

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE
Faculté des sciences de l'activité physique
Département de kinanthropologie

Effets d'un programme d'entraînement mixte sur le profil inflammatoire d'une
population oncogériatrique

Par

Hugo Parent-Roberge

Mémoire présenté à la Faculté des sciences de l'activité physique
En vue de l'obtention du grade de
Maîtrise
Sciences de l'activité physique

Mai 2018

Remerciements

Mener à terme mes études de maîtrise n'aura certainement pas été une tâche simple. À travers le cumul de plusieurs emplois parallèles, d'implications bénévoles et d'épreuves personnelles, je peux affirmer que l'ouvrage présenté ci-contre représente l'étape ultime d'un parcours peu reposant de presque trois ans. Cela est non seulement vrai pour moi, mais également pour mon entourage! C'est en ce sens que je tiens à remercier l'ensemble de mes collègues de l'unité 56 du Centre de recherches sur le vieillissement de Sherbrooke. Mes collègues directs au sein du projet CANEX d'abord. Merci à toi, Adeline, qui a découvert avec moi les joies et les défis de la recherche dans notre domaine. Merci René, qui aura partagé pendant plus d'un an mon bureau. Nos conversations sont toujours enrichissantes. Tous mes autres collègues de l'Unité se doivent également d'être remerciés, étudiants et professeurs, pour leur patience, leur support, et, encore une fois, pour les échanges très constructifs que nous avons fréquemment.

Bien sûr, je ne peux passer sous silence l'investissement particulier des chercheurs du projet CANEX, Dr Michel Pavic et Pre Eléonor Riesco, qui m'ont fait une place au sein de l'équipe du projet et m'ont rapidement octroyé leur confiance, en plus de m'offrir nombre d'opportunités de collaboration sur d'autres projets. Ces témoignages de confiance sont à mes yeux tout aussi importants que le travail accompli en lui-même. Je tiens par le fait même à souligner que, sans l'engagement des participants au projet, rien de cela ne serait possible. Dans la même lancée, je remercie Martine, notre infirmière aujourd'hui à la retraite, qui nous a grandement aidé lors des premiers pas du projet (et donc, de nos propres premiers pas).

Je ne pourrais pas non plus passer sous silence le support de ma famille dans mes études. Merci à ma mère Monelle, et mon père Claude, qui m'ont intéressé à la chose intellectuelle depuis ma tendre enfance, et qui ont été des modèles de persévérance. Vous m'impressionnez toujours. Merci aussi à ma sœur, Magali. Je ne crois pas qu'il soit facile tous les jours d'être ma sœur. Mais, sans ma complice, j'aurais raté bien des fous rires!

Eléonor, je me dois évidemment de te réserver un remerciement tout particulier. Merci pour ta confiance, ta patience, merci de m'aider à m'y retrouver à travers mes réflexions et mes

envolées. Merci, simplement, d'être qui tu es pour tes étudiants et de croire en nous. Sans cela, je ne crois pas qu'à cette date, j'envisagerais la poursuite d'études de troisième cycle.

À vous tous, donc, participants, collaborateurs et collègues, à vous qui pour la plupart êtes également devenus des amis, et à ma famille, je dis : merci!

Sommaire

L'âge étant le principal facteur de risque de développer la majorité des types de cancers, il n'est pas surprenant que plus de 70 % des nouveaux cas de cancers annuellement diagnostiqués touchent des individus de plus de 60 ans. Chez la population âgée en cours de traitements (population oncogériatrique), un enjeu majeur est la gestion la fatigue liée au cancer (FLC), car elle incite à la sédentarisation, ce qui précipite le déclin de la capacité physique déjà observé en situation gériatrique, et accélère donc la perte d'autonomie et la fragilisation de plusieurs survivants âgés après leurs traitements. L'étiologie de la FLC est complexe et multifactorielle, mais parmi ses causes biologiques, l'inflammation systémique découlant de la tumeur et de divers régimes de traitements, dont les traitements systémiques, semble en être une cause majeure. Celle-ci semble à la fois agir sur le système nerveux central, causant une perception de fatigue disproportionnée par rapport aux activités réellement pratiquées, et semble également impliquée dans le déconditionnement physique observé chez les patients. D'autre part, le vieillissement s'accompagne d'une inflammation systémique (*inflammaging*), plaçant potentiellement la population oncogériatrique à plus grand risque de FLC. Il est donc probable que l'inflammation soit un facteur important à moduler chez cette partie de la population. L'entraînement mixte (aérobie et musculaire combiné) d'intensité modérée à élevée est actuellement recommandé chez les patients présentant un cancer (quel que soit l'âge), à la fois pour réduire l'ampleur de la FLC et pour prévenir le déconditionnement physique. Or, les effets de cette stratégie sur le profil inflammatoire chez la population oncogériatrique sont actuellement inconnus, particulièrement en contexte de traitements systémiques (chimiothérapie et hormonothérapie), reconnus pour induire une FLC. Il est donc impossible de savoir si l'entraînement mixte peut avoir un effet sur le profil inflammatoire d'une population oncogériatrique en cours de traitements, et si cela peut être associé à des effets bénéfiques sur la FLC et la condition physique. C'est pourquoi l'objectif de la présente étude est de vérifier les effets de cette modalité d'entraînement chez des patients oncogériatriques sur le profil inflammatoire d'une population oncogériatrique, et l'association possible entre l'évolution du profil inflammatoire et l'évolution de la FLC.

Les données rapportées dans le présent mémoire sont préliminaires et issues de l'étude CANEX actuellement en cours. Dix participants de plus de 65 ans, débutant des traitements systémiques (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) pour un cancer curable ont été répartis aléatoirement entre un groupe entraînement mixte (EX, n= 5) et un groupe témoin (réalisant des étirements statiques en groupe) (TÉM, n= 5), pour une durée de 12 semaines. Toutes les variables ont été mesurés pré- et post- intervention. Les variables d'intérêt sont les concentrations plasmatiques des facteurs pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6 et leptine, ainsi que des facteurs anti-inflammatoires IL-1ra, IL-10, IL-15 et adiponectine et la FLC (questionnaire *FACIT-Fatigue*). La capacité physique (*Senior Fitness Test*), les variables anthropométriques et la composition corporelle (*iDXA*) ont été mesurées afin de vérifier si elles peuvent être associées à la FLC ou au profil inflammatoire. Le niveau d'activité physique (questionnaire PASE) et l'apport alimentaire (journal alimentaire) ont été mesurés comme variables de contrôle. Les résultats obtenus montrent que les deux groupes présentent avant l'intervention un profil inflammatoire comparable à celui d'individus âgés en santé. Aucun changement significatif du profil inflammatoire ne survient chez aucun groupe ($p > 0,05$). Concernant la FLC, le calcul de la taille de l'effet montre un effet modéré en faveur d'une réduction de la FLC chez le groupe EX ($r_{eq} = 0,47$) et un effet nul chez le groupe TÉM ($r_{eq} = 0,04$), mais ces changements sont non-significatifs (EX : $p = 0,18$; TÉM : $p = 0,89$), possiblement en raison du faible échantillon total. Par ailleurs, une augmentation de la masse maigre totale a été observée chez le groupe EX ($p = 0,04$), en comparaison d'une absence de changement chez le groupe TÉM ($p = 0,69$), et l'évolution de la masse maigre (*delta*) est inversement corrélé à l'évolution de la FLC ($p = 0,03$). Aucun autre changement significatif n'a été observé sur la capacité physique et les variables de contrôle.

Ces résultats suggèrent que, si l'entraînement mixte a bien un effet positif sur la FLC chez une population oncogériatrique en cours de traitements systémiques, cela n'est pas médié par des changements liés à l'inflammation systémique, du moins chez une population initialement sans activité inflammatoire accrue. Ces changements pourraient donc s'expliquer par l'effet positif de l'entraînement sur la masse maigre. D'autres hypothèses sont cependant envisageables : l'effet de l'entraînement mixte sur l'activité inflammatoire aigue suivant une administration de

chimiothérapie (qui augmente parallèlement à la FLC), ainsi que sur l'activité inflammatoire du système nerveux central, n'ont pas encore été vérifiés, et davantage de recherche sur ces deux aspects pourrait aider à préciser la prescription d'exercice en contexte de chimiothérapie. Cela dit, même si davantage de recherche demeure nécessaire afin de comprendre l'interaction entre l'entraînement, l'inflammation, la FLC et la capacité physique, les résultats présentés ici demeurent une démonstration supplémentaire de la faisabilité de l'entraînement mixte chez notre population, qui peut donc participer à prévenir le déconditionnement physique et la fragilisation chez la population oncogériatrique.

Table des matières

Remerciements	3
Sommaire.....	5
Liste des figures et tableaux	10
Abréviations	11
Introduction	12
Revue de littérature.....	14
1. La FLC et ses conséquences chez la population oncogériatrique	14
2. Étiologie de la FLC : le rôle central de l'inflammation.....	16
2.1. Mécanismes centraux de la pathogenèse de la FLC	17
2.2. Les mécanismes périphériques expliquant la FLC	20
3. L'exercice physique comme traitement de la FLC et de l'inflammation liée au cancer	23
3.1. L'effet anti-inflammatoire de l'exercice en contexte oncologique	26
4. Problématique.....	28
5. Objectifs et hypothèses.....	30
Méthodologie.....	31
1. Devis et protocole de recherche	31
2. Interventions	32
3. Participants	33
4. Variables d'intérêt et méthodes de mesure.....	34
4.1. Fatigue liée au cancer (FLC)	34
4.2. Profil inflammatoire	34
5. Variables secondaires	35
5.1. Anthropométrie et composition corporelle.....	35

5.2. Capacité physique.....	36
6. Variables de contrôle.....	36
6.1. Habitudes alimentaires	36
6.2. Niveau d'activité physique.....	36
6.3. Délai entre le début des traitements systémiques et la première évaluation	37
7. Analyses statistiques.....	37
8. Considérations d'ordre éthique.....	38
Résultats	38
1. Caractéristiques de base des participants.....	38
2. Effet de l'intervention sur les variables principales	40
3. Effet de l'intervention sur les variables de composition corporelle et de capacité physique.....	42
4. Effet de l'intervention sur les variables concernant les habitudes alimentaires et le niveau d'activité physique.....	44
5. Corrélations entre l'évolution des marqueurs du profil inflammatoires, de la fatigue liée au cancer, de la composition corporelle et de la capacité physique.	45
Discussion.....	46
1. Caractéristiques de notre échantillon.....	46
2. Effets de l'entraînement mixte sur le profil inflammatoire et la FLC.....	48
3. Limites et forces de l'étude	52
Conclusion et perspectives	55
Bibliographie	56
ANNEXE A.....	72

Liste des figures et tableaux

Figure 1. Étiologie et conséquences de la FLC chez la population oncogériatrique

Figure 2. Rôles suspectés de l'inflammation dans la FLC

Figure 3. Comparaison de l'évolution (delta) du score FACIT par groupe et pour chaque participant

Tableau 1. Limite de détection et coefficient de variation intra essai pour chaque variable d'intérêt.

Tableau 2. Caractéristiques des participants avant l'intervention

Tableau 3. Effet de l'intervention par groupes sur les marqueurs inflammatoires et le score FACIT

Tableau 4. Effet de l'intervention par groupes sur les variables anthropométriques et de composition corporelle

Tableau 5. Effet de l'intervention par groupes sur les variables de capacité physique

Tableau 6. Effet de l'intervention par groupes sur les variables de contrôle

Tableau 7. Corrélations pré-intervention entre les marqueurs inflammatoires et le score FACIT

Abréviations

1-RM : Une répétition maximale

CRP : Protéine C-réactive

FLC : Fatigue liée au cancer

IDO : Indoléamine 2,3 désoxygénase

IFN- α : Interféron alpha

IL-6 : Interleukine 6

IL-10 : Interleukine 10

IL-15 : Interleukine 15

IL-1 β : Interleukine 1-Beta

IL-1ra : Récepteur antagoniste de l'interleukine-1

SNC : Système nerveux central

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale-alpha

$\dot{V}O_2$ Max : Consommation maximale d'oxygène

$\dot{V}O_2$ Pic : Pic de consommation d'oxygène

Introduction

Le cancer est un ensemble de maladies dont la prévalence est en constante augmentation à travers le monde, et le Canada ainsi que le Québec ne font pas exception à la règle. Le nombre de nouveaux diagnostics, tous cancers confondus, est en hausse de façon relativement linéaire, passant de moins de 100 000 nouveaux cas en 1998, à une estimation de plus de 200 000 nouveaux cas en 2017. Des facteurs de risque comportementaux (par exemple, l'inactivité physique) et l'exposition à des carcinogènes (tabac, rayons ultraviolets, alcool, etc...) sont autant de facteurs de risque de développer plusieurs types de cancers. Ceci, dit, l'âge est un facteur de risque indépendant, et le cancer est de nos jours considéré comme une maladie associée au processus de vieillissement (White et al., 2014). En 2017, il était prévu que 73 % de tous les nouveaux cas de cancers soient diagnostiqués chez les personnes de plus de 60 ans, et 45 % chez les personnes de plus de 70 ans (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2017). Sur le plan biologique, ceci s'explique par certaines altérations au fonctionnement normal des processus de croissance et de reproduction cellulaire, ainsi qu'au phénomène d'immunosénescence survenant durant le processus normal de vieillissement. Certaines modifications comportementales sont également impliquées, dont la sédentarisation fréquemment observée chez les personnes âgées (White et al., 2014). Cela permet de comprendre pourquoi l'augmentation de l'incidence de nouveaux cas de cancers est en grande partie attribuable au phénomène de vieillissement de la population (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2017).

Or, parallèlement à cette augmentation de l'incidence de nouveaux cas de cancers, de grands progrès médicaux ont été effectués dans la prise en charge médicale du cancer et d'autres comorbidités associées au vieillissement. Cela a engendré une nette augmentation du taux de survie à 5 ans et à 10 ans de nombreux types de cancer, dont les plus fréquemment diagnostiqués (sein, prostate, colorectal et poumon) (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2017). Le résultat net de l'augmentation simultanée de l'incidence et du taux de survie est une croissance prononcée de la prévalence d'individus vivant avec un diagnostic de cancer, soit des patients en cours de traitements actifs, soit des survivants ayant terminé leurs traitements à moyen (2 à 5 ans) ou long terme (5 à 10 ans). Ces avancées médicales ayant également bénéficié

aux chances de survies des patients âgés (oncogériatriques), cette population est nettement surreprésentée. Près de 70 % des patients en cours de traitements et des survivants d'un cancer sont âgés de plus de 60 ans (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2017).

Dans ce contexte de survivance accrue, en plus du souci constant d'améliorer les régimes de traitement contre le cancer et en réduire la mortalité, de nouveaux enjeux cliniques ont émergé dans le domaine de l'oncologie. Un de ces enjeux majeurs concerne la fatigue liée au cancer (FLC). Ce symptôme, le plus ressenti chez les patients en cours de traitements, est également associé à une réduction du niveau d'activité physique, particulièrement d'intensité élevée, ce qui favorise le déconditionnement physique durant les traitements, et est paradoxalement associé à une FLC exacerbée. Chez les patients oncogériatriques, ce phénomène de spirale du déconditionnement représente un risque majeur de perte d'autonomie et de fragilisation accélérées dans les années subséquentes (Balducci & Fossa, 2013). Or, l'une des causes biologiques qui pourrait être impliquée dans cette spirale descendante est l'inflammation systémique causée par la maladie et ses traitements, qui a des effets à la fois sur la FLC et la capacité aérobie et musculaire. (LaVoy, Fagundes, & Dantzer, 2016).

Comme l'entraînement mixte est actuellement une modalité recommandée pour lutter contre la FLC et le déconditionnement (Schmitz et al., 2010), mais que ses effets sur le profil inflammatoire chez des patients âgés en cours de traitements systémiques sont inconnus, il apparaît essentiel de vérifier si cette recommandation a un effet sur le profil inflammatoire chez des patients âgés recevant ce type de traitement.

Revue de littérature

1. La FLC et ses conséquences chez la population oncogériatrique

La maladie et les traitements systémiques comme la chimiothérapie et l'hormonothérapie induisent de nombreux symptômes durant les traitements, dont le plus prévalent est la fatigue liée au cancer (FLC). Il s'agit de l'effet secondaire le plus rapporté par les patients (jusqu'à 80 % des cas en cours de chimiothérapie et de radiothérapie), et est décrit comme le plus pénible (Berger et al., 2015). Elle persiste également chez environ le tiers des survivants ayant terminé leurs traitements (Berger et al., 2015). Elle se définit, selon le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), comme une « sensation pénible, persistante et subjective d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif, liée au cancer ou ses traitements, qui n'est pas proportionnel aux activités récentes et qui interfère avec les activités usuelles » (Berger et al., 2015) (traduction libre). En d'autres termes, cela signifie qu'elle nuit aux capacités d'exécuter les activités de la vie quotidienne (AVQ : activités professionnelles, de loisir, familiales, de transport, etc...) (Bower & Lamkin, 2013).

Pour cette raison, la FLC influence négativement l'envie de faire de l'exercice, de l'activité physique récréative (Waart et al., 2015; Wang et al., 2002). D'autres raisons expliquent aussi l'inactivité en contexte de FLC, soit la peur d'exacerber le symptôme (Clifford et al., 2016) et le fait que les stratégies de conservation de l'énergie font partie des principales recommandations cliniques actuelles en cas de FLC (Berger et al., 2015). Paradoxalement, cette baisse du niveau d'activité physique pratiquée est suspectée d'être une cause importante de l'exacerbation de la FLC, ainsi que de sa chronicisation observée chez près du tiers des survivants après la fin des traitements, entre autres parce que cela favorise le déconditionnement physique (perte de capacité aérobie, de force musculaire, gain de masse grasse et perte de masse maigre et de masse osseuse). (Dimeo, 2001; LaVoy et al., 2016).

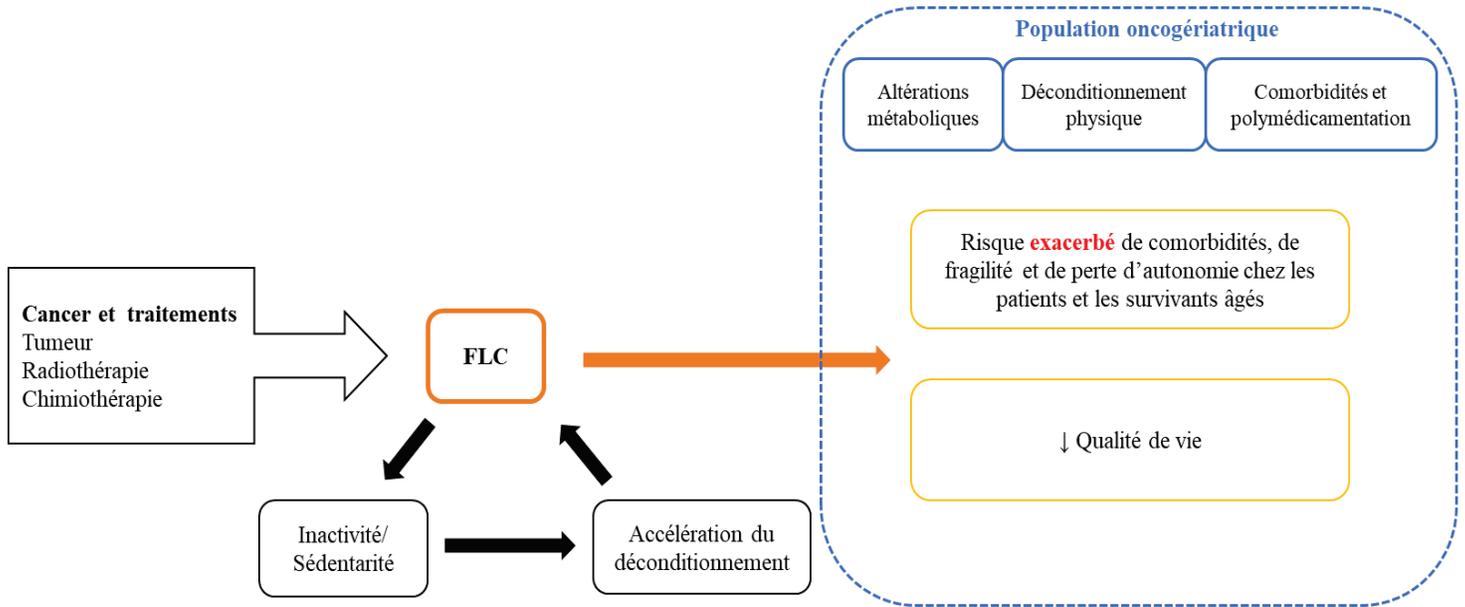
Ce phénomène de spirale du déconditionnement représente un enjeu majeur en oncogériatrie. Ainsi, si la prévalence de la FLC est comparable chez toutes les tranches d'âge, les patients âgés rapportent qu'elle interfère davantage sur leur capacité fonctionnelle au quotidien (Butt et al., 2010). Chez les individus âgés, la présence de certaines comorbidités, leurs symptômes et l'effet de la polymédication, ainsi que la peur de chuter, sont plusieurs facteurs potentiels

s'ajoutant et incitant à l'évitement de l'effort physique (Bertera & Bertera, 2008; Donaldson, Maddocks, Martolini, Polkey, & Man, 2012; Painter & Johansen, 1999). De plus, certaines altérations métaboliques liées au vieillissement peuvent aussi engendrer une fatigue chronique et ainsi participer à ce phénomène, comme l'inflammation silencieuse (augmentation de faible magnitude des concentrations plasmatiques de facteurs pro-inflammatoires) (Capuron et al., 2011).

À cause des réserves physiologiques et fonctionnelles amoindries liées au vieillissement, la conséquence ultime de cette spirale descendante est un risque augmenté de développer d'autres maladies chroniques associées au déconditionnement (maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, etc.) et l'atteinte accélérée d'un état de fragilité et de perte de l'autonomie fonctionnelle (Balducci & Fossa, 2013). Le développement et l'exacerbation de la FLC durant les traitements ont été associés à une perte parallèle de l'autonomie fonctionnelle en contexte oncogériatrique (Luciani et al., 2012). Plus encore, chez les survivants âgés ayant terminé leurs traitements, la persistance de la FLC est associée à une interférence supplémentaire avec la capacité fonctionnelle et un risque accru de mortalité toutes causes confondues (Jones et al., 2016). Finalement, au-delà de ces implications cliniques, la perte d'autonomie fonctionnelle demeure le facteur ayant le plus d'impact sur la qualité de vie des personnes âgées (Yang, 2008).

En résumé, la présence de FLC en contexte de traitements chez la population oncogériatrique précipite la spirale du déconditionnement, et donc le déclin des réserves fonctionnelles, ce qui accroît le risque de comorbidités et de perte de l'autonomie fonctionnelle, non seulement durant les traitements mais dans les années subséquentes, en plus de nuire à la qualité de vie des patients et survivants oncogériatriques. Considérant l'accroissement rapide du nombre de personnes âgées vivant avec un diagnostic de cancer, le contrôle de la FLC et de ses conséquences directes chez les patients âgés est donc un enjeu de premier ordre. Cette relation est résumée dans la figure 1 ci-après.

Figure 1 : étiologie et conséquences de la FLC chez la population oncogériatrique



2. Étiologie de la FLC : le rôle central de l'inflammation

Parmi les différents phénomènes biologiques expliquant la FLC, le rôle de l'inflammation est de plus en plus considéré comme étant central. Plusieurs revues systématiques publiées dans les dernières années ont attiré l'attention sur la récurrence d'associations entre la FLC et plusieurs marqueurs pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6), l'antagoniste au récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), l'IL-1 β , le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF- α) et la protéine C-réactive (CRP) (Saligan et al., 2015; Saligan & Kim, 2012; Schubert, Hong, Natarajan, Mills, & Dimsdale, 2007). Bien que ces revues fassent état d'une grande variabilité, car elles incluent dans les analyses des patients à divers stades de la maladie, présentant divers types de cancer et des survivants, elles démontrent que cette association apparaît rapidement après le diagnostic, avant même l'initiation de traitements. En effet, des études transversales ont montré une association entre des marqueurs pro-inflammatoires et la FLC chez des patients atteints de divers types de cancer et en attente de débuter leurs traitements. C'est le cas pour le taux plasmatique d'IL-1Ra (Cruz et al., 2015), et de protéine CRP (Pertl et al., 2013). De par la nature des études, aucun lien de causalité ne peut être réellement déterminé. Néanmoins, ces

résultats démontrent que dès le diagnostic, la présence de la tumeur est associée à la fois à une activité inflammatoire et la FLC.

Plusieurs résultats suggèrent également une association similaire en contexte de traitements systémiques (chimiothérapie et hormonothérapie), de traitements de radiothérapie, ou d'une combinaison des deux, et ce, pour plusieurs types de cancers. Une co-variation a été rapportée entre la progression de la FLC et la progression de la concentration plasmatique d'IL-6 (Pertl et al., 2013; Wang et al., 2010, 2012), et du récepteur soluble du TNF (TNF-R1) (Wang et al., 2010, 2012), de protéine C-réactive et d'IL-1Ra (marqueur de l'activité de la cytokine pro-inflammatoire IL-1) (Bower et al., 2009)

En somme, il semble que le cancer et certains types de traitements favorisent la présence de facteurs pro-inflammatoires, qui s'accompagnent d'une hausse de la FLC chez les patients. Pour cette raison, les mécanismes physiologiques reliant l'inflammation systémique et la FLC ont fait l'objet de plusieurs études au cours des dernières années. Il semble que la FLC repose à la fois sur des mécanismes touchant le système nerveux central ainsi que des mécanismes touchant les organes périphériques, et ces mécanismes semblent gouvernés par un état pro-inflammatoire résultant de la maladie et des différents régimes de traitements. Bien que la compréhension de ces mécanismes physiologiques soit essentielle pour le développement de stratégies d'intervention visant à réduire la FLC, leur description en profondeur n'est pas l'objectif du présent mémoire. Ils seront donc abordés de façon sommaire afin de mieux appuyer nos hypothèses, et ont été détaillés dans diverses revues narratives (Bower & Lamkin, 2013; LaVoy et al., 2016)

2.1. Mécanismes centraux de la pathogenèse de la FLC

L'inflammation systémique peut engendrer la FLC notamment via une hausse de l'activité inflammatoire du système nerveux central. La compréhension de ces mécanismes nous provient en partie du modèle inflammatoire induit par l'administration d'interféron α (IFN- α). Ce traitement génère une inflammation systémique soutenue, comme celle retrouvée en contexte de traitements systémiques contre le cancer. En situation d'initiation de traitements par IFN- α et d'initiation de traitements de chimiothérapie, la prévalence de la fatigue est d'environ 80 %

et elle apparaît dans le premier mois de traitements, alors que la prévalence de symptômes psychologiques associés à la dépression sont d'environ 50 % et apparaissent après 8 à 12 semaines de traitement. Cela suggère le partage de mécanismes similaires gouvernés par l'inflammation (Capuron et al., 2002; Morrow et al., 2003). Parmi ces mécanismes, l'altération du métabolisme de la sérotonine et de celui de la dopamine au niveau du système nerveux central ont été soupçonnés. Cependant, des études cliniques ayant étudié les effets d'un traitement de paroxétine (médicament de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) parallèlement à l'administration d'IFN- α ou de chimiothérapie ont démontré que ce traitement avait pour effet d'améliorer les symptômes liés à l'humeur, mais n'avait pas d'effet significatif sur la perception de fatigue. Ces observations ont conduit plusieurs auteurs à penser que l'inflammation liée au cancer pouvait bel et bien interférer avec le métabolisme de ces deux neurotransmetteurs au sein du système nerveux central, mais qu'il est probable que ce soient les altérations liées au métabolisme de la dopamine qui puissent causer la FLC.

2.1.1. Altérations du métabolisme dopaminergique du système nerveux central.

Certains travaux montrent effectivement que, parallèlement à l'apparition et l'évolution de fatigue, la production présynaptique, le largage et le couplage de la dopamine avec ses récepteurs de type II dans les noyaux gris centraux sont compromis suite à diverses stimulations pro-inflammatoires, comme l'administration d'IFN- α en contexte de traitement de l'hépatite C ou de certains cancers du système nerveux central (SNC) (Capuron et al., 2007, 2012). Des effets similaires ont été observés parallèlement à des signes de fatigue (réduction de l'activité spontanée) suite à l'administration de lipopolysaccharide chez des rats sains (Mauriño, Machado, & Santiago, 2010). Fait intéressant, une hausse de l'activité métabolique de la substance noire (siège de la production de la dopamine) suivie d'un effondrement après 2 semaines, correspondant au moment d'apparition d'un comportement anhédonique et d'une réduction de la locomotion spontanée, a été observé chez des singes ayant reçu un traitement à l'IFN- α (Felger et al., 2013). Cela est chronologiquement similaire au phénomène précédemment décrit chez l'humain, tant suivant l'injection d'IFN- α que durant un traitement de chimiothérapie (Morrow et al., 2003). Les auteurs en concluent qu'une hausse subite et

aigue, suivie d'un effondrement de l'activité de la substance noire pourrait expliquer l'apparition de la fatigue après quelques semaines de stimulation pro-inflammatoire.

Parmi les mécanismes inflammatoires soupçonnés d'interférer avec le métabolisme de la dopamine, se retrouve l'activation de la voie de l'indoléamine 2,3 désoxygénase (IDO), une enzyme dont l'activité s'accroît en état d'inflammation par la microglie, les cellules dendritiques, les astrocytes et surtout, les macrophages pro-inflammatoires de type M1. Les mécanismes expliquant cette interaction sont revus en détails dans Kim, Miller, Stefanek, et Miller (2015), qui les situent en contexte oncologique. Précisons seulement que la cascade de réactions engendrée par l'IDO interfère avec la synthèse de la dopamine, ce qui en fait une cause logique de FLC.

2.1.2. Perte d'appétit liée à l'activité inflammatoire

En plus des effets sur le métabolisme de la dopamine, l'inflammation systémique liée au cancer et les traitements a été associée à la réduction de l'appétit, qui est un autre symptôme fréquemment avec la FLC. D'ailleurs, des concentrations plasmatiques élevées d'IL-6, de CRP et d'IL-1 β ont été associées à ce symptôme (Paulsen et al., 2017; Scheede-Bergdahl et al., 2012). Cet effet est probablement lié à des interférences dans les mécanismes normaux de la régulation de l'appétit par l'hypothalamus, soit directement via une neuroinflammation de cette structure, soit indirectement, par une stimulation inflammatoire du tissu adipeux, qui pourrait favoriser une hausse de la sécrétion de leptine, dont les effets anorexigènes sur l'hypothalamus sont reconnus (revu dans Suzuki et al., 2013).

La perte d'appétit n'est pas en soit une cause aigue de FLC. Cependant, elle induit naturellement un déficit énergétique, et c'est plutôt la réduction de l'apport calorique et de l'apport protéique qui favorise la perte de masse musculaire (Suzuki et al., 2013). La perte de masse musculaire implique elle-même une réduction de la capacité physique, et une fatigabilité accrue au fil du temps (cela est discuté dans la section suivante).

En bref, l'inflammation systémique liée au cancer et ses traitements favorise la FLC en partie via des mécanismes touchant le système nerveux central, ce qui, d'une part, accroît la

perception de fatigue chez les personnes atteintes de cancer, et d'autre part, par ses effets sur l'appétit, favorise la perte de masse musculaire.

2.2. Les mécanismes périphériques expliquant la FLC

L'inflammation systémique causée par la maladie et ses traitements a également des effets dits périphériques, en altérant l'activité métabolique de plusieurs organes et tissus tels que le tissu adipeux, musculaire et osseux. Elle pourrait donc être un médiateur de la perte de masse musculaire et de capacité physique (force musculaire et capacité aérobie maximale) qui sont observées en cours de traitements et qui semblent participer à l'exacerbation de la FLC.

2.2.1. La perte de masse musculaire induite par l'inflammation systémique

Un certain consensus existe à l'effet que la perte de masse maigre totale soit une source importante faiblesse musculaire et conséquemment de FLC (Argilés, 2016). La masse maigre totale, le volume des muscles de la cuisse (estimé par l'aire transversale) (Jones et al., 2010), ainsi que l'indice de masse corporelle et l'indice de masse musculaire (Kilgour et al., 2010) sont tous des déterminants indépendants de la FLC. Or, de nombreux modèles murins de cancer ont permis de démontrer que plusieurs cytokines ont une action de signalisation catabolique et apoptotique, tant directement qu'indirectement via l'augmentation du stress oxydatif. C'est le cas des cytokines de la famille des TNF (Bhatnagar, Mittal, Gupta, & Kumar, 2012; Figueras et al., 2004), de l'IL-6 (Bonetto et al., 2012; White et al., 2013), et de deux cytokines de la famille des TGF- β , soit la myostatine (McFarlane et al., 2006) et l'activine (Chen et al., 2014). Par ailleurs, il a été observé chez des rats porteurs de tumeurs à fort potentiel cachexique que l'expression des récepteurs RI et RII du TNF- α expliquait davantage l'atrophie musculaire que l'expression de la cytokine elle-même, qui a peu varié avec la présence de cellules cancéreuses (Figueras et al., 2004). Mentionnons par ailleurs que cette atrophie musculaire d'origine inflammatoire touche non seulement les muscles squelettiques, mais également le myocarde, compromettant également la capacité cardiorespiratoire (Barreiro et al., 2005).

Chez l'humain, quelques travaux ont mis en lumière l'association entre l'activité accrue de plusieurs cytokines pro-inflammatoires et l'atrophie de la musculature squelettique. C'est le cas

du TNF- α et ses récepteurs RI et RII, de l'IL-6, de la CRP et de l'IL-8 (DeJong et al., 2005; Op den Kamp et al., 2013; Sun, Ye, Qian, Xu, & Hu, 2012).

Plusieurs études menées sur des rongeurs ou in vitro ont permis de montrer un lien de causalité, car l'inhibition de la voie de signalisation des cytokines concernées (ou d'un certain type de ses récepteurs) a permis d'endiguer l'activité catabolique musculaire associée et de freiner la perte de masse maigre, (Bhatnagar et al., 2012; Bonetto et al., 2012; McFarlane et al., 2006; J. P. White et al., 2013). De plus, dans l'étude de Figueras et al., (2004), l'administration d'IL-15, cytokine anti-inflammatoire, a freiné l'atrophie musculaire tout en réduisant l'expression des récepteurs RI (- 43 %) et RII (- 64 %), suggérant qu'une stimulation anti-inflammatoire peut renverser de tels effets.

Ainsi, ces travaux montrent que l'inflammation systémique accrue observée en contexte de traitements du cancer est une source de perte de masse musculaire, pouvant donc expliquer le développement de la FLC.

2.2.2. La perte de contractilité musculaire et les altérations du métabolisme énergétique associées à l'inflammation systémique

De plus en plus de résultats suggèrent qu'en plus de la perte totale de masse musculaire, l'inflammation liée au cancer peut mener à des altérations de la contractilité musculaire, résultant en une perte de force et de capacité aérobie, deux déterminants de la capacité physique associés à la FLC. En effet, il a été montré que la force de préhension et la force du quadriceps sont deux déterminants de l'ampleur de la FLC (Cantarero-Villanueva et al., 2012; Christensen et al., 2014a; Kilgour et al., 2010), tout comme des mesures de la capacité cardiorespiratoire tel que le VO₂ pic (Jones et al., 2010) et la puissance maximale atteinte lors d'une épreuve d'effort rampe sur ergocycle (van Weert et al., 2006).

Des modèles animaux ont ainsi permis de montrer que l'inflammation peut affecter la fonctionnalité musculaire via l'altération des mécanismes de signalisation contractile et d'oxydation des substrats énergétiques. Chez des rongeurs, une exposition systémique par injection péritonéale de TNF- α induit une perte de force cliniquement détectable dans l'heure suivant cette administration, ce qui implique des mécanismes autres que la réduction du capital

musculaire (Alloatti, Penna, Mariano, & Camussi, 2000; Li et al., 2000; Wilcox, Wakai, Walley, Cooper, & Road, 1994). Des travaux *in vitro* ont démontré un lien signalétique entre l'exposition au TNF- α et la réduction de la capacité contractile des fibres musculaires (Powers et al., 2016). D'autres récents travaux ont aussi révélé que le TGF- β interfère avec la fonction de certains types de canaux calciques au niveau du réticulum sarcoplasmique, nuisant à la signalisation requise au niveau myofibrillaire (Waning et al., 2015).

Par ailleurs, certains auteurs ont observés chez des rats porteurs de tumeurs, où l'activité de la chaîne de transport des électrons, et donc l'efficacité oxydative musculaire, était réduite (Fontes-Oliveira et al., 2013). D'autres auteurs ont obtenus des résultats similaires chez des rats porteurs de tumeurs et cachexiques, rapportant une association entre l'augmentation de la concentration d'IL-6 et la réduction de la capacité oxydative mitochondriale musculaire (White et al., 2011). Certains résultats *In vitro* montrent par ailleurs que l'exposition au TNF- α et à l'IL-1 β peuvent affecter la fonctionnalité mitochondriale et réduire la production d'ATP (Kastl et al., 2014; López-Armada et al., 2006).

Ces changements sur le plan de la qualité musculaire causés par l'inflammation systémique associée au cancer ont un impact sur la capacité physique, et impliquent donc une fatigabilité accrue, *via* une altération des mécanismes de couplage excitation-contraction et d'oxydation des substrats énergétiques, résultant donc inévitablement en une capacité de production de force diminuée et un métabolisme énergétique altéré à l'effort aérobie.

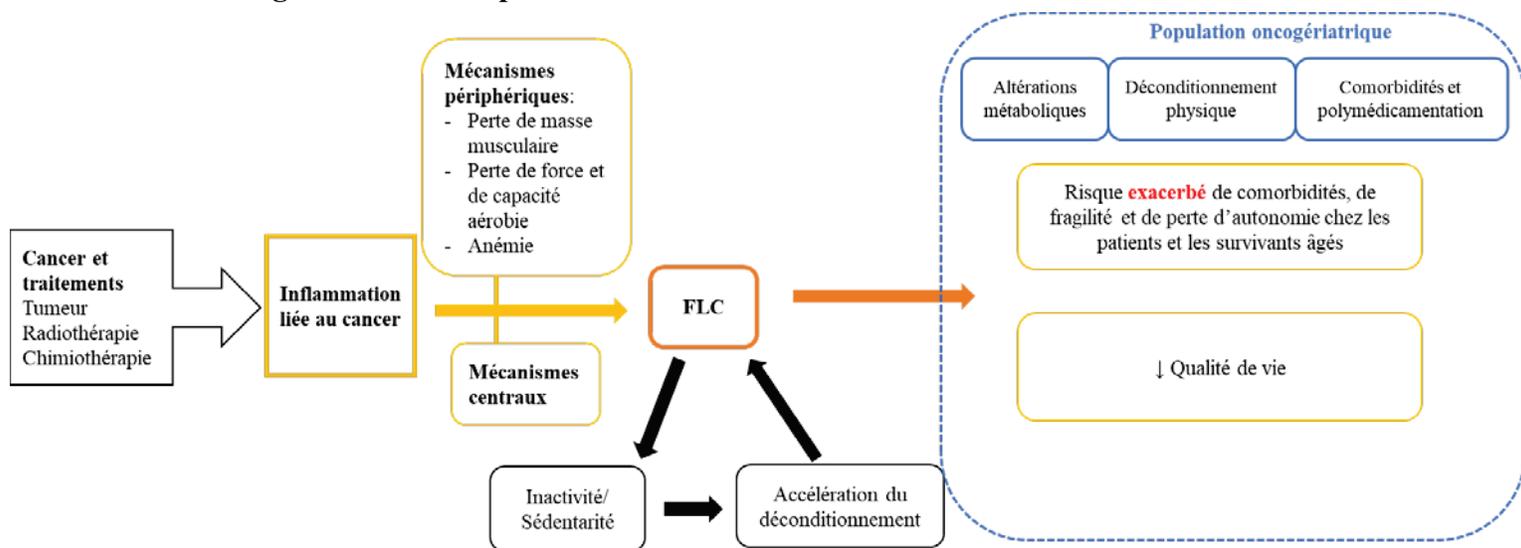
2.2.3. L'impact de l'inflammation systémique sur l'anémie

Une autre cause périphérique bien reconnue de la FLC est l'anémie. D'ailleurs, l'une des premières recommandations cliniques en contexte de FLC est de vérifier et corriger l'anémie par voie pharmacologique si requis (Berger et al., 2015). Il est donc intéressant de savoir que plusieurs facteurs pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α , CRP, IL-1 β) ainsi que la leptine (adipokine ayant en outre des effets pro-inflammatoires; (Paz-Filho et al., 2012) sont toutes positivement corrélées au taux d'hémoglobine sanguin chez des patients atteints de cancer (Macciò et al., 2015). Les auteurs de cette large étude transversale montrent également que ces relations persistent à travers les différents stades de cancer. Plus encore, les concentrations plasmatiques

d'IL-6 et de leptine sont deux déterminants indépendants du taux d'hémoglobine et ce, pour chaque stade. Finalement, le taux d'IL-6 est également un déterminant du ratio d'érythropoïétine (EPO) observée/prédite, marqueur employé en contexte d'anémie. Ces données portent donc à croire que l'inflammation systémique causée par le cancer et ses traitements favorisent l'anémie, augmentant donc la fatigabilité tant au repos qu'à l'effort, et favorisant ainsi le développement de la FLC.

En résumé, en plus d'être impliquée dans le développement de la FLC à travers diverses altérations au niveau du SNC, l'inflammation liée au cancer et ses traitements pourrait également favoriser la perte de masse musculaire et de protéines contractiles, l'altération du couplage excitation-contraction musculaire, le métabolisme énergétique, ainsi que favoriser l'anémie, et ainsi représenter un médiateur biologique du déconditionnement physique qui est associé à la FLC durant les traitements et à sa chronicisation chez les survivants. Cette relation est illustrée dans la figure ci-contre

Figure 2. Rôles suspectés de l'inflammation dans la FLC



3. L'exercice physique comme traitement de la FLC et de l'inflammation liée au cancer

L'étiologie complexe de la FLC en fait un symptôme difficile à traiter, et à ce jour, très peu de solutions sont proposées aux patients pour la soulager, mis à part la prise en charge pharmacologique de certaines causes directes comme l'anémie.

Cela dit, l'une des meilleures stratégies de contrôle de la FLC est la pratique d'exercice, et ses effets ont été largement démontrés chez les patients en cours de traitements systémiques, par plusieurs méta-analyses basées sur de nombreuses études randomisées avec groupe témoin (Dennett, Peiris, Shields, Prendergast, & Taylor, 2016; McMillan & Newhouse, 2011; Meneses-Echávez, González-Jiménez, & Ramírez-Vélez, 2015; Puetz & Herring, 2012; Velthuis, Agasi-Idenburg, Aufdemkampe, & Wittink, 2010). Une vaste méta-analyse Cochrane (Cramp & Byron-Daniel, 2012) rapporte une réduction moyenne de 23 % de la FLC via l'exercice structuré, lorsque ce dernier est réalisé en cours de traitements systémiques.

Il ressort de cette littérature que l'activité physique d'intensité légère (par exemple, la marche à une intensité aisée) semble moins efficace, et que l'exercice mixte supervisé d'intensité modérée à vigoureuse semble la modalité la plus efficace en termes de contrôle de la FLC par l'exercice (Dennett et al., 2016; Meneses-Echávez et al., 2015). Actuellement, les recommandations d'exercice chez les patients en cours de traitements systémiques sont donc la pratique d'entraînement mixte, avec des paramètres d'entraînement similaires à ceux concernant la population en santé d'âge similaire (American College of Sports Medicine, 2017). Cependant, chez la population oncogériatrique, beaucoup moins d'études ont été réalisées sur la prise en charge de la FLC, et ces recommandations se basent sur la littérature plus abondante disponible chez les adultes d'âge moyen. Seulement deux études sont disponibles, rapportant une stabilisation de la FLC avec l'entraînement mixte d'intensité modérée (Bourke et al., 2011) ou élevée (Galvão, Taaffe, Spry, Joseph, & Newton, 2010) en comparaison d'une aggravation de celle-ci en l'absence d'entraînement. Cela laisse croire que l'entraînement mixte peut également avoir des effets positifs sur la FLC en contexte oncogériatrique, mais ces études ne concernent que des patients en cours de traitements d'hormonothérapie anti-androgéniques et de radiothérapie pour un cancer de la prostate, ce qui rend ces conclusions difficilement généralisables.

Jusqu'à présent, ces bénéfices de l'entraînement mixte sur la FLC ont surtout été attribués à ses effets de maintien ou d'amélioration sur la capacité physique et la composition corporelle, impliquant une meilleure tolérance à l'effort, et donc une moindre fatigabilité liée aux activités de la vie quotidienne (Dimeo, 2001; McMillan & Newhouse, 2011). Encore une fois, chez la

population oncogériatrique, nous ne disposons que des deux seules études mentionnées précédemment (Bourke et al., 2011; Galvão et al., 2010). Celles-ci montrent qu'en parallèle des effets positifs sur la FLC, l'entraînement mixte a permis l'amélioration de la force maximale (1-RM), de l'endurance musculaire, et du résultat à des tests de marche similaires au TDM6, mais cela ne s'applique qu'en contexte de traitements d'hormonothérapie et de radiothérapie pour un cancer de la prostate. Cela dit, chez l'adulte d'âge moyen, ces effets ont été bien démontrés. L'entraînement aérobie et l'entraînement mixte permettent de préserver plusieurs composantes de la capacité physique en endurance ($\dot{V}O_2$ max, $\dot{V}O_2$ pic, ou le résultat d'une épreuve sous-maximale de capacité fonctionnelle comme le test de marche de 6 minutes [TDM6]), comparativement au déclin généralement observé chez les groupes témoins (Dennett et al., 2016; Gonza, Meneses-Echávez, González-Jiménez, & Ramírez-Vélez, 2015; McMillan & Newhouse, 2011) et ce, sans égard au type de cancer (Repka et al., 2014). D'autre part, certains résultats permettent de supposer que l'entraînement aérobie réduit le risque d'anémie liée aux traitements de chimiothérapie, une des causes fréquentes de FLC (Dolan et al., 2010). Dans un même ordre d'idée, l'entraînement en résistance et l'entraînement mixte permettent de maintenir ou d'améliorer la force de préhension ainsi que la force maximale du haut et du bas (mesurée grâce à un test de force maximale au développé couché et au développé des jambes). De plus, il a été démontré que ces modalités d'entraînement permettent de maintenir ou d'augmenter la masse maigre, en comparaison à des déclinés observés chez des groupes témoin sans exercice structuré (Christensen et al., 2014; McMillan & Newhouse, 2011; Stene et al., 2013).

Récemment, toutefois, plusieurs auteurs ont proposé que les effets positifs de l'exercice sur la FLC puissent être médiés par l'effet anti-inflammatoire de l'exercice (Bower & Lamkin, 2013; LaVoy et al., 2016). Ceux-ci s'appuient, d'une part, sur la littérature abordée précédemment démontrant le rôle de l'inflammation dans la pathogenèse de la FLC, et d'autre part, sur le fait que l'effet anti-inflammatoire de l'exercice est bien documenté dans divers contextes hors cancer. Chez la population gériatrique en santé mais présentant une inflammation silencieuse, quelques études ont montré que l'entraînement mixte peut engendrer une baisse des concentrations plasmatiques d'IL-6 et de CRP (Beavers, Hsu, et al., 2010; Martins, Veríssimo,

Coelho E Silva, Cumming, & Teixeira, 2010; Nicklas et al., 2008). D'autres études chez des populations d'adultes d'âge moyen aux prises avec diverses maladies chroniques ou de l'obésité rapportent également des réductions des concentrations plasmatiques d'IL-6, d'IL-18, de TNF- α et de leptine, ainsi que des hausses des concentrations plasmatiques d'IL-10 et d'IL-1Ra (aux propriétés anti-inflammatoires) (Beavers, Brinkley, & Nicklas, 2010; Gleeson et al., 2011; Petersen & Pedersen, 2005).

3.1. L'effet anti-inflammatoire de l'exercice en contexte oncologique

Cependant, comme ces auteurs le soulignent eux-mêmes, très peu d'étude se sont penchées sur l'effet de l'entraînement sur le profil inflammatoire spécifiquement en contexte de traitements systémiques contre le cancer. Cela est particulièrement vrai chez la population oncogériatrique, où seulement deux études ont vérifié l'effet de l'entraînement mixte supervisé d'intensité modérée à élevée sur le profil inflammatoire (Galvão et al., 2010; Hojan, Kwiatkowska-Borowczyk, Leporowska, & Milecki, 2017). Ces deux études rapportent à la fois une stabilisation de la FLC, ainsi que des concentrations d'IL-6 (Hojan et al., 2017), de CRP (Galvão et al., 2010) en comparaison à des augmentations chez leur groupe témoin respectif. Une autre étude, en contexte oncogériatrique, a comparé l'entraînement modéré aérobie et l'entraînement modéré en résistance à domicile (Santa Mina et al., 2013), n'observant aucun effet d'intervention ni sur la FLC, ni sur les adipokines leptine ou adiponectine.

Bien que ces quelques données laissent supposer que l'entraînement d'intensité modérée à élevée puisse avoir un impact sur la FLC et le profil inflammatoire, il est actuellement impossible de statuer sur l'effet de l'entraînement mixte sur la FLC et le profil inflammatoire en contexte de traitements systémiques chez la population oncogériatrique. Les études chez cette population ne concernent que des patients en cours de traitements anti-androgéniques et de radiothérapie pour le cancer de la prostate. Cela rend ces résultats peu généralisables, car des effets différents entre les traitements de radiothérapie et de chimiothérapie ont été rapportés sur les concentrations plasmatiques d'IL-6, d'IL-1B et d'IL-1ra, des cytokines suspectés de causer la FLC (Bower et al., 2009b; Raudonis, Kelley, Rowe, & Ellis, 2016). De plus, en contexte spécifique d'hormonothérapie anti-androgénique, la perte de masse maigre et de force

découlant de la baisse de la testostéronémie est une cause importante de FLC (Gardner, Livingston, & Fraser, 2014), qui ne concerne que cette population bien précise.

Quelques autres études ont été réalisées chez des adultes d'âge moyen, qui peuvent nous inspirer. Deux programmes de marche d'intensité légère à modérée à domicile n'ont montré aucun effet ni sur la FLC, ni sur l'IL-6 en contexte d'hormonothérapie ou de radiothérapie contre le cancer du sein (Payne, Held, Thorpe, & Shaw, 2008; Sprod et al., 2010a). Cela est cohérent avec plusieurs méta-analyses montrant que l'exercice d'intensité modérée à élevée semble minimalement nécessaire pour avoir des effets bénéfiques sur la FLC (Dennett et al., 2016). L'entraînement mixte a permis la réduction des taux plasmatiques d'IL-6 (pro-inflammatoire) et d'IL-10 (anti-inflammatoire), en contexte de transplantation de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement du myélome multiple (Battaglini et al., 2009), mais encore une fois, cela n'est pas généralisable à l'ensemble de la population, à cause de la très forte agressivité de ce type de traitements, qui génère une inflammation systémique très sévère, alors que l'entraînement en résistance a permis la stabilisation de la concentration plasmatique d'IL-6 et de la FLC durant des traitements de radiothérapie contre le cancer du sein. En contexte de traitements de chimiothérapie, il est surprenant de constater que l'effet de l'entraînement est très peu connu, étant donné le fait qu'il s'agisse du traitement systémique le plus employé pour de nombreux types de cancers et une source importante de FLC (Berger et al., 2015).

Une première étude concernant des jeunes adultes traités pour un cancer testiculaire ne montre aucun effet protecteur de l'entraînement en résistance contre l'élévation de la concentration plasmatique d'IL-6 et d'IL-10 et de la FLC (Christensen et al., 2014). Deux autres études concernent des femmes d'âge moyen traitées contre un cancer du sein n'ont montré aucun effet de l'entraînement mixte (van Vulpen et al., 2017) ou en endurance (Al-Majid, Wilson, Rakovski, & Coburn, 2015) d'intensité modérée à élevée sur la concentration plasmatique d'IL-6, d'IL-10 ou d'IL-1ra. Ces résultats suggèrent que les effets protecteurs sur la FLC qui y sont observés sont indépendants de l'évolution du profil inflammatoire. Par contre, il importe de souligner que les valeurs des marqueurs inflammatoires rapportées sont comparables à ce qui est observé chez des individus d'âge moyen en santé (Kim, Kim, Youn, Shin, & Park, 2011;

Stowe, Peek, Cutchin, & Goodwin, 2010). De plus, l'une de ces deux études ne rapporte aucun effet néfaste de la chimiothérapie sur le profil inflammatoire du groupe témoin (Al-Majid et al., 2015). Cependant, ces études concernent des adultes plus jeunes et ces résultats ne peuvent être généralisés à la population oncogériatrique. Effectivement, certains résultats suggèrent que l'inflammation silencieuse souvent observée chez les individus âgés peut également être source de fatigue, entre autres via l'activation de la voie de l'IDO (Capuron et al., 2011). De plus, les patients oncogériatriques risquent de présenter un déconditionnement physique accru et un risque plus élevé de comorbidités, ce qui pourrait augmenter les effets de l'activité inflammatoire sur leur capacité physique, et donc leur perception de fatigue en contexte de traitements. Ainsi, les traitements systémiques pourraient potentiellement résulter en une activité inflammatoire plus prononcée, ou à tout le moins différente, qui pourrait influencer le développement de la FLC à via différents mécanismes. Dans ce contexte, l'entraînement mixte pourrait avoir un effet différent en cours de traitements systémiques chez cette population, ce qui pourrait médier l'évolution de la FLC.

4. Problématique

L'entraînement mixte est actuellement la modalité d'entraînement recommandée chez tous les patients en cours de traitements systémiques, incluant les patients âgés. Cependant, comme il est possible de le constater, les données concernant l'effet de l'entraînement mixte sur le profil inflammatoire et la FLC chez la population oncogériatrique en cours de traitements systémiques sont actuellement inexistantes. Aucune étude n'a vérifié cet effet en contexte de chimiothérapie, pourtant l'un des traitements les plus répandus chez les principaux types de cancer. Les effets de ce type d'entraînement sur le profil inflammatoire et la FLC ne sont connus qu'en contexte de traitements par hormonothérapie anti-androgénique et radiothérapie pour le cancer de la prostate.

Ceci dit, à priori, cela semble être une modalité encourageante chez cette population au vu des quelques études actuellement disponibles, car il semble qu'elle pourrait avoir un effet positif sur la FLC et sur le profil inflammatoire. Cela ferait donc de ce type d'entraînement une modalité de choix chez la population oncogériatrique, la plus touchée par le cancer et chez qui

la FLC, la sédentarité et le déconditionnement liés au cancer sont associés à une fragilisation accélérée.

Il semble donc essentiel de vérifier si les recommandations actuelles d'entraînement mixte peuvent avoir un effet bénéfique sur le profil inflammatoire en contexte de traitements systémiques chez la population oncogériatrique et ce, tous types de cancers confondus, et si cela peut être associé à des effets bénéfiques sur la FLC.

5. Objectifs et hypothèses

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les effets d'un programme d'entraînement mixte de 12 semaines sur le profil inflammatoire et la FLC d'une population oncogériatrique débutant un régime de traitement adjuvants (chimiothérapie, hormonothérapie) pour un cancer curable (non-métastatique).

Notre hypothèse est qu'un programme respectant les recommandations d'exercice chez la population oncogériatrique permettra d'améliorer les concentrations plasmatiques de cytokines inflammatoires mises en cause dans le développement de la FLC et retrouvées en contexte d'inflammaging : IL-6, IL-10, IL-1Ra, IL-1 β , IL-15, ainsi que les adipokines adiponectine et leptine. Plus précisément, nous émettons l'hypothèse que l'exercice permettra de réduire l'augmentation des facteurs proinflammatoires (IL-6, IL-1Ra, IL-1 β , leptine) et d'augmenter le taux plasmatique des facteurs anti-inflammatoires (IL-10, IL-15, adiponectine) en comparaison d'un groupe témoin débutant également un tel régime de traitement.

L'objectif secondaire est de vérifier si d'éventuels changements du profil inflammatoire seront associés à la réduction de la FLC attendue en réponse à l'entraînement mixte, ainsi qu'à des changements de la capacité physique et de la composition corporelle.

Méthodologie

1. Devis et protocole de recherche

Le projet présenté ici s'insère dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée actuellement en cours, l'étude Cancer and Exercise (CANEX) dont l'objectif principal est de déterminer si un entraînement mixte progressif et individualisé de 12 semaines permet de réduire la FLC de 30 % et d'améliorer la qualité de vie liée à la santé chez une population oncogériatrique débutant un premier traitement systémique contre un cancer curable. Le projet de recherche CANEX vise à recruter 10 hommes et femmes débutant un traitement systémique contre un cancer curable. Pour les besoins de ce mémoire, seulement les données préliminaires de 10 participants seront présentées. La répartition aléatoire a été faite préalablement à l'aide du logiciel Excel, de manière à assurer un nombre égal de participants dans le groupe expérimental d'entraînement mixte (EX : n = 10) ou le groupe témoin (TÉM : n = 10) à 50 % et à 100 % du recrutement.

Suite à une consultation en oncogériatrie visant à assurer l'éligibilité sur le plan médical (autres diagnostics, capacité cognitive, médication, contre-indications à l'exercice), un premier contact téléphonique était établi afin de présenter le projet et réaliser une présélection via un questionnaire. Les participants intéressés qui rencontraient les critères d'inclusion étaient invités au Centre de recherche sur le vieillissement (CdRV) pour une première visite d'évaluation (V1). L'évaluation des variables d'intérêt s'échelonnait sur un total de 4 visites au CdRV, soit deux avant (V1 et V2) et deux après (V3 et V4) les 12 semaines d'intervention. Afin d'éviter un biais dû aux traitements, les visites ont été organisées selon le calendrier de traitement de chaque participant lorsque ce dernier avait débuté les traitements contre le cancer. De plus, dans la mesure du possible, une attention particulière a été portée à l'effet que les visites V3 et V4 soient réalisées dans les conditions similaires à celles de la V1 et V2, soit que l'intervalle entre la visite et le traitement soit le même.

À l'exception du formulaire d'information et de consentement (FIC), les visites 1 et 3 consistaient à la mesure de l'anthropométrie, de la composition corporelle, du profil inflammatoire (prise de sang à jeun) et à l'administration des questionnaires évaluant la FLC et le niveau d'activité physique. La visite se concluait par l'explication d'un journal alimentaire de 3 jours permettant d'estimer les habitudes alimentaires. Les participants étaient aussi conviés

à une visite pour évaluer la capacité physique (V2 et V4). Suite à cette visite, les informations en lien avec l'intervention (EX ou TEM) étaient fournies au participant et l'intervention débutait pour une période de 12 semaines.

2. Interventions

Les participants du groupe EX réalisaient deux séances d'entraînement mixte par semaine (en groupe lorsque possible), supervisées par des kinésithérapeutes au CdRV, et une séance par semaine non supervisée à domicile (portion d'entraînement en endurance seulement) durant les 12 semaines d'intervention. Chacune des séances supervisées comportait un volet aérobie et un volet renforcement musculaire, et répondait aux recommandations de l'ACSM (2014) (Annexe A). Comme la capacité à l'effort des participants variait d'une séance à l'autre selon leur calendrier de traitements de chimiothérapie, le programme d'entraînement prévoyait une fourchette d'intensité et de durée cible, qui progressait graduellement à un rythme hebdomadaire. L'entraînement en endurance consistait en un entraînement continu sur tapis ou vélo. La charge initiale correspondait à 15-20 minutes à 40-60 % de la fréquence cardiaque de réserve (FC res), avec une augmentation progressive durant les 6 premières semaines jusqu'à 40 minutes à 70-75 % FC res, paramètres maintenus jusqu'à la fin de l'intervention (American College of Sports Medicine, 2014). La progression s'effectuait en fonction de la perception de l'effort des participants (Échelle de Borg modifiée/10), validée par la mesure continue de leur fréquence cardiaque (montres de marque *Polar*, modèle FT1, et moniteurs Bluetooth *Polar H7* couplés à l'application *Polar Team* sur Ipad). L'entraînement musculaire consistait en l'exécution de 5 exercices complémentaires ciblant tous les principaux groupes musculaires, multi articulaires et à chaînes cinétiques fermées : *Goblet Squat* avec poids libre, pompes au mur avec coudes près du corps, tirades horizontales avec appui sur banc, soulevé de bassin au sol et renforcement isométrique des muscles du mur abdominal au sol. Une attention particulière a aussi été apportée au choix des mouvements de renforcement à l'épaule, de façon à éviter de générer des forces de cisaillement sur le cathéter portatif (*Port-a-cath*®) situé sous la peau, près de l'aisselle, et relié à la veine subclavière. Ainsi, les mouvements de développé et de tirade ont été exécutés en flexion et en extension de l'épaule, en évitant tout mouvement d'abduction, d'extension horizontale ou de flexion horizontale. Une progression graduelle de la charge a été effectuée en débutant par 1-2 séries de 15 répétitions pour atteindre 2-3 séries de 10 à 15 répétitions; avec comme critère d'augmentation du poids l'échec musculaire déclaré

par les participants. L'emploi d'une échelle de perception de l'effort (Échelle de Borg modifiée/10) était aussi employé pour les aider à déclarer leur niveau d'effort.

Concernant la séance d'entraînement aérobie à domicile, un cardiofréquencemètre (montre de marque *Polar*, modèle FT1) étaient fournis pour permettre le contrôle de l'intensité de l'effort, en respect du programme d'entraînement. Un journal d'entraînement était remis à chaque semaine aux participants, indiquant l'entraînement à faire à domicile, qu'ils devaient compléter (fréquence cardiaque finale, perception de l'effort finale, durée réelle) et ramener au CdRV la semaine suivante, de manière à compiler ces données et contrôler l'adhérence au programme d'entraînement.

Le groupe témoin a réalisé un nombre similaire de séances de groupe (lorsque possible) supervisées et à domicile. Les participants du groupe TEM réalisaient des exercices d'étirements statiques (30 à 45 sec/étirement/groupe musculaire) pendant une période de 30 à 45 minutes. Ce type d'exercice ne semble pas avoir d'impact sur la capacité physique, facteur impliqué dans le développement FLC (Winters-Stone et al., 2015), et permet d'assurer une bonne rétention, tout en contrôlant l'effet de groupe généré par les séances d'entraînement. De plus, les deux groupes n'ont jamais été en contact afin d'éviter les biais de contamination.

Pour chaque groupe, l'intervention a duré 12 semaines et a compris 3 séances par semaine, pour un total de 36 séances. Il était possible de manquer certaines séances pour des raisons médicales (rendez-vous, horaire des traitements, fatigue très importante dans les jours suivant les traitements, etc...), le taux de participation minimal aux séances était fixé à 80 %, et il était donc possible de manquer un maximum de 7 séances durant les 12 semaines d'intervention.

3. Participants

Les données présentées dans ce mémoire portent sur les 10 participants ayant terminé l'intervention et pour lesquels un échantillon sanguin complet était disponible (EX : n = 5; TÉM : n = 5). Les critères d'inclusion sont les suivants : 1) présenter un index ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) entre 0 et 2; 2) avoir reçu un diagnostic de cancer curable; 3) recevoir un traitement systémique de chimiothérapie ou antihormonal, débutant dans 2 semaines ou ayant débuté depuis 12 semaines au moment de débiter l'intervention; 4) être physiquement inactif (moins de 75 minutes d'exercice physique structuré par semaine). Les critères d'exclusion sont les suivants: 1) avoir une espérance de vie de moins de 12 mois ou une

chirurgie programmée dans les 6 mois après l'inclusion (radiochirurgie acceptée); 2) présenter des limites orthopédiques, musculo-squelettiques, ou toutes autres contre-indications médicales à l'exercice; 3) être fumeur ou consommer plus de 20 g d'éthanol/jour (plus de 2 consommations/jour); 4) présenter un autre problème de santé non-contrôlé ou requérant plus de 3 médicaments (par exemple le diabète ou l'hypertension); 5) traitement médical affectant la fréquence cardiaque (par exemple : bêtabloquants).

4. Variables d'intérêt et méthodes de mesure

4.1. Fatigue liée au cancer (FLC)

La FLC fut mesurée grâce à la version française du questionnaire FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale*; (Cella et al., 1993). Il s'agit d'un questionnaire auto-administré valide et fidèle chez la population oncologique. Il est construit autour de 13 items permettant de quantifier l'intensité et la fréquence des différents symptômes spécifiques à la FLC grâce à des échelles de Likert de 0 à 4 (0 = pas du tout ; 4 = vraiment beaucoup). Le score maximal est de 52 et signifie l'absence de FLC. Un score de 34 et moins a été proposé comme seuil d'une FLC cliniquement significative (Van Belle et al., 2005).

4.2. Profil inflammatoire

Un prélèvement sanguin a été réalisé dans le creux du bras après un jeûne de 12 heures par une infirmière de recherche expérimentée. Les prélèvements post-intervention ont été réalisés au minimum 48 h après la dernière séance d'exercice afin d'éviter l'effet aigu de l'exercice. Un total de douze millilitres (12 mL) de sang a été prélevé avant et après l'intervention pour réaliser l'ensemble des mesures sanguines. Le sang collecté a été placé dans des tubes contenant de l'EDTA et centrifugé à 2500 RPM à 4 °C pendant 20 minutes. Le surnageant (plasma) a été congelé à -80 °C jusqu'aux analyses. Le plasma congelé a permis d'évaluer le profil inflammatoire avant et après l'intervention. Les cytokines pro-inflammatoires IL-6, et IL-1 β et anti-inflammatoires IL-10, IL-15, IL-1Ra ont été mesurées au laboratoire du Centre de recherches du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (Luminex 200, Millipore Sigma, Massachusetts, É-U.) avec des kits pour plasma humain spécifiquement dédiés aux cibles d'intérêt (Milliplex Map Human Cytokine, Millipore Sigma, Massachusetts, É-U.). La leptine et l'adiponectine ont été mesurées dans notre laboratoire au CdRV (spectrophotomètre Victor V, Perkin-Elmer, Woodbridge, Ontario, Canada) grâce à des kits ELISA (*enzyme-linked*

immunosorbent assay) pour plasma humain spécifiques à chaque mesure d'intérêt (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA).

Dans ces deux cas, toutes les analyses pré-post pour la même personne ont été réalisées sur la même plaque. La limite de détection ainsi que les coefficients de variation intra-essai pour les différentes variables sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Limite de détection et coefficient de variation intra essai pour chaque variable d'intérêt.

Variable	Limite de détection	CV intra-essai
IL-6	0,9 pg/mL	7,2 %
IL-10	1,1 pg/mL	7,1 %
IL-15	1,2 pg/mL	7,1 %
IL-1 β	0,8 pg/ml	8,1 %
IL-1Ra	8,3 pg/mL	8,1 %
Leptine	7,8 pg/mL	2,3 %
Adiponectine	0,891 ng/mL	3,8 %

5. Variables secondaires

5.1. Anthropométrie et composition corporelle

Le poids des participants a été mesuré à l'aide d'une balance électronique (SECA707, Hamburg, Allemagne) et la taille avec un stadiomètre mural (Takei, Japon). Ces données ont permis de calculer l'indice de masse corporelle (IMC) à l'aide de la formule suivante : $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille (m)}^2$.

La masse grasse totale ainsi que la masse maigre totale et appendiculaire ont été mesurés à l'aide de l'absorptiomètre bi-photonique à rayons X (iDXA, GE Healthcare, Madison, WI, États-Unis). La masse grasse viscérale (MGV) est estimée par l'appareil depuis la mesure de la masse grasse abdominale, grâce à un algorithme ayant été validé précédemment (Kaul et al., 2012). Dans notre laboratoire, le coefficient de variation pour la mesure de la masse grasse et de la masse maigre effectué à une semaine d'intervalle est de 1,9 % et 1,2 %, respectivement.

5.2. Capacité physique

L'endurance cardiorespiratoire a été estimée à l'aide du test de marche de 6 minutes (TDM6). Ce test demande de parcourir la plus grande distance possible pendant une période de 6 minutes. Il s'agit d'un instrument de mesure valide et fidèle, tant chez la population oncologique (Schmidt, Vogt, Thiel, E. Jäger, 2013), que chez la population âgée (Kervio, Carre, & Ville, 2003). Il a en outre été montré qu'il est également sensible à l'état de santé cardiométabolique chez la population âgée (Bautmans, Lambert, & Mets, 2004), ce qui rend ce test très intéressant pour évaluer l'évolution de la capacité physique et du risque afférent pour la santé en contexte oncogériatrique. Finalement, la force maximale a été mesurée grâce au test de force de préhension (dynamomètre, *Lafayette, modèle 78010*) et au test d'une répétition maximale (1-RM) au développé des jambes en position assise (*Leg Press*).

6. **Variables de contrôle**

6.1. Habitudes alimentaires

Un journal alimentaire de 3 jours (non consécutifs dont un jour de fin de semaine) a été remis à chaque participant avant et après l'intervention. L'objectif est de vérifier si des modifications alimentaires ont eu lieu durant les 12 semaines, ce qui pourrait avoir un effet sur les variables inflammatoires et la FLC. Il s'agit d'un outil valide et fidèle pour estimer l'alimentation sur une semaine chez une population âgée sans déficience cognitive en contexte de conditions de vie normales, où un contrôle complet de l'apport alimentaire est évidemment impossible (Luhrmann et al., 1999). Un journal incluant des exemples de mesure des aliments et une balance ont été remis et expliqués à chaque participant avant et après leurs 12 semaines de participation. Les journaux ont été analysés à l'aide du logiciel Nutrific (Université Laval, Sainte-Foy, Québec, Canada).

6.2. Niveau d'activité physique

Le niveau d'activité physique a été estimé à l'aide du *self-reported past-week Physical Activity Scale for the Elderly* (PASE), qui est un questionnaire auto-administré rétrospectif sur 7 jours évaluant les activités physiques de loisir, occupationnelles et domestiques. Il s'agit d'un outil facile à administrer et bien corrélé à la mesure de la dépense énergétique mesurée par accéléromètre chez la population âgée (Washburn et Ficker, 1999). Le score maximal théorique

est de 793 et représente le plus haut niveau de pratique d'activité physique mesuré par le questionnaire.

6.3. Délai entre le début des traitements systémiques et la première évaluation

Le délai (la différence en jours) entre le premier traitement systémique reçu et le début de la participation au projet de recherche (la première visite d'évaluation du participant au laboratoire) a été compilé, car plusieurs de variables mesurées, dont la FLC, sont influencées par le nombre de jours écoulés depuis le début de plusieurs types de traitements systémiques (Raudonis et al., 2016). Une différence significative entre les deux groupes pourrait donc influencer les résultats observés.

7. **Analyses statistiques**

La normalité des données a été vérifiée avec le test de Shapiro-Wilk. La comparaison des groupes avant l'intervention a été effectuée à l'aide de tests U de Mann-Whitney. Étant donné le nombre de participants dans l'échantillon, l'effet de l'intervention a été évalué dans chaque groupe séparément à l'aide de tests des rangs signés de Wilcoxon. La comparaison des changements (delta : post-pré) entre les groupes a été effectuée à l'aide du test U de Mann-Whitney. Toujours à cause du nombre de participants dans l'échantillon, les données descriptives sont rapportées sous forme de médiane et d'étendue interquartile. Pour chaque variable d'intérêt (marqueurs inflammatoires et FLC), l'hypothèse nulle représente une absence de différence significative (delta post-pré) entre le groupe témoin et le groupe expérimental.

L'analyse exploratoire des liens entre les concentrations plasmatiques des marqueurs inflammatoires et la FLC (score du questionnaire FACIT-Fatigue) a été réalisé en utilisant le coefficient de corrélation Tau de Kendall en période pré-intervention (Field, Miles, & Field, 2009). Cette même procédure a été effectuée pour les variables secondaires (anthropométrie, composition corporelle et capacité physique) et les variables de contrôle (apport alimentaire et niveau d'activité physique), afin de vérifier si une association existe entre ces variables, les concentrations plasmatiques des facteurs inflammatoires et la FLC, ce qui pourrait offrir une explication à certains résultats observés. À cause du nombre restreint de participants de l'échantillon, aucune corrélation par groupe n'a été effectuée en post-intervention (EX : n = 5; TEM : n = 5).

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le programme SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL) et le seuil de significativité a été placé à $p \leq 0,05$.

8. Considérations d'ordre éthique

Plusieurs précautions ont été prises afin d'assurer la protection de l'intégrité des participants et minimiser les risques auxquels ils étaient exposés par leur participation au projet. Les données recueillies ont été dénominalisées et entreposées dans un local verrouillé prévu à cet effet. Les données nominalisées, par exemple le formulaire d'information et de consentement (FIC) signé, ont été entreposées dans un autre local verrouillé, afin de minimiser les risques d'identification par croisement de données. Le protocole de recrutement, d'évaluation et d'intervention ainsi que le FIC ont été approuvés par le comité d'éthique de la recherche du CIUSSS de l'Estrie - CHUS. Ces informations sont présentées en détails aux participants au début du projet, afin qu'ils connaissent clairement ses prérogatives, droit d'accès aux données et droit de retrait sans justification.

Sur le plan de la sécurité des participants, notre population étant une population considérée comme présentant un risque élevé d'incidents médicaux relatifs à la participation à un entraînement vigoureux selon les normes de l'ACSM (2014), toutes les précautions visant à minimiser le risque d'incident et actuellement proposées pour ce type d'intervention (ACSM, 2014) ont été mises en place. Cela inclut le choix des critères d'éligibilité (exclusion des individus avec une maladie cardiovasculaire ou respiratoire non contrôlée), la visite médicale pré-exercice et l'évaluation de la capacité physique pré-intervention.

Finalement, suivant la fin de la tenue des évaluations post-intervention, il était rappelé aux participants leur droit d'avoir accès aux données qui ont été compilées durant l'intervention, et lorsque ce désir était manifesté par un participant, ses données lui étaient présentées et expliquées par l'équipe de kinésiologues.

Résultats

1. Caractéristiques de base des participants

Comme présenté dans le Tableau 1 ci-dessous, aucune différence significative n'apparaît entre les deux groupes avant l'intervention. Bien que le projet de recherche ait été ouvert à tous les types de cancer, seuls des patients atteints de cancer du sein et de cancer colorectal font partie de cet échantillon et ce, dans des proportions égales dans les deux groupes. Concernant le délai

entre le premier traitement et la première visite d'évaluation, il est possible de constater ci-dessous que certains individus ont complété leur première visite d'évaluation avant de recevoir leur premier traitement, ce qui explique la valeur négative rapportée au 25^e quartile du groupe témoin. Cependant, aucune différence significative ne sépare les deux groupes à ce sujet.

Tableau 2 : Caractéristiques des participants avant l'intervention

	EX (n=5)	TEM (n=5)	Comparaison intergroupes Valeur de P
Âge (ans)	67 [66 ; 68]	68 [65 ; 69]	0,84
Sexe			
Femmes (%)	80 (n = 4)	80 (n = 4)	1,0
Hommes (%)	20 (n = 1)	20 (n = 1)	
Type de cancer			
Sein (%)	60 (n = 3)	60 (n = 3)	1,0
Colorectal (%)	40 (n = 2)	40 (n = 2)	
Temps de latence^a (jours)	14,0 [2,5 ; 42,5]	27 [-5,0 ; 74,5]	1,0
Poids (kg)	58,4 [51,5 ; 67,9]	68 [59,9 ; 76,3]	0,22
Taille (cm)	159,3 [155,9 ; 166,0]	158,2 [154,0 ; 168,0]	0,84
Circonférence de taille (cm)	96,3 [89,1 ; 99,8]	96,0 [94,0 ; 109,0]	0,46

a : temps de latence = Délai entre le premier traitement et la première visite d'évaluation

2. Effet de l'intervention sur les variables principales

Concernant le profil inflammatoire, comme rapporté dans le tableau 3, les concentrations plasmatiques d'IL-1 β et d'IL-10 ($p = 0,095$) tendent à être plus élevées chez le groupe TEM comparativement au groupe EX en période pré-intervention. Cette tendance disparaît à la suite des 12 semaines d'intervention ($p > 0,05$). Aucun effet d'intervention n'est observé pour les concentrations plasmatiques des cytokines IL-6, IL-15 et IL-1ra, ni pour la leptine et l'adiponectine.

Concernant la FLC mesurée avec le questionnaire FACIT-Fatigue, aucune différence significative entre la période pré- et post-intervention n'a été observée, tant chez les participants du groupe EX que ceux du groupe TEM ($p > 0,05$) (Tableau 3). La taille de l'effet pour le groupe EX est de 0,43 et 0,04 pour le groupe TEM. La figure 1 présente la moyenne (\pm l'erreur-type) de chaque groupe pour le score au questionnaire FACIT-Fatigue (FLC) en pré- et post-intervention (barres verticales), ainsi que l'évolution du score de chaque participant (lignes superposées). Bien que le score semble augmenter dans le groupe EX et légèrement diminuer dans le groupe TEM, il n'y a aucun changement significatif dans chacun des groupes (EX : $p = 0,18$; TEM : $p = 0,89$).

Figure 3. Comparaison de l'évolution (delta) du score FACIT par groupe et pour chaque participant

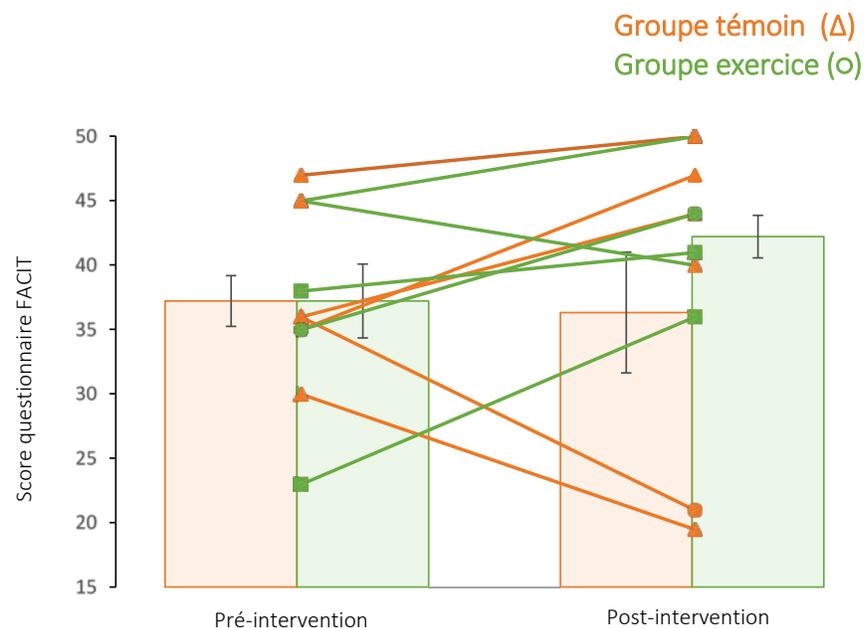


Tableau 3. Effet de l'intervention par groupes sur les marqueurs inflammatoires

	Groupe expérimental (EX n=5)				Groupe témoin (TEM n= 5)			
	T1	T2	Différence pré-post Valeur de P	Taille de l'effet (r_{eq})	T1	T2	Différence pré-post Valeur de P	Taille de l'effet (r_{eq})
IL-1 β (pg/ml)	1,09 ^a [0,43 ; 5,26]	0,48 [0,43 ; 6,65]	1,00	0,00	6,96 ^a [3,76 ; 16,52]	0,43 [0,43 ; 14,53]	0,14	0,47
IL-1Ra (pg/ml)	32,70 [0,30 ; 239,92]	114,06 [0,84 ; 142,87]	0,89	0,04	86,1 [57,64 ; 228,15]	8,8 [0,3 ; 259,97]	0,50	0,21
IL-15 (pg/ml)	1,98 [1,86 ; 10,21]	2,79 [1,36 ; 11,87]	0,72	0,12	8,58 [6,03 ; 8,58]	0,44 [0,31 ; 19,07]	0,35	0,30
IL-10 (pg/ml)	9,3 ^a [0,54 ; 19,65]	9,02 [2,38 ; 26,30]	0,69	0,13	32,13 ^a [15,41 ; 36,77]	12,90 [0,54 ; 35,57]	0,50	0,21
IL-6 (pg/ml)	1,65 [0,61 ; 6,06]	2,05 [0,49 ; 6,22]	0,89	0,04	4,37 [2,92 ; 9,24]	2,24 [1,14 ; 7,55]	0,35	0,30
Leptine (ng/ml)	12,38 [4,57 ; 32,26]	8,56 [4,63 ; 23,76]	0,50	0,21	20,29 [7,81 ; 59,76]	25,77 [11,06 ; 58,70]	0,89	0,04
Adiponectine (μ g/ml)	22,82 [16,42 ; 31,67]	22,08 [15,60 ; 27,66]	0,89	0,04	16,94 [13,02 ; 37,57]	25,36 [20,21 ; 43,18]	0,14	0,47

a : $p \leq 0,05$, : tendance pour une différence entre les deux groupes

3. Effet de l'intervention sur les variables de composition corporelle et de capacité physique

Tel que présenté dans le Tableau 4, aucune différence significative n'est observée entre les groupes avant l'intervention. Dans le groupe expérimental seulement, la masse maigre a augmenté à la suite de l'intervention ($p=0,04$). Cependant, la comparaison des changements entre les groupes (*Deltas*) n'est pas significative ($p = 0,31$).

Tableau 4. Effet de l'intervention par groupes sur les variables anthropométriques et de composition corporelle

	EX			TEM			Comparaison des Δ Valeurs de p
	T1	T2	Valeur de P	T1	T2	Valeur de P	
IMC (kg/m ²)	22,5 [19,7 ; 26,9]	22,4 [21,1 ; 26,2]	0,89	25,7 [24,8 ; 28,2]	26,1 [24,8, 29,1]	0,59	1,00
MG (kg)	21,7 [11,0 ; 29,0]	20,4 [13,4 ; 26,6]	0,69	29,5 [26,1 ; 31,2]	28,9 [23,4 ; 34,1]	0,69	0,84
MG (%)	37,8 [22,4 ; 44,1]	35,0 [20,6 ; 42,9]	1,00	42,2 [38,2 ; 47,2]	41,0 [37,9 ; 49,9]	1,00	1,00
MGV (cm ³)	486 [221 ; 1266]	619 [347 ; 1142]	0,69	1126 [788 ; 2121]	1192 [927; 1917]	0,89	1,00
MM (kg)	36,3 [34,4 ; 37,0]	38,2 [33,6 ; 43,1]	0,04	35,7 [35,1 ; 35,9]	35,9 [34,5 ; 43,5]	0,69	0,31
MM app (kg)	17,7 [16,3 ; 19,4]	18,8 [16,2 ; 21,0]	0,23	17,2 [15,6 ; 21,9]	17,5 [16,0 ; 22,4]	0,50	0,84

MG : Masse grasse; MGV : masse grasse viscérale; MM : Masse maigre; MM app : Masse maigre appendiculaire.

Concernant les variables de la capacité physique, Les analyses réalisées pour les tests de capacité physique montrent une différence significative entre les groupes avant intervention, avec une distance parcourue au TDM6 plus faible chez le groupe témoin ($p = 0,03$). Une amélioration significative de la distance parcourue a été observé tant chez le groupe expérimental ($p = 0,04$) que chez le groupe témoin ($p = 0,04$), et la comparaison des changements entre les groupes (*Deltas*) n'est pas significative ($p = 0,69$). Aucune différence pré- post- intervention significative n'est observée chez aucun des deux groupes concernant la force de préhension et le 1RM relatif au poids au développé des jambes comme il est possible de le voir dans le tableau 5.

Tableau 5. Effet de l'intervention par groupes sur les variables de capacité physique

	EX			TEM			Comparaison des Δ Valeurs de p
	T1	T2	Différence pré-post Valeur de P	T1	T2	Différence pré-post Valeur de P	
TDM6 (m)	517,7 [478,5 ; 566,6]	561,4 [536,5 ; 640,1]	0,04	438,9 [347,5 ; 495,2]	443,5 [426,0 ; 535,8]	0,04	0,69
Force de préhension (kg)	33,0 [29,5 ; 66,5]	43,0 [34,5 ; 68]	0,14	44,0 [26,0 ; 62,0]	41,0 [27,5 ; 66,5]	0,22	0,42
1-RM relatif membres inférieures	1,5 [0,9 ; 1,8]	1,4 [1,9 ; 0,8]	0,89	0,9 [0,5 ; 1,5]	1,3 [0,7 ; 1,5]	0,5	0,84

1-RM : une répétition maximale

4. Effet de l'intervention sur les variables concernant les habitudes alimentaires et le niveau d'activité physique

Concernant les habitudes alimentaires et le niveau d'activité physique, aucune différence significative entre les groupes n'a été observée avant l'intervention en période pré-intervention. Cependant, l'apport calorique total tend à être plus faible dans le groupe témoin comparativement au groupe expérimental en post-intervention ($p = 0,06$).

Tableau 6. Effet de l'intervention par groupes sur les variables de contrôle

	EX			TEM		
	T1	T2	Différence pré-post Valeur de P	T1	T2	Différence pré-post Valeur de P
Apport calorique total (kcal/jour)	690,2 [645,3 ; 880,0] (n = 4)	1241,3 ^a [697,1 ; 2644,9] (n = 4)	0,47	741,3 [620,7 ; 1368,7]	629,3 ^a [609,0 ; 778,7]	0,69
Apport en glucides (g/jour)	73,5 [56,2 ; 94,2] (n = 4)	177,7 [84,71 ; 308,8] (n = 4)	0,14	98,0 [78,1 ; 162,5]	79,0 [62,0 ; 99,6]	0,14
Apport en Lipides (g/jour)	33,3 [25,7 ; 37,6] (n = 4)	39,6 [25,83 ; 82,99] (n = 4)	0,47	24,4 [20,6 ; 61,5]	23,5 [20,6 ; 29,4]	0,69
Apport en protéines (g/jour)	30,9 [30,0 ; 41,0] (n = 4)	45,6 [30,08 ; 75,87] (n = 4)	0,47	35,1 [26,8 ; 50,1]	30,0 [27,2 ; 42,4]	0,69
Niveau d'activité physique (Score PASE)	95,9 [78,5 ; 161,4]	100,0 [92,9 ; 192,4]	0,89	55,0 [43,7 ; 127,9]	75,8 [55,4 ; 153,5]	0,35

* : $p \leq 0,05$

a : tendance non significative ($p \leq 0,10$) pour une différence inter-groupes

5. Corrélations entre l'évolution des marqueurs du profil inflammatoires, de la fatigue liée au cancer, de la composition corporelle et de la capacité physique.

Des analyses de corrélations exploratoires ont été réalisées en pré-intervention avec l'ensemble des participants et sont présentées dans le tableau 7. En pré-intervention, les concentrations plasmatiques d'IL-6 sont positivement associées au score FACIT-Fatigue (FLC) alors que les concentrations plasmatiques d'IL-1ra et d'IL-15 tendent à l'être. Aucun autre marqueur inflammatoire n'est associé à la FLC (Tableau 7). Concernant les variables anthropométriques, la composition corporelle, la capacité physique, l'apport alimentaire et le niveau d'activité physique, aucune association avec la FLC n'a été observée.

Tableau 7. Corrélations pré-intervention entre les marqueurs inflammatoires et la FLC

	IL-1 β	IL-1Ra	IL-15	IL-10	IL-6	Leptine	Adiponectine
FLC (Score FACIT-Fatigue)	r = 0,35 p = 0,17	r = 0,44 p = 0,08	r = 0,44 p = 0,08	r = 0,21 p = 0,41	r = 0,55 p = 0,03	r = 0,28 p = 0,28	r = 0,0 p = 1,0

Discussion

L'objectif principal de ce projet était d'évaluer les effets d'un programme d'entraînement mixte de 12 semaines sur l'évolution des concentrations plasmatiques de divers facteurs pro- et anti-inflammatoires et sur la FLC chez une population oncogériatrique débutant un régime de traitement systémique adjuvant (chimiothérapie, hormonothérapie) pour un cancer curable. L'objectif secondaire était de vérifier si des changements liés au profil inflammatoires seraient associés à la réduction de la FLC attendue en réponse à l'entraînement mixte, et à des changements de capacité physique et de composition corporelle.

1. Caractéristiques de notre échantillon

Les résultats préliminaires présentés dans ce mémoire suggèrent que le profil inflammatoire d'individus âgés avec un diagnostic de cancer du sein ou colorectal ne diffère pas de celui d'adultes âgés en santé. Ainsi, les concentrations plasmatiques d'IL-1Ra, d'IL-15 et d'IL-6 dans les deux groupes sont comparables à celles d'une population gériatrique en santé (sans diagnostic de maladie chronique) rapportées dans diverses études de cohortes (Di Iorio et al., 2003; Kim, Kim, Youn, Shin, & Park, 2011; Stowe, Peek, Cutchin, & Goodwin, 2010). Néanmoins, la concentration plasmatique d'IL-1 β , une cytokine pro-inflammatoire, tend à être plus élevée chez le groupe témoin en pré-intervention (EX : 1,1 [0,4 ; 5,3] pg/ml vs. TEM : 7,0 [3,7 ; 16,5] pg/ml, $p = 0,095$). C'est également le cas de la concentration plasmatique d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire, (EX : 9,3 [0,4 ; 2,3] pg/ml; TEM : 32,1 [15,4 ; 36,8] pg/ml, $p = 0,095$). Les concentrations plasmatiques de ces deux cytokines chez le groupe témoin redescendent en post-intervention, faisant disparaître ces tendances ($p > 0,1$).

Le fait que le profil inflammatoire pré-intervention de notre échantillon se compare à celui d'adultes âgés en santé pourrait possiblement s'expliquer par les caractéristiques cliniques de notre échantillon. Celui-ci se compose d'individus sans FLC importante (score FACIT > 34, Van Belle et al., 2005), qui sont atteints de cancers curables et qui présentent un statut de performance élevé (basé sur l'échelle ECOG ou Karnofsky; un indice clinique de l'état général de l'individu). Or, un profil inflammatoire similaire est rapporté chez des patients âgés atteints de cancer de la prostate et traités par hormonothérapie et radiothérapie, également avec un cancer curable et un stade de performance élevé (Galvão et al., 2010; Hojan et al., 2017). Fait intéressant, des concentrations plasmatiques similaires sont également observées chez des

adultes d'âge moyen avec ou sans diagnostic de cancer (Al-Majid, Wilson, Rakovski, & Coburn, 2015b; Christensen et al., 2014; Schmidt et al., 2016; Sprod et al., 2010b). À l'inverse, des concentrations plasmatiques élevées d'IL-1Ra, d'IL-6 et de CRP préalables aux traitements sont observées chez des patients atteints de cancers agressifs ou avancés (Battaglini et al., 2009), avec un statut de performance faible (de Raaf et al., 2012; Wang et al., 2010) ou chez les patients dont le niveau de FLC pré-traitement est important (Cruz et al., 2015; de Raaf et al., 2012; Orre et al., 2011; Wang et al., 2010).

Concernant les corrélations exploratoires pré-intervention, il peut sembler surprenant d'observer à la fois une corrélation positive entre la concentration plasmatique d'IL-6 (proinflammatoire) et le score FACIT-Fatigue ($r = 0,55$; $p = 0,03$), parallèlement à une tendance également positive entre ce score et les concentrations d'IL-1ra et d'IL-15 (anti-inflammatoires) ($r = 0,44$; $p = 0,08$). Ces corrélations positives impliquent que ces concentrations plasmatiques sont inversement associées au niveau de FLC ressenti. La littérature transversale actuelle demeure contradictoire quant à ce qui peut expliquer cette observation. Chez des patients n'ayant pas encore débuté de traitement systémique, des associations absentes, positives ou négatives entre l'IL-6, l'IL-1ra et la FLC ont été rapportées (Saligan et al., 2015; Saligan & Kim, 2012). Cependant, les associations positives concernent essentiellement des patients atteints de cancers de stade avancé, et présentant des concentrations plasmatiques de marqueurs inflammatoires supérieures à celles retrouvées chez les adultes en santé. Il est donc possible que, chez une population oncogériatrique en attente de traitements systémiques, l'activité inflammatoire accrue soit associée à une fatigue moindre, mais il importe d'interpréter ces associations avec prudence, car les participants de la présente étude ne présentent pas un profil inflammatoire altéré en comparaison d'adultes âgés en santé, ni une FLC cliniquement importante.

Concernant les concentrations plasmatiques d'adipokines, nos mesures pré-intervention de leptine dans les deux groupes sont similaires à celles observés dans une population en santé (Assiri, Kamel, & Hassanien, 2015; Ayoub, Alkhatatbeh, Jibreel, & Ababneh, 2017). De plus, tant en pré- qu'en post-intervention, les seules variables associées à la leptinémie sont les mesures d'adiposité ($p < 0,01$; données non rapportées). Cela est en accord avec le fait que, tant chez des individus âgés que d'âge moyen, un diagnostic de cancer du sein ou colorectal n'est

pas associé à des concentrations plasmatiques de leptine différentes de celle d'individus en santé (Assiri et al., 2015; Ayoub et al., 2017). Concernant l'adiponectinémie, nos valeurs pré-intervention semblent plus élevées que ce qui est observé chez la population gériatrique en santé (Assiri et al., 2015; Kong et al., 2015). Or, l'adiponectinémie n'est pas associée au niveau de fatigue, à la capacité physique ou aux mesures anthropométriques dans nos deux groupes, et aucune différence pré-post intervention n'est observée. Cette différence pourrait donc possiblement signifier que l'adiponectinémie élevée peut être associée à certains types de cancer, bien que la littérature actuelle semble contradictoire à ce sujet. Certains auteurs rapportent que la présence d'un cancer du sein chez des femmes âgées est associée à une adiponectinémie élevée (Santa Mina et al., 2013), alors que d'autres ne rapportent aucune différence en comparaison de femmes âgées en santé (Assiri et al., 2015).

En résumé il semble donc probable qu'un cancer curable à lui seul (avant l'initiation des traitements), chez des individus qui présentaient avant le diagnostic un état général relativement bon, ne s'accompagne pas d'une activité inflammatoire accrue, de fatigue cliniquement significative, ce qui est reflété par un bon statut de performance. Cela semble être le cas tant chez la population oncogériatrique que chez les adultes moins âgés (sauf en ce qui concerne l'adiponectine, où la littérature est encore contradictoire).

2. Effets de l'entraînement mixte sur le profil inflammatoire et la FLC

Rappelons que notre étude était la première à s'intéresser à l'effet de l'entraînement mixte sur le profil inflammatoire chez une population oncogériatrique en cours de traitements systémiques, ainsi que la première à vérifier cet effet sur les concentrations de leptine et d'adiponectine.

Concernant le profil inflammatoire, l'absence de changement observé chez nos deux groupes suggère que, ni l'entraînement mixte, ni les traitements systémiques n'influencent les concentrations plasmatiques des cytokines et adipokines mesurés.

Concernant la FLC, aucun effet d'intervention statistiquement significatif n'a été observé chez aucun groupe. Néanmoins, le calcul de la taille d'effet concernant l'évolution du score FACIT-Fatigue, qui mesure la FLC, permet d'évoquer la possibilité d'un effet de l'entraînement mixte sur la FLC. En effet, la taille de l'effet chez le groupe témoin tend à montrer une absence de modification de la FLC durant l'intervention ($r_{eq} = 0,04$), contre une réduction modérée, proche

d'un effet large, chez le groupe expérimental ($r_{eq} = 0,47$) (Rosenthal & Rubin, 2003). Ainsi, il semble qu'un manque de puissance statistique, associé aux résultats préliminaires de ce mémoire, explique le fait que la réduction de la FLC dans le groupe expérimental n'ait pas pu être détectée. Cela suggère que l'entraînement mixte puisse bel et bien avoir eu l'effet escompté de réduction de la FLC en comparaison du groupe témoin.

Si tel est vraiment le cas, l'absence d'effet sur le profil inflammatoire porte à croire que l'entraînement mixte puisse réduire la FLC autrement que *via* une modulation de l'activité inflammatoire. En effet, un gain de masse maigre a été observé chez notre groupe expérimental ($p = 0,04$). Fait intéressant, des analyses exploratoires nous ont permis de constater que les changements (delta) de masse maigre et de la FLC (score FACIT-Fatigue) sont associés (deux groupes confondus; $r = 0,67$, $p = 0,03$; données non présentées). Or, le gain de masse maigre durant les traitements est associé à une réduction de la FLC (Christensen et al., 2014b; Dimeo, 2001; McMillan & Newhouse, 2011; Stene et al., 2013). Dans un ordre d'idée similaire, une tendance à une différence intergroupes concernant l'apport calorique total a été observé en post-intervention ($p = 0,09$), ce qui suggère que l'entraînement mixte puisse avoir eu un effet positif sur l'appétit, et ainsi favoriser ce gain de masse maigre. Cela laisse supposer que l'entraînement mixte, grâce à un effet positif sur l'appétit et la masse maigre, pourrait avoir participé à la réduction de la FLC (non significative) dans le groupe expérimental. Étant donné que cela est souvent associé à un gain en force, plusieurs auteurs soutiennent qu'une amélioration de la capacité physique réduise la fatigabilité des personnes entraînées (Christensen et al., 2014b; Dimeo, 2001; McMillan & Newhouse, 2011; Stene et al., 2013). Cette hypothèse est donc d'une importance non négligeable en contexte oncogériatrique, où, rappelons-le, la FLC et le déconditionnement parallèles sont associés à un risque accru de perte d'autonomie fonctionnelle chez les survivants.

Cependant, cette hypothèse nous apparaît aussi insuffisante pour plusieurs raisons. D'abord, aucun effet d'intervention n'est observé sur les mesures de la capacité physique. Ainsi, si une baisse de la fatigabilité était causée uniquement par des gains de force musculaire ou de la capacité en endurance, cela aurait dû se refléter dans les résultats observés aux tests de capacité physique (TDM6, force de préhension, force maximale des jambes). Ensuite, cette hypothèse ne permet pas à elle seule d'expliquer pourquoi nos résultats diffèrent de ce qui a été rapporté

jusqu'à présent quant à l'effet de l'entraînement mixte chez une population oncogériatrique. En effet, l'entraînement mixte a déjà été associé à un maintien des concentrations normales d'IL-6 et de CRP, ainsi qu'une amélioration de la FLC, contre une élévation de l'activité inflammatoire et de la FLC en l'absence d'exercice (Galvão et al., 2010; Hojan et al., 2017). Or, dans notre étude, aucun changement inflammatoire n'est observé dans les deux groupes. De plus, aucun changement de force musculaire n'a été observé suite à l'intervention.

Deux théories explicatives pourraient permettre rallier ces divergences. La première est liée aux types de cancers et de traitements étudiés. Effectivement, les résultats rapportés par les études précédentes (Galvão et al., 2010; Hojan et al., 2017) ont été obtenus chez des patients en cours de traitement d'hormonothérapie anti-androgénique combiné à de la radiothérapie contre le cancer de la prostate. Au contraire, dans notre étude, les patients recevaient tous des traitements de chimiothérapie néoadjuvants. Or, des différences ont été rapportées quant aux effets des traitements de chimiothérapie et de radiothérapie sur le profil inflammatoire chez des patients atteints de cancers de stades I et II. En effet, plusieurs types de chimiothérapie ont un effet pro-inflammatoire aigu, et engendrent une augmentation de la concentration plasmatique de plusieurs cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6 (parallèlement à une hausse de la FLC ressentie) dans les 24 à 48 heures suivant l'administration d'un traitement. Cependant, dans les jours suivants, la concentration plasmatique des facteurs pro-inflammatoire redescend à son niveau initial, alors que le niveau de FLC ne redescend pas complètement (Raudonis et al., 2016). À l'inverse, les traitements de radiothérapie sont associés à une augmentation graduelle et relativement linéaire de la concentration plasmatique de ces marqueurs et de la FLC (Bower et al., 2009). Ainsi, l'absence d'augmentation des concentrations des cytokines pro-inflammatoires chez notre groupe témoin pourrait s'expliquer justement parce que les prises de sang ont été effectuées plusieurs jours après l'administration de la chimiothérapie (avant comme après l'intervention).

La littérature concernant des adultes d'âge moyen semble corroborer cette première hypothèse. En contexte de traitements de radiothérapie et hormonothérapie contre le cancer du sein ou de la prostate, le profil inflammatoire et la FLC demeurent stables avec un entraînement en résistance d'intensité élevée, contre une élévation de la FLC et des concentrations plasmatiques d'IL-6, de CRP et d'IL-10 chez le groupe témoin (Schmidt et al., 2016; Sprod et al., 2010b).

Au contraire, en contexte de chimiothérapie, tant en pré- qu'en post- intervention, les concentrations plasmatiques d'IL-6, d'IL-10 et de CRP sont toujours comparables à celles d'adultes en santé suite à un entraînement en endurance d'intensité modérée (40 à 80 % de la fréquence cardiaque maximale) (Al-Majid et al., 2015) ou en résistance (Christensen et al., 2014), ce qui est tout à fait comparable à nos propres résultats.

En d'autres termes, ces résultats supportent l'idée que les traitements de chimiothérapie n'induisent pas d'augmentation chronique de l'activité inflammatoire chez des individus présentant initialement un profil clinique peu altéré (un profil inflammatoire initialement normal, un stade de performance élevé, et un cancer curable). Nos résultats laissent croire que c'est également le cas chez une population oncogériatrique partageant ces mêmes caractéristiques. Cela dit, il ne faut pas en conclure pour autant que l'entraînement mixte n'a pas d'effet aigu anti-inflammatoire en contexte de traitement de chimiothérapie. Ainsi, cette modalité pourrait avoir un effet de modulation de l'inflammation systémique aiguë dans les jours (24 h - 48 h) suivant l'administration du traitement, ce qui pourrait aider au contrôle du pic de FLC rapporté dans les jours suivant le traitement. Dans ce contexte, il serait pertinent de vérifier l'effet aigu d'une séance d'entraînement dans les jours suivant l'administration d'un traitement de chimiothérapie sur le profil inflammatoire.

Une seconde explication possible de nos résultats doit être évoquée. Rappelons brièvement que, comme présenté en introduction, plusieurs mécanismes inflammatoires suspectés d'être liés à la FLC sont centraux, soit au niveau du système nerveux central (SNC). Plus spécifiquement, l'inflammation systémique engendre également une inflammation du SNC, provoquant un hypométabolisme dopaminergique au sein des noyaux gris centraux, ce qui semble dépendre de l'activation de l'enzyme indoléamine 2,3 désoxygénase (IDO) (Bower & Lamkin, 2013; Kim et al., 2015). Or, il a été montré chez des souris qu'une exposition unique à un agent pro-inflammatoire génère une importante réponse inflammatoire systémique de courte durée (comme lors d'un traitement de chimiothérapie), mais une réponse inflammatoire prolongée du SNC. Cette activité inflammatoire prolongée est associée à des altérations persistantes touchant le métabolisme dopaminergique au niveau des noyaux gris centraux et des comportements anhédoniques (Qin et al., 2007). Ainsi, il n'est pas impossible de supposer que la succession de réactions inflammatoires systémiques aiguës résultant de chaque administration de

chimiothérapie puisse participer au développement graduel de la FLC, via une neuro-inflammation persistante altérant le métabolisme dopaminergique de façon chronique.

Étant donné qu'il est difficile de mesurer directement l'activité inflammatoire siégeant dans le SNC, l'emploi de marqueurs plasmatiques de cette activité inflammatoire central permettrait d'étudier cette hypothèse. Ainsi, le ratio des niveaux plasmatiques de tryptophane et de kynurénine (TRY/KYN) représente un marqueur de l'activité de l'enzyme IDO, qui a déjà été associé à une FLC accrue dans plusieurs types de cancers traités par chimiothérapie (Huang et al., 2002; Kurz et al., 2012; Schroecksadel et al., 2007). Or, certains résultats ont montré chez le rat que l'expression accrue du co-activateur transcriptionnel *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator* (PGC-1 α), impliqué dans la biogenèse mitochondriale suite à une séance d'exercice, promeut également l'expression de l'enzyme kynurenine aminotransférase (KAT), qui protège des effets neuroinflammatoires de la KYN. En comparaison à un groupe témoin, la lignée de rats dont l'activité de PGC-1 α était régulée à la hausse a montré une plus grande production de KAT, une moindre activation de la microglie au sein de l'hippocampe, et peu de comportements anhédoniques suite à l'administration de kynurénine (Agudelo et al., 2014). De plus, ces mêmes auteurs ont montré qu'une séance d'exercice en endurance promeut la même expression accrue de KAT au sein du muscle squelettique humain (mesuré par biopsie du vaste externe).

Cela suggère que cette voie puisse médier la baisse de la FLC fréquemment observée en contexte d'exercice aérobie. De futures études étudiant l'impact aigu de l'entraînement sur le profil inflammatoire et la FLC durant des traitements contre le cancer devraient donc mesurer le ratio TRY/KYN. Par ailleurs, ces marqueurs ont déjà été associés à la fatigue chronique chez la population gériatrique aux prises avec une inflammation silencieuse (Capuron et al., 2011), et cette mesure apparaît donc d'autant plus pertinente en contexte oncogériatrique.

3. Limites et forces de l'étude

Cette étude présente quelques limites qui se doivent d'être considérées dans l'interprétation des résultats. D'abord, il s'agit de résultats préliminaires pour lequel un faible nombre de participants dans chaque groupe a été analysé, ce qui réduit la puissance statistique. Sachant que l'étude CANEX se voulait une étude pilote, visant à évaluer la faisabilité d'une telle intervention, il est néanmoins positif de mettre en lumière que l'entraînement mixte d'intensité

modérée à vigoureuse, lorsque supervisé et adapté par des kinésioles, est réalisable chez la population oncogériatrique (aucun incident lié à l'entraînement n'a été observé).

Une seconde limite de l'étude est l'hétérogénéité de l'échantillon : divers régimes et calendriers de traitements ont obligé une variabilité dans la charge d'entraînement. En même temps, l'un des objectifs étaient de récolter des données pilotes afin de déterminer si l'entraînement mixte était une intervention ayant des bénéfices sur la FLC quel que soit le type de cancer. Néanmoins, comme certains types de chimiothérapie sont administrés sur une base hebdomadaire, cela rend la progression à l'entraînement plus difficile comparativement à des patients dont la chimiothérapie est administrée toutes les trois semaines. Une analyse finale tenant compte de ces différences pourrait permettre d'identifier si l'entraînement mixte comme proposé dans notre étude a les mêmes bénéfices peu importe les calendriers de traitement.

Une dernière limite de notre étude est le fait que certaines séances d'entraînement n'aient pas été supervisées, mais plutôt réalisées à domicile. Les participants du groupe expérimental ont réalisé 2 à 3 séances d'entraînement mixte au laboratoire du CdRV, réalisant la troisième séance à domicile quand ils ne pouvaient se déplacer. Cette procédure offrait une certaine flexibilité aux participants souvent aux prises avec un horaire et un calendrier de traitements très chargés, et a possiblement contribué à un taux d'abandon réduit, mais il est cependant bien établi dans la littérature que l'entraînement supervisé présente des effets accrus sur la condition physique et certains symptômes dont la FLC, entre autres à cause d'un meilleur contrôle des paramètres de la charge d'entraînement (Segal et al., 2017). Afin de contrôler ceci, un journal d'entraînement et un cardiofréquencemètre étaient fournis aux participants, avec la demande de rapporter aux kinésioles sur une base hebdomadaire les données de volume et d'intensité de l'entraînement réalisé. Il importe par ailleurs de préciser que, si ce choix méthodologique peut représenter une source de variabilité, il représente aussi une force, sur le plan de la validité écologique du programme d'entraînement étudié.

Certaines forces caractérisent également cette étude. Plusieurs variables confondantes potentielles ont été contrôlées. Entre autres, l'apport alimentaire et le niveau d'activité physique sont deux variables pouvant modifier substantiellement l'évolution de la capacité physique et de la composition corporelle, et donc conséquemment de la FLC et du profil inflammatoire. La supervision de l'entraînement a été assurée par des kinésioles qualifiés, assurant une

évaluation et une supervision de l'entraînement sécuritaire, sans laquelle certains des patients de cette étude n'auraient certainement pas pu participer, à cause d'un profil de risque trop important. Finalement, plusieurs précautions ont été prises afin de minimiser les sources de biais potentielles. Les kinésiologues intervenants n'avaient pas accès à la randomisation des participants lors de leur évaluation initiale, faisant en sorte que l'évaluation initiale de chaque participant a été réalisée en double aveugle. À aucun moment, des participants du groupe témoin n'ont été en contact avec des participants du groupe entraînement durant leurs interventions respectives. En effet, les séances d'étirements se sont déroulées soit hors de la salle d'entraînement du CdRV, ou alors à une plage horaire différente de celle de l'entraînement mixte.

Conclusion et perspectives

Le projet de recherche CANEX est le premier à étudier les effets de l'entraînement mixte d'intensité modérée à élevée chez une population oncogériatrique en cours de traitements systémiques, qui est la recommandation actuellement en vigueur pour cette population. Les résultats préliminaires obtenus jusqu'ici montrent que l'entraînement mixte d'intensité modérée à élevée est faisable, du moins s'il est adapté et supervisé par des kinésologues, et suggèrent qu'il pourrait s'accompagner d'une réduction de la FLC de taille comparable à celle rapportée par les méta-analyses effectuées chez les adultes d'âge moyen (McMillan & Newhouse, 2011; Meneses-Echávez et al., 2015). Les résultats préliminaires suggèrent également que la réduction de la FLC n'est pas associée à un effet protecteur anti-inflammatoire systémique. Ces résultats comparables à ceux obtenus chez des adultes d'âge moyen suggèrent donc que la population oncogériatrique n'est pas à risque accru de développer un profil inflammatoire altéré durant un régime de traitements systémiques, du moins lorsque les individus présentent un profil inflammatoire initialement normal.

Ces résultats soulèvent plusieurs questions relatives aux mécanismes impliqués dans la modulation de la FLC par l'entraînement mixte. D'une part, il est impossible d'écarter la thèse selon laquelle un effet anti-inflammatoire de l'entraînement pourrait se présenter lors de la phase inflammatoire aiguë dans les jours suivant l'administration d'un traitement. D'autre part, les mesures rapportées ici ne permettent pas de savoir si cet effet potentiel a un impact sur les mécanismes centraux associés au développement de la FLC. Ces questions sont majeures, dans la mesure où la gestion de la FLC en contexte oncogériatrique est essentielle afin de contrer le risque de perte d'autonomie et de déconditionnement consécutif aux traitements. Dans ce contexte, il est essentiel d'identifier si certaines modalités d'exercice, lorsqu'exécutée dans les jours suivant l'administration d'un traitement de chimiothérapie, peuvent avoir un effet accru sur l'activité inflammatoire systémique et centrale, et si cela peut être associé aux effets observés sur la FLC. De plus, si une modalité d'exercice particulière se démarque dans ce contexte, il est tout aussi essentiel de vérifier sa faisabilité en contexte oncogériatrique. Une telle innovation permettrait de préciser l'utilisation de modalités d'exercice particulières à différents contextes, en vue de s'attaquer de manière ciblée aux causes de la FLC associée aux traitements systémiques, ce qui est essentiel en vue d'adopter une approche de précision dans la prescription d'exercice en situation clinique.

Bibliographie

- Agudelo, L. Z., Femenía, T., Orhan, F., Porsmyr-Palmertz, M., Goiny, M., Martinez-Redondo, V., ... Ruas, J. L. (2014). Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*, 159(1), 33-45. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.051>
- Al-Majid, S., Wilson, L. D., Rakovski, C., & Coburn, J. W. (2015). Effects of exercise on biobehavioral outcomes of fatigue during cancer treatment: results of a feasibility study. *Biological research for nursing*, 17(1). <http://doi.org/10.1177/1099800414523489>
- Alloatti, G., Penna, C., Mariano, F., & Camussi, G. (2000). Role of NO and PAF in the impairment of skeletal muscle contractility induced by TNF-alpha. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 279(6), R2156-63.
- American College of Sports Medicine. (2014). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Lippincott Williams & Wilkins (9^e éd.).
- American College of Sports Medicine. (2017). *ACSM'S Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. (Lippincott Williams & Wilkins, Éd.) (10^e éd.).
- Argilés, J. M. (2016). The 2015 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture: Inflammation as the driving force of muscle wasting in cancer. *Clinical Nutrition*, 1-6. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.05.010>
- Assiri, A. M. A., Kamel, H. F. M., & Hassanien, M. F. R. (2015). Resistin, visfatin, adiponectin, and leptin: Risk of breast cancer in pre- and postmenopausal saudi females and their possible diagnostic and predictive implications as novel biomarkers. *Disease Markers*, 2015. <http://doi.org/10.1155/2015/253519>
- Aversa, Z., Costelli, P., & Muscaritoli, M. (2017). Cancer-induced muscle wasting: Latest findings in prevention and treatment. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. <http://doi.org/10.1177/1758834017698643>
- Ayoub, N., Alkhatatbeh, M., Jibreel, M., & Ababneh, M. (2017). Analysis of circulating adipokines in patients newly diagnosed with solid cancer: Associations with measures of adiposity and tumor characteristics. *Oncology Letters*, 13(3), 1974-1982.

<http://doi.org/10.3892/ol.2017.5670>

- Balducci, L., & Fossa, S. D. (2013). Rehabilitation of older cancer patients. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 52(2), 233-8. <http://doi.org/10.3109/0284186X.2012.744142>
- Barreiro, E., De La Puente, B., Busquets, S., López-Soriano, F. J., Gea, J., & Argilés, J. M. (2005). Both oxidative and nitrosative stress are associated with muscle wasting in tumour-bearing rats. *FEBS Letters*, 579(7), 1646-1652. <http://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.02.017>
- Battaglini, C. L., Hackney, A. C., Garcia, R., Groff, D., Evans, E., & Shea, T. (2009). The effects of an exercise program in leukemia patients. *Integrative Cancer Therapies*, 8(2), 130-138. <http://doi.org/10.1177/1534735409334266>
- Bautmans, I., Lambert, M., & Mets, T. (2004). The six-minute walk test in community dwelling elderly: influence of health status. *BMC geriatrics*, 4, 6. <http://doi.org/10.1186/1471-2318-4-6>
- Beavers, K. M., Brinkley, T. E., & Nicklas, B. J. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 411(11-12), 785-93. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2010.02.069>
- Beavers, K. M., Hsu, F.-C., Isom, S., Kritchevsky, S. B., Church, T., Goodpaster, B., ... Nicklas, B. J. (2010). Long-term physical activity and inflammatory biomarkers in older adults. *Medicine and science in sports and exercise*, 42(12), 2189-96. <http://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e3ac80>
- Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., ... Smith, C. (2015). Cancer-related fatigue, version 2.2015. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. <http://doi.org/13/8/1012> [pii]
- Bertera, E. M., & Bertera, R. L. (2008). Fear of Falling and Activity Avoidance in a National Sample of Older Adults in the United States. *Health & Social Work*, 33(1), 54-62. <http://doi.org/10.1093/hsw/33.1.54>
- Bhatnagar, S., Mittal, A., Gupta, S. K., & Kumar, A. (2012). TWEAK causes myotube atrophy through coordinated activation of ubiquitin-proteasome system, autophagy, and caspases.

Journal of Cellular Physiology, 227(3), 1042-1051. <http://doi.org/10.1002/jcp.22821>

- Bonetto, A., Aydogdu, T., Jin, X., Zhang, Z., Zhan, R., Puzis, L., ... Zimmers, T. A. (2012). JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 303(3), E410-21. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00039.2012>
- Bourke, L., Doll, H., Crank, H., Daley, A., Rosario, D., & Saxton, J. M. (2011). Lifestyle Intervention in Men with Advanced Prostate Cancer Receiving Androgen Suppression Therapy: A Feasibility Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(4), 647-657. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1143>
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Tao, M. L., Hu, W., Belin, T. R., Sepah, S., ... Aziz, N. (2009). Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15(17), 5534-40. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2584>
- Bower, J. E., & Lamkin, D. M. (2013). Inflammation and cancer-related fatigue : Mechanisms , contributing factors , and treatment implications. *Brain Behavior and Immunity*, 30, S48-S57. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.06.011>
- Butt, Z., Rao, A. V., Lai, J. S., Abernethy, A. P., Rosenbloom, S. K., & Cella, D. (2010). Age-associated differences in fatigue among patients with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 40(2), 217-223. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.12.016>
- Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Díaz-Rodríguez, L., Fernández-de-Las-Peñas, C., Ruiz, J. R., & Arroyo-Morales, M. (2012). The handgrip strength test as a measure of function in breast cancer survivors: relationship to cancer-related symptoms and physical and physiologic parameters. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 91(9), 774-82. <http://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31825f1538>
- Capuron, L., Gummick, J. F., Musselman, D. L., Lawson, D. H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C. B., & Miller, A. H. (2002). Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions.

Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 26(01), 643-652. [http://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00407-9](http://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00407-9)

Capuron, L., Pagnoni, G., Demetrashvili, M. F., Lawson, D. H., Fornwalt, F. B., Woolwine, B., ... Miller, A. H. (2007). Basal Ganglia Hypermetabolism and Symptoms of Fatigue during Interferon- α Therapy. *Neuropsychopharmacology*, 32(11), 2384-2392. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1301362>

Capuron, L., Pagnoni, G., Drake, D. F., Woolwine, B. J., Spivey, J. R., Crowe, R. J., ... Miller, A. H. (2012). Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. *Archives of general psychiatry*, 69(10), 1044-53. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2094>

Capuron, L., Schroecksnadel, S., Féart, C., Aubert, A., Higuieret, D., Barberger-Gateau, P., ... Fuchs, D. (2011). Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: Role in neuropsychiatric symptoms. *Biological Psychiatry*, 70(2), 175-182. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.006>

Chen, J. L., Walton, K. L., Winbanks, C. E., Murphy, K. T., Thomson, R. E., Makanji, Y., ... Gregorevic, P. (2014). Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. *FASEB Journal*, 28(4), 1711-1723. <http://doi.org/10.1096/fj.13-245894>

Christensen, J. F., Jones, L. W., Andersen, J. L., Daugaard, G., Rorth, M., & Hojman, P. (2014a). Muscle dysfunction in cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 25(5), 947-958. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdt551>

Christensen, J. F., Jones, L. W., Andersen, J. L., Daugaard, G., Rorth, M., & Hojman, P. (2014b). Muscle dysfunction in cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 25(5), 947-958. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdt551>

Christensen, J. F., Tolver, A., Andersen, J. L., Rørth, M., Daugaard, G., & Hojman, P. (2014). Resistance Training Does Not Protect Against Increases in Plasma Cytokine Levels

Among Germ Cell Cancer Patients During and After Chemotherapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(8), 2967-2976. <http://doi.org/10.1210/jc.2013-4495>

Clifford, B., Mizrahi, D., Sandler, C., Barry, B., Simar, D., Wakefield, C., & Goldstein, D. (2016). Barriers and facilitators of exercise experienced by cancer survivors: A mixed methods systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*, 12, 163. <http://doi.org/10.1007/s00520-017-3964-5>

Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. (2017). Statistiques canadiennes sur le cancer 2017.

Cramp, F., & Byron-Daniel, J. (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults (Review). *The Cochrane database of systematic reviews*, (11), CD006145.

Cruz, F. M., Munhoz, B. A., Ca Alves, B., Gehrke, F. S., Fonseca, F. La, Kuniyoshi, R. K., ... Del Giglio, A. (2015). Biomarkers of fatigue related to adjuvant chemotherapy for breast cancer: evaluation of plasma and lymphocyte expression. *Clinical and Translational Medicine*, 4(4), 1-9. <http://doi.org/10.1186/s40169-015-0051-8>

de Raaf, P. J., Sleijfer, S., Lamers, C. H. J., Jager, A., Gratama, J. W., & van der Rijt, C. C. D. (2012). Inflammation and fatigue dimensions in advanced cancer patients and cancer survivors: an explorative study. *Cancer*, 118(23), 6005-11. <http://doi.org/10.1002/cncr.27613>

DeJong, C. H., Busquets, S., Moses, A. G., Schrauwen, P., Ross, J. A., Argiles, J. M., & Fearon, K. C. (2005). Systemic inflammation correlates with increased expression of skeletal muscle ubiquitin but not uncoupling proteins in cancer cachexia. *Oncology reports*, 14(1), 257-263.

Dennett, A. M., Peiris, C. L., Shields, N., Prendergast, L. A., & Taylor, N. F. (2016). Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors: A systematic review and meta-regression. *Journal of Physiotherapy*, 62(2), 68-82. <http://doi.org/10.1016/j.jphys.2016.02.012>

Dimeo, F. C. (2001). Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer*, 92(6 Suppl),

1689-93. [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6+<1689::AID-CNCR1498>3.0.CO;2-H](http://doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6+<1689::AID-CNCR1498>3.0.CO;2-H)

- Dolan, L. B., Gelmon, K., Courneya, K. S., Mackey, J. R., Segal, R. J., Lane, K., ... McKenzie, D. C. (2010). Hemoglobin and Aerobic Fitness Changes with Supervised Exercise Training in Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, *19*(11), 2826-2832. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-10-0521>
- Donaldson, A. V., Maddocks, M., Martolini, D., Polkey, M. I., & Man, W. D. C. (2012). Muscle function in COPD: A complex interplay. *International Journal of COPD*, *7*, 523-535. <http://doi.org/10.2147/COPD.S28247>
- Felger, J. C., Mun, J., Kimmel, H. L., Nye, J. A., Drake, D. F., Hernandez, C. R., ... Miller, A. H. (2013). Chronic Interferon- α Decreases Dopamine 2 Receptor Binding and Striatal Dopamine Release in Association with Anhedonia-Like Behavior in Nonhuman Primates. *Neuropsychopharmacology*, *38*(11), 2179-2187. <http://doi.org/10.1038/npp.2013.115>
- Field, A., Miles, J., & Field, Z. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS*. Sage (Vol. 81). http://doi.org/10.1111/insr.12011_21
- Figueras, M., Busquets, S., Carbó, N., Barreiro, E., Almendro, V., Argilés, J. M., & López-Soriano, F. J. (2004). Interleukin-15 is able to suppress the increased DNA fragmentation associated with muscle wasting in tumour-bearing rats. *FEBS Letters*, *569*(1-3), 201-206. <http://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.05.066>
- Fontes-Oliveira, C. C., Busquets, S., Toledo, M., Penna, F., Aylwin, M. P., Sirisi, S., ... Argilés, J. M. (2013). Mitochondrial and sarcoplasmic reticulum abnormalities in cancer cachexia: Altered energetic efficiency? *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, *1830*(3), 2770-2778. <http://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.009>
- Galvão, D. A., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., & Newton, R. U. (2010). Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical*

Oncology, 28(2), 340-7. <http://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2488>

- Gardner, J. R., Livingston, P. M., & Fraser, S. F. (2014). Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology*, 32(4), 335-346. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.5523>
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews.Immunology*, 11(9), 607-615. <http://doi.org/10.1038/nri3041>; [10.1038/nri3041](http://doi.org/10.1038/nri3041)
- Gonza, E., Meneses-Echávez, J. F., González-Jiménez, E., & Ramírez-Vélez, R. (2015). Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. *Journal of physiotherapy*, 61(1), 3-9. <http://doi.org/10.1016/j.jphys.2014.08.019>
- Hojan, K., Kwiatkowska-Borowczyk, E., Leporowska, E., & Milecki, P. (2017). Inflammation, cardiometabolic markers and functional changes in a randomized controlled trial of a 12-month exercise program for prostate cancer men. *Polish Archives of Internal Medicine*. <http://doi.org/10.20452/pamw.3888>
- Huang, A., Fuchs, D., Widner, B., Glover, C., Henderson, D. C., & Allen-Mersh, T. G. (2002). Serum tryptophan decrease correlates with immune activation and impaired quality of life in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 86(11), 1691-1696. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600336>
- Jones, J. M., Olson, K., Catton, P., Catton, C. N., Fleshner, N. E., Krzyzanowska, M. K., ... Howell, D. (2016). Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*, 10(1), 51-61. <http://doi.org/10.1007/s11764-015-0450-2>
- Jones, L. W., Friedman, A. H., West, M. J., Mabe, S. K., Fraser, J., Kraus, W. E., ... Reardon, D. A. (2010). Quantitative assessment of cardiorespiratory fitness, skeletal muscle function, and body composition in adults with primary malignant glioma. *Cancer*, 116, 695-704. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24808>

- K. Schmidt, L. Vogt, C. Thiel, E. Jäger, W. B. (2013). Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *International Journal of Sports Medicine*, 34(7), 631-636. <http://doi.org/10.1055/s-0032-1323746>
- Kastl, L., Sauer, S. W., Ruppert, T., Beissbarth, T., Becker, M. S., Süß, D., ... Gülow, K. (2014). TNF- α mediates mitochondrial uncoupling and enhances ROS-dependent cell migration via NF- κ B activation in liver cells. *FEBS Letters*, 588(1), 175-183. <http://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.11.033>
- Kaul, S., Rothney, M. P., Peters, D. M., Wacker, W. K., Davis, C. E., Shapiro, M. D., & Ergun, D. L. (2012). Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity*, 20(6), 1313-1318. <http://doi.org/10.1038/oby.2011.393>
- Kervio, G., Carre, F., & Ville, N. S. (2003). Reliability and intensity of the six-minute walk test in healthy elderly subjects. *Medicine and science in sports and exercise*, 35(1), 169-74. <http://doi.org/10.1249/01.MSS.0000043545.02712.A7>
- Kilgour, R. D., Vigano, A., Trutschnigg, B., Hornby, L., Lucar, E., & Bacon, S. L. (2010). Cancer-related fatigue: The impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.
- Kim, H., Kim, H.-S., Youn, J.-C., Shin, E.-C., & Park, S. (2011). Serum cytokine profiles in healthy young and elderly population assessed using multiplexed bead-based immunoassays. *Journal of Translational Medicine*, 9(1), 113. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-9-113>
- Kim, S., Miller, B. J., Stefanek, M. E., & Miller, A. H. (2015). Inflammation-Induced Activation of the Indoleamine 2, 3-Dioxygenase Pathway : Relevance to Cancer-Related Fatigue, 2129-2136. <http://doi.org/10.1002/cncr.29302>
- Kong, S. E., Kang, Y. E., Joung, K. H., Lee, J. H., Kim, H. J., & Ku, B. J. (2015). Plasma Adiponectin Levels in Elderly Patients with Prediabetes. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 30(3), 326-333. <http://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.3.326>
- Kurz, K., Fiegl, M., Holzner, B., Giesinger, J., Pircher, M., Weiss, G., ... Fuchs, D. (2012). Fatigue in Patients with Lung Cancer Is Related with Accelerated Tryptophan Breakdown.

Plos One, 7(5), e36956. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0036956>

- LaVoy, E. C. P., Fagundes, C. P., & Dantzer, R. (2016). Exercise, inflammation, and fatigue in cancer survivors. *Exercise immunology review*, 22(713), 82-93.
- Li, X., Moody, M. R., Engel, D., Walker, S., Clubb, F. J., Sivasubramanian, N., ... Reid, M. B. (2000). Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation*, 102(14), 1690-1696. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.102.14.1690>
- López-Armada, M. J., Caramés, B., Martín, M. A., Cillero-Pastor, B., Lires-Dean, M., Fuentes-Boquete, I., ... Blanco, F. J. (2006). Mitochondrial activity is modulated by TNF α and IL-1 β in normal human chondrocyte cells. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(10), 1011-1022. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2006.03.008>
- Luciani, A., Jacobsen, P. B., Extermann, M., Foa, P., Marussi, D., Ferrari, D., ... Balducci, L. (2012). The impact of fatigue and anemia on functional status in older cancer patients treated with chemotherapy. *Journal of Geriatric Oncology*, 3(3), 182-188. <http://doi.org/10.1016/j.jgo.2012.02.004>
- Macciò, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Mulas, C., Tanca, L., Cherchi, M. C., ... Ganz, T. (2015). The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*, 100(1), 124-32. <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.112813>
- Martins, R. A., Veríssimo, M. T., Coelho E Silva, M. J., Cumming, S. P., & Teixeira, A. M. (2010). Effects of aerobic and strength-based training on metabolic health indicators in older adults. *Lipids in Health and Disease*, 9, 1-6. <http://doi.org/10.1186/1476-511X-9-76>
- Mauriño, R., Machado, A., & Santiago, M. (2010). Effect of in vivo striatal perfusion of lipopolysaccharide on dopamine metabolites. *Neuroscience Letters*, 475(3), 121-123. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.03.050>
- McFarlane, C., PLUMMER, E., THOMAS, M., HENNEBRY, A., MURRAY, A., LING, N., ... KAMBADUR, K. (2006). Myostatin Induces Cachexia by Activating the Ubiquitin Proteolytic System Through an NF-kB-Independent, FoxO1-Dependent Mechanism.

Journal of cellular physiology, 209(1), 501-514. <http://doi.org/10.1002/JCP>

- McMillan, E. M., & Newhouse, I. J. (2011). Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 36, 892-903. <http://doi.org/10.1139/h11-082>
- Meneses-Echávez, J. F., González-Jiménez, E., & Ramírez-Vélez, R. (2015). Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. *Journal of physiotherapy*, 61(1), 3-9. <http://doi.org/10.1016/j.jphys.2014.08.019>
- Morrow, G. R., Hickok, J. T., Roscoe, J. A., Raubertas, R. F., Andrews, P. L. R., Flynn, P. J., ... King, D. K. (2003). Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*, 21(24), 4635-4641. <http://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.070>
- Nicklas, B. J., Hsu, F., Brinkley, T. J., Church, T., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., & Pahor, M. (2008). Exercise Training and Plasma C-reactive Protein and Interleukin-6 in the Elderly. *J Am Geriatr Soc*, 56(11), 2045-2052. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01994.x.Exercise>
- Op den Kamp, C. M., Langen, R. C., Snepvangers, F. J., Theije, C. C. De, Schellekens, J. M., Laugs, F., ... Schols, A. M. (2013). Nuclear transcription factor k B activation and protein turnover adaptations in skeletal muscle of patients with progressive stages of lung cancer cachexia. *Am J Clin Nutr*, (1), 738-748. <http://doi.org/10.3945/ajcn.113.058388.1>
- Orre, I. J., Reinertsen, K. V., Aukrust, P., Dahl, A. A., Fosså, S. D., Ueland, T., & Murison, R. (2011). Higher levels of fatigue are associated with higher CRP levels in disease-free breast cancer survivors. *Journal of Psychosomatic Research*, 71(3), 136-141. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.04.003>
- Painter, P., & Johansen, K. (1999). Physical functioning in end-stage renal disease. Introduction: a call to activity. *Advances in renal replacement therapy*, 6(2), 107-9.
- Paulsen, Ø., Laird, B., Aass, N., Lea, T., Fayers, P., Kaasa, S., & Klepstad, P. (2017). The

- relationship between pro-inflammatory cytokines and pain, appetite and fatigue in patients with advanced cancer. *PLoS ONE*, *12*(5), 1-16. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0177620>
- Payne, J. K., Held, J., Thorpe, J., & Shaw, H. (2008). Effect of exercise on biomarkers, fatigue, sleep disturbances, and depressive symptoms in older women with breast cancer receiving hormonal therapy. *Oncology nursing forum*, *35*(4), 635-642. <http://doi.org/10.1188/08.ONF.635-642>
- Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Franco, C. B., Wang, K. B., Wong, M.-L., & Licinio, J. (2012). Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, *56*(9), 597-607.
- Pertl, M. M., Hevey, D., Boyle, N. T., Hughes, M. M., Collier, S., O'Dwyer, A. M., ... Connor, T. J. (2013). C-reactive protein predicts fatigue independently of depression in breast cancer patients prior to chemotherapy. *Brain, Behavior, and Immunity*, *34*, 108-119. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.07.177>
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *98*(4), 1154-62. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>
- Powers, S. K., Lynch, G. S., Murphy, K. T., Reid, M. B., & Zijdwind, I. (2016). Disease-induced skeletal muscle atrophy and fatigue. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*(11), 2307-2319. <http://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000975>
- Puetz, T. W., & Herring, M. P. (2012). Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: A meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*.
- Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Knapp, D. J., ... Park, T. (2007). Systemic LPS Causes Chronic Neuroinflammation and Progressive Neurodegeneration, *55*(5), 453-462. <http://doi.org/10.1002/glia.20467>.Systemic
- Raudonis, B., Kelley, I. H., Rowe, N., & Ellis, J. (2016). A Pilot Study of Proinflammatory Cytokines and Fatigue in Women With Breast Cancer During Chemotherapy. *Cancer*

Nursing, 40(4), 323-331. <http://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000406>

- Repka, C. P., Peterson, B. M., Brown, J. M., Lalonde, T. L., Schneider, C. M., & Hayward, R. (2014). Cancer Type Does Not Affect Exercise-Mediated Improvements in Cardiorespiratory Function and Fatigue. *Integrative Cancer Therapies*, 13(6), 473-481. <http://doi.org/10.1177/1534735414547108>
- Rosenthal, R., & Rubin, D. B. (2003). reequivalent: A Simple Effect Size Indicator. *Psychological Methods*, 8(4), 492-496. <http://doi.org/10.1037/1082-989X.8.4.492>
- Saligan, L. N., & Kim, H. S. (2012). A systematic review of the association between immunogenomic markers and cancer-related fatigue. *Brain, Behavior, and Immunity*. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.05.004>
- Saligan, L. N., Olson, K., Filler, K., Larkin, D., Cramp, F., Sriram, Y., ... Mustian, K. (2015). The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Supportive Care in Cancer*. <http://doi.org/10.1007/s00520-015-2763-0>
- Santa Mina, D., Connor, M. K., Alibhai, S. M. H., Toren, P., Guglietti, C., Matthew, A. G., ... Ritvo, P. (2013). Exercise effects on adipokines and the IGF axis in men with prostate cancer treated with androgen deprivation: A randomized study. *Journal of the Canadian Urological Association*, 7(11-12). <http://doi.org/10.5489/cuaj.235>
- Scheede-Bergdahl, C., Watt, H. L., Trutschnigg, B., Kilgour, R. D., Haggarty, A., Lucar, E., & Vigano, A. (2012). Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia? *Clinical Nutrition*, 31(1), 85-88. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.07.010>
- Schmidt, M. E., Meynköhn, A., Habermann, N., Wiskemann, J., Oelmann, J., Hof, H., ... Ulrich, C. M. (2016). Resistance Exercise and Inflammation in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: Mediation Analysis from a Randomized, Controlled Intervention Trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 94(2), 329-337. <http://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.058>
- Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D. A., Pinto, B. M., ... Schwartz, A. L. (2010). American college of sports medicine roundtable on

- exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(7), 1409-1426. <http://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>
- Schroecksadel, K., Fiegl, M., Prassl, K., Winkler, C., Denz, H. A., & Fuchs, D. (2007). Diminished quality of life in patients with cancer correlates with tryptophan degradation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 133(7), 477-485. <http://doi.org/10.1007/s00432-007-0191-3>
- Schubert, C., Hong, S., Natarajan, L., Mills, P. J., & Dimsdale, J. E. (2007). The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review. *Brain, Behavior, and Immunity*. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.11.004>
- Segal, R., Zwaal, C., Green, E., Tomasone, J. R., Loblaw, A., Petrella, T., & Exercise for People with Cancer Guideline Development Group, E. for P. with C. G. D. (2017). Exercise for people with cancer: a systematic review. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 24(4), e290-e315. <http://doi.org/10.3747/co.24.3619>
- Sprod, L. K., Palesh, O. G., Janelins, M. C., Peppone, L. J., Heckler, C. E., Adams, M. J., ... Mustian, K. M. (2010a). Exercise, sleep quality, and mediators of sleep in breast and prostate cancer patients receiving radiation therapy. *Community oncology*, 7(10), 463-471.
- Sprod, L. K., Palesh, O. G., Janelins, M. C., Peppone, L. J., Heckler, C. E., Adams, M. J., ... Mustian, K. M. (2010b). Exercise, sleep quality, and mediators of sleep in breast and prostate cancer patients receiving radiation therapy. *Community oncology*, 7(10), 463-471. <http://doi.org/10.1002/ana.22528>.Toll-like
- Stene, G. B., Helbostad, J. L., Balstad, T. R., Riphagen, I. I., Kaasa, S., & Oldervoll, L. M. (2013). Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment-A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(3), 573-593. <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.001>
- Stowe, R. P., Peek, M. K., Cutchin, M. P., & Goodwin, J. S. (2010). Plasma Cytokine Levels in a Population-Based Study: Relation to Age and Ethnicity. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65A(4), 429-433. <http://doi.org/10.1093/gerona/glp198>

- Sun, Y.-S., Ye, Z.-Y., Qian, Z.-Y., Xu, X.-D., & Hu, J.-F. (2012). Expression of TRAF6 and ubiquitin mRNA in skeletal muscle of gastric cancer patients. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, *31*(1), 81. <http://doi.org/10.1186/1756-9966-31-81>
- Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Nakamura, N., & Inui, A. (2013). Cancer cachexia—pathophysiology and management. *Journal of Gastroenterology*, *48*(5), 574-594. <http://doi.org/10.1007/s00535-013-0787-0>
- Van Belle, S., Paridaens, R., Evers, G., Kerger, J., Bron, D., Foubert, J., ... Rosillon, D. (2005). Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: Proposal for use as a screening tool. *Supportive Care in Cancer*, *13*(4), 246-254. <http://doi.org/10.1007/s00520-004-0734-y>
- van Vulpen, J. K., Schmidt, M. E., Velthuis, M. J., Wiskemann, J., Schneeweiss, A., Vermeulen, R. C. H., ... others. (2017). Effects of physical exercise on markers of inflammation in breast cancer patients during adjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*, 1-11.
- van Weert, E., Hoekstra-Weebers, J., Otter, R., Postema, K., Sanderman, R., & van der Schans, C. (2006). Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation. *The oncologist*, *11*(2), 184-96. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.11-2-184>
- Velthuis, M. J., Agasi-Idenburg, S. C., Aufdemkampe, G., & Wittink, H. M. (2010). The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Oncology*, *22*, 208-221.
- Wart, H., Harten, W. H., Buffart, L. M., Sonke, G. S., Stuiver, M. M., & Aaronson, N. K. (2015). Why do patients choose (not) to participate in an exercise trial during adjuvant chemotherapy for breast cancer? *Psycho-Oncology*, *8*, 964-970.
- Wang, X. S., Giralt, S. A., Mendoza, T. R., Engstrom, M. C., Johnson, B. A., Peterson, N., ... Cleeland, C. S. (2002). Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *20*(5), 1319-1328.
- Wang, X. S., Shi, Q., Williams, L. A., Mao, L., Cleeland, C. S., Komaki, R. R., ... Liao, Z.

- (2010). Inflammatory cytokines are associated with the development of symptom burden in patients with NSCLC undergoing concurrent chemoradiation therapy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(6), 968-974. [http://doi.org/S0889-1591\(10\)00062-0](http://doi.org/S0889-1591(10)00062-0) [pii]r10.1016/j.bbi.2010.03.009
- Wang, X. S., Williams, L. A., Krishnan, S., Liao, Z., Liu, P., Mao, L., ... Cleeland, C. S. (2012). Serum sTNF-R1, IL-6, and the development of fatigue in patients with gastrointestinal cancer undergoing chemoradiation therapy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(5), 699-705. <http://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.007>
- Waning, D. L., Mohammad, K. S., Reiken, S., Xie, W., Andersson, D. C., John, S., ... Guise, T. A. (2015). Excess TGF- β mediates muscle weakness associated with bone metastases in mice. *Nature medicine*, 21(11), 1262-71. <http://doi.org/10.1038/nm.3961>
- White, J. P., Baltgalvis, K. A., Puppa, M. J., Sato, S., Baynes, J. W., Carson, J. A., & Carolina, S. (2011). Muscle oxidative capacity during IL-6-dependent cancer cachexia, (5), 201-211. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00300.2010>.
- White, J. P., Puppa, M. J., Gao, S., Sato, S., Welle, S. L., & Carson, J. a. (2013). Muscle mTORC1 suppression by IL-6 during cancer cachexia: a role for AMPK. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 304(10), E1042-E1052. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00410.2012>
- White, M. C., Holman, D. M., Boehm, J. E., Peipins, L. A., Grossman, M., Jane Henley, S. Holman, D. M., ... Jane Henley, S. (2014). Age and cancer risk: A potentially modifiable relationship. *American Journal of Preventive Medicine*, 46(3 SUPPL. 1), 1-16. <http://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>
- Wilcox, P. G., Wakai, Y., Walley, K. R., Cooper, D. J., & Road, J. (1994). Tumor necrosis factor ?? decreases in vivo diaphragm contractility in dogs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150(5 I), 1368-1373. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.150.5.7952566>
- Winters-Stone, K. M., Dobek, J. C., Bennett, J. A., Dieckmann, N. F., Maddalozzo, G. F., Ryan, C. W., & Beer, T. M. (2015). Resistance training reduces disability in prostate cancer

survivors on androgen deprivation therapy: Evidence from a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(1), 7-14.
<http://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.08.010>

Yang, Y. (2008). Long and happy living: Trends and patterns of happy life expectancy in the U.S., 1970-2000. *Social Science Research*, 37(4), 1235-1252.
<http://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2007.07.004>

ANNEXE A
PROGRAMME D'ENTRAÎNEMENT MIXTE (GROUPE EXPÉRIMENTAL)

Progression des paramètres de la charge d'entraînement

Semaine	Entraînement en endurance		Entraînement en résistance	
	% FC réserve	Durée	Intensité (% 1RM)	Volume
1	40 à 60%	20 à 25 minutes	50 à 60%	2 x 15 rép.
2	40 à 60%	30 à 35 minutes	50 à 60%	2 x 15 rép.
3	60 à 70%	30 à 35 minutes	60 à 65%	2 x 10 à 15 rép.
4	60 à 70%	35 à 40 minutes	60 à 65%	3 x 10 à 15 rép.
5 à 12	70 à 75%	40 minutes	60 à 65%	3 x 10 à 15 rép.