20 : Explications possibles du paradoxe de l'obésité. Adapté de Anderson S. et al (2020) [107].

III.1.1.4. Limites méthodologiques des études existantes

La validité des conclusions sur le paradoxe de l'obésité est limitée par d'importants biais méthodologiques. Le plus courant est l'utilisation de l'IMC comme unique indicateur d'adiposité. Or, cet indice ne différencie pas la masse grasse de la masse musculaire, et occulte ainsi des profils cliniques distincts comme l'obésité sarcopénique, une condition pourtant associée à un pronostic défavorable. Il convient également de mentionner le biais de causalité inverse présent dans de nombreux travaux : un amaigrissement précoce dû à la cachexie tumorale peut faussement suggérer un avantage de survie chez les patients obèses [52,96].

La figure ci-dessous illustre parfaitement ce biais de mesure. Elle compare deux patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant un IMC et une surface corporelle similaires, mais dont la composition corporelle est tout à fait opposée. Le patient A présente une masse musculaire réduite et un excès de graisse viscérale, tandis que le patient B bénéficie d'une masse musculaire préservée et d'un faible taux de graisse [108]. Ces différences, imperceptible à travers l'IMC, conditionnent pourtant de façon déterminante le pronostic et la prise en charge des patients.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

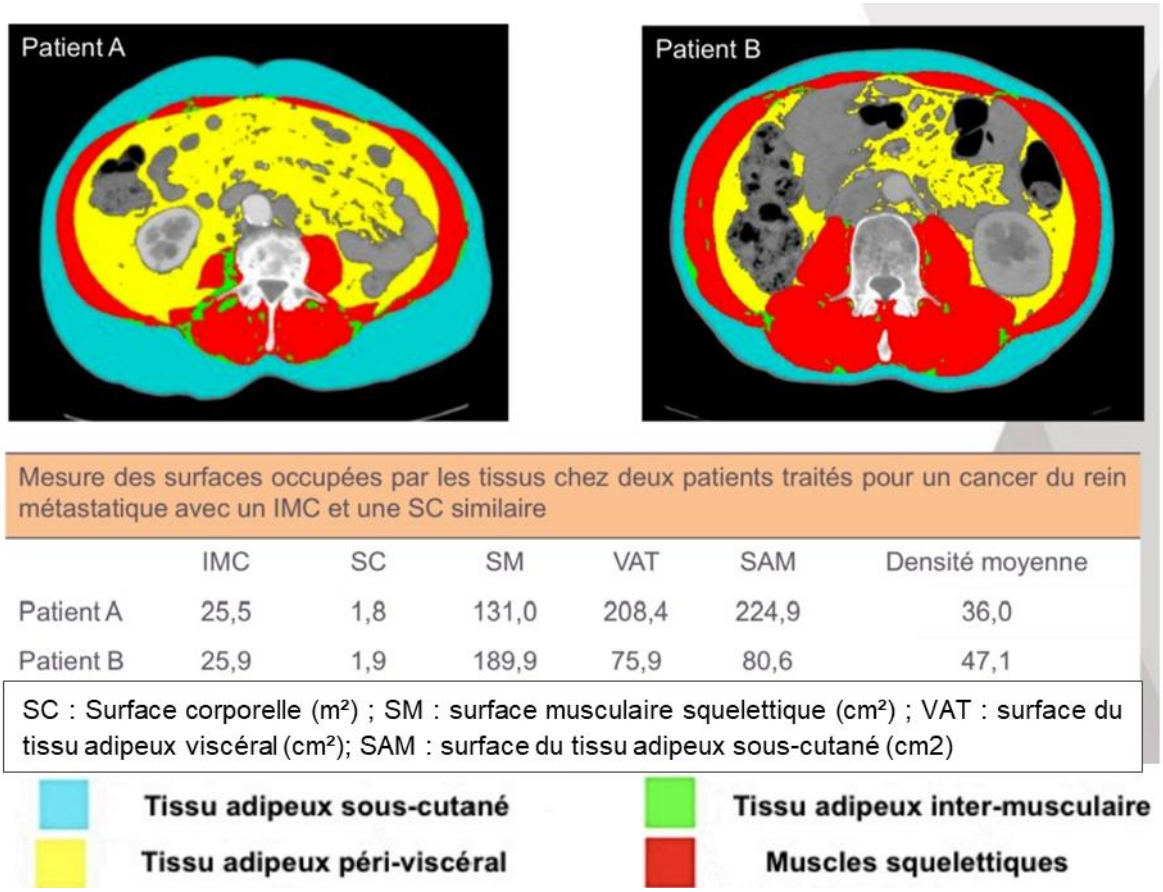


Figure 21 : Mesure des compartiments tissulaires par tomodensitométrie chez deux patients atteints de cancer du rein métastatique, avec IMC et surface corporelle comparables [108].

Une autre limite importante réside dans le biais de confusion. Par exemple, le tabagisme, qui est associé à une prévalence accrue d'insuffisance pondérale et à une mortalité élevée, en particulier dans le cancer du poumon, peut fausser l'interprétation et générer un apparent avantage pronostique de l'obésité [78]. De même, l'ajustement incomplet des comorbidités métaboliques telles que le diabète, l'hypertension ou les maladies cardiovasculaires peut influencer la nature des associations observées.

Enfin, la variabilité importante des cohortes étudiées, qu'il s'agisse de populations générales, des patients issus d'essais cliniques soigneusement sélectionnés, ou encore des différences géographiques et ethniques, limite la comparabilité et la généralisation des résultats [7,78,96]. De plus, les différences méthodologiques, la variabilité des mesures, l'absence de suivi longitudinal de l'évolution du poids, ainsi que le manque d'intégration des dimensions qualitatives de l'adiposité (distinction entre graisse viscérale et sous-cutanée, sarcopénie obèse, activité inflammatoire du tissu adipeux) explique probablement les résultats paradoxaux observés.

En somme, la validité du paradoxe de l'obésité semble étroitement liée aux choix méthodologiques des études. Les associations paradoxales tendent à diminuer, ou même à s'effacer, lorsque les analyses intègrent une évaluation précise de la composition corporelle, le suivi dans le temps de l'évolution du poids et la correction des facteurs de confusion.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

III.1.1.5. Le paradoxe de l'obésité dans le cancer du sein

La relation entre l'IMC et la survie après un diagnostic de cancer du sein fait toujours débat en oncologie. Si le surpoids et l'obésité en particulier après la ménopause sont reconnus comme des facteurs de risque pour le développement de ce type de cancer, les résultats sur le pronostic après le diagnostic sont plus hétérogènes.

La plupart des études ont montré qu'un IMC élevé après le diagnostic était globalement associé à une augmentation du risque de mortalité toutes causes et spécifique au cancer du sein [6,109]. Cependant, des variations sont observées selon les classes d'IMC, les sous-types moléculaires et les stades de la maladie.

Une méta-analyse regroupant 27 études, réalisée par Lohmann et al. (2021), a montré que l'obésité était associée à une diminution de la survie globale et de la survie sans récidive dans l'ensemble des sous-types de cancers. En revanche, l'effet du surpoids apparaissait plus nuancé : défavorable dans les cancers ER+/HER2-, mais sans impact significatif dans les formes HER2+ ou triple négatif [110].

Dans la cohorte française nationale multicentrique ESME-MBC, qui regroupe plus de 13 000 patientes, Saleh et al. ont étudié l'impact de l'IMC sur la survie globale des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Ils ont montré en 2021 que le surpoids et l'obésité n'avaient pas d'effet significatif sur la survie. En revanche, l'insuffisance pondérale était indépendamment associée à une survie plus faible, et une tendance à une meilleure survie du surpoids a été observée dans le sous-type triple négatif (HR 0,86 ; IC95 % : 0,75-0,98) [111].

De manière distincte, une analyse groupée d'essais cliniques randomisés avec plus de 8 000 patientes, conduite par Modi et al. (2021), a montré que chez les patientes HER2+, l'obésité était associée à un moins bon pronostic dans la maladie précoce, tandis qu'à un stade avancé ou métastasique elle semblait paradoxalement conférer une meilleure survie [112]. Certaines études monocentriques, comme celle de Boivin et al. (2017), rapportent également une absence d'association significative entre l'IMC et la survie, alors même que les patientes obèses présentaient des caractéristiques tumorales plus défavorables [113]. Plus récemment en 2023, une analyse secondaire planifiée de l'essai clinique randomisé PALLAS (PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study) a inclus près de 5 700 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastasique ER+/HER2- recevant une hormonothérapie avec ou sans palbociclib. Cette analyse a montré qu'un IMC élevé était associé à une moindre toxicité hématologique et à un meilleur maintien du traitement chez les patientes traitées par palbociclib. Cependant, aucun effet significatif de l'IMC n'a été observé sur la survie sans maladie invasive au cours du suivi de 31 mois, suggérant que le surpoids et l'obésité n'influencent pas le pronostic dans ce contexte thérapeutique spécifique [114].

Enfin, plusieurs travaux suggèrent des variations ethniques dans la relation entre l'IMC et la survie après un diagnostic du cancer du sein. Dans une étude basée sur les données de la California Breast Cancer Survivorship Consortium (CBCSC) en 2014, l'obésité de classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) augmentait la mortalité spécifique chez les femmes blanches non hispaniques et les femmes hispaniques, mais aucune association significative n'était retrouvée chez les femmes afro-américaines ou asiatiques. En revanche un tour de taille élevé était associé à la mortalité chez les américaines d'origine asiatiques [115]. Ces différences reflètent non seulement des variations biologiques et métaboliques, mais aussi des influences des facteurs sociaux, économiques et environnementaux, qui modulent l'accès aux soins, la qualité des traitements et les habitudes de vie. Ces résultats sont atténués par des données

Licence CC BY-NC-ND 4.0

issues d'essais adjuvants où, dans les catégories d'IMC très faibles ou très élevés, les différences de survie entre les groupes raciaux ou ethniques n'étaient pas significatives. Dans les cohortes asiatiques, des relations en forme de U entre l'IMC ou le rapport taille/hanche après le diagnostic et la mortalité ont été observées, et l'insuffisance pondérale était associé à un pronostic défavorable [116]. En Afrique subsaharienne, les études restent limitées, et la survie est surtout conditionnée par le stade au diagnostic, l'accès aux traitements et des facteurs sociaux-économiques majeurs qui peuvent masquer l'effet propre de l'adiposité [117].

En somme, les données suggèrent que si l'insuffisance pondérale est associée à une mortalité élevée, l'excès pondéral n'apparaît pas nécessairement protecteur et ne s'accompagne pas toujours d'un pronostic défavorable. Son effet semble varier selon le stade de la maladie, le sous-type moléculaire, la méthode d'évaluation de la composition corporelle et, dans une certaine mesure, selon l'origine ethnique, ce qui contribue à la controverse sur le paradoxe de l'obésité.

III.2. Objectifs de la thèse

L'objectif général de ce travail est d'évaluer la présence d'un paradoxe de l'obésité dans la survie globale des patientes atteintes de cancer du sein suivies à Cotonou (Bénin) et à Limoges (France).

Il s'est décliné en trois objectifs spécifiques, chacun correspondant à une étude distincte :

1. Etudier la relation entre l'indice de masse corporelle mesuré au diagnostic et la survie globale, en tenant compte des caractéristiques cliniques et tumorales associées ;

2. Evaluer l'effet des variations de l'IMC au cours de la maladie sur le pronostic, afin d'intégrer la dynamique pondérale dans l'évaluation de la survie ;

3. Evaluer l'association entre la composition corporelle et la survie, dans le but de dépasser les limites de l'IMC comme unique indicateur d'adiposité et de mieux caractériser l'influence des différentes composantes corporelles.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

III.3. Méthodes

III.3.1. Cadre d'étude

Cette étude a été menée dans deux villes présentant des contextes géographiques et sanitaires différents : Cotonou (Bénin) et Limoges (France). Chacune dispose d'un registre de cancers de population permettant une identification exhaustive et fiable des cas incidents de cancer du sein chez les résidentes locales. Ces registres assurent une collecte systématique, standardisée et rigoureuse des données cliniques, démographiques et épidémiologiques nécessaires pour une analyse robuste de la survie globale.

Le registre des cancers de Cotonou est hébergé au Programme National de Lutte contre les Maladies Non Transmissibles (PNLMNT), tandis que le registre de Limoges dépend du Centre hospitalier universitaire (CHU) Limoges. Ces infrastructures assurent un recensement actif et une prise en charge structurée des nouveaux cas, facilitant ainsi le suivi longitudinal [118,119].

- **Cotonou**

Cotonou, capitale économique du Bénin, est située dans le département du Littoral, au sud-est de la région. Selon le Recensement Général de la Population et de l'Habitation (RGPH) et les estimations récentes, l'agglomération urbaine comptait environ 758 000 habitants en 2025, regroupant près de 30% de la population urbaine béninoise. La ville s'étend sur environ 79 km² et se caractérise par une forte densité démographique, une urbanisation rapide et des défis majeurs liés à l'accès aux soins de santé, notamment pour les maladies chroniques telles que le cancer [120].

La population urbaine dynamique fait face à un système de santé en développement, mais marqué par des ressources limitées en infrastructures médicales spécialisées. L'accès aux structures de prise en charge oncologique est restreint, avec des diagnostics souvent tardifs et des ressources insuffisantes, notamment en radiothérapie, peu disponible. Cette réalité influence fortement les parcours de soins et les issues cliniques, en particulier dans la prise en charge du cancer du sein [21].

Les établissements sanitaires principaux dédiés aux cancers à Cotonou incluent le Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutougou MAGA (CNHU-HKM), le Centre Hospitalier et Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune (CHU-MEL), le Centre de Cancérologie de Cotonou (CCC) ainsi que la Clinique Sainte Anne d'Afrique, tous intégrés dans cette étude. Néanmoins, l'accès aux traitements spécialisés de chimiothérapie, radiothérapie et thérapies ciblées demeure limité pour une large part de la population [21].

Ce cadre urbain ouest-africain, avec sa croissance rapide et sa transition démographique et nutritionnelle, offre un contexte particulièrement pertinent pour étudier les données de survie dans le cancer du sein. Les défis liés à l'urbanisation, aux inégalités d'accès aux soins, et aux changements des modes de vie impactent profondément les déterminants de santé. L'obésité, en forte augmentation surtout chez les femmes, est souvent liée à ces transformations socio-économiques, faisant de cette population un terrain d'étude approprié pour analyser son influence sur la survie des patientes atteintes de cancer du sein [121].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



Figure 22 : Localisation de la ville de Cotonou au Bénin (Afrique de l'Ouest) [122]. La carte situe Cotonou, capitale économique du Bénin, sur la côte atlantique de l'Afrique de l'Ouest. Cette ville constitue le site d'étude en Afrique subsaharienne.

- **Limoges**

Limoges est la préfecture de la Haute-Vienne, une ville de taille moyenne de la région Nouvelle-Aquitaine, dans le Grand Sud-Ouest de la France. Elle compte environ 371 297 habitants en 2025. Elle se distingue par un profil démographique marqué par une population vieillissante, avec 66,7 % des habitants âgés de 60 ans et plus, et une dynamique démographique faible voire en légère décroissance ces dernières années [123]. Cette caractéristique démographique pose des défis spécifiques au système de santé local, notamment en termes d'adaptation à une population vieillissante et à la gestion des maladies chroniques.

La ville bénéficie d'une offre sanitaire bien développée, centrée autour du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Limoges, reconnu pour ses services oncologiques spécialisés et ses infrastructures modernes. L'organisation du système de santé repose sur un accès facilité aux soins, via un système universel de couverture et une prise en charge structurée. Les patients atteints de cancer du sein bénéficient ainsi d'un suivi médical rigoureux et d'un accès plus large aux traitements spécialisés.

En contraste avec Cotonou, Limoges présente un dynamisme démographique plus faible et une population vieillissante, ce qui impose des défis d'adaptation des services de santé aux besoins spécifiques liés à l'âge et à l'émergence de maladies chroniques [124].

Licence CC BY-NC-ND 4.0



Figure 23 : Localisation de la ville de Limoges en France [125]. La carte illustre la position géographique de Limoges, chef-lieu du département de la Haute-Vienne, en région Nouvelle-Aquitaine (centre-ouest de la France). Cette ville constitue le site d'étude en Europe.

III.3.2. Design de l'étude

L'étude a été menée auprès d'une cohorte dynamique, multicentrique, rétrospective et prospective, conduite à Cotonou (Bénin) et à Limoges (France), et incluant des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein.

Le volet rétrospectif a porté sur les patientes diagnostiquées entre janvier 2014 et décembre 2018, et suivis jusqu'au 31 décembre 2021. Le volet prospectif a inclus les patientes diagnostiquées entre janvier 2023 et décembre 2024, avec un suivi longitudinal prévu jusqu'en décembre 2027.

Dans le volet prospectif, le scanner ou tomodensitométrie (TDM) destinée à l'évaluation de la composition corporelle a été réalisée uniquement à Cotonou. La TDM est un examen d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images précises de l'intérieur du corps grâce à l'utilisation de rayons X [126]. Il aide au diagnostic du cancer mais aussi à évaluer l'efficacité d'un traitement et au suivi après la fin des traitements. Ce choix visait à réduire l'hétérogénéité inter-site liée aux différences d'appareils et de protocoles d'imagerie, connus pour influencer la précision des mesures de composition corporelle [127].

Comme l'ont montré plusieurs travaux, les scanners, les protocoles et les conditions techniques d'imagerie peuvent varier considérablement entre les sites, influençant directement la mesure des surfaces musculaires et adipeuses au niveau de la troisième vertèbre lombaire (L3) [127–129]. Cette variabilité constitue un enjeu majeur pour les études multicentriques et justifie la nécessité d'harmoniser les protocoles [128,129]. Cette restriction renforce la validité

Licence CC BY-NC-ND 4.0

interne des analyses, mais limite la validité externe immédiate des résultats, qui restent spécifiques à ce site. Une validation externe à Limoges sera envisagée lorsque des examens TDM réalisés dans des conditions comparables (fenêtres temporelles similaires et protocole de mesure standardisé) seront disponibles.

III.3.3. Populations étudiées

La population cible correspond à l'ensemble des adultes atteints du cancer du sein, pris en charge dans l'un des centres de référence des deux villes. La population source est constituée de patientes âgées de 18 ans ou plus, présentant un cancer du sein primitif invasif confirmé histologiquement, et diagnostiquées au cours des périodes étudiées.

Les critères d'inclusion comprenaient tous les nouveaux cas de cancer du sein invasifs et primaires, pris en charge dans les centres de santé et cliniques identifiés à Cotonou et à Limoges. Les patientes devaient être âgées d'au moins 18 ans, avec un diagnostic confirmé histologiquement d'une part entre 2014 et 2018 et d'autre part entre 2023 et 2024.

Les patientes enceintes, celles pour lesquelles les données cliniques, anatomo-pathologiques et ou anthropométriques (poids et/ou taille) n'étaient pas disponibles, les patientes incapables de répondre aux questionnaires ainsi que celles n'ayant pas fourni leur consentement éclairé (dans le cadre du volet prospectif) ont été exclues de l'étude.

Toutes les patientes répondant aux critères d'inclusion dans les deux villes ont été incluses de manière exhaustive.

III.3.4. Processus de collecte des données

III.3.4.1. Données rétrospectives

Les patientes diagnostiquées entre janvier 2014 et décembre 2018 et répondant aux critères d'inclusion ont été identifiées à partir des registres de cancers de Cotonou et de la Haute-Vienne. Les informations non disponibles dans les registres ont été extraites des dossiers médicaux des patients. À Limoges, les données provenaient du dossier médical électronique du CHU Limoges, tandis qu'à Cotonou elles ont été recueillies à partir des dossiers papiers des structures hospitalières incluses.

Les données collectées concernaient principalement les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et anatomo-pathologiques, ainsi que les informations relatives aux traitements et aux mesures anthropométriques disponibles (poids, taille, IMC). Elles couvraient la période allant de la date du diagnostic jusqu'à la date de point fixée au 31 décembre 2021, au décès de la patiente ou à la date du dernier contact en cas de perte de vue.

À Limoges, les analyses reposaient exclusivement sur des données rétrospectives, permettant de conduire une étude de cohorte sur l'IMC au diagnostic et la survie ainsi que sur les trajectoires longitudinales de l'IMC. À Cotonou, le volet rétrospectif permettait également d'examiner l'association entre l'IMC au diagnostic et la survie, mais les informations longitudinales sur le poids n'étaient pas disponibles. Pour pallier cette limite, un volet prospectif a été mis en place afin de collecter ces données. Les méthodes d'analyse appliquées aux trajectoires pondérales à Limoges seront reproduites à Cotonou, ce qui permettra d'assurer la comparabilité inter-sites.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

III.3.4.2. Données prospectives

Pour le volet prospectif, les patientes diagnostiquées entre janvier 2023 et décembre 2024 ont été recrutées de manière exhaustive dans les structures participantes. Les informations étaient recueillies de façon standardisée au diagnostic, puis lors des consultations de suivi jusqu'en décembre 2027.

Le recueil prospectif comprenait les données sociodémographiques, cliniques et paracliniques, et les mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille) et l'évaluation de l'état nutritionnel (perte de poids, Mini Nutritional Assessment chez les patientes âgées). Les mesures anthropométriques étaient prises au diagnostic, puis réévaluées lors des visites de suivi planifiées (6 et 12 mois, puis annuelles), avec une tolérance de ± 30 jours afin de tenir compte des contraintes organisationnelles et de la disponibilité clinique.

Les données étaient saisies dans une base électronique sécurisée. Le recueil prospectif a été réalisé après obtention du consentement éclairé de chaque participante, et conformément à l'avis favorable du comité d'éthique compétent et aux autorisations administratives délivrées par les structures hospitalières participantes.

Les images TDM destinées à l'évaluation de la composition corporelle ont été collectées uniquement à Cotonou, au diagnostic et durant le suivi lorsque disponibles, afin de limiter l'hétérogénéité inter-sites entre Cotonou et Limoges.

Tableau 3 : Mesures et calendriers de collecte des données

Mesures principales	**Diagnostic (M0)**	**Suivi M6**	**Suivi M12**	**Suivi annuel (M24, M36, M48)**
Données sociodémographiques	x			Mise à jour si nécessaire
Données cliniques et paracliniques				
Antécédents médicaux et familiaux	x			Mise à jour si nécessaire
Statut ménopausique	x			Mise à jour si nécessaire
Stade TNM et grade SBR	x			
Récidives (locorégionale, métastases)			x	x
État nutritionnel				
Poids, taille, IMC, tour de taille	x	x	x	x
Perte de poids relative, MNA	x	x	x	x
Imagerie TDM				
Composition corporelle à L3, surfaces musculaires et adipeuses, densité musculaire	x		Selon disponibilité clinique	Selon disponibilité clinique
Traitements reçus				
Chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie	x	Mise à jour	Mise à jour	Mise à jour
Statut vital		Mise à jour	Mise à jour	Mise à jour

Licence CC BY-NC-ND 4.0

III.3.5. Variables étudiées

III.3.5.1. Variable dépendante

La variable dépendante principale était la survie globale, définie comme le temps écoulé entre la date de diagnostic et la date de décès (ou la date de dernière nouvelle pour les patientes censurées).

III.3.5.2. Variables indépendantes

Les variables indépendantes comprenaient :

- **Données sociodémographiques et mode de vie :** âge, lieu de résidence, consommation d'alcool et de tabac ;

- **Données cliniques et paracliniques :** statut ménopausique, type histologique du cancer, stade TNM (7e édition de l'AJCC/UICC), grade SBR (Elston et Ellis), statut immunohistochimique, antécédents médicaux (indice de comorbidité de Charlson, ICC), antécédents familiaux de cancer, les récidives ainsi que la prise en charge thérapeutique (chirurgie, hormonothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) ;

- **Mesures anthropométriques :** poids, taille, IMC, tour de taille ;

- **Composition corporelle :** indice de masse musculaire squelettique, surfaces de graisse viscérale et sous-cutanée, et radiodensité musculaire, mesurés à partir de la coupe de référence au niveau L3 ;

Certaines variables ont été collectées de manière répétée au diagnostic puis au cours du suivi (poids, IMC, composition corporelle, score MNA), tandis que d'autres n'ont été recueillies qu'une seule fois (âge au diagnostic, stade, grade, sous-type moléculaire).

III.3.6. Mesures et outils de collecte

La composition corporelle sera évaluée par TDM. Les coupes axiales passant par le corps vertébral de la troisième vertèbre lombaire (L3) seront utilisées, car elles constituent un repère validé pour l'estimation de la masse musculaire et adipeuse dans les études oncologiques. Les images seront analysées à l'aide du logiciel Slice-O-Matic (version 4.3, Tomovision, Montréal, Canada), selon une segmentation semi-automatique validée [127,130]. Les principaux indicateurs dérivés comprendront :

- l'indice de masse musculaire squelettique (SMI, cm^2/m^2), calculé à partir de la surface musculaire totale rapportée à la taille au carré ;
- les surfaces de graisse viscérale (VAT, cm^2) et de graisse sous-cutanée (SAT, cm^2), ainsi que leur rapport VAT/SAT ;
- la radiodensité musculaire (Hounsfield units), indicateur de la qualité musculaire, sera extraite lorsque disponible.

L'analyse principale reposera sur les mesures de composition corporelle obtenues par TDM, réalisée dans la fenêtre diagnostique (±90 jours). Lorsque des TDM de suivi seront disponibles dans le cadre du soin, les changements dans la masse et la densité musculaires pourront être explorées.

Le choix de la tomodensitométrie (TDM) repose sur son statut de méthode de référence pour l'évaluation de la composition corporelle [127]. Par ailleurs, son utilisation courante dans le

Licence CC BY-NC-ND 4.0

bilan diagnostique et le suivi du cancer du sein en fait une approche pertinente pour cette étude, permettant d'obtenir ces mesures sans irradiation supplémentaire dédiée.

L'évaluation nutritionnelle incluait également les mesures anthropométriques décrites précédemment (poids, taille, IMC, tour de taille, perte de poids) ainsi que les outils validés tels que le MNA chez les patientes âgées.

III.3.7. Suivi et évaluation de la survie

Le suivi des participantes a été conduit de manière différenciée selon les sites d'étude.

À Cotonou, la mise à jour du statut vital reposait principalement sur les dossiers médicaux hospitaliers. En l'absence d'information disponible, un contact téléphonique était établi avec la patiente ou, à défaut, avec un proche identifié dans le dossier médical.

À Limoges, les données de suivi étaient extraites du registre des cancers et des dossiers médicaux électroniques, puis complétées, si nécessaire, par une vérification dans le fichier national des décès de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE).

La date de point a été fixée au 31 décembre 2021 pour le volet rétrospectif et au 31 décembre 2027 pour le volet prospectif. L'événement principal étudié était le décès, quelle qu'en soit la cause. Les cas censurés correspondaient aux patientes encore en vie à la date de point et/ou aux patientes perdues de vue selon les informations disponibles. La date de décès, la date du dernier suivi ou la date de la perte de vue constituaient les points de fin du suivi.

III.3.8. Traitement et contrôle de la qualité des données

Le contrôle de la qualité des données a été réalisé en deux étapes. Dans un premier temps, un contrôle de cohérence interne a permis d'identifier les éventuelles incohérences entre variables. Dans un second temps, une vérification de la conformité des données par rapport aux dossiers médicaux a été effectuée. À cet effet, une double saisie indépendante a été réalisée sur un échantillon aléatoire correspondant à 8 % de la base. Les données issues de la seconde saisie ont été comparées à celles de la première. En cas de divergences, un retour systématique au dossier source a permis de déterminer si l'erreur provenait de la première saisie ou de la saisie de contrôle.

La validité de l'échantillon a été appréciée en comparant la distribution observée des erreurs au nombre maximal d'erreurs tolérables au seuil statistique de 5 %, en supposant une distribution uniforme. Le taux d'erreur observé était de 1,2 %, avec une valeur de $p < 0,001$, confirmant la qualité et la fiabilité de la saisie. L'échantillon sélectionné a ainsi été jugé valide et, par extrapolation, l'ensemble de la base de données a été considéré comme conforme.

Dans les deux volets, la qualité et l'exhaustivité des données ont été assurées par une vérification croisée entre registres, dossiers médicaux et questionnaires, limitant ainsi le risque de biais lié aux informations manquantes.

En ce qui concerne les données issues de la TDM, pour chaque acquisition, le constructeur, le modèle du scanner, le statut du contraste, l'épaisseur de coupe et le kernel de reconstruction seront consignés quand l'information sera disponible. La segmentation au niveau L3 suivra un protocole standardisé, incluant une double lecture sur un échantillon aléatoire d'environ 30 cas et l'estimation de la corrélation intraclasse entre lecteurs. Les analyses statistiques seront ajustées en fonction des paramètres techniques, et des analyses de sensibilité restreindront l'échantillon aux acquisitions sans contraste ou réalisées avec le scanner prédominant.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

III.3.9. Analyses statistiques

III.3.9.1. Cadre conceptuel et hypothèses causales

Afin de formaliser les hypothèses causales sous-jacentes à l'étude et d'identifier les variables pertinentes à inclure dans les modèles d'ajustement, un diagramme causal dirigé acyclique (Directed Acyclic Graph, DAG) a été élaboré a priori sur la base des connaissances issues de la littérature et de la plausibilité biologique.

Les DAG constituent un outil largement utilisé en épidémiologie pour représenter graphiquement les relations causales supposées entre l'exposition, l'événement d'intérêt et les variables susceptibles d'agir comme facteurs de confusion, médiateurs ou colliders. Ils permettent notamment d'identifier les chemins causaux et non causaux reliant l'exposition à l'issue et d'établir un ensemble minimal de variables à ajuster afin d'estimer l'effet de l'exposition sur l'issue sans introduire de biais de sur-ajustement ou de biais de sélection.

Dans le cadre de cette thèse, l'exposition principale est l'adiposité au diagnostic, approximée par l'IMC. L'issue étudiée est la survie globale après diagnostic de cancer du sein. Les trajectoires longitudinales d'IMC et la composition corporelle évaluée par tomodensitométrie sont considérées comme des médiateurs potentiels de la relation entre l'adiposité initiale et la survie. Les caractéristiques cliniques et démographiques mesurées au diagnostic notamment l'âge, le stade tumoral, le sous-type moléculaire, le statut ménopausique et le site d'étude, sont considérées comme des facteurs de confusion potentiels, car elles peuvent influencer à la fois la corpulence au diagnostic et le pronostic.

Par ailleurs, certaines variables, telles que les traitements oncologiques, peuvent agir comme des colliders ou des médiateurs intermédiaires dans la relation entre l'adiposité et la survie. Afin d'éviter l'introduction d'un biais de sélection, ces variables n'ont pas été incluses dans les modèles principaux mais ont été explorées dans des analyses de sensibilité spécifiques.

Le diagramme causal représentant ces hypothèses est présenté dans la Figure 24.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

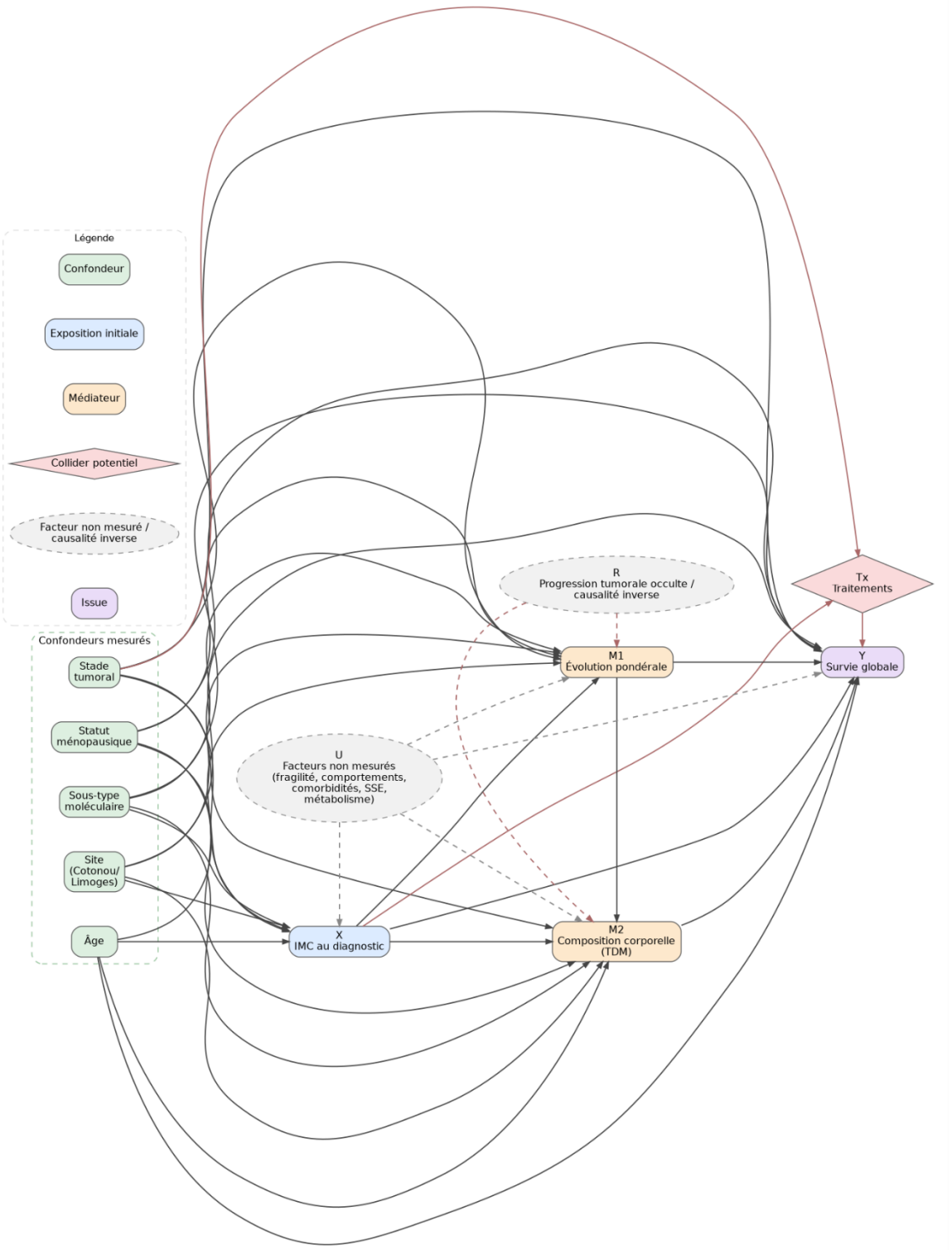


Figure 24 : Diagramme causal dirigé acyclique (DAG) représentant les relations hypothétiques entre l'adiposité au diagnostic, les trajectoires pondérales, la composition corporelle et la survie globale chez les patientes atteintes de cancer du sein. Les variables en vert représentent les facteurs de confusion mesurés, les variables en orange les médiateurs potentiels, et les ellipses grises les facteurs non mesurés susceptibles d'influencer simultanément l'exposition et l'issue.

Le DAG présenté ci-dessus constitue le cadre conceptuel ayant guidé la stratégie analytique de cette thèse. Il représente les relations causales hypothétiques entre les différentes

Licence CC BY-NC-ND 4.0

dimensions de l'adiposité, les caractéristiques cliniques et démographiques des patientes atteintes de cancer du sein, et la survie globale.

Dans cette thèse, plusieurs dimensions de l'adiposité sont étudiées selon les objectifs analytiques. L'exposition principale varie donc selon la question de recherche considérée : l'indice de masse corporelle (IMC) au diagnostic pour l'objectif 1, les trajectoires longitudinales d'IMC au cours du suivi pour l'objectif 2, et la composition corporelle mesurée par tomodensitométrie pour l'objectif 3. Le DAG présenté constitue ainsi un cadre conceptuel global permettant de représenter les relations hypothétiques entre ces différentes composantes de l'adiposité et la survie.

Les caractéristiques démographiques et cliniques mesurées au diagnostic notamment l'âge, le stade tumoral, le sous-type moléculaire, le statut ménopausique et le site d'étude, ont été considérées comme des facteurs de confusion potentiels, susceptibles d'influencer à la fois la corpulence au diagnostic et le pronostic des patientes. Ces variables ont donc été prises en compte dans les modèles multivariés afin d'estimer l'association entre l'exposition d'intérêt et la survie globale.

Par ailleurs, certaines variables, telles que les traitements oncologiques ou les modifications pondérales intervenant après le diagnostic, peuvent se situer sur le chemin causal reliant l'adiposité initiale à la survie. Dans ce contexte, leur inclusion systématique dans les modèles principaux pourrait introduire un biais de sur-ajustement ou un biais de sélection. Ces variables n'ont donc pas été incluses dans les modèles principaux, mais ont été examinées dans des analyses complémentaires ou de sensibilité lorsque cela était pertinent.

Ce cadre conceptuel a ainsi permis de guider la spécification des modèles statistiques et l'identification d'un ensemble de variables d'ajustement cohérent avec les hypothèses causales sous-jacentes à l'étude.

III.3.9.2. Principes généraux

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 4.3.2. La date d'inclusion dans les cohortes était définie par la date de diagnostic du cancer du sein. Le suivi a été censuré à la date de point (31 décembre 2021 pour le volet rétrospectif, et 31 décembre 2027 pour le volet prospectif), au décès ou à la date du dernier contact connu.

L'évènement d'intérêt était la survie globale, définie comme le temps entre la date de diagnostic et la date de décès, toutes causes confondues.

Les résultats sont présentés sous forme de Hazard ratios (HR) avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %). La significativité statistique a été fixée à $p < 0,05$.

III.3.9.3. Analyses descriptives

Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et anthropométriques des patientes ont été décrites pour l'ensemble de la cohorte et selon les catégories d'IMC.

Les variables quantitatives ont été résumées par moyenne ± écart-type ou médiane [IQR] selon leur distribution. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et pourcentages.

Pour certaines analyses, l'équilibre entre les groupes a été évalué par les différences standardisées de moyennes (SMD), une méthode recommandée dans les études observationnelles car indépendante de la taille d'échantillon. Un déséquilibre pertinent était

Licence CC BY-NC-ND 4.0

défini par un SMD absolu > 0,1. Dans d'autres analyses, les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide de tests du χ^2 (ou test exact de Fisher si nécessaire) pour les variables qualitatives, et de tests t de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Les durées médianes de suivi ont été estimées par la méthode de reverse Kaplan-Meier.

III.3.9.4. Analyses de survie

Trois approches méthodologiques complémentaires ont été mobilisées selon l'objectif : le modèle de Cox standard, le modèle de Cox avec landmark (entrée retardée), et le sous-modèle de survie du modèle conjoint.

1) Modèle de Cox standard basé sur l'IMC au diagnostic

L'association entre l'IMC mesuré au diagnostic et la survie globale a été analysée à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels [131].

La fonction de risque instantané pour un individu i est définie par :

$$\lambda_i(t \mid X_i) = \lambda_0(t) \exp(\beta^T X_i)$$

où :

- $\lambda_i(t \mid X_i)$ est la fonction de risque instantané pour l'individu i ;
- $\lambda_0(t)$ est la fonction de risque de base ;
- X_i est le vecteur des covariables ;
- β est le vecteur des coefficients estimés.

2) Modèle de Cox avec landmark (entrée retardée) pour les variations d'IMC

Afin d'évaluer l'impact des changements pondéraux après le diagnostic, nous avons ensuite utilisé une approche par modèles de Cox à entrée retardée (landmark design) aux temps fixes de 24 et 36 mois [132]. À chaque jalon L (24 ou 36 mois), les patientes décédées avant ces jalons étaient exclues des analyses correspondantes. La survie a alors été modélisée à partir de chaque jalon, permettant de limiter le biais du temps immortel. On calcule ensuite leurs variations d'IMC entre le diagnostic et L, puis on modélise la survie à partir de L avec un Cox left-truncated :

$$\lambda_i\,(t \mid X_i(L)) = \lambda_{0,L}(t) \exp(\gamma_L^T\, X_i\,(L)), \qquad t \geq L,$$

où :

- L est le temps du landmark, c'est-à-dire le point à partir duquel le risque est estimé ;
- $X_i(L)$ représente les covariables observées pour l'individu i au temps L ;
- γ_L est le vecteur des coefficients associés à ces covariables au landmark L ;
- $\lambda_{0,L}(t)$ est la fonction de risque de base conditionnelle au landmark ;
- $\lambda_i\,(t \mid X_i(L))$ est la fonction de risque instantané pour l'individu i à l'instant t donné qu'il a survécu jusqu'au landmark L.

Les ensembles à risque au temps t sont définis dans un format start-stop par :

$$R_L(t) = \{j : S_j < L < t \leq T_j\}$$

Licence CC BY-NC-ND 4.0

où S_j est le temps d'entrée dans l'étude pour le sujet j (start), et T_j est le temps de l'événement ou de censure (stop), assurant que seuls les individus sous observation pendant [L,t] sont inclus dans le risque.

Les variations d'IMC entre le diagnostic et le landmark ont été classées en perte (≥5 %), stabilité (-5 % à +5 %) ou gain (≥ 5 %).

3) Sous-modèle de survie du modèle conjoint (trajectoires longitudinales d'IMC)

Pour prendre en compte la nature longitudinale des mesures pondérales, nous avons utilisé des modèles conjoints liant l'évolution de l'IMC au cours du suivi et le risque de décès [133,134]. Ces modèles combinent un sous-modèle mixte linéaire (pour l'évolution de l'IMC répété dans le temps) et un modèle de Cox (pour la survie), reliés par des effets aléatoires partagés. Cette approche permet d'évaluer directement l'association entre la trajectoire d'IMC prédite et le risque de décès, tout en prenant en compte l'erreur de mesure et la censure.

La formule usuelle du sous-modèle de survie dans un modèle conjoint est :

$$\lambda_i(t \mid X_i(t), b_i) = \lambda_0(t) \exp(\gamma^\top X_i(t) + \alpha m_i(t))$$

où :

- $\lambda_i(t \mid X_i(t), b_i)$ est la fonction de risque instantané pour l'individu i au temps t ;
- $\lambda_0(t)$ est la fonction de risque de base non paramétrique ;
- $X_i(t)$ est le vecteur des covariables observées à l'instant t ;
- γ est le vecteur des coefficients associés aux covariables classiques ;
- $m_i(t)$ est la valeur courante (ou sa pente) de l'IMC prédite par le sous-modèle longitudinal à l'instant t, qui dépend des effets aléatoires individuels b_i ;
- α quantifie l'association entre trajectoire d'IMC et risque.

III.3.9.5. Analyses longitudinales

L'évolution des mesures répétées de l'IMC a été modélisée à l'aide de modèles linéaires mixtes (LME) avec intercept aléatoire et pente aléatoire au niveau individuel, afin de tenir compte de la corrélation intra-individuelle [135].

La formulation générale est :

$$Y_i(t) = X_i(t)^\top \beta + Z_i(t)^\top b_i + \epsilon_i(t)$$

où :

- $Y_i(t)$ est la valeur de l'IMC mesuré pour l'individu i au temps t ;
- $X_i(t)$ est le vecteur des covariables fixées (effets fixes) relevant du modèle ;
- β est le vecteur des coefficients associés aux effets fixes ;
- $Z_i(t)$ est le vecteur des covariables associées aux effets aléatoires, pouvant dépendre du temps t ;
- b_i est le vecteur des effets aléatoires spécifiques à l'individu i, supposés suivant une distribution normale multivariée centrée ;
- $\epsilon_i(t)$ est le terme d'erreur résiduelle, supposé indépendant et normalement distribué.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Ce modèle permet de modéliser les mesures longitudinales répétées en tenant compte à la fois de la variabilité moyenne (effets fixes) et de la variabilité individuelle spécifique (effets aléatoires).

III.3.9.6. Modèles conjoints

Pour analyser simultanément l'évolution longitudinale de l'IMC et son association avec la survie, nous avons utilisé des modèles conjoints à effets aléatoires partagés [133].

La vraisemblance conjointe pour un individu i est :

$$L_i(\theta) = \int f(\mathrm{Y}_i \mid b_i;\theta)\, f(T_i,\delta_i \mid bi;\theta)\, f(b_i;\theta)\, dbi$$

avec :

- Y_i les données longitudinales observées pour l'individu i ;
- T_i le temps de survenue d'événement, δ_i son indicateur de censure ;
- b_i les effets aléatoires individuelles ;
- θ le vecteur des paramètres à estimer ;
- $f(\mathrm{Y}_i \mid b_i;\theta)$ la densité des mesures longitudinales ;
- $f(T_i,\delta_i \mid bi;\theta)$ la contribution du temps de survie et de l'indicateur d'événement ;
- $f(b_i;\theta)$ la densité des effets aléatoires (souvent gaussienne).

La vraisemblance totale est donnée par :

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^{N} Li(\theta)$$

L'association entre le processus longitudinal et le risque de décès a été paramétrée par un coefficient α, traduisant l'effet de la valeur courante ou de la pente de l'IMC sur la survie.

Les paramètres ont été estimés par maximum de vraisemblance avec approximations numériques (quadrature de Gauss-Hermite, splines pénalisées).

III.3.9.7. Données manquantes

Les modèles mixtes et conjoints exploitent l'ensemble des données longitudinales disponibles sous l'hypothèse de données manquantes au hasard (MAR), ce qui limite l'impact des valeurs manquantes occasionnelles dans les mesures répétées.

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patientes exclues en raison de l'absence conjointe de poids et de taille au diagnostic ont été comparées à celles des patientes retenues dans l'étude, afin d'évaluer un éventuel biais de sélection. Lorsque l'une des deux variables nécessaires au calcul de l'IMC (poids ou taille) était manquante, une imputation multiple a été réalisée pour estimer la valeur manquante. Une imputation multiple a également été appliquée aux autres covariables de base présentant des valeurs manquantes. Cette procédure a été effectuée avec le package mice de R, et les estimations finales ont été combinées selon les règles de Rubin afin de tenir compte de l'incertitude liée au processus d'imputation.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

III.3.9.8. Diagnostics des modèles

Pour les modèles de Cox, l'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée à l'aide des résidus de Schoenfeld et par l'examen des courbes log-minus-log. En ce qui concerne les modèles mixtes, la normalité des résidus et la structure de covariance retenue ont été contrôlées afin de s'assurer de l'adéquation du modèle. Enfin, pour les modèles conjoints, l'ajustement a été évalué par la comparaison des critères d'information tels que l'AIC et le BIC.

III.3.10. Considérations éthiques

Les aspects éthiques et administratifs ont été respectés sur chacun des sites. L'étude a reçu l'approbation du Comité d'éthique de la Faculté de médecine de Parakou au Bénin, ainsi que les autorisations nécessaires pour l'accès aux registres et aux dossiers hospitaliers dans les deux villes étudiées.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Chapitre IV. Résultats des travaux réalisés

IV.1. Partie 1 : Relation entre IMC au diagnostic et survie globale à Cotonou et à Limoges

Article 1 : “Indice de masse corporelle et survie globale dans le cancer du sein : une étude comparative à Cotonou (Bénin) et Limoges (France)”

Statut : Soumis et pre-print (doi : 10.2139/ssrn.5071791)

Matériels supplémentaires : Annexe 1

Rôle de la doctorante : premier auteur, mené toutes les analyses statistiques, rédaction du manuscrit, soumission et révision du manuscrit.

Contexte

L'indice de masse corporelle (IMC) est un indicateur largement utilisé pour mesurer l'adiposité et un facteur de risque reconnu pour l'incidence du cancer du sein, en particulier chez les femmes ménopausées. Cependant, son impact pronostique sur la survie reste controversé, de plus en plus de preuves étayant un « paradoxe de l'obésité », selon lequel les patients en surpoids et modérément obèses pourraient bénéficier d'une meilleure survie que ceux de poids normal. Ce paradoxe présente une variabilité selon les populations et est probablement influencé par des différences de biologie tumorale, de réponse au traitement, de comorbidités et de facteurs sociodémographiques. L'Afrique subsaharienne, caractérisée par des patientes atteintes d'un cancer du sein généralement plus jeunes et des stades plus avancés au moment du diagnostic, est sous-représentée dans ce domaine de recherche. Des études comparatives avec des cohortes européennes sont essentielles pour mieux comprendre les contextes dans lesquels le paradoxe de l'obésité se manifeste et pour en clarifier les mécanismes sous-jacents dans divers contextes ethniques et contextuels.

Objectif

Évaluer l’association entre l’indice de masse corporelle (IMC) au diagnostic et la survie globale chez des patientes atteintes de cancer du sein dans deux contextes géographiques et socio-économiques distincts, Cotonou (Bénin) et Limoges (France).

Méthodes

Nous avons mené deux études de cohorte rétrospectives incluant 710 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein invasif entre 2014 et 2018, suivies jusqu'au 31 décembre 2021. L'IMC au moment du diagnostic a été classé selon les seuils de l'OMS et également modélisé de manière continue à l'aide de splines pénalisées. Les modèles de risques proportionnels de Cox stratifiés par site d'étude ont été ajustés en fonction de l'âge, du stade, du statut ménopausique, du sous-type moléculaire et des traitements. La significativité a été fixée à 5%.

Principaux résultats

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Cette étude a inclus 710 patientes (179 à Cotonou et 531 à Limoges), avec 153 décès recensés.

À Cotonou, les patientes en surpoids (HR=0,21 ; IC à 95 % : 0,09-0,50) et celles présentant une obésité de classe I (HR=0,22 ; IC à 95 % : 0,07-0,65) avaient une mortalité significativement plus faible que celles de poids normal, même après ajustement pour l'âge, le stade et le sous-type moléculaire.

À Limoges, les patients en surpoids ont également présenté un avantage en termes de survie (HR=0,45 ; IC à 95 % : 0,22-0,90), tandis que l'obésité de façon générale ne montraient pas d'effet significatif.

Les analyses par splines pénalisées ont indiqué différentes formes d'association selon le site : à Limoges, une courbe en U avec une mortalité la plus faible entre 28 et 30 kg/m², et à Cotonou, un plateau de risque réduit pour un IMC ≥ 22 kg/m².

Conclusion

Ces résultats confortent l'hypothèse d'un paradoxe de l'obésité, où le surpoids et l'obésité modérée peuvent être associés à une meilleure survie, mais soulignent la forte hétérogénéité entre contextes africain et européen. Ils invitent à approfondir l'étude des mécanismes impliqués, notamment les facteurs nutritionnels, biologiques et liés à l'accès aux soins.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Body Mass Index and Overall Survival in Breast Cancer: A Comparative Study in Cotonou (Benin) and Limoges (France)

POFAGI Vanina[1,4], D'ALMEIDA Tania[1,2], MIZEHOUN-ADISSODA Carmelle[3,4], GNANGNON Freddy[1,4,5], PARENTÉ Alexis[1,2,4], HOUINATO Dismand[1,4], PREUX Pierre-Marie[1]

[1] Inserm U1094, IRD U270, University of Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT Epidemiology of Chronic Diseases in Tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France

[2] General cancer Registry of Haute-Vienne, CHU Limoges, France

[3] School of Nutrition-Dietetics, Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, Benin

[4] Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, Laboratory of Epidemiology of Chronic and Neurological Diseases, Lemacen, Cotonou, Benin

[5] Department of Visceral Surgery, National University Hospital-Hubert Koutoukou Maga, CNHU-HKM, Cotonou, Benin

Corresponding author: POFAGI Vanina

Word Counts

- Abstract : 228
- Main text : 2 868
- Number of tables : 02
- Number of figures : 03

Highlights

- Highlighting the Complex Role of BMI in Overall Survival in Breast Cancer
- BMI impact analysis comparing African and European populations
- Potential survival benefit for overweight or moderately obese patients by ethnicity

Abstract

Introduction

Obesity is a risk factor for postmenopausal breast cancer, but its impact on the survival of women with this disease remains controversial. The objective of this study was to evaluate the effect of body mass index (BMI) on the overall survival in breast cancer patients in two populations: Cotonou, Benin, and Limoges, France.

Methods

Two retrospective cohort of women with breast cancer diagnosed between 2014 and 2018 were analyzed with follow-up until December 31, 2021. Overall survival was assessed using Cox models stratified by study site and adjusted for age, menopausal status, tumour stage, and molecular subtype. Penalized splines explored BMI as a continuous variable.

Results

Among 710 patients (179 in Cotonou, 531 in Limoges), 153 deaths occurred. In pooled analyses, overweight (25–29.9 kg/m²) was associated with lower mortality (HR = 0.37, 95% CI 0.22–0.64, $p<0.001$), as was class I obesity (30–34.9 kg/m²; HR = 0.42, 95% CI 0.22–0.78, $p=0.006$). Class II–III obesity (≥35 kg/m²) was not significant. Stratified analyses showed consistent protection for overweight in both sites, while class I obesity remained significant only in Cotonou. Splines indicated lowest mortality risk in the overweight range.

Conclusion

Overweight and moderate obesity were associated with better survival, though effects varied across settings. These findings highlight the complexity of the BMI–survival relationship and call for further studies considering body composition and treatment factors.

Keywords

Breast cancer, BMI, overweight, obesity, survival, ethnicity

Introduction

Excess body weight, as defined by the Body Mass Index (BMI), is a complex chronic disease of multifactorial origin, characterized by an abnormal or excessive accumulation of fat in the body that may be detrimental to health [1]. It includes overweight (BMI 25.00–29.99 kg/m²) and obesity (BMI ≥30.0 kg/m²), with prevalence varying according to the World Health Organization (WHO) regions, ranging from 31% in the African Region to 56% in the European Region in 2022 [2,3]. However, a paradox emerges when examining breast cancer survival outcomes in this category of patients.

Numerous studies suggest that excess body weight may contribute to local disease spread and increase the risk of complications, relapses, and mortality, resulting in lower survival rates compared to individuals with normal weight [4]. Several biological mechanisms have been proposed to explain this association, including chronic inflammation, insulin resistance, increased estrogen synthesis, and altered production of adipokines and cytokines [5,6]. However, other studies have shown that individuals with overweight or early-stage obesity diagnosed with breast cancer may have better survival rates than patients with normal weight, thus raising controversy [7,8]. For example, in a study conducted by Alarfi et al. in 2017 on the impact of BMI on clinical outcomes in metastatic breast cancer. The results suggest that being overweight may improve overall survival in this category of individuals [9].

The mechanisms underlying this paradox are not yet clearly understood. Some confounding factors, such as differences in treatment, inflammatory responses, or selection bias, may play a role. Additionally, the diversity of populations studied, as well as variations in research methods, may also contribute to the conflicting results [10].

However, this relationship appears inconsistent across populations, with limited studies supporting or refuting its impact [11,12]. This study therefore aims to examine the effect of high BMI on overall survival (OS) in breast cancer among two different ethnic groups.

Materials and Methods

Study environment

The study was conducted in Cotonou (Benin) and Limoges (France), two cities with population-based cancer registries. The Cotonou Cancer Registry, embedded in the National Program for the Fight against Non-Communicable Diseases (PNLMNT), records all incident cancer cases among Cotonou residents. The Haute-Vienne Cancer Registry collects data on all new cancer cases among residents of the Haute-Vienne department in France. Women diagnosed with breast cancer during the study period were identified through these registries.

Study design

This study was based on two retrospective cohorts of women aged ≥18 years with newly diagnosed, histologically confirmed, primary invasive breast cancer between 2014 and 2018. Data were obtained from the Cotonou and Haute-Vienne Cancer Registries, along with paper-based records from hospitals in Cotonou and electronic medical records from CHU Limoges.

We excluded cases without available BMI data at diagnosis, non-incident cancers, recurrences, breast metastases originating from other primaries, and male breast cancers.

Variables

Outcome: overall survival (OS)

OS was defined as the time from histological diagnosis to death from any cause. Patients alive at study end (December 31, 2021) or lost to follow-up were censored at last contact.Vital status was obtained from medical records, supplemented by direct contact with patients/relatives in Cotonou, and from registry records and INSEE death files in Limoges.

Exposure: BMI

Weight and height at diagnosis were extracted from medical records. BMI was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared (kg/m²) and classified according to WHO thresholds: underweight (<18.5 kg/m²), normal weight (18.5–24.9), overweight (25.0–29.9), obesity class I (30.0–34.9), and obesity classes II–III (≥35.0). BMI was also modeled continuously using penalized smoothing splines (PSS).

Covariates

Sociodemographic data included age, place of residence, alcohol consumption, and tobacco use. Clinical and paraclinical data encompassed menopausal status, cancer type, and TNM stage, classified according to the 7th edition of the AJCC and the UICC systems [13]. Histological grading was assessed using the Elston and Ellis modification of the Scarff-Bloom-Richardson (SBR) system [14]. Molecular subtypes were defined based on the St. Gallen consensus and the ASCO/CAP guidelines. Comorbidities and

cancer-specific management, including surgery, hormone therapy, chemotherapy, and radiotherapy, were also recorded.

Data processing and missing data

The sociodemographic and clinical characteristics of participants excluded from the study based on the absence/missing data of BMI at diagnosis were compared with those of participants selected in the study at the 5% threshold. There was no statistically significant difference between these two populations. For participants with missing data on one of the two variables (weight and height at diagnosis), a multiple imputation allowed to make an estimate of this data.

Statistical analysis

Baseline characteristics were summarized by site, and group balance assessed using standardized mean differences (SMD), independent of sample size and recommended in observational studies. An absolute SMD >0.1 indicated a clinically or methodologically relevant imbalance. Both continuous and categorical variables were handled appropriately. This descriptive analysis was not intended for formal hypothesis testing.

Follow-up time was estimated with the reverse Kaplan–Meier method. Kaplan–Meier curves were generated, and OS compared across BMI categories using log-rank tests. Restricted mean survival time (RMST) at 36 months was reported when median survival was not estimable.

Overall survival (OS) analysis was performed using Cox proportional hazards regression models, with time since diagnosis as the time scale. The effect of BMI was first estimated using a pooled model, stratified by study site, after verifying the absence of significant interaction between BMI and site. Stratified analyses by site were then conducted. All models were adjusted for age, stage (I-III), molecular subtype, and menopausal status. In Cotonou, given the low number of events, a full model and then a reduced model were improved to test the robustness of the results. The results are presented as hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals (CI). Treatment status was not adjusted given that treatment was given after at-diagnosis BMI measurement. BMI was modeled both categorically and continuously using penalized smoothing splines (PSS).

The proportional hazards assumption was assessed using Schoenfeld residuals.

Sensitivity analyses

To account for the potential influence of treatments, which are strong prognostic factors and may vary by BMI, we conducted additional Cox models including surgery, chemotherapy, radiotherapy, and hormone therapy. To limit immortal time bias, treatments were incorporated using a 60-day landmark approach, with only patients alive at that point and treatment status considered as fixed thereafter.



The statistical threshold was set at 0.05. All analyses were performed using R version 4.3.2 statistical software.

Ethical considerations

The ethical advice was obtained in Benin from the Health Sciences Ethics and Research Committee (N° 004-2024/CER-SS). In Limoges, the cancer registry has an authorization from the "Commission Nationale Informatique et Libertés" (CNIL) to collect data as part of epidemiological surveillance. The current study followed the CNIL MR004 statement. In addition, an information to the subjects that their data could be used for research purpose was done in the hospitals admission's booklet and posters.

Results

A total of 879 participants were initially identified. Of these, 710 (80.8%) were ultimately included in the study (Supplementary A). Participants from Limoges were the most represented in the sample, with 531 participants.

- **Participant characteristics, treatment and outcomes by study site**

The mean age at diagnosis was 57.8 ± 14.7 years overall, but patients in Cotonou were markedly younger than those in Limoges (47.4 ± 11.2 vs. 61.3 ± 13.9 years). Regarding risk factors for this cancer, tobacco use was rare in Cotonou (0.6%) but frequent in Limoges (52.2%), and alcohol consumption was less common in Cotonou (15.6% vs. 32.4%). Table 1 presents the basic characteristics of the sample according to the study site.

Advanced disease (stage III–IV) was more frequent in Cotonou (77.7%) than in Limoges (44.3%). SBR grade 3 was also more prevalent in Cotonou (40.2% vs. 21.1%). Triple-negative breast cancer was common in Cotonou (30.2% vs. 10.2%), while Luminal A tumours predominated in Limoges (72.1% vs. 26.3%).

Treatment modalities differed significantly between sites (Table 1). Patients in Cotonou received chemotherapy more frequently (97.2% vs. 54.2% in Limoges) but underwent radiotherapy and hormone therapy less often. Surgical rates were similar.

Participant characteristics by BMI category are detailed in Supplementary B.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics, treatments, and outcomes of participants by study site, 2014–2021 (N = 710)

- **Overall survival and stratification based on study site**

The median follow-up, estimated using the reverse Kaplan–Meier method, was 52.3 months (95% CI: 48.2–57.4) in Cotonou and 61.7 months (95% CI: 58.8–64.9) in Limoges. At 36 months, the overall survival probability was 79.3% (95% CI: 72.5–86.7) in Cotonou and 92.5% (95% CI: 90.2–94.9) in Limoges. The restricted mean survival time (RMST) at 36 months was 32.6 months (SE = 0.65) in Cotonou and 34.5 months (SE = 0.28) in Limoges. (Figure 1).

Figure 1. Overall Survival of Breast Cancer patients by Study Site, 2014-2021 (N = 710)

- **Multivariable analysis of BMI and overall survival, stratified by study site**

Survival analysis was performed using a Cox proportional hazards model stratified by study site, to account for differences in baseline hazard functions between Cotonou and Limoges. In the pooled model, adjusted for age, menopausal status, stage, and molecular subtype, overweight (HR=0.37, 95%

CI: 0.22–0.64, p<0.001) and class I obesity (HR=0.42, 95% CI: 0.22–0.78, p=0.006) were significantly associated with lower mortality compared with underweight/normal weight (BMI <25 kg/m²). By contrast, class II–III obesity was not significantly associated with survival (HR=0.74, 95% CI: 0.34–1.59, p=0.436). The interaction between BMI and study site was not statistically significant (p=0.412).

Table 2. Association between BMI categories at diagnosis and overall survival (Cox proportional hazards model, stratified by study site)

Regarding covariates, older age (HR per year=1.09, 95% CI: 1.06–1.12, p<0.001), premenopausal status (HR=3.00, 95% CI: 1.41–6.40, p=0.004), stage III disease (HR=3.82, 95% CI: 1.80–8.13, p<0.001), and TNBC (HR=3.12, 95% CI: 1.81–5.39, p<0.001) were independently associated with worse overall survival. Complete results for all covariates are provided in Supplementary Table S1.

To explore whether these associations differed by study site, we conducted stratified analyses in Cotonou and Limoges (Supplementary Table S2).

In Cotonou, overweight (HR=0.21, 95% CI 0.09–0.50, p<0.001), class I obesity (HR=0.22, 95% CI 0.07–0.65, p=0.006), and class II–III obesity (HR=0.28, 95% CI 0.08–0.98, p=0.048) were each significantly associated with lower mortality compared to underweight/normal weight. In Limoges, overweight was also protective (HR=0.45, 95% CI 0.22–0.90, p=0.024), whereas class I obesity (HR=0.55, 95% CI 0.25–1.20) and class II–III obesity (HR=1.08, 95% CI 0.41–2.85) were not statistically significant.

With a reduced model in Cotonou retaining BMI, age, stage, and triple-negative subtype, only overweight and class I obesity remained consistent. The protective effect of class II–III obesity was attenuated and no longer statistically significant (HR=0.30, 95% CI 0.09–1.07, p=0.063), while triple-negative breast cancer was consistently associated with higher mortality (HR=3.22, 95% CI 1.57–6.58). (Supplementary Table S3)

Figure 2 illustrates the overall association between BMI and survival, with a low point in the overweight range. Figure 3 shows the specific profiles for Cotonou and Limoges. Although the curves differ, the interaction between BMI and site is not significant.

Figure 2. Adjusted hazard ratio of overall survival by body mass index (BMI) using penalized smoothing spline (pooled analysis, stratified by study site).

Modelled continuously by penalized splines, BMI reveals distinct profiles depending on the site. In Limoges, the risk of mortality follows a U-shaped curve, with a minimum around 28–30 kg/m². In Cotonou, a high risk is observed for a BMI <22 kg/m², followed by a plateau with no clear increase at higher values.

Figure 3. Adjusted hazard ratio of overall survival by body mass index (BMI) using penalized smoothing spline, stratified by study site.

- **Sensibility analysis**

In the analyses performed at 2 months and adjusted for treatment modalities, the associations between BMI and overall survival were consistent with the main results. The interaction between BMI and study site was not statistically significant (Likelihood Ratio Test, p=0.235).

Results were overall consistent with the primary analysis. In Cotonou, overweight (HR = 0.24, 95% CI: 0.10-0.57) and class I obesity (HR = 0.18, 95% CI: 0.06-0.51) were associated with lower mortality. In Limoges, only overweight also had a protective effect (HR = 0.37, 95% CI: 0.18-0.79).

Site of study remained a significant prognostic factor, with substantially higher mortality in Cotonou relative to Limoges (HR=8.94, 95% CI: 3.69-21.65). Age, stage III disease, and triple-negative subtype were also independently associated with poorer survival. Surgery (HR=0.41, 95% CI: 0.22–0.75, p=0.004) and chemotherapy (HR=0.54, 95% CI: 0.29–0.99, p=0.048) were associated with better survival, whereas radiotherapy and hormone therapy were not significant in this model. Full model estimates are provided in Supplementary Table S4.

Discussion

In this cohort of breast cancer patients from Cotonou and Limoges, overweight status was consistently associated with improved overall survival, whereas the associations with obesity were less consistent. These findings are consistent with the "obesity paradox", described as a phenomenon whereby overweight and mild obesity seem to confer a survival advantage compared with normal weight, although results for higher classes of obesity remain heterogeneous [15–17].

Our study provides novel insights into the role of BMI at diagnosis. Stratified analyses revealed a consistent protective effect of overweight in both sites, and a significant benefit of class I obesity in Cotonou only. However, the association for class II–III obesity did not persist in the reduced model adjusted for age, stage, and TNBC, suggesting that this apparent benefit may be partly confounded. Importantly, TNBC was consistently associated with a threefold higher risk of death in Cotonou, aligning with its known aggressive prognosis [18]. Spline models further clarified these associations. In Limoges, the BMI–mortality curve followed a U-shape, with lowest risk around 28–30 kg/m². In Cotonou, excess risk was concentrated among women with BMI <22 kg/m², while higher BMI values did not show a clear detrimental effect.

Meta-analyses have shown that while obesity is generally linked to poorer prognosis [16], overweight often demonstrates a neutral or even favorable association with survival [17,19]. A review further highlights that this paradox may reflect complex interactions between adiposity, treatment response, and comorbidities [15]. In our analysis, the protective association of overweight was observed in both settings, whereas class I obesity was only significant in Cotonou. Such discrepancies mirror the variability reported in other studies, where the effect of obesity depends on clinical and biological factors such as menopausal status, tumor subtype, or ethnicity [17,19–21].

Several explanations have been proposed for this paradox. First, adipose tissue may provide metabolic reserves that mitigate the impact of cancer-related cachexia [22,23]. Second, variations in treatment delivery and clinical practice could influence outcomes. For instance, obese women are at risk of chemotherapy underdosing, which has been linked to poorer survival [24]. Conversely, overweight patients may be less affected by such biases and retain some physiological advantages. Beyond treatment, disparities in healthcare access and socio-economic status may also modulate survival differences related to BMI [18,25]. This is particularly relevant in our study, which combines populations from distinct health systems.

Differences between Cotonou and Limoges probably also reflect more general structural and biological factors. Younger age at diagnosis, advanced stage, and higher prevalence of TNBC in Cotonou contribute to worse survival, while treatment disparities (more frequent chemotherapy, less access to radiotherapy and hormone therapy) may further exacerbate outcomes [18]. Cultural and healthcare system factors, including delays in diagnosis, may also shape prognosis in African settings [18,26,27].



Additionally, in some African contexts, obesity may reflect higher socio-economic status, potentially improving access to healthcare, advanced treatments, and nutrition, thereby enhancing survival [28].

Our study has strengths, including the use of population-based cancer registries in two different epidemiological contexts, standardized data collection, and the application of both categorical and spline-based analyses to capture the dose–response relationship between BMI and survival. However, limitations must be acknowledged. The number of events was limited in Cotonou (n=33 deaths), raising concerns about overfitting in multivariable models. To address this, we applied reduced models in sensitivity analyses, which confirmed the robustness of the main associations. Another limitation is the lack of data on treatment dose-intensity, body composition (sarcopenia, central adiposity), and lifestyle factors, which may partly explain differences across populations [22,29,30].

Overall, our findings support a protective role of overweight in breast cancer survival, consistent with previous reports [15,31]. However, the heterogeneity of obesity effects across contexts and subgroups emphasizes the need for future studies incorporating detailed treatment information, body composition measures, and socio-economic determinants, particularly in low-resource settings.



Conclusion

The increasing number of breast cancer survivors, along with the associated high economic burden, underscores the importance of identifying modifiable factors that can reduce progression, recurrence, and mortality after cancer detection. This study suggests that better survival outcomes were observed in overweight breast cancer patients in the Limoges population and in class I obese patients in the Cotonou population, indicating that the association between BMI and survival may vary depending on ethnic origin. However, given the limitations, including the low number of events in Cotonou, and the existing literature demonstrating an increased risk associated with obesity, these results should be interpreted with caution. Further research should focus on investigating specific prognostic factors, such as physical activity, post-diagnostic weight loss, quality of life, sleep, and eating habits, to facilitate a better understanding of the mechanisms involved in this phenomenon.

Acknowledgements

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declarations of interest

The authors declare that they have no conflict of interests

References

1. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Front Endocrinol. 2021;12:706978.

2. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res. sept 1998;6 Suppl 2:51S-209S.

3. MNT Accueil [Internet]. [cité 7 nov 2024]. Disponible sur: https://ncdportal.org/

4. Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2016;34(35):4203-16.

5. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. J Clin Oncol. 7 nov 2016;34(35):4270.

6. Lohmann AE, Goodwin PJ, Chlebowski RT, Pan K, Stambolic V, Dowling RJO. Association of Obesity-Related Metabolic Disruptions With Cancer Risk and Outcome. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2016;34(35):4249-55.

7. Alarfi H, Salamoon M, Kadri M, Alammar M, Haykal MA, Alseoudi A, et al. The impact of baseline body mass index on clinical outcomes in metastatic breast cancer: a prospective study. BMC Res Notes. 2 nov 2017;10:550.

8. Saleh K, Carton M, Dieras V, Heudel PE, Brain E, D'Hondt V, et al. Impact of body mass index on overall survival in patients with metastatic breast cancer. Breast Off J Eur Soc Mastology. 1 déc 2020;55:16-24.

9. Alarfi H, Salamoon M, Kadri M, Alammar M, Haykal MA, Alseoudi A, et al. The impact of baseline body mass index on clinical outcomes in metastatic breast cancer: a prospective study. BMC Res Notes. 2 nov 2017;10:550.

10. Banack HR, Kaufman JS. The obesity paradox: Understanding the effect of obesity on mortality among individuals with cardiovascular disease. Prev Med. 1 mai 2014;62:96-102.

11. Maskarinec G, Sen C, Koga K, Conroy SM. Ethnic Differences in Breast Cancer Survival: Status and Determinants. Womens Health Lond Engl. nov 2011;7(6):677.

12. Jiang M, Fares AF, Shepshelovich D, Yang P, Christiani D, Zhang J, et al. The relationship between body-mass index and overall survival in non-small cell lung cancer by sex, smoking status, and race: A pooled analysis of 20,937 International lung Cancer consortium (ILCCO) patients. Lung Cancer Amst Neth. 4 déc 2020;152:58.

13. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. juin 2010;17(6):1471-4.

14. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. nov 1991;19(5):403-10.

15. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. Curr Oncol Rep. 2016;18(9):56.

16. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. oct 2010;123(3):627-35.

17. Saleh K, Carton M, Dieras V, Heudel PE, Brain E, D'Hondt V, et al. Impact of body mass index on overall survival in patients with metastatic breast cancer. The Breast. 1 févr 2021;55:16-24.

18. Gnangnon FHR, Parenté A, Aboubakar M, Kiki-Migan Y, Totah T, Gbessi DG, et al. Prognostic factors and overall survival of breast cancer in Benin: a hospital-based study. BMC Womens Health. 18 mai 2024;24(1):295.

19. Pfeiler G, Hlauschek D, Mayer EL, Deutschmann C, Kacerovsky S, -, et al. Impact of BMI in Patients With Early Hormone Receptor–Positive Breast Cancer Receiving Endocrine Therapy With or Without Palbociclib in the PALLAS Trial. J Clin Oncol. 20 nov 2023;41(33):5118-30.

20. Modi ND, Tan JQE, Rowland A, Koczwara B, Abuhelwa AY, Kichenadasse G, et al. The obesity paradox in early and advanced HER2 positive breast cancer: pooled analysis of clinical trial data. NPJ Breast Cancer. 22 mars 2021;7:30.

21. Kawai M, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Niikura N, Anan K, et al. Body mass index and survival after diagnosis of invasive breast cancer: a study based on the Japanese National Clinical Database—Breast Cancer Registry. Cancer Med. 29 févr 2016;5(6):1328-40.

22. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. avr 2016;57:58-67.

23. Wong AL, Seng KY, Ong EM, Wang LZ, Oscar H, Cordero MT, et al. Body fat composition impacts the hematologic toxicities and pharmacokinetics of doxorubicin in Asian breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. févr 2014;144(1):143-52.

24. Naik A, Monjazeb AM, Decock J. The Obesity Paradox in Cancer, Tumor Immunology, and Immunotherapy: Potential Therapeutic Implications in Triple Negative Breast Cancer. Front Immunol. 14 août 2019;10:1940.

25. Shariff-Marco S, Yang J, John EM, Kurian AW, Cheng I, Leung R, et al. Intersection of Race/Ethnicity and Socioeconomic Status in Mortality After Breast Cancer. J Community Health. déc 2015;40(6):1287-99.

26. Hirko KA, Rocque G, Reasor E, Taye A, Daly A, Cutress RI, et al. The impact of race and ethnicity in breast cancer—disparities and implications for precision oncology. BMC Med. 11 févr 2022;20(1):72.

27. Roy AM, Patel A, Catalfamo K, Attwood K, Khoury T, Yao S, et al. Racial and Ethnic Disparity in Preoperative Chemosensitivity and Survival in Patients With Early-Stage Breast Cancer. JAMA Netw Open. 22 nov 2023;6(11):e2344517.

28. Fezeu L, Minkoulou E, Balkau B, Kengne AP, Awah P, Unwin N, et al. Association between socioeconomic status and adiposity in urban Cameroon. Int J Epidemiol. févr 2006;35(1):105-11.

29. Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 1 nov 2011;124(18):1996-2019.

30. Kazemi-Bajestani SMR, Mazurak VC, Baracos V. Computed tomography-defined muscle and fat wasting are associated with cancer clinical outcomes. Semin Cell Dev Biol. juin 2016;54:2-10.

31. Jiang M, Fares AF, Shepshelovich D, Yang P, Christiani D, Zhang J, et al. The relationship between body-mass index and overall survival in non-small cell lung cancer by sex, smoking status, and race: A pooled analysis of 20,937 International lung Cancer consortium (ILCCO) patients. Lung Cancer. 1 févr 2021;152:58-65.

Tables

Table 2. Socio-demographic and clinical characteristics, treatments, and outcomes of participants by study site, 2014–2021 (N = 710)

	Cotonou (n=179)	Limoges (n=531)	SMD
Age, years			1.115
< 50	112 (62.6)	111 (20.9)	
50 – 59	40 (22.3)	140 (26.4)	
60 – 69	22 (12.3)	114 (21.5)	
≥ 70	5 (2.8)	166 (31.2)	
BMI at diagnosis, kg/m²			0.302
Underweight	1 (0.6)	15 (2.8)	
Normal	58 (32.4)	224 (42.2)	
Overweight	63 (35.2)	169 (31.8)	
Obesity class I	34 (19.0)	79 (14.9)	
Obesity class II-III	23 (12.8)	44 (8.3)	
Menopausal status			0.549
Premenopausal	102 (57.0)	163 (30.7)	
Menopause	77 (43.0)	368 (69.3)	
Smoking			1.445
Yes	1 (0.5)	277 (52.2)	
No	165 (92.2)	249 (46.9)	
Missing data	13 (7.3)	5 (0.9)	
Alcohol			0.400
Yes	15 (8.4)	172 (32.4)	
No	151 (84.3)	352 (66.3)	
Missing data	13 (7.3)	7 (1.3)	
Breast cancer histological type			0.528
Infiltrating ductal carcinoma	168 (93.8)	401 (75.5)	
Infiltrating lobular carcinoma	5 (2.8)	69 (13.0)	
Other	6 (3.4)	61 (11.5)	
Stage			0.963

I	6 (3.3)	182 (34.3)	
II	34 (19.0)	114 (21.5)	
III	92 (51.4)	191 (35.9)	
IV	47 (26.3)	44 (8.3)	
Grade SBR			0.425
1	23 (12.9)	84 (15.8)	
2	84 (46.9)	335 (63.1)	
3	72 (40.2)	112 (21.1)	
Breast cancer subtype			1.037
Luminal A	47 (26.3)	383 (72.1)	
Luminal B	61 (34.1)	69 (13.0)	
HR+HER2-HER2+	17 (9.4)	25 (4.7)	
Triple-Negative Breast Cancer	54 (30.2)	54 (10.2)	
Comorbidities			
Diabetes	14 (7.8)	88 (16.6)	0.270
High Blood Pressure	45 (25.1)	192 (36.2)	0.241
Death	67 (37.4)	86 (16.2)	0.493
Cause of death			0.868
Breast cancer	44 (65.7)	45 (52.3)	
Other causes	3 (4.5)	30 (34.9)	
Missing data	20 (29.8)	11 (12.8)	
Recurrence	46 (25.7)	45 (8.5)	0.451
Type of recurrence			0.297
Local	11 (23.9)	21 (46.7)	
Metastases	35 (76.1)	24 (53.3)	
Treatments			
Surgery	154 (86.0)	484 (91.2)	0.161
Radiotherapy	66 (36.8)	456 (85.8)	1.165
Hormone therapy	113 (63.1)	441 (83.1)	0.461
Chemotherapy	174 (97.2)	288 (54.2)	1.158

Table 2. Association between BMI categories at diagnosis and overall survival (Cox proportional hazards model, stratified by study site)

BMI category (kg/m²)	Events/N	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Underweight/normal weight	47/251	1 (ref)	-
Overweight	21/209	0.37 (0.22–0.64)	**<0.001**
Obesity class I	14/101	0.42 (0.22–0.78)	**0.006**
Obesity class II–III	8/58	0.74 (0.34–1.59)	0.436

Note: *Adjusted for age, menopausal status, stage, and molecular subtype. Stratified by study site.

Figures

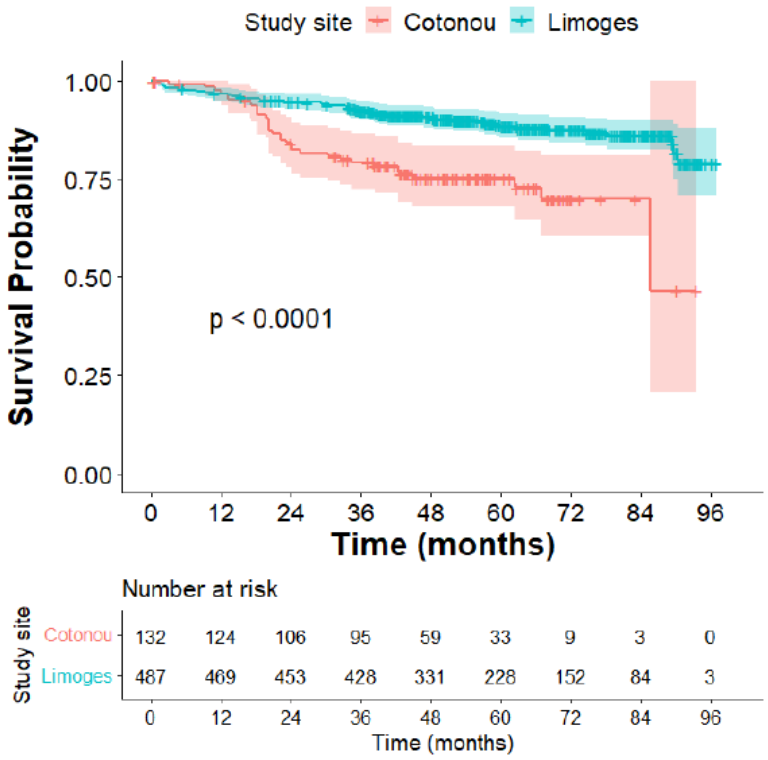


Figure 1. Overall Survival of Breast Cancer patients by Study Site, 2014-2021 (N = 710)

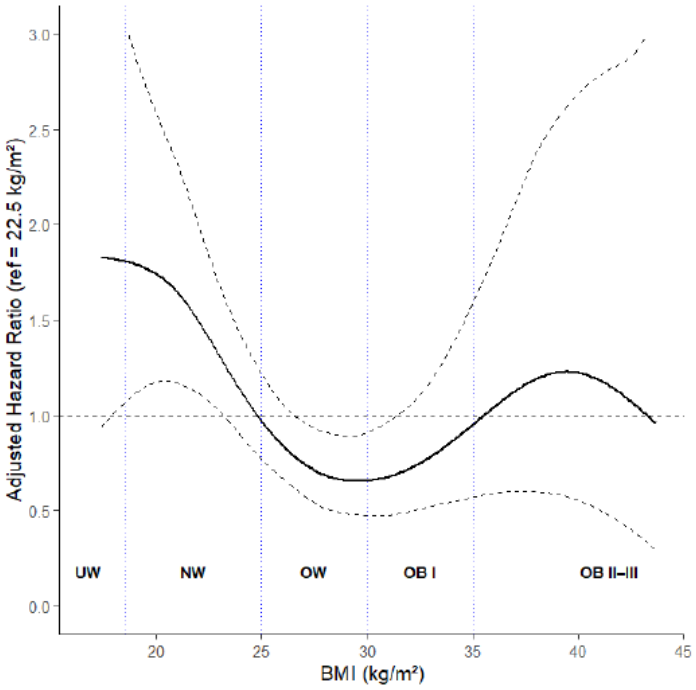


Figure 2. Adjusted hazard ratio of overall survival by body mass index (BMI) using penalized smoothing spline (pooled analysis, stratified by study site). Adjusted hazard ratios (HRs) for overall survival by BMI (kg/m²), estimated with penalized smoothing splines (df = 4), stratified by site and adjusted for age, menopausal status, stage, and molecular subtype.

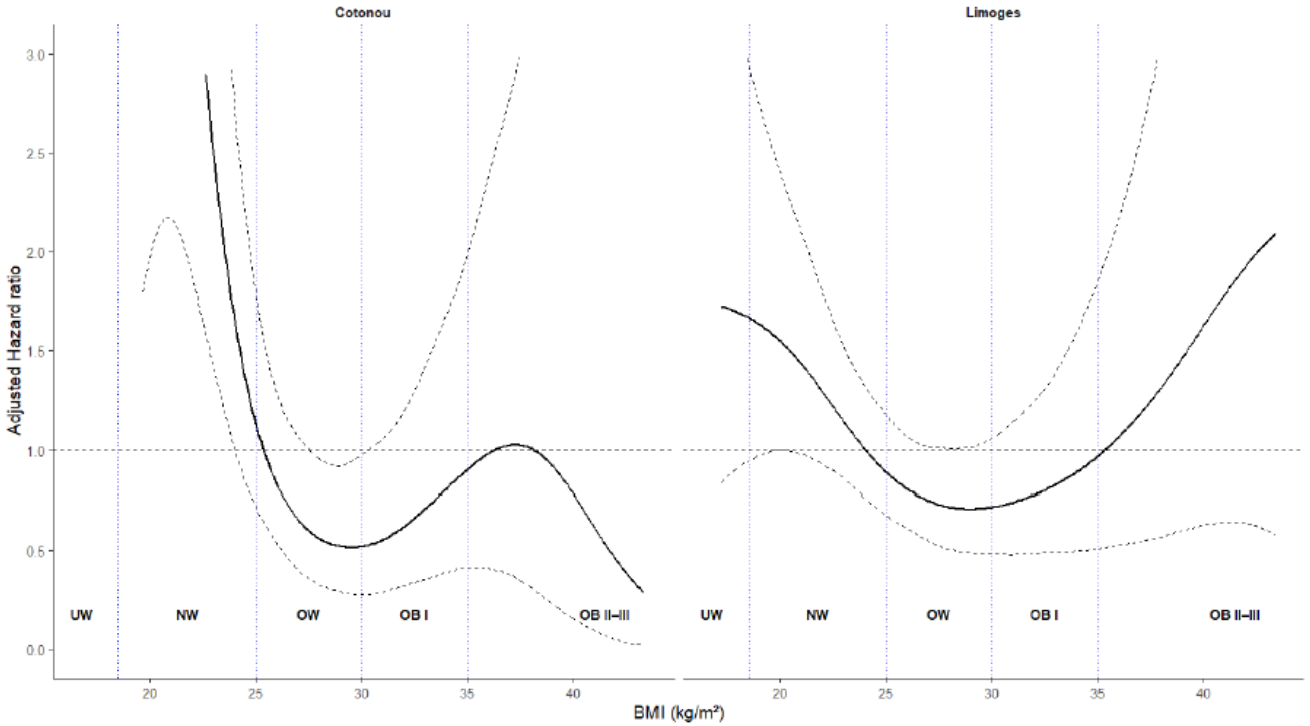


Figure 3. Adjusted hazard ratio of overall survival by body mass index (BMI) using penalized smoothing spline, stratified by study site. Hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (dashed lines) were estimated from Cox proportional hazards models including a penalized smoothing spline for BMI, stratified by study site (Cotonou and Limoges). Models were adjusted for age at diagnosis, menopausal status, tumour stage, and molecular subtype. A BMI of 22.5 kg/m² was used as the reference (HR = 1). Vertical dotted lines indicate : underweight (UW, <18.5 kg/m²), normal weight (NW, 18.5–24.9), overweight (OW, 25.0–29.9), obesity class I (OB I, 30.0–34.9), and obesity classes II–III (OB II–III, ≥35.0).

IV.2. Partie 2 : Variation de l'IMC sur la survie globale des patientes à Limoges

---

Article 1 : "Trajectoires des variations de l'indice de masse corporelle et leur association avec la survie globale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à Limoges, en France"

Statut : Under review dans Cancer Epidemiology

Matériels supplémentaires : Annexe 2

Rôle de la doctorante : premier auteur, participé à la stratégie analytique, participé à la gestion des données, a mené toutes les analyses statistiques, rédigé le manuscrit, soumis et révisé le manuscrit.

Context

L'IMC au moment du diagnostic constitue un indicateur simple et largement utilisé pour évaluer l'adiposité, mais il ne reflète qu'un instantané ponctuel. L'évolution pondérale après le diagnostic intègre à la fois les effets de la maladie et des traitements, et peut ainsi révéler des informations pronostiques que l'IMC au diagnostic ne capture pas. Une perte de poids peut traduire une progression tumorale ou une toxicité liée aux traitements, tandis qu'un gain de poids peut résulter d'altérations métaboliques ou des effets secondaires de certaines hormonothérapies. Par conséquent, les analyses longitudinales basées sur des mesures répétées sont essentielles pour comprendre l'impact des variations dynamiques de l'IMC sur la survie des patientes atteintes de cancer du sein.

Objectif

Cette étude visait à examiner l'association entre les trajectoires d'IMC post-diagnostic et la survie globale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein issues d'une cohorte populationnelle de Limoges, en France. L'analyse a été conçue pour intégrer des mesures de poids répétées dans des modèles de survie, afin d'évaluer si les schémas longitudinaux d'évolution pondérale contribuent au risque de mortalité au-delà de l'IMC initial.

Méthodes

La cohorte comprenait 475 femmes diagnostiquées d'un cancer du sein invasif entre 2014 et 2018, identifiées grâce au Registre des cancers de la Haute-Vienne, et suivies jusqu'au 31 décembre 2021. Les patientes avaient en moyenne 16,8 ± 5,3 mesures d'IMC, avec un total de 8003 observations. Les analyses de survie ont pris en compte 46 décès sur un suivi médian de 5,1 ans. L'IMC a été catégorisé en quatre classes (insuffisance pondérale, poids normal, surpoids et obésité) et également modélisé comme une variable continue.

L'analyse principale a utilisé des modèles conjoints, combinant un sous-modèle à effets mixtes pour les valeurs répétées d'IMC avec un sous-modèle de Cox pour la survie, ajusté pour l'âge, le stade, le sous-type moléculaire, le statut ménopausique et les traitements. Les paramétrisations de pente et de valeur ont été testées. Des analyses complémentaires de Cox, avec entrée différée, ont été réalisées à 24 et 36 mois, évaluant les variations catégorielles de l'IMC (stable ± 5 %, perte ou gain modéré de 5 à 10 %, et perte ou gain sévère



≥ 10 %). Les analyses de sensibilité ont exploré la modification potentielle de l'effet selon l'IMC initial, exclu les décès prématurés et testé la robustesse à d'autres catégorisations.

Principaux résultats

Dans les modèles conjoints, la pente de l'IMC n'était pas significativement associée à la survie globale (HR = 0,99, IC à 95 % : 0,97-1,01). Cependant, le surpoids au moment du diagnostic était lié à un risque réduit de décès (HR = 0,43, IC à 95 % : 0,21-0,91), tandis que l'obésité ne montrait aucune association significative. Une perte de poids d'au moins 5 % était associée à une augmentation marquée du risque de décès. En revanche, l'analyse des pentes continues de l'IMC à 36 mois suggérait paradoxalement un effet protecteur des diminutions rapides, probablement lié à des biais méthodologiques et à la faible puissance de l'échantillon, tandis qu'un gain modéré d'IMC ne modifiait pas significativement les résultats. Les analyses de sous-groupes n'ont montré aucune association selon laquelle les catégories d'IMC de base modifiaient l'effet des trajectoires de poids sur la mortalité, ce qui suggère que l'effet indésirable de la perte de poids était cohérent dans toutes les catégories d'IMC. Les analyses de sensibilité ont confirmé la robustesse de ces résultats, bien que la précision ait été limitée par le faible nombre d'événements.

Conclusion

La perte de poids post-diagnostic, en particulier ≥ 5 % était systématiquement associée à une diminution significative de la survie. En revanche, le surpoids au moment du diagnostic semblait conférer un avantage en termes de survie. Cependant, l'association protectrice apparente des pentes négatives plus marquées dans certains modèles souligne la complexité de la modélisation des trajectoires pondérales et suggère que les résultats peuvent varier selon le cadre analytique. Ces constats appellent à une interprétation prudente et à la nécessité de réplications dans des cohortes plus larges. Le suivi de l'évolution pondérale reste cliniquement essentiel, car la détection précoce des patientes à risque de perte pondérale significative pourrait permettre des interventions nutritionnelles et de soutien adaptées.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Trajectories of Body Mass Index Changes and Their Association with Overall Survival in Breast Cancer Patients in Limoges, France

POFAGI Vanina[1,4], D'ALMEIDA Tania[1,2], PARENTÉ Alexis[1,2,4], MIZEHOUN-ADISSODA Carmelle[3,4], GNANGNON Freddy[1,4,5], HOUINATO Dismand[1,4], PREUX Pierre-Marie[1]

[1] Inserm U1094, IRD U270, University of Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT Epidemiology of Chronic Diseases in Tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France

[2] General cancer Registry of Haute-Vienne, CHU Limoges, France

[3] School of Nutrition-Dietetics, Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, Benin

[4] Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, Laboratory of Epidemiology of Chronic and Neurological Diseases, Lemacen, Cotonou, Benin

[5] Department of Visceral Surgery, National University Hospital-Hubert Koutoukou Maga, CNHU-HKM, Cotonou, Benin

Corresponding author: POFAGI Vanina

Word Counts

- Abstract : 266
- Main text : 2 992
- Number of tables : 04
- Number of figures : 02

Highlights

- Highlighting the Complex Role of BMI in Overall Survival in Breast Cancer
- BMI impact analysis comparing African and European populations
- Potential survival benefit for overweight or moderately obese patients by ethnicity

Abstract

Introduction

Weight change after breast cancer diagnosis is common and may influence prognosis, but evidence remains inconsistent. We aimed to explore the association between post-diagnosis body mass index (BMI) trajectories and overall survival in women with breast cancer.

Methods

This retrospective cohort study in Limoges, France, used the Haute-Vienne Cancer Registry to identify 475 women aged ≥18 with histologically confirmed invasive breast cancer between 2014 and 2018 and followed until December 31, 2021. Repeated weight measurements (mean 16.8±5.3 per patient) were analyzed. Joint models were adjusted to assess associations between longitudinal BMI and survival, accounting for age, stage, molecular subtype, treatment, menopausal status, and baseline BMI. Sensitivity analyses used delayed-entry Cox models at 24 and 36 months (Landmark design), with BMI slope modeled as both a continuous and categorical variable.

Results

During a median follow-up of 5.1 years, 46 deaths occurred. In joint models, BMI slope was not significantly associated with overall survival (HR = 0.99; 95% CI, 0.97–1.01). Overweight at diagnosis was associated with reduced mortality risk (HR = 0.43; 95% CI, 0.21–0.91), whereas obesity showed no significant effect. Landmark analyses indicated that BMI loss ≥5% was associated with poorer survival at 36 months (HR = 4.07; 95% CI, 1.47–11.33), while moderate BMI gain did not significantly affect outcomes. Subgroup analyses showed no evidence that baseline BMI category modified these associations, suggesting the adverse effect of post-diagnostic weight loss was consistent across nutritional strata.

Conclusion

Post-diagnosis weight loss predicted poorer survival, whereas overweight suggested protection. Monitoring weight trajectories may identify high-risk patients, but larger studies with body composition data are needed.

Keys words

Breast cancer, Body mass index (BMI), overall survival, joint modeling, longitudinal analysis

Introduction

Breast cancer is a major public health problem and the leading cause of cancer deaths among women [1]. Obesity, defined by body mass index (BMI), is a well-established risk factor for postmenopausal breast cancer and a prognostic marker, although its effect varies with disease stage [2,3]. Growing evidence also suggests that BMI at diagnosis may influence tumor aggressiveness and molecular subtypes [4], but the prognostic role of post-diagnosis weight changes remains less clear, particularly when analyzed through longitudinal BMI trajectories [3,5].

This question is clinically relevant because treatment often induces profound changes in body composition, including fat gain and sarcopenia, which may affect recurrence and tolerance to therapy [6]. Several studies have reported that major weight changes (≥10% loss or gain) after diagnosis are associated with excess mortality [7,8]. However, most analyses are based on single BMI measurements, overlooking the longitudinal dynamics of weight trajectories and their potential correlation with survival [4,6,9]. Recent findings further underline the heterogeneity of post-diagnosis weight changes and the value of trajectory-based approaches for prognostic prediction [7].

In this context, our study aimed to examine the association between post-diagnosis BMI trajectories and overall survival in breast cancer patients from Limoges, using a joint modeling framework that integrates repeated BMI measures and survival outcomes [9].

Materials and Methods

Study Design and Population

We conducted a retrospective cohort study using data from the Haute-Vienne Cancer Registry, covering the entire département. Eligible participants were women ≥18 years, newly diagnosed with histologically confirmed invasive breast cancer between January 1, 2014, and December 31, 2018, and treated at Limoges University Hospital. Exclusion criteria were metastatic disease at diagnosis (stage IV), missing BMI at baseline, <2 post-diagnostic weight measurements, or follow-up <6 months to ensure reliable weight assessment and avoid early censoring. Follow-up extended until December 31, 2021, death, or last contact.

Data Collection

Socio-demographic, clinical, and anthropometric data were retrieved from electronic medical records. Tumor characteristics included AJCC stage (7th edition), molecular subtype (HR+/HER2−, HER2+, triple-negative), and modified SBR grade. Treatment modalities (surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy) and the Charlson Comorbidity Index were systematically recorded. Weight at diagnosis and during follow-up (on average twice per year) was extracted from clinical visits. BMI was calculated by dividing weight (kg) by height squared (m^2) and classified according to WHO criteria: underweight (<18.5 kg/m^2), normal (18.5–24.9 kg/m^2), overweight (25.0–29.9 kg/m^2), and obese (≥30.0 kg/m^2). Vital status was obtained from the cancer registry and hospital records; when missing, information was verified through the national death registry (INSEE).

Statistical Analysis

Baseline socio-demographic, lifestyle, and clinical characteristics were described using means (±SD) for continuous variables and frequencies (%) for categorical variables. Group comparisons across BMI categories at diagnosis were assessed using Pearson's χ^2 or Fisher's exact test, as appropriate.

On average, 16.8±5.3 weight measurements were available per patient. Descriptive analyses of weight trajectories were restricted to the first three years after diagnosis, corresponding to the follow-up period available for all patients. At 6, 12, 24, and 36 months (±1 month), weight change from baseline was categorized as stable (–5% to +5%), moderate loss/gain (5–10%), or major loss/gain (≥10%).

Associations between post-diagnostic BMI changes and overall survival were assessed with joint longitudinal–survival model. This model combined a linear mixed-effects submodel for repeated BMI and a Cox proportional hazards model for survival, linked through patient-specific random effects. The slope-parameterized joint model was selected for the main analyses because it best reflected the dynamic nature of BMI change over time and provided the most consistent overall fit (see Appendix 1).

The longitudinal submodel included fixed effects for time since diagnosis, age, stage, menopausal status, baseline BMI category, chemotherapy, and hormone therapy, with interactions specified between time and baseline BMI category, and between time and chemotherapy. Time was modeled using a fractional polynomial ((1+t)^−1.5 − 1). Random intercepts and slopes accounted for individual BMI trajectories. The survival submodel (Cox) was adjusted for age, baseline BMI category, molecular subtype, and stage.

Model assumptions were checked using residual diagnostics (mixed-effects) and Schoenfeld/log-minus-log plots (Cox). Predictive accuracy was evaluated with dynamic prediction plots and Brier scores.

Subgroup Analyses

The impact of weight trajectories on survival was explored according to BMI categories at diagnosis, including specific interactions between longitudinal dynamics and survival by BMI class in the joint model. These analyses aimed to capture the potential heterogeneity of the prognostic impact of BMI trajectories depending on the patient's BMI category at the time of diagnosis.

Sensitivity Analyses

Sensitivity analyses were performed using delayed-entry Cox models (landmark design) at 24 and 36 months. Individual BMI slopes from baseline to each landmark were estimated using linear mixed-effects models and included as covariates, either continuously (kg/m²/year) or categorically (≥5% loss, stable, ≥5% gain). Patients who died before each landmark were excluded.

All tests were two-sided, with $p<0.05$ considered significant. Analyses were conducted in R version 4.3.2 using the nlme, JM, and survival packages.

Results

- **Baseline characteristics of the study population**

A total of 475 patients with breast cancer were included (Appendix 2). The mean age at diagnosis was 60.7 ± 13.5 years, and the mean BMI was 26.6 ± 5.5 kg/m². Baseline characteristics stratified by BMI category are shown in Table 1. Only the distribution of the Charlson Comorbidity Index (CCI) differed significantly across BMI groups, with obese patients more frequently presenting with higher scores (≥3 in 37.3% vs 12.3% in normal-weight patients; p<0.001).

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics, and treatment of patients by BMI categories at diagnosis, (N=475)

Postmenopausal status predominated in overweight (74.2%) and obese (73.6%) women. The luminal A subtype was the most frequent molecular profile across all BMI categories (70.8–81.8%), while TNBC was relatively more common among obese women (14.5%). Advanced disease (stage III) was particularly frequent in underweight patients (63.6%) and remained high across other groups (34–41%). Treatments, including surgery, radiotherapy, hormone therapy, and chemotherapy, did not differ significantly between BMI categories.

- **Longitudinal BMI trajectories**

Table 2 summarizes mean weight and absolute change across categories at 6, 12, 24, and 36 months after diagnosis. Most patients remained weight stable (–5% to +5%), decreasing from 83.7% at 6 months to 60.3% at 36 months. Moderate weight loss (5–10%) affected ~9% of patients, while significant loss (>10%) was less frequent but corresponded to larger reductions (>11 kg). Conversely, moderate (5–10%) and substantial (≥10%) gains increased steadily over time, reaching 16.7% and 7.9% at 36 months, respectively.

Table 2. Evolution of Mean Body Weight and Absolute Weight Change (kg) According to Weight Change Category and Time Since Breast Cancer Diagnosis, (n=475)

In multivariable mixed-effects linear model of BMI trajectories (Table 3), baseline BMI was substantially higher in overweight and obese patients compared with those with normal weight (+5.2 kg/m² and +11.9 kg/m², respectively; both p<0.001). Over time, BMI declined significantly among obese patients (–0.2 kg/m² per year, p = 0.012) and in those receiving chemotherapy (–0.2 kg/m² per year, p<0.001). No significant longitudinal changes were observed according to age, menopausal status, tumor stage, or hormone therapy.

Table 3. Multivariable Mixed-Effects Linear Model Estimates of Body Mass Index and Its Longitudinal Changes in Breast Cancer Patients

Weight stability predominated across all BMI groups, whereas weight gain was more frequent in overweight and obese patients and weight loss was more common among obese women (**Figure 1**).

Figure 1. Distribution of BMI slope categories by baseline BMI categories, (n=475)

- **Overall survival analyses**

After a median follow-up of 5.1 years, 46 (9.7%) patients had died. Among them, according to the consensus definition of cachexia [11], 13 (28.3%) had a weight loss ≥5%, and 4 (8.7%) had a weight loss ≥2% combined with a BMI <20 kg/m².

A multivariable Cox proportional hazards model was used to examine the association between baseline clinical and therapeutic characteristics and overall survival. The results of this model are summarized in Table 4.

Table 4. Prognostic associations of BMI slope, clinical characteristics and overall survival in breast cancer, (n = 475)

In multivariable analysis, overweight patients had significantly better overall survival compared to those of normal weight (HR 0.43, 95% CI 0.20–0.88; p = 0.023). In contrast, obesity was not significantly associated with survival outcomes. Older age (HR = 1.08 per year; 95% CI 1.06–1.12; p<0.001) and advanced tumor stage (HR = 2.36; 95% CI 1.26–4.39; p = 0.007) remained independent adverse prognostic factors. Patients with TNBC had more than a twofold increased mortality risk compared to those with the luminal subtype (HR = 2.62; 95% CI 1.18–5.79; p = 0.016).

Both BMI loss (HR = 4.60; 95% CI 2.39-8.83; p<0.001) and weight gain (HR = 1.18; 95% 0.42-3.39; p = 0.762) were associated with altered risk of death, although only BMI loss was statistically significant. When evaluated as a continuous variable, each unit increase in BMI slope was associated with a 65% reduction in mortality risk (HR = 0.35; 95% CI 0.23-0.53; p<0.001).

- **Joint modeling**

We performed a joint longitudinal-survival analysis integrating a linear mixed-effects model to characterize BMI trajectories and a Cox proportional hazards submodel incorporating time-dependent slopes to capture the dynamic association between BMI changes and survival. (Appendix 1)

In this cohort, BMI increased over time by 0.11 kg/m² per year (p = 0.024). BMI was positively associated with age (+0.05 kg/m² per year, p<0.001) and hormone therapy (+1.02 kg/m², p<0.001), and negatively with chemotherapy (–0.86 kg/m², p<0.001). Trajectories varied by baseline category, with overweight and obese patients showing modest declines (–0.19 and –0.13 kg/m² per year, p<0.001), indicating relative stabilization or reduction.

In survival analyses, age was a strong prognostic factor, with a 9% increased risk per additional year (HR = 1.09; 95% CI: 1.06–1.13; p<0.001). TNBC was associated with higher risk (HR = 2.62; 95% CI: 1.18–5.83; p = 0.018), as was advanced stage disease, which doubled the risk (HR = 2.42; 95% CI: 1.30–4.48; p = 0.006). Overweight was linked to reduced risk (HR = 0.43; 95% CI: 0.20–0.89; p = 0.027), whereas the apparent protective effect of obesity was not statistically significant (HR = 0.57; 95% CI 0.27–1.22; p = 0.148).

Finally, BMI slope was not significantly associated with event risk (HR = 0.99; 95% CI 0.98–1.01; p = 0.295), suggesting that the rate of BMI change over time did not predict survival outcomes in this cohort.

- **Subgroup analyses of BMI categories**

In the joint subgroup model analyzing the interaction between BMI slope and BMI categories at diagnosis on event risk, no significant association was found between BMI slope and event risk within any BMI category. This model was used to assess whether the effect of BMI changes on survival varied according to initial BMI category. The hazard ratios for the interaction terms between BMI slope and the overweight and obese categories were 0.95 (95% CI: 0.90–1.01; p = 0.184) and 1.01 (95% CI: 0.96–1.04; p = 0.761), respectively, indicating no significant effect modification by BMI category. (Appendix 4)

- **Sensitivity analyses**

In sensitivity analyses using delayed-entry Cox models, BMI loss ≥5% at 24 months was associated with a non-significant trend toward higher mortality (HR 2.13; 95% CI 0.93–4.90). No association was observed between BMI gain and survival. When modeled continuously, a negative BMI slope suggested increased risk, while modest positive slopes indicated lower risk, although estimates were imprecise (Figure 2).

At 36 months, steeper negative slopes predicted improved survival (HR 0.38; 95% CI 0.18–0.80), and ≥5% weight loss was linked to a more than fourfold increased risk of death (HR 4.08; 95% CI 1.47–11.33). Given the small number of events (n=21), the corresponding curve is provided as Supplementary Figure S1.

Discussion

In this cohort of breast cancer patients, we investigated the prognostic impact of post-diagnostic changes in BMI using both joint modeling of longitudinal and survival data and landmark Cox models at 24 and 36 months. Several key findings emerged. First, while the joint model did not demonstrate a significant association between BMI slopes and overall survival, sensitivity analyses suggested that steeper negative BMI slopes and categorical weight loss ≥5% were associated with excess mortality, whereas moderate weight gain had no significant effect. Second, overweight patients at diagnosis were associated with improved survival advantage compared with those of normal weight, whereas obesity was not significantly associated with outcomes. Third, subgroup analyses did not reveal effect modification by baseline BMI category, suggesting that the adverse prognostic impact of weight loss may operate irrespective of BMI at diagnosis.

A notable finding was the discrepancy between the joint model and landmark Cox analyses. The joint model, which simultaneously estimated BMI trajectories and survival, did not find a significant association between BMI slope and overall survival. In contrast, landmark Cox models linked steeper negative BMI slopes and categorical weight loss to increased mortality. This divergence likely reflected differences in methodological sensitivity and the limited number of events (46 deaths overall; 21 by 36 months). Joint models typically require a large number of events to reliably estimate associations, and smaller samples risk missing moderate yet clinically relevant effects. Conversely, landmark analyses focus on survivors at fixed timepoints, which can amplify associations but also reduce sample size and introduce survivor bias. These factors suggest the observed link between weight loss and mortality, while consistent with prior evidence, warrants cautious interpretation and not considered confirmatory.

Our findings supported prior research showing that changes in BMI after breast cancer diagnosis influenced survival. Several large prospective cohorts have reported that post-diagnostic weight loss particularly ≥5% strongly predicted increased mortality. For instance, Shang et al. in 2021, and Jung et al. in 2020 have reported that weight loss ≥5% after diagnosis was associated with increased all-cause and breast cancer-specific mortality [12,13]. In our results, a ≥5% weight loss was associated with a twofold increase in risk of death at 24 months and a fourfold increase at 36 months. Evidence regarding post-diagnostic weight gain remained mixed: while some studies indicated moderate weight gain could be detrimental, especially among overweight or obese patients, others showed no association, particularly during short-term follow-up [12]. Others, however, have reported null associations, especially in short-term follow-up where the immediate impact of weight gain is less pronounced compared with weight loss [14,15]. However, it is important to note that this apparent protective effect of weight gain was only observed in the landmark analysis at 36 months and not in the more comprehensive joint model, and may therefore be influenced by methodological factors such as survivor bias, as discussed above.



Several mechanisms may explain the relationships observed. Post-diagnosis weight loss is often driven by unintentional loss, which probably reflects catabolic processes such as cachexia, sarcopenia, systemic inflammation, treatment-related toxicity, metabolic dysregulation, or underlying frailty, rather than intentional weight reduction [16,17]. Conversely, the absence of an adverse effect for moderate weight gain may be due to the short follow-up (3 years), insufficient for metabolic consequences to affect mortality. Alternatively, it might indicate a protective role, where nutritional reserves buffer treatment toxicity. Nonetheless, excessive adiposity remains a well-established risk factor for late mortality, driven by insulin resistance, adipokine dysregulation, and chronic inflammation [18].

Our study confirmed the prognostic relevance of baseline BMI. Overweight women showed improved survival compared with normal-weight patients, consistent with reports of an obesity paradox [19], whereas obesity did not confer a significant benefit, in line with evidence that excess adiposity may increase competing risks through metabolic and inflammatory pathways. Possible explanations for the apparent survival advantage of overweight include collider and selection bias, residual confounding by tumor biology or treatment, and a short-term buffering effect of greater energy and muscle reserves [18]. Importantly, subgroup analyses indicated that post-diagnostic weight loss was associated with poorer survival irrespective of baseline BMI, including among overweight and obese patients. However, the limited number of events reduces statistical power and warrants cautious interpretation.

The study has several strengths. It leveraged high-quality registry-based data with repeated weight measurements and long-term follow-up, allowing fine-grained modeling of BMI trajectories. The combined use of joint and landmark Cox models provided complementary perspectives: the former captured the dynamic association across the full follow-up, while the latter explored discrete clinically relevant windows. Analyses were adjusted for major prognostic factors including age, stage, molecular subtype, menopausal status, and treatment exposures, minimizing confounding.

Several limitations must be acknowledged. The modest sample size and limited number of events (46 deaths overall; 32 at 24 months, 21 at 36 months) reduced statistical power, yielding wide confidence intervals and occasional model instability. Weight change may partly reflect reverse causality, as unintentional loss from disease progression or treatment toxicity could mimic prognostic effects; the landmark design mitigated but did not eliminate this bias. Residual confounding also remains possible. Furthermore, BMI does not capture body composition, restricting mechanistic interpretation, as sarcopenia and cachexia are established adverse prognostic factors. Finally, findings may not generalize beyond this cohort and require confirmation in larger, multi-center studies.

Despite these limitations, our results align with a growing body of evidence that weight trajectories after diagnosis carry prognostic significance in breast cancer. In clinical practice, monitoring weight longitudinally beyond baseline BMI may help identify patients at risk. While moderate gain appeared neutral in our cohort, persistent or severe weight loss should raise concern and prompt timely nutritional

and supportive interventions. However, given the inconsistency between models and the limited precision of estimates, our study should be viewed as hypothesis-generating rather than conclusive.

Conclusion

Our findings suggest a potential survival advantage for overweight women at diagnosis, unlike obesity which showed no significant association. While joint models found no link between BMI slope and survival likely due to limited power and methodological differences landmark analyses consistently showed that sustained weight loss was associated with significantly poorer survival at 36 months. Moderate weight gain had no significant effect. This adverse impact of weight loss was consistent across baseline BMI categories. Collectively, monitoring post-diagnosis weight trajectories could help identify high-risk patients for nutritional intervention. Larger studies with more events, body composition data, and information on weight change intentionality are needed for confirmation.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.

2. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Choice Rev Online. 1 mai 2008;45(09):45-5024-45-5024.

3. 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.

4. Masson E. Indice de masse corporelle et pronostic du cancer du sein : étude de 1638 cancers du sein [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 avr 2025]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1364391/indice-de-masse-corporelle-et-pronostic-du-cancer-

5. Chan DSM, Vieira R, Abar L, Aune D, Balducci K, Cariolou M, et al. Postdiagnosis body fatness, weight change and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Program (CUP global) systematic literature review and meta-analysis. Int J Cancer. 15 févr 2023;152(4):572-99.

6. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. JAMA Oncol. 1 juin 2018;4(6):798-804.

7. Puklin LS, Li F, Cartmel B, Zhao J, Sanft T, Lisevick A, et al. Post-diagnosis weight trajectories and mortality among women with breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2 déc 2023;9:98.

8. Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, Ligibel JA, Harrigan M, Irwin ML. Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. JNCI J Natl Cancer Inst. 30 sept 2015;107(12):djv275.

9. Rizopoulos D. Modèles conjoints pour les données longitudinales et temporelles jusqu'à l'événement: Avec des applications en R. 275 p.

10. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res. sept 1998;6 Suppl 2:51S-209S.

11. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. mai 2011;12(5):489-95.

12. Shang L, Hattori M, Fleming G, Jaskowiak N, Hedeker D, Olopade OI, et al. Impact of post-diagnosis weight change on survival outcomes in Black and White breast cancer patients. Breast Cancer Res BCR. 2021;23:18.

13. Jung AY, Hüsing A, Behrens S, Krzykalla J, Obi N, Becher H, et al. Postdiagnosis weight change is associated with poorer survival in breast cancer survivors: A prospective population-based patient cohort study. Int J Cancer. 1 janv 2021;148(1):18-27.

14. Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Bradshaw PT, Chen WY, Prado CM, Weltzien EK, et al. Postdiagnosis Weight Change and Survival Following a Diagnosis of Early-Stage Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. janv 2017;26(1):44-50.

15. Caan BJ, Kwan ML, Shu XO, Pierce JP, Patterson RE, Nechuta SJ, et al. Weight Change and Survival after Breast Cancer in the After Breast Cancer Pooling Project. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. août 2012;21(8):1260-71.

16. Liu N, Li S, Jia J, Qiao Y, Li Y. Advanced breast cancer with cachexia. Medicine (Baltimore). 29 janv 2021;100(4):e24397.

17. Takaoka T, Yaegashi A, Watanabe D. Prevalence of and Survival with Cachexia among Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 1 sept 2024;15(9):100282.

18. Bonet C, Crous-Bou M, Tsilidis KK, Gunter MJ, Kaaks R, Schulze MB, et al. The association between body fatness and mortality among breast cancer survivors: results from a prospective cohort study. Eur J Epidemiol. 2023;38(5):545-57.

19. Strulov Shachar S, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer-Moving Beyond BMI. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. janv 2017;26(1):13-6.

20. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. JAMA Oncol. 1 juin 2018;4(6):798-804.

Tables

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics, and treatment of patients by BMI categories at diagnosis, (N=475)

	Underweight (n=11)	Normal weight (n=195)	Overweight (n=159)	Obese (n=110)
Age, years				
(0-49]	3 (27.2)	54 (27.7)	27 (17.0)	19 (17.3)
(49-59]	4 (36.4)	45 (23.1)	50 (31.4)	29 (26.4)
(59-69]	-	48 (24.6)	35 (22.0)	24 (21.8)
≥ 70	4 (36.4)	48 (24.6)	47 (29.6)	38 (34.5)
Menopausal status				
Menopause	7 (63.6)	121 (62.1)	118 (74.2)	81 (73.6)
Premenopausal	4 (36.4)	74 (37.9)	41 (25.8)	29 (26.4)
Smoking	7 (63.6)	103 (52.8)	74 (46.5)	54 (49.1)
Alcohol	7 (63.6)	74 (37.9)	34 (21.4)	35 (31.8)
Tumor stage				
1	3 (27.3)	69 (35.4)	67 (42.1)	43 (39.1)
2	1 (9.1)	46 (23.6)	38 (23.9)	29 (26.4)
3	7 (63.6)	80 (41.0)	54 (34.0)	38 (34.5)
Grade SBR				
1	2 (18.2)	29 (14.9)	33 (20.8)	18 (16.4)
2	6 (54.5)	128 (65.6)	95 (59.7)	69 (62.7)
3	3 (27.3)	38 (19.5)	31 (19.5)	23 (20.9)
Breast cancer subtype				
Luminal A	9 (81.8)	138 (70.8)	119 (74.8)	82 (74.5)
Luminal B	1 (9.1)	32 (16.4)	20 (12.6)	9 (8.2)
HR + HER2-HER2+	-	9 (4.6)	8 (5.0)	3 (2.7)
Triple Negative	1 (9.1)	16 (8.2)	12 (7.5)	16 (14.5)
Carlson comorbidity index, n (%)				
0	4 (36.3)	108 (55.4)	70 (44.0)	21 (19.1)

	Underweight (n=11)	Normal weight (n=195)	Overweight (n=159)	Obese (n=110)
1	3 (27.3)	43 (22.1)	43 (27.1)	28 (25.4)
2	1 (9.1)	20 (10.2)	25 (15.7)	20 (18.2)
≥ 3	3 (27.3)	24 (12.3)	21 (13.2)	41 (37.3)
Recurrence	1 (9.1)	17 (8.7)	12 (7.5)	8 (7.3)
Treatments				
Surgery	11 (100.0)	185 (94.9)	155 (97.5)	106 (96.4)
Radiotherapy	8 (72.7)	168 (86.2)	146 (91.8)	99 (90.0)
Hormone therapy	9 (81.8)	169 (86.7)	140 (88.1)	88 (80.0)
Chemotherapy	6 (54.5)	107 (54.9)	82 (51.6)	59 (53.6)

Note. The p-values of inter-group comparisons (χ^2 or Fisher tests) are mentioned in the text for clinically relevant variables.

Table 2. Evolution of Mean Body Weight and Absolute Weight Change (kg) According to Weight Change Category and Time Since Breast Cancer Diagnosis, (n=475).

Weight Change Category	Time (months)	n Patients (%)	Mean Weight (kg)	Mean Δ Weight (kg)
Stable ± 5%	6	355 (83.7)	68.1	–0.2
	12	282 (70.1)	69.3	–0.1
	24	254 (66.1)	68.4	+0.1
	36	220 (60.3)	68.5	+0.2
Loss 5–10%	6	37 (8.7)	62.9	–4.6
	12	55 (13.7)	65.0	–4.9
	24	44 (11.5)	68.6	–5.3
	36	33 (9.0)	66.9	–5.1
Loss ≥10%	6	11 (2.6)	64.5	-12.7
	12	17 (4.2)	59.2	–10.2
	24	18 (4.7)	65.1	–10.9
	36	22 (6.0)	64.5	–11.7
Gain 5–10%	6	14 (3.3)	74.1	+4.4
	12	29 (7.2)	67.5	+4.2
	24	42 (10.9)	67.7	+4.1
	36	61 (16.7)	71.2	+4.6
Gain ≥10%	6	7 (1.6)	65.4	+6.7
	12	19 (4.7)	74.4	+10.7
	24	26 (6.7)	80.9	+11.8
	36	29 (7.9)	79.4	+12.1

Note. Weight change categories are defined as follows: Stable (–5% to +5%), Loss 5–10% (–10% to –5%), Loss >10% (≥–10%), Gain 5–10% (+5% to <+10%), and Gain ≥10% (≥+10%). Δ Weight represents the mean change from baseline weight at each time point. Proportions are calculated among patients with a measurement in the corresponding window (6, 12, 24, or 36 months); denominators therefore differ across time points (424, 402, 384, and 365, respectively), and the sum across rows exceeds the total cohort size.

Table 3. Multivariable Mixed-Effects Linear Model Estimates of Body Mass Index and Its Longitudinal Changes in Breast Cancer Patients

	Effect on Baseline BMI (kg/m²)			Effect on Slope (Difference vs. Ref.)		
	BMI at baseline, kg/m2	**Difference (95% CI)**	**p**	**Slope over time in BMI, (kg/m²/year)**	**Difference (95% CI)**	**p**
Age at diagnosis						
<60 ans	27.4	Ref.	0.117			
≥60 ans	27.7	+ 0.3 (-0.3 ; +0.9)				
Menopausal status						
Premenopausal	27.4	Ref.	0.495			
Menopause	27.6	+0.3 (-0.5 ; +1.0)				
Tumor stage						
1–2	27.4	Ref.	0.344			
3	27.6	+0.2 (-0.3 ; +0.6)				
BMI category						
Normal weight	21.8	Ref.	**0.042**	+0.1	Ref.	-
Overweight	27.0	+5.2 (+4.6 ; +5.7)		+0.1	–0.1 (–0.2 ; +0.1)	0.207
Obese	33.7	+11.9 (+11.3 ; +12.6)		–0.1	–0.2 (–0.3 ; –0.1)	**0.012**
Chemotherapy						
No	27.6	Ref.	**<0.001**	+0.1	Ref.	-
Yes	27.4	-0.2 (-0.7 ; -0.3)		-0.1	-0.2 (-0.3 ; -0.1)	**<0.001**
Hormone therapy						
No	27.3	Ref.	0.550			
Yes	27.6	+0.3 (-0.4 ; +0.9)				

Note. Results are from linear mixed-effects models with random intercepts and slopes. Interaction with time was specified only for BMI category and chemotherapy, which were the only covariates showing a significant global interaction with time; for all other covariates, only baseline effects are reported. Age at diagnosis was modeled as a continuous variable in the joint model but is displayed here in categories for descriptive purposes.

Table 4. Prognostic associations of BMI slope, clinical characteristics and overall survival in breast cancer, (n = 475)

	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	**p**	**HR (95% CI)**	**p**
BMI categories				
Normal weight	1.0 (Ref.)		1.0 (Ref.)	
Overweight	0.45 (0.22-0.94)	**0.033**	0.43 (0.20-0.88)	**0.023**
Obese	0.68 (0.33-1.41)	0.299	0.57 (0.27-1.22)	0.148
Age (year)	1.09 (1.06-1.12)	**<0.001**	1.08 (1.06-1.12)	**<0.001**
BMI, per 5 kg/m²	0.84 (0.62-1.12)	0.231	0.80 (0.59-1.07)	0.146
Tumor stage				
1-3	1.0 (Ref.)		1.0 (Ref.)	
3	3.03 (1.65-5.57)	**<0.001**	2.36 (1.26-4.39)	**0.007**
Breast cancer subtype				
Luminal	1.0 (Ref.)		1.0 (Ref.)	
HR + HER2-HER2+	1.05 (0.25-4.36)	0.945	1.22 (0.29-4.74)	0.779
Triple negative	2.13 (0.98-4.58)	0.053	2.62 (1.18-5.79)	**0.016**
Categories slope in BMI*				
Stable	1.0 (Ref.)		1.0 (Ref.)	
Gain	1.09 (0.38-3.12)	0.867	1.18 (0.42-3.39)	0.747
Loss	4.73 (2.48-9.01)	**<0.001**	4.60 (2.39-8.83)	**<0.001**
Slope in BMI kg/m²/year	0.35 (0.23-0.53)	**<0.001**	0.34 (0.22-0.52)	**<0.001**

Note. Categories slope in BMI kg/m²: Stable (–5% to +5%), Gain (>+5%), Loss (>–5%)

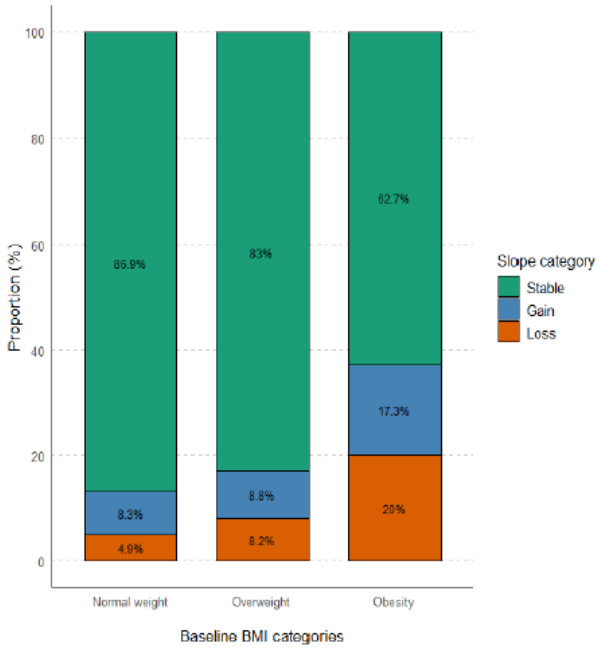


Figure 1. Distribution of BMI slope categories by baseline BMI categories, (n=475).

Bars represent the proportion of patients with stable, gain, or loss in BMI slope during follow-up, stratified by BMI category at diagnosis (normal weight, overweight, obese). Slope categories were defined from patient-specific BMI slopes: loss (< –5%), stable (–5% to +5%), and gain (> +5 %).

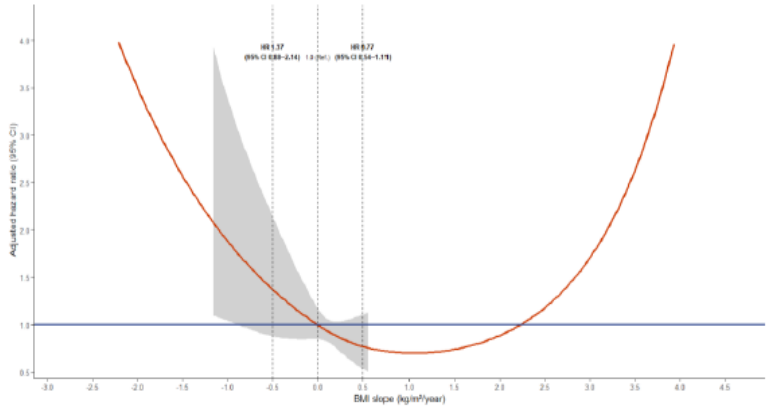


Figure 2. Dose–response relationship between BMI slope at 24 months and overall survival in breast cancer patients.

Adjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) were estimated from delayed-entry Cox models with restricted cubic splines for BMI slope (kg/m²/year), adjusted for age, stage, and baseline BMI categories (landmark at 24 months). The reference value corresponds to a slope of 0.0 kg/m²/year (stable BMI). Dashed vertical lines indicate slopes of –0.5 and +0.5 kg/m²/year, illustrating approximate thresholds for clinically relevant BMI decrease and increase.

IV.3. Partie 3 : Composition corporelle et survie globale

Article 3 : “Protocole d’étude : Composition corporelle par tomodensitométrie et survie dans le cancer du sein à Cotonou (Bénin)

Statut : Collecte de données en cours

Rôle de la doctorante : rédaction du protocole, participe à la stratégie analytique et à la gestion des données, mènera toutes les analyses statistiques, rédaction du manuscrit et soumission.

Contexte

L’indice de masse corporelle (IMC), largement utilisé pour caractériser l’adiposité, présente des limites importantes, car il ne distingue pas la masse musculaire de la masse grasse et ne permet pas d’identifier la sarcopénie masquée. La tomodensitométrie (TDM) est devenue au cours de la dernière décennie la méthode de référence pour quantifier la composition corporelle, permettant de mesurer précisément la masse musculaire squelettique (SMI), la qualité musculaire (SMD), ainsi que la graisse viscérale (VAT), sous-cutanée (SAT) et intramusculaire (IMAT). Dans le cancer du sein, plusieurs études en contexte occidental ont montré qu’une faible masse musculaire et une infiltration graisseuse sont associées à une augmentation du risque de mortalité et de toxicité des traitements. Aucune étude n’a encore exploré la faisabilité et la valeur pronostique de ces mesures dans un contexte africain.

Objectif

Évaluer l’association entre la composition corporelle mesurée par TDM au diagnostic et la survie globale des patientes atteintes de cancer du sein à Cotonou, et explorer la valeur ajoutée de ces paramètres par rapport à l’IMC.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective monocentrique incluant 102 patientes adultes diagnostiquées entre janvier 2023 et décembre 2024. Une coupe TDM au niveau de L3, réalisée dans la fenêtre ±90 jours autour du diagnostic, sera analysée à l’aide de Slice-O-Matic (Tomovision). Les indicateurs dérivés incluront le SMI, la SMD, les surfaces de VAT, SAT et IMAT, et le rapport VAT/SAT. Dix pour cent des images feront l’objet d’une double lecture afin d’évaluer l’accord inter-lecteurs (ICC et kappa). L'évènement d'intérêt est la survie globale (censure au 31 décembre 2027). Les analyses principales reposeront sur des modèles de Cox multivariés parcimonieux (ajustés sur âge, stade, IMC ou sous-type moléculaire).

Dans le cadre de cette thèse, nous présentons le protocole d’étude prévue pour atteindre cet objectif. L’analyse finale de l’association entre composition corporelle et survie sera conduite une fois le suivi complet disponible, et fera l’objet de publications ultérieures. Cette stratégie vise à préserver la validité interne et externe des résultats, en évitant des conclusions prématurées fondées sur un effectif d’événements insuffisant.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Principaux résultats attendus

L'étude devrait documenter la faisabilité de l'utilisation de la TDM pour la quantification de la composition corporelle en contexte africain. Elle mettra en évidence la possibilité d'identifier des profils de sarcopénie et de faible qualité musculaire, et de révéler des discordances entre IMC et composition corporelle réelle. Elle devrait également montrer que certains paramètres, notamment la masse musculaire et la qualité musculaire, sont associés à la survie globale indépendamment de l'IMC.

Conclusion

Cette étude constitue une preuve de concept de l'utilisation de la TDM comme biomarqueur pronostique en oncologie mammaire dans un contexte africain. Elle met en évidence les limites de l'IMC et souligne la nécessité d'intégrer la composition corporelle dans l'évaluation clinique et la recherche. Malgré des contraintes liées au nombre limité d'événements et à la disponibilité des TDM, elle pose les bases d'initiatives futures pour la stratification pronostique et les interventions ciblant la nutrition et la masse musculaire.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Protocole d'étude : Composition corporelle par tomodensitométrie et survie dans le cancer du sein à Cotonou (Bénin)

POFAGI Vanina[1,4], MIZEHOUN-ADISSODA Carmelle[3,4], GNANGNON Freddy[1,4,5], D'ALMEIDA Tania[1,2], PARENTÉ Alexis[1,2,4], HOUINATO Dismand[1,4], PREUX Pierre-Marie[1]

[1] Inserm U1094, IRD U270, University of Limoges, CHU Limoges, EpiMaCT Epidemiology of Chronic Diseases in Tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France

[2] General cancer Registry of Haute-Vienne, CHU Limoges, France

[3] School of Nutrition-Dietetics, Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, Benin

[4] Faculty of Health Sciences, University of Abomey-Calavi, Laboratory of Epidemiology of Chronic and Neurological Diseases, Lemacen, Cotonou, Benin

[5] Department of Visceral Surgery, National University Hospital-Hubert Koutoukou Maga, CNHU-HKM, Cotonou, Benin

1. Introduction

Le cancer du sein représente un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Malgré les progrès thérapeutiques, l'identification de facteurs pronostiques précis et de biomarqueurs prédictifs de survie demeure une priorité de la recherche [1,2]. Traditionnellement, l'indice de masse corporelle (IMC) est utilisé pour évaluer l'état pondéral des patients. Cependant, en tant que mesure agrégée, l'IMC ne reflète pas la complexité de la composition corporelle, qui comprend la masse musculaire, la graisse sous-cutanée et la graisse viscérale, chacun ayant un rôle métabolique distinct susceptible d'influencer la biologie tumorale et la réponse aux traitements [3].

Au cours de la dernière décennie, la tomodensitométrie (TDM) s'est imposée comme méthode de référence permettant une évaluation précise et reproductible de la composition corporelle à partir des images diagnostiques de routine. Cette technique permet notamment de quantifier la masse musculaire squelettique, souvent dégradée par la sarcopénie, ainsi que les compartiments adipeux viscéral et sous-cutané. L'analyse détaillée de ces paramètres offre une opportunité unique pour affiner la stratification pronostique des patients atteintes de cancer du sein [4,5].

Plusieurs études ont mis en lumière l'importance pronostique indépendante de la composition corporelle réalisée par TDM. La sarcopénie est associée à une diminution significative de la survie globale et à une augmentation de la faculté des chimiothérapies. Par ailleurs, un excès de graisse viscérale a été corrélé à un risque accumulé de récidive et à une survie réduite, suggérant que ces données complètent utilement les informations fournies par l'IMC et les autres facteurs clinico-pathologiques [2–4].

La quantification automatisée et standardisée des images TDM au niveau de la vertèbre lombaire L3 permet désormais de mesurer précisément la masse musculaire, la graisse viscérale, la graisse sous-cutanée, ainsi que la qualité musculaire à travers la radiodensité [6,7]. Ces indicateurs sont aujourd'hui reconnus comme des biomarqueurs pronostiques, capables d'influencer la tolérance aux traitements, l'apparition de complications et, pour finir, la survie globale des patients .

De plus, les variations de la composition corporelle, notamment dans le cancer du sein métastatique, ont été identifiées comme un facteur pronostique important avec des différences selon les sous-types moléculaires et les stades de la maladie. L'intégration de ces données dans la prise en charge clinique ouvre la voie à des stratégies thérapeutiques personnalisées, visant à optimiser le rapport bénéfice/risque des traitements et à améliorer la qualité de vie des patients [8].

Enfin, contrairement à la bio-impédance (BIA), sensible à l'hydratation et peu fiable en oncologie, et à l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA), qui ne distingue pas la graisse viscérale de la graisse sous-cutanée, la TDM permet une quantification précise et reproductible des différents compartiments corporels. Elle offre par ailleurs l'avantage d'être déjà réalisée dans le cadre du bilan diagnostique et du suivi oncologique, ce qui permet une évaluation opportuniste sans coût ni irradiation supplémentaire, validée par comparaison à la DEXA [4].

La présente étude a pour objectif d'approfondir la compréhension des relations entre la composition corporelle, réalisée par TDM, et la survie des patients atteintes de cancer du sein. En caractérisant précisément les différents compartiments corporels, elle vise à identifier des marqueurs pronostiques robustes susceptibles d'améliorer la prise en charge clinique et de guider l'élaboration de stratégies thérapeutiques personnalisées.

2. Méthodologie

2.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, menée à Cotonou, incluant 102 patientes âgées de 18 ans et plus, et diagnostiquées entre janvier 2023 et décembre 2024. La date de point est fixée au 31 décembre 2027.

Pour être éligibles, les patientes devaient avoir bénéficié d'au moins un examen scanographique TDM/TAP (thoraco-abdomino-pelvien ou abdomino-pelvien) incluant la vertèbre L3, avec ou sans injection de produit de contraste, réalisé dans un intervalle de ±90 jours autour du diagnostic, et disposer d'un suivi clinique documenté.

Les critères d'exclusion comprenaient l'absence d'imagerie couvrant L3 dans la période définie, une grossesse en cours, ou un refus de consentement.

Les critères d'exclusion comprenaient l'absence de scanographie (TDM) incluant la vertèbre L3 dans la période définie, un antécédent de cancer évolutif récent, une grossesse en cours, ou un refus de consentement.

2.2. Variables collectées

Les données collectées incluent les données sociodémographiques, le statut ménopausique, l'IMC au diagnostic, les scans TDM/TAP, les comorbidités selon l'indice de Charlson (ICC), le stade TNM, le grade SBR, le sous-type moléculaire, les récidives et les traitements reçus (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie).

Le critère de jugement principal est la survie globale, définie comme le délai entre la date de diagnostic et le décès toutes causes confondues, avec censure au 31 décembre 2027.

2.3. Mesures de composition corporelle (TDM)

Les images TDM/TAP réalisées dans le cadre du soin, dans une fenêtre de ±90 jours autour du diagnostic, serviront à l'analyse de composition corporelle. Une coupe unique au niveau de L3 sera analysée à l'aide du logiciel Slice-O-Matic (version 4.3, Tomovision, Montréal, Canada) [9].

Pour la segmentation, les images DICOM seront d'abord importées dans la visionneuse Horos afin de vérifier la qualité et l'exactitude du repérage anatomique au niveau de L3. Les images sélectionnées seront ensuite transférées dans Slice-O-Matic. La segmentation semi-automatique reposera sur des plages d'unités Hounsfield (UH) prédéfinies :

- 29 à +150 UH pour le muscle squelettique,
- 190 à -30 UH pour le tissu adipeux sous-cutané et intramusculaire,
- 150 à -50 UH pour le tissu adipeux viscéral.

Chaque tissu sera coloré distinctement : le muscle squelettique en rouge, le tissu adipeux intramusculaire (IMAT) en vert, la graisse viscérale (VAT) en jaune et la graisse sous-cutanée (SAT) en bleu. Les surfaces (cm^2) de chaque tissu seront calculées automatiquement à l'aide de la fonction de surface d'étiquettes du logiciel.

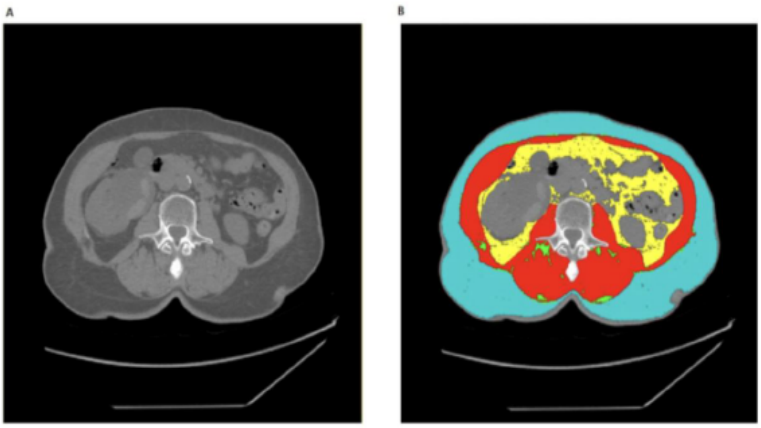


Figure 1 : Segmentation L3 appropriée dans Slice-O-Matic. **(A)** L'image de scanner (TDM) au niveau de la vertèbre L3. (B) Le scanner (TDM) axial entièrement marqué avec le rouge correspondant au muscle squelettique (SM), le vert au tissu adipeux intramusculaire (IMAT), le jaune au tissu adipeux viscéral (VAT), et le bleu au tissu adipeux sous-cutané (SAT) [9].

En complément, des mesures linéaires seront effectuées : la hauteur et la largeur des muscles psoas bilatéraux et des muscles paraspinaux au niveau de L3. L'aire musculaire estimée sera obtenue en combinant ces quatre mesures, comme validé dans la littérature [2,4].

L'ensemble des indicateurs dérivés incluront l'indice de masse musculaire squelettique (SMI, cm^2/m^2), la proportion relative de muscle squelettique, de masse grasse totale, de tissu adipeux intramusculaire, viscéral et sous-cutané, ainsi que la radiodensité musculaire moyenne (SMD). Cette analyse de segmentation permet une caractérisation quantitative et complète de la composition corporelle, qui pourra ensuite être corrélée aux données cliniques et aux issues de survie.

Les indicateurs extraits seront :

- l'indice de masse musculaire squelettique (SMI) en cm^2/m^2, qui correspond à la surface musculaire totale à L3 divisé par la taille au carré ;
- les surfaces de graisse viscérale et sous-cutanée (VAT, SAT) en cm^2 ;
- le rapport VAT/SAT ;
- ainsi que la radiodensité musculaire exprimée en unités Hounsfield (SMD).

Afin d'assurer la fiabilité des données, une double lecture sera réalisée sur un échantillon aléatoire de 10 % des TDM. L'accord inter-lecteurs sera évalué par le coefficient de corrélation intraclasse (ICC) pour les mesures continues (SMI, SMD, VAT, SAT) et par le coefficient kappa pondéré pour les classifications dichotomiques (présence/absence de sarcopénie). Un ICC ≥ 0,90 sera considéré comme excellent.

2.4. Taille d'échantillon et puissance

Avec N=102 et un suivi médian attendu de 3 à 4 ans, 20 à 35 événements sont anticipés d'ici 2027. La règle des événements par variable (EPV) conduit à limiter le nombre de covariables à trois à cinq au maximum. Le calcul de puissance a été réalisé selon la méthode de Schoenfeld pour un modèle de Cox [10]. En considérant 30 événements, une puissance de

80% et un risque α de 5%, l'étude pourra détecter un Hazard ratio (HR) de 1,9 à 2,2 par écart-type pour une variable continue normalisée.

2.5. Gestion des données manquantes

Les causes des données manquantes seront décrites et leurs mécanismes explorés (MCAR, MAR En cas de plus de 5 % de valeurs manquantes pour certaines covariables, une imputation multiple par chaînes de Markov (MICE) sera réalisée avec au moins 20 jeux imputés, sous l'hypothèse d'un mécanisme MAR plausible. La survie ne sera pas imputée. Des analyses de sensibilité testeront la robustesse de ces choix.

2.6. Plan d'analyses statistiques

2.6.1. Principes généraux

Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel R version 4.3.2, en utilisant les packages survival, coxphf, rms et mice. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$ et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95%) seront rapportés.

Les hypothèses des modèles seront vérifiées par l'examen des résidus de Schoenfeld pour la proportionnalité des risques, l'utilisation de splines restreintes pour la linéarité, et l'analyse des dfbeta pour l'influence des points.

2.6.2. Analyses descriptives

Les variables continues seront présentées sous formes de moyenne ± écart-type ou médiane [intervalle interquartile] selon leur distribution, tandis que les variables catégorielles seront décrites à l'aide d'effectifs et de pourcentages.

Les distributions de SMI, SMD, VAT et SAT seront décrites. La prévalence de la sarcopénie sera estimée avec son intervalle de confiance à 95 %.

Les patientes avec TDM seront comparées à celles sans TDM afin d'identifier un éventuel biais de sélection (tests de Student ou Wilcoxon pour les moyennes, chi2 ou Fisher pour les proportions).

2.6.3. Analyse principale

L'exposition principale sera le SMI au diagnostic, analysé en continu (par écart-type) et en catégories, selon les seuils de Martin et al. 2013 (Sarcopénie si SMI < 41 cm^2/m^2) [3]. La SMD sera analysée de la même manière.

Le modèle de Cox proportionnel sera utilisé pour estimer les HR et leurs IC95. Les modèles multivariés incluront un nombre restreint de covariables définies a priori : âge, stade, et soit IMC au diagnostic, soit sous-type moléculaire.

Les analyses incluront plusieurs visualisations notamment : des courbes de Kaplan-Meier stratifiées par le statut sarcopénique, ainsi que des graphiques en forêt (forest plots) pour présenter les mesures d'association.

La proportionnalité des risques sera testée (résidus de Schoenfeld) et la linéarité des associations vérifiée par splines restreintes.

2.6.4. Gestion du faible nombre d'événements

Dans le cas où moins de 25 décès surviennent dans le groupe scanné, des modèles pénalisés seront privilégiés, notamment le modèle de Cox avec correction de Firth. Des analyses de sensibilité avec ridge regression pourront être proposées.

2.6.5. Analyses de sensibilité et interactions

Des analyses avec différents seuils de sarcopénie (cut-offs alternatifs ou quartiles internes) seront réalisées. Des interactions exploratoires seront testées, notamment entre l'IMC et la sarcopénie, le sous-type moléculaire et la sarcopénie, ainsi qu'entre le stade tumoral et la sarcopénie.

2.6. Considérations éthiques

Un consentement éclairé écrit est obtenu de tous les participants, et le protocole a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'Université de Parakou. Les données pseudonymisées sont stockées de façon sécurisée (conformément au RGPD). Cette étude vise à permettre une meilleure stratification pronostique des patientes et à identifier des cibles potentielles pour des interventions nutritionnelles ou physiques.

2.7. Calendrier et livrables

Le recrutement des patientes a été clôturé le 31 décembre 2024. Le suivi se poursuivra jusqu'au 31 décembre 2027, date de censure des données. Les bases de données seront gelées au premier trimestre 2028. Les livrables prévus incluent la réalisation des analyses descriptives en 2026, des analyses principales en 2028, la rédaction d'un article scientifique et l'intégration des résultats dans le travail de thèse.

3. Résultats attendus

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

- Description des patientes incluses dans la cohorte (âge, statut ménopausique, stade TNM, grade SBR, sous-type moléculaire, IMC, consommation d'alcool, consommation de tabac, ICC, récidives, traitements).
- Comparaison entre patientes avec TDM exploitable et patientes sans TDM, afin de documenter un éventuel biais de sélection.

3.2. Distribution de la composition corporelle

- Valeurs moyennes (± écart-type) et médianes [IQR] des indicateurs dérivés (SMI, SMD, surfaces de VAT, SAT, IMAT, rapport VAT/SAT).
- Proportions relatives de masse musculaire squelettique, masse grasse totale, tissu adipeux viscéral, sous-cutané et intramusculaire.
- Prévalence de la sarcopénie et de la faible qualité musculaire (selon seuils validés).
- Mise en évidence des cas d'obésité sarcopénique et de poids normal avec sarcopénie.

3.3. Différence entre IMC et composition corporelle

- Croisement des catégories d'IMC et du statut sarcopénique
- Mise en évidence des cas d'obésité sarcopénique et de poids normal avec sarcopénie.

3.4. Analyses de survie

- Courbes de Kaplan–Meier selon le statut sarcopénique et selon les quartiles de SMI/SMD.
- Modèles de Cox univariés pour SMI, SMD, VAT, SAT, IMAT.
- Modèles de Cox multivariés parcimonieux, ajustés sur âge, stade et IMC ou sous-type moléculaire.
- Hazard ratios (HR) et IC à 95 % pour l'association entre SMI, SMD et survie globale.

3.5. Analyses de sensibilité et interactions

- Résultats issus d'analyses restreintes aux cas sans données manquantes, comparés à ceux après imputation multiple
- Résultats avec seuils alternatifs de sarcopénie.
- Interactions exploratoires (IMC et sarcopénie, sous-type moléculaire et sarcopénie, stade et sarcopénie).

Discussion

Le protocole illustre la faisabilité de l'intégration d'analyses de composition corporelle par TDM dans un contexte africain. Elle représente également une avancée importante par rapport aux analyses basées uniquement sur l'IMC. Le recours à une méthode validée et reconnue comme référence représente une force majeure. L'utilisation d'images déjà disponibles dans le cadre du soin permet une approche pragmatique et peu coûteuse, adaptée à un environnement à ressources limitées. La standardisation des procédures de segmentation, le recours à une double lecture et l'évaluation de l'accord inter-lecteurs constituent également une force à cette étude.

Plusieurs limites doivent néanmoins être considérées. Le nombre restreint de patientes avec TDM disponibles, lié à l'absence d'archivage centralisé et à la nécessité de récupérer les images auprès des patientes, limite la puissance statistique et peut introduire un biais de sélection. Cela imposera le recours à des modèles parcimonieux ou pénalisés, avec présentation d'intervalles de confiance larges. Ce biais est renforcé par le fait que les TDM sont plus fréquemment prescrites aux patientes avec un stade avancé ou des symptômes évocateurs. La double lecture prévue avec évaluation de l'accord inter-lecteurs (ICC, kappa) atténuera les erreurs de mesure, mais la reproductibilité restera dépendante de la qualité variable des images collectées.

L'hétérogénéité des acquisitions TDM, liée aux variations de paramètres techniques (épaisseur, champ, injection), représente une autre limite, qui sera partiellement compensée par des analyses de sensibilité. Le caractère opportuniste des mesures, avec un facteur temps non uniformisé, impose une définition stricte de la mesure autour du diagnostic et l'inclusion d'un indicateur d'injection. Le risque de confusion résiduelle demeure, du fait de facteurs non mesurés tels que l'activité physique ou l'état inflammatoire. Enfin, la généralisabilité est limitée à un site monocentrique et à un contexte de ressources restreintes. Toutefois, cette contrainte reflète une réalité de terrain et constitue en soi un apport méthodologique utile.

Malgré ces limites, ce travail a une valeur démonstrative : il illustre la faisabilité d'utiliser la TDM comme biomarqueur pronostique en contexte africain, il met en évidence la discordance entre IMC et composition corporelle, et il prépare le terrain pour des initiatives futures. Parmi celles-ci, le développement d'une base d'imagerie centralisée, la sensibilisation des patientes à la conservation de leurs examens, et des collaborations multicentriques avec des cohortes européennes ou régionales devraient permettre d'obtenir des échantillons plus importants et plus représentatifs.

4. Conclusion

Ce protocole propose une approche rigoureuse et réaliste pour analyser la valeur pronostique de la composition corporelle par TDM chez les patientes atteintes de cancer du sein à Cotonou. À ce stade, il s'agit d'une démarche de faisabilité et de preuve de concept en contexte africain.

L'analyse principale reposera sur les mesures au diagnostic et permettra de documenter la valeur pronostique de la sarcopénie à Cotonou.

Malgré des limites méthodologiques liées au faible nombre de scans TDM/TAP et d'événements, cette étude constitue une étape essentielle pour dépasser les limites de l'IMC et ouvrir la voie à une meilleure intégration des paramètres de composition corporelle dans la recherche et dans les stratégies de prise en charge oncologique en Afrique.

Références

1. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 12 juill 2018 [cité 29 sept 2025]; Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804710

2. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 avr 2009;15(8):2920-6.

3. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 avr 2013;31(12):1539-47.

4. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab. oct 2008;33(5):997-1006.

5. Franzoi MA, Vandeputte C, Eiger D, Caparica R, Brandão M, De Angelis C, et al. Computed tomography-based analyses of baseline body composition parameters and changes in breast cancer patients under treatment with CDK 4/6 inhibitors. Breast Cancer Res Treat. 1 mai 2020;181(1):199-209.

6. Enzi G, Gasparo M, Raimondo Biondetti P, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. Am J Clin Nutr. 1986;44(6):739-46.

7. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St.-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: Estimation from a single abdominal cross-sectional image. J Appl Physiol. 2004;97(6):2333-8.

8. Cousin S, Crombe A, Giraud A, Le Moulec S, Toulmonde M, Kind M, et al. Can body composition (BC) be predictive for outcomes and severe toxicities (ST) in metastatic solid tumors patients (pts) treated with checkpoint inhibitor (CPI)? An analysis of 145 patients. J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15_suppl):3069-3069.

9. Steele S, Lin F, Le TL, Medline A, Higgins M, Sandberg A, et al. Segmentation and Linear Measurement for Body Composition Analysis using Slice-O-Matic and Horos. JoVE J Vis Exp. 21 mars 2021;(169):e61674.

10. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics. juin 1983;39(2):499-503.

Chapitre V. Discussion générale

V.1. Problématique et méthodologie d'analyse

La question centrale de ce travail était d'évaluer, dans le cancer du sein, comment l'IMC au diagnostic, ses modifications au cours du suivi ainsi que la composition corporelle sous-jacente s'associe à la survie globale, et si ces associations sont cohérentes et transférables entre deux cadres distincts, Cotonou (Bénin) et Limoges (France).

Cette problématique s'inscrit dans le débat méthodologique autour du paradoxe de l'obésité, caractérisé par des résultats parfois divergents selon les populations, les périodes d'observation et les approches analytiques. Notre démarche analytique reposait sur l'idée que l'IMC, mesure simple et fréquemment utilisée, reflète de manière imparfaite des réalités dynamiques (changements pondéraux) et structurelles (quantité et qualité musculaire, répartition de la masse adipeuse) qui pourraient être déterminantes pour le pronostic.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'association entre l'IMC au diagnostic et la survie globale, en combinant les données de Cotonou et de Limoges au moyen de modèles de Cox multivariés, poolés et stratifiés. Cette première étape visait à établir une tendance générale et à explorer l'existence éventuelle d'une relation non linéaire entre l'IMC et le pronostic. Elle permettait également de tester la robustesse des résultats dans deux contextes géographiques et socio-épidémiologiques différents, tout en contrôlant les principaux facteurs de confusion.

Dans un second temps, reconnaissant que l'IMC n'est pas une mesure statique, nous avons analysé son évolution longitudinale grâce aux données de Limoges. L'utilisation conjointe de modèles conjoints et de modèles de Cox à entrée différée avec landmark (à 24 et 36 mois) a permis d'examiner l'effet du niveau et de la pente de l'IMC au cours du temps sur la survie, tout en limitant les biais de causalité inverse et de temps immortel. Par ailleurs, l'identification de profils distincts de trajectoires pondérales a mis en évidence l'hétérogénéité des parcours individuels, au-delà des catégories classiques d'IMC, et a permis d'explorer leur valeur pronostique spécifique.

Enfin, nous avons complété ces approches en étudiant la composition corporelle au moyen de la TDM réalisée à Cotonou. L'analyse des surfaces musculaires et adipeuses au niveau de la troisième vertèbre lombaire (L3) permet d'aller au-delà de l'IMC en quantifiant la masse musculaire squelettique, la radiodensité musculaire (indicateur d'infiltration graisseuse du muscle ou myostéatose), ainsi que les surfaces adipeuses viscérale et sous-cutanée. Cette approche apporte un éclairage complémentaire en distinguant des phénotypes corporels qui ne peuvent pas être appréhendés par l'IMC seul, et qui pourraient expliquer certaines discordances observées dans la littérature. Le choix d'un recueil mono-site visait à limiter l'hétérogénéité inter-appareils et inter-protocoles, renforçant ainsi la validité interne des mesures.

Ces trois étapes, à savoir l'analyse de l'IMC au diagnostic, l'étude des trajectoires pondérales et l'examen de la composition corporelle, s'inscrivaient dans une progression logique et complémentaire. Elles permettaient d'aborder la question centrale sous trois angles distincts mais interdépendants : un premier point de référence fixe, une mise en perspective dynamique et une approche structurelle. Cette approche séquentielle visait à établir un cadre d'interprétation cohérant en testant différentes dimensions du statut pondéral dans le pronostic.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

- **Hypothèses et objectifs d'estimation**

Avant d'aborder les résultats, nos analyses reposaient sur trois hypothèses principales, selon que :

- la relation entre l'IMC au diagnostic et la survie pouvait suivre une relation non linéaire, potentiellement compatible avec le paradoxe de l'obésité :
- les changements longitudinaux de l'IMC, qu'ils se traduisent par une pente continue ou par des profils distincts de trajectoires pondérales, apporteraient une information pronostique indépendante de l'IMC initial ;
- la composition corporelle mesurée par TDM, notamment la masse musculaire squelettique et la qualité du muscle, ainsi que la distribution de l'adiposité viscérale et sous-cutanée, constituerait un déterminant majeur de la survie, susceptible d'expliquer les divergences observées avec l'IMC seul.

L'ensemble de ces cibles d'estimation visait ainsi à mieux caractériser la relation entre le statut pondéral et la survie dans le cancer du sein, en distinguant les effets liés au niveau initial, à la dynamique temporelle et à la structure corporelle.

V.2. Synthèse intégrée des principaux résultats

Les analyses réalisées dans le cadre de ce travail offrent une perspective intégrée sur la relation entre le statut pondéral et la survie dans le cancer du sein, en combinant des approches complémentaires, tout en tenant compte des différences géographiques et épidémiologiques propres à Cotonou et à Limoges.

Les analyses des deux cohortes confirment une association non linéaire entre l'IMC au diagnostic et la survie dans le cancer du sein. Dans chaque contexte, le surpoids et ou l'obésité modérée semblaient associés à une meilleure survie, tandis qu'un IMC normal ou faible était lié à une augmentation du risque de décès. Ce schéma, qui correspond à ce que la littérature a décrit comme le « paradoxe de l'obésité », se révélait toutefois nuancé : à Cotonou, le bénéfice s'observait dès un IMC de 22 kg/m², alors qu'à Limoges le nadir de risque se situait plutôt autour de 28-30 kg/m². Ces différences de seuil mettent en évidence la nécessité d'une interprétation contextuelle, potentiellement liée à la distribution de l'IMC, aux caractéristiques sociodémographiques ou aux modalités de prise en charge spécifiques à chaque site.

L'analyse longitudinale des trajectoires pondérales menée à Limoges a apporté des éléments supplémentaires. Les modèles conjoints n'ont pas mis en évidence d'association significative entre la pente moyenne de l'IMC et la survie, mais les analyses par landmarks ont montré qu'une perte de poids ≥5 % à 36 mois était associée à une forte augmentation de la mortalité. Paradoxalement, les analyses continues suggéraient qu'une pente très négative pouvait parfois s'accompagner d'une meilleure survie, ce qui illustre la complexité méthodologique et la sensibilité des résultats aux modèles utilisés. L'identification de profils distincts de trajectoires pondérales a par ailleurs montré que les patientes ne suivaient pas un parcours homogène, soulignant l'intérêt de considérer la dynamique de l'IMC comme une variable en soi.

Ces résultats indiquent que le paradoxe de l'obésité, observé au diagnostic, ne se prolonge pas dans l'analyse longitudinale des trajectoires pondérales. Même après stratification selon la catégorie d'IMC initiale, aucune association protectrice du surpoids n'a été retrouvée en suivi, soulignant que la dynamique pondérale et en particulier la perte de poids domine les effets pronostiques au-delà de la mesure initiale.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Enfin, l'analyse de la composition corporelle par TDM, prévue dans le cadre du volet prospectif mené à Cotonou, vise à dépasser la limite intrinsèque de l'IMC. En exploitant les coupes au niveau de L3, elle permettra de quantifier la masse musculaire squelettique, sa qualité, ainsi que la distribution de l'adiposité viscérale et sous-cutanée. Selon la littérature, la sarcopénie et la myostéatose constituent des déterminants pronostiques défavorables dans plusieurs cancers, y compris le sein [136–138]. Nous anticipons donc que cette approche contribuera à révéler l'hétérogénéité masquée par l'IMC, en distinguant des phénotypes corporels contrastés dont certains pourraient expliquer des paradoxes apparents. Le protocole adopté à Cotonou, basé sur une acquisition standardisée et une segmentation semi-automatique validée, renforcera la validité interne des mesures, tout en préparant une validation externe à Limoges lorsque des TDM comparables seront disponibles.

De manière synthétique, ces résultats soulignent plusieurs enseignements clés. Premièrement, le surpoids apparaît généralement associé à un pronostic plus favorable, bien que les seuils varient selon le contexte étudié, suggérant que la définition optimale d'un statut pondéral protecteur dépend de l'environnement nutritionnel et sanitaire. Deuxièmement, les variations pondérales après le diagnostic constituent une dimension importante, avec une perte de poids significative le plus souvent corrélée à un pronostic défavorable. Troisièmement, l'analyse de la composition corporelle par TDM, en cours à Cotonou, devrait enrichir cette compréhension en distinguant, selon les résultats attendus de la littérature, les patientes disposant d'une réserve musculaire suffisante de celles affectées par la sarcopénie. La convergence de ces approches statique, dynamique et structurelle apporte ainsi une vision plus nuancée du paradoxe de l'obésité et cadre l'interprétation critique des résultats, notamment en termes de validité interne, externe et de plausibilité biologique.

V.3. Interprétation des résultats et validation croisée des méthodes

Les résultats de cette étude proposent une interprétation approfondie du rôle du statut pondéral et de ses composantes dans la survie des patientes atteintes de cancer du sein.

À Cotonou, l'analyse de l'IMC au diagnostic a révélé une survie plus favorable chez les patientes en surpoids ou présentant une obésité modérée, comparativement à celles ayant un IMC normal ou bas. Ce bénéfice, observé dès un IMC ≥22 kg/m², suggère que la réserve énergétique associée à un statut pondéral plus élevé pourrait constituer un avantage dans un contexte caractérisé par un accès thérapeutique plus limité, où les pertes pondérales liées à la maladie ou aux traitements sont fréquentes. Des résultats comparables ont été rapportés dans d'autres cohortes africaines ou afro-américaines, où le surpoids ne s'accompagnait pas d'un excès de risque et pouvait même s'avérer protecteur [139,140]. Ces observations corroborent l'hypothèse selon laquelle, dans certains environnements, un statut pondéral plus élevé confère une meilleure tolérance métabolique aux traitements ainsi qu'aux syndromes cataboliques induits par le cancer [141].

À Limoges, les analyses confirment également un effet protecteur du surpoids au moment du diagnostic, avec un nadir de risque situé entre 28 et 30 kg/m², correspondant à une obésité de classe I selon la classification standard. La forme en U observée dans les modèles utilisant l'IMC comme variable continue souligne que les patientes de poids normal ne représentent pas nécessairement la catégorie la plus favorable en termes de survie, une observation soutenue par plusieurs études dans la littérature occidentale [142]. Ces écarts de seuils entre Limoges et Cotonou pourraient refléter des différences dans les profils nutritionnels et

Licence CC BY-NC-ND 4.0

métaboliques, notamment en ce qui concerne la proportion de masse maigre et la distribution de la masse grasse à IMC égal, qui varient selon les populations [143].

L'analyse longitudinale des trajectoires pondérales a apporté une perspective complémentaire. À Limoges, si la pente moyenne de l'IMC n'était pas significativement associée à la survie dans les modèles conjoints, les analyses par landmarks ont montré qu'une perte de poids ≥5 % à 36 mois était fortement liée à un excès de mortalité. Cette divergence méthodologique ne modifie pas le constat principal : le bénéfice apparent du surpoids est limité au diagnostic. En suivi longitudinal, le paradoxe de l'obésité ne se confirme pas, ce qui suggère que l'IMC de base reflète davantage une réserve au moment du diagnostic qu'une trajectoire favorable dans le temps. Ces résultats confirment l'importance pronostique des variations pondérales, et rejoignent des travaux antérieurs montrant qu'une perte de poids non intentionnelle après diagnostic est un marqueur robuste de mauvais pronostic [144,145]. Le paradoxe apparent (pentes négatives associées parfois à une meilleure survie en analyse continue) illustre cependant la sensibilité des résultats aux modèles utilisés, en particulier face à l'hétérogénéité des trajectoires individuelles et au risque de causalité inverse. La mise en évidence de profils distincts de trajectoires pondérales (maintien, gain, perte) contribue à réduire ce biais en tenant compte de la diversité des parcours plutôt qu'en imposant une tendance linéaire.

L'analyse de la composition corporelle par TDM, prévue à Cotonou, prend ici une valeur particulière non pas par ses résultats, mais par sa fonction méthodologique dans la logique de la thèse. Alors que les analyses fondées sur le statut pondéral et ses trajectoires mettent en évidence des signaux plausibles mais parfois paradoxaux, la TDM représente une approche indépendante, capable de tester la robustesse biologique de ces observations. Autrement dit, elle offrira la possibilité de déterminer si l'effet protecteur du surpoids reflète un véritable avantage métabolique ou s'il résulte de différences de composition corporelle masquées par l'IMC.

La validation croisée des différentes méthodes apporte des enseignements majeurs. L'effet protecteur du surpoids et de l'obésité modérée est confirmé de manière robuste, observé dans deux contextes distincts via des modèles différents. En revanche, l'influence des trajectoires pondérales dépend fortement de l'approche méthodologique utilisée (modèles conjoints versus landmarks), ce qui invite à la prudence et à la nécessité de répliquer ces analyses. Par ailleurs, l'intégration des mesures de composition corporelle illustre l'intérêt de combiner plusieurs approches : les résultats obtenus au diagnostic et au cours du suivi trouvent une explication cohérente lorsqu'on prend en compte la masse musculaire et la répartition de la masse grasse.

En résumé, une interprétation intégrée suggère que le statut pondéral influence la survie de façon contextuelle et multidimensionnelle : le poids initial établit un cadre, l'évolution pondérale renseigne sur le processus pathologique et thérapeutique, et la composition corporelle en révèle les bases biologiques.

V.4. Évaluation critique de la validité interne

À Cotonou, le volet rétrospectif sur le statut pondéral au diagnostic s'appuyait sur des registres de cancer exhaustifs, complétés par des dossiers cliniques. Cette source limite le risque de biais de sélection, mais reste exposée à des imprécisions dans la mesure du poids et de la taille. Pour réduire ce biais de mesure, les analyses ont exclu les patientes sans données anthropométriques disponibles et ont eu recours à l'imputation multiple pour certaines

Licence CC BY-NC-ND 4.0

covariables manquantes. La cohérence des résultats entre modèles catégoriels et continus (splines) renforce leur robustesse. De plus, le suivi prospectif mis en place pour les trajectoires pondérales et la composition corporelle permettra de consolider ces résultats par une collecte standardisée, avec une date de point fixée à décembre 2027.

De plus, l'association protectrice d'un statut pondéral plus élevé doit aussi être interprétée dans le contexte des contraintes structurelles d'accès aux soins. Les coûts élevés des traitements, la faible couverture d'assurance et certains retards diagnostiques, parfois renforcés par des représentations culturelles du cancer, exposent les patientes les plus vulnérables souvent en situation de poids normal ou en insuffisance pondérale à un pronostic défavorable [21]. Dans ce cadre, un IMC plus élevé pourrait refléter non seulement une meilleure réserve nutritionnelle, mais aussi une plus grande capacité à supporter les délais de prise en charge et les toxicités thérapeutiques. Cette interaction entre facteurs biologiques et socio-sanitaires contribue à éclairer le paradoxe de l'obésité observé dans ce contexte.

À Limoges, la disponibilité de données longitudinales pondérales sur un large effectif (plus de 8 000 mesures pour 475 patientes) a permis d'explorer la dynamique du statut pondéral à l'aide de modèles conjoints et de landmarks. Cette double approche contribue à limiter la causalité inverse et le biais du temps immortel, deux biais méthodologiques classiques dans les études de survie [146,147]. Néanmoins, le nombre limité d'événements (46 décès) impose de la prudence, car il réduit la puissance statistique et accroît l'incertitude des estimations. Nous avons cherché à pallier cette limite en testant la cohérence des résultats à travers plusieurs spécifications de modèles, ainsi que par l'identification de profils distincts de trajectoires pondérales, qui offrent une lecture plus robuste que l'estimation d'une pente moyenne.

L'analyse de la composition corporelle par TDM, réalisée uniquement à Cotonou, présente à la fois des atouts et des limites pour la validité interne. Le choix d'un recueil mono-site visait à réduire l'hétérogénéité inter-appareils et inter-protocoles, connue pour biaiser les mesures de surfaces musculaires et adipeuses [136,148]. De plus, un protocole rigoureux de segmentation semi-automatique avec double lecture sur un sous-échantillon permettra de contrôler l'erreur de mesure et d'estimer la reproductibilité par coefficients de corrélation intraclasse (ICC). Toutefois, cette approche limite la validité externe immédiate, les résultats restants spécifiques à ce site et nécessitant une validation ultérieure à Limoges dans des conditions comparables.

Les biais de confusion ont été anticipés par un ajustement a priori sur les principaux facteurs pronostiques (âge, stade, sous-type moléculaire, statut ménopausique), en cohérence avec les recommandations récentes pour les analyses observationnelles en oncologie [149]. L'imputation multiple a permis de réduire le risque de biais lié aux données manquantes pour certaines covariables, avec des analyses de sensibilité en cas complet confirmant la stabilité des estimations. Enfin, les spécifications fonctionnelles (catégorielles, splines, valeurs continues) ont été systématiquement comparées, ce qui limite le risque d'erreur de modélisation.

Dans l'ensemble, la robustesse des résultats repose sur trois éléments clés :

- la convergence d'associations observées dans deux contextes différents (Cotonou et Limoges), malgré des effectifs et des sources de données distincts ;
- la cohérence entre approches méthodologiques variées (Cox, modèles conjoints, landmarks, clustering) ;

Licence CC BY-NC-ND 4.0

- et l'apport explicatif de la composition corporelle, qui éclaire des divergences apparentes et réduit le risque d'interprétation erronée lié au seul IMC.

Ces éléments confèrent à nos conclusions une validité interne satisfaisante, tout en rappelant que certaines limites notamment le faible nombre d'événements à Limoges et l'analyse TDM restreinte à Cotonou, imposent de considérer les résultats comme robustes mais nécessitant confirmation dans des cohortes plus larges et diversifiées.

V.5. Validité externe, transportabilité et équité

L'évaluation de la validité externe est essentielle pour situer la portée de nos résultats au-delà des cohortes étudiées. La comparaison entre Cotonou et Limoges illustre la manière dont le statut pondéral et ses dynamiques peuvent exercer des effets similaires, mais avec des seuils et des intensités variables selon le contexte sanitaire, nutritionnel et organisationnel.

À Cotonou, le bénéfice associé au surpoids et à l'obésité modérée était observé dès un IMC ≥22 kg/m². Ce seuil plus bas que celui identifié à Limoges peut refléter la distribution générale du statut pondéral dans la population béninoise, caractérisée par une moindre prévalence de l'excès de poids et par des réserves nutritionnelles plus limitées en cas de maladie chronique [150]. Dans ce contexte, un statut pondéral élevé pourrait constituer un avantage relatif en termes de tolérance métabolique face aux pertes de poids liées au cancer ou aux traitements, phénomène déjà rapporté dans d'autres études africaines et afro-américaines [139,140]. Toutefois, la validité externe immédiate de ces résultats est restreinte, car les conditions de prise en charge, l'accès aux traitements et la charge de comorbidités diffèrent de ceux rencontrés dans des contextes à revenu élevé.

À Limoges, le nadir de risque observé autour de 28-30 kg/m² s'inscrit dans une littérature occidentale plus large suggérant que le surpoids n'est pas fréquemment associé à un pronostic plus défavorable. Cependant, cette relation peut être modulée par la présence de comorbidités métaboliques, le type de traitement reçu ou le sous-type tumoral, ce qui limite la généralisation à d'autres populations européennes ou nord-américaines [111,114]. La convergence globale entre les deux contextes (effet protecteur du surpoids) renforce néanmoins la plausibilité de l'association, mais les différences de seuils plaident pour une approche contextualisée et non universelle du paradoxe de l'obésité.

La transportabilité de nos résultats dépend aussi des caractéristiques des patientes incluses. Le nombre limité d'événements à Limoges, l'exclusion des cas sans données anthropométriques, et la restriction de l'analyse TDM à Cotonou réduisent la représentativité. En revanche, l'utilisation de registres de cancer de population constitue un atout majeur, garantissant une exhaustivité relative des cas incidents et une base solide pour envisager la comparabilité internationale. Des validations externes, notamment dans d'autres cohortes africaines et européennes, seront nécessaires pour confirmer la stabilité des associations observées.

Enfin, la question de l'équité mérite une attention particulière. L'interprétation des résultats ne peut être dissociée des inégalités structurelles qui influencent à la fois le statut pondéral et le pronostic. Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, les patientes en insuffisance pondérale ou d'IMC normal peuvent cumuler des désavantages liés à des carences nutritionnelles, un accès restreint aux soins et une exposition plus fréquente aux retards diagnostiques. À l'inverse, dans les pays à revenu élevé, le surpoids peut parfois coexister avec des comorbidités métaboliques qui annulent son effet protecteur apparent. Ces

Licence CC BY-NC-ND 4.0

contrastes soulignent que l'analyse du paradoxe de l'obésité doit être replacée dans une perspective d'équité en santé, en tenant compte des contextes de ressources et des parcours de soins.

En somme, si nos résultats apparaissent plausibles et cohérents dans des contextes différents, leur extrapolation exige prudence. La validité externe reste conditionnelle à la prise en compte des environnements nutritionnels, des systèmes de soins et des inégalités structurelles. Leur transportabilité et leur intégration en santé publique supposent des validations multicentriques et une attention particulière aux dimensions d'équité.

V.6. Mécanismes biologiques et positionnement dans la littérature

L'interprétation des associations observées entre statut pondéral et survie dans le cancer du sein appelle à considérer plusieurs mécanismes biologiques plausibles, tout en tenant compte des différences de contexte.

À Cotonou, le bénéfice apparent du surpoids dès un IMC ≥22 kg/m² pourrait refléter le rôle protecteur d'une réserve nutritionnelle. Les pertes pondérales rapides, souvent liées à la progression tumorale ou aux effets secondaires des traitements, sont particulièrement délétères dans ces contextes, rendant la disponibilité de réserves énergétiques un facteur de tolérance et de résilience [150]. Ce mécanisme rejoint l'hypothèse du « capital métabolique », selon laquelle un IMC plus élevé offre une meilleure protection métabolique en situation de stress catabolique [151].

À Limoges, où la prévalence du surpoids est plus élevée et la dénutrition moins fréquente au diagnostic, le paradoxe de l'obésité semble davantage influencé par des mécanismes métaboliques et inflammatoires. Une adiposité modérée pourrait conférer une réserve hormonale bénéfique, notamment via la sécrétion d'œstrogènes et la régulation de l'insuline et de IGF-1, tandis qu'un excès d'adiposité favorise une inflammation chronique de bas grade, une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie, facteurs connus de progression tumorale [152,153]. Cela pourrait expliquer la forme en U de la relation IMC et survie, avec une survie défavorable à la fois chez les patientes de poids normal ou avec une insuffisance pondérale (faible réserve énergétique), et chez celles présentant une obésité marquée (charge métabolique et inflammatoire accrue).

L'analyse des trajectoires pondérales apporte une dimension supplémentaire à cette compréhension. La perte de poids importante après le diagnostic constitue un marqueur pronostique négatif, souvent lié à la cachexie tumorale, à la toxicité thérapeutique ou à une dénutrition non intentionnelle, perturbant la réponse aux traitements et affaiblissant l'immunité antitumorale [154]. En revanche, la stabilité pondérale ou même une prise modérée de poids pourraient signaler un équilibre adéquat entre réserves énergétiques suffisantes et absence d'excès métabolique délétère, favorisant la survie.

L'analyse prévue de la composition corporelle par TDM à Cotonou permettra d'affiner ces mécanismes. Elle permettra de tester si les associations attribuées à l'IMC sont en réalité portées par la sarcopénie et la myostéatose, deux phénotypes associés à un pronostic défavorable identifiés dans la littérature [137,141,154]. Cette perspective est essentielle, car elle pourrait expliquer pourquoi des patientes avec le même IMC présentent des pronostics très différents. L'IMC seul, en ne distinguant pas ces composantes, masque cette hétérogénéité.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Au-delà des composantes nutritionnelles et métaboliques, d'autres mécanismes biologiques, comme une meilleure tolérance aux toxicités des traitements cytotoxiques chez les patientes en surpoids, ou une modulation du microenvironnement tumoral via des voies hormonales et immunitaires (activation des lymphocytes T, macrophages), ont été proposés [152,155]. Toutefois, ces mécanismes restent partiellement controversés et dépendent fortement du degré d'adiposité et du profil immunitaire individuel.

En synthèse, les mécanismes expliquant nos résultats varient selon les contextes étudiés : à Cotonou, la réserve énergétique et la vulnérabilité à la dénutrition prédominent, dans un environnement marqué par le double fardeau nutritionnel, où coexistent encore des situations de dénutrition et une prévalence croissante du surpoids. À l'inverse, à Limoges, c'est davantage l'équilibre entre effets protecteurs et délétères de l'adiposité qui caractérise la population. L'étude des trajectoires pondérales, couplée à l'analyse de la composition corporelle, constitue une avancée majeure pour dépasser les limites du seul IMC et mieux comprendre la physiopathologie sous-jacente à ces observations.

V.7. Forces et limites

Cette recherche présente plusieurs atouts qui renforcent la fiabilité des résultats. Premièrement, elle s'appuie sur deux contextes géographiques distincts, Cotonou en Afrique de l'Ouest et Limoges en France. L'exploitation de registres de cancers populationnels, enrichis par des données cliniques hospitalières, a permis d'obtenir une base complète et représentative de cas incidents, assurant ainsi une solide validité interne et une pertinence au niveau populationnel.

À Cotonou, l'étude offre une contribution rare sur la survie après cancer du sein en Afrique subsaharienne, dans un environnement marqué par la transition nutritionnelle. L'exploitation du registre et des données cliniques a permis d'étudier le statut pondéral au diagnostic et sa relation avec la survie, tout en initiant un suivi prospectif consacré aux trajectoires pondérales et à la composition corporelle par TDM. Ce choix méthodologique, en restreignant l'imagerie à un seul site, vise à limiter l'hétérogénéité inter-appareils et inter-protocoles, renforçant ainsi la validité interne des mesures opportunistes issues des coupes de L3. Toutefois, ce dispositif s'est heurté à des contraintes majeures, notamment à : l'absence d'archivage centralisé des examens, au recours aux copies détenues par les patientes, la perte d'information pour certaines, et la réduction de la taille de l'échantillon exploitable. Ces limites traduisent des défis structurels liés à la gestion de l'imagerie médicale en contexte de ressources limitées et expliquent que le troisième objectif de cette thèse n'ait pas encore produit de résultats pronostiques robustes à ce jour. L'analyse finale, programmée à l'horizon 2027, nécessitera un suivi plus long et un nombre accru d'événements.

À Limoges, les données longitudinales pondérales constituent un autre atout majeur. La disponibilité de mesures répétées (8 000 mesures pour 475 patientes) a rendu possible l'utilisation de modèles conjoints et de modèles de Cox à landmarks, approches avancées permettant de limiter la causalité inverse et le biais du temps immortel. Ces choix méthodologiques ont renforcé la robustesse des résultats, en particulier pour les analyses de trajectoires pondérales. Toutefois, le nombre restreint d'événements (46 décès) réduit la puissance statistique et accroît l'incertitude autour des estimations. Cette contrainte méthodologique incite à interpréter les résultats comme exploratoires, notamment lorsque les analyses mobilisent des paramétrisations complexes (splines, pentes longitudinales).

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Plus globalement, plusieurs limites transversales doivent être soulignées. Premièrement, la mesure des expositions reste partielle : les données sur l'activité physique ou les régimes alimentaires n'étaient pas disponibles, ouvrant la possibilité de biais de confusion résiduels. Deuxièmement, la sélection des patientes avec imagerie TDM peut introduire un biais si ces patientes présentaient des caractéristiques spécifiques (stade avancé, suspicion de métastases). Troisièmement, les résultats se révèlent sensibles aux choix analytiques : nombre et position des nœuds de spline, paramétrisation du processus longitudinal dans les modèles conjoints (valeur courante versus pente), fenêtres temporelles retenues pour les landmarks. Des diagnostics de modèles, des analyses restreintes aux cas complets, et des imputations multiples ont été réalisés pour tester la robustesse, mais une variabilité méthodologique subsiste. Enfin, la généralisation inter-sites reste limitée par l'absence de collecte TDM à Limoges, ce qui retarde la possibilité d'une validation externe directe.

Malgré ces limites, la robustesse des résultats repose sur la convergence des approches (statique, dynamique, structurelle), la diversité des contextes, et l'application de méthodes de pointe adaptées aux données disponibles. L'ensemble offre une vision intégrée et nuancée du rôle du statut pondéral et de ses dynamiques dans le pronostic du cancer du sein.

Au-delà des résultats, cette étude illustre plusieurs observations utiles. La première concerne la standardisation des mesures, indispensable pour réduire l'hétérogénéité inter-sites, notamment en imagerie. La deuxième est l'importance de la pré-spécification des analyses et des fenêtres temporelles afin de limiter les biais d'interprétation liés aux choix a posteriori. La troisième est la nécessité de garantir la transparence et la reproductibilité, en documentant les diagnostics de modèles et en intégrant des analyses de sensibilité. Enfin, l'expérience de Cotonou met en lumière les défis concrets de la recherche en contexte de ressources limitées et l'urgence de développer des systèmes d'archivage centralisés pour l'imagerie médicale, condition indispensable à l'essor des études de composition corporelle en oncologie.

V.8. Synthèse de la discussion

Cette thèse apporte une contribution originale à la compréhension du lien entre statut pondéral, trajectoires pondérales et composition corporelle dans le cancer du sein, à partir d'un double contexte populationnel. Les résultats montrent, de façon convergente mais nuancée, qu'un surpoids ou une obésité modérée sont associés à une meilleure survie, avec des seuils protecteurs variables selon le site. Les analyses longitudinales soulignent l'importance pronostique des pertes pondérales significatives après le diagnostic, tandis que l'étude en cours sur la composition corporelle par TDM vise à expliquer les paradoxes apparents en intégrant la masse musculaire et la qualité tissulaire.

La robustesse des conclusions repose sur la diversité méthodologique mobilisée (Cox, modèles conjoints, landmarks), sur l'ancrage dans deux registres de population, et sur la complémentarité des approches statique, dynamique et structurelle. Les limites principales tiennent au nombre restreint d'événements, aux variables non mesurées, et aux contraintes logistiques de la collecte à Cotonou.

Dans leur ensemble, ces travaux renforcent l'idée que le paradoxe de l'obésité ne peut être appréhendé qu'en articulant les contextes sanitaires, les dynamiques pondérales et la composition corporelle. Ils ouvrent la voie à des analyses intégratives et multicentriques, indispensables pour consolider la validité externe et guider des recommandations adaptées aux réalités cliniques et nutritionnelles.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Conclusion générale et perspectives

1. Synthèse générale

Cette thèse visait à éclairer le rôle du statut pondéral, de ses dynamiques et de la composition corporelle dans la survie des patientes atteintes de cancer du sein, à travers une double comparaison populationnelle entre Cotonou (Bénin) et Limoges (France). Elle répondait à une question centrale : le paradoxe de l'obésité reflète-t-il un effet protecteur réel de la surcharge pondérale ou masque-t-il une hétérogénéité corporelle et contextuelle ?

Les résultats apportent trois enseignements principaux. Premièrement, au diagnostic, le surpoids est associé à une meilleure survie dans les deux contextes, confirmant le paradoxe de l'obésité. Toutefois, ce bénéfice ne persiste pas dans les analyses longitudinales : les trajectoires pondérales montrent que ce sont surtout les pertes de poids post-diagnostic qui constituent un déterminant robuste et défavorable de la survie. Deuxièmement, les trajectoires pondérales longitudinales soulignent l'importance pronostique des pertes de poids après diagnostic, qui s'accompagnent d'un excès marqué de mortalité. Troisièmement, l'étude prospective de la composition corporelle par tomodensitométrie, encore en cours à Cotonou, permettra de préciser si ces associations sont médiées par la masse musculaire, sa qualité et la distribution de l'adiposité.

Ces travaux confirment ainsi l'existence du paradoxe de l'obésité, mais en révèlent la nature contextuelle et multidimensionnelle. Ils montrent que l'IMC au diagnostic, ses variations longitudinales et la composition corporelle constituent des indicateurs complémentaires, et que leur articulation est nécessaire pour comprendre le pronostic des cancers du sein dans des environnements contrastés.

2. Implications cliniques et de santé publique

Les résultats de cette thèse suggèrent plusieurs implications pratiques pour le parcours de soins des patientes atteintes de cancer du sein :

- La mesure régulière de l'IMC au diagnostic, associé à des mesures simples mais complémentaires (tour de taille, force de préhension), afin d'identifier précocement les patientes à risque nutritionnel ;
- La prise en charge proactive et continue visant à améliorer l'état nutritionnel et la masse musculaire des patients dès le diagnostic du cancer et tout au long des traitements, avec une attention particulière aux patientes avec un poids normal ou une insuffisance pondérale, plus vulnérables aux pertes de masse musculaire, et qui peuvent aggraver la morbidité, diminuer la tolérance aux traitements, et altérer la qualité de vie ;
- La (pré)réhabilitation oncologique intégrant une activité physique adaptée et un soutien nutritionnel, visant à préserver la masse musculaire et limiter la toxicité des traitements ;
- Le surveillance régulière et pratique du poids après le diagnostic, avec des seuils cliniques simples (perte ≥5 % du poids initial) afin de détecter rapidement toute variation significative et débuter une intervention ;
- Le renforcement de l'organisation et l'équité en améliorant la couverture des assurances, en mettant en place un archivage efficace des données d'imagerie, et en favorisant les partenariats interdisciplinaires, surtout dans les régions où les ressources sont limitées.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

3. Perspectives et agenda de recherche

À la lumière de ces résultats, plusieurs axes de recherche se dessinent pour consolider et prolonger les travaux entrepris.

Le premier axe concerne la standardisation des mesures de l'IMC, de leur calendrier de suivi et des protocoles d'imagerie au niveau de la L3. Cette harmonisation est nécessaire pour améliorer la comparabilité inter-sites et la reproductibilité des résultats. Elle permettra de réduire les biais liés aux différences de définitions ou de fenêtres temporelles et de garantir que les indicateurs utilisés, qu'il s'agisse de l'IMC, des trajectoires pondérales ou des paramètres de composition corporelle, puissent être interprétés de manière cohérente à travers les contextes et les études.

Le second axe réside dans la validation multicentrique des résultats à travers des cohortes africaines et européennes. Une telle démarche offrira l'opportunité de tester la transportabilité des associations observées et d'examiner les déterminants d'équité dans la relation entre statut pondéral, composition corporelle et pronostic. Elle permettra également de renforcer la représentativité des données et de généraliser les conclusions à des contextes sanitaires, nutritionnels et thérapeutiques variés.

Enfin, le troisième axe porte sur l'innovation technologique et l'intégration de l'intelligence artificielle dans l'analyse de la composition corporelle. Des initiatives internationales ont déjà démontré la faisabilité d'automatiser la segmentation des coupes tomodensitométriques au niveau de L3 et de relier la composition corporelle à des biomarqueurs métaboliques et inflammatoires. Cependant, ces approches demeurent largement développées et validées dans des contextes occidentaux. La perspective ouverte par cette thèse est d'en explorer l'adaptation et la validation dans un environnement africain, où la distribution corporelle et les ressources techniques diffèrent. L'intégration d'outils automatisés dans des contextes à ressources limitées permettrait non seulement d'améliorer l'efficacité et la reproductibilité des mesures, mais aussi de garantir la pertinence des seuils et des algorithmes pour des populations non occidentales. À terme, ces développements favoriseraient l'intégration de la composition corporelle dans la recherche translationnelle et la conception de stratégies thérapeutiques personnalisées, adaptées aux spécificités cliniques et épidémiologiques du contexte africain.

4. Résumé des conclusions majeures

Le surpoids et l'obésité modérée sont associés à une meilleure survie, mais les seuils protecteurs varient selon les contextes (≥22 kg/m² à Cotonou, 28-30 kg/m² à Limoges).

Les pertes de poids significatives après diagnostic constituent un facteur de mauvais pronostic robuste et cliniquement actionnable.

L'étude prospective de la composition corporelle par TDM, en cours, est cruciale pour expliquer les paradoxes apparents liés à l'IMC.

L'intégration conjointe du statut pondéral, de ses trajectoires et de la composition corporelle constitue une approche innovante et nécessaire pour affiner la stratification pronostique.

Des stratégies organisationnelles et de recherche doivent viser à améliorer la standardisation, la transportabilité et l'équité dans la prise en charge.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

5. Mot de conclusion

En conclusion, cette thèse confirme l'importance du statut pondéral et de ses dynamiques comme déterminants de survie dans le cancer du sein, tout en soulignant la complexité des mécanismes impliqués. Loin de se réduire à une contradiction apparente, le paradoxe de l'obésité apparaît comme le reflet de contextes biologiques, nutritionnels et organisationnels. La mise en œuvre d'interventions nutritionnelles, musculaires et organisationnelles, ainsi que leur évaluation en conditions réelles, constituent désormais une étape indispensable pour traduire ces résultats en bénéfices tangibles pour les patientes.

Cette thèse n'a pas la prétention de bouleverser les paradigmes ni de clore les débats qu'elle explore. Elle s'inscrit dans la continuité des travaux antérieurs, comme une contribution parmi d'autres pour mieux comprendre, interroger et éclairer certains aspects encore incertains.

Ce travail représente avant tout un pas, modeste mais sincère, dans le vaste champ de la recherche en santé publique et en oncologie. Ses limites sont nombreuses, mais il témoigne d'un effort de rigueur et d'une volonté d'apporter une pierre, aussi modeste soit-elle, à la construction collective du savoir.

Cette pensée clôt ce parcours doctoral, avec la conscience de ses limites, mais aussi avec gratitude pour le chemin parcouru et pour celles et ceux qui ont accompagné sa traversée.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Obésité et surpoids [Internet]. 2025 [cité 1 juill 2025]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

2. Malcomson FC, Wiggins C, Parra-Soto S, Ho FK, Celis-Morales C, Sharp L, et al. Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Cancer Prevention Recommendations and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Cancer. 2023;129(17):2655-70.

3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.

4. Institut national du cancer. Cancer du sein – Épidémiologie [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-du-sein

5. Gnangnon FRH, Eko B, Messouna M, Houngnigbe AI, Dossa BBM, Houinato D. 2-3 - Facteurs associés au diagnostic tardif des cancers du sein en milieu hospitalier en 2023 à Cotonou, Bénin. EM-Consulte [Internet]. [cité 23 sept 2025]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1676155/2-3-facteurs-associes-au-diagnostic-tardif-des-can

6. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. oct 2010;123(3):627-35.

7. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. Curr Oncol Rep. 2016;18(9):56.

8. Ligue nationale Contre l'Obésité. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité - OFEO 2024 [Internet]. Les centres spécialisés obésité de la région Centre-Val de Loire. 2024 [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: https://www.obecentre.fr/actualite/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite-ofeo-2024/

9. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology. août 2020;77(2):181-5.

10. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. World J Clin Oncol. 10 août 2014;5(3):412-24.

11. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. juin 2010;17(6):1471-4.

12. Société canadienne du cancer. Stades du cancer du sein [Internet]. Société canadienne du cancer. 2023 [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/staging

13. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. nov 1991;19(5):403-10.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

14. Cortet M. Sous-types moléculaires de cancers du sein : quels enjeux pour faire évoluer le dépistage en France. Imag Femme. 1 mars 2021;31(1):6-12.

15. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. févr 2024;35(2):159-82.

16. 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.

17. Breast cancer [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

18. Cancer Tomorrow [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: https://gco.iarc.who.int/today/

19. Gnangnon F, Brun L, Worou C, Seidou F, D'almeida T, Amidou S, et al. Âge du diagnostic des cancers du sein en République du Bénin (Afrique de l'Ouest) : pouvons-nous encore appliquer les standards occidentaux en matière de dépistage ? Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 1 sept 2020;68:S101.

20. Memirie ST, Habtemariam MK, Asefa M, Deressa BT, Abayneh G, Tsegaye B, et al. Estimates of Cancer Incidence in Ethiopia in 2015 Using Population-Based Registry Data. J Glob Oncol. 28 mars 2018;4:JGO.17.00175.

21. Gnangnon F. Contribution à la connaissance du fardeau et des facteurs pronostiques du cancer du sein au Bénin et en Afrique au Sud du Sahara [Internet] [phdthesis]. Université de Limoges ; Université d'Abomey-Calavi (Bénin); 2024 [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: https://theses.hal.science/tel-04921380

22. Mulugeta C, Emagneneh T, Kumie G, Ejigu B, Alamrew A. Delayed presentation of breast cancer patients and contributing factors in East Africa: Systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 11 nov 2024;19(11):e0309792.

23. Kim J, Macharia PM, McCormack V, Foerster M, Galukande M, Joffe M, et al. Geospatial disparities in survival of patients with breast cancer in sub-Saharan Africa from the African Breast Cancer-Disparities in Outcomes cohort (ABC-DO): a prospective cohort study. Lancet Glob Health. 21 mai 2024;12(7):e1111-9.

24. Tang DD, Ye ZJ, Liu WW, Wu J, Tan JY, Zhang Y, et al. Survival feature and trend of female breast cancer: A comprehensive review of survival analysis from cancer registration data. Breast Off J Eur Soc Mastology. 15 déc 2024;79:103862.

25. Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bull Épidémiol Hebd. 2023;12-13:188-204.

26. Derette K, Rollet Q, Launay L, Launoy G, Bryere J, French Network of Cancer Registries (FRANCIM group). Evolution of socioeconomic inequalities in cancer incidence between 2006 and 2016 in France: a population-based study. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 1 sept 2022;31(5):473-81.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

27. OCDE, European Commission. EU Country Cancer Profile: France 2025 [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2025. (EU Country Cancer Profiles). Disponible sur: https://doi.org/10.1787/4aa8453a-en

28. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice (France): Santé publique France; 2019 p. 372. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud

29. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol. déc 2016;59(4):651.

30. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Breast Cancer Res BCR. 9 févr 2016;18(1):15.

31. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. juin 2006;15(6):1159-69.

32. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. Breast Cancer Tokyo Jpn. mai 2018;25(3):259-67.

33. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. Cancer Treat Rev. janv 2015;41(1):1-8.

34. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Ann Oncol. juill 2015;26(7):1291-9.

35. Soerjomataram I, Shield K, Marant-Micallef C, Vignat J, Hill C, Rogel A, et al. Cancers related to lifestyle and environmental factors in France in 2015. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. déc 2018;105:103-13.

36. Pearce N, Blair A, Vineis P, Ahrens W, Andersen A, Anto JM, et al. IARC monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. Environ Health Perspect. juin 2015;123(6):507-14.

37. Coleman WB. Breast Ductal Carcinoma in Situ: Precursor to Invasive Breast Cancer. Am J Pathol. mai 2019;189(5):942-5.

38. Organisation mondiale de la Santé (OMS). Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale : rapport d'une consultation de l'OMS [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2003. Report No.: 894. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42734/WHO_TRS_894_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y

39. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., éditeurs. Endotext [Internet]. South Dartmouth (Massachusetts): MDText.com, Inc.; 2023 [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/

Licence CC BY-NC-ND 4.0

40. Lingvay I, Cohen RV, Roux CW le, Sumithran P. Obesity in adults. The Lancet. 7 sept 2024;404(10456):972-87.

41. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. Br Med Bull. 1 sept 2017;123(1):159-73.

42. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 1 mai 2019;15(5):288-98.

43. Faucher P, Poitou C. Physiopathologie de l'obésité. Rev Rhum Monogr. 1 févr 2016;83(1):6-12.

44. Boirie, Y. Obésité : physiopathologie et conséquences. In: Urgences 2009 [Internet]. Clermont-Ferrand: SFMU / SAMU de France; 2009. p. 154-6. Disponible sur: https://studylibfr.com/doc/978321/ob%C3%A9sit%C3%A9---physiopathologie-et-cons%C3%A9quences

45. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 26 juin 2017;38(4):267-96.

46. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Front Endocrinol. 2021;12:706978.

47. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res. sept 1998;6 Suppl 2:51S-209S.

48. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. Obes Facts. mai 2019;12(2):131-6.

49. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. déc 2015;8(6):402-24.

50. Merchant RA, Seetharaman S, Au L, Wong MWK, Wong BLL, Tan LF, et al. Relationship of Fat Mass Index and Fat Free Mass Index With Body Mass Index and Association With Function, Cognition and Sarcopenia in Pre-Frail Older Adults. Front Endocrinol [Internet]. 24 déc 2021 [cité 8 sept 2025];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2021.765415/full

51. Suthahar N, Lau ES, Savarese G. Relative Fat Mass: Refining Adiposity Measurement in the Era Beyond Body Mass Index. Curr Heart Fail Rep. 2025;22(1):22.

52. Shachar SS, Williams GR. The obesity paradox in cancer – moving beyond BMI. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. janv 2017;26(1):13-6.

53. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. déc 2015;8(6):402-24.

54. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc. févr 2016;29(1):7-25.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

55. Wagner DR, Heyward VH. Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review. Am J Clin Nutr. juin 2000;71(6):1392-402.

56. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. Nat Med. sept 2024;30(9):2395-9.

57. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. WHO.int. 2025 [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

58. World Health Organization. Share of adults who are overweight or obese [Internet]. Global Health Observatory (World Health Organization); 2025. Disponible sur: https://archive.ourworldindata.org/20250624-125417/grapher/share-of-adults-who-are-overweight.html

59. World Obesity Day Atlases | Obesity Atlas 2023 [Internet]. World Obesity Federation Global Obesity Observatory. [cité 7 juill 2025]. Disponible sur: https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19

60. Ng M, Gakidou E, Lo J, Abate YH, Abbafati C, Abbas N, et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet. 8 mars 2025;405(10481):813-38.

61. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. Lancet Lond Engl. 4 janv 2020;395(10217):65-74.

62. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. Cancers. 12 janv 2023;15(2):485.

63. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. BMJ Glob Health. sept 2022;7(9):e009773.

64. Onyango AW, Jean-Baptiste J, Samburu B, Mahlangu TLM. Regional Overview on the Double Burden of Malnutrition and Examples of Program and Policy Responses: African Region. Ann Nutr Metab. 2019;75(2):127-30.

65. Ajayi IO, Adebamowo C, Adami HO, Dalal S, Diamond MB, Bajunirwe F, et al. Urban–rural and geographic differences in overweight and obesity in four sub-Saharan African adult populations: a multi-country cross-sectional study. BMC Public Health. 28 oct 2016;16(1):1126.

66. Atsu P, Mohammed A, Adu C, Aboagye RG, Ahinkorah BO, Seidu AA. Residence-based inequalities in overweight/obesity in sub-Saharan Africa: a multivariate non-linear decomposition analysis. Trop Med Health. 7 avr 2024;52(1):29.

67. Ministère de la Santé du Bénin, Organisation mondiale de la Santé (OMS). Rapport final de l'enquête pour la surveillance des facteurs de risque des maladies non transmissibles par l'approche ''STEPSwise'' de l'OMS - ENQUETE ''STEPS 2015'' au Bénin [Internet]. Cotonou: Direction Nationale de la Santé Publique (Bénin) ; Programme National de Lutte contre les Maladies Non Transmissibles (PNLMNT); 2016 sept. Disponible sur:

Licence CC BY-NC-ND 4.0

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/benin/steps/benin-2015-steps-report-fr.pdf?sfvrsn=26b7fb29_4&download=true

68. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the « Ligue Contre l'Obésité ». J Clin Med. 25 janv 2023;12(3):925.

69. Beslay M, Srour B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, Debras C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: A prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. PLOS Med. 27 août 2020;17(8):e1003256.

70. Saurel-Cubizolles MJ, Azria E, Blondel B, Regnault N, Deneux-Tharaux C. Exploring the socioeconomic disparities of maternal body mass index: a national study in France. Eur J Public Health. 1 août 2022;32(4):528-34.

71. Kagenaar E, Van Hemelrijck WMJ, Kunst AE, Janssen F. Long-Term Trends in Obesity Prevalence by Socio-Economic Group in Five European Countries and the USA: The Relevance of the Diffusion of Innovations Theory. Obes Facts. 15 sept 2022;15(6):753-61.

72. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. Kidney Int. avr 1999;55(4):1560-7.

73. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. déc 2001;38(6):1251-63.

74. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? J Am Coll Cardiol. 20 févr 2002;39(4):578-84.

75. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 21 avr 2004;43(8):1439-44.

76. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. Am Heart J. juill 2008;156(1):13-22.

77. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. Arch Intern Med. 10 janv 2005;165(1):55-61.

78. Jiang M, Fares AF, Shepshelovich D, Yang P, Christiani D, Zhang J, et al. The relationship between body-mass index and overall survival in non-small cell lung cancer by sex, smoking status, and race: A pooled analysis of 20,937 International lung Cancer consortium (ILCCO) patients. Lung Cancer. 1 févr 2021;152:58-65.

79. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, et al. Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 1 mars 2021;4(3):e213520.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

80. Horita N, Kato S, Utsunomiya D. Collider bias and the obesity paradox. Nutr Rev. 10 janv 2023;81(2):231-2.

81. Li Y, Li C, Wu G, Yang W, Wang X, Duan L, et al. The obesity paradox in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 1 juill 2022;80(7):1755-68.

82. Simillis C, Taylor B, Ahmad A, Lal N, Afxentiou T, Powar MP, et al. A systematic review and meta-analysis assessing the impact of body mass index on long-term survival outcomes after surgery for colorectal cancer. Eur J Cancer. 1 sept 2022;172:237-51.

83. Kumar S, Mahmud N, Goldberg DS, Datta J, Kaplan DE. Disentangling the obesity paradox in upper gastrointestinal cancers: weight loss matters more than body mass index. Cancer Epidemiol. juin 2021;72:101912.

84. Zhu L, Yang F, Dong L, Wang G, Li Q, Zhong C. Novel evidence of obesity paradox in esophageal adenocarcinoma: perspective on genes that uncouple adiposity from dismal outcomes. J Cancer. 1 janv 2022;13(2):436-49.

85. Kamiya H, Komatsu S, Nishibeppu K, Ohashi T, Konishi H, Shiozaki A, et al. Obesity paradox as a new insight from postoperative complications in gastric cancer. Sci Rep. 21 juin 2023;13(1):10116.

86. Gupta A, Das A, Majumder K, Arora N, Mayo HG, Singh PP, et al. Obesity is Independently Associated with Increased Risk of Hepatocellular Cancer-related Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Clin Oncol. sept 2018;41(9):874-81.

87. Wang YQ, Pan D, Yao ZY, Li YQ, Qu PF, Wang RB, et al. Impact of baseline body mass index on the long-term prognosis of advanced hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy. World J Gastroenterol. 7 oct 2024;30(37):4132-48.

88. McWilliams RR, Matsumoto ME, Burch PA, Kim GP, Halfdanarson TR, de Andrade M, et al. Obesity Adversely Affects Survival in Pancreatic Cancer Patients. Cancer. 1 nov 2010;116(21):5054-62.

89. Shi YQ, Yang J, Du P, Xu T, Zhuang XH, Shen JQ, et al. Effect of Body Mass Index on Overall Survival of Pancreatic Cancer. Medicine (Baltimore). 8 avr 2016;95(14):e3305.

90. Güzel AB, Khatib G, Küçükgöz Güleç Ü, Gümürdülü D, Vardar MA. The impact of morbid obesity on survival of endometrial cancer. Turk J Obstet Gynecol. sept 2020;17(3):209-14.

91. Smith D, Young Kang E, Nelson GS, Lee CH, Köbel M, Aubrey C. The association between body mass index and molecular subtypes in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol Rep. 1 juill 2024;54:101447.

92. Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, Gehrig PA, Modesitt SC, Bae-Jump V, et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. janv 2016;140(1):184-90.

93. Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, Kjaer SK, Modugno F, deFazio A, et al. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. Br J Cancer. 1 sept 2015;113(5):817-26.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

94. Choi Y, Park B, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. Int J Cancer. 1 févr 2013;132(3):625-34.

95. Saitta C, Afari JA, Walia A, Patil D, Tanaka H, Hakimi K, et al. Unraveling the BMI paradox in different renal cortical tumors: insights from the INMARC registry. Urol Oncol Semin Orig Investig. 1 avr 2024;42(4):119.e1-119.e16.

96. Martini A, Shah QN, Waingankar N, Sfakianos JP, Tsao CK, Necchi A, et al. The obesity paradox in metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. sept 2022;25(3):472-8.

97. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res Phila Pa. avr 2011;4(4):486-501.

98. Mustață T, Jinga DC, Lazăr I, Martin SC, Sîrbu AE, Fica S. The Impact of Obesity on Prostate Cancer and Progression to Castration Resistance—Real-World Data from a Romanian Center. J Clin Med. janv 2025;14(9):3146.

99. Yuan Q, Du M, Loehrer E, Johnson BE, Gainor JF, Lanuti M, et al. Postdiagnosis BMI Change Is Associated with Non-Small Cell Lung Cancer Survival. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. janv 2022;31(1):262-8.

100. Vedire Y, Kalvapudi S, Yendamuri S. Obesity and lung cancer—a narrative review. J Thorac Dis. 30 mai 2023;15(5):2806-23.

101. Nitsche LJ, Mukherjee S, Cheruvu K, Krabak C, Rachala R, Ratnakaram K, et al. Exploring the Impact of the Obesity Paradox on Lung Cancer and Other Malignancies. Cancers. 11 mars 2022;14(6):1440.

102. Uprety D, Seaton R, Hadid T, Mamdani H, Sukari A, Ruterbusch JJ, et al. Racial and socioeconomic disparities in survival among patients with metastatic non–small cell lung cancer. JNCI J Natl Cancer Inst. 1 oct 2024;116(10):1697-704.

103. Chihara D, Larson MC, Robinson DP, Thompson CA, Maurer MJ, Casulo C, et al. Body mass index and survival of patients with lymphoma. Leuk Lymphoma. nov 2021;62(11):2671-8.

104. Wang B, Derman BA, Langerman SS, Johnson J, Zhang W, Jakubowiak A, et al. Body Mass Index and Overall Survival of Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Cancers. 29 oct 2022;14(21):5331.

105. Shalata W, Gothelf I, Dudnik Y, Cohen AY, Abu Jama A, Liba T, et al. Correlation Between Body Mass Index and Immunotherapy Response in Advanced NSCLC. Cancers. 29 mars 2025;17(7):1149.

106. Sanchez A, Furberg H, Kuo F, Vuong L, Ged Y, Patil S, et al. Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a cohort study. Lancet Oncol. févr 2020;21(2):283-93.

107. Anderson AS, Martin RM, Renehan AG, Cade J, Copson ER, Cross AJ, et al. Cancer survivorship, excess body fatness and weight-loss intervention—where are we in 2020? Br J Cancer. mars 2021;124(6):1057-65.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

108. Tiffany D. Identification et impact pronostique de la sarcopénie chez les patients en surpoids ou obèses et atteints d'un carcinome rénal localisé, pris en charge au CHU de Limoges entre 2006 et 2017 [Internet] [Thèse d'exercice]. [Limoges]: Université de Limoges; 2018. Disponible sur: https://cdn.unilim.fr/files/theses-exercice/M20183191.pdf

109. 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.

110. Lohmann AE, Soldera SV, Pimentel I, Ribnikar D, Ennis M, Amir E, et al. Association of Obesity With Breast Cancer Outcome in Relation to Cancer Subtypes: A Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2 nov 2021;113(11):1465-75.

111. Saleh K, Carton M, Dieras V, Heudel PE, Brain E, D'Hondt V, et al. Impact of body mass index on overall survival in patients with metastatic breast cancer. The Breast. 1 févr 2021;55:16-24.

112. Modi ND, Tan JQE, Rowland A, Koczwara B, Abuhelwa AY, Kichenadasse G, et al. The obesity paradox in early and advanced HER2 positive breast cancer: pooled analysis of clinical trial data. NPJ Breast Cancer. 22 mars 2021;7:30.

113. Boivin L, Diguisto C, Chas M, Bédouet L, Etienne C, Arbion F, et al. Indice de masse corporelle et facteurs pronostiques du cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 avr 2017;45(4):215-23.

114. Pfeiler G, Hlauschek D, Mayer EL, Deutschmann C, Kacerovsky S, -, et al. Impact of BMI in Patients With Early Hormone Receptor–Positive Breast Cancer Receiving Endocrine Therapy With or Without Palbociclib in the PALLAS Trial. J Clin Oncol. 20 nov 2023;41(33):5118-30.

115. Kwan ML, John EM, Caan BJ, Lee VS, Bernstein L, Cheng I, et al. Obesity and Mortality After Breast Cancer by Race/Ethnicity: The California Breast Cancer Survivorship Consortium. Am J Epidemiol. 1 janv 2014;179(1):95-111.

116. Kawai M, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Niikura N, Anan K, et al. Body mass index and survival after diagnosis of invasive breast cancer: a study based on the Japanese National Clinical Database—Breast Cancer Registry. Cancer Med. 29 févr 2016;5(6):1328-40.

117. Limenih MA, Mekonnen EG, Birhanu F, Jima BR, Sisay BG, Kassahun EA, et al. Survival Patterns Among Patients With Breast Cancer in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 14 mai 2024;7(5):e2410260.

118. Bénin - Registre du cancer de Cotonou [Internet]. [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://afcrn.org/index.php/membership/membership-list/134-cotonoucancerregistry

119. Registre général des cancers de Haute-Vienne [Internet]. Limoges – CHU. 2025 [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://www.chu-limoges.fr/service-medical/registre-general-des-cancers-de-haute-vienne/

120. Population de Cotonou, Bénin (2025) - Statistiques démographiques [Internet]. [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://populationstat.com/benin/cotonou

Licence CC BY-NC-ND 4.0

121. Conseil de l'Alimentation et de la Nutrition. POLITIQUE NATIONALE D'ALIMENTATION ET DE NUTRITION 2023-2033 [Internet]. Cotonou, Bénin: CAN; 2023 p. 185. Disponible sur: https://faolex.fao.org/docs/pdf/ben223299.pdf

122. Où se trouve la ville de Cotonou ? [Internet]. Gifex. 2022 [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://gifex.com/fr/fichier/ou-se-trouve-la-ville-de-cotonou/

123. Insee. Estimation de la population au 1er janvier 2025 | Insee [Internet]. [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/8331297

124. Observatoire de l'habitat, Limoges Métropole. Rapport observatoire 2022-2023 [Internet]. Limoges: Limoges Métropole; 2023 p. 38. Disponible sur: https://www.limoges-metropole.fr/fileadmin/0-PAGE_ACCUEIL/7-Publications/2024/20240220_Publication__Obesrvatoire_de_L_Habitat_Site_Internet_Limoges_Metropole_LM-_Rapport_observatoire_2022-2023_81_.pdf

125. CARTE DE LIMOGES : Situation géographique et population de Limoges en 2025, code postal 87000 [Internet]. [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://www.cartes-2-france.com/villes/limoges-87000.php

126. Institut National Du Cancer. Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) [Internet]. 2021 [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: https://www.cancer.fr/personnes-malades/diagnostic/examens-de-diagnostic/scanner

127. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab. oct 2008;33(5):997-1006.

128. van Vugt JLA, Levolger S, Gharbharan A, Koek M, Niessen WJ, Burger JWA, et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. J Cachexia Sarcopenia Muscle. avr 2017;8(2):285-97.

129. Derstine BA, Holcombe SA, Ross BE, Wang NC, Su GL, Wang SC. Skeletal muscle cutoff values for sarcopenia diagnosis using T10 to L5 measurements in a healthy US population. Sci Rep. 27 juill 2018;8(1):11369.

130. Steele S, Lin F, Le TL, Medline A, Higgins M, Sandberg A, et al. Segmentation and Linear Measurement for Body Composition Analysis using Slice-O-Matic and Horos. JoVE J Vis Exp. 21 mars 2021;(169):e61674.

131. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. J R Stat Soc Ser B Methodol. 1972;34(2):187-220.

132. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. mai 2011;4(3):363-71.

133. Rizopoulos D. Modèles conjoints pour les données longitudinales et temporelles jusqu'à l'événement: Avec des applications en R. 275 p.

134. Proust-Lima C, Joly P, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Joint modelling of multivariate longitudinal outcomes and a time-to-event: A nonlinear latent class approach. Comput Stat Data Anal. févr 2009;53(4):1142-54.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

135. Nan M L, James H. W. Random-Effects Models for Longitudinal Data. déc 1982;38(4):963-74.

136. Yip C, Dinkel C, Mahajan A, Siddique M, Cook GJR, Goh V. Imaging body composition in cancer patients: visceral obesity, sarcopenia and sarcopenic obesity may impact on clinical outcome. Insights Imaging. 13 juin 2015;6(4):489-97.

137. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Malpica L, Williams GR. Myosteatosis and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. janv 2020;145:102839.

138. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. JAMA Oncol. 1 juin 2018;4(6):798-804.

139. Bandera EV, Qin B, Hong CC. Association of Adiposity With Mortality Among Black Patients With Breast Cancer—Reply. JAMA Oncol. 1 janv 2022;8(1):170-1.

140. Adebamowo CA, Ogundiran TO, Adenipekun AA, Oyesegun RA, Campbell OB, Akang EU, et al. Obesity and Height in Urban Nigerian Women with Breast Cancer. Ann Epidemiol. 1 juill 2003;13(6):455-61.

141. Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, Ryan AM. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. Proc Nutr Soc. mai 2016;75(2):188-98.

142. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2 janv 2013;309(1):71-82.

143. Shachar SS, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer-Moving Beyond BMI. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. janv 2017;26(1):13-6.

144. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Holmes MD, Bersch AJ, et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. mai 2009;18(5):1403-9.

145. Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, Ligibel JA, Harrigan M, Irwin ML. Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. JNCI J Natl Cancer Inst. 30 sept 2015;107(12):djv275.

146. Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. mai 2011;4(3):363-71.

147. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. Stat Med. 2007;26(11):2389-430.

148. Prado CMM, Maia YLM, Ormsbee M, Sawyer MB, Baracos VE. Assessment of nutritional status in cancer--the relationship between body composition and pharmacokinetics. Anticancer Agents Med Chem. oct 2013;13(8):1197-203.

149. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primer. 23 sept 2019;5(1):66.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

150. Nnyepi MS, Gwisai N, Lekgoa M, Seru T. Evidence of nutrition transition in Southern Africa. Proc Nutr Soc. nov 2015;74(4):478-86.

151. Prado CMM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol. juill 2008;9(7):629-35.

152. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. J Clin Oncol. 10 déc 2016;34(35):4270-6.

153. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. août 2004;4(8):579-91.

154. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 avr 2013;31(12):1539-47.

155. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil–Based Chemotherapy Toxicity. Clin Cancer Res. 1 juin 2007;13(11):3264-8.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Annexes

Annexe 1. Article 1 148
Annexe 1.1. Tableaux 148
Annexe 1.2. Figures 158
Annexe 2. Article 2 163
Annexe 2.1. Résultats du modèle conjoint avec paramétrage de la pente (sous-modèles longitudinaux et de survie) 163
Annexe 2.2. Diagramme de flux 165
Annexe 2.3. Répartition des variations de l'IMC et risque de mortalité lié aux jalons (6, 12, 24, 36 mois) 166
Annexe 2.4. Résultats du modèle conjoint analysant l'interaction entre la pente de l'IMC et les catégories d'IMC au moment du diagnostic sur le risque d'événement 167
Annexe 2.5. Résultats des analyses de sensibilité utilisant des modèles de Cox à entrée différée à 24 et 36 mois (analyses repères) 169
Annexe 2.6. Vérification des hypothèses du modèle 171
Annexe 3. Evaluation de l'état nutritionnel (Mini Nutritional Assessment MNA) 175
Annexe 4. Questionnaire de collecte des données 176

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Annexe 1. Article 1

Annexe 1.1. Tableaux

Table S1. Full multivariable Cox model stratified by study site for overall survival (n=619, 90 events)

Variables	HR (95% CI)	p-value
Under/Normal weight	1 (ref)	
Overweight	0.37 (0.22-0.64)	**<0.001**
Obesity class I	0.42 (0.22-0.78)	**0.006**
Obesity class II-III	0.74 (0.34–1.59)	0.436
Age (per year)	1.08 (1.06-1.12)	**<0.001**
Menopausal status		
Menopause	1 (ref)	
Premenopausal	3.00 (1.41-6.39)	**0.004**
Stage		
I	1 (ref)	
II	1.30 (0.53–3.23)	0.568
III	3.82 (1.80–8.13)	**<0.001**
Molecular subtype		
Luminal A	1 (ref)	
Luminal B	0.90 (0.34–2.42)	0.979
HER2-positive	1.08 (0.58–2.01)	0.792
Triple-negative	3.12 (1.81–5.39)	**<0.001**

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table S2. Stratified Cox proportional hazards models for overall survival by study site, adjusted for age, menopausal status, stage, and molecular subtype (n=619, 90 events)

	Cotonou (n =132)		Limoges (n=487)	
BMI category	**aHR (95% CI)**	**p-value**	**aHR (95% CI)**	**p-value**
Under/Normal weight	1 (ref)		1 (ref)	
Overweight	0.21 (0.09–0.50)	**<0.001**	0.45 (0.22-0.89)	**0.024**
Obesity class I	0.22 (0.07–0.65)	**0.006**	0.55 (0.25-1.20)	0.135
Obesity class II-III	0.28 (0.08–0.98)	**0.047**	1.07 (0.41-2.85)	0.877
Age (per year)	1.01 (0.95-1.06)	0.759	1.12 (1.08-1,15)	<0.001
Menopausal status				
Menopause	1 (ref)		1 (ref)	
Premenopausal	1.29 (0.42-3.99)	0.657	3.95 (1.14-13.73)	**0.031**
Stage				
I	1 (ref)		1 (ref)	
II	0.80 (0.07-8.12)	0.851	1.31 (0.47-3.64)	0.599
III	4.11 (0.51-32.75)	0.182	3.19 (1.38-7.36)	**0.006**
Molecular subtype				
Luminal A	1 (ref)		1 (ref)	
Luminal B	0.47 (0.08-2.86)	0.336	0.67 (0.28-1.64)	0.388
HER2-positive	1.80 (0.54-5.98)	0.417	1.75 (0.51-6.00)	0.372
Triple-negative	3.72 (1.22-11.37)	**0.021**	3.18 (1.58-6.41)	**0.001**

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table S3. Reduced Cox proportional hazards model for overall survival in Cotonou adjusted for age, stage, and molecular subtype (n=132, 33 events)

Variable	aHR (95% CI)	p-value
BMI category (kg/m²)		
Underweight/Normal weight (<25)	1 (ref)	
Overweight (25–29.9)	0.26 (0.11–0.59)	**0.001**
Obesity class I (30–34.9)	0.26 (0.09–0.73)	**0.011**
Obesity class II–III (≥35)	0.30 (0.09–1.07)	0.063
Age (per year)	1.00 (0.96–1.03)	0.853
Stage		
I	1 (ref)	
II	0.78 (0.08–7.93)	0.834
III	3.28 (0.42–25.68)	0.262
Triple-negative subtype	3.22 (1.57–6.58)	**0.001**

Note: Model reduced due to the limited number of events in Cotonou (n=33). Covariates retained a priori: BMI categories, age, stage, and triple-negative subtype (TNBC), given its established prognostic value in breast cancer. Results should be interpreted with caution due to potential model instability.

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table S4. Multivariable Cox proportional hazards model at 2-month landmark, including treatment modalities, by BMI category and study site

Variables	aHR (95% CI)	p-value
Cotonou (n =128)		
Under/Normal weight	1 (ref)	
Overweight	0.24 (0.10–0.57)	0.001
Obesity class I	0.17 (0.27–1.24)	0.001
Obesity class II-III	0.42 (0.33–2.23)	0.176
Limoges (n=482)		
Under/Normal weight	1 (ref)	
Overweight	0.37 (0.18–0.79)	0.010
Obesity class I	0.67 (0.31–1.45)	0.309
Obesity class II-III	0.65 (0.19–2.18)	0.488
Study site		
Limoges	1 (ref)	
Cotonou	8.94 (3.69–21.65)	<0.001
Age (per year)	1.06 (1.04-1.10)	< 0.001
Menopausal status		
Menopause	1 (ref)	
Premenopausal	2.79 (1.23-6.34)	0.014
Stage		
I	1 (ref)	
II	1.42 (0.55–3.65)	0.472
III	3.96 (1.78–8.81)	0.001
Molecular subtype		
Luminal A	1 (ref)	
Luminal B	0.72 (0.23–2.28)	0.579
HER2-positive	1.14 (0.58–2.21)	0.703
Triple-negative	3.11 (1.81–5.33)	0.001

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table S5. Distribution of participants' characteristics across Body Mass Index (BMI) categories at diagnosis in Cotonou, 2014–2021 (N = 179). Percentages are calculated within each BMI category (columns).

	Underweight (n = 1)	Normal (n = 58)	Overweight (n = 63)	Obesity class I (n = 34)	Obesity class II&III (n = 23)	Total (n = 179)
Age, years						
< 50	1 (100.0)	37 (63.8)	36 (57.1)	21 (61.8)	17 (73.9)	112 (62.6)
50 – 59	0 (0.0)	8 (13.8)	19 (30.2)	8 (23.5)	5 (21.7)	40 (22.4)
60 – 69	0 (0.0)	11 (19.0)	6 (9.5)	4 (11.8)	1 (4.4)	22 (12.3)
≥ 70	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.2)	1 (2.9)	0 (0.0)	5 (2.7)
Menopausal status						
Premenopausal	1 (100.0)	35 (60.3)	34 (54.0)	19 (55.9)	13 (56.5)	102 (57.0)
Menopause	0 (0.0)	23 (39.7)	29 (46.0)	15 (44.1)	10 (43.5)	77 (43.0)
Smoking						
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
No	1 (100.0)	53 (91.4)	58 (92.1)	31 (91.2)	22 (95.7)	165 (92.2)
Missing data	0 (0.0)	5 (8.6)	4 (6.3)	3 (8.8)	1 (4.3)	13 (7.3)
Alcohol						
Yes	0 (0.0)	5 (8.6)	6 (9.5)	4 (11.8)	0 (0.0)	15 (8.4)
No	1 (100.0)	48 (82.8)	53 (84.2)	27 (79.4)	22 (95.7)	151 (84.3)
Missing data	0 (0.0)	5 (8.6)	4 (6.3)	3 (8.8)	1 (4.3)	13 (7.3)
Breast cancer histological type						
Infiltrating ductal carcinoma	1 (100.0)	54 (93.1)	60 (95.2)	32 (94.1)	21 (91.4)	168 (93.8)
Infiltrating lobular carcinoma	0 (0.0)	3 (5.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (4.3)	5 (2.8)
Other	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.2)	2 (5.9)	1 (4.3)	6 (3.4)

Stade						
1	0 (0.0)	3 (5.2)	1 (1.6)	1 (3.0)	1 (4.3)	6 (3.3)
2	0 (0.0)	13 (22.4)	10 (15.9)	6 (17.6)	5 (21.7)	34 (19.0)
3	0 (0.0)	23 (39.7)	38 (60.3)	19 (55.9)	12 (52.3)	92 (51.4)
4	1 (100.0)	19 (32.7)	14 (22.2)	8 (23.5)	5 (21.7)	47 (26.3)
Grade SBR						
1	0 (0.0)	9 (15.5)	9 (14.3)	3 (8.8)	2 (8.7)	23 (12.9)
2	0 (0.0)	26 (44.8)	29 (46.0)	15 (44.1)	14 (60.9)	84 (46.9)
3	1 (100.0)	23 (39.7)	25 (39.7)	16 (47.1)	7 (30.4)	72 (40.2)
Breast cancer subtype						
Luminal A	0 (0.0)	20 (34.5)	10 (15.9)	11 (32.4)	6 (26.1)	47 (26.3)
Luminal B	1 (100.0)	21 (36.2)	22 (34.9)	12 (35.3)	5 (21.7)	61 (34.1)
HR + HER2-HER2+	0 (0.0)	6 (10.3)	6 (9.5)	2 (5.8)	3 (13.1)	17 (9.4)
Triple-Negative Breast Cancer	0 (0.0)	11 (19.0)	25 (39.7)	9 (26.5)	9 (39.1)	54 (30.2)
Metastases. n (%)	1 (100.0)	30 (51.7)	26 (41.3)	15 (44.1)	10 (43.5)	82 (45.8)
Number of metastatic sites						
< 3	1 (100.0)	22 (73.3)	23 (88.5)	13 (86.7)	9 (90.0)	68 (83.0)
≥ 3	0 (0.0)	7 (23.3)	2 (7.7)	2 (13.3)	1 (10.0)	12 (14.6)
Missing data	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
Comorbidities	0 (0.0)	11 (19.0)	23 (36.5)	15 (44.1)	4 (17.4)	53 (29.6)
Diabetes	0 (0.0)	2 (3.4)	8 (12.7)	4 (11.8)	0 (0.0)	14 (7.8)
High Blood Pressure	0 (0.0)	10 (17.2)	18 (28.6)	13 (38.2)	4 (17.4)	45 (25.1)
AIDS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Death	0 (0.0)	29 (50.0)	21 (33.3)	9 (26.5)	8 (34.8)	67 (37.4)
Cause of death						

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Breast cancer	0 (0.0)	16 (55.2)	17 (80.9)	6 (66.7)	5 (62.5)	44 (65.7)
Other causes	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (4.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (4.5)
Missing data	0 (0.0)	12 (41.4)	3 (14.3)	2 (22.2)	3 (37.5)	20 (29.9)
Recurrence	0 (0.0)	25 (43.1)	24 (38.1)	13 (38.2)	9 (39.1)	71 (39.6)
Type of recurrence						
Local	0 (0.0)	5 (20.0)	2 (8.3)	2 (15.4)	2 (22.2)	11 (15.5)
Metastases	0 (0.0)	20 (80.0)	22 (91.7)	11 (84.6)	7 (77.8)	60 (84.5)
Treatments						
Surgery	0 (0.0)	51 (87.9)	54 (85.7)	27 (79.4)	22 (95.6)	154 (86.0)
Radiotherapy	1 (100.0)	19 (32.8)	19 (30.2)	16 (47.1)	11 (47.8)	66 (36.8)
Hormonetherapy	1 (100.0)	37 (63.8)	42 (66.7)	19 (55.8)	14 (60.8)	113 (63.1)
Chemotherapy	1 (100.0)	56 (96.6)	62 (98.4)	34 (100.0)	21 (91.3)	174 (97.2)

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table S6. Distribution of participants' characteristics across Body Mass Index (BMI) categories at diagnosis in Limoges, 2014–2021 (N = 531). Percentages are calculated within each BMI category (columns).

	Underweight (n = 15)	Normal (n = 224)	Overweight (n = 169)	Obesity class I (n = 79)	Obesity class II&III (n = 44)	Total (n = 531)
Age, years						
< 50	3 (20.0)	58 (25.9)	30 (17.7)	15 (19.0)	5 (11.4)	111 (20.9)
50 – 59	5 (33.3)	52 (23.2)	50 (29.6)	18 (22.8)	15 (34.1)	140 (26.4)
60 – 69	1 (6.7)	51 (22.8)	37 (21.9)	18 (22.8)	7 (15.9)	114 (21.5)
≥ 70	6 (40.0)	63 (28.1)	52 (30.8)	28 (35.4)	17 (38.6)	166 (31.2)
Menopausal status						
Premenopausal	4 (26.7)	84 (37.5)	44 (26.0)	22 (27.8)	9 (20.5)	163 (30.7)
Menopause	11 (73.3)	140 (62.5)	125 (74.0)	57 (72.2)	35 (79.5)	368 (69.3)
Smoking						
Yes	10 (66.7)	125 (55.8)	78 (46.2)	36 (45.6)	28 (63.6)	277 (52.2)
No	3 (20.0)	98 (43.8)	89 (52.6)	43 (54.4)	16 (36.4)	249 (46.9)
Missing data	2 (13.3)	1 (0.4)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.9)
Alcohol						
Yes	10 (66.7)	87 (38.8)	34 (20.1)	22 (27.8)	19 (43.2)	172 (32.4)
No	2 (13.3)	134 (59.8)	134 (79.3)	57 (72.2)	25 (56.8)	352 (66.3)
MIssing data	3 (20.0)	3 (1.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.3)
Breast cancer histological type						
Infiltrating ductal carcinoma	14 (93.3)	163 (72.7)	127 (75.2)	59 74.7)	38 (86.4)	401 (75.5)
Infiltrating lobular carcinoma	0 (0.0)	34 (15.2)	22 (13.0)	11 (13.9)	2 (4.5)	69 (13.0)
Other	1 (6.7)	27 (12.1)	20 (11.8)	9 (11.4)	4 (9.1)	61 (11.5)

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Stade						
1	3 (20.0)	69 (30.8)	67 (39.6)	30 (38.0)	13 (29.5)	182 (34.3)
2	1 (6.7)	46 (20.5)	38 (22.5)	20 (25.3)	9 (20.5)	114 (21.5)
3	9 (60.0)	84 (37.5)	55 (32.5)	25 (31.6)	18 (40.9)	191 (35.9)
4	2 (13.3)	25 (11.2)	9 (5.4)	4 (5.1)	4 (9.1)	44 (8.3)
Grade SBR						
1	2 (13.3)	30 (13.4)	34 (20.1)	10 (12.6)	8 (18.2)	84 (15.8)
2	10 (66.7)	149 (66.5)	101 (59.8)	48 (60.8)	27 (61.4)	335 (63.1)
3	3 (20.0)	45 (20.1)	34 (20.1)	21 (26.6)	9 (20.4)	112 (21.1)
Breast cancer subtype						
Luminal A	11 (73.3)	157 (70.1)	124 (73.4)	54 (68.4)	37 (84.1)	383 (72.1)
Luminal B	1 (6.7)	36 (16.1)	22 (13.0)	8 (10.1)	2 (4.5)	69 (13.0)
HR + HER2-HER2+	0 (0.0)	13 (5.8)	9 (5.3)	2 (2.5)	1 (2.3)	25 (4.7)
Triple-Negative Breast Cancer	3 (20.0)	18 (8.0)	14 (8.3)	15 (19.0)	4 (9.1)	54 (10.2)
Metastases. n (%)	2 (13.3)	34 (15.2)	18 (10.6)	7 (8.9)	7 (8.9)	68 (12.8)
Number of metastatic sites						
< 3	1 (50.0)	21 (61.8)	10 (55.6)	2 (28.6)	5 (71.4)	39 (57.4)
≥ 3	1 (50.0)	9 (26.5)	8 (44.4)	3 (42.8)	2 (28.6)	23 (33.8)
Missing data	0 (0.0)	4 (11.7)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	6 (8.8)
Comorbidities	5 (33.3)	65 (29.0)	72 (42.6)	45 (57.0)	33 (75.0)	220 (41.4)
Diabetes	1 (6.7)	19 (8.5)	23 (13.6)	17 (21.5)	28 (63.6)	88 (16.6)
High Blood Pressure	5 (33.3)	58 (25.9)	61 (36.1)	41 (51.9)	27 (61.4)	192 (36.2)
AIDS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.3)	2 (0.4)
Death	4 (26.7)	48 (21.4)	15 (8.8)	10 (12.6)	9 (20.5)	86 (16.2)
Cause of death						

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Breast cancer	2 (50.0)	27 (56.3)	8 (53.3)	3 (30.0)	5 (55.6)	45 (52.3)
Other causes	1 (25.0)	16 (33.3)	6 (40.0)	3 (30.0)	4 (44.4)	30 (34.9)
Missing data	1 (25.0)	5 (10.4)	1 (6.7)	4 (40.0)	0 (0.0)	11 (12.8)
Recurrence	3 (20.0)	34 (15.2)	19 (11.2)	6 (7.6)	7 (15.9)	69 (13.0)
Type of recurrence						
Local	2 (66.7)	11 (32.4)	4 (21.1)	2 (33.3)	2 (28.6)	21 (30.4)
Metastases	1 (33.3)	23 (67.6)	15 (78.9)	4 (66.7)	5 (71.4)	48 (69.6)
Treatments						
Surgery	12 (80.0)	197 (87.9)	161 (95.3)	75 (94.9)	39 (88.6)	484 (91.2)
Radiotherapy	9 (60.0)	186 (83.0)	153 (90.5)	70 (88.6)	38 (86.4)	456 (85.8)
Hormonetherapy	11 (73.3)	188 (83.9)	146 (86.4)	61 (77.2)	35 (79.5)	441 (83.1)
Chemotherapy	8 (53.3)	122 (54.5)	90 (53.3)	43 (54.4)	25 (56.8)	288 (54.2)

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Annexe 1.2. Figures

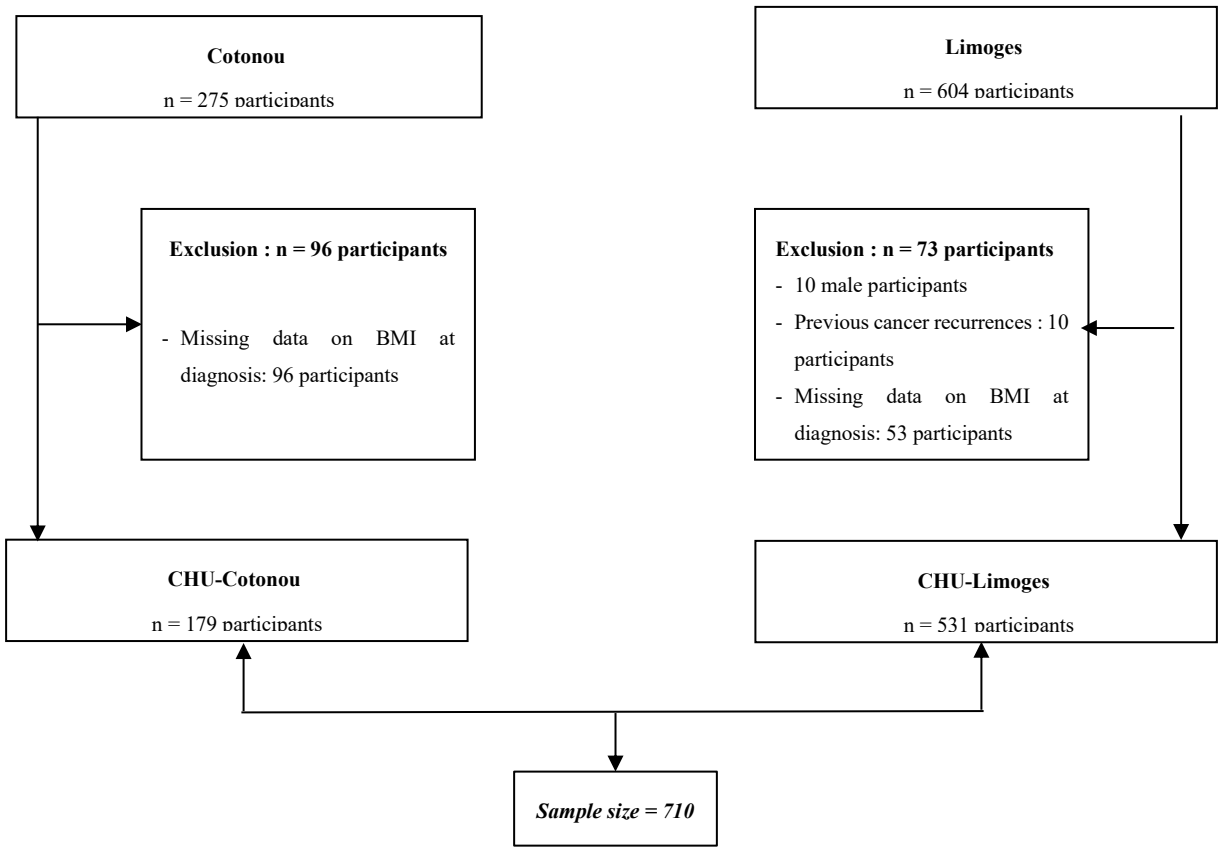
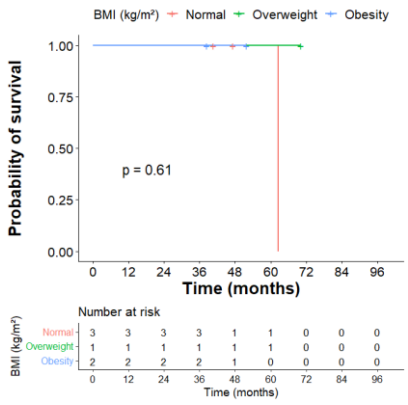


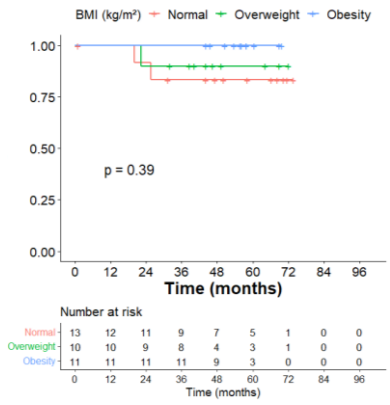
Figure S.1. Flow chart of the study.

Figure S.2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival in Breast Cancer Stade by Body Mass Index (BMI) to Cotonou, 2014-2021 (N=179)

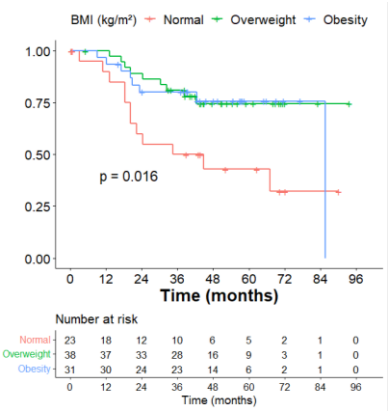
Stade 1



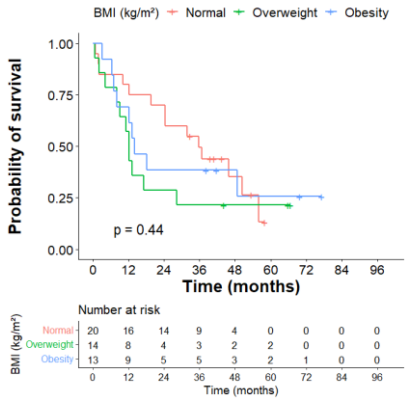
Stade 2



Stade 3



Stade 4



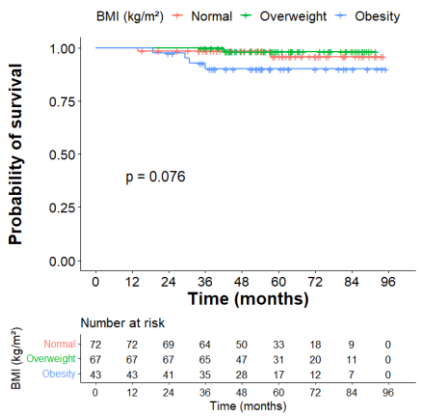
	Event/Total	Hazard Ratio (95% CI)[1]	Survival Estimates (95% CI)[2]	Covariate Level P-values[3]	P-value[4]
Stade 1					
BMI, kg/m²					0.614
Normal	1/3	Reference	5 years : 1.00 (1.00-1.00)	-	
Overweight	0/1	ND	5 years : ND	1	
Obesity	0/2	ND	5 years : ND	ND	
Stade 2					
BMI, kg/m²					0.392
Normal	2/13	Reference	5 years : 0.83 (0.65-1.00)	-	
Overweight	1/10	0.58 (0.05-6.47)	5 years : 0.92 (0.73-1.00)	0.663	
Obesity	0/11	ND	5 years : ND	0.999	
Stade 3					
BMI, kg/m²					**0.016**
Normal	12/23	Reference	5 years : 0.43 (0.25-0.73)	-	
Overweight	9/38	0.33 (0.14-0.78)	5 years : 0.75 (0.61-0.91)	**0.012**	
Obesity	8/31	0.37 (0.15-0.93)	5 years : 0.76 (0.61-0.93)	**0.034**	
Stade 4					
BMI, kg/m²					
Normal	14/20	Reference	5 years : ND	-	0.441
Overweight	11/14	1.67 (0.75-3.71)	5 years : 0.21 (0.07-0.58)	0.208	
Obesity	9/13	1.17 (0.51-2.72)	5 years : 0.26 (0.08-0.74)	0.709	

[1]Cox model, [2] Kaplan-Meier method, [3]Wald Chi-Square test, [4]Logrank test
ND (Not Determined): not available due to insufficient follow-up or events.

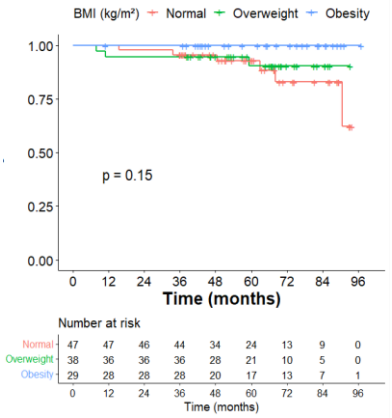
Licence CC BY-NC-ND 4.0

Figure S.3. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival in Breast Cancer Stade by Body Mass Index (BMI) to Limoges, 2014-2021 (N=531)

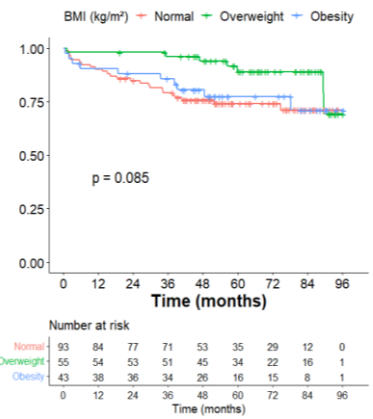
Stade 1



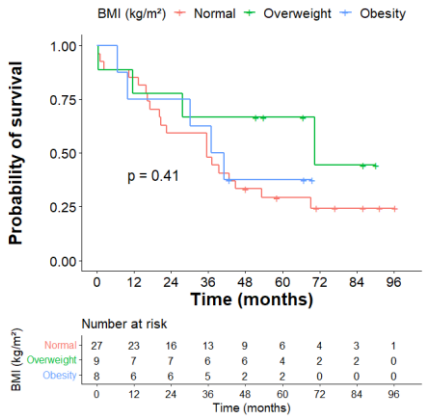
Stade 2



Stade 3



Stade 4



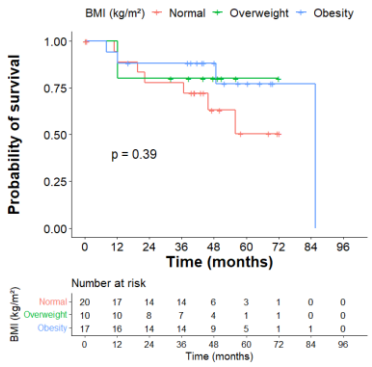
	Event/Total	Hazard Ratio (95% CI)[1]	Survival Estimates (95% CI)[2]	Covariate Level P-values[3]	P-value[4]
Stade 1					
BMI, kg/m²					0.076
Normal	2/72	Reference	5 years : 0.96 (0.90-1.00)	-	
Overweight	1/67	0.51 (0.05-5.59)	5 years : 0.98 (0.95-1.00)	0.580	
Obesity	4/43	3.55 (0.65-19.38)	5 years : 0.90 (0.82-0.99)	0.144	
Stade 2					
BMI, kg/m²					0.153
Normal	6/47	Reference	5 years : 0.93 (0.85-1.00)	-	
Overweight	3/38	0.66 (0.16-2.69)	5 years : 0.90 (0.80-1.00)	0.565	
Obesity	0/29	ND	5 years : ND	0.998	
Stade 3					
BMI, kg/m²					0.085
Normal	24/93	Reference	5 years : 0.74 (0.66-0.84)	-	
Overweight	7/55	0.39 (0.17-0.92)	5 years : 0.69 (0.48-0.99)	**0.032**	
Obesity	10/43	0.85 (0.41-1.78)	5 years : 0.71 (0.56-0.90)	0.674	
Stade 4					
BMI, kg/m²					0.413
Normal	20/27	Reference	5 years : 0.24 (0.12-0.49)	-	
Overweight	4/9	0.48 (0.16-1.43)	5 years : 0.67 (0.42-1.00)	0.188	
Obesity	5/8	0.86 (0.32-2.29)	5 years : 0.37 (0.15-0.92)	0.761	

[1]Cox model, [2] Kaplan-Meier method, [3]Wald Chi-Square test, [4]Logrank test
ND (Not Determined): not available due to insufficient follow-up or events.

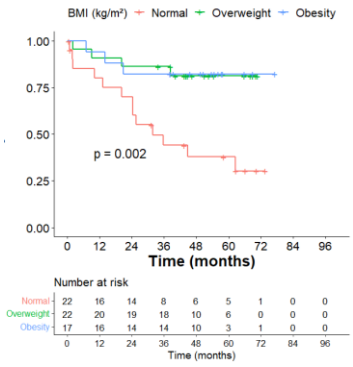
Licence CC BY-NC-ND 4.0

Figure S.4. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival in Breast Cancer Subtype by Body Mass Index (BMI) to Cotonou, 2014-2021 (N=179)

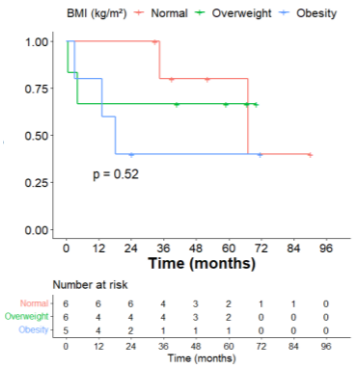
Luminal A



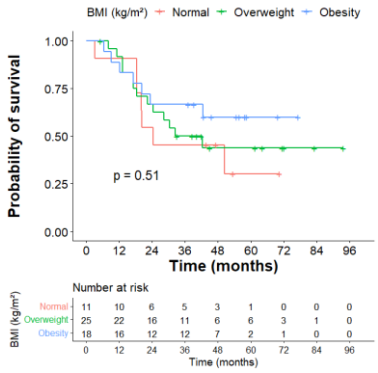
Luminal B



HR + HER2-HER2+



TNBC



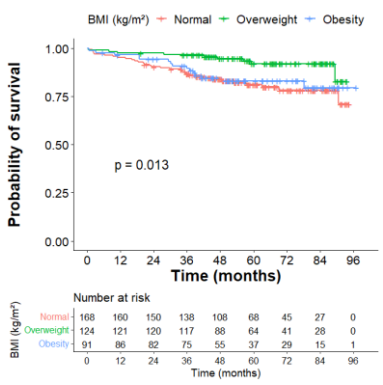
	Event/Total	Hazard Ratio (95% CI)[1]	Survival Estimates (95% CI)[2]	Covariate Level P-values[3]	P-value[4]
Luminal A					
BMI, kg/m²					0.391
Normal	7/20	Reference	5 years : 0.51 (0.28-0.91)	-	
Overweight	2/10	0.53 (0.11-2.57)	5 years : 0.81 (0.58-1.00)	0.433	
Obesity	4/17	0.43 (0.11-1.67)	5 years : 0.77 (0.56-1.00)	0.226	
Luminal B					
BMI, kg/m²					**0.002**
Normal	13/22	Reference	5 years : 0.37 (0.21-0.68)	-	
Overweight	4/22	0.22 (0.07-0.68)	5 years : 0.81 (0.66-0.99)	**0.008**	
Obesity	3/17	0.22 (0.06-0.76)	5 years : 0.82 (0.66-1.00)	**0.017**	
HR + HER2-HER2+					
BMI, kg/m²					0.521
Normal	2/6	Reference	5 years : 0.83 (0.52-1.00)	-	
Overweight	2/6	1.35 (0.18-9.63)	5 years : 0.67 (0.38-1.00)	0.765	
Obesity	3/5	2.67 (0.45-16.40)	5 years : 0.41 (0.14-1.00)	0.288	
TNBC					
BMI, kg/m²					0.514
Normal	7/11	Reference	5 years : 0.30 (0.11-0.85)	-	
Overweight	13/25	0.83 (0.33-2.08)	5 years : 0.44 (0.27-0.71)	0.691	
Obesity	7/18	0.55 (0.19-1.57)	5 years : 0.60 (0.41-0.88)	0.265	

[1]Cox model, [2] Kaplan-Meier method, [3]Wald Chi-Square test, [4]Logrank test
TNBC: Triple-negative breast cancer

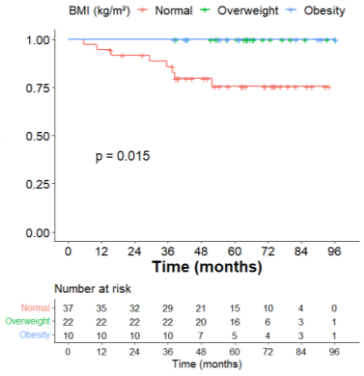
Licence CC BY-NC-ND 4.0

Figure S.5. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival in Breast Cancer Subtype by Body Mass Index (BMI) to Limoges, 2014-2021 (N=531)

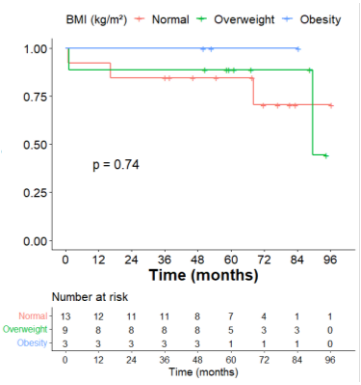
Luminal A



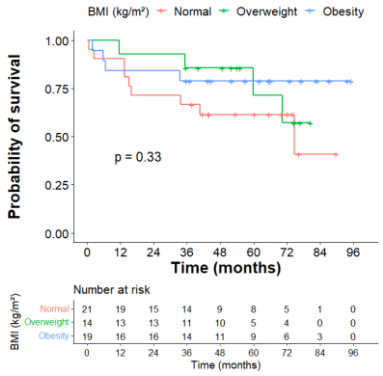
Luminal B



HR + HER2-HER2+



TNBC



	Event/Total	Hazard Ratio (95% CI)[1]	Survival Estimates (95% CI)[2]	Covariate Level P-values[3]	P-value[4]
Luminal A					
BMI, kg/m²					**0.013**
Normal	32/168	Reference	5 years : 0.81 (0.75-0.87)	-	
Overweight	9/124	0.35 (0.16-0.73)	5 years : 0.92 (0.86-0.97)	**0.005**	
Obesity	15/91	0.87 (0.47-1.61)	5 years : 0.79 (0.69-0.91)	0.667	
Luminal B					
BMI, kg/m²					0.015
Normal	8/37	Reference	5 years : 0.76 (0.62-0.92)	-	
Overweight	0/22	ND	5 years : ND	0.998	
Obesity	0/10	ND	5 years : ND	0.999	
HER2-Surexprimant					
BMI, kg/m²					0.741
Normal	3/13	Reference	5 years : 0.85 (0.67-1.00)	-	
Overweight	2/9	0.81 (0.13-5.12)	5 years : 0.89 (0.71-1.00)	0.826	
Obesity	0/3	ND	5 years : ND	0.999	
TNBC					
BMI, kg/m²					0.331
Normal	9/21	Reference	5 years : 0.62 (0.44-0.86)	-	
Overweight	4/14	0.56 (0.17-1.84)	5 years : 0.71 (0.47-1.00)	0.345	
Obesity	4/19	0.44 (0.14-1.44)	5 years : 0.78 (0.63-0.99)	0.177	

[1]Cox model, [2] Kaplan-Meier method, [3]Wald Chi-Square test, [4]Logrank test
TNBC: Triple-negative breast cancer

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Annexe 2. Article 2

Annexe 2.1. Résultats du modèle conjoint avec paramétrage de la pente (sous-modèles longitudinaux et de survie)

Table S1. Longitudinal submodel process coefficients (BMI trajectory)

Variable	Estimate (β)	SE	z-value	p-value
Intercept	18.43	0.31	59.0	<0.001
Time (per year)	0.11	0.05	2.27	0.024
BMI category (25–30] vs <25	5.79	0.17	34.3	<0.001
BMI category ≥30 vs <25	12.63	0.19	66.8	<0.001
Chemotherapy (yes vs no)	–0.86	0.15	–5.57	<0.001
Age (per year)	0.05	0.01	8.37	<0.001
Advanced stage (vs early)	–0.01	0.09	–0.07	0.941
Hormone therapy (yes vs no)	1.02	0.13	7.72	<0.001
Postmenopausal (vs premenopausal)	–0.20	0.15	–1.35	0.177
Function of time ((1+t)^–1.5 –1)	–0.23	0.21	–1.10	0.273
Time × BMI category 25–30	–0.19	0.05	–3.60	0.001
Time × BMI category ≥30	–0.13	0.06	–2.21	0.027
Time × Chemotherapy	–0.04	0.05	–0.75	0.455

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table S2. Survival submodel process coefficients (overall survival)

Variable	Estimate	SE	z-value	HR	95% CI	p-value
Age (per year)	0.083	0.014	6.11	1.09	1.06 – 1.12	<0.001
HER2-positive vs Luminal	0.204	0.733	0.28	1.23	0.29 – 5.18	0.780
Triple-negative vs Luminal	0.963	0.406	2.37	2.62	1.18 – 5.80	0.018
BMI category 25–30 vs 18.5–25	–0.837	0.377	–2.22	0.43	0.21 – 0.91	0.027
BMI category ≥30 vs <25	–0.567	0.384	–1.47	0.57	0.27 – 1.21	0.140
Advanced stage (vs early)	0.882	0.317	2.78	2.42	1.29 – 4.55	0.005
Association parameter (BMI slope)	–0.009	0.008	–1.05	0.99	0.97 – 1.01	0.295

Note. Estimates are log hazard ratios from the survival submodel of the joint model. Hazard ratios (HR) are derived as exp (Estimate). CI = confidence interval; SE = standard error. Model fit indices for the three joint models: **value parameterization**: AIC = 48069.99, BIC = 48207.38; **slope parameterization**: AIC = 48069.82, BIC = 48207.21; **both (combined) parameterization**: AIC = 48075.98, BIC = 48217.53.

Annexe 2.2. Diagramme de flux

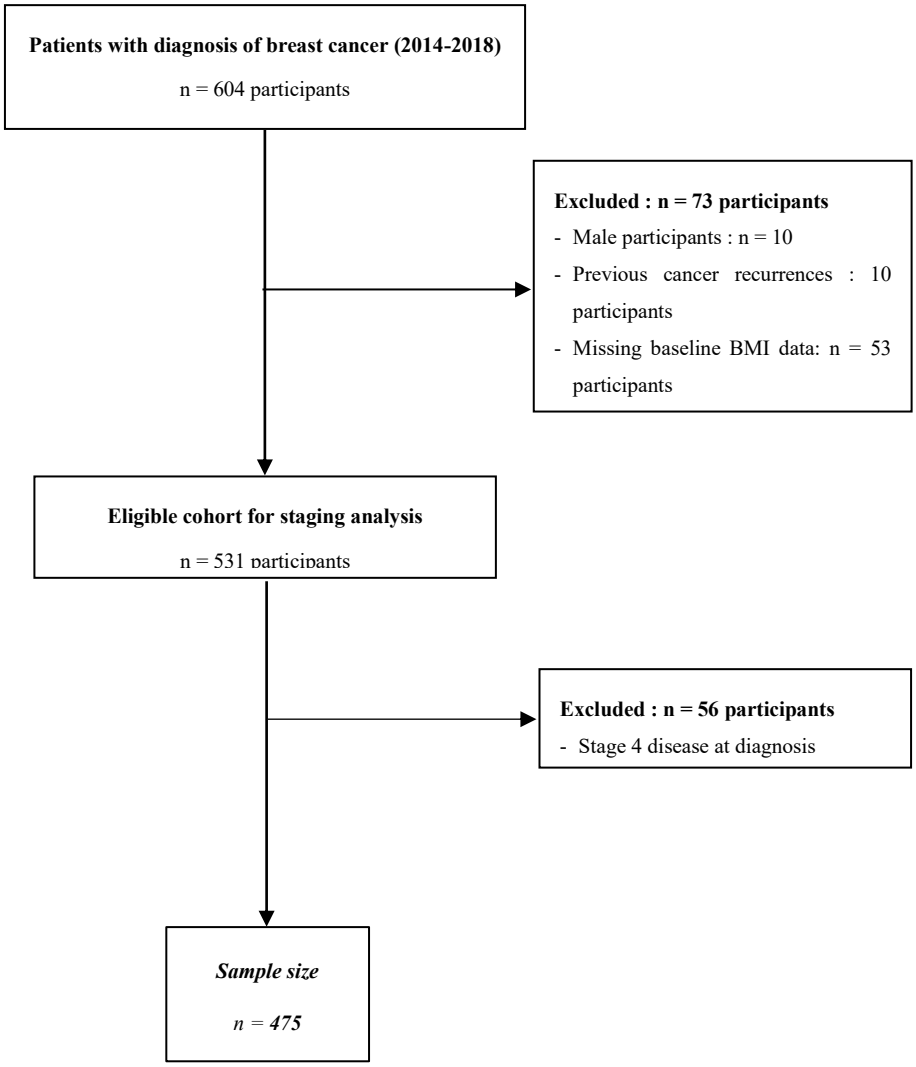


Figure S1. Flow chart of the study.

Annexe 2.3. Répartition des variations de l'IMC et risque de mortalité lié aux jalons (6, 12, 24, 36 mois)

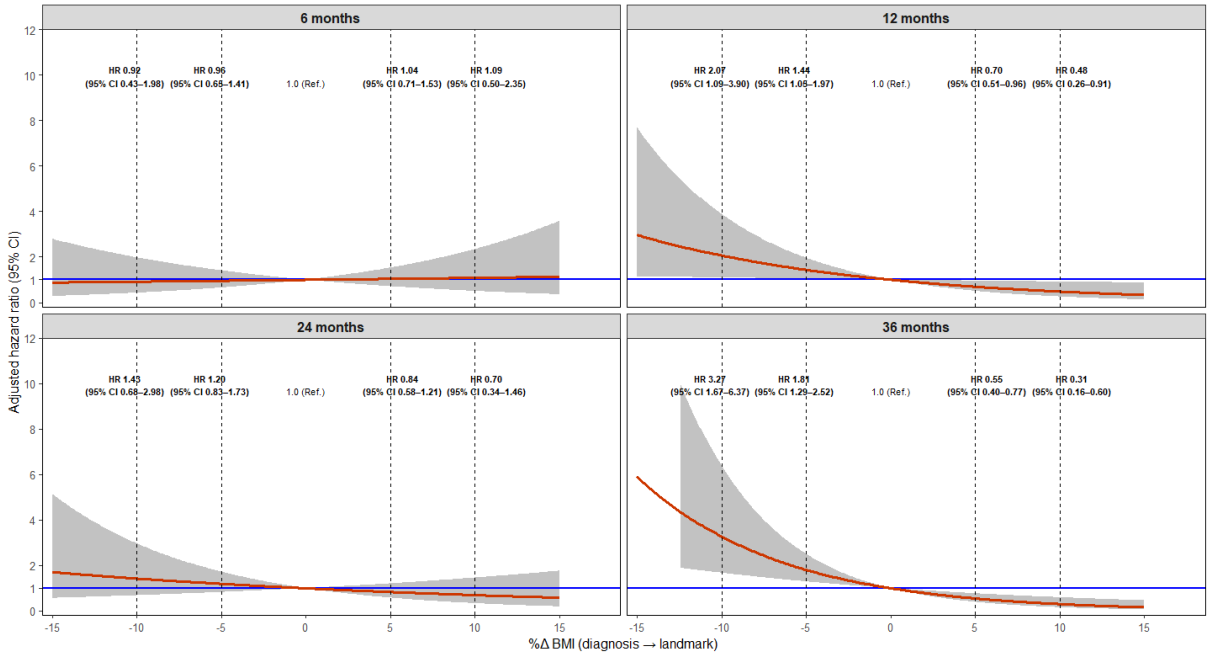


Figure S1: Adjusted hazard ratios (HR) for overall mortality according to percentage change in BMI from diagnosis to each landmark time (6, 12, 24, and 36 months). HRs were derived from multivariable Cox models with BMI change as a linear term, adjusted for age, tumor stage and molecular subtype, menopausal status, metastatic status, and adjuvant treatments. Weight stability (−5% to +5% change) was the reference (HR = 1.0; blue line). The red curve shows point estimates, grey shading indicates 95% confidence intervals, and dashed vertical lines mark ±5% and ±10% BMI change thresholds. Sample sizes: n = 424 (6 months), 402 (12 months), 384 (24 months), 365 (36 months).

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Annexe 2.4. Résultats du modèle conjoint analysant l'interaction entre la pente de l'IMC et les catégories d'IMC au moment du diagnostic sur le risque d'événement

Table S1. Longitudinal submodel process coefficients (BMI trajectory, subgroup analysis)

Variable	Estimate (β)	SE	z-value	p
Intercept	18.44	0.31	59.1	<0.001
Time (per year)	0.09	0.05	1.98	0.047
BMI category (25–30] vs <25	5.77	0.17	34.2	<0.001
BMI category ≥30 vs <25	12.61	0.19	66.7	<0.001
Chemotherapy (yes vs no)	–0.87	0.15	–5.65	<0.001
Age (per year)	0.05	0.01	8.37	<0.001
Advanced stage (vs Early)	–0.01	0.094	–0.07	0.942
Hormone therapy (yes vs no)	1.02	0.13	7.73	<0.001
Postmenopausal (vs premenopausal)	–0.20	0.15	–1.34	0.178
Function of time ((1+t)^–1.5 –1)	–0.27	0.21	–1.26	0.207
Time × BMI category 25–30	–0.18	0.05	–3.44	<0.001
Time × BMI category ≥30	–0.12	0.06	–2.08	0.038
Time × Chemotherapy	–0.03	0.05	–0.64	0.521

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table S2. Survival submodel process coefficients (overall survival, subgroup analysis)

Variable	Estimate	SE	z-value	HR	95% CI	p
Age (per year)	0.07	0.01	5.93	1.08	1.06 – 1.11	<0.001
HER2-positive vs Luminal	0.15	0.73	0.20	1.16	0.28 – 4.83	0.839
Triple-negative vs Luminal	0.83	0.41	2.04	2.30	1.03 – 5.11	0.042
BMI category (25–30] vs <25	–0.89	0.44	–2.04	0.41	0.17 – 0.98	0.042
BMI category ≥30 vs <25	–0.53	0.38	–1.39	0.59	0.28 – 1.25	0.165
Advanced stage (vs early)	0.85	0.32	2.69	2.35	1.25 – 4.43	0.007
Association parameter (BMI slope, ref: normal BMI)	–0.01	0.01	–0.56	0.99	0.96 – 1.02	0.576
Association × BMI category 25–30	–0.05	0.04	–1.33	0.95	0.88 – 1.03	0.184
Association × BMI category ≥30	0.01	0.02	0.30	1.01	0.97 – 1.05	0.761

Note. Estimates are log hazard ratios from the survival submodel of the joint model. Hazard ratios (HR) are derived as exp (Estimate). SE = standard error; CI = confidence interval. Interaction terms (Association × BMI class) represent effect modification of the slope–survival association by baseline BMI class.

Annexe 2.5. Résultats des analyses de sensibilité utilisant des modèles de Cox à entrée différée à 24 et 36 mois (analyses repères)

Table S1. Sensitivity analyses using delayed-entry adjusted Cox models at 24 and 36 months (landmark analyses)

Landmark	n (events)	Categories slope in BMI	HR (95% CI)	p
24 months	453 (32)	Stable (Ref.)	–	–
		Gain	1.11 (0.37–3.35)	0.851
		Loss	2.13 (0.93–4.89)	0.075
		Slope in kg/m²/year (cont.)	0.66 (0.38–1.12)	0.121
36 months	428 (21)	Stable (Ref.)	–	–
		Gain	1.18 (0.35–3.98)	0.789
		Loss	4.07 (1.47–11.33)	0.007
		Slope in kg/m²/year (cont.)	0.37 (0.17–0.80)	<0.001

Notes. Adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for overall mortality according to BMI slope, modeled either continuously (per 1 kg/m²/year increase) or categorically (≥5% loss, ≥5% gain, stable as reference). Analyses were performed at 24 and 36 months after diagnosis using delayed-entry Cox models, adjusted for age, stage, and baseline BMI categories. Sample size and number of events at each landmark are reported.

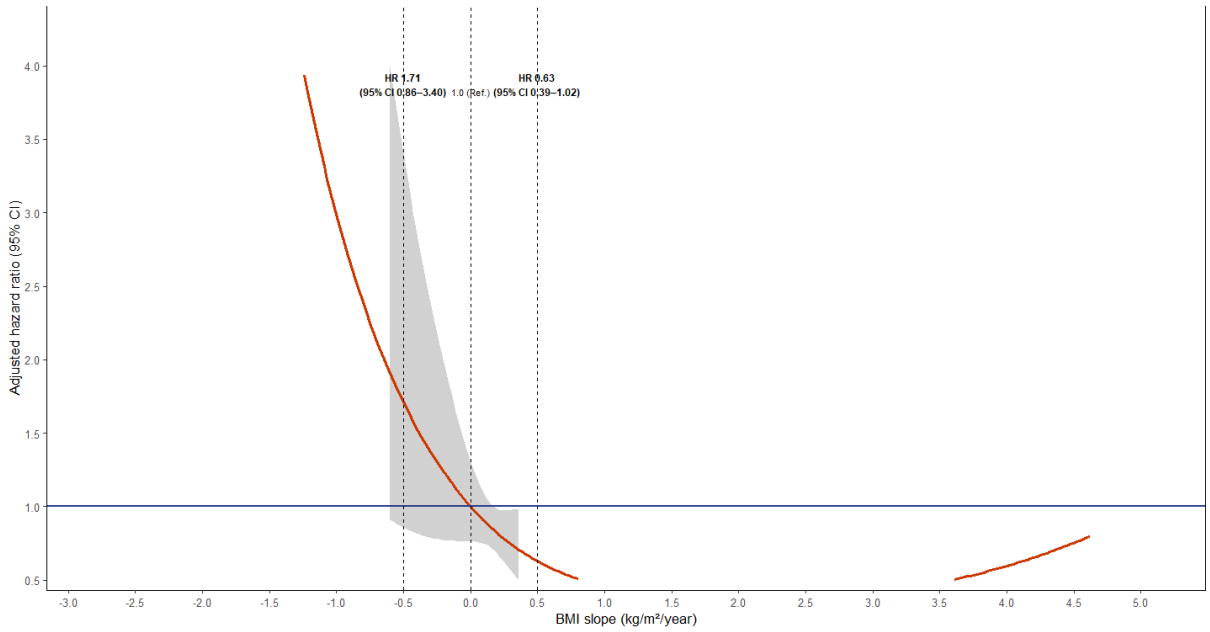


Figure S1. Dose–response relationship between BMI slope at 36 months and overall survival (delayed-entry Cox model)

Dose–response relationship between BMI slope (kg/m²/year) and overall survival at 36 months, estimated using a delayed-entry Cox model with restricted cubic splines. The curve is adjusted for age, stage, and baseline BMI categories. The blue line indicates the reference (HR = 1.0), and shaded areas represent 95% CIs. Dashed vertical lines indicate slopes of –0.5 and +0.5 kg/m²/year, corresponding approximately to clinically relevant thresholds of BMI decrease and increase.

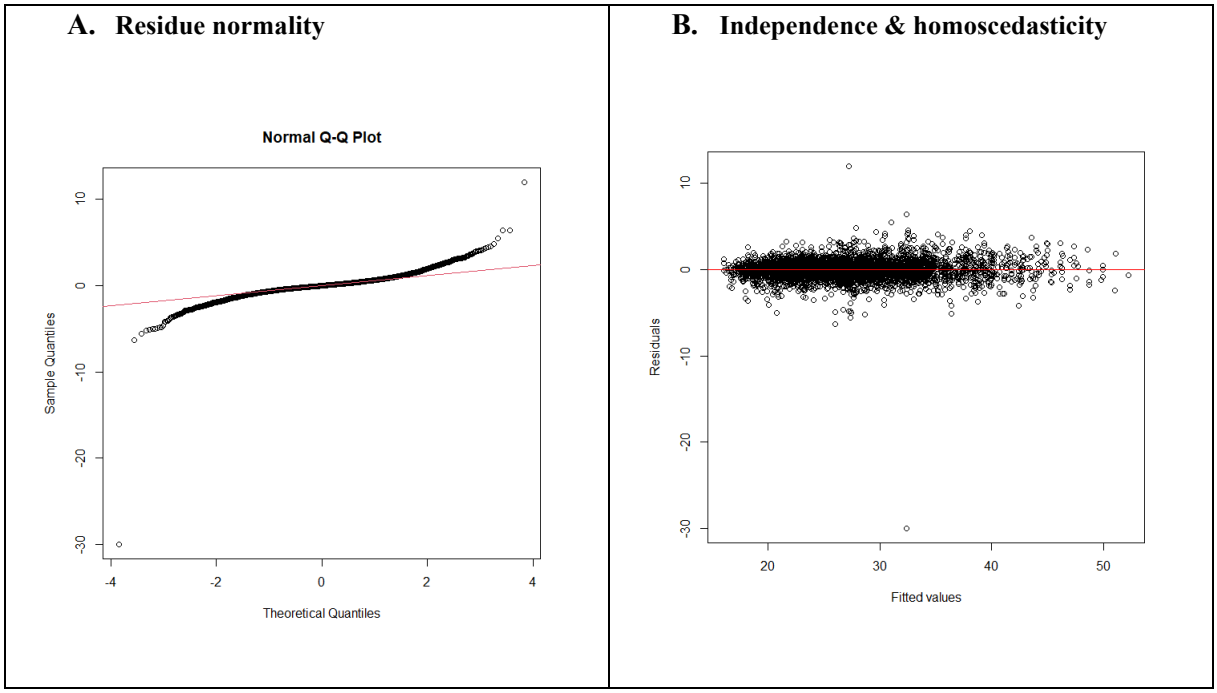
Licence CC BY-NC-ND 4.0

Annexe 2.6. Vérification des hypothèses du modèle

➢ Sous-modèle longitudinal

Figure S1. Residual diagnostics for the mixed-effects model

Model assumptions were verified using residual diagnostics. Q–Q plots indicated approximate normality of residuals, with minor deviations at the tails. Residual-versus-fitted plots showed no strong evidence of heteroscedasticity, supporting the adequacy of the mixed-effects model.



Licence CC BY-NC-ND 4.0

➢ Modèle de Cox

Figure S2. Schoenfeld residuals and Log-minus-log plots

The proportional hazards assumption was checked using Schoenfeld residuals and log–minus–log plots. Both diagnostics supported the proportional hazards assumption, with Schoenfeld residuals showing no systematic deviation from zero and log–minus–log survival curves remaining approximately parallel between groups.

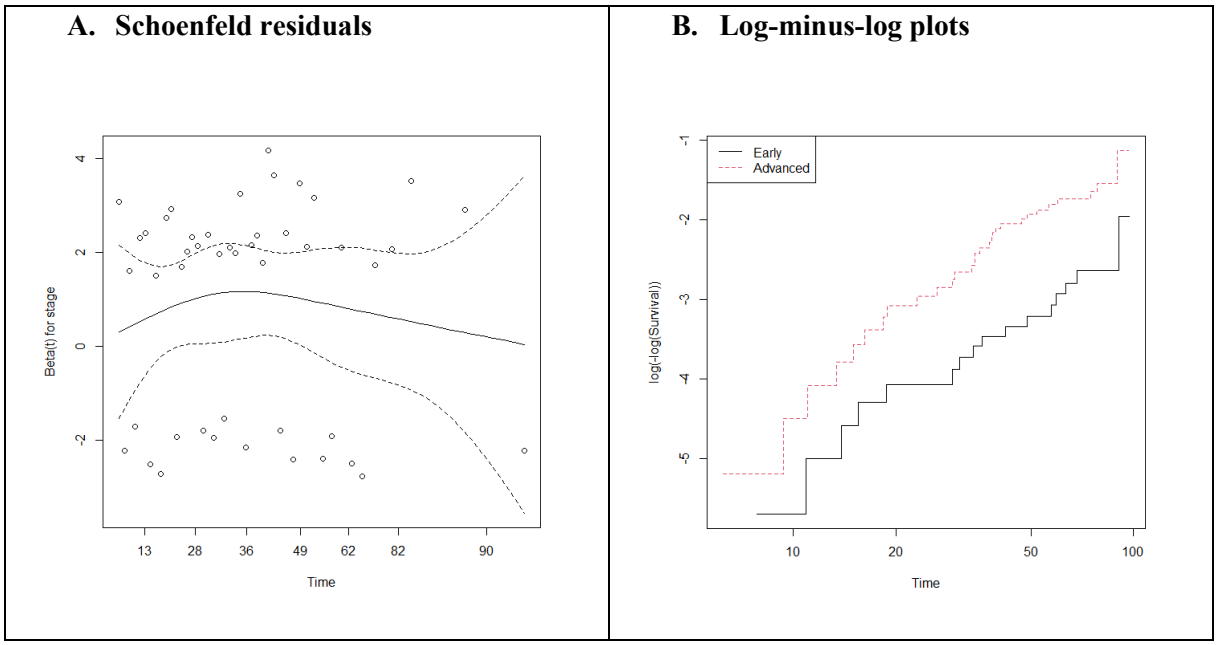


Table S1. Likelihood ratio tests of covariates

Covariate	Chi-square	df	p-value
Age	0.29	1	0.589
Molecular subtype	5.84	2	0.054
BMI category	0.92	2	0.630
Stage	0.00	1	0.980
Global test	**6.58**	**6**	**0.362**

Note. Likelihood ratio tests showed no statistically significant contribution of baseline covariates to the Cox model (global test p = 0.362), although a borderline effect was observed for molecular subtype (p = 0.054). The absence of significant effects for stage or BMI category likely reflects the limited number of events in the cohort, reducing statistical power

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Figure S3. Proportional hazards hypothesis (PH): Schoenfeld (Landmark at 24/36 months)

Visual inspection of Schoenfeld residuals did not reveal systematic time trends, and global tests were non-significant (p>0.7), supporting the proportional hazards assumption at both 24 and 36 months. Interpretation is limited, however, by the small number of events.

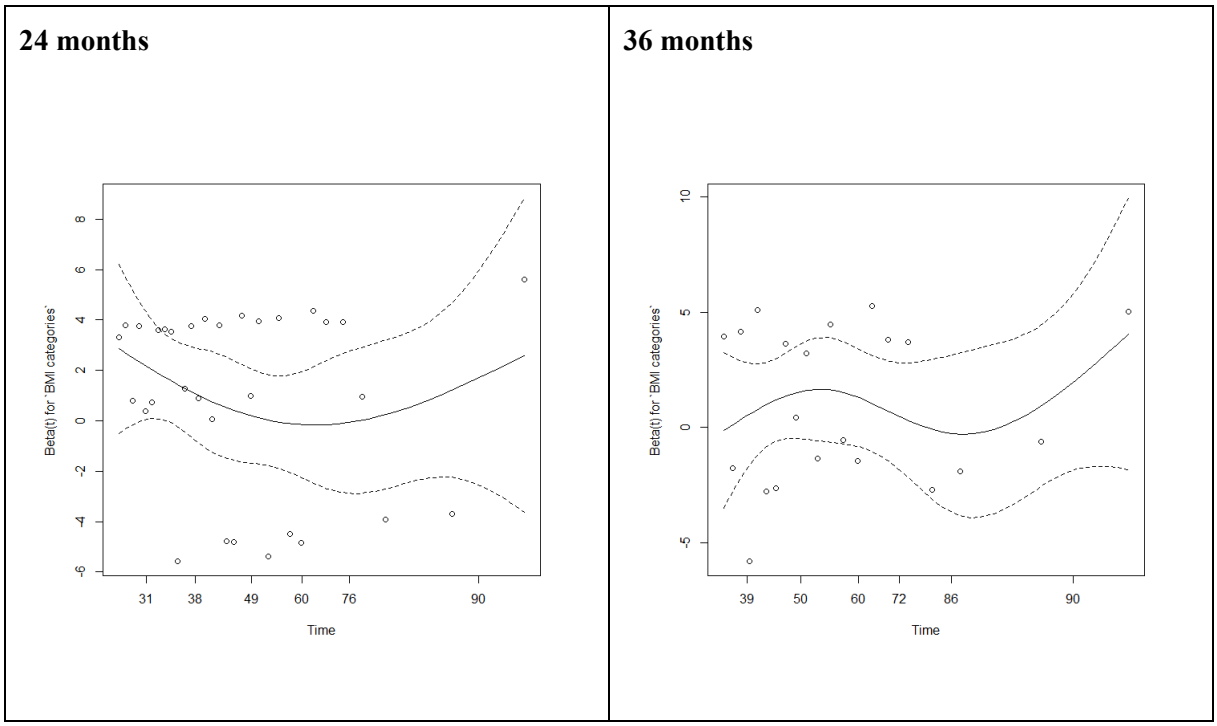


Table S2. Model discrimination (C-index) for delayed-entry Cox models at 24 and 36 months

At 24 months, the delayed-entry Cox model yielded a C-index of 0.77 (SE = 0.06). At 36 months, the C-index was 0.81 (SE = 0.08), indicating good model discrimination at both landmark times.

Landmark time	C-index	SE(C)
24 months	0.77	0.06
36 months	0.81	0.08

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Table S3. Schoenfeld residual tests for proportional Hazards assumption

Schoenfeld residual tests did not indicate any violation of the proportional Hazards assumption, either at 24 months (global p = 0.77) or at 36 months (global p = 0.78).

Landmark 24 months			
Covariate	**χ^2**	**df**	**p-value**
BMI slope	0.164	1	0.69
Stage	0.275	1	0.60
Age	0.463	1	0.50
BMI categories	1.875	2	0.39
Global	2.565	5	0.77

Landmark 36 months			
Covariate	**χ^2**	**df**	**p-value**
BMI slope	0.168	1	0.68
Stage	1.370	1	0.24
Age	0.377	1	0.54
BMI categories	0.531	2	0.77
Global	2.457	5	0.78

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Annexe 3. Evaluation de l'état nutritionnel (Mini Nutritional Assessment MNA)

NESTLÉ NUTRITION SERVICES

Nestlé

Evaluation de l'état nutritionnel
Mini Nutritional Assessment MNA™

Nom: Prénom: Sexe: Date:

Age: Poids, kg: Taille en cm: Hauteur du genou, cm:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie. Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage

A Le patient présente-t-il une perte d'appétit?
A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?
0 = anorexie sévère
1 = anorexie modérée
2 = pas d'anorexie ☐

B Perte récente de poids (<3 mois)
0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids ☐

C Motricité
0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile ☐

D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?
0 = oui 2 = non ☐

E Problèmes neuropsychologiques
0 = démence ou dépression sévère
1 = démence ou dépression modérée
2 = pas de problème psychologique ☐

F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)^2 en kg/m^2)
0 = IMC <19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

Score de dépistage (sous-total max. 14 points) ☐☐

12 points ou plus — normal pas besoin de continuer l'évaluation

11 points ou moins — possibilité de malnutrition – continuez l'évaluation

Evaluation globale

G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?
0 = non 1 = oui ☐

H Prend plus de 3 médicaments
0 = oui 1 = non ☐

I Escarres ou plaies cutanées?
0 = oui 1 = non ☐

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?
0 = 1 repas
1 = 2 repas
2 = 3 repas ☐

K Consomme-t-il?
- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui ☐ non ☐
- Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses? oui ☐ non ☐
- Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille? oui ☐ non ☐

0,0 = si 0 ou 1 oui
0,5 = si 2 oui
1,0 = si 3 oui ☐,☐

L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?
0 = non 1 = oui ☐

M Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière…)
0,0 = moins de 3 verres
0,5 = de 3 à 5 verres
1,0 = plus de 5 verres ☐,☐

N Manière de se nourrir
0 = nécessite une assistance
1 = se nourrit seul avec difficulté
2 = se nourrit seul sans difficulté ☐

O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)
0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition ☐

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?
0,0 = moins bonne
0,5 = ne sait pas
1,0 = aussi bonne
2,0 = meilleure ☐,☐

Q Circonférence brachiale (CB en cm)
0,0 = CB < 21
0,5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22
1,0 = CB > 22 ☐,☐

R Circonférence du mollet (CM en cm)
0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31 ☐

Evaluation globale (max. 16 points) ☐☐,☐
Score de dépistage ☐☐
Score total (max. 30 points) ☐☐,☐

Appréciation de l'état nutritionnel

de 17 à 23,5 points — risque de malnutrition ☐
moins de 17 points — mauvais état nutritionnel ☐

08.98 F

Ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry P.J. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology.* Supplement #2:15-59.
Rubenstein LZ, Harker J, Guigoz Y and Vellas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly". Vellas B, Garry P.J and Guigoz Y , editors. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical & Performance Programme, vol. 1. Karger, Bâle, in press.

© 1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

Annexe 4. Questionnaire de collecte des données

Cancer du sein_QUESTIONNAIRE

CONSENTEMENT ECLAIRE

L'étude à laquelle nous vous demandons de participer a pour but d'obtenir des connaissances sur la surcharge pondérale (obésité et surpoids), défini sur la base de l'indice de masse corporelle (IMC) et le cancer. En effet, plusieurs études en Amérique et en Europe ont permis de constituer une documentation sur l'implication de la surcharge pondérale dans la survie de certains cancers, notamment les cancers du sein et de la prostate. Aucune donnée sur le sujet n'a été rapporté dans la littérature africaine. L'objectif général de nos travaux est d'évaluer le rôle de l'IMC sur la survie des patients atteints des cancers du sein et de la prostate en milieu hospitalier à Cotonou. Ils permettront non seulement la production de données en Afrique, mais également orienteront les recherches en matière de santé publique au Bénin afin de mieux comprendre et de contribuer à la prise en charge de ces cancers en Afrique et en population béninoise. Votre participation à cette étude nous serait donc extrêmement précieuse. Rien ne vous oblige à y participer et si vous décidez d'y participer, vous êtes libre de revenir à tout moment sur votre consentement. Les renseignements que vous donnerez seront traités de manière strictement confidentielle et anonyme. Je soussigné ..... accepte vouloir participer de plein gré à cette étude. Je certifie qu'on me l'a expliquée verbalement et qu'on a répondu à toutes mes questions.

PERIODE D'ETUDE ET SELECTION DES PARTICIPANTS

Les données à collecter concerneront uniquement les adultes (≥ 18 ans) atteints du cancer de la prostate invasif et primaire sous traitement, diagnostiqués histologiquement entre octobre 2022 et juin 2023, et pris en charge dans l'un des centres inclus dans l'étude. Seuls les participants incapables de répondre aux questions et ceux n'ayant pas donné leur consentement ne seront pas inclus dans l'étude.

Date où le questionnaire a été rempli

2023-01-12 hh:mm

Sélectionner le site de l'étude

Sélectionner le site de l'étude où vous collecter les données

- ◯ CNHU-HKM
- ◯ CHU-MEL
- ◯ Ste Anne d'Afrique
- ◯ CCC
- ◯ CHU Limoges
- ◯ Polyclinique Chenieux

DONNEES IDENTIFICATION

Nouveau patient

Patient dont les données personnelles et cliniques n'avait pas pu être collectées

- ◯ Non
- ◯ Oui

Identifiant patient

Identifiant patient

Nom du patient

Prénom(s) du patient

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Numéro de dossier

Inscrivez le numéro de dossier du patient pour faciliter le suivi

_____

Contact patient

_____

Numéro à joindre en cas d'urgence

_____

Nom de la personne d'urgence

Nom de la personne à joindre en cas d'urgence

_____

Parenté personne à contacter

Lien de parenté de la personne à contacter

_____

DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET ECONOMIQUES

_____

Age patient

Age au moment du diagnostic

_____

Date de naissance

Cette question n'est pas facultative même si vous disposez de l'âge du patient.

Cette question n'est pas facultative même si vous disposez de l'âge du patient.

_____

Statut ménopausique de la patiente

- ○ Préménopause
- ○ Ménopause
- ○ Ménopause artificielle

Age à la ménopause

Vous pouvez demander depuis combien d'années elle est ménopausée et définir ainsi l'âge de la ménopause.

888

_____

Origine ethnique du patient

- ○ Africaine
- ○ Asiatique
- ○ Européen
- ○ Hispanique

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Milieu de résidence

- ( ) Rural
- ( ) Urbain

Ville de résidence

Ville de résidence

_____

Code postal

888

_____

Quel est votre statut matrimonial ?

- ( ) Célibataire
- ( ) Mariée
- ( ) Divorcée
- ( ) Veuve
- ( ) Concubinage/PACS

Combien de grossesse avez-vous portez ?

A cette question en cas de grossesse, il est inscrit dans le dossier "G" suivi du chiffre correspondant au nombre de grossesses portées.

888

_____

Combien d'enfants avez-vous mis au monde ?

Parité

888

_____

Quel était votre âge à vos premières règles ?

Age à la ménarche

888

_____

Avez-vous allaitez ?

Allaitement

- ( ) Non
- ( ) Oui

Si oui, quel est/était le type d'allaitement ?

Plusieurs réponses possible

- [ ] Exclusif (0-6mois)
- [ ] Allaitement+eau
- [ ] Allaitement+alimentation

Avez-vous ou utilisez vous une contraception hormonale ?

Contraception hormonale

- ( ) Non
- ( ) Oui

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Avez-vous une prise en charge ?

Prise en charge des soins de santé

- ( ) Aucun
- ( ) Etat
- ( ) Assurance privée

Avez-vous un revenu ?

- ( ) Non
- ( ) Oui
- ( ) Pas stable

Quelle était votre activité professionnelle principale ces 12 derniers mois ?

- ( ) Employée de l'Etat
- ( ) Employée dans le privé
- ( ) Auto-entrepreneur
- ( ) Bénévole
- ( ) Étudiante
- ( ) Maîtresse de maison/Ménagère
- ( ) Retraitée
- ( ) Chômeuse
- ( ) Invalide

Quelle est/était votre profession ?

888

Quel est le revenu mensuel de votre ménage ?

- ( ) < 50.000
- ( ) [50.000 - 100.000]
- ( ) > 100.000

Quel est votre niveau d'instruction ?

- ( ) Aucune instruction officielle
- ( ) Alphabétisé
- ( ) Primaire
- ( ) Secondaire premier cycle
- ( ) Secondaire second cycle
- ( ) Diplôme universitaire
- ( ) Université premier cycle
- ( ) Université second cycle
- ( ) Université troisième cycle

MODE DE VIE

Quel est votre statut tabagique ?

- ( ) Non fumeur
- ( ) Ancien fumeur
- ( ) Fumeur

Combien de paquets consommez-vous par semaine ?

Nombre de paquets-années

888

Pendant combien d'années avez-vous fumé ?

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Consommez-vous de l'alcool ?

Toute consommation d'alcool même occasionnelle

Toute consommation d'alcool même occasionnelle

- ◯ Non
- ◯ Oui

A quelle fréquence consommez-vous de l'alcool ?

- ◯ 1 fois par mois
- ◯ 2 à 4 fois par mois
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ Tous les jours

Combien de verres standard avez-vous bu au cours d'une journée ordinaire où vous buviez de l'alcool ?

- ◯ 1 à 2
- ◯ 3 à 4
- ◯ 5 à 6



- ◯ 7 à 9
- ◯ 10 ou plus

Pratiquez-vous une activité physique ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Si vous regardez le mois dernier, combien de jours par semaine avez-vous effectué au moins une activité physique (y compris la marche et le vélo) qui a duré 30 minutes ou plus?

- ◯ Pas du tout
- ◯ 1 jour par semaine
- ◯ 2 jours par semaine
- ◯ 3 jours par semaine
- ◯ 4 jours par semaine
- ◯ 5 jours par semaine
- ◯ 6 jours par semaine
- ◯ 7 jours par semaine

À quoi ressemble votre activité physique aujourd'hui par rapport à avant votre diagnostic de cancer du sein ?

- ◯ Mon activité physique a augmenté
- ◯ Mon activité physique a diminué
- ◯ Mon activité physique est pareille

Suivez-vous un régime alimentaire particulier ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Si oui, ce régime vous a-t-il été prescrit par un(e) professionnel(le) de santé : médecin généraliste, nutritionniste, endocrinologue, diététicien(ne) ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Quel régime suivez-vous ?

Décrire en détail le type de régime suivi

888

Prenez-vous des compléments alimentaires/nutritionnels ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

S'agit-il d'un complément alimentaire/nutritionnel sous indication médicale ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

S'agit-il d'une indication médicale dans le cadre de la prise en charge de votre cancer ?

Complément alimentaire/nutritionnel en lien avec le cancer du sein

- ◯ Non
- ◯ Oui

Souffrez-vous de troubles digestifs ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Comment qualifierez-vous votre sommeil ?

- ◯ Mauvais
- ◯ Moyen
- ◯ Bon

Prenez-vous des somnifères pour dormir ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

DONNEES ANTHROPOMETRIQUES

Quel était votre poids au diagnostic ?

Poids (Kg) au diagnostic (Dossier patient)

888

Quel est votre poids actuel ?

Poids au moment de l'enquête

888

Poids du patient à 3 mois du diagnostic

Quand cela est disponible (Dossier patient)

Poids du patient à 3 mois de la date de diagnostic quand cela est disponible.

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Poids du patient à 6 mois du diagnostic

Quand cela est disponible (Dossier patient)

Poids du patient à 6 mois de la date de diagnostic.

888

Poids du patient à 9 mois du diagnostic

Quand cela est disponible (Dossier patient)

Poids du patient à 9 mois de la date de diagnostic.

888

Poids du patient à 12 mois du diagnostic

Quand cela est disponible (Dossier patient)

Poids du patient à 12 mois de la date de diagnostic.

888

Circonférence du cou

Circonférence du cou (cm)

888

Circonférence musculaire brachial

Circonférence musculaire brachial (cm)

888

Avez-vous constatez un amaigrissement au cours des mois précédents votre diagnostic ?

- Non
- Oui

Si oui, combien de kilos avez-vous perdu ?

888

PLIS CUTANES

Se servir de l'adipomètre

Pli bicipital

Se servir de l'adipomètre

Se servir de l'adipomètre

888

Pli tricipital

Se servir de l'adipomètre

Se servir de l'adipomètre

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Pli sous scapulaire

Se servir de l'adipomètre

Se servir de l'adipomètre

888

Pli supra iliaque

Se servir de l'adipomètre

Se servir de l'adipomètre

888

MNA

La prise alimentaire a-t-elle diminué au cours des 3 derniers mois en raison d'une perte d'appétit, de problèmes digestifs, de difficultés de mastication ou de déglutition ?

Interrogez le patient : » "Mangez-vous moins que d'habitude depuis les trois derniers mois?" » Si oui, "est-ce en raison d'un manque d'appétit ou de difficultés à mâcher ou à avaler?" » Si oui, "mangez-vous beaucoup moins qu'auparavant ou seulement un peu moins?" » En cas de réévaluation, reformulez la question comme suit: "La quantité d'aliments que vous consommez a-t-elle changé depuis votre dernière évaluation?"

Interrogez le patient : » "Mangez-vous moins que d'habitude depuis les trois derniers mois?" » Si oui, "est-ce en raison d'un manque d'appétit ou de difficultés à mâcher ou à avaler?" » Si oui, "mangez-vous beaucoup moins qu'auparavant ou seulement un peu moins?" » En cas de réévaluation, reformulez la question comme suit: "La quantité d'aliments que vous consommez a-t-elle changé depuis votre dernière évaluation?"

- Forte diminution de la prise alimentaire
- Diminution modérée de la prise alimentaire
- Pas de diminution de la prise alimentaire

Perte de poids involontairement au cours des trois derniers mois

Interrogez le patient/ consultez son dossier médical (en cas de soins de longue durée ou de soins en établissement) : » "Avez-vous perdu du poids involontairement au cours des trois derniers mois?" » "Votre ceinture est-elle moins serrée?" » "Combien de kilos pensez-vous avoir perdus?

Interrogez le patient/ consultez son dossier médical (en cas de soins de longue durée ou de soins en établissement) : » "Avez-vous perdu du poids involontairement au cours des trois derniers mois?" » "Votre ceinture est-elle moins serrée?" » "Combien de kilos pensez-vous avoir perdus?

- Perte de poids supérieure à 3 kg
- Ne sait pas
- Perte de poids entre 1 kg et 3 kg
- Pas de perte de poids

Mobilité du patient

Interrogez le patient/ consultez son dossier médical/ renseignez-vous auprès du soignant » "Etes-vous actuellement capable de quitter votre lit ou votre fauteuil?" » "Etes-vous capable de quitter votre domicile ou de sortir seul?"

Interrogez le patient/ consultez son dossier médical/ renseignez-vous auprès du soignant » "Etes-vous actuellement capable de quitter votre lit ou votre fauteuil?" » "Etes-vous capable de quitter votre domicile ou de sortir seul?"

- Alité ou en fauteuil
- Autonome à l'intérieur (peut sortir du lit ou de son fauteuil, mais ne sort pas)
- Sort du domicile

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Stress psychologique ou maladie aiguë

Interrogez le patient/ consultez son dossier médical/ renseignez-vous auprès du soignant » "Etes-vous actuellement capable de quitter votre lit ou votre fauteuil?" » "Etes-vous capable de quitter votre domicile ou de sortir seul?"

Interrogez le patient/ consultez son dossier médical/ renseignez-vous auprès du soignant » "Etes-vous actuellement capable de quitter votre lit ou votre fauteuil?" » "Etes-vous capable de quitter votre domicile ou de sortir seul?"

- ○ Non
- ○ Oui

Problèmes neuropsychologiques

Interrogez le patient/ consultez son dossier médical/ renseignez-vous auprès du soignant » "Etes-vous actuellement capable de quitter votre lit ou votre fauteuil?" » "Etes-vous capable de quitter votre domicile ou de sortir seul?"

Consultez le dossier médical du patient/interrogez le personnel infirmier ou le soignant Si un patient (p. ex. atteint de démence) n'est pas en mesure de répondre ou répond de manière extrêmement confuse, demandez à la personne proche ou au soignant professionnel qui s'en occupe de répondre aux questions suivantes ou vérifiez l'exactitude des réponses du patient.

- ○ Démence ou dépression sévère
- ○ Dépression modérée
- ○ Pas de problème psychologique

Indice de masse corporelle (IMC) du patient (poids en kg/taille en m2)

IMC du patient (MNA)

- ○ IMC < 19
- ○ 19 ≤ IMC < 21
- ○ 21 ≤ IMC < 23
- ○ ≥ 23

Circonférence du mollet (CC) en cm

Si l'IMC n'est pas disponible, remplacez la question sur l'IMC par la question actuelle. Ne posez pas la question actuelle si la question sr l'IMC est déjà remplie.

Si IMC n'est pas disponible, remplacez la question sur l'IMC par la question actuelle. Ne posez pas la question actuelle si la question sr l'IMC est déjà remplie.

- ○ CC inférieur à 31
- ○ CC supérieur ou égal à 31

COMPOSITION CORPORELLE

A l'aide du bioimpédancemètre

Index du muscle squelettique (cm2)

A l'aide du bioimpédancemètre

A l'aide du bioimpédancemètre

888

Index du tissu adipeux viscéral (cm2)

A l'aide du bioimpédancemètre

A l'aide du bioimpédancemètre

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Index du tissu adipeux sous-cutané (cm2)

A l'aide du bioimpédancemètre

A l'aide du bioimpédancemètre

888

Index du tissu adipeux musculaire infiltré (cm2)

A l'aide du bioimpédancemètre

A l'aide du bioimpédancemètre

888

Densité du muscle squelettique (cm2)

A l'aide du bioimpédancemètre

A l'aide du bioimpédancemètre

888

Index du tissu adipeux total (cm2)

A l'aide du bioimpédancemètre

A l'aide du bioimpédancemètre

888

AUTOEVALUATION NUTRITIONNELLE GLOBALE SUBJECTIVE (Scored PGSGA)

Entrevue avec le patient

Quelle est la situation du patient au moment de l'enquête ?

- ◯ Hospitalisé
- ◯ Ambulatoire
- ◯ Hospitalisation à domicile
- ◯ Hospice

Quel est votre poids actuel ?

888

Quel était votre poids il y a 6 mois ?

888

Quel était votre poids il y a 1 mois ?

888

Au cours des deux dernières semaines, votre poids a....

- ◯ Diminué
- ◯ Est resté stable
- ◯ Augmenté

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Comparé à ce que vous mangiez normalement, vous qualifierez votre alimentation durant le mois de...

- ◯ Inchangée
- ◯ Apport alimentaire augmenté
- ◯ Apport alimentaire réduit

Comparé à ce que vous mangiez normalement, maintenant vous mangez...

- ◯ De la nourriture normale mais moins que d'habitude
- ◯ Peu de nourriture solide
- ◯ Seulement des liquides
- ◯ Uniquement des suppléments nutritionnels
- ◯ Très peu de chose
- ◯ Seulement produits pour sonde ou intraveineux

Au cours des deux dernières semaines, les problèmes suivants vous ont empêché de manger suffisamment :

- ◯ Aucun problème pour manger
- ◯ Pas d'appétit, pas faim, pas envie de manger
- ◯ Nausée
- ◯ Vomissement
- ◯ Diarrhée
- ◯ Constipation
- ◯ Aphte dans la bouche
- ◯ Bouche sèche
- ◯ Douleur (à préciser)
- ◯ Les aliments ont un drôle de goût ou n'ont plus de goût
- ◯ Les aliments ont une odeur désagréable
- ◯ Gêne par autres facteurs (à préciser)

Au cours du dernier mois, vous quantifierai votre activité comme généralement :

- ◯ Normale (sans limitation)
- ◯ Pas comme d'habitude (mais capable de se lever et de faire presque ce que vous faisiez normalement)
- ◯ Pas le courage de faire la plupart des choses mais reste moins de la moitié de la journée au lit
- ◯ Peux avoir quelques activités mais la plupart du temps vous êtes au lit, dans le fauteuil
- ◯ Presque toujours couché, rarement hors du lit

Préciser la localisation de la douleur qui a empêché de manger ces deux dernières semaines.

888

Préciser ce qui gêne et empêche de manger (les décrire)

Peut être relatif à une dépression, manque d'argent, problème d'argent, etc)

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

CONSOMMATION ALIMENTAIRE

Habitudes alimentaires du patient au cours des 6 derniers mois

---

Quel(s) repas prenez-vous ?

Plusieurs réponses possibles

- ☐ Petit-déjeuner
- ☐ Collation matin (entre le petit-déjeuner et le déjeuner)
- ☐ Déjeuner
- ☐ Collation après-midi (entre le déjeuner et le dîner)
- ☐ Dîner

Céréales : sorgho, mil, maïs, blé, riz, pain/galette, beignets, farine, pâtes alimentaires, céréales pour le petit-déjeuner

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

◯ Jamais ou presque	◯ Moins d'1 fois par semaine	◯ Environ 1 fois par semaine
◯ 2 à 3 fois par semaine	◯ 4 à 6 fois par semaine	◯ 1 fois par jour ou plus

Racines, tubercules : pomme de terre, patates douces, igames, et autres tubercules

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

◯ Jamais ou presque	◯ Moins d'1 fois par semaine	◯ Environ 1 fois par semaine
◯ 2 à 3 fois par semaine	◯ 4 à 6 fois par semaine	◯ 1 fois par jour ou plus

Légumineuse/noix : niébés, arachides, amande, et/ou autre noix, lentilles, haricots blancs, pois chiches, etc.

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

◯ Jamais ou presque	◯ Moins d'1 fois par semaine	◯ Environ 1 fois par semaine
◯ 2 à 3 fois par semaine	◯ 4 à 6 fois par semaine	◯ 1 fois par jour ou plus

Légumes crus (crudités) ou cuits : carotte, poivron rouge, citrouille, oignon, tomates, concombre, haricot vert, petit pois, etc.

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

◯ Jamais ou presque	◯ Moins d'1 fois par semaine	◯ Environ 1 fois par semaine
◯ 2 à 3 fois par semaine	◯ 4 à 6 fois par semaine	◯ 1 fois par jour ou plus

Légumes à feuilles vert foncé : chou vert frisé, basilic africain (tchayo), manioc (finyin man), épinard (gboman), roquette, vernonia (aman vivè), amarante (fôtètè), oseilles, etc.

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

◯ Jamais ou presque	◯ Moins d'1 fois par semaine	◯ Environ 1 fois par semaine
◯ 2 à 3 fois par semaine	◯ 4 à 6 fois par semaine	◯ 1 fois par jour ou plus

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Fruits frais (y compris fruits pressés) : mangue, papaye, banane, pomme, citron, mandarine, orange, goyave, etc.

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Viande (bœuf, chèvre, mouton, veau, agneau, porc, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Volaille (poulet, dinde, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Charcuterie et abats (jambon, pâté, lard, boudin, andouillette, foie, rognon, cœur et/ou autres abats rouges, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Poisson ou fruits de mer

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Œufs

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Lait et produits laitiers (petits-suisses, yaourts, fromage blanc, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Desserts sucrés (entremets, crèmes desserts, mousses, glaces, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Pâtisseries, gâteaux, viennoiseries

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Plats cuisinés du commerce (en conserve, surgelés, traiteur : couscous, cassoulet, choucroute, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Plats de restauration rapide (hamburgers, kebabs, sandwiches, pizzas, quiches, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Aliments frits (frites, chips, beignets, viandes ou poissons panés, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Biscuits salés, cacahouètes, et autres produits apéritifs

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Biscuits sucrés, barres chocolatées ou de céréales, bonbons, chocolat, etc.

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Huile, beurre, margarine (au petit déjeuner, assaisonnement ou cuisson)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Soda (Orangina, Schweppes, produits SOBEBRA, etc.), boisson aromatisée sucrée (Oasis, Ice tea, etc.)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Boisson énergisante (Red bull, Monster, etc.) (à l'exclusion du café et des boissons pour sportifs)

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Café

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Thé

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Jus ou nectar de fruits du commerce

Habituellement, à quelle fréquence consommez-vous les aliments ou boissons suivants, quel que soit leur mode de conservation (frais, en conserve ou surgelé), le moment de consommation (repas ou hors repas) et le lieu (domicile ou hors domicile) ?

- ◯ Jamais ou presque
- ◯ Moins d'1 fois par semaine
- ◯ Environ 1 fois par semaine
- ◯ 2 à 3 fois par semaine
- ◯ 4 à 6 fois par semaine
- ◯ 1 fois par jour ou plus

Combien de sucre (blanc, brun, roux, etc.) consommez-vous par jour ?

Nombre de morceaux ou de cuillerées à café ajoutés à votre café, thé, yaourt, etc.

- ◯ 0 ou rarement
- ◯ 1 ou 2
- ◯ 3 ou 4
- ◯ 5 ou plus

Combien de sucre allégé ou édulcorant (aspartame, stévia, sirop d'agave , etc.) consommez-vous par jour ?

Nombre de morceaux ou de cuillerées à café ajoutés à votre café, thé, yaourt, etc.

- ◯ 0 ou rarement
- ◯ 1 ou 2
- ◯ 3 ou 4
- ◯ 5 ou plus

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Aimez-vous manger très salé ou resalez-vous vos plats avant de les avoir goûtés ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Quel type de matière grasse utilisez-vous le plus souvent pour cuire les aliments ?

Une seule réponse

- ◯ Beurre
- ◯ Beurre allégé
- ◯ Huile
- ◯ Margarine
- ◯ Autre(s)

Quel(s) type(s) d'huile utilisez-vous le plus souvent pour l'assaisonnement ou la cuisson ?

Deux réponses maximum

- ☐ Tournesol
- ☐ Arachide
- ☐ Colza
- ☐ Huile de mélange (type Isio 4)
- ☐ Olive
- ☐ Autre(s)

QUALITE DE VIE DES PATIENTS_EORTC QLQ-C30

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en marquer 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.

Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous eu le souffle court ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous ressenti de la douleur ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous eu besoin de repos ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous eu des difficultés à dormir ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Vous êtes-vous senti(e) faible ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous manqué d'appétit ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?

Au cours de la semaine passée...

- ◯ Pas du tout
- ◯ Un peu
- ◯ Assez
- ◯ Beaucoup

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Avez-vous vomi ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Avez-vous eu de la diarrhée ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Avez-vous été fatigué(e) ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Avez-vous été constipé(e) ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Vous êtes-vous fait du souci ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Vous êtes-vous senti(e) irritable ?

Au cours de la semaine passée...

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?

Au cours de la semaine passée...

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?

Au cours de la semaine passée...

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale ?

Au cours de la semaine passée...

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?

Au cours de la semaine passée...

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?

Au cours de la semaine passée...

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

Veuillez répondre en notant un chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation : 1 "Très mauvais" à 7 "Excellent"

888

Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

Veuillez répondre en notant un chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation : 1 "Très mauvais" à 7 "Excellent"

888

QUALITE DE VIE SPECIFIQUE AU CANCER DU SEIN_EORTC QLQ - BR23

Les patientes rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affectée par l'un de ces symptômes ou problèmes.

Avez-vous eu la bouche sèche ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Licence CC BY-NC-ND 4.0

La nourriture et la boisson avaient-elles un goût inhabituel ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Est-ce que vos yeux étaient irrités, larmoyants ou douloureux ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Avez-vous perdu des cheveux ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

La perte de vos cheveux vous a-t-elle contrariée ?

Répondez à cette question uniquement si vous avez perdu des cheveux

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Vous êtes-vous sentie malade ou souffrante ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Avez-vous eu mal à la tête ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Vous êtes-vous sentie moins attirante du fait de votre maladie ou de votre traitement ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Vous êtes-vous sentie moins féminine du fait de votre maladie ou de votre traitement ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Avez-vous trouvé difficile de vous regarder nue ?

Au cours de la semaine passée

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Votre corps vous a-t-il déplu ?

Au cours de la semaine passée

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Vous êtes-vous inquiétée de votre santé pour l'avenir ?

Au cours de la semaine passée

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Dans quelle mesure vous êtes-vous intéressée à la sexualité ?

Au cours des quatre dernières semaines

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Avez-vous eu une activité sexuelle quelconque (avec ou sans rapport) ?

Au cours des quatre dernières semaines

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Répondez à cette question uniquement si vous avez eu une activité sexuelle : dans quelle mesure l'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?

Au cours des quatre dernières semaines

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Avez-vous eu mal au bras ou à l'épaule ?

Au cours de la semaine passée

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Avez-vous eu la main ou le bras enflé ?

Au cours de la semaine passée

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Avez-vous eu du mal à lever le bras ou à le déplacer latéralement ?

Au cours de la semaine passée

○ Pas du tout ○ Un peu ○ Assez

○ Beaucoup

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Avez-vous ressenti des douleurs dans la région du sein traité ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

La région de votre sein traité était-elle enflée ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

La région de votre sein traité était-elle particulièrement sensible ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

Avez-vous eu des problèmes de peau dans la région de votre sein traité (démangeaisons, peau qui pèle, peau sèche) ?

Au cours de la semaine passée

◯ Pas du tout ◯ Un peu ◯ Assez

◯ Beaucoup

INDICE DE COMORBIDITES DE CHARLSON

Se rapporte notamment aux antécédents médicaux du patient.

Age

Renseigner en fonction de l'âge du patient

◯ < 50 ans ◯ 50-59 ans ◯ 60-69 ans

◯ 70-79 ans ◯ ≥ 80 ans

Infarctus du myocarde

Antécédents d'IM certain ou probable (changements ECG et/ou changements enzymatiques)

Antécédents d'IM certain ou probable (changements ECG et/ou changements enzymatiques)

◯ Non

◯ Oui

CHF

Dyspnée nocturne d'effort ou paroxystique et a répondu aux digitaliques, aux diurétiques ou aux agents réducteurs de postcharge

Dyspnée nocturne d'effort ou paroxystique et a répondu aux digitaliques, aux diurétiques ou aux agents réducteurs de postcharge

◯ Non

◯ Oui

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Maladie vasculaire périphérique

Claudication intermittente ou pontage antérieur pour insuffisance artérielle chronique, antécédents de gangrène ou d'insuffisance artérielle aiguë, ou anévrisme thoracique ou abdominal non traité (≥ 6 cm)

Claudication intermittente ou pontage antérieur pour insuffisance artérielle chronique, antécédents de gangrène ou d'insuffisance artérielle aiguë, ou anévrisme thoracique ou abdominal non traité (≥ 6 cm)

- ◯ Non
- ◯ Oui

CVA ou TIA

Antécédents d'accident vasculaire cérébral avec résidu minime ou sans résidu et accidents ischémiques transitoires

Antécédents d'accident vasculaire cérébral avec résidu minime ou sans résidu et accidents ischémiques transitoires

- ◯ Non
- ◯ Oui

TRAITEMENTS RELATIFS AU CANCER DU SEIN

Le patient a-t-il refusé de suivre le traitement recommandé ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Suivez-vous un traitement traditionnel/homéopathique/phytothérapie ?

Le traitement traditionnel ou homéopathique peut être tout traitement à base de plantes ou de dérivés naturels. Rassurez le patient qu'aucun jugement n'est porté. Ces données sont collectées à des fins de recherche dans l'amélioration de la prise en charge de leur affection.

- ◯ Non
- ◯ Oui

Ce traitement traditionnel/homéopathique/phytothérapie, est-il pris dans le cadre de votre cancer du sein ?

Le traitement traditionnel ou homéopathique peut être tout traitement à base de plantes ou de dérivés naturels. Rassurez le patient qu'aucun jugement n'est porté. Ces données sont collectées à des fins de recherche dans l'amélioration de la prise en charge de leur affection.

Le traitement traditionnel ou homéopathique peut être tout traitement à base de plantes ou de dérivés naturels. Rassurez le patient qu'aucun jugement n'est porté. Ces données sont collectées à des fins de recherche dans l'amélioration de la prise en charge de leur affection.

- ◯ Non
- ◯ Oui

Nom du traitement traditionnel

Indiquer le nom du traitement ou de la/les plante(s) consommée(s)

Indiquer le nom du traitement ou de la/les plante(s) consommée(s).

888

Fréquence du traitement traditionnel/homéopathique/phytothérapie

Fréquence du traitement homéopathique

Par exemple deux fois par semaine, matin et soir, etc.

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Démence

Déficit cognitif chronique

Déficit cognitif chronique

- ◯ Non
- ◯ Oui

Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC)

- ◯ Non
- ◯ Oui

Maladie du tissu conjonctif

- ◯ Non
- ◯ Oui

Ulcère peptique

Tout antécédent de traitement de la maladie ulcéreuse ou antécédent de saignement ulcéreux

Tout antécédent de traitement de la maladie ulcéreuse ou antécédent de saignement ulcéreux

- ◯ Non
- ◯ Oui

Maladie du foie

Sévère = cirrhose et hypertension portale avec antécédents de saignement variqueux, modérée = cirrhose et hypertension portale mais sans antécédent de saignement variqueux, légère = hépatite chronique (ou cirrhose sans hypertension portale)

Sévère = cirrhose et hypertension portale avec antécédents de saignement variqueux, modérée = cirrhose et hypertension portale mais sans antécédent de saignement variqueux, légère = hépatite chronique (ou cirrhose sans hypertension portale)

- ◯ Rien
- ◯ Bénin
- ◯ Modéré à sévère

Diabète sucré

- ◯ Aucun ou régime alimentaire contrôlé
- ◯ Sans complication
- ◯ Lésion de l'organe terminal

Hémiplégie

- ◯ Non
- ◯ Oui

Insuffisance rénale chronique (IRC) modérée à sévère

Sévère = sous dialyse, état post-transplantation rénale, urémie, modérée = créatinine > 3 mg/dL (0,27 mmol/L)

Sévère = sous dialyse, état post-transplantation rénale, urémie, modérée = créatinine > 3 mg/dL (0,27 mmol/L)

- ◯ Non
- ◯ Oui

Tumeur solide

La réponse varie nécessairement entre "localisé" et "métastasique"

- ◯ Rien
- ◯ Localisé
- ◯ Métastasique

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Leucémie

- ◯ Non
- ◯ Oui

Lymphome

- ◯ Non
- ◯ Oui

Sida

- ◯ Non
- ◯ Oui

Hypertension artérielle

- ◯ Non
- ◯ Oui

COVID-19

À des fins de recherche uniquement. La réponse n'a PAS d'incidence sur les résultats.

- ◯ Confirmé positif
- ◯ Soupçon
- ◯ Peu probable
- ◯ Confirmé négatif

RENSEIGNEMENTS MEDICAUX

Date de diagnostic du cancer

Délai de consultation

Délai de consultation (en mois)

Quel est le délai de consultation entre l'apparition des symptômes et le premier rendez-vous médical ?

888

Mode de diagnostic

Référez-vous au dossier médical

- ☐ Histologique
- ☐ Clinique
- ☐ Paraclinique

Motif de consultation

888

Diagnostic médical défini

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Scanner (TDM/TAP) réalisé ?

Référez-vous au dossier médical ou demander au patient

Référez-vous au dossier médical ou demander au patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Date du premier scanner

Faire une copie de tous les scans réalisés en mentionnant les dates lors de la copie dans des dossiers individualisés.

Faire une copie de tous les scans réalisés en mentionnant les dates.

_____

Combien de scanner ont été réalisé ?

Inscrivez le nombre de scanner réalisé jusqu'à la date de l'enquête.

Inscrivez le nombre de scanner réalisé jusqu'à la date de l'enquête.

_____

Le patient est-il décédé ?

Vérifier le statut vital à la date de l'enquête

Constatez le statut vital à la date de l'enquête.

- ◯ Non
- ◯ Oui

Quelle est la cause du décès ?

Référez vous idéalement au dossier patient.

Référez-vous idéalement au dossier patient.

- ◯ Cancer du sein
- ◯ Autres causes

Quelle est la date de décès ?

Se référer au dossier médical du patient ou à la personne contact

_____

Quelle est la date des dernières nouvelles ?

Correspond à la date du dernier contact du patient au centre de santé

Correspond à la date du dernier contact du patient au centre de santé.

_____

Quelle est l'évolution de la maladie ?

Se référer au dossier médical du patient

Se référer au dossier médical du patient

- ◯ Rémission
- ◯ Récidive
- ◯ Rechute

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Type de récidive

Se référer au dossier médical du patient

- [ ] Locale
- [ ] Régionale
- [ ] Locorégionale
- [ ] Métastases

Quelle est la date de récidive ?

Se référer au dossier médical du patient

Quelle est la date de rechute ?

Se référer au dossier médical du patient

Vous a-t-on diagnostiqué un nouveau cancer ?

Apparition d'un nouveau cancer

- ◯ Non
- ◯ Oui

Site du nouveau cancer

Noter les atcd de cancer (Se référer au dossier médical du patient)

888

Avez-vous des antécédents familiaux de cancer ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Quelle est la date de diagnostic du nouveau cancer ?

Se référer au dossier médical du patient

Quel type d'antécédents familiaux de cancer

- ◯ Cancer du sein
- ◯ Autres cancers

Avez-vous déjà eu un antécédent personnel de cancer ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Site(s) d'antécédent personnel de cancer

Noter les atcd de cancer (Se référer au dossier médical du patient)

888

Quelle est la date de diagnostic de votre antécédent personnel de cancer ?

Se référer au dossier médical du patient ou se renseigner auprès du patient

1972-06-07

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Participez-vous à un essai clinique ?

- ◯ Non
- ◯ Oui

Quel est le nom de cet essai clinique ?

888

Indice de performance (PS)/Etat général/OMS

(Dossier patient)

- ◯ 0
- ◯ 1
- ◯ 2
- ◯ 3
- ◯ 4

CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie a-t-elle été effectuée ?

- ◯ Non
- ◯ Oui
- ◯ Option 3

Pourquoi la chimiothérapie n'a pas été effectuée ?

- ◯ Refus de traitement
- ◯ Manque de moyen
- ◯ Perdue de vue

De quel(s) type(s) de chimiothérapie le patient a-t-il bénéficié ?

1- Néoadjuvante : s'administre avant une chirurgie ou une radiothérapie. 2- Adjuvante : s'administre après une chirurgie ou une radiothérapie. 3- Palliative : concerne les patients en phase avancée de leur maladie ou en fin de vie (c-à-d sans possibilité de guérison). 4- Concomitante : s'administre en parallèle avec une radiothérapie.

1- Néoadjuvante : s'administre avant une chirurgie ou une radiothérapie. 2- Adjuvante : s'administre après une chirurgie ou une radiothérapie. 3- Palliative : concerne les patients en phase avancée de leur maladie ou en fin de vie (c-à-d sans possibilité de guérison). 4- Concomitante : s'administre en parallèle avec une radiothérapie.

- ☐ Néoadjuvante/CNA
- ☐ Adjuvante
- ☐ Palliative
- ☐ Concomitante

A quelle date la chimiothérapie néoadjuvante a-t-elle débuté ?

Se référer au dossier patient

1972-06-07

A quelle date la chimiothérapie néoadjuvante a-t-elle pris fin (ou supposé prendre fin) ?

Se référer au dossier patient

1972-06-07

Licence CC BY-NC-ND 4.0

La chimiothérapie néoadjuvante a-t-elle été efficace ?

Se référer au dossier patient

Régression de la taille de la tumeur par exemple !

- ( ) Non
- ( ) Oui

Combien de cures de chimiothérapie néoadjuvante ont été administrées ?

Se référer au dossier patient

888

Quelle protocole a été administré pour la chimiothérapie néoadjuvante ?

Se référer au dossier patient

- [ ] AC-Taxotère
- [ ] EC-Taxotère
- [ ] AC-Taxol
- [ ] EC100
- [ ] Taxol/Paclitaxel
- [ ] Taxotère/Docétaxel
- [ ] FEC100
- [ ] HERCEPTIN
- [ ] Autre

Quel autre protocole a été administré en néoadjuvant ?

Se référer au dossier patient

888

Poids avant la première cure de chimio

Se référer au dossier patient

Poids avant la seconde cure de chimio

Se référer au dossier patient

Poids avant la troisième cure de chimio

Se référer au dossier patient

Poids avant la quatrième cure de chimio

Se référer au dossier patient

Poids avant la cinquième cure de chimio

Se référer au dossier patient

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Poids avant la sixième cure de chimio

Se référer au dossier patient

Poids avant la septième cure de chimio

Se référer au dossier patient

Poids avant la huitième cure de chimio

Se référer au dossier patient

A quelle date la chimiothérapie adjuvante a-t-elle débuté ?

Se référer au dossier patient

1972-06-07

A quelle date la chimiothérapie adjuvante a-t-elle pris fin (ou supposé prendre fin) ?

Se référer au dossier patient

1972-06-07

La chimiothérapie adjuvante a-t-elle été efficace ?

Se référer au dossier patient

Régression de la taille de la tumeur par exemple !

- ○ Non
- ○ Oui

Combien de cures de chimiothérapie adjuvante ont été administrées ?

Se référer au dossier patient

888

Quelle protocole a été administré pour la chimiothérapie adjuvante ?

Se référer au dossier patient

- ☐ AC-Taxotère
- ☐ EC-Taxotère
- ☐ AC-Taxol
- ☐ EC100
- ☐ Taxol/Paclitaxel
- ☐ Taxotère/Docétaxel
- ☐ FEC100
- ☐ HERCEPTIN
- ☐ Autre

Quel autre protocole a été administré en adjuvant ?

Se référer au dossier patient

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Poids avant la première cure de chimio

Se référer au dossier patient

_____

Poids avant la seconde cure de chimio

Se référer au dossier patient

_____

Poids avant la troisième cure de chimio

Se référer au dossier patient

_____

Poids avant la quatrième cure de chimio

Se référer au dossier patient

_____

Poids avant la cinquième cure de chimio

Se référer au dossier patient

_____

Poids avant la sixième cure de chimio

Se référer au dossier patient

_____

Poids avant la septième cure de chimio

Se référer au dossier patient

_____

Poids avant la huitième cure de chimio

Se référer au dossier patient

_____

A quelle date la chimiothérapie palliative a-t-elle débuté ?

Se référer au dossier patient

1972-06-07

A quelle date la chimiothérapie palliative a-t-elle pris fin (ou supposé prendre fin) ?

Se référer au dossier patient

_____

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Combien de cures de chimiothérapie palliative ont été administrées ?
Se référer au dossier patient

_____

Quelle protocole a été administré pour la chimiothérapie palliative ?
Se référer au dossier patient

- [ ] AC-Taxotère
- [ ] EC-Taxotère
- [ ] AC-Taxol
- [ ] EC100
- [ ] Taxol/Paclitaxel
- [ ] Taxotère/Docétaxel
- [ ] FEC100
- [ ] HERCEPTIN
- [ ] Autre

Quel autre protocole a été administré en palliatif ?
Se référer au dossier patient

888

Poids première chimio palliative
Se référer au dossier patient

_____

Poids seconde chimio palliative
Se référer au dossier patient

_____

Poids troisième chimio palliative
Se référer au dossier patient

_____

Poids quatrième chimio palliative
Se référer au dossier patient

_____

Poids cinquième chimio palliative
Se référer au dossier patient

_____

Poids sixième chimio palliative
Se référer au dossier patient

_____

Poids septième chimio palliative
Se référer au dossier patient

_____

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Poids huitième chimio palliative

Se référer au dossier patient

CHIRURGIE

Une chirurgie a-t-elle été indiquée ?

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

De quel objectif chirurgical le patient a-t-il bénéficié ?

1- Néoadjuvante : s'administre avant une chimiothérapie ou une radiothérapie. 2- Adjuvante : s'administre après une chimiothérapie ou une radiothérapie.

1- Néoadjuvante : s'administre avant une chimiothérapie ou une radiothérapie. 2- Adjuvante : s'administre après une chimiothérapie ou une radiothérapie.

- ◯ Néoadjuvante
- ◯ Adjuvante
- ◯ Aucun

Si non, pourquoi la chirurgie n'a pas été effectuée ?

- ◯ Refus de traitement
- ◯ Manque de moyen
- ◯ Perdue de vue
- ◯ Décès

A quelle date la chirurgie néoadjuvante a-t-elle été effectuée ?

Se référer au dossier patient

1972-06-07

A quelle date la chirurgie adjuvante a-t-elle été effectuée ?

Se référer au dossier patient

1972-06-07

De quel(s) type(s) de chirurgie le patient a bénéficié ?

Se référer au dossier patient

- ☐ Mastectomie
- ☐ Tumorectomie
- ☐ Ganglion sentinelle
- ☐ Curage ganglionnaire

Quel était le score ASA de la patiente ?

Exprime l'état de santé pré-opératoire du patient

Exprime l'état de santé pré-opératoire du patient

- ◯ ASA 1
- ◯ ASA 2
- ◯ ASA 3
- ◯ ASA 4
- ◯ ASA 5
- ◯ ASA 6

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Poids de la patiente avant la chirurgie

Se référer au dossier patient

_____

La chirurgie a-t-elle été efficace ?

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Il y a-t-il eu des complications postopératoires ?

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Si oui, quel(s) type(s) de complication(s) ?

Types de complication

Inscrivez le type de complication

888

_____

La patiente a-t' elle été réopérée à nouveau ?

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Il y a-t-il eu infection chirurgicale ?

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

RADIOTHERAPIE

_____

Une radiothérapie a-t-elle été indiquée ?

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

La radiothérapie a-t-elle été effectuée ?

Se référer au dossier patient et ou demander au patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Si non, pourquoi ?

Refus radiothérapie

- ( ) Refus du traitement
- ( ) Manque de moyen
- ( ) Perdu de vue

Quel était l'objectif de la radiothérapie ?

1- Néoadjuvante : s'administre avant une chimiothérapie ou une chirurgie. 2- Adjuvante : s'administre après une chimiothérapie ou une chirurgie. 3- Concomitante : s'administre en parallèle avec une chimiothérapie.

1- Néoadjuvante : s'administre avant une chimiothérapie ou une chirurgie. 2- Adjuvante : s'administre après une chimiothérapie ou une chirurgie. 3- Concomitante : s'administre en parallèle avec une chimiothérapie.

( ) Néoadjuvante ( ) Adjuvante ( ) Concomitante

Quel(s) type(s) de radiothérapie a/ont été fait ?

Se référer au dossier patient

☐ Externe ☐ Curiethérapie ☐ Radiochirurgie

☐ Radiothérapie métabolique ☐ RTCE

La patiente a-t' elle tolérée la radiothérapie ?

Se référer au dossier patient et ou demander au patient

- ( ) Non
- ( ) Oui

HORMONOTHERAPIE

Une hormonothérapie a-t' elle été indiquée ?

Se référer au dossier patient et ou demander au patient

- ( ) Non
- ( ) Oui

Si oui, le patient a-t' il accepté de la prendre ?

Refus de traitement

- ( ) Non
- ( ) Oui

Date de début de l'hormonothérapie

Se référer au dossier patient

1972-06-07

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Quel est l'objectif de l'hormonothérapie ?

1- Néoadjuvante : s'administre avant une chimiothérapie, une chirurgie ou une radiothérapie. 2- Adjuvante : s'administre après une chimiothérapie, une chirurgie ou une radiothérapie. 3- Palliative : concerne les patients en phase avancée de leur maladie ou en fin de vie (c-à-d sans possibilité de guérison). 4- Concomitante : s'administre en parallèle avec une chimiothérapie et ou une radiothérapie.

1- Néoadjuvante : s'administre avant une chimiothérapie, une chirurgie ou une radiothérapie. 2- Adjuvante : s'administre après une chimiothérapie, une chirurgie ou une radiothérapie. 3- Palliative : concerne les patients en phase avancée de leur maladie ou en fin de vie (c-à-d sans possibilité de guérison). 4- Concomitante : s'administre en parallèle avec une chimiothérapie et ou une radiothérapie.

- [ ] Néoadjuvante
- [ ] Adjuvante
- [ ] Palliative
- [ ] Concomitante

L'hormonothérapie est-elle efficace ?

Se référer au dossier patient

- ( ) Non
- ( ) Oui

Prise de poids liée à l'hormonothérapie

Se référer au dossier patient et ou demander au patient

- ( ) Non
- ( ) Oui

Quelle molécule d'hormonothérapie le patient prend il ?

Se référer au dossier patient

- ( ) Letrozole
- ( ) Tamoxifène
- ( ) Anastrazole/Arimidex
- ( ) Exemestane
- ( ) Enantone
- ( ) Autre

Préciser le type de molécule d'hormonothérapie pris par le patient

Se référer au dossier patient

Indiquer ce qui est inscrit dans le dossier du patient

888

La patiente tolère t' elle l'hormonothérapie ?

Se référer au dossier patient et ou demander au patient

- ( ) Non
- ( ) Oui

IMMUNOTHERAPIE

La patiente a-t' elle bénéficié d'une immunothérapie ?

Se référer au dossier patient

Vérifier dans le dossier patient

- ( ) Non
- ( ) Oui

Préciser le type de molécule d'immunothérapie pris par la patiente

Se référer au dossier patient

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

DONNEES CLINIQUES

De quel côté est localisé le cancer ?

La bilatéralité correspond au fait que le cancer soit diagnostiqué sur les deux seins.

- ◯ Gauche
- ◯ Droit
- ◯ Bilatéral

Le cancer est-t' il localisé sur un sein surnuméraire ?

Se référer au dossier patient

- Non
- Oui

Sur quel(s) quadrant(s) est(sont)-il(s) localisé(s) ?

Se référer au dossier patient

- ☐ Inféro-interne
- ☐ Inféro-externe
- ☐ Supéro-interne
- ☐ Supéro-externe
- ☐ Interne
- ☐ Externe
- ☐ Rétromammelonaire
- ☐ Rétroalréolaire

Classification anatomopathologique

Par exemple : Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique.

Par exemple : Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique.

Quelle était la classification ACR au diagnostic ?

Classification ACR obtenu par radiographie. Se référer au dossier patient.

- ◯ ACR0
- ◯ ACR1
- ◯ ACR2
- ◯ ACR3
- ◯ ACR4
- ◯ ACR5
- ◯ ACR6

Mutation génétique

Se référer au dossier patient

- Non
- Oui

Gène muté

Se référer au dossier patient

- BRCA1
- BRCA2
- Autre

Précisez le gène muté

Se référer au dossier patient

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Quelle était la taille de la lésion primitive (mm) ?

Taille de la tumeur au diagnostic

888

Quelle est la classification TNM ?

Par exemple : T3N2M2

Par exemple : T3N2M2

888

Quel est le stade clinique/ pathologique ?

Se référer au dossier patient

- ◯ Stade I
- ◯ Stade II
- ◯ Stade III
- ◯ Stade IV

Quel est la classification SBR ou grade ?

Se référer au dossier patient

- ◯ SBR I
- ◯ SBRII
- ◯ SBR III

Statut E-Cadhérine

Se référer au dossier patient

- ◯ Positif
- ◯ Négatif
- ◯ Hétérogène

Ki67 (%)

Se référer au dossier patient

Statut des récepteurs d'oestrogènes

Se référer au dossier patient

- ◯ Positif
- ◯ Négatif

Quel est le pourcentage des récepteurs d'oestrogènes ?

Se référer au dossier patient

888

Statut des récepteurs de progestérone

Se référer au dossier patient

- ◯ Positif
- ◯ Négatif

Quel est le pourcentage des récepteurs de progestérone ?

Se référer au dossier patient

888

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Statut HER2

Se référer au dossier patient

- ◯ Positif
- ◯ Négatif

Quel est le pourcentage du HER2 ?

Se référer au dossier patient

888

Sous-type de cancer du sein

Classification immunohistochimie

- ◯ Basal ou triple négatif : ER-/PR-/HER2-
- ◯ HER2-sur transmis : RE-/RP-/HER2+
- ◯ Luminale A : RE+/RP+/HER2-
- ◯ Luminal B : RE+/RP+/HER2+

Présence d'inflammation

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Aspect d'orange

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Présence de mastodynie

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Présence d'écoulement mamelonnaire

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Maladie de Paget ou ulcération cutanée du sein

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Présence de lymphœdème

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Licence CC BY-NC-ND 4.0

Présence de syndrome para néoplasique

Se référer au dossier patient

- ( ) Non
- ( ) Oui

Présence d'adénopathie axillaire

Se référer au dossier patient

- ( ) Non
- ( ) Oui

Taille adénopathie axillaires (mm)

Se référer au dossier patient

_____

Nombre de ganglions envahis (N)

Se référer au dossier patient

888

_____

Présence de métastases

Se référer au dossier patient

- ◯ Non
- ◯ Oui

Site métastase

En présence de métastases, sélectionner tous les sites atteints.

En présence de métastases, sélectionner tous les sites atteints.

- ☐ Cerveau
- ☐ Poumon
- ☐ Foie
- ☐ Os
- ☐ Plèvre
- ☐ Rate
- ☐ Ganglion

Malgré le traitement, il y-a-t' il reprise évolutive de la tumeur ?

La tumeur a grossi/réapparue/métastases/etc (oui), il y a amélioration grâce au traitement (non), ou tout simplement la tumeur est à l'état avant le traitement actuel (absence de réponse thérapeutique). Se référer au dossier patient

La tumeur a grossi/réapparue/métastases/etc (oui), il y a amélioration grâce au traitement (non), ou tout simplement la tumeur est à l'état avant le traitement actuel (absence de réponse thérapeutique).

- ◯ Non
- ◯ Oui
- ◯ Absence de réponse thérapeutique

Licence CC BY-NC-ND 4.0

PARADOXE DE L'OBÉSITÉ ET SURVIE DANS LE CANCER DU SEIN : Étude comparative entre Cotonou (Bénin) et Limoges (France).

Introduction

L'impact du statut pondéral sur la survie après cancer du sein demeure controversé, entre effet délétère attendu de l'obésité et paradoxe d'un surpoids protecteur. Cette thèse a exploré ce paradoxe à travers trois approches complémentaires : (1) l'association entre l'IMC au diagnostic et la survie globale (Cotonou et Limoges) ; (2) les trajectoires longitudinales de l'IMC après diagnostic et leur lien avec la survie (Limoges, et prospectivement à Cotonou) ; (3) l'étude en cours de la composition corporelle par tomodensitométrie (TDM) à Cotonou pour dépasser les limites de l'IMC.

Méthodes

Deux cohortes rétrospectives ont été analysées (Cotonou : n=179 ; Limoges : n=531). La survie globale a été estimée par modèles de Cox multivariés (poolés et stratifiés) ajustés sur âge, stade, statut ménopausique et sous-type moléculaire. À Limoges, un sous-échantillon de 475 patientes avec 8003 mesures pondérales a permis l'étude longitudinale des trajectoires d'IMC par modèles conjoints (JM) et modèles de Cox à entrée retardée avec landmarks à 24 et 36 mois. Enfin, à Cotonou, une cohorte prospective (n=102, en cours) intègre l'évaluation de la composition corporelle par TDM au niveau de L3 (SMI, SMD, VAT, SAT).

Résultats

Au diagnostic, un statut pondéral en surpoids était associé à une meilleure survie globale : HR=0,21 à Cotonou et HR=0,45 à Limoges, confirmant le paradoxe de l'obésité dans les deux contextes. L'obésité modérée (classe I) était protectrice à Cotonou mais non significative à Limoges. Les analyses continues par splines montraient des profils différents : seuil protecteur bas à Cotonou (≥22 kg/m²) versus risque minimal 28–30 kg/m² à Limoges.

À Limoges, les analyses longitudinales ont révélé des résultats contrastés : dans les modèles conjoints, la pente de l'IMC n'était pas significativement associée à la survie. En revanche, les landmarks montraient qu'une perte de poids ≥5 % à 36 mois était associée à une surmortalité marquée (HR=4.07). L'analyse continue suggérait qu'une pente fortement négative pouvait paradoxalement être liée à une meilleure survie (HR=0,38), soulignant une sensibilité aux choix analytiques.

À Cotonou, la collecte des données pondérales prospectives et des TDM est en cours, avec un recul prévu jusqu'en 2027 pour évaluer le rôle de la masse musculaire et de l'adiposité viscérale comme déterminants pronostiques.

Conclusion

Nos travaux confirment le paradoxe de l'obésité au diagnostic, avec un effet protecteur du surpoids, mais ne retrouvent pas ce bénéfice lors de l'analyse longitudinale des trajectoires pondérales. Les pertes de poids post-diagnostic apparaissent comme un marqueur robuste de mauvais pronostic, indépendamment du statut pondéral initial. L'analyse de la composition corporelle par TDM, en cours, est indispensable pour dépasser les limites de l'IMC et préciser le rôle de la masse musculaire et de l'adiposité dans ces associations.

Mots-clés : Obésité, surpoids, IMC, cancer du sein, survie, composition corporelle



OBESITY PARADOX AND SURVIVAL IN BREAST CANCER: A comparative study between Cotonou (Benin) and Limoges (France).

Introduction

The impact of weight status on survival after breast cancer remains controversial, between the expected harmful effects of obesity and the paradox of protective overweight. This thesis explored this paradox through three complementary approaches: (1) the association between BMI at diagnosis and overall survival (Cotonou and Limoges); (2) longitudinal BMI trajectories after diagnosis and their link to survival (Limoges, and prospectively in Cotonou); (3) the ongoing study of body composition using computed tomography (CT) in Cotonou to overcome the limitations of BMI.

Methods

Two retrospective cohorts were analyzed (Cotonou: n=179; Limoges: n=531). Overall survival was estimated using multivariate Cox models (pooled and stratified) adjusted for age, stage, menopausal status, and molecular subtype. In Limoges, a subsample of 475 patients with 8,003 weight measurements enabled a longitudinal study of BMI trajectories using joint models (JM) and delayed entry Cox models with landmarks at 24 and 36 months. Finally, in Cotonou, a prospective cohort (n=102, ongoing) includes the assessment of body composition by CT scan at the L3 level (SMI, SMD, VAT, SAT).

Results

At diagnosis, overweight status was associated with better overall survival: HR=0.21 in Cotonou and HR=0.45 in Limoges, confirming the obesity paradox in both settings. Moderate obesity (class I) was protective in Cotonou but not significant in Limoges. Continuous spline analyses showed different profiles: low protective threshold in Cotonou (≥22 kg/m²) versus minimal risk 28–30 kg/m² in Limoges.

In Limoges, longitudinal analyses revealed contrasting results: in joint models, BMI slope was not significantly associated with survival. However, landmarks showed that weight loss ≥5% at 36 months was associated with marked excess mortality (HR=4.07). Continuous analysis suggested that a strongly negative slope could paradoxically be linked to better survival (HR=0.38), highlighting sensitivity to analytical choices.

In Cotonou, prospective weight data and CT scans are currently being collected, with follow-up planned until 2027 to assess the role of muscle mass and visceral adiposity as prognostic determinants.

Conclusion

Our work confirms the obesity paradox at diagnosis, with overweight having a protective effect, but does not find this benefit in the longitudinal analysis of weight trajectories. Post-diagnosis weight loss appears to be a robust marker of poor prognosis, regardless of initial weight status. The ongoing analysis of body composition by CT scan is essential to overcome the limitations of BMI and clarify the role of muscle mass and adiposity in these associations.

Obesity, overweight, BMI, breast cancer, survival, body composition