



HAL
open science

Activité physique et cachexie cancéreuse : des mécanismes moléculaires à la prise en charge du patient

Cindy Richard

► To cite this version:

Cindy Richard. Activité physique et cachexie cancéreuse : des mécanismes moléculaires à la prise en charge du patient. Education. Université Rennes 2, 2022. Français. NNT : 2022REN20056 . tel-04148535

HAL Id: tel-04148535

<https://theses.hal.science/tel-04148535>

Submitted on 3 Jul 2023

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

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

THESE DE DOCTORAT

L'UNIVERSITE RENNES 2

ECOLE DOCTORALE N° 603

Education, Langages, Interaction, Cognition, Clinique

Spécialité : Sciences et Techniques des Activités Physique et Sportive

Par

Cindy RICHARD

Activité Physique et Cachexie Cancéreuse : Des mécanismes moléculaires à la prise en charge du patient

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 06 décembre 2022

Unité de recherche : Laboratoire *Mouvement, Sport, Santé* – EA7470

Rapporteurs avant soutenance :

Vickie BARACOS
Stéphane SERVAIS

Professeure des Universités, University of Alberta Canada, Edmonton, Alberta, Canada
Professeur des Universités, Université de Tours, Tours, France

Composition du Jury :

Examineurs :

Aude-Marie FOUCAUT
Astrid LIEVRE

Maitre de conférences, Université Sorbonne, Paris Nord, Bobigny, France
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, CHU Pontchaillou Rennes, service digestif, Rennes, France

Dir. de thèse :

Benoit BIDEAU

Professeur des Universités, Université Rennes 2, Rennes, France

Co-dir. de thèse :

Amélie REBILLARD

Professeure des Universités, Université Rennes 2, Rennes, France

Invité(s)

Karl CHAORY

Docteur en Médecine Physique et de Réadaptation, Spormed, Rennes, France

**Activité Physique et Cachexie Cancéreuse :
Des mécanismes moléculaires à la prise en
charge du patient.**



REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement les membres du jury d'avoir accepté de rapporter et d'examiner ce travail de doctorat. Je remercie tout d'abord le professeur **Vickie BARACOS** de l'université de l'Alberta à Edmonton, Canada et le professeur **Stéphane SERVAIS** du laboratoire Nutrition, Croissance et Cancer de Tours, France, d'avoir accepté de rapporter ce manuscrit. Je remercie également le docteur **Aude-Marie FOUCAUT** de l'université Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France et le professeur **Astrid LIÈVRE** du CHU Pontchaillou de Rennes, France, d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je suis très honorée que vous puissiez juger mes travaux et j'espère que vous y trouverez de l'intérêt.

Un grand merci au précédent directeur du laboratoire "Mouvement Sport Santé" (M2S), le professeur **Paul DELAMARCHE** et à l'actuel directeur, le professeur **Benoit BIDEAU**, pour m'avoir accueillie au laboratoire M2S.

Aujourd'hui, si j'arrive à l'aboutissement de ce travail, c'est en grande partie grâce au professeur **Amélie REBILLARD** qui a cru en mes compétences et mes capacités. Amélie, je tiens sincèrement à te remercier pour ta passion scientifique, ton énergie positive, ta bienveillance, ton soutien et ta disponibilité. Grâce à toi, j'ai appris qu'il est possible de trouver une solution à chaque problème ; de ne jamais abandonner ou désespérer face aux situations compliquées ; et de croire en ses idées, ce qui est le véritable sens de la recherche. Je peux dire qu'en six années à tes côtés, j'ai grandi tant sur le plan scientifique que personnel. J'espère être un jour une femme aussi humaine, inspirante et brillante.

L'aboutissement de ce travail a également été possible grâce à la confiance du docteur **Karl CHAORY**. Karl, je vous remercie d'avoir cru en moi pour contribuer au développement de SPORMED, votre centre de médecine du sport et de réadaptation à l'effort. Je pense pouvoir vous remercier aux noms de tous les patients qui ont pu

Remerciements

accéder à l'activité physique adaptée et tous les bienfaits qui en découlent grâce à notre collaboration avec le professeur **Amélie REBILLARD**.

Ce travail a été riche, inspirant et pertinent grâce à la participation, à la volonté et à la détermination de tous les **PATIENTS** que j'ai rencontrés. Vous n'avez cessé de me remercier au cours des séances d'activité physique adaptée pour les bienfaits psychosociaux et physiques que vous ressentiez, mais c'est moi qui vous remercie. Chaque séance à vos côtés a été source d'apprentissage tant sur le plan professionnel que personnel. Vous m'avez permis d'adapter ma recherche à vos besoins, mais également à être courageuse, à sourire à la vie et à croire en mes rêves. Merci à tous pour votre confiance, vos histoires et votre courage.

Le bon déroulement de cette thèse a évidemment été rendu possible grâce à la présence de tous les membres du laboratoire. Je remercie sincèrement **Luz** et **Brice**, qui en tant qu'ingénieurs de recherche ont toujours été présents pour m'aider et me conseiller. Je remercie également les membres de l'équipe administrative ; **Gaëlle**, **Carole** et **Nathalie**, sans qui le laboratoire ne pourrait fonctionner. Bien évidemment, je ne peux que remercier tous les **doctorants** et **anciens doctorants** pour la bonne humeur, la convivialité, et la richesse de nos échanges, pas toujours scientifiques... Je remercie tout particulièrement **Suzanne**, **Arthur**, **Clémence** et **Sandrine**, les autres membres de la team **Amélie** pour leur aide si précieuse, mais aussi tous les bons moments.

Une thèse CIFRE, c'est d'autant plus riche, permettant un contact avec des professionnels qualifiés sur le terrain. Je ne peux que remercier les **enseignants en activité physique adaptée** de SPORMED pour leurs compétences, leur dynamisme et la qualité de nos échanges. Je remercie également tous les **kinésithérapeutes** que j'ai pu rencontrer, pour leur professionnalisme, mais également leur joie de vivre. La team EAPA-Kiné de SPORMED est de loin, la meilleure. Bien sûr, je ne peux pas oublier de remercier nos deux formidables secrétaires sans qui SPORMED ne pourrait avancer.

Remerciements

Elodie et **Céline**, je tiens à vous remercier personnellement pour votre bienveillance envers toute l'équipe, mais aussi envers tous les patients. Vous êtes disponibles, à l'écoute et surtout, vous êtes formidables.

Enfin, je remercie du fond du cœur **ma famille** et **mes amis**. Sans eux, rien n'aurait été possible. Je pense notamment à ma **grand-mère** qui a suivi l'évolution presque quotidienne de cette thèse. Tu es notre rayon de soleil à tous. À **mes parents** pour leur éducation et leur persévérance. À **mes frères et sœurs** pour leur amour, leur soutien et notre complicité. À **Romane**, ma troisième sœur. Enfin, je pense à **Théo**, mon plus grand soutien, ma plus grande force et mon meilleur partenaire. À toutes nos réussites et toutes à celles qui nous attendent encore.



TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIÈRES	13
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	23
INTRODUCTION.....	27
REVUE DE LITTÉRATURE	31
CHAPITRE I – CACHEXIE CANCÉREUSE.....	33
1. <i>Généralités sur la cachexie cancéreuse.....</i>	34
A. Définitions générales	34
a. Malnutrition.....	34
b. Anorexie.....	34
c. Sarcopénie	35
B. Définition de la cachexie cancéreuse.....	36
a. Cachexie.....	36
b. Cachexie cancéreuse.....	36
C. Classification de la cachexie cancéreuse.....	37
D. Épidémiologie de la cachexie cancéreuse.....	39
2. <i>Altérations associées à la cachexie cancéreuse</i>	40
A. Sécrétion de cytokines et facteurs pro-cachexie	40
B. Déséquilibre énergétique.....	42
a. Diminution de l’apport énergétique	42
b. Augmentation de la dépense énergétique	43
C. Perte de masse musculaire squelettique	44
D. Perte de tissus adipeux	45
3. <i>Conséquences de la cachexie cancéreuse chez le patient</i>	46
4. <i>Diagnostic de la cachexie cancéreuse</i>	47
A. Etat nutritionnel.....	48
B. Perte de poids.....	50
C. Mesure des paramètres musculaires	51
a. Masse musculaire	51
b. Force musculaire.....	54
c. Performance musculaire.....	55
D. Marqueurs biologiques	55
a. Albumine	55
b. Pré-albumine	56
c. C-Reactive protein	56

Table des matières

E.	Conséquences fonctionnelles et psychosociales.....	56
5.	<i>Traitements de la cachexie cancéreuse</i>	59
A.	Thérapies médicamenteuses	60
B.	Suivi nutritionnel.....	61
C.	Activité physique.....	61
D.	Interventions psychosociales	62
CHAPITRE II – ACTIVITÉ PHYSIQUE ET CACHEXIE CANCEREUSE.....		63
1.	<i>Généralités sur l'activité physique</i>	64
A.	Activité physique.....	64
a.	La fréquence	64
b.	L'intensité	65
c.	Le type	66
d.	Le temps	67
B.	Activité physique adaptée.....	67
2.	<i>Bénéfices généraux de l'activité physique en cancérologie</i>	68
A.	Bénéfices psychologiques	68
B.	Bénéfices physiques.....	69
C.	Bénéfices sur la mortalité	70
3.	<i>Impact de l'activité physique sur la cachexie cancéreuse</i>	73
A.	Preuves cliniques	73
B.	Preuves pré-cliniques.....	75
a.	Inflammation	75
b.	Paramètres musculaires	75
c.	Survie	77
C.	Limites des études pré-cliniques.....	78
a.	Modèles de cancer.....	79
b.	Initiation de l'activité physique.....	79
c.	Types d'activité physique	79
4.	<i>Recommandations d'activité physique et cachexie cancéreuse</i>	81
5.	<i>Freins à la pratique physique régulière et cachexie cancéreuse</i>	83
SYNTHÈSE ET OBJECTIFS		85
ÉTUDES		89
ÉTUDE N°1 : CANCER ET ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE EN CONDITION DE VIE REELLE : QUELLE PLACE ET QUELS EFFETS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE CACHEXIE ?		91
ÉTUDE N°2 : L'ACTIVITE PHYSIQUE VOLONTAIRE RETARDE LE DEVELOPPEMENT DE LA CACHEXIE CANCEREUSE DANS UN MODELE MURIN DE CANCER DU PANCREAS. L'ENTRAINEMENT SUR TAPIS ROULANT L'ACCENTUE.		111
ÉTUDE COMPLEMENTAIRE A L'ETUDE N°2 : L'ACTIVITE PHYSIQUE VOLONTAIRE NE RALENTIT PAS LA CROISSANCE TUMORALE ET LA PERTE DE POIDS DANS UN MODELE MURIN DE CANCER DE LA PROSTATE, CONTRAIREMENT A L'ENTRAINEMENT SUR TAPIS ROULANT.		146

Table des matières

DISCUSSION ET PERSPECTIVES.....	171
CONCLUSION.....	187
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	191
ANNEXES.....	221
ANNEXE 1 : REVUE COMPLEMENTAIRE : L'EXERCICE : UNE STRATEGIE POUR CIBLER LE STRESS OXYDATIF DANS LE CANCER...	223



LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

µm	Micromètre
6MWT	Six minutes walking test
AC/S	Anorexia cachexia/subcale
ACSM	American College of Sports Medicine
AgRP	Agouti-related protein
AKT	Protein kinase B
ARN	Acide ribonucléique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BIA	Analyse d'impédance bioélectrique
C26	Colon-26 carcinoma
CaCTL	Cancer contrôle
CART	Cocaïne and amphetamine regulated transcript
CaTR	Cancer et entraînement sur tapis roulant
CaTR	Cancer tapis roulant
CaVWR	Cancer et activité volontaire sur roue
CIFRE	Convention industrielle de formation par la recherche
cm	Centrimètre
CNO	Compléments nutritionnels oraux
CRP	Protéine C-réactive
CST	Chair stand test
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC-QLQC30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of life questionnaire-core 30
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EVA	Echelle visuelle analogique des ingesta
EWGOSP	European Working Group on Sarcopenia in Older People

Liste des abréviations

FAACT	Functional assessment of anorexia/cachexia therapy
FACIT	Functional assessment of chronic illness therapy
Fbox32	F-Box protein 32
FITT	Fréquence, intensité, type et temps de pratique
GLIM	Initiative Mondiale pour le Leadership en matière de Malnutrition
HAS	Haute Autorité de Santé
HIIT	High intensity interval training
Hz	Hertz
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
IMMS	Indice de masse musculaire squelettique
INCa	Institut national du cancer
INF- γ	Interféron-gamma
IRM	Imagerie par résonance magnétique
Kg	Kilogrammes
km	Kilomètres
LHS	Lipase hormono-sensible
LLC	Lewis lung carcinoma
LMF	Lipid mobilisation factor
LPL	Lipoprotéine lipase
m	Mètre(s)
M2S	Mouvement sport santé
MET	Metabolic equivalent of task
min	Minute
mL	Millilitre
MMA	Masse musculaire appendiculaire
MNA	Mini nutritional assessment
MST	Malnutrition screening tool
mTOR	Mechanistic target of rapamycin

Liste des abréviations

MUST	Malnutrition universal screening tool
NCC	Nutrition croissance et cancer
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
NPY	Neuropeptide Y
NRS-2002	Nutritional risk screening 2002
NuMeCan	Nutrition métabolisme et cancer
OMS	Organisation mondiale de la santé
p38/JAK	Janus kinas 2-dependent activation of p38
PGC1-α	peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator 1α
PG-SGA	Patient-generated subjective global assessment
POMC	Proopiomélanocortine
PS	Performance status
PS ECOG	Eastern cooperative oncology groupe-performance status
RT-qPCR	Quantitative reverse transcription
SEFI®	Score d'évaluation facile des ingesta
SERCA	SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase
SFNCM	Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme
TDM	Tomodensitométrie
TGUG	Timed get-up-and-go
TNF-α	Tumor necrosis factor-α
Trim63	Tripartite motif containing 63
UCP	Protéines découplantes
V	Volt
WCRF	World Cancer Research Fund
WGA	Wheat germ agglutinin



LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

Figure 1 : Causes et conséquences de la malnutrition dans le cancer : anorexie, cachexie cancéreuse et sarcopénie (traduit de (Muscaritoli et al., 2017)).	34
Figure 2 : Stades de la cachexie cancéreuse (traduit de (K. Fearon et al., 2011)).	38
Figure 3 : Classification de la perte de poids ajustée en fonction de l'IMC (Martin et al., 2015).	39
Figure 4 : La prévalence de la cachexie cancéreuse (définie comme une perte de poids >5% au cours des 6 derniers mois) par site de cancer (figure a) et le pourcentage moyen de perte de poids avec sa variation (barres d'erreur) par type de cancer (partie b) (Baracos et al., 2018).	40
Figure 5 : Relations inter-organes dans la cachexie associée au cancer (Baracos et al., 2018).	42
Figure 6 : Facteurs contribuant à une diminution de l'apport énergétique et à une augmentation de la dépense énergétique, entraînant un bilan énergétique négatif net et une perte de poids dans la cachexie cancéreuse (Adapté selon (Law, 2022)).	44
Figure 7 : EVA des ingestas (traduit de (Blauwhoff-Buskermolen et al., 2016)).	48
Figure 8 : Prise en charge multimodale de la cachexie cancéreuse (Traduit de (Nishikawa et al., 2021)).	60
Figure 9 : Résumé des rapports de risque pour les niveaux d'activité physique les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas avant et après le diagnostic et la mortalité spécifique, par type de cancer (Friedenreich et al., 2020).	70
Figure 10 : Résumé des rapports de risque pour les niveaux d'activité physique les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas avant et après le diagnostic et la mortalité toutes causes confondues chez les survivants du cancer, par type de cancer (Friedenreich et al., 2020).	71

Figure 11 : Régulation du microenvironnement tumoral par l'exercice physique (Koelwyn et al., 2017). 72

Figure 12 : Effets bénéfiques de l'activité physique sur la neutralisation des mécanismes délétères de la cachexie cancéreuse (Tsitkanou et al., 2022)..... 78

<h2>TABLEAUX</h2>

Tableau 1 : Les différents stades de la sarcopénie selon l'EWGSOP (traduit de (Cruz-Jentoft et al., 2010))..... 35

Tableau 2 : Questionnaire FAACT – Module AC/S évaluation (traduit de (FACIT, en ligne)). 49

Tableau 3 : Caractéristiques des techniques de diagnostic de la sarcopénie (Adapté de (Rubbieri et al., 2014)). 54

Tableau 4 : Comparaison des deux échelles de mesure du Performance Status. 58

Tableau 5 : Les différentes intensités en activité physique et leurs repères. L'évaluation de la pénibilité correspond à l'utilisation d'une échelle visuelle analogique de 0 à 10. (Adapté selon Rapport INCa, 2017). 66

Tableau 6 : Bénéfices attendus pour les patients atteints de cancer en fonction du mode d'entraînement (traduit de (Campbell et al., 2019))..... 82



INTRODUCTION

INTRODUCTION

En 2017, suite au rapport d'expertise de l'Institut National du Cancer (INCa) sur les soins oncologiques de support, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) publie une note d'instruction indiquant les améliorations à apporter à l'offre en soins de support pour les patients atteints de cancer. Il est signifié que l'activité physique adaptée doit maintenant faire partie intégrante du parcours de soins des patients. De nombreuses études ont démontré que la pratique régulière d'activité physique engendrait des bénéfices physiologiques et psychologiques pour un grand nombre de cancers, allant même jusqu'à réduire le risque de mortalité et de récurrence chez les patients atteints de cancer du sein, du colon et de la prostate (Rapport INCa 2017 ; Rapport WCRF 2018 ; (Friedenreich et al., 2020). Au regard de ces bienfaits, l'American College of Sports Medicine (ACSM) a établi des recommandations à destination de ces patients. Elles proposent la pratique d'activités à dominante aérobie d'intensité modérée à élevée cinq fois par semaine, combinées si possible à deux séances de renforcement musculaire (Campbell et al., 2019) et ce, en fonction de l'état clinique du patient. Toutefois, ces recommandations ont principalement été élaborées à partir de données obtenues chez des patients atteints de cancer à des stades précoces. À ce jour, très peu de données existent chez les patients atteints de cancers agressifs et de cachexie cancéreuse, rendant les recommandations en matière d'activité physique pour ces patients quasiment inexistantes (Arends et al., 2021; Roeland et al., 2020). Pourtant, la cachexie cancéreuse est l'un des effets secondaires les plus néfastes du cancer et de ses traitements. Caractérisée par une perte de poids rapide et involontaire, elle conduit à une réduction des capacités physiques, de la qualité de vie, mais également de l'espérance de vie des patients (K. Fearon et al., 2011). Bien qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle de recommandations d'activité physique spécifique dans un contexte de cachexie cancéreuse, il est recommandé d'intégrer l'activité physique adaptée dans le parcours de soin des patients pour une prise en charge la

plus complète possible (Arends et al., 2017, 2021; Muscaritoli et al., 2021; Roeland et al., 2020).

SPORMED, partenaire de la thèse CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche), est un centre de médecine du sport et de réadaptation à l'effort. Il propose une prise en charge par l'activité physique adaptée des patients atteints de pathologies chroniques. Au vu des nombreux bénéfices de l'activité physique pour les patients atteints de cancer et des lignes directrices indiquant la nécessité d'intégrer l'activité physique dans le parcours de soins des patients, SPORMED a souhaité mettre en place un programme d'activité physique adaptée qui leur est entièrement dédié. Ce programme, destiné à tous les patients atteints de cancer, quel que soit leur stade (précoce ou avancé et cachectisant) s'est en premier lieu appuyé sur les recommandations générales de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'INCa et demandait à être approfondi pour optimiser la prise en charge de chaque patient, notamment ceux atteints de cachexie cancéreuse.

Ce travail de thèse CIFRE visait à décrypter les effets de l'activité physique dans un contexte de cachexie cancéreuse afin de définir un programme optimal pour les patients concernés. Pour y répondre, le temps dédié à ce doctorat a été réparti entre la structure SPORMED et le laboratoire Mouvement Sport Santé. Ainsi, une étude pilote en vie réelle a évalué (1) la place des patients atteints de cachexie dans le programme proposé à SPORMED, dont j'avais la supervision et (2) les effets associés. Après avoir observé la volonté des patients atteints de cachexie à intégrer l'activité physique adaptée dans leur quotidien, nous souhaitons étudier différents paramètres d'activité physique dans un contexte de cachexie cancéreuse afin d'identifier les modalités les plus optimales. Ainsi, une seconde étude, mise en place dans un modèle murin de cachexie associée au cancer du pancréas a analysé l'impact de différents types d'activité physique sur le développement de la cachexie cancéreuse et a décrypté les mécanismes impliqués. Les résultats obtenus durant ces quatre années devraient permettre plus largement d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cachexie cancéreuse, en optimisant les recommandations d'activité physique.



REVUE DE LITTÉRATURE

REVUE DE LITTÉRATURE

CHAPITRE I – CACHEXIE CANCEREUSE

La cachexie cancéreuse est l'un des effets secondaires les plus néfastes du cancer et de ses traitements. Présente plus fréquemment dans les cancers du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, du poumon, du foie et de l'intestin, elle se caractérise par une perte de poids corporel progressive et involontaire, avec des pertes spécifiques de muscle squelettique et de tissu adipeux. La cachexie cancéreuse peut être associée à une réduction de l'apport alimentaire ainsi qu'à des changements métaboliques, tels qu'une dépense énergétique élevée et une inflammation systémique. En plus de conduire à des troubles fonctionnels et à une réduction de la qualité de vie des patients, cela aggrave la toxicité et les complications des traitements anti-cancéreux. L'ensemble participe à une diminution de l'espérance de vie. À l'heure actuelle, il n'existe aucune intervention concluante pour inverser complètement la cachexie cancéreuse. Nous tendons vers une prise en charge multimodale combinant des thérapies médicamenteuses, un soutien nutritionnel et psychologique adéquat ainsi qu'une activité physique adaptée.

Ce premier chapitre présente la définition, les mécanismes de survenue ainsi que l'impact de la cachexie cancéreuse sur les patients. Il expose également les outils de diagnostic ainsi que les stratégies de prise en charge actuellement proposées.

1. Généralités sur la cachexie cancéreuse

A. Définitions générales

La cachexie cancéreuse est associée à de nombreux termes tels que malnutrition, anorexie ou encore sarcopénie. Définir ces termes est essentiel afin de mieux comprendre et d'appréhender ce syndrome.

a. Malnutrition

Chez les patients atteints de cancer, la malnutrition diffère considérablement de la malnutrition due à la famine (Cederholm et al., 2017). Elle est le résultat d'un apport nutritionnel inadéquat qui peut conduire à un épuisement des réserves corporelles de masse grasse et de masse maigre, pouvant entraîner une réduction de la fonction physique (Lochs et al., 2006). Les causes multiples et les conséquences graves de la malnutrition associée au cancer incluent l'anorexie, la cachexie cancéreuse et la sarcopénie (**Figure 1**) (K. Fearon et al., 2011; Muscaritoli et al., 2010).

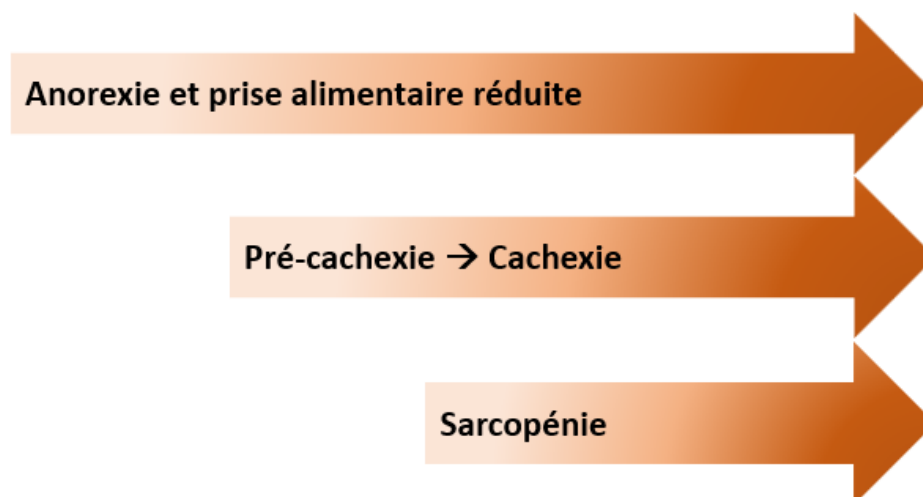


Figure 1 : Causes et conséquences de la malnutrition dans le cancer : anorexie, cachexie cancéreuse et sarcopénie (traduit de (Muscaritoli et al., 2017)).

b. Anorexie

L'anorexie se définit par « la diminution ou l'arrêt de l'alimentation par perte d'appétit ou refus de se nourrir » (Larousse).

c. Sarcopénie

En 2010, l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) a défini la sarcopénie comme un « syndrome caractérisé par une perte progressive et généralisée de la masse, de la force et/ou de la fonction musculaire squelettique augmentant les risques de dépendance physique, d'altération de la qualité de vie et de mort » (Cruz-Jentoft et al., 2010). La sarcopénie peut être primaire, due au vieillissement. Elle peut également être secondaire par (1) absence d'activité physique, sédentarité ou alitement prolongé, (2) une alimentation protéique ou énergétique insuffisante, une malabsorption, des troubles gastro-intestinaux ou des effets cataboliques de traitements et (3) la présence d'une maladie (Cruz-Jentoft et al., 2010). Trois niveaux de sévérité de sarcopénie ont été identifiés (**Tableau 1**) (Cruz-Jentoft et al., 2010) :

Pré-sarcopénie :

- Diminution de la masse musculaire.

Sarcopénie :

- Diminution de la masse musculaire ;
- Perte de la force ou de la performance musculaire.

Sarcopénie sévère :

- Trouble de la mobilité ;
- Perte de la masse musculaire ;
- Perte de la force musculaire ;
- Perte de la performance musculaire.
-

Tableau 1 : Les différents stades de la sarcopénie selon l'EWGSOP (traduit de (Cruz-Jentoft et al., 2010))

Stade	Masse musculaire	Force musculaire	Performance
Pré-sarcopénie	↓		
Sarcopénie	↓	↓	ou ↓
Sarcopénie sévère	↓	↓	↓

B. Définition de la cachexie cancéreuse

a. Cachexie

Le terme cachexie provient du latin *cachexia* qui signifie « dépérissement », et du grec ancien *kakos* et *hexis*, qui veut dire « mauvaise condition ». Les connaissances sur la cachexie ont progressé au cours des dernières décennies, notamment grâce à la proposition d'une définition récente par Evans et collaborateurs (Evans et al., 2008). Lors d'une réunion de consensus en 2008, ils ont défini la cachexie comme « un syndrome métabolique complexe associé à une ou plusieurs maladies chroniques sous-jacentes et caractérisé par une perte musculaire avec ou sans perte de masse grasse. Le tableau clinique de la cachexie est la perte de poids chez l'adulte (corrigée pour la rétention hydrique) ou le retard de croissance chez l'enfant (en excluant les troubles endocriniens). L'anorexie, l'inflammation, l'insulinorésistance, et la protéolyse musculaire sont fréquemment associées à cette maladie dégénérative. La cachexie est un état différent de la famine, de la perte de masse musculaire liée à l'âge, de la dépression, de la malabsorption et de l'hyperthyroïdie. Elle est associée à une augmentation de la morbidité » (Evans et al., 2008). Le cancer est l'une des principales maladies sous-jacentes de la cachexie, on parle alors de cachexie cancéreuse.

b. Cachexie cancéreuse

La cachexie cancéreuse a été définie pour la première fois en 2011 au niveau international, par un consensus d'experts (K. Fearon et al., 2011). Elle se définit comme : « Un syndrome multifactoriel caractérisé par une perte continue de la masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse), qui ne peut pas être complètement inversée par un soutien nutritionnel conventionnel, et qui conduit à une déficience fonctionnelle progressive. Sa physiopathologie est caractérisée par une balance protéique et énergétique négative, due à une combinaison variable d'un apport alimentaire réduit et d'un métabolisme anormal » (K. Fearon et al., 2011).

C. Classification de la cachexie cancéreuse

La cachexie cancéreuse a été décrite, par les experts du consensus international de 2011 (K. Fearon et al., 2011) comme un continuum de 3 stades : la pré-cachexie, la cachexie, et la cachexie réfractaire (**Figure 2**). Tous les patients atteints de cancer ne passent pas dans tous les stades de cachexie. Le risque de progression dépend de facteurs tels que le type et le stade de cancer, l'apport alimentaire, la présence d'une inflammation systémique, le niveau d'activité physique, l'absence de réponse ou les complications aux traitements anticancéreux, et/ou les séquelles d'une intervention chirurgicale. Cette classification est déterminée en fonction des manifestations cliniques et des caractéristiques du patient et a pour but de leur fournir des options de prise en charge plus adaptées :

Pré-cachexie :

- Perte de poids non-intentionnelle inférieure à 5 % au cours des 6 derniers mois.
- Perturbations métaboliques telles qu'une intolérance au glucose.
- Anorexie.

Il n'existe pas, à ce jour, de critères diagnostiques consensuels pour le stade de pré-cachexie.

Cachexie :

- Perte de poids non-intentionnelle supérieure à 5 % au cours des 6 derniers mois, ou perte de poids supérieure à 2 % si l'indice de masse corporelle (IMC) est inférieur à 20, ou perte de poids supérieure à 2 % si l'indice des muscles squelettiques appendiculaires correspond à une sarcopénie.
- Diminution des apports alimentaires.
- Inflammation systémique très souvent présente.

Cachexie réfractaire :

Ce stade correspond aux critères de la cachexie ci-dessus auxquels s'ajoutent :

- Pronostic de survie inférieur à 3 mois.
- Score à l'échelle de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Groupe (PS ECOG) inférieur ou égal à 3.

- Absence de réponse aux traitements anticancéreux et évolution de la maladie tumorale.

Il n'existe pas, à ce jour, de critères diagnostiques consensuels pour le stade de cachexie réfractaire. À ce stade, la réversibilité de la perte de poids n'est plus possible. La majorité des patients en soins palliatifs pour une cachexie se trouve dans cette situation réfractaire.

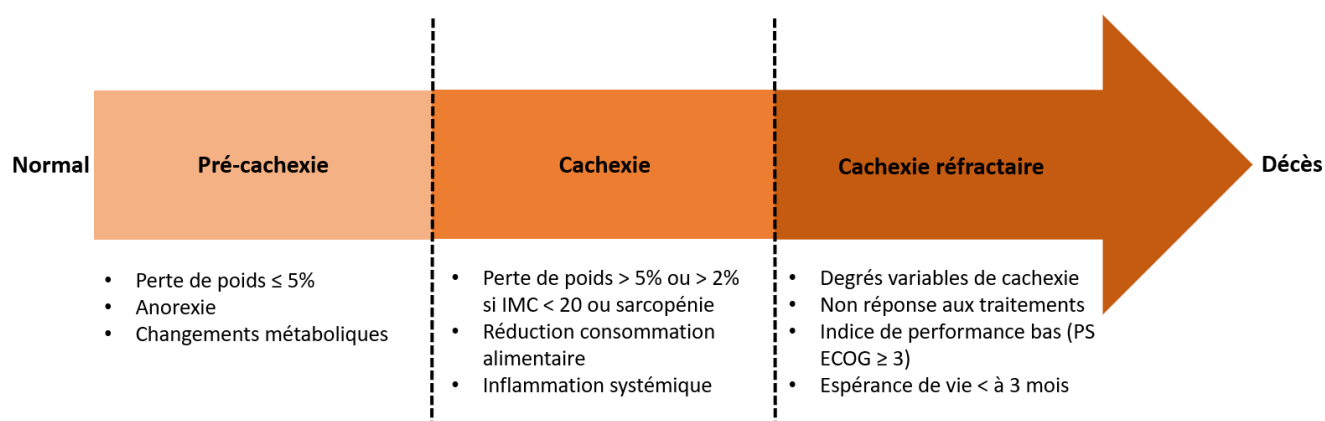


Figure 2 : Stades de la cachexie cancéreuse (traduit de (K. Fearon et al., 2011)).

Sur la base de ce cadre conceptuel, les experts du consensus international ont fourni en 2015, une classification actualisée de la gravité de la perte de poids associée au cancer (Martin et al., 2015). Les critères proposés dans cette classification remplacent ceux de 2011 qui étaient provisoires. Ainsi, cette classification propose 5 grades de sévérité de la cachexie (grades 0, 1, 2, 3 et 4) en fonction du pourcentage de perte de poids et de l'indice de masse corporelle (IMC) du patient. Cela permet notamment de prendre en compte l'obésité et le surpoids, limitant ainsi les sous-diagnostic fréquemment observés chez ces patients (Martin et al., 2015, 2021; Vagnildhaug et al., 2017) (**Figure 3**).

		BMI (kg/m ²)				
		28	25	22	20	
Weight Loss (%)	2.5	0	0	1	1	3
	6	1	2	2	2	3
	11	2	3	3	3	4
	15	3	3	3	4	4
	15	3	4	4	4	4

Figure 3 : Classification de la perte de poids ajustée en fonction de l'IMC (Martin et al., 2015).

D. Épidémiologie de la cachexie cancéreuse

À l'échelle internationale, les données sur les cancers n'intègrent pas d'information sur la cachexie cancéreuse et elle n'est que peu rapportée comme cause de décès. De plus, en raison de l'utilisation hétérogène des critères diagnostiques de la cachexie cancéreuse, il est difficile de chiffrer sa prévalence. Quels que soient les critères appliqués, les cancers du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, du foie, de l'intestin, de la tête et du cou, ainsi que du poumon présentent une prévalence plus élevée de cachexie cancéreuse (**Figure 4**) (Baracos et al., 2018). Une attention particulière doit donc être accordée à ces patients. D'autres facteurs contribuent à la prévalence variable de la cachexie. Un stade avancé de cancer, le genre (les hommes étant plus à risque que les femmes), l'âge, des facteurs de risque génétiques, des comorbidités et des effets cataboliques liés au traitement (Baracos et al., 2018).

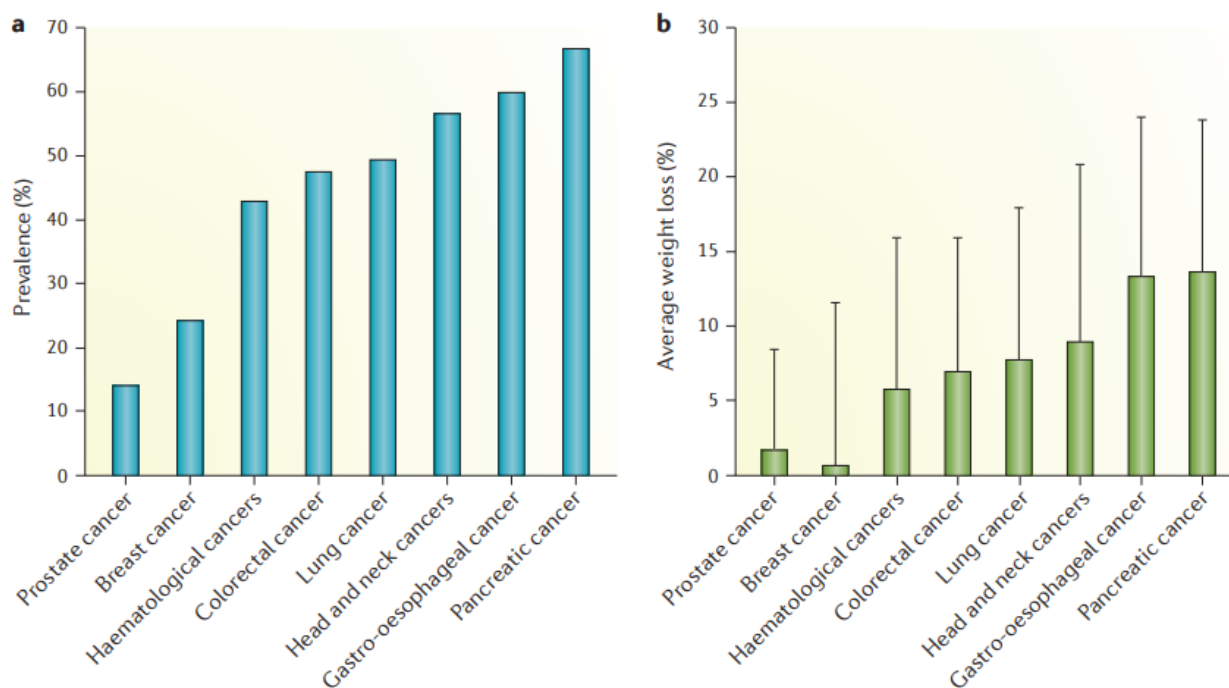


Figure 4 : La prévalence de la cachexie cancéreuse (définie comme une perte de poids >5% au cours des 6 derniers mois) par site de cancer (figure a) et le pourcentage moyen de perte de poids avec sa variation (barres d'erreur) par type de cancer (partie b) (Baracos et al., 2018)).

2. Altérations associées à la cachexie cancéreuse

La cachexie cancéreuse est directement liée à un sécrétome tumoral complexe et une inflammation chronique. On observe également chez certains patients une balance énergétique négative. L'ensemble impacte divers tissus tels que les muscles squelettique et le tissu adipeux, ce qui participe à la perte de poids observée dans la cachexie cancéreuse.

A. Sécrétion de cytokines et facteurs pro-cachexie

De nombreux médiateurs sont sécrétés chez les patients atteints de cachexie (**Figure 5**). L'inflammation systémique induite par les cellules tumorales ainsi que l'activation des cellules immunitaires, conduit à la libération de cytokines, de chimiokines et

d'autres médiateurs inflammatoires (Argilés, Busquets, et al., 2014; Batista et al., 2012; Evans et al., 2008; K. C. Fearon et al., 2006). Ces médiateurs inflammatoires comprennent l'interleukine-6 (IL-6), qui est un régulateur clé des muscles squelettiques, l'interleukine 1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interféron gamma (IFN- γ), le facteur inhibiteur de leucémie (LIF), le facteur de croissance/différenciation 15 (GDF15) et le TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) (Baracos et al., 2018). Leur libération a été identifiée comme pouvant induire une signalisation dans le système nerveux central et les tissus périphériques conduisant à modifier le métabolisme, augmenter la signalisation catabolique et diminuer la signalisation anabolique dans les tissus musculaires et adipeux (Argilés et al., 2018; Baracos et al., 2018; Talbert & Guttridge, 2022) (**Figure 5**). Cela a été principalement rapporté en condition de culture cellulaire ou dans des modèles animaux (Argilés, Busquets, et al., 2014; Argilés et al., 2009; Tisdale, 2005). Les données disponibles chez les patients ne permettent pas, à l'heure actuelle, d'avoir des conclusions claires sur ces médiateurs, ce qui représente un obstacle majeur dans la prise en charge des patients (Baracos et al., 2018; Dolly et al., 2020; Fearon et al., 2012).

Il est également connu que la tumeur sécrète d'autres molécules que des cytokines pro-inflammatoires telles que des eicosanoïdes, les protéines de choc thermique 70 et 90 (HSP70 et HSP90), les membres de la superfamille du facteur de croissance transformant-B (TGFB) ou encore l'adrénomédulline (Baracos et al., 2018). Plus récemment, d'autres facteurs comme la lipocalin-2 ont été identifiées (Talbert & Guttridge, 2022). Ces molécules, pouvant être impliquées dans la régulation des voies métaboliques, catabolique et anabolique, sont en cours d'étude afin d'identifier des stratégies thérapeutique pour les patients.

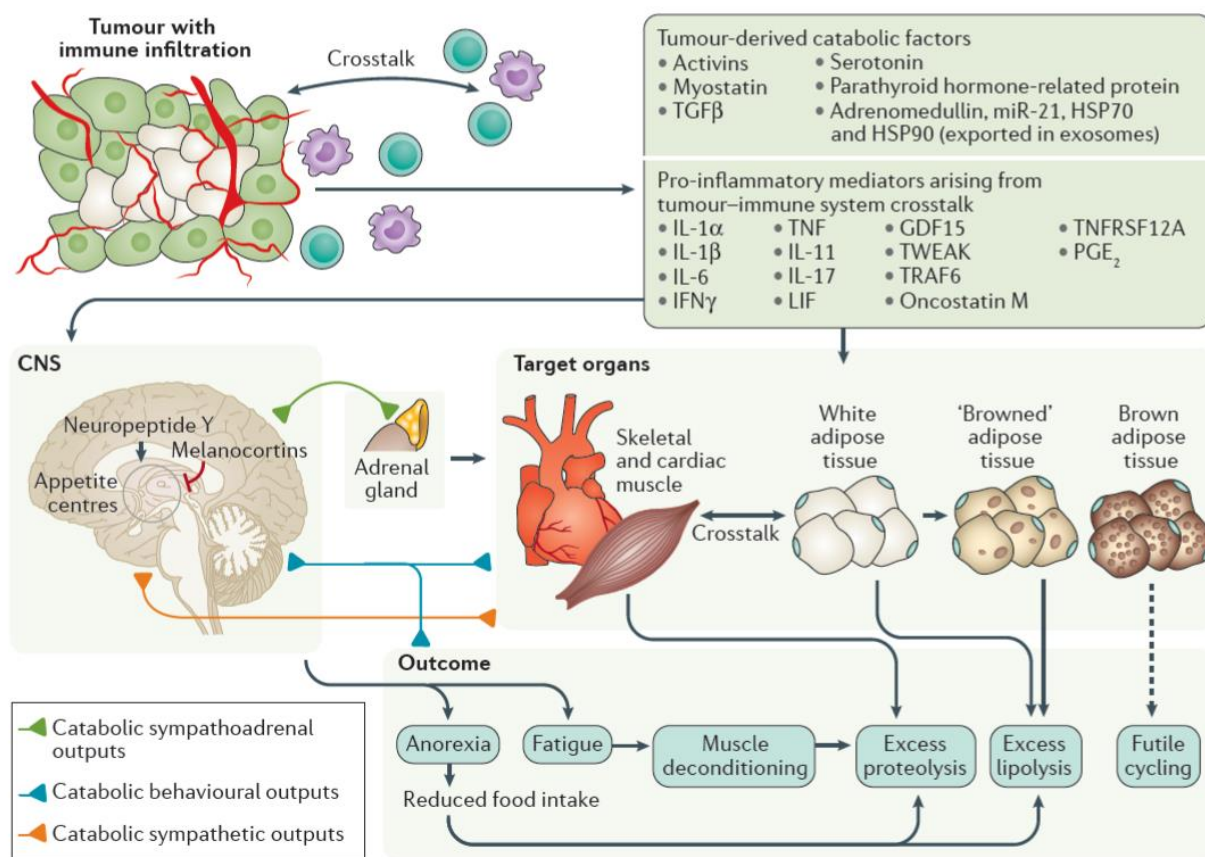


Figure 5 : Relations inter-organes dans la cachexie associée au cancer (Baracos et al., 2018).

B. Déséquilibre énergétique

En parallèle de la sécrétion de ces différents médiateurs, on observe chez certains patients un déséquilibre énergétique lié à une diminution des apports alimentaire (anorexie) malgré une augmentation des dépenses énergétiques (hyper-métabolisme) (**Figure 6**).

a. Diminution de l'apport énergétique

La réduction de l'apport alimentaire est une composante importante de la perte de poids associée à la cachexie cancéreuse. Elle peut être le résultat direct de l'état inflammatoire et d'une altération des signaux de faim et de satiété dans l'hypothalamus (Baracos et al. 2018). L'anorexie peut également être renforcée par d'autres facteurs tels que l'anxiété-dépression, la fatigue et les douleurs liées au

cancer. Le stade et la localisation de la tumeur sont également des facteurs importants. Les cancers de la tête, du cou et du tractus gastro-intestinal, peuvent directement altérer l'ingestion de nourriture (Fredrix et al., 1990). Les traitements anticancéreux notamment la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, peuvent également nuire à l'ingestion de nourriture en raison des effets secondaires associés ; altération du goût et de l'odorat, nausées, vomissements, troubles du transit, douleurs, etc. (Omlin et al. 2013; Viana et al. 2020). Un cercle vicieux se forme alors ; l'anorexie entraîne une toxicité croissante des traitements, ce qui provoque une anorexie plus grave (**Figure 6**).

b. Augmentation de la dépense énergétique

En parallèle de la diminution des apports énergétiques, nous observons souvent une augmentation de la dépense énergétique, contribuant au développement et à la progression de la cachexie (Cao et al. 2010; Hyltander, Körner, et Lundholm 1993). Les causes de cette augmentation sont multifactorielles et comprennent la réponse immunitaire et inflammatoire, la demande énergétique accrue de la part des organes métaboliquement actifs tels que le foie, la diminution de l'efficacité énergétique et la compétition de la tumeur pour les substrats énergétiques. Le brunissement du tissu adipeux peut également augmenter la dépense énergétique de repos. Une augmentation du brunissement du tissu adipeux a été identifiée chez des patients atteints de cancer (Petruzzelli et al., 2014). Le tissu adipeux brun exprime la protéine de découplage 1 (UCP1), qui découple le transport des électrons de la synthèse de l'ATP (adénosine triphosphate), produisant ainsi de la chaleur. La charge tumorale peut également contribuer aux demandes énergétiques. En plus de la masse de la tumeur, le taux de glycolyse dans les cellules tumorales contribue aux besoins énergétiques totaux de la tumeur. De nombreuses tumeurs présentent un métabolisme anaérobie accru, entraînant une augmentation de l'absorption du glucose, de la glycolyse et de la production de lactate. La production de lactate augmente la gluconéogenèse

hépatique via le cycle de Cori et diminue ensuite l'efficacité énergétique des cellules tumorales (Friesen et al., 2015) (**Figure 6**).

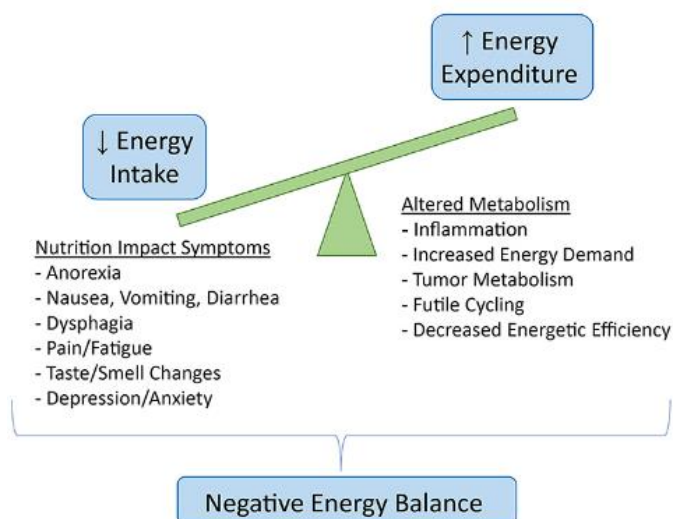


Figure 6 : Facteurs contribuant à une diminution de l'apport énergétique et à une augmentation de la dépense énergétique, entraînant un bilan énergétique négatif net et une perte de poids dans la cachexie cancéreuse (Adapté selon (Law, 2022)).

C. Perte de masse musculaire squelettique

La perte de masse musculaire squelettique est l'un des symptômes les plus dévastateurs de la cachexie cancéreuse. Le maintien de la masse musculaire squelettique est assuré par un équilibre complexe entre les taux de synthèse et de dégradation des protéines musculaires, appelé renouvellement protéique (Kimball et al., 2002; Schiaffino & Mammucari, 2011). Ce processus est perturbé dans un contexte de cachexie cancéreuse dû à la libération des nombreux facteurs tumoraux et inflammatoires ainsi qu'au déséquilibre énergétique. Une diminution des taux de synthèse des protéines musculaires a été décrite chez les patients atteints de cachexie cancéreuse (Tisdale, 2002). Cependant, ces résultats ne sont pas toujours retrouvés dans les modèles de cachexie associée au cancer (Penna et al., 2010) ou chez les patients atteints de cancer (Stephens et al., 2015). De façon similaire, il existe de nombreuses preuves de l'augmentation des voies de dégradation protéique, en particulier le système ubiquitine-protéasome et l'autophagie dans les études pré-

cliniques (Sandri, 2016). Cependant, les résultats des études cliniques sont plus controversés et certaines études ne rapportent pas d'augmentation des marqueurs impliqués dans ces voies (Dolly et al., 2020).

D. Perte de tissus adipeux

Une part importante de la perte de poids des patients atteints de cachexie est liée à la perte de tissu adipeux. Des études ont montré que cela est principalement dû à une augmentation de la lipolyse et que l'augmentation globale de la lipolyse du corps entier est d'environ 50% chez les patients atteints de cachexie (Hall & Baracos, 2008). L'augmentation de la lipolyse via l'activation de la lipase hormono-sensible (LHS) provoque une augmentation des acides gras non estérifiés et du glycérol circulant qui sera utilisé comme source de glucose pour les cellules cancéreuses après la néoglucogénèse hépatique (Daas et al., 2019; Henriques & Batista Júnior, 2020). Par ailleurs, il a été observé une diminution de la lipoprotéine lipase (LPL), ce qui induit une diminution de la captation des acides gras par les adipocytes, et donc une diminution de la lipogénèse *de novo* (Daas et al., 2019). Il a été suggéré chez l'animal que la perte de tissu adipeux prédispose à la perte musculaire dans la cachexie cancéreuse (Das et al., 2011; Kir et al., 2014) mais sans savoir par quel mécanisme.

Le muscle squelettique et le tissu adipeux ne sont pas les seuls tissus à être impliqués dans le développement de la cachexie cancéreuse chez les patients atteints d'un cancer. En effet, des études cliniques ont montré que la cachexie cancéreuse est un syndrome qui affecterait de nombreux autres organes et tissus, tels que le muscle cardiaque, le foie, le tissu osseux ou encore le microbiote intestinal.

3. Conséquences de la cachexie cancéreuse chez le patient

Les patients atteints de cachexie cancéreuse ressentent des émotions négatives dues à la réduction des apports alimentaires, à la perte de poids involontaire et à l'affaiblissement progressif de l'organisme (J. B. Hopkinson et al., 2010). Les altérations de l'apport alimentaire peuvent entraîner des effets psychosociaux négatifs. Les changements dans les habitudes alimentaires peuvent être à l'origine de conflits relationnels au sein de la famille ou dans des contextes sociaux plus larges, favorisant l'isolement social.

La perte de poids peut également avoir différents effets psychosociaux sur les patients atteints de cancer. Le plus souvent, les modifications de l'apparence physique entraînent une altération de la perception de soi conduisant à l'isolement social (Reid, 2014). Cependant, certains patients, en particulier obèses, considèrent cette perte de poids comme bénéfique et peuvent même constater une amélioration de l'image de soi (J. Hopkinson et al., 2006). Cette attitude positive à l'égard de la perte de poids peut entraîner une complaisance dans la gestion de l'alimentation, accélérant ainsi la progression de la cachexie (J. B. Hopkinson, 2014).

En parallèle de ces effets psychosociaux, la perte de poids et notamment la sarcopénie a un impact physique non négligeable. Associée à la fatigue liée au cancer et aux douleurs, la sarcopénie peut rendre difficile les activités du quotidien et avoir un effet négatif sur le statut fonctionnel et l'indépendance des patients (Gewandter et al., 2015; Janssen et al., 2002; Prado et al., 2008). Les patients cachectiques ont, en effet, une perte fonctionnelle importante plus fréquente que les patients non-cachectiques : 52 % versus 21.6 % (Arthur et al., 2014). Cela conduit à une réduction des niveaux d'activité physique (England et al., 2012; Jones et al., 2012). De plus, la sarcopénie est associée à une augmentation des toxicités des traitements anticancéreux tels que la chimiothérapie (Ali et al., 2016; Barret et al., 2014; Prado et al., 2007, 2009; Sasaki et al., 2019) mais aussi l'immunothérapie (Heidelberger et al., 2017). La charge symptomatique des patients est donc élevée, notamment les nausées, le manque

d'appétit et la fatigue liée au cancer (Davis et al., 2004; Teunissen et al., 2007). L'ensemble influence le bien-être physique et émotionnel. Il est important de noter que les manifestations de la sarcopénie apparaissent souvent progressivement, à mesure que la maladie s'aggrave, et que les cliniciens peuvent ne découvrir la perte musculaire profonde que tardivement dans l'évolution de la maladie, lorsque les effets d'intervention sont moins susceptibles d'être bénéfiques (Nipp et al., 2018). Par ailleurs, la sarcopénie a récemment été reconnue comme facteur prédictif d'immobilité et de mortalité (Au et al., 2021; Cruz-Jentoft et al., 2019). La cachexie cancéreuse est, par conséquent, associée à une diminution de la survie, et révèle un mauvais pronostic (Antoun et al., 2013; Caan et al., 2018; Veasey Rodrigues et al., 2013).

4. Diagnostic de la cachexie cancéreuse

Il est primordial de pouvoir diagnostiquer et évaluer la cachexie cancéreuse afin d'optimiser sa prise en charge. À l'heure actuelle, elle peut être diagnostiquée et évaluée grâce à l'évaluation de l'état nutritionnel et de la perte de poids, le dosage de marqueurs biologiques du catabolisme (CRP, albumine, pré-albumine), l'évaluation des paramètres musculaires (masse, force et fonction musculaire) ainsi que l'évaluation des conséquences fonctionnelles et psychosociales (K. Fearon et al., 2011). Toutefois, plusieurs facteurs peuvent interférer dans une bonne évaluation de la cachexie cancéreuse, tels que la présence d'ascite ou d'une obésité sarcopénique. Ces méthodes d'évaluation doivent donc être proposées et répétées régulièrement tout au long du processus thérapeutique afin d'éviter les risques de non et de sous-diagnostic.

Un grand nombre de ces outils d'évaluation est utilisé dans l'étude pilote que nous avons réalisé à SPORMED.

A. Etat nutritionnel

Chez les patients cachectiques, nous observons fréquemment une diminution de l'appétit et/ou des ingesta, plusieurs outils sont disponibles afin d'évaluer ce paramètre.

Auto-évaluation de l'appétit du patient

Il s'agit simplement de poser la question suivante au patient : « Avez-vous eu une diminution de votre appétit dans le mois dernier ? ». La réponse attendue est une réponse subjective par oui ou non (Blauwhoff-Buskermolen et al., 2016).

Échelle Visuelle Analogique des ingesta (EVA)/Score d'Évaluation Facile des Ingesta (SEFI)[®]

L'EVA et le SEFI[®] fonctionnent de façon similaire. Ils permettent au patient d'indiquer sa prise alimentaire des derniers jours. La question posée est « Pouvez-vous indiquer les quantités que vous mangez actuellement, en plaçant un trait vertical (EVA)/le curseur (SEFI[®]) entre « rien du tout » et « comme d'habitude » ? » (**Figure 7**) (Bouëtté et al., 2021; Raynard et al., 2014). Un score de 0 à 10 est attribué en fonction de l'endroit où le patient place le trait/le curseur. Un score proche de 0 indique très peu d'appétit. Le risque de dénutrition est déterminé de façon optimale pour un score inférieur à 7 (Blauwhoff-Buskermolen et al., 2016). La Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM) recommande l'utilisation de cet outil et reconnaît le même seuil.



Figure 7 : EVA des ingestas (traduit de (Blauwhoff-Buskermolen et al., 2016)).

Questionnaire FAACT (Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy)

La qualité de vie au cours des 7 derniers jours en relation avec une éventuelle anorexie ou cachexie peut être évaluée grâce au module Anorexia Cachexia/Subcale (AC/S) du

questionnaire FAACT, qui comporte 12 questions (**Tableau 2**). Le score est compris entre 0 et 48. Plus la qualité de vie est élevée, plus le score le sera (Blauwhoff-Buskermolen et al., 2016). Un score inférieur ou égal à 24, permet, actuellement de diagnostiquer une anorexie (Muscaritoli et al., 2010). Plus récemment, il a été montré que ce score est trop faible (risque de sous diagnostic), et qu'un score inférieur ou égale à 37 est plus approprié pour diagnostiquer une anorexie (Blauwhoff-Buskermolen et al., 2016).

Tableau 2 : Questionnaire FAACT – Module AC/S évaluation (traduit de (FACIT, en ligne)).

PRÉOCCUPATIONS SUPPLÉMENTAIRES		Pas du tout	Un petit peu	Un peu	Assez	Beaucoup
c6	J'ai un bon appétit	0	1	2	3	4
ACT1	La quantité que je mange est suffisante pour répondre à mes besoins	0	1	2	3	4
ACT2	Je suis inquiet à propos de mon poids	0	1	2	3	4
ACT3	La plupart des aliments ne me plaisent pas	0	1	2	3	4
ACT4	Je suis préoccupé par la façon dont je parais mince	0	1	2	3	4
ACT6	Mon intérêt pour la nourriture disparaît dès que j'essaye de manger	0	1	2	3	4
ACT7	J'ai du mal à manger des aliments riches ou gras	0	1	2	3	4
ACT9	Ma famille ou mes amis me mettent la pression pour manger	0	1	2	3	4
O2	J'ai vomi	0	1	2	3	4
ACT10	Quand je mange, je me sens rassasié rapidement	0	1	2	3	4
ACT11	J'ai mal à l'estomac	0	1	2	3	4
ACT13	Ma santé générale s'améliore	0	1	2	3	4

Questionnaire QLQ C-30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30), question 13

Le questionnaire Quality of Life Questionnaire-Core 30 a été mis en place par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) pour évaluer la qualité de vie des patients. La question 13 : « Avez-vous manqué d'appétit ? » est utilisée pour évaluer l'appétit et diagnostiquer une anorexie. Les réponses possibles

sont : 1 : Pas du tout ; 2 : Un peu ; 3 : Assez ; 4 : Beaucoup. Une réponse supérieure à 2 peut orienter le diagnostic vers une anorexie, la réponse 2 « un peu » indique une modification de l'appétit du patient (Blauwhoff-Buskermolen et al., 2016).

Questionnaire Mini Nutritional Assessment (MNA)

Ce questionnaire de 18 questions a été développé pour évaluer le risque de dénutrition chez la personne âgée de plus de 65 ans. Les questions sont en relation avec l'appétit, la quantité et la qualité des aliments. Un score inférieur ou égal à 17/30 indique une dénutrition (Vellas et al., 1999). En clinique, le MNA est pratique, car il peut être réalisé en dix minutes.

D'autres questionnaires tels que le Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), le Malnutrition Screening Tool (MST), le Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) et le Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), peuvent être utilisés comme outils de dépistage nutritionnel. Ces échelles sont peu utilisées en routine, mais principalement dans le cadre d'essais cliniques.

B. Perte de poids

La cachexie cancéreuse se définit par une perte de poids. Évaluer cette perte est indispensable pour établir son diagnostic.

Variation de poids

Le poids actuel du patient est comparé avec celui d'il y a 6 mois, si celui-ci est disponible. Cela permet de constater une variation du poids au cours des 6 derniers mois. Une perte de poids involontaire et supérieure ou égale à 5 % en 6 mois peut être un premier signe de cachexie (K. Fearon et al., 2011).

Calcul de l'IMC

Le calcul de l'IMC peut également être utilisé, notamment si le poids du patient des 6 derniers mois n'est pas disponible. L'IMC se calcule à partir du poids et de la taille :

Chez une personne en bonne santé, l'IMC normal se situe entre 18,5 et 25 kg/m². Un IMC ≤ 20 kg/m² associé à une perte de poids ≥ 2 % permet de poser un diagnostic de cachexie chez le patient atteint de cancer (K. Fearon et al., 2011).

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

C. Mesure des paramètres musculaires

Comme mentionné précédemment, la perte de masse musculaire est prédictive de la survie, et doit donc être diagnostiquée chez les patients atteints de cancer (Thoresen et al., 2013). Cela est possible par la mesure de trois paramètres musculaires : la perte de masse, la diminution de la force, et la diminution de la performance musculaire (Cruz-Jentoft et al., 2010, 2019). La cachexie est moins évidente à détecter chez une personne obèse ou en surpoids, dont l'IMC est élevé. En effet, l'IMC ne donne pas d'indication sur la répartition corporelle et la proportion de chaque tissu (musculaire, adipeux, viscéral). La sarcopénie est donc masquée par la surcharge de tissu adipeux. On appelle cela une obésité sarcopénique (Muscaritoli et al., 2010). Pour diagnostiquer la cachexie, il est donc important de ne pas se fier uniquement au poids et à l'IMC, mais plutôt à la variation de poids, accompagnée d'une éventuelle perte de masse, de force ou de fonction musculaire.

a. Masse musculaire

Diverses méthodes sont disponibles pour mesurer la masse musculaire (**Tableau 3**) (Ebner et al., 2014; K. Fearon et al., 2011).

Tomodensitométrie (TDM ou CT scan) et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Le TDM et l'IRM sont les méthodes de référence pour estimer la masse musculaire squelettique totale du corps. Cette méthode mesure la masse musculaire abdominale

en L3 (sur une coupe scannographique) qui est corrélée à la masse musculaire squelettique de l'ensemble de l'organisme. Il a été démontré que les tissus musculaires et adipeux de cette partie du corps (L3) sont les plus représentatifs de la quantité de tissus de l'ensemble du corps. La valeur de l'aire de la coupe exprimée en cm^2/m^2 est rapportée à la taille et à la masse musculaire (Shen et al., 2004). Les valeurs seuil de l'indice de masse musculaire en L3 sont $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez l'homme et $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez la femme (HAS, 2019). Les patients en dessous de ces valeurs sont considérés comme sarcopéniques. Ces méthodes ont pour avantages d'être très précises et validées. En revanche, elles sont très coûteuses, nécessitent un personnel qualifié, des logiciels spécifiques, exposent le patient à des radiations, et ne sont pas transportables. Il s'agit donc de méthodes plus couramment utilisées pour les recherches qu'en pratique clinique (Cruz-Jentoft et al., 2010, 2019).

Densitométrie biphotonique (DEXA – Dual Energy X-Ray Absorptiometry)

En se basant sur la différence d'atténuation des photons à rayon X par les tissus, la méthode DEXA permet la quantification des os, de la masse grasse et de la masse maigre. Elle permet de mesurer la masse musculaire appendiculaire (MMA) du patient. Le diagnostic de sarcopénie se fait à partir de l'indice de masse musculaire squelettique (IMMS), qui est calculé par le rapport $\text{IMMS} = \text{MMA} / \text{taille} (\text{kg}/\text{m}^2)$ (Cruz-Jentoft et al., 2010, 2019). La sarcopénie est définie par un IMMS inférieur à $7,23 \text{ kg}/\text{m}^2$ chez l'homme et inférieur à $5,67 \text{ kg}/\text{m}^2$ chez la femme (HAS, 2019). Cette méthode est moins coûteuse que le TDM ou l'IRM. Elle engendre moins de radiations pour le patient et est simple et rapide d'utilisation. En revanche, elle ne fait pas de distinction entre la masse cellulaire active et le liquide extra-cellulaire, ni entre les différents types de tissus adipeux (viscéral, sous-cutané et intramusculaire) et musculaires (squelettique et lisse). De plus, elle n'est pas transportable, représente tout de même un coût élevé (Baumgartner et al., 1998).

Impédance bioélectrique (BIA - Bioimpedance Analysis)

En se basant sur la conductivité des tissus, l'impédancemétrie ou impédance bioélectrique détermine la teneur en eau totale du corps. Pour ce faire, à l'aide d'électrodes, elle fait passer un courant alternatif de faible intensité à travers le corps. La conductivité dépend de la teneur en eau et donc en électrolytes des tissus. L'impédance correspond à la résistance des tissus au passage d'un courant. Le tissu adipeux est pauvre en eau et donc résistant au courant électrique, contrairement au tissu musculaire qui est riche en eau et donc hautement conducteur (Rubbieri et al., 2014). Toutefois, cette méthode ne fait pas la différence entre les muscles squelettiques et les autres tissus maigres comme le foie (Tuca et al., 2013). Un indice de masse musculaire (corps entier) inférieur à 7 kg/m² chez l'homme et inférieur à 5,7 kg/m² chez la femme est signe de sarcopénie (HAS, 2019). Cette méthode est rapide d'utilisation, transportable et généralement reproductible. De plus, elle est non invasive. En revanche, elle est dépendante de l'état d'hydratation du patient, ce qui peut entraîner une variation des résultats. Elle est donc moins précise que le TDM, l'IRM et la méthode DEXA.

Anthropométrie

L'anthropométrie estime la masse musculaire à partir de la circonférence du milieu du haut du bras et l'épaisseur du pli cutané. Le tour de mollet est également un bon indicateur de la masse musculaire du patient (Cruz-Jentoft et al., 2010). Un tour de mollet inférieur à 31 cm (Cruz-Jentoft et al., 2010), et une aire de tour de bras inférieure à 32 cm² chez l'homme et 18 cm² chez la femme, sont les valeurs indiquant une éventuelle sarcopénie (K. Fearon et al., 2011). Cependant, ces données seules ne permettent pas d'affirmer un diagnostic. Cette méthode est rapide, simple et non coûteuse. Toutefois, elle n'est pas validée et est peu précise (Cruz-Jentoft et al., 2010).

Tableau 3 : Caractéristiques des techniques de diagnostic de la sarcopénie (Adapté de (Rubbieri et al., 2014)).

	Anthropométrie	BIA	DEXA	CT/IRM
Simplicité	+++	++	+	-
Coût	+++	++	+	-
Validité	-	+	++	+++
Application clinique	+	+	+	-

b. Force musculaire

La diminution de la force musculaire (dynapénie) est souvent observée avant la sarcopénie. Elle est mesurée par un test de force de préhension des membres supérieurs (K. Fearon et al., 2011) et peut être complétée par un test de force des membres inférieurs.

Force de préhension de la main (Hand Grip)

La méthode du *Hand grip* mesure la force de préhension à l'aide d'un dynamomètre. Une altération de la force de préhension maximale est prédictive d'une dépendance physique (Cruz-Jentoft et al., 2010). Les valeurs de référence établies pour définir une diminution de la force sont inférieures à 26 kg chez l'homme et inférieures à 16 kg chez la femme (HAS, 2019).

Test de lever de chaise (Chair stand test (CST))

Le test de lever de chaise évalue la capacité à se lever d'une chaise et à se rasseoir, ainsi que la force et la puissance des membres inférieurs. Les individus doivent se lever d'une chaise standard (environ 43 cm) et se mettre en position debout complètement étendue autant de fois que possible avec les bras croisés sur la poitrine. Le nombre de répétitions réalisées en 30 secondes est enregistré (Bennell et al., 2011).

c. Performance musculaire

La perte de puissance musculaire (kratopénie) est accessible par plusieurs tests. Nous présentons dans cette section une liste non-exhaustive des tests de terrain utilisés.

Vitesse de marche

Ce test consiste à mesurer la vitesse de marche sur une distance de 6 mètres. Une vitesse de marche à 1 m/s sur une distance de 6 m est signe de sarcopénie.

Test timed get-up-and-go (TGUG)

Ce test évalue la capacité du patient à effectuer une série de tâches fonctionnelles. Le patient doit se lever d'une chaise, marcher sur une courte distance, faire demi-tour et revenir s'asseoir. Le score est établi à partir d'une échelle en 5 points (Mathias et al., 1986). Une valeur supérieure à 30 secondes signe un niveau de dépendance élevé.

Test de marche de 6 minutes (Six minutes walking test (6MWT)).

Le test de marche de 6 minutes évalue l'endurance et la capacité à marcher sur de plus longues distances. Il a été décrit comme un test d'aptitude physique. Il mesure la distance qu'un individu est capable de parcourir en 6 minutes sur une surface dure, plate et intérieure. Des encouragements verbaux standardisés peuvent être fournis à intervalles d'une minute (Bennell et al., 2011).

D. Marqueurs biologiques

Des marqueurs biologiques peuvent être recherchés dans le cadre de l'évaluation de la cachexie cancéreuse. Il s'agit principalement de l'albumine, la pré-albumine et la CRP, des marqueurs liés à la malnutrition/dénutrition et à l'inflammation (HAS, 2019).

a. Albumine

L'albumine est une protéine plasmatique synthétisée par le foie dont la demi-vie est de 3 semaines. Sa concentration plasmatique diminue dans le cadre de la dénutrition

et d'un syndrome inflammatoire. Il s'agit principalement d'un marqueur pronostic et non d'un marqueur fiable de dénutrition. Une concentration inférieure à 30 g/L chez le patient est un signe de la dénutrition sévère (HAS, 2019).

b. Pré-albumine

La pré-albumine (ou transthyrétine), est une protéine également synthétisée par le foie, dont la demi-vie est de 3 jours. Elle est utilisée pour le suivi de l'efficacité des interventions nutritionnelles grâce à sa rapidité à se corriger. En revanche, la Haute Autorité de Santé (HAS) ne retient plus ce dosage comme un critère pour le diagnostic de dénutrition, ni pour évaluer sa sévérité (HAS, 2019).

c. C-Reactive protein

La CRP est une protéine de la phase aiguë synthétisée par le foie en cas d'inflammation. Elle est reconnue comme un bon marqueur de l'inflammation, car elle est synthétisée précocement et de façon proportionnelle à l'intensité de l'inflammation. Une valeur de la CRP supérieure ou égale à 10 mg/L indique la présence d'une réaction inflammatoire (HAS, 2019).

Un dépistage des carences doit également être réalisé, il est à adapter au degré de sévérité de la dénutrition.

E. Conséquences fonctionnelles et psychosociales

La prise en compte des conséquences de la maladie sur le plan fonctionnel et psychosocial est indispensable pour une bonne prise en charge des patients. De nombreux questionnaires et outils sont disponibles pour permettre leurs évaluations.

Questionnaire FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)

Dans le cadre de la cachexie, les questionnaires FACIT-Fatigue ou FACIT-Palliative Care, peuvent être proposés pour évaluer l'état fonctionnel du patient (FACIT, en ligne).

Questionnaire QLQ-C30

Comme décrit précédemment, ce questionnaire évalue la qualité de vie du patient. Il est composé de 30 questions avec 15 échelles : une échelle de santé globale, 5 échelles fonctionnelles (physique, fonctionnement émotionnel, cognitif, social et personnel) et 9 échelles de symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleurs, dyspnées, insomnies, perte d'appétit, constipation, diarrhées). Les scores des échelles sont compris entre 0 et 100. Un score élevé pour une échelle fonctionnelle est favorable, un score élevé pour la santé globale représente une bonne qualité de vie. Inversement, un score élevé pour une échelle symptomatique reflète la présence majorée de ce symptôme (Aaronson et al., 1993).

Le Performance Status (PS)

Le PS est une échelle utilisée par les professionnels de santé pour évaluer l'état de santé général du patient. Elle évalue également sa capacité à réaliser les activités du quotidien sans l'aide des autres ainsi que ses capacités physiques (travailler, marcher, etc.). Les deux outils les plus couramment utilisés sont le PS ECOG et l'échelle de Karnofsky. Ces deux échelles sont comparables (**Tableau 4**) bien qu'en pratique, l'échelle ECOG-PS soit plus répandue.

- Échelle PS ECOG ou OMS ou Zubrod

L'échelle de PS ECOG, également appelée « échelle de l'OMS » ou « échelle de Zubrod » a été développée et publiée en 1982 par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). C'est une échelle en 5 scores (**Tableau 4**), allant de 0 (pas de restriction) à 5 (mort) (ECOG-ACRIN, en ligne). Un PS ECOG de inférieur à 3 est un des signes de cachexie réfractaire (K. Fearon et al., 2011).

Échelle de Karnofsky

Cette échelle, développée par les docteurs Karnofsky et Burchenal en 1949, est un moyen d'évaluer les capacités des patients à résister à une chimiothérapie anticancéreuse. Elle va de 100 % (pas de restriction) à 0 % (mort) (Friendlander &

Ettinger, 2009). Un score entre 10-20 ou 30-40 serait un signe de cachexie réfractaire (Tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des deux échelles de mesure du Performance Status.

EOCG Performance Status		Karnofsky Performance Status	
0	Pleinement actif, capable d'exercer son activité normale sans aucune restriction	Normal, pas de plainte; pas de maladie évidente	Capable d'exercer son activité normale; petits signes ou symptômes de la maladie
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes – activités domestiques légères, bureau, etc.	Activité normale avec efforts, quelques signes ou symptômes de la maladie	Autonome ; incapable de poursuivre une activité normale ou de travailler de façon active
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée	Nécessité occasionnelle d'assistance mais capacité de pourvoir à ses besoins essentiel	Nécessité d'aide considérable à la personne, soins médicaux fréquents
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée	Invalide, nécessité de soins et d'assistance spécifiques	Complètement invalide, indication d'hospitalisation, pas de risque imminent de décès
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens	Très malade, hospitalisation nécessaire, traitement actif ou de support nécessaire	Moribond ; issue fatale proche
5	Mort	Décédé	

5. Traitements de la cachexie cancéreuse

Il est désormais prouvé que la cachexie cancéreuse doit être traitée indépendamment du cancer. Bloquer de façon ciblée les signaux de cachexie peut prolonger la survie du patient alors même que la tumeur continue de croître (Tseng et al., 2015; X. Zhou et al., 2010). Par conséquent, la prise en charge de la cachexie cancéreuse doit être complète, individualisée, structurée et continue afin d'améliorer l'état de l'organisme et la tolérance aux traitements anticancéreux. La nature complexe et multifactorielle de la cachexie cancéreuse nécessite une prise en charge multimodale. Cette prise en charge multi et interdisciplinaire doit combiner des traitements pharmacologiques, des conseils nutritionnels, une activité physique adaptée et régulière et un soutien social et psychologique (**Figure 8**) (Arends et al., 2017, 2021; Muscaritoli et al., 2021; Roeland et al., 2020). Il est important de préciser que c'est la combinaison de ces stratégies qui permet l'amélioration de l'état des patients atteints de cachexie. Les interventions nutritionnelles, l'activité physique adaptée et le soutien social seuls ne permettent pas de supprimer complètement l'expression des molécules à l'origine du catabolisme. Il est important de les combiner à des traitements pharmacologiques anti-inflammatoires ou stimulant l'appétit par exemple, car sans inverser ces problèmes, la cachexie ne peut être traitée efficacement. Plusieurs essais cliniques sur la prise en charge multimodale de la cachexie sont actuellement en cours, tandis que d'autres ont déjà été publiés (Capozzi et al., 2016; Forget et al., 2014; Solheim et al., 2017).

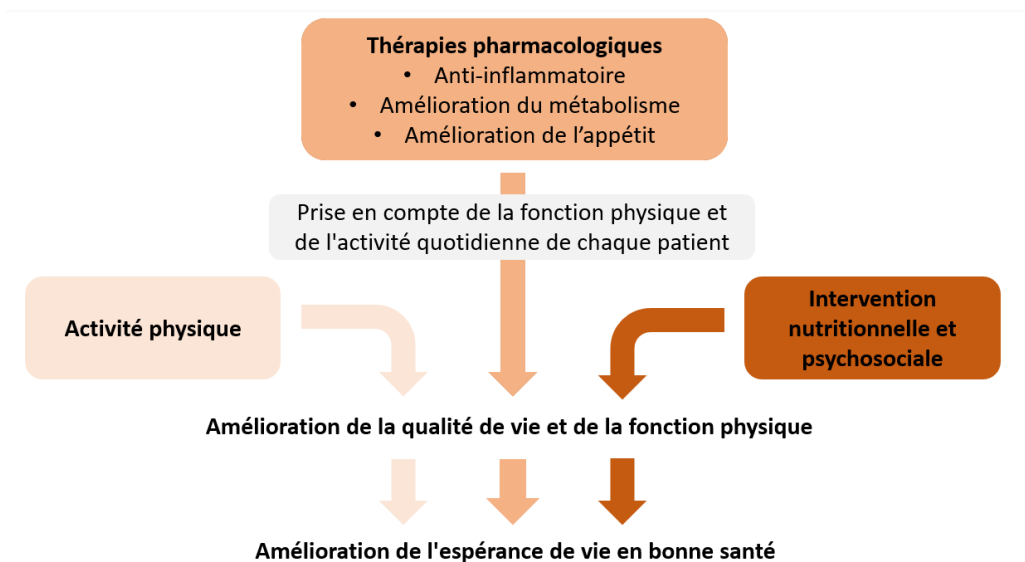


Figure 8 : Prise en charge multimodale de la cachexie cancéreuse (Traduit de (Nishikawa et al., 2021)).

A. Thérapies médicamenteuses

Plusieurs médicaments ont été étudiés pour traiter ou améliorer les conséquences de la cachexie cancéreuse. Actuellement, seuls les corticostéroïdes et les progestatifs (acétate de mégestrol et acétate de médroxyprogestérone) ont systématiquement montré des effets bénéfiques sur l'appétit et/ou le poids corporel. Toutefois, leur tolérance n'est pas très satisfaisante et ils présentent de nombreux effets secondaires importants. Plusieurs autres agents ont également été étudiés, mais n'ont pas prouvé leur efficacité, ou ne présentaient pas une bonne tolérance. D'autres agents sont actuellement en cours d'étude (Arends et al., 2017, 2021; Muscaritoli et al., 2021; Roeland et al., 2020). L'ensemble de ces agents visent à réduire l'inflammation systémique, contrer l'état hyper catabolique et/ou stimuler l'appétit. Les intégrer dans une prise en charge multimodale permet d'améliorer leur efficacité.

B. Suivi nutritionnel

Les lignes directrices de l'European Society for Clinique Nutrition and Metabolism (ESPEN), de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), recommandent une prise en charge nutritionnelle chez les patients atteints de cachexie cancéreuse en cours de traitements anticancéreux, dont la survie attendue est supérieure à plusieurs mois (Arends et al., 2017, 2021; Muscaritoli et al., 2021; Roeland et al., 2020).

La première ligne de thérapie dans cette prise en charge correspond aux conseils nutritionnels. Ces conseils, donnés par un professionnel, visent à fournir aux patients une compréhension approfondie des sujets nutritionnels pouvant conduire à des changements durables des habitudes alimentaires. Ils mettent l'accent sur l'apport de protéines, l'augmentation du nombre de repas par jour, le traitement des symptômes liés à l'impact nutritionnel et l'offre de compléments nutritionnels oraux (CNO) si nécessaires. Ces compléments, sont des mélanges de nutriments généralement complets sur le plan nutritionnel. Ils sont destinés à être consommés par voie orale. Si malgré cela, l'apport nutritionnel reste insuffisant, une nutrition complémentaire ou complète par voie orale, entérale ou parentérale peut être indiquée, en fonction du niveau de fonctionnement du tractus gastro-intestinal.

Les lignes directrices de l'ESPEN et de l'ESMO précisent que les soins nutritionnels doivent toujours être accompagnés d'une prise en charge par l'activité physique (Arends et al., 2017, 2021; Muscaritoli et al., 2021).

C. Activité physique

L'activité physique se présente comme une stratégie pertinente dans la prise en charge de la cachexie cancéreuse. Les exercices d'endurance, de renforcement musculaire, ou la combinaison des deux, généralement pratiqués dans un cadre structuré et supervisé, peuvent notamment préserver la masse et la fonction musculaires (Maddocks et al., 2013) tout en réduisant l'inflammation systémique (Lira et al., 2012, 2014; Petersen & Pedersen, 2005) et en diminuant le catabolisme systémique (Lira et al., 2014; Murton

& Greenhaff, 2013). L'activité physique permet également de fournir un soutien et une intervention psychologique adéquats pour améliorer la qualité de vie des patients (Reid, 2014). Bien que ces preuves aient été principalement rapportées dans les premiers stades de cancer, de récentes données pré-cliniques et cliniques attestent de la faisabilité et de l'intérêt de l'activité physique seul ou combiné à d'autres stratégies thérapeutiques, chez les patients atteints de cachexie (Ferreira et al., 2017; Halle et al., 2020; Hardee et al., 2017; Kamel et al., 2020; Leal et al., 2021b; Mavropalias et al., 2022; Niels et al., 2020; Tsitkanou et al., 2022). Toutefois, nous manquons encore de données suffisantes sur les recommandations en matière d'activité physique à donner aux patients atteints de cachexie cancéreuse. Développer cet axe de recherche est indispensable pour déterminer la meilleure approche thérapeutique utilisant l'activité physique.

D. Interventions psychosociales

En plus de la mise en place des thérapies médicamenteuses, du suivi nutritionnel et d'une activité physique adaptée, des interventions psychosociales sont également proposées. Elles visent à réduire la charge émotionnelle associée à la cachexie cancéreuse en donnant aux patients et à leur entourage, les moyens de faire face aux dysfonctionnements et aux dérèglements de la cachexie. Cela participe à améliorer la qualité de vie des patients (Arends et al., 2021).

CHAPITRE II – ACTIVITÉ PHYSIQUE ET CACHEXIE CANCÉREUSE

L'activité physique est reconnue comme une stratégie thérapeutique non-médicamenteuse incontournable dans la prise en charge des patients atteints de cancer, au vu de ses nombreux bénéfices. Elle a notamment des effets favorables sur la condition physique et psychologique, allant même jusqu'à réduire le risque de mortalité et de récurrence dans certains cancers.

Toutefois, le niveau d'activité physique des patients atteints de cancer est souvent diminué après le diagnostic. De plus, en fonction des paramètres d'activité physique proposés, nous pouvons observer des effets distincts sur les composantes de l'organisme. Il est primordial d'étudier l'engagement des patients ainsi que les effets possibles de l'activité physique en fonction du type de cancer, des traitements et des symptômes associés tels que la cachexie cancéreuse afin de proposer une « prescription d'activité physique » adaptée au besoin de chaque patient. Des recommandations personnalisées pourront ainsi améliorer la prise en charge des patients et maximiser les bénéfices obtenus.

Ce deuxième chapitre propose une définition de l'activité physique ainsi qu'une présentation succincte de ses bienfaits chez les patients atteints de cancer à un stade précoce. Il détaille ensuite les effets connus de l'activité physique dans un contexte de cachexie cancéreuse. Enfin, il présente les recommandations actuellement données aux patients atteints de cancer ainsi que les freins quant à la pratique physique.

1. Généralités sur l'activité physique

A. Activité physique

L'activité physique se définit comme « tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos » (Caspersen et al., 1985). Elle se subdivise en quatre principaux domaines que sont les transports (liés aux déplacements actifs), les activités domestiques (liées à l'entretien domestique, aux travaux de bricolage, de jardinage, etc.), les activités professionnelles ou scolaires (propres à chaque profession), et enfin les loisirs (activités pratiquées pendant les temps de loisirs, incluant le sport et les exercices physiques).

Dans les activités de loisirs, nous retrouverons le sport et l'exercice physique. Le sport est donc un sous-ensemble de l'activité physique où les participants adhèrent à un ensemble commun de règles ou d'attentes, avec un objectif clairement défini et pouvant donner lieu à des compétitions. L'exercice physique est également un sous-ensemble de l'activité physique. Il représente une « activité physique planifiée, structurée, répétitive dont l'objectif est l'amélioration ou le maintien d'une ou plusieurs composantes de la condition physique » (Caspersen et al., 1985). À l'inverse des activités sportives, l'exercice physique ne répond pas à des règles de jeu et peut être assez souvent réalisé sans infrastructures lourdes et sans équipements spécifiques (Caspersen et al., 1985).

L'activité physique correspond avant tout à un comportement actif, qui peut être caractérisé par plusieurs facteurs que sont la Fréquence, l'Intensité, le Type et le Temps de pratique (FITT) (Barisic et al., 2011).

a. La fréquence

La fréquence de pratique renvoie au nombre de répétitions des périodes d'activité sur une période (semaine, mois, etc.), quelles que soient les modalités de l'activité physique réalisée.

b. L'intensité

L'intensité de l'activité physique correspond au coût énergétique de l'activité considérée, à l'augmentation de la fréquence cardiaque associée, à la perception subjective de l'effort (échelle de BORG), ou encore à la puissance réalisée (exprimé en joules, watts, vitesse de marche, etc.). L'unité la plus souvent utilisée dans la littérature pour estimer l'intensité (à travers la dépense énergétique) est le MET (Metabolic Equivalent of Task) (Jetté et al., 1990; Mendes et al., 2018). Le MET correspond au rapport entre la dépense énergétique de l'activité effectuée et le métabolisme de repos. La valeur obtenue en MET représente donc un multiple du métabolisme de repos. L'échelle d'équivalence métabolique va de 0,9 MET (sommeil) à 18-20 MET (course à plus de 19 km/h). 1 MET est équivalent à 3,5 mL d'oxygène consommé par minute et par kg de poids corporel, ce qui correspond à une dépense de 1,2 kcal/min pour un sujet de 70 kg et de condition physique ordinaire (Jetté et al., 1990). L'OMS distingue les activités physiques d'intensité légère, correspondant à 1,5 à 3 MET, des activités d'intensité modérée de 3 à 6 MET, et des activités d'intensité élevée de plus de 6 MET (Bull et al., 2020) (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Les différentes intensités en activité physique et leurs repères. L'évaluation de la pénibilité correspond à l'utilisation d'une échelle visuelle analogique de 0 à 10. (Adapté selon Rapport INCa, 2017).

Intensité	Mesure	Repères d'intensité	Exemples
Faible	1,6 à 2,9 MET	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'essoufflement • Conversation possible • Pas de transpiration • Pénibilité 2-4 	<ul style="list-style-type: none"> • Marche lente < 5 km/h • Promener son chien • Conduite automobile • Déplacement de petits objets
Modérée	3 à 5,9 MET	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement modéré • Conversation possible • Transpiration modérée • Pénibilité 5-6 • Peut être maintenue 30 à 60 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> • Marche de 5 à 6,5 km/h • Montée d'escaliers à vitesse lente • Jardinage léger • Danse de salon • Nage de loisir • Vélo à 15 km/h
Elevée	6 à 8,9 MET	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement • Conversation difficile • Transpiration abondante • Pénibilité 7-8 • Ne peut pas être maintenue plus de 30 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> • Marche à 5 sur une pente à 12% • Montée d'escaliers à vitesse rapide • Course de 8 à 9 km/h • Vélo à 20 km/h • Pompes répétées
Très élevée	>à 9 MET	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement très important • Conversation impossible • Transpiration très abondante • Pénibilité >8 • Ne peut pas être maintenue plus de 10 minutes 	<ul style="list-style-type: none"> • Activités sportives intenses • Course de 9 à 16 km/h • Vélo > 25 km/h

c. Le type

Le type d'activité physique est défini par rapport aux adaptations induites. En fonction du type d'activité physique, la stimulation des systèmes biologiques est différente ; par exemple neuromusculaire ou cardiorespiratoire. Ainsi, un exercice de renforcement musculaire favorise l'hypertrophie musculaire et l'augmentation de la force et de la puissance musculaire (Winett & Carpinelli, 2001) . Un exercice aérobie vise quant à lui à induire principalement des adaptations cardiovasculaires et respiratoires en améliorant la fonction cardiaque et respiratoire. Il participe également à augmenter la

densité capillaire des muscles squelettiques, la capacité oxydative ainsi que le contenu et la fonction mitochondriale (Guiney & Machado, 2013). L'activité physique aérobie peut également produire une hypertrophie des muscles squelettiques. Une activité physique combinant exercice aérobie et renforcement musculaire peut stimuler les voies métaboliques aérobies et anaérobies, permettant les adaptations bénéfiques induites par les deux types d'activités.

d. Le temps

Le temps de pratique exprime la durée pendant laquelle l'activité physique est maintenue.

B. Activité physique adaptée

Il existe de nombreuses preuves des bienfaits de l'activité physique dans la majorité des pathologies chroniques (surpoids et obésité, diabète, hypertension artérielle, cancer, etc.). Dans le cadre de la prise en charge de ces patients, la proposition d'une activité physique correspond à la mise en place d'un programme d'activité physique adaptée.

Depuis le décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 (Légifrance, 2022), l'activité physique adaptée peut être prescrite, en France, par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée. Selon l'article L. 1172-1 de ce décret, on entend par activité physique adaptée : « La pratique dans un contexte d'activité du quotidien, de loisir, de sport ou d'exercices programmés, des mouvements corporels produits par les muscles squelettiques, basée sur les aptitudes et les motivations des personnes ayant des besoins spécifiques qui les empêchent de pratiquer dans des conditions ordinaires ». (Légifrance, 2022).

En plus de ce décret qui vise à encourager la pratique d'une activité physique, sa promotion a également été inscrite dans plusieurs plans tels que le Plan National Sport Santé Bien-Être 2012, le Programme National Nutrition Santé 2011-2015, le Plan Cancer 2014-2019. La pratique d'une activité physique adaptée est même incluse dans

la Stratégie Nationale Sport Santé 2019-2024. Une des mesures phare de cette stratégie est le programme « Maison Sport-Santé ». Ce programme a comme objectif d'amener le plus grand nombre de personnes à intégrer la pratique d'une activité physique à son quotidien, de manière régulière, durable et adaptée pour améliorer l'état de santé de la population. En France, en avril 2022, 436 structures étaient reconnues Maison Sport-Santé (Sport.gouv, 2022). SPORMED, partenaire de cette thèse CIFRE, est labellisé Maison Sport-Santé.

Dans le domaine de l'oncologie, les enjeux actuels sont de préciser les recommandations en termes d'activité physique pour les patients atteints de cancer (Rapports expertises INCa2017 ; INSERM2019). L'objectif est d'identifier les paramètres d'activité physique optimaux, c'est-à-dire la fréquence, l'intensité, le type et le temps de pratique en fonction du type et du stade de cancer ainsi que des traitements.

2. Bénéfices généraux de l'activité physique en cancérologie

L'activité physique adaptée est connue pour être un soin de support incontournable dans la prise en charge des patients atteints de cancer. De nombreuses études ont démontré que des programmes d'exercices physiques engendraient des bénéfices physiques et psychologiques dans un grand nombre de cancers. Ces bénéfices vont même plus loin ; dans certains types de cancer, l'activité physique réduit le risque de mortalité et de récurrence. Bien que ces résultats soient principalement issus de cancer à un stade précoce, ils fournissent un socle solide de preuves permettant de comprendre le potentiel de l'activité physique pour les patients atteints de cancers de mauvais pronostics, avec une prévalence élevée de cachexie cancéreuse.

A. Bénéfices psychologiques

Le diagnostic d'un cancer est source d'une altération de la qualité de vie et du bien-être général. L'anxiété et la dépression peuvent avoir un impact négatif sur l'adhésion

au traitement et réduire la survie (Pitman et al., 2018). L'activité physique est capable de limiter les symptômes d'anxiété et de dépression observés chez les patients pendant et après les traitements (Campbell et al., 2019). De plus, la fatigue liée au cancer est présente chez 50 à 90% des patients et est à l'origine de nombreuses limitations (Campos et al., 2011). L'activité physique est actuellement la stratégie la plus efficace pour réduire ce syndrome, comparativement aux interventions pharmaceutiques ou psychologiques (Mustian et al., 2017). Les bienfaits de l'activité physique sur l'anxiété, la dépression et la fatigue liée au cancer participent grandement à améliorer la qualité de vie des patients (Campbell et al., 2019; Gerritsen & Vincent, 2016; Mishra et al., 2012), bien qu'ils dépendent du type de cancer, des modalités d'activité physique proposées et des méthodes d'intervention (activité supervisée ou non) (Campbell et al., 2019).

B. Bénéfices physiques

Le cancer et ses traitements ont un impact direct sur les capacités physiques des patients. Plusieurs études ont montré qu'un programme d'activité physique pouvait augmenter la force musculaire et, dans une moindre mesure, la masse musculaire. L'ensemble permet d'améliorer les capacités physiques des patients, favorisant ainsi leur autonomie (Christensen et al., 2014). Par ailleurs, les patients atteints de cancer présentent une diminution des capacités cardiorespiratoires, avec une diminution d'environ 30 % de la consommation maximale d'oxygène ($\text{VO}_2 \text{ pic}$) (Jones et al., 2011). Cela réduit fortement leur autonomie. Les programmes d'activité physique peuvent aider à maintenir, voire améliorer, la capacité cardiorespiratoire d'un grand nombre de patients atteints de cancer (Scott et al., 2018). L'ensemble de ces effets sont avantageux en préopératoire et postopératoire, puisqu'on observe une meilleure condition physique et une meilleure récupération chez les patients physiquement actifs (Ligibel et al., 2019; Singh et al., 2013; Vermillion et al., 2018).

C. Bénéfices sur la mortalité

De nombreuses études, principalement réalisées dans le cancer du sein, le cancer colorectal ou le cancer de la prostate, se sont intéressées à l'impact de l'activité physique sur la mortalité par cancer (Christensen et al., 2018; Friedenreich et al., 2020; Patel et al., 2019). Il a notamment été montré que la pratique d'une activité physique avant le diagnostic réduit la mortalité par cancer du sein, colorectal, hématologique, du foie, du poumon et de l'estomac (**Figure 9**) (Friedenreich et al., 2020). L'activité physique initiée après le diagnostic a également été associée à une réduction de la mortalité par cancer du sein, colorectal et de la prostate. Cette association montre qu'il n'est jamais trop tard pour commencer à pratiquer. Il est possible d'obtenir des bénéfices de la mise en place de programme d'activité physique, même plus tardifs (Friedenreich et al., 2020).

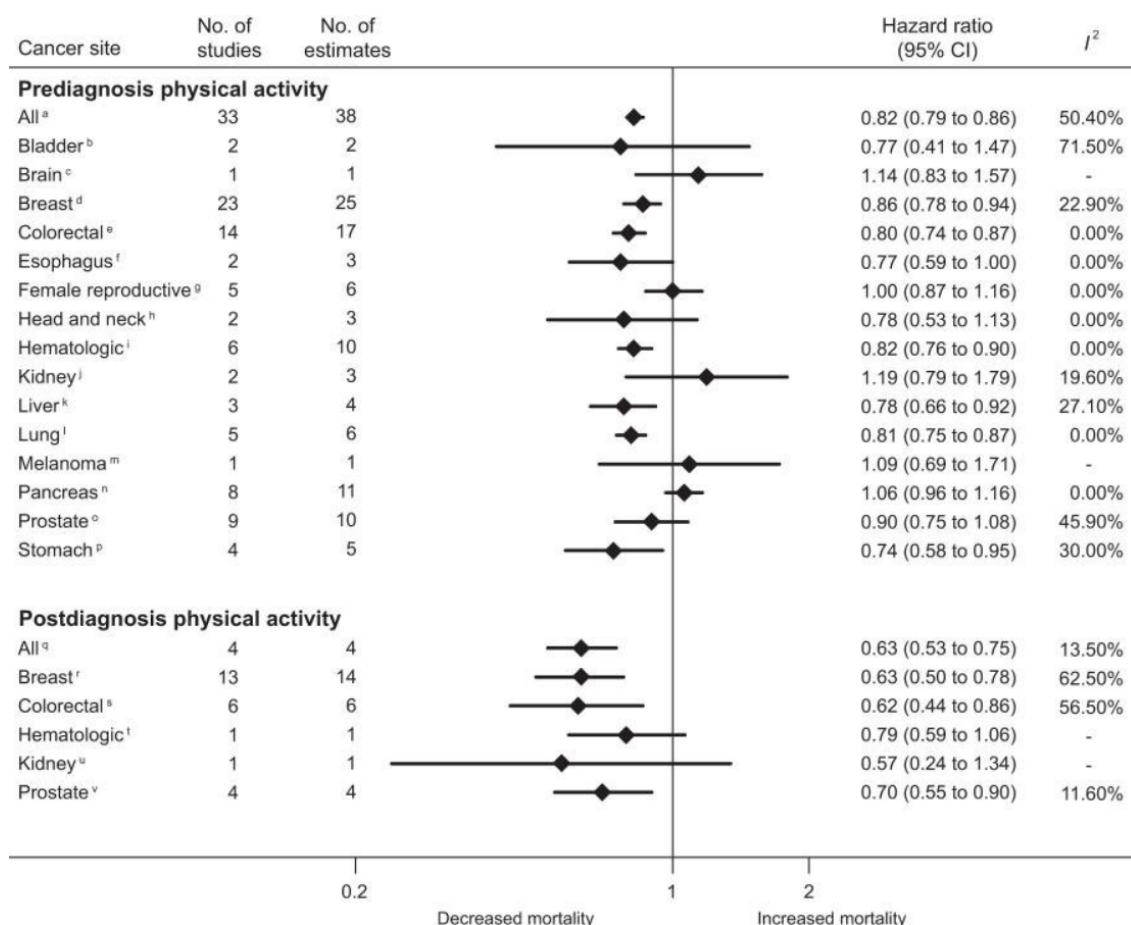


Figure 9 : Résumé des rapports de risque pour les niveaux d'activité physique les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas avant et après le diagnostic et la mortalité spécifique, par type de cancer (Friedenreich et al., 2020).

Concernant la mortalité globale, des effets similaires ont été observés : des niveaux élevés d'activité physique en pré-diagnostic ont été associés à une réduction de la mortalité globale pour les cancers du sein, colorectal, hématologique et de la prostate, tandis qu'après le diagnostic, cette pratique réduirait la mortalité globale des patients atteints de cancers du sein, colorectal, gynécologique, pédiatrique, du gliome, hématologique, du rein, du poumon, de la prostate et de l'estomac (**Figure 10**) (Friedenreich et al., 2020). L'ensemble de ces résultats sur la mortalité spécifique et globale montrent que l'activité physique est capable de réduire la mortalité dans des cancers présentant une prévalence élevée de cachexie cancéreuse tels que les cancers de l'estomac, du foie et du poumon, démontrant l'importance de la pratique physique pour les patients concernés.

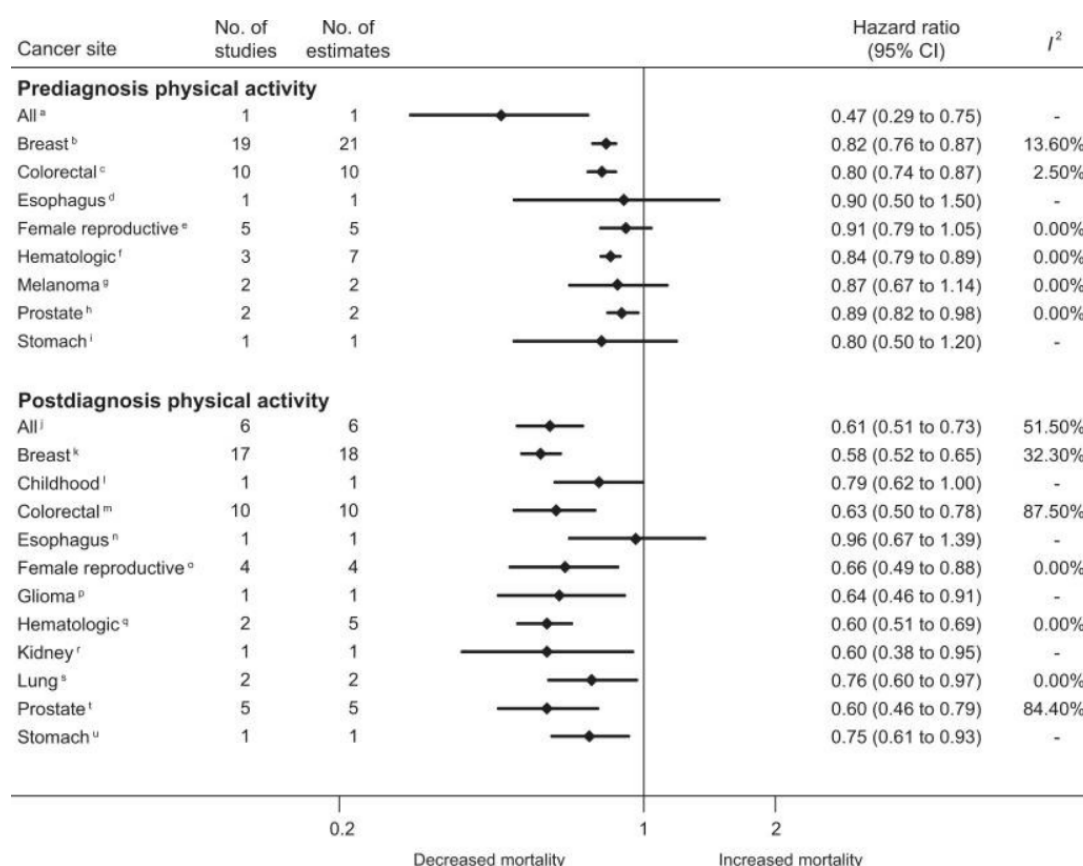


Figure 10 : Résumé des rapports de risque pour les niveaux d'activité physique les plus élevés par rapport aux niveaux les plus bas avant et après le diagnostic et la mortalité toutes causes confondues chez les survivants du cancer, par type de cancer (Friedenreich et al., 2020).

Le type d'activité physique et la dose recommandés pour un maximum de bénéfices sur la survie restent à affiner en fonction des types de cancer (Friedenreich et al., 2020). Pour permettre cela, il est indispensable de comprendre les mécanismes associés aux bienfaits de l'activité physique sur la survie des patients. Des modèles précliniques ont permis d'identifier plusieurs effets potentiels de l'activité physique. Elle pourrait notamment diminuer l'inflammation et l'insulino-résistance, améliorer les fonctions du système immunitaire, normaliser la vascularisation du microenvironnement tumoral, augmenter la perfusion tumorale et moduler le métabolisme. L'ensemble de ces bienfaits observés majoritairement à des stades précoces de cancer représentent des pistes prometteuses en présence de cachexie cancéreuse (**Figure 11**) (Hojman et al., 2018).

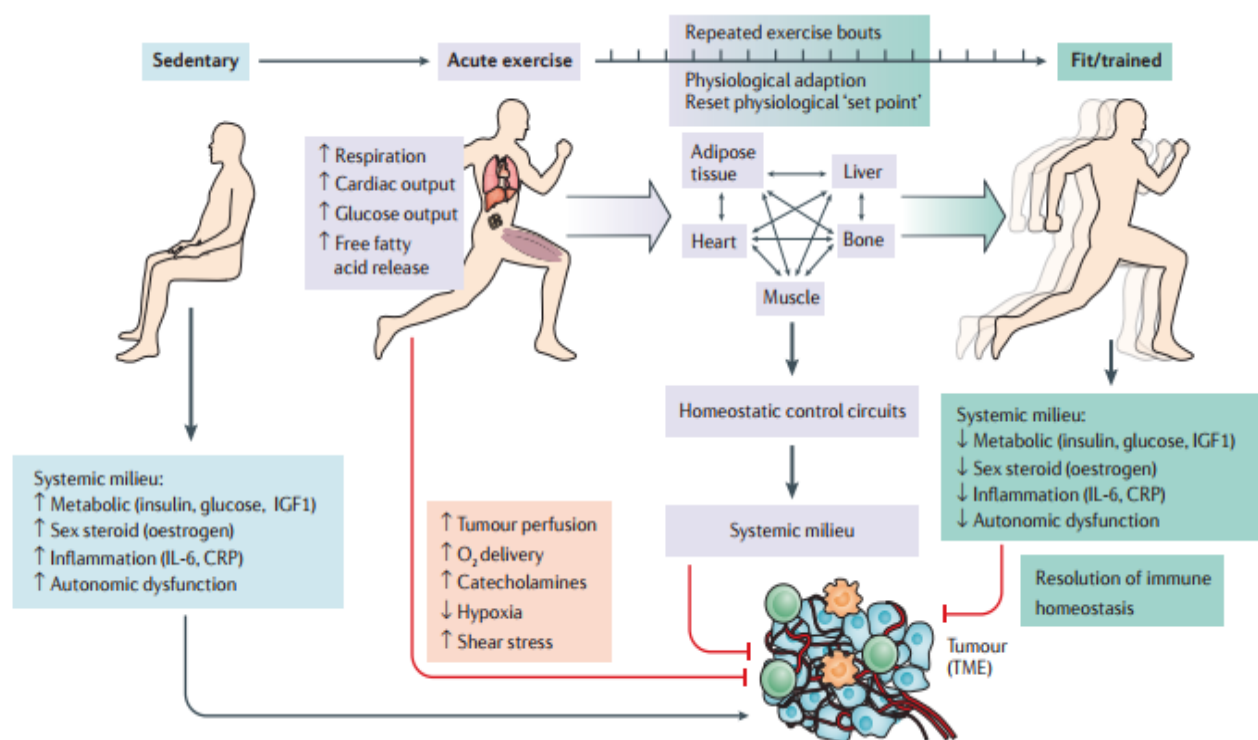


Figure 11 : Régulation du microenvironnement tumoral par l'exercice physique (Koelwyn et al., 2017).

De récentes études pré-cliniques ont démontré que la pratique de l'activité physique sur roue d'activité ou tapis roulant pouvait favoriser la sensibilité des cellules tumorales aux traitements tels que la chimiothérapie dans des modèles de cancer du sein (Betof et al., 2015), du pancréas (Florez Bedoya et al., 2019) et de mélanome

(Schadler et al., 2016), la radiothérapie dans le cancer de la prostate (Dufresne et al., 2021), l'immunothérapie dans le cancer du pancréas (Kurz et al., 2022) et la combinaison radiothérapie-immunothérapie dans le cancer du sein (Wennerberg et al., 2020). Bien que ces études demandent à être confirmées et étendues à des études cliniques, elles sont encourageantes et démontrent l'intérêt de l'activité physique dans la prise en charge des pathologies cancéreuses, notamment dans le cancer du pancréas dont la prévalence de la cachexie cancéreuse est élevée.

3. Impact de l'activité physique sur la cachexie cancéreuse

Les bienfaits de l'activité physique mentionnés ci-dessus ont principalement été étudiés chez des patients atteints de cancer du sein, de la prostate et colorectal à des stades précoces. Les premières études s'intéressant aux effets de l'activité physique dans la cachexie cancéreuse sont récentes, peu nombreuses et majoritairement pré-cliniques. L'hétérogénéité des critères de diagnostic de la cachexie ainsi que la diversité des modèles pré-cliniques proposés rendent l'interprétation des résultats très complexes.

A. Preuves cliniques

En 2014, malgré de solides arguments en faveur de l'activité physique dans la prise en charge de la cachexie cancéreuse, Grande et collaborateurs concluaient qu'il n'y avait pas de preuves pour déterminer la sécurité et l'efficacité d'une telle stratégie. Aucun essai ne répondait aux critères de sélection fixés (Grande et al., 2014). En 2021, une actualisation de cette revue par les mêmes auteurs a été réalisée et quatre études ont pu être incluses dans l'analyse. L'activité physique est parfois proposée seule (Grote et al., 2018) ou intégrée à une prise en charge multimodale (Capozzi et al., 2016; Forget et al., 2014; Solheim et al., 2017). Les études ont été réalisées chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou (Capozzi et al., 2016; Grote et al., 2018), du poumon et du pancréas (Solheim et al., 2017) et dans plusieurs types de cancer (Forget et al., 2014). Ainsi, aujourd'hui, les preuves restent insuffisantes pour conclure quant à

l'efficacité, l'acceptabilité et la sécurité de l'activité physique pour les patients atteints de cachexie. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élaborer des recommandations sécuritaires et optimales pour les patients (Aj et al., 2021; Liguori, 2022).

Néanmoins, les études sur les effets de l'activité physique chez des patients atteints de cancer avancés sont plus nombreuses. Bien qu'elles ne permettent pas de démontrer le rôle de l'activité physique dans la cachexie cancéreuse, elles peuvent servir de ligne directrice. En effet, il a été suggéré que 50 à 80 % des patients atteints d'un cancer avancé souffrent de cachexie cancéreuse (Argiles et al., 2012). Les données disponibles montrent que l'activité physique est sûre et réalisable chez les patients atteints de cancer avancés (De Lazzari et al., 2021; Heywood et al., 2017; Rodríguez-Cañamero et al., 2022; Toohey et al., 2022; Torregrosa et al., 2022). Il semblerait qu'elle puisse également favoriser la prise de masse musculaire, améliorer la qualité de vie, l'autonomie et le sommeil et réduire la fatigue (De Lazzari et al., 2021; Heywood et al., 2017; Rodríguez-Cañamero et al., 2022; Toohey et al., 2022; Torregrosa et al., 2022). Ces premiers résultats semblent suggérer que l'endurance aérobie est plus efficace pour réduire la fatigue et améliorer la qualité de vie des patients, tandis que le renforcement musculaire favorise davantage la force et la masse musculaire (Rodríguez-Cañamero et al., 2022). De plus, les programmes supervisés paraissent plus avantageux en permettant une meilleure adhésion et satisfaction des participants, mais aussi d'éviter les effets indésirables (Rodríguez-Cañamero et al., 2022). Toutefois, l'hétérogénéité des patients inclus dans les études (types de cancer, traitements anticancéreux et symptômes associés) ainsi que des prises en charge proposées (type (activité en endurance, renforcement musculaire, combinaison des deux, étirements, etc.), durée, intensité et fréquence de pratique) ne permettent pas de confirmer ces avancées. D'autres études doivent donc être menées afin d'identifier plus précisément le rôle de l'activité physique en présence de cachexie cancéreuse.

B. Preuves pré-cliniques

La majorité des études sur les effets de l'activité physique et la cachexie cancéreuse sont des études pré-cliniques (Halle et al., 2020; Hardee et al., 2017; Leal et al., 2021; Mavropalias et al., 2022; Tsitkanou et al., 2022). Elles étudient majoritairement la modulation de l'inflammation et des paramètres musculaires et ont principalement été réalisées dans des modèles murins de cancer colorectal (Colon-26 Carcinoma, C26 et ApcMin/+), pulmonaire (Lewis Lung Carcinoma, LLC) et du sein (C3(1)SV40Tag, 4T1, MMTV-PyMT, Walker 256). Pourtant, le cancer du sein à une faible prévalence au développement du syndrome de cachexie cancéreuse. Très peu, voir aucune étude n'ont été conduite dans des modèles de cancer du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, bien que la majorité des patients touchés par ces cancers présentent une cachexie cancéreuse au moment du diagnostic et que des lignées cellulaires pertinentes existent pour ces types de cancer.

a. Inflammation

Comme indiqué précédemment, l'inflammation joue un rôle majeur dans le développement de la cachexie cancéreuse. Des bienfaits anti-inflammatoires de l'activité physique ont été décrits dans des modèles animaux de cachexie cancéreuse. L'entraînement sur tapis roulant diminue la concentration d'IL-6 dans les tumeurs de souris LLC traitées par chimiothérapie (Alves de Lima et al., 2020). Toutefois, des études sur les souris ApcMin/+ n'ont montré aucun effet d'un entraînement sur tapis roulant (Puppa et al., 2012) et de l'activité volontaire sur roue (Vanderveen et al., 2020) pour réduire les taux élevés d'IL-6 circulants.

b. Paramètres musculaires

L'une des principales caractéristiques de la cachexie cancéreuse est la perte de protéines musculaires squelettiques due au déséquilibre entre la dégradation des protéines et leur synthèse. L'activité physique volontaire sur roue conduit à l'augmentation de la phosphorylation de mTOR, un régulateur essentiel de la synthèse

des protéines musculaires, chez des souris C26 (Khamoui et al., 2016). De plus, des contractions excentriques répétées du tibialis anterior (considéré comme un modèle représentatif de renforcement musculaire pour les études animales), améliorent la synthèse des protéines via la signalisation de mTOR, atténuant ainsi l'atrophie des fibres musculaires oxydatives et glycolytiques chez les souris ApcMin/+ (Hardee et al., 2020). Un seul cycle de contractions excentriques chez les souris ApcMin/+ mâles a permis l'activation de la signalisation mTOR. Cette activation est possible si la stimulation électrique qui provoque les contractions excentriques est suffisante pour induire des contractions téaniques (c'est-à-dire 100 Hz, 6-12V) (Hardee et al., 2020). Si la stimulation est de trop basse fréquence (c'est-à-dire 10 Hz, 5V), l'activation de mTOR n'a pas lieu (Puppa et al., 2014). Enfin, la réalisation d'un seul (Sato et al., 2019) ou de plusieurs épisodes de contractions excentriques téaniques (Hardee et al., 2016) chez des souris ApcMin/+ femelles (Sato et al., 2019) et mâles (Hardee et al., 2016) activent non seulement la signalisation de la synthèse des protéines, mais suppriment également la signalisation de dégradation des protéines.

Dans ce sens, l'activité physique volontaire sur roue a réduit la dégradation des protéines musculaires en réduisant de l'activation des ubiquitine ligases Fbox32 (ou Atrogin1) et Trim63 (ou Murf1) ainsi que l'expression protéique des marqueurs d'autophagie (LC3bII/LC3bI et p62/Gapdh) dans un modèle de C26 (Pigna et al., 2016). Des résultats similaires ont été observés avec un entraînement sur tapis roulant (Ballarò, Penna, et al., 2019) et un entraînement combinant tapis roulant et renforcement musculaire (Ranjbar et al., 2019). Enfin, un entraînement sur tapis roulant permet également ces adaptations chez des souris LLC traitées par chimiothérapie (doxorubicine) (Alves de Lima et al., 2020).

Une étude récente a montré que la course volontaire sur roue permettait de contrer efficacement le dysfonctionnement mitochondrial et de prévenir la perte de masse musculaire chez les souris C26, sans compromettre l'activité sur roue (Kitaoka et al., 2021). Des résultats similaires ont été observés chez les souris mâles ApcMin/+ (Vanderveen et al., 2020). Un entraînement course sur roue motorisée et

renforcement musculaire a préservé la fonction mitochondriale chez des souris mâles porteuses de tumeurs C26 (Ranjbar et al., 2019). Des augmentations significatives des niveaux d'expression des protéines et des gènes de PGC-1 α , le régulateur principal de la biogénèse mitochondriale, ont été observées chez les souris porteuses de tumeurs C26 et LLC lorsque l'entraînement en endurance sur tapis roulant est associée à un traitement à l'érythropoïétine pour prévenir l'anémie (Pin et al., 2015).

c. Survie

Certaines études se sont intéressées à l'impact de l'activité physique sur la survie dans des modèles murins de cachexie cancéreuse. Par exemple, un programme de renforcement musculaire n'a pas modulé la survie chez des rats porteurs de tumeur Walker 256 (das Neves et al., 2016). De plus, l'activité physique volontaire sur roue a réduit la survie des souris C26 traitées par chimiothérapie dans les derniers stades de la cachexie cancéreuse (Xaliplatin and 5-fluorouracil) (Ballarò, Beltrà, et al., 2019). Toutefois, un entraînement sur tapis roulant de type HIIT (High Intensity Interval Training) a amélioré la survie et réduit le volume tumoral dans un modèle de LLC (Alves et al., 2018).

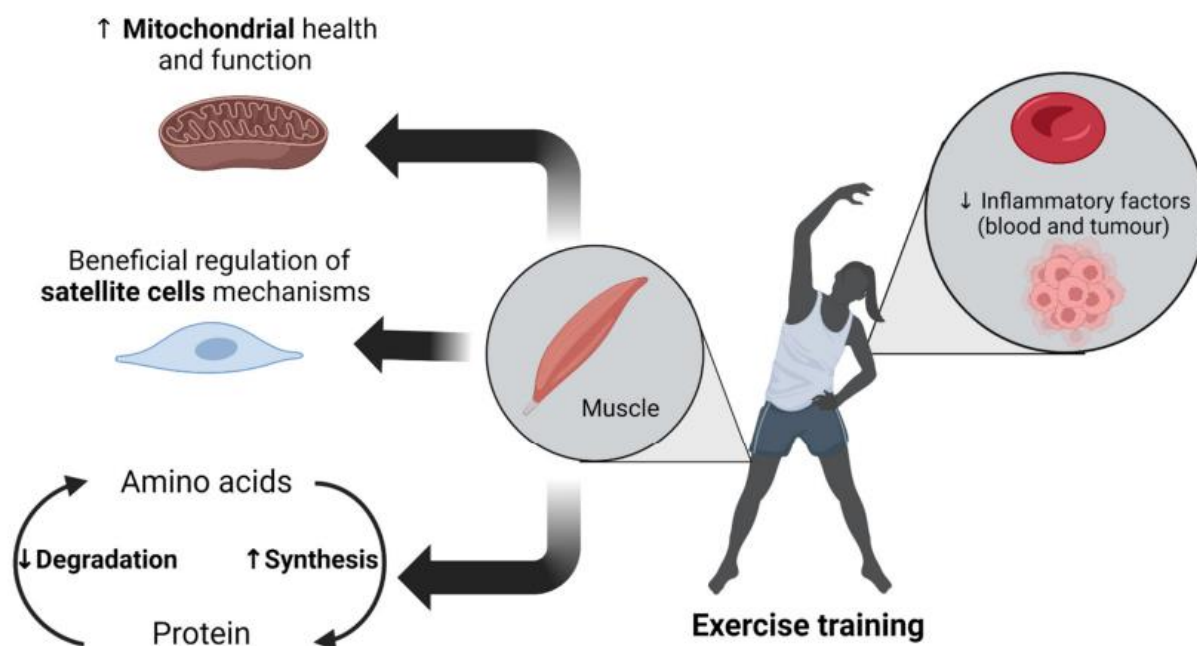


Figure 12 : Effets bénéfiques de l'activité physique sur la neutralisation des mécanismes délétères de la cachexie cancéreuse (Tsitkanou et al., 2022).

Combinés, ces résultats suggèrent un effet bénéfique de l'activité physique, notamment sur les paramètres musculaires (**Figure 12**). Toutefois, de façon similaire à ce qui est observé dans les essais cliniques, les modèles d'intervention en matière d'activité physique utilisés dans les expérimentations précliniques peuvent varier considérablement d'une étude à l'autre. Cela rend difficile la comparaison et l'interprétation des données obtenues.

C. Limites des études pré-cliniques

Les résultats issus des études pré-cliniques restent hétérogènes, notamment en ce qui concerne le modèle expérimental, le moment d'initiation de l'activité physique et les caractéristiques de l'activité (fréquence intensité, type et durée).

a. Modèles de cancer

Comme mentionné précédemment, les données épidémiologiques suggèrent que l'activité physique n'engendre pas les mêmes effets sur la survie en fonction du type de cancer (Friedenreich et al., 2020). Des conclusions similaires ressortent des études précliniques. Les altérations liées au développement de la cachexie ne sont pas similaires entre les modèles de C26, ApcMin/+ et LLC. Il convient de noter que la souche et le sexe des rongeurs peuvent également influencer l'effet de l'activité physique. Le sexe étant également un facteur associé aux différences de développement de la cachexie, les résultats sont difficilement interprétables (Tsitkanou et al., 2022).

b. Initiation de l'activité physique

Dans la majorité des études, l'activité physique est débutée soit avant, soit le jour même de l'injection des cellules tumorales. Cela peut s'expliquer, au moins en partie, par le fait qu'attendre la formation de la tumeur pour initier l'activité physique peut laisser un temps relativement court pour étudier les effets de l'activité physique dans un contexte de cachexie cancéreuse au vu de la rapidité de son évolution (Niels et al., 2020; Tsitkanou et al., 2022). Dans ce contexte de protocole expérimental, l'activité physique commence avant la mise en place de la cachexie cancéreuse, ce qui n'est pas toujours possible chez le patient.

c. Types d'activité physique

Plusieurs types d'activités physiques peuvent être pratiqués par les rongeurs dans les études précliniques. Les plus couramment utilisés sont la course volontaire sur roue et la course sur tapis roulant, qui présentent toutes deux des avantages et des inconvénients.

La course volontaire sur roue n'est pas structurée, ni programmée. Les animaux s'engagent dans l'activité selon leur propre volonté et à leur rythme grâce à une roue placée dans leur cage. Ils réalisent la majorité de leur activité dans la première phase du cycle de 12h d'obscurité (De Bono et al., 2006; Mondon et al., 1985) et courent par

à-coups, avec de courtes périodes de course intense entrecoupées par de courtes pauses (De Bono et al., 2006; Poole et al., 2020). Il a été observé que le niveau d'activité physique volontaire dépend du sexe, de l'âge, de l'espèce et de la souche (Lightfoot et al., 2004; Turner et al., 2005). Dans l'ensemble, cette modalité est avantageuse, car elle ne nécessite pas de stimuli stressants (tels que les chocs électriques). De plus, elle permet aux animaux de pratiquer une activité physique conforme à leur rythme circadien et proche de leur mode de course naturelle. En revanche, elle ne permet pas toujours de contrôler la durée et l'intensité de l'activité. Il existe une hétérogénéité de la quantité totale et de l'intensité de l'activité réalisée chez les animaux. Des roues de courses motorisées sont maintenant utilisées, ce qui permet de réguler la durée et l'intensité de l'activité physique. L'activité physique sur roue s'apparente davantage à de l'activité physique spontanée, quotidienne.

À l'inverse, la course sur tapis roulant est une activité forcée avec des paramètres de durée, de vitesse et d'inclinaison programmés et imposés, permettant ainsi une homogénéité entre les animaux (Ashcraft et al., 2016). Il est important de noter qu'il existe une corrélation entre la vitesse et l'inclinaison du tapis de course et la consommation maximale d'oxygène ($VO_2\text{max}$) (Fernando et al., 1993; Høydal et al., 2007; Schefer & Talan, 1996). Il est estimé que la course sur tapis roulant à 18 m/min avec une inclinaison de 0 % représente 70-75 % de la consommation maximale d'oxygène chez la souris. Dans l'ensemble, les avantages de la course sur tapis comme modèle d'exercice expérimental sont qu'il permet de contrôler le moment, la durée et l'intensité de l'exercice. Il se rapproche donc d'un programme d'activité physique supervisé. Cependant, cette méthode peut entraîner des blessures et être stressante. De plus, elle ne respecte pas toujours les rythmes circadiens naturels des animaux. En effet, les souris et les rats étant des animaux nocturnes, faire de l'exercice pendant la journée (leur période de sommeil normale) pourrait générer un stress supplémentaire pour les animaux (Moraska et al., 2000).

Collectivement, les données cliniques et pré-cliniques disponibles actuellement quant aux effets de l'activité physique en présence de cachexie cancéreuse ne permettent pas d'établir de conclusions claires et démontrent l'importance de continuer les recherches dans ce domaine.

4. Recommandations d'activité physique et cachexie cancéreuse

Étant donné les nombreux bienfaits de l'activité physique chez les patients atteints de cancer à un stade précoce, L'American College of Sports Medicine (ACSM) a publié en 2019, des recommandations en matière d'activité physique. Ces recommandations visent à éviter les longues périodes d'activités sédentaires et à promouvoir un comportement actif. Cela se traduit par la réalisation d'une activité physique de type aérobie d'intensité modérée au moins 3 fois par semaine, de 30 minutes minimum et pendant au moins 8 à 12 semaines. À cela, doivent s'ajouter des exercices de renforcement musculaire, au moins 2 fois par semaine. Par ailleurs, il est recommandé de suivre préférentiellement des programmes d'activité physique supervisés qui semblent être plus efficaces que les programmes strictement non supervisés ou à domicile. Il n'est pas établi si cela est dû au fait qu'une dose plus élevée d'activité peut être mieux réalisée avec un entraînement supervisé ou à d'autres paramètres tels que l'attention ou la motivation (Campbell et al., 2019). Ces recommandations visent à obtenir des bénéfices pour les patients atteints de cancer (**Tableau 6**) et à servir de ligne directrice pour les professionnels de la santé et de l'activité physique adaptée.

Tableau 6 : Bénéfices attendus pour les patients atteints de cancer en fonction du mode d'entraînement (traduit de (Campbell et al., 2019)).

Endurance	Renforcement musculaire	Endurance et renforcement musculaire
Réduction de l'anxiété		Réduction de l'anxiété
Réduction des symptômes dépressif		Réduction des symptômes dépressif
Réduction de la fatigue	Réduction de la fatigue	Réduction de la fatigue
Meilleure qualité de vie	Meilleure qualité de vie	Meilleure qualité de vie
Amélioration de la fonction physique perçue	Amélioration de la fonction physique perçue	Amélioration de la fonction physique perçue
	Aucun risque d'exacerbation du lymphœdème	

Cependant, il est important de préciser que l'élaboration de ces recommandations comporte des limitations importantes. Tout d'abord, elles sont basées sur des résultats obtenus de protocoles expérimentaux hétérogènes ; type de cancer, type de traitement ou moment du traitement, paramètres d'activité physique (fréquence, intensité, type, durée, supervisé ou à domicile), etc. Cela rend l'analyse des données complexe. De plus, la majorité des études, sur lesquelles se basent ces recommandations, portent sur les cancers les plus courants, à savoir le cancer du sein à un stade précoce ainsi que le cancer de la prostate. Il est supposé que pour les patients atteints d'autres types de cancer à un stade précoce, l'efficacité de l'activité physique soit similaire à celle observée chez les patients atteints de cancer du sein et de la prostate. Toutefois, il est plus difficile d'extrapoler ces résultats à d'autres types de cancer ou à des cancers avancés, métastatiques et/ou cachectiques. En effet, nous savons qu'il existe de grandes différences entre les patients selon le type de cancer, des traitements administrés et des effets secondaires associés (Campbell et al., 2019).

En parallèle des recommandations données par l'ACSM, l'ASCO a apporté des précisions concernant la gestion clinique de la cachexie cancéreuse dans son rapport en 2020 (Roeland et al., 2020). Elle indique qu'à cette date, aucune recommandation

ne pouvait être faite concernant l'activité physique pour les patients atteints de cachexie, tant les preuves sont insuffisantes. Par la suite, l'ESMO en se basant principalement sur les données issues de patients à un stade de cancer avancé ou de prise en charge multimodale de la cachexie cancéreuse, a pu préciser en 2021 des recommandations en matière d'activité physique spécifiquement dédiés à ces patients (Arends et al., 2021). Il leur est recommandé de suivre un programme combinant renforcement musculaire et exercices d'endurance aérobie, à intensité modérée, 2 à 3 fois par semaine. L'ESMO précise que le programme d'activité physique doit être supervisé, encadré par un professionnel formé, avec une approche structurée. De plus, il doit s'adapter en permanence à l'état général du patient (Arends et al., 2021).

D'autres recherches sont nécessaires pour améliorer le niveau de spécificité de la documentation sur « l'exercice oncology » afin que les recommandations puissent continuer à améliorer leur portée et leur spécificité en fonction du public concerné.

5. Freins à la pratique physique régulière et cachexie cancéreuse

Les effets indésirables de la cachexie cancéreuse, notamment la perte d'appétit, la réduction de l'apport alimentaire et la perte involontaire de poids (Amano et al., 2019; Nasrah et al., 2018), réduisent la fonction et la force physique (Anderson et al., 2021; Nipp et al., 2018; T. Zhou et al., 2017). Ainsi, la charge induite par le diagnostic de cancer et la présence de cachexie cancéreuse peut réduire la motivation et la tolérance à l'activité physique. Plusieurs études qualitatives ont rapporté que les personnes atteintes d'un cancer avancé rencontrent des freins à la pratique physique. Ces freins sont majoritairement spécifiques au cancer (fatigue liée au cancer, douleurs, etc.), psychosociaux (manque de confiance en soi, troubles de l'humeur, etc.) et environnementaux (la proximité du lieu de pratique, le manque d'équipement) (Cheville et al., 2012; Frikket et al., 2020; Mikkelsen et al., 2019; Sheill et al., 2018). Malgré ces difficultés, les patients atteints d'un cancer à un stade avancé manifestent de l'intérêt pour l'activité physique et la perçoivent positivement (Cheville et al., 2012;

Lowe et al., 2010; Mikkelsen et al., 2019; Sheill et al., 2018). Une récente étude qualitative descriptive a rapporté des données similaires chez les patients atteints de cachexie cancéreuse (Bland et al., 2022). Elle montre que l'expérience de la cachexie perturbe intensément la vie des patients, y compris leur capacité à être physiquement actifs. En dépit de ces difficultés, les patients pensent que l'activité physique peut leur permettre de reprendre le contrôle pour mieux gérer leur santé et leur bien-être (Bland et al., 2022).

L'ensemble de ces résultats suggèrent qu'il existe des patients atteints de cancer avancé et de cachexie qui sont ouverts et désireux de participer à des programmes d'activité physique supervisés et structurés. Par conséquent, il est indispensable, d'élargir les données sur la faisabilité et l'efficacité de l'activité physique seule ou combinée à d'autres stratégies thérapeutiques. Ces connaissances pourront permettre une prise en charge personnalisée. Elles pourront également encourager les professionnels de santé à promouvoir l'activité physique en expliquant ses bénéfices aux patients, mais aussi à les orienter vers des structures spécifiquement dédiées, et ce, dès le diagnostic. De plus, pour favoriser la pratique régulière, il est important de rendre accessibles des programmes supervisés dans des endroits de proximité, au sein de l'hôpital ou à distance.



SYNTHÈSE ET OBJECTIFS

SYNTHÈSE ET OBJECTIFS

Ce travail de thèse est le fruit d'une collaboration entre SPORMED et le laboratoire M2S, dans le but d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer. En effet, l'activité physique est aujourd'hui reconnue comme une stratégie non médicamenteuse incontournable dans le parcours de soins des patients atteints de cancer (Rapport INCa 2017 ; Rapport WCRF 2018 ; (Friedenreich et al., 2020). Ainsi, SPORMED souhaite favoriser la pratique au plus grand nombre en incluant tous les patients, quel que soit le type de cancer, les traitements et les symptômes associés. Les premières recommandations en matière d'activité physique disponibles ont été établies à partir de données de patients atteints de cancer à un stade précoce, les rendant difficilement transposables aux patients atteints de cancer avancé et notamment de cachexie cancéreuse (Campbell et al., 2019). Bien que l'ASCO ait indiqué qu'il n'était pas possible de préciser des recommandations d'activité physique pour les patients atteints de cachexie en 2020 (Roeland et al., 2020), l'ESMO a plus récemment proposé des lignes directrices concernant la pratique physique pour ces patients (Arends et al., 2021). Toutefois, elles sont principalement basées sur des données issues de patients atteints de cancers avancés, sans diagnostic clairement établi de cachexie cancéreuse (Arends et al., 2021). Les preuves quant à la faisabilité et aux effets de l'activité physique chez ces patients, sont encore peu nombreuses et ne permettent pas de donner des directives claires (Aj et al., 2021; Grande et al., 2014). Dans ce contexte, l'objectif principal de ma thèse CIFRE est de décrypter les effets de l'activité physique dans le cancer et la cachexie associée. Pour cela, deux études ont été développées.

La première vise à (1) évaluer la place des patients atteints de cachexie cancéreuse dans un programme d'activité physique adaptée suivant les recommandations actuelles et (2) déterminer les effets associés (Étude n°1).

La seconde étude a pour objectif de déterminer l'impact de l'activité physique (roue d'activité et tapis roulant) sur le développement de la cachexie cancéreuse dans un modèle préclinique de cancer du pancréas et d'identifier les mécanismes impliqués (Étude n°2).

L'ensemble des résultats obtenus vise à améliorer nos connaissances sur les interactions entre activité physique et cachexie cancéreuse, afin d'adapter de façon plus spécifique et pertinente la prise en charge proposée à SPORMED et plus largement, pour préciser les recommandations d'activité physique à donner aux patients atteints de cachexie cancéreuse.



ÉTUDES

ÉTUDES

Les principaux résultats obtenus au cours de ma thèse sont présentés dans cette section. Chaque étude est tout d'abord résumée avant d'être détaillée avec précision. Lorsque les travaux sont finalisés, ils sont présentés en anglais, sous forme d'un article scientifique original ou d'une revue (accepté(e) pour publication ou en cours de préparation). L'étude n°2 étant en cours, elle est rédigée en français.

Étude n°1 : Cancer et activité physique adaptée en condition de vie réelle : quelle place et quels effets pour les patients atteints de cachexie ?

INTRODUCTION

De nombreuses études ont démontré que la pratique régulière d'activité physique engendrait des bénéfices physiologiques et psychologiques pour un grand nombre de cancers (Rapport INCa 2017 ; Rapport WCRF 2018 ; (Friedenreich et al. 2020). Au regard de ces bienfaits, la Direction Générale de l'Offre de Soins a publié une note d'instruction signifiant que l'activité physique adaptée devait désormais faire partie intégrante du parcours de soins des patients. Afin d'élargir la proposition d'activité physique adaptée à plus de patients, de nombreuses associations et structures spécialisées tendent à proposer des activités et des programmes spécifiquement dédiés aux patients atteints de cancer. Ces programmes se basent principalement sur les recommandations données par l'American College of Sports Medicine (ACSM) (Campbell et al. 2019). Ils proposent donc la pratique d'activités à dominante aérobie d'intensité modérée, combinées à du renforcement musculaire. Toutefois, ces recommandations ont principalement été établies pour les patients atteints de cancer à un stade précoce et peu de données existent chez les patients atteints de cancers agressifs et cachectisants (Arends et al., 2021; Roeland et al., 2020). Pourtant, selon la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM), la cachexie,

définie par une perte de poids rapide et involontaire (Fearon et al. 2011) toucherait un patient atteint de cancer sur deux (Senesse et al. 2014). Il est donc probable que ces patients soient amenés à pratiquer dans des associations ou structures spécialisées proche de leur domicile.

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude est (1) d'observer si parmi les patients qui désirent suivre un programme d'activité physique adaptée dans un centre spécialisé, nous retrouvons des patients atteints de cachexie et (2) évaluer les effets du programme proposé chez ces patients.

OBJECTIFS ET MÉTHODES

Les patients atteints de cancer souhaitant suivre un programme d'activité physique adaptée dans un centre de médecine du sport et de réadaptation à l'effort (SPORMED) ont été divisés en deux groupes à l'aide de la classification établie par Martin et collaborateurs (Martin et al., 2015; Vagnildhaug et al., 2017) : patients avec peu ou pas de perte de poids corporel et patients présentant une perte de poids corporel sévère. Un programme d'activité physique adaptée combinant exercice aérobie et renforcement musculaire leur a été proposé à raison de 2 séances par semaine, pendant 12 semaines. Des évaluations de la composition corporelle et de la capacité fonctionnelle ont été réalisées avant et après le programme d'activité physique.

RÉSULTATS

59 patients ont été inclus dans l'étude. Alors que 42 ne présentaient pas ou peu de perte de poids corporel, 17 présentaient une perte de poids sévère, ce qui montre que des patients atteints de cachexie sont volontaires pour pratiquer dans les structures proposant des programmes d'activité physique adaptée. De plus, l'adhésion au programme d'activité physique était similaire entre les deux groupes, ce qui suggère que la présence de cachexie n'est pas un frein à la réalisation de l'activité physique. Aucun effet indésirable n'a été rapporté au cours du protocole, soulignant la faisabilité du programme proposé pour tous les types de patients atteints de cancer. Le

programme d'activité physique a engendré des bénéfices physiques significatifs chez les femmes, peu importe le degré de sévérité de la perte de poids. De plus, il a permis aux hommes atteints d'une perte de poids sévère d'augmenter la quantité d'ingesta consommés. Toutefois, dans les conditions actuelles de l'étude, il n'est pas possible de conclure sur ces résultats.

CONCLUSION

Ces résultats préliminaires suggèrent que des patients atteints de cachexie sont amenés à suivre un programme d'activité physique adaptée dans leur vie quotidienne. Ils montrent également qu'il est possible pour eux d'effectuer le programme d'activité physique basé sur les recommandations actuelles (Arends et al. 2021; Campbell et al. 2019). Lorsque les patients suivent ce programme, ils semblent en tirer des bénéfices physiques et au même titre que les patients non-cachectiques. L'activité physique est donc possible en présence de cachexie et pourrait se présenter comme une stratégie prometteuse pour améliorer les capacités physiques des patients. Cette étude pilote effectuée en vie réelle, comprend un faible effectif de patients très hétérogènes et n'a pas de groupe contrôle. Ainsi, l'inclusion de données demande à être étendue et les résultats confortés par des études complémentaires.

Cancer and supervised physical activity in real-life conditions : what place and what effects for patients with cachexia?

Cindy Richard¹, Astrid Lièvre², Nathalie André³, Karl Chaory⁴, and Amélie Rébillard¹

¹ University of Rennes, M2S-EA7470, F-35000 Rennes, France.

² Department of Gastroenterology, Rennes University Hospital, Rennes 1 University, INSERM U1242, Rennes, France.

³ Research Institute on Cognition and Learning (UMR CNRS 7295), University of Poitiers, Sport Sciences Faculty, Poitiers, France.

⁴ Spormed, Rennes, France

ABSTRACT

Background and Objectives: Although there is strong evidence of the benefits of supervised physical activity in cancer patients, very few studies included patients with body weight loss. The objective of this study is (1) to determine the proportion of patients with cancer cachexia among cancer patients participating in the physical activity program offered by Spormed (2) to evaluate the effects of the proposed program in these patients.

Methods: Cancer patients were divided into two groups: no/low body weight loss and severe body weight loss patients according to their percent of body weight loss and their body mass index (BMI) at the beginning of the protocol (Martin et al., 2015). The two groups participate in a 60-min supervised physical activity program twice a week during twelve weeks. Program adherence (rate of participation in the sessions), nutritional status (bioelectrical impedance analysis and food intake (SEFI®)) and physical functioning (6 minutes walking test, 30 seconds sit-to-stand test, hand-grip strength and single leg stance test) were assessed at baseline and at the end of the protocol.

Results: A total of 32 cancer patients with no/low body weight loss and 12 cancer patients with severe body weight loss were included. Adherence to the program was similar between the two groups. No deleterious effects of physical activity were reported, and an improvement in aerobic functional capacity was even observed in women with severe weight loss, on a par with women with no/low body weight loss.

Conclusions: These preliminary results suggest that cachectic cancer patients are willing and able to follow a physical activity program. Further studies are needed to clarify the optimal recommendations for cachectic cancer patients to optimize their management.

Keywords: Physical activity; cancer patients; cancer cachexia; nutritional status; fatigue; physical functioning.

1. INTRODUCTION

Cancer cachexia is characterized by a loss of skeletal muscle mass, with or without associated fat loss, that cannot be reversed by a standard diet (Fearon et al. 2011). The prevalence of this phenomenon fluctuates depending on the stage and type of cancer. It is highest in gastrointestinal and lung cancers, where more than half of patients are affected at diagnosis (Argiles, Lopez-Soriano, et Busquets 2012). Patients may experience elevated fatigue, reduced food intake, and decreased muscle function. This leads to impaired response to cancer treatments and reduced life expectancy (Baracos et al. 2018). Given its undesirable clinical side effects, it seems essential to prevent the progression of cancer cachexia through early diagnosis and treatment.

Available evidence shows many benefits of supervised physical activity programs for people with cancer during and after treatment. In particular, they have a positive impact on reducing cancer-related fatigue (CRF), the most commonly reported side effect of patients, which is not reduced by rest (Mustian et al. 2012). In addition, aerobic exercise, resistance exercise, or a combination of both improve cardiorespiratory and functional capacity as well as body composition, including preserving or increasing muscle mass and strength (Courneya et al. 2007). All of these benefits lead to an improvement in quality of life. Although these data are mostly reported in the early stages of the disease, it is now recommended that physical activity be integrated into the management of cancer patients. To meet this need, many facilities are attempting to develop physical activity programs specifically for

cancer patients. Given the complexity of the management of cancer cachexia and the paucity of data reporting the effects of physical activity in these patients, it is important to identify whether patients with cachexia are being brought into these programs and what the associated effects are.

2. PATIENTS AND METHODS

2.1. Study population

All patients included in the study provide written informed consent.

All patients who decided, on their own, to participate in the supervised physical activity program at the SPORMED Sports Medicine and Exercise Rehabilitation Center (France), between October 2020 and May 2022, could be included in the study if they met the inclusion criteria and no non-inclusion criteria. After inclusion in the study, patients were divided into two groups; no/low body weight loss and severe body weight loss.

Inclusion criteria : men or women, over 18 years of age, with a clinical diagnosis of cancer (all types of cancer) during treatment or up to 1 year after stopping treatment (all types of treatment), with or without metastasis, with an aptitude for physical activity and for following the supervised physical activity program, with affiliation to the French health insurance system and with French as their first language.

Non-inclusion criteria : patients unable to report weight changes over the past 6 months, children under 18 years of age, with a disability or difficulty understanding the study instructions, or with a medical contraindication to physical activity.

Repartition of no/low and severe body weight loss patients : Patient's weight loss was graded from 0, 1, 2, 3 to 4 based on their percentage weight loss over the past 6 months and their body mass index according to the classification established by Martin and colleagues (Martin et al. 2015). Patients were then divided into two groups. Patients with grades 0,1 and 2 were categorized as no/low body weight loss and patients with grades 3 and 4 were categorized as severe body weight loss.

2.2. Physical activity intervention

The supervised physical activity program consisted of two sessions per week for 12 weeks. The sessions lasted 1 hour and were divided into 30 minutes of aerobic exercise on an ergometer (treadmill and/or bicycle) and 30 minutes of resistance exercise of the four limbs with or without small equipment (dumbbells, elastics, balls). Exercise were performed at an intensity between 50 and 70% of the heart rate reserve and a level of rate perceived exhaustion (RPE) as 4 on a BORG scale of 0 to 10. A total of 24 sessions were proposed in the protocol.

2.3. Assessment

2.3.1 Primary outcome ; physical activity intervention follow-up.

In order to identify whether patients with cachexia are willing to follow a supervised physical activity program in their daily life, the number of participants in each group (no/low body weight loss and severe body weight loss) is recorded.

To assess whether the presence of cachexia precludes the completion of the supervised physical activity program, the attendance rate at the sessions was recorded to evaluate the adherence (number of sessions completed out of the number of sessions proposed) of the participants.

2.3.2. Secondary outcomes ; nutritional, psychological and physical endpoints.

To study the effects of the proposed physical activity program in patients, some clinical parameters were assessed. Nutritional status and physical function were assessed for each patient at baseline (T0) and 12 weeks later at the end of the intervention (T1).

2.3.2.a. Nutritional status : Nutritional status was assessed using two components.

Anthropometrics values: body weight, body mass index, fat mass and lean mass were assessed using bioelectrical impedance analysis (Tanita, DC-360).

Food intake: was assessed using the analog scale Simple Evaluation of Food Intake, SEFI® (Raynard et al. 2014).

2.3.2.b. Physical function : Physical function was assessed using four tests.

Functional aerobic capacity : was assessed using the 6-min walk test. Patients were asked to walk back and forth along a 20 meter long corridor as fast they could. After 6 min, the distance walked was measured (in meter) (Bennell, Dobson, et Hinman 2011).

Proximal lower limb strength : was assessed using a 30 second chair sit-to-stand test. Patients were instructed to stand up from a chair and then return to a fully seated position. This action is repeated as fast as possible over a 30 second period. The number of full stands within this time was recorder (in number) (Bennell et al. 2011).

Grip strength : was assessed in the two hand using Hand Grip Digital Dynamometer (Takei 5401 Hand Grip Digital Dynamometer). The test was performed with patients in a sitting position holding the elbow flexed at 90°. The test was repeated three times. The mean of the three repetition was recorded in kilograms for each hand (in kg) (Cruz-Jentoft et al. 2010).

Static balance ability : was assessed using single leg stance test. The time during which the patient remains on one leg with the eyes open is recorded (maximum 30 seconds) (in seconds).

2.4. Statistical analysis

After testing for normality, the results were analyzed using a parametric test or Mann Whitney, depending on whether the data followed a normal distribution or not. The mean of the no/low body weight loss and the severe body weight loss group was compared between T0 and T1. Comparisons were considered significant for p values below 0.05. Data are represented as means \pm SD.

3. RESULTS

3.1. Study population

Between October 2020 and May 2022, 74 cancer patients were eligible for the study. Among them, 15 patients were not included in the study (12 had non-inclusion criteria, 3 refused to participate in the study). 59 patients were therefore included in the study

and divided into two groups ; 42 no/low body weight loss patients (71 %) and 17 severe body weight loss patients (29 %) (**Figure 1**).

3.2. Assessment

3.2.1. Physical intervention follow-up.

Of the 42 no/low body weight loss patients, 10 (24%) were lost during the study (3 for operation, 7 for unknown reason). 32 (76%) patients followed the supervised physical activity program and completed the assessments at T0 and T1 (**Figure 1**). The average number of physical activity sessions attended was $18.8 \pm 4.5/24$ (Range 9-27). The adherence was 78.3 % (**Table 1**).

Of the 17 severe body weight loss patients, 5 (29 %) were lost during the study (1 for fatigue, 1 for body weight loss and 3 for no known reason) and 12 (71 %) patients followed the supervised physical activity program and completed the assessments at T0 and T1 (**Figure 1**). The average number of physical activity sessions attended was $17.2 \pm 4.7/24$ (Range 10-26). The adherence was 71.7 % (**Table 1**).

No adverse effects were reported during or after the supervised physical activity program.

Études

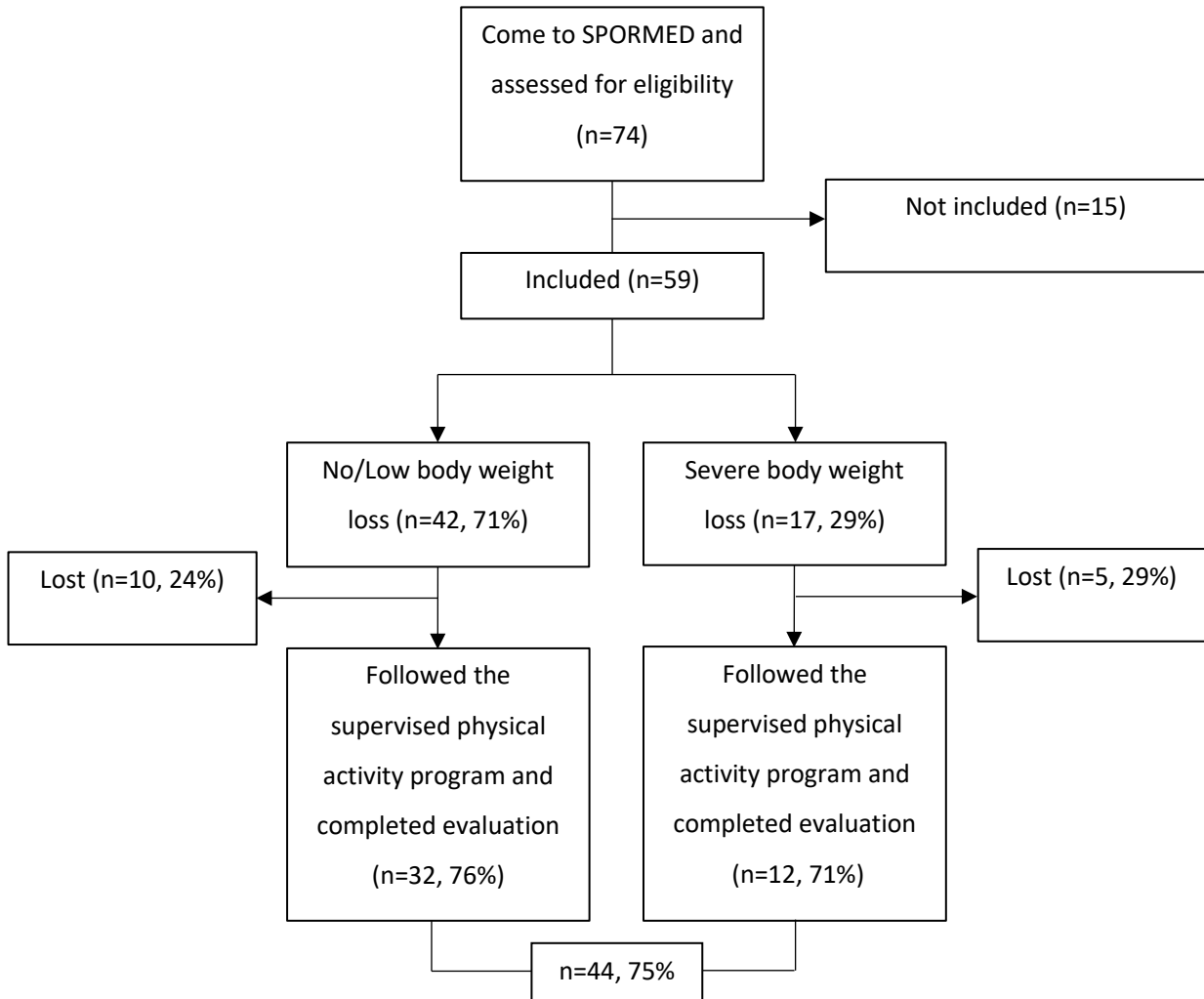


Figure 1. Flow diagram of the study.

The baseline characteristics of the 44 patients who completed the supervised physical activity program are depicted in **table 1**. Among the 44 patients, 32 patients are no/low body weight loss patients (73 %) and 12 are severe body weight loss patients (27 %).

The average age of the 32 no/low body weight loss patients is 57.1 ± 8.8 years old. These patients show weight gain in the last 6 months ($+2.9 \pm 8.3$ %). They are mainly women (78 %) with breast (41 %) and lung cancer (18 %).

The average age of the 12 severe body weight loss patients is 52.8 ± 13.8 years old. These patients have an average weight loss of -7.3 ± 8.7 % in the last 6 months. They are both women (50 %) and men (50 %) with pancreatic (25 %), stomach (25 %) and breast (25 %) cancers.

Table 1. Comparison of baseline characteristics between all patients (n=44), no/low body weight loss patients (n=32) and severe body weight loss patients (n=12) at baseline. Values are mean \pm SD, number of patients n and percentage of group (%).

		Total	No/Low body weight loss patients	Severe body weight loss patients
Number, n (%)		44 (100)	32 (73)	12 (27)
Mean age, years		56.0 \pm 10.4	57.1 \pm 8.8	52.8 \pm 13.8
Gender, n (%)	Women	31 (70)	25 (78)	6 (50)
	Men	13 (30)	7 (22)	6 (50)
% of body weight gain in the past 6 months		-1.0 \pm 8.8	+2.9 \pm 8.3	-7.3 \pm 8.7
Site of primary tumor, (%)	Breast	18 (41)	15 (47)	3 (25)
	Lung	8 (18)	8 (25)	0 (0)
	Colorectal	4 (9)	2 (6)	2 (17)
	Pancreatic	3 (7)	0 (0)	3 (25)
	Stomach	4 (9)	1 (3)	3 (25)
	Prostate	3 (7)	3 (9)	0 (0)
	Ovarian	1 (2)	1 (3)	0 (0)
	Lymphoma	1 (2)	1 (3)	0 (0)
	Leukemia	1 (2)	0 (0)	1 (8)
	Nasopharyngeal	1 (2)	1 (3)	0 (0)
Adherence, n (%)		18.3 \pm 4.6 (76.3)	18.8 \pm 4.5 (78.3)	17.2 \pm 4.7 (71.7)

3.2.2. Nutritional and physical endpoints.

3.2.2.a. Nutritional status :

Anthropometric values : Using bioelectrical impedance analysis, no differences in anthropometric values were observed between T0 and T1 for all groups (**Table 2**).

Food intake : a change in the SEFI[®] score was observed only in male patients with severe weight loss between T0 (6.6 \pm 3.2) and T1 (9.7 \pm 0.8, $p=0.0437$). No difference was observed in the other groups (**table 2**).

3.2.2.b. Physical function

Functional aerobic capacity : Between T0 and T1, both experimental groups of women improved walking distance. In no/low body weight loss women patients, there was a 46.8 m improvement in walking distance between T0 and T1 ($p=0.0008$). In severe body weight loss women patients, there was a 60 m improvement in walking distance between T0 and T1 ($p=0.0534$). No significant difference was observed for the men groups (**Table 2**).

Proximal lower limb strength : In no/low body weight loss women patients, there was an improvement of 2.7 number of full stands performed during 30 seconds between T0 and T1 ($p=0.0110$). No difference was observed for the other groups (**table 2**).

Grip strength : No significant differences were observed within all groups between T0 and T1 (**table 2**).

Static balance ability : No significant differences were observed within all groups between T0 and T1 (**table 2**).

Table 2. Change in nutritional status and physical function in no/low body weight loss patients and severe body weight loss patients between baseline (T0) and the end of the study (T1). Datas are mean ± SD. * $p < 0,05$ and *** $p < 0,001$

		No/Low body weight loss patients (n=32)				Severe body weight loss patients (n=12)			
		Women (n=25)		Men (n=7)		Women (n=6)		Men (n=6)	
		T0	T1	T0	T1	T0	T1	T0	T1
NUTRITIONAL STATUS	ANTHROPOMETRIC, mean ± SD or n (%)								
	Weight (kg)	67.5 ± 9.0	68.2 ± 9.0	90.2 ± 10.4	90.2 ± 8.4	54.5 ± 9.1	53.9 ± 9.1	68.8 ± 8.7	70.0 ± 7.8
	Body mass index (BMI) (kg/m ²)	25.5 ± 3.3	25.7 ± 3.2	28.4 ± 3.1	28.4 ± 2.5	20.4 ± 3.4	20.1 ± 3.4	21.2 ± 2.0	21.5 ± 2.0
	Fat mass (kg)	23.0 ± 5.9	23.0 ± 5.9	24.4 ± 6.9	24.2 ± 6.1	15.0 ± 5.5	13.5 ± 5.1	14.1 ± 4.7	12.9 ± 3.9
	Lean mass (kg)	44.5 ± 3.8	45.2 ± 3.8	65.7 ± 4.1	66.0 ± 3.6	39.5 ± 4.2	40.4 ± 4.4	54.7 ± 6.7	57.1 ± 6.0
	FOOD INTAKE (SEFI®), mean (SD)								
	Score SEFI®	9.5 ± 1.8	9.0 ± 1.8	9.6 ± 0.6	9.6 ± 0.9	6.6 ± 2.0	8.1 ± 2.6	6.6 ± 3.2	9.7 ± 0.8*
PHYSICAL FUNCTION	FUNCTIONAL AEROBIC CAPACITY, mean (SD)								
	6-minute walking distance (m)	551 ± 42.4	597.8 ± 49.9***	609.4 ± 96.6	663.9 ± 78.2	525.7 ± 49.1	585.7 ± 45.8*	585.6 ± 87.6	644.0 ± 53.2
	PROXIMAL LOWER LIMB STRENGTH, mean (SD)								
	30 second chair sit-to-stand test (number)	14.8 ± 3.4	17.5 ± 3.7*	14.6 ± 4.4	18.1 ± 3.7	13.2 ± 3.0	16.0 ± 3.2	13.5 ± 2.6	17.0 ± 4.1
	GRIP STRENGTH, mean (SD)								
	Grip strength right (kg)	22.0 ± 4.4	22.9 ± 4.2	37.7 ± 10.3	38.4 ± 8.4	20.0 ± 5.5	21.2 ± 4.3	33.4 ± 5.9	37.2 ± 4.6
	Grip strength left (kg)	21.2 ± 4.3	20.9 ± 3.5	35.4 ± 11.1	34.9 ± 10.1	17.6 ± 1.9	17.3 ± 3.2	33.3 ± 4.4	34.7 ± 5.1
	STATIC BALANCE ABILITY, mean (SD)								
	Single leg stance test right (seconds)	26.9 ± 7.4	28.7 ± 4.6	30.0 ± 0	30.0 ± 0	27.8 ± 3.0	25.4 ± 10.3	26.8 ± 5.4	24.3 ± 10.1
Single leg stance test left (seconds)	26.5 ± 7.0	27.6 ± 5.7	26.7 ± 8.7	28.6 ± 3.8	28.0 ± 4.5	30.0 ± 0	22.8 ± 11.8	25.3 ± 11.4	

4. DISCUSSION

This pilot study conducted in a sports medicine and exercise rehabilitation center (SPORMED) aimed to observe whether patients with cachexia were led to follow a supervised physical activity program in their daily lives. It also aimed to examine adherence to this program and its effects in patients with and without cancer cachexia. This study was offered to all patients who came to SPORMED on their own initiative, with the willingness to follow a supervised physical activity program specifically for cancer patients.

Results indicate that patients with cachexia took the initiative to attend a supervised physical activity program (29% of patients included in the study), demonstrating their willingness to engage in physical activity. Recently, Bland and colleagues studied cancer cachexia patient's perceptions of physical activity. They showed that the majority of patients expected physical activity to benefit them, relieve disease and treatment-related symptoms, and prolong survival (Bland et al. 2022). Similar results have been demonstrated in patients with metastatic cancer (Langelier et al. 2022). In view of the number of cachectic patients willing to follow physical activity at spormed, it is important to study the effect of the proposed program to optimize their management. Indeed, the data currently available in the literature do not allow for clear guidelines on the parameters of physical activity to be offered to these patients (Arends et al., 2021; Grande et al., 2021; Roeland et al., 2020). Although the SFNCM estimates that cachexia affects one in two cancer patients (Senesse et al., 2014), we observed that the majority of patients voluntarily coming to a physical activity program are patients without cancer cachexia (71%). This suggests that patients at an early stage of the disease are more likely to voluntarily engage in a supervised physical activity program. This may be due to various barriers such as symptoms and side effects of treatment, medical complications, comorbidities, confusion about physical activity opportunities, lack of time or distance to specialized facilities (Bland et al. 2022; Frikkel et al. 2020; Kartolo, Cheng, et Petrella 2016). Healthcare professionals must be informed and able to identify these barriers in order to encourage and promote physical activity.

Despite the initial willingness to engage in a supervised physical activity program, the dropout rate was 24% for no/low body weight loss versus 29% for severe body weight loss. These results provide two major insights. First, for the same supervised physical activity program offered, there were no more dropouts among severe body weight loss patients. These results show that it is not more difficult to complete a physical activity program in cancer cachexia. However, results indicating a higher dropout rate in patients with advanced cancers have been reported (De Lazzari et al. 2021). The main reasons cited in the literature for discontinuation are disease progression and deteriorating health status (De Lazzari et al. 2021). In our study, we did not have access to the reason for dropout for the majority of participants. However, two cachexia patients discontinued the physical activity program due to fatigue and weight loss, suggesting that disease progression is an important factor in the engagement of cachexia patients. Second, in the literature, the dropout rate has been reported at 10-13% in curative treatments (Bullard et al. 2019; Steins Bisschop et al. 2015) versus 22% in patients with advanced cancers and 26% in supportive and palliative care trials (De Lazzari et al. 2021). The dropout rate is higher in our study (24% in no/low body weight loss and 29% in severe body weight loss) than in controlled trials. This indicates the importance of further studying patient's perceptions and behavior under more "natural" conditions, in order to observe what actually happens in patient's daily lives. However, given the small number of patients in our study, our results should be discussed with caution and need to be extended.

For patients who completed the supervised physical activity program in its entirety, we found that adherence was similar between no/low body weight loss (78.3 %) and severe body weight loss (71.7 %) patients. Among 9 studies that investigated adherence to a physical activity program in patients with advanced cancer, adherence rates ranged from 72 % to 89 % (De Lazzari et al. 2021). These results confirm that it is possible for patients with cachexia to follow a supervised physical activity program based on current recommendations (Campbell et al. 2019). This program appears to be safe and secure as no patients reported any deleterious effects. Similar results were

found in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy and participating in a supervised strength training program (Grote et al. 2018).

In addition, the physical activity program appeared to be beneficial. In patients with severe body weight loss, we did not observe significant changes in body composition, showing that physical activity did not enhance weight loss. Moreover, there is an increase in the amount of food intake in men with severe body weight loss. These results are very encouraging because weight loss and anorexia are the direct causes of death in nearly 20% of patients with cachexia (Tisdale, 2002). In addition, we observed an improvement in physical capacities, notably aerobic capacity in women with severe body weight loss. This may help to promote patient independence (Cruz-Jentoft et al., 2019) and thus quality of life. Moreover, patients with poor physical fitness have higher postoperative morbidity and mortality (Au et al., 2021; Cruz-Jentoft et al., 2019). By improving physical fitness, our program constitutes an indispensable strategy in the management of patients. Although it is impossible to attest to a beneficial effect of our physical activity program under the current study conditions (few patients with different characteristics) others studies have reported these beneficial effects of physical activity in advanced cancers (De Lazzari et al. 2021). However, the recent 2021 Cochrane review by Grande et al. that examined the effects of physical activity in cancer cachexia concluded that the current evidence was not sufficient to identify the effectiveness and acceptability of physical activity (Aj et al. 2021). Inclusion of more patients in our study as well as additional research is needed to better understand the effects of physical activity in cancer cachexia.

4.2. Limits of the study

Because our pilot study was not a randomized trial, no specific comparisons by cancer type and grade, date of diagnosis, type of treatment, and date of initiation and completion of treatment were possible. Moreover, the small number of patients and the absence of a control group (not practicing physical activity), does not allow to give clear conclusions about the effects generated with physical activity.

5. CONCLUSION

These real-life results suggest that cachectic patients are willing to engage in physical activity and are able to follow a program according to current recommendations. In addition, there is a trend toward improved food intake and functional abilities in patients with severe body weight loss. These encouraging results need to be confirmed in a larger number of patients but demonstrate the importance of studying the effects of physical activity in the context of cancer cachexia to improve the management of these patients.

REFERENCES

Aj, Grande, Silva V, Sawaris Neto L, Teixeira Basmage Jp, Peccin Ms, et Maddocks M. 2021. « Exercise for Cancer Cachexia in Adults ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 3(3). doi: 10.1002/14651858.CD010804.pub3.

Arends, J., F. Strasser, S. Gonella, T. S. Solheim, C. Madeddu, P. Ravasco, L. Buonaccorso, M. a. E. de van der Schueren, C. Baldwin, M. Chasen, C. I. Ripamonti, et ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. 2021. « Cancer Cachexia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆ ». *ESMO Open* 6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092.

Argiles, Josep M., Francisco J. Lopez-Soriano, et Silvia Busquets. 2012. « Counteracting Inflammation: A Promising Therapy in Cachexia ». *Critical Reviews in Oncogenesis* 17(3):253-62. doi: 10.1615/critrevoncog.v17.i3.30.

Baracos, Vickie E., Lisa Martin, Murray Korc, Denis C. Guttridge, et Kenneth C. H. Fearon. 2018. « Cancer-Associated Cachexia ». *Nature Reviews. Disease Primers* 4:17105. doi: 10.1038/nrdp.2017.105.

Bennell, Kim, Fiona Dobson, et Rana Hinman. 2011. « Measures of Physical Performance Assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task ». *Arthritis Care & Research* 63 Suppl 11:S350-370. doi: 10.1002/acr.20538.

Bland, Kelcey A., Meinir Krishnasamy, Evelyn B. Parr, Stella Mulder, Peter Martin, Luc J. C. van Loon, Prue Cormie, Natasha Michael, et Eva M. Zopf. 2022. « “I want to get myself as fit as I can and not die just yet” – Perceptions of exercise in people with advanced cancer and cachexia: a qualitative study ». *BMC Palliative Care* 21(1):75. doi: 10.1186/s12904-022-00948-x.

Bullard, Tiffany, Mengmeng Ji, Ruopeng An, Linda Trinh, Michael Mackenzie, et Sean P. Mullen. 2019. « A Systematic Review and Meta-Analysis of Adherence to Physical Activity Interventions among Three Chronic Conditions: Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes ». *BMC Public Health* 19(1):636. doi: 10.1186/s12889-019-6877-z.

Campbell, Kristin L., Kerri M. Winters-Stone, Joachim Wiskemann, Anne M. May, Anna L. Schwartz, Kerry S. Courneya, David S. Zucker, Charles E. Matthews, Jennifer A. Ligibel, Lynn H. Gerber, G. Stephen Morris, Alpa V. Patel, Trisha F. Hue, Frank M. Perna, et Kathryn H. Schmitz. 2019. « Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 51(11):2375-90. doi: 10.1249/MSS.0000000000002116.

Courneya, Kerry S., Roanne J. Segal, John R. Mackey, Karen Gelmon, Robert D. Reid, Christine M. Friedenreich, Aliya B. Ladha, Caroline Proulx, Jeffrey K. H. Vallance, Kirstin Lane, Yutaka Yasui, et Donald C. McKenzie. 2007. « Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(28):4396-4404. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2024.

Cruz-Jentoft, Alfonso J., Jean Pierre Baeyens, Jürgen M. Bauer, Yves Boirie, Tommy Cederholm, Francesco Landi, Finbarr C. Martin, Jean-Pierre Michel, Yves Rolland, Stéphane M. Schneider, Eva Topinková, Maurits Vandewoude, Mauro Zamboni, et European Working Group on Sarcopenia in Older People. 2010. « Sarcopenia: European Consensus on Definition and Diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People ». *Age and Ageing* 39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.

Cruz-Jentoft, Alfonso J., Gülistan Bahat, Jürgen Bauer, Yves Boirie, Olivier Bruyère, Tommy Cederholm, Cyrus Cooper, Francesco Landi, Yves Rolland, Avan Aihie Sayer, Stéphane M. Schneider, Cornel C. Sieber, Eva Topinkova, Maurits Vandewoude, Marjolein Visser, et Mauro Zamboni. 2019. « Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis ». *Age and Ageing* 48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169.

De Lazzari, Nico, Timo Niels, Mitra Tewes, et Miriam Götte. 2021. « A Systematic Review of the Safety, Feasibility and Benefits of Exercise for Patients with Advanced Cancer ». *Cancers* 13(17):4478. doi: 10.3390/cancers13174478.

Fearon, Kenneth, Florian Strasser, Stefan D. Anker, Ingvar Bosaeus, Eduardo Bruera, Robin L. Fainsinger, Aminah Jatoi, Charles Loprinzi, Neil MacDonald, Giovanni Mantovani, Mellar Davis, Maurizio Muscaritoli, Faith Ottery, Lukas Radbruch, Paula

Ravasco, Declan Walsh, Andrew Wilcock, Stein Kaasa, et Vickie E. Baracos. 2011. « Definition and Classification of Cancer Cachexia: An International Consensus ». *The Lancet Oncology* 12(5):489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

Frikkel, J., M. Götte, M. Beckmann, S. Kasper, J. Hense, M. Teufel, M. Schuler, et M. Tewes. 2020. « Fatigue, barriers to physical activity and predictors for motivation to exercise in advanced Cancer patients ». *BMC Palliative Care* 19(1):43. doi: 10.1186/s12904-020-00542-z.

Gentile, S., J. C. DELAROZIÈRE, F. Favre, R. Sambuc, et J. L. San Marco. 2003. « Validation of the French 'Multidimensional Fatigue Inventory' (MFI 20) ». *European Journal of Cancer Care* 12(1):58-64. doi: 10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x.

Grote, Manuel, Cornelius Maihöfer, Martin Weigl, Patricia Davies-Knorr, et Claus Belka. 2018. « Progressive resistance training in cachectic head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a randomized controlled pilot feasibility trial ». *Radiation Oncology* 13(1):215. doi: 10.1186/s13014-018-1157-0.

Hjermstad, M. J., S. D. Fossa, K. Bjordal, et S. Kaasa. 1995. « Test/Retest Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 13(5):1249-54. doi: 10.1200/JCO.1995.13.5.1249.

Kartolo, Adi, Susanna Cheng, et Teresa Petrella. 2016. « Motivation and Preferences of Exercise Programmes in Patients with Inoperable Metastatic Lung Cancer: A Need Assessment ». *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24(1):129-37. doi: 10.1007/s00520-015-2767-9.

Langelier, David Michael, Colleen Jackson, William Bridel, Christopher Grant, et S. Nicole Culos-Reed. 2022. « Coping Strategies in Active and Inactive Men with Prostate Cancer: A Qualitative Study ». *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice* 16(2):421-31. doi: 10.1007/s11764-021-01037-3.

Mustian, Karen M., Lisa K. Sprod, Michelle Janelsins, Luke J. Peppone, et Supriya Mohile. 2012. « Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction: A Review ». *Oncology & hematology review* 8(2):81-88.

Raynard, B., S. Thézenas, N. Flori, S. Fiore, M. Simon, et P. Senesse. 2014. « O21: L'échelle visuelle analogique (EVA) des ingesta est un bon marqueur pronostique en cancérologie ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* 28:S40. doi: 10.1016/S0985-0562(14)70597-7.

Senesse, Pierre, Patrick Bachmann, René-Jean Bensadoun, Isabelle Besnard, Isabelle Bourdel-Marchasson, Corinne Bouteloup, Pascal Crenn, François Goldwasser, Olivier Guérin, Paule Latino-Martel, Jocelyne Meuric, Françoise May-Lévin, Mauricette Michallet, Marie-Paule Vasson, et Xavier Hébuterne. 2014. « Clinical Nutrition Guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP): Summary of Recommendations for Adults Undergoing Non-Surgical Anticancer Treatment ». *Digestive and Liver Disease* 46(8):667-74. doi: 10.1016/j.dld.2014.01.160.

Steins Bisschop, Charlotte N., Kerry S. Courneya, Miranda J. Velthuis, Evelyn M. Monninkhof, Lee W. Jones, Christine Friedenreich, Elsken van der Wall, Petra H. M. Peeters, et Anne M. May. 2015. « Control Group Design, Contamination and Drop-out in Exercise Oncology Trials: A Systematic Review ». *PloS One* 10(3):e0120996. doi: 10.1371/journal.pone.0120996.

Tisdale, Michael J. 2002. « Cachexia in Cancer Patients ». *Nature Reviews. Cancer* 2(11):862-71. doi: 10.1038/nrc927.

Étude n°2 : L'activité physique volontaire retarde le développement de la cachexie cancéreuse dans un modèle murin de cancer du pancréas. L'entraînement sur tapis roulant l'accentue.

Cette étude, réalisée en collaboration avec les équipes de Stéphane Servais de l'institut Nutrition Croissance et Cancer (N2C, Tours), de Pascal Loyer de l'institut Nutrition, Métabolisme et Cancer (NuMeCan, Rennes) et de Laurent Rouvière de l'Institut de Recherche Mathématique de Rennes (IRMAR, Rennes) est en cours de finalisation.

RÉSUMÉ

Alors que les preuves des bienfaits de l'activité physique chez les patients atteints de cancer s'accumulent, son impact sur les cancers avancés comme le cancer du pancréas reste peu étudié. La cachexie, correspondant à une perte de poids corporel associée à une fonte musculaire progressive, est observée chez plus de 85 % des patients atteints de cancer du pancréas. Récemment, la masse musculaire squelettique a été reconnue comme un facteur prédictif de mortalité. Dans notre étude, nous avons utilisé un modèle préclinique de cancer du pancréas pour examiner si la course volontaire sur roue (VWR) ou sur tapis roulant (TR) pouvait réduire le développement et la progression de la cachexie cancéreuse, notamment en préservant la masse musculaire. Des souris C57BL6J ont été injectées avec des cellules cancéreuses pancréatiques UN-KC-6141 et ont été soit : inactives, actives grâce à des roues ou soumises à la course sur tapis roulant. La lignée cellulaire cancéreuse pancréatique UN-KC-6141 inoculée chez des souris immunocompétentes représente, actuellement, l'un des modèles les plus pertinents car proche du développement clinique (Torres et al., 2013). Une réponse différentielle dans le développement de la cachexie a été observée en fonction des modalités d'activité physique. Alors que la course volontaire sur roue retarde la croissance tumorale, la perte de poids et la fonte musculaire, la course sur tapis aggrave la perte de poids, notamment via une perte de tissu adipeux. Ces résultats montrent qu'il est important d'étudier différentes modalités d'activités physiques afin

de proposer aux patients les stratégies les plus efficaces. Combinés à de futures études, ces résultats permettront d'affiner les recommandations d'activité physique pour les patients atteints de cancer avancé.

Mots-clés : activité physique ; exercice ; cachexie cancéreuse ; cancer du pancréas ; muscle squelettique ; fonte musculaire.

1. INTRODUCTION

Le cancer du pancréas représente la quatrième cause de décès par cancer en France en 2020 (Globocan, 2020). La cachexie cancéreuse observée chez plus de 80 % des patients touchés contribue largement à ce faible pronostic (Henderson et al., 2018). Ce syndrome correspond à une perte de poids progressive et involontaire, résultant d'une diminution de masse musculaire associée ou non à une perte de masse grasse (K. Fearon et al., 2011). Il participe à réduire l'efficacité des traitements anticancéreux et diminue l'espérance de vie des patients (Baracos et al., 2018). Pour contrer l'évolution de la cachexie cancéreuse, nous tendons vers une prise en charge multimodale combinant des traitements pharmacologiques, une prise en charge nutritionnelle et une activité physique adaptée (Arends et al., 2021; Muscaritoli et al., 2021). L'activité physique adaptée, se présente en effet, comme une stratégie pertinente au vu de ces nombreux effets, notamment sur la réduction des niveaux d'inflammation et l'amélioration de la masse et de la force musculaire (Courneya et al., 2007; Padilha et al., 2017). À l'heure actuelle, il existe une seule étude contrôlée randomisée ayant analysé l'impact d'un programme d'activité physique seul chez des patients cachectiques atteints de cancer de la tête et du cou (Grote et al., 2018). Malgré le stade avancé de la maladie, les patients adhèrent aux programmes et semblent présenter une moindre fatigue et une amélioration de leur qualité de vie. Des travaux pré-cliniques majoritairement réalisés dans des modèles de cachexie liée au cancer du côlon (C26) montrent que l'exercice physique peut atténuer les effets néfastes de la cachexie cancéreuse en diminuant l'inflammation systémique, la dégradation des protéines musculaires, le stress oxydant et en préservant les mitochondries (Khamoui

et al., 2016 ; Hardee et al., 2017 ; Ranjbar et al., 2019 ; Ballaro et al., 2019). Toutefois, le modèle C26 représente mal les altérations musculaires visibles chez les patients atteints d'un cancer du pancréas.

Dans ce contexte, cette deuxième étude vise à évaluer l'impact de deux modalités d'activité physique (activité physique volontaire sur roue et entraînement sur tapis roulant) dans un modèle murin immunocompétent de cachexie liée au cancer du pancréas grâce à l'utilisation de la lignée cellulaire UN-KC-6141. Cette lignée a été établie à partir de souris C57BL/6 portant une tumeur pancréatique $Kras^{G12D};Pdx1-Cre$ (KC) âgée de 50 semaines. Elle montre une morphologie épithéliale typique en culture et, contrairement à la lignée cellulaire d'adénocarcinome du canal pancréatique (PDAC) de souris Panc02 précédemment établie, elle exprime le marqueur canalaire CK19. Elle exprime également les marqueurs épithélio-mésenchymateux E-cadhérine et N-cadhérine, ainsi que les mucines Muc1 et Muc4. Son implantation in vivo produit des tumeurs sous-cutanées détectables sous 8 jours après l'implantation. Les mutations génétiques dans cette lignée cellulaire imitent le compendium génétique du PDAC humain. En plus d'être immunocompétents et sur le même fond génétique C57BL/6, ce modèle a un potentiel élevé de pertinence translationnelle pour l'examen des marqueurs de diagnostic.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Culture cellulaire

Les cellules cancéreuses pancréatiques UN-KC-6141 ont été obtenues auprès de l'ATCC et cultivées dans un milieu RPMI 1640 1X (Gibco, Invitrogen) complété par 10 % de sérum de veau fœtal (FCS). Les cellules sont stockées à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5 % de CO₂ et sont repiquées deux fois par semaine après dissociation avec une solution de trypsine-EDTA (Gibco, Invitrogen).

2.2. Modèle animal et tumoral

Les expériences animales ont été approuvées par le comité d'éthique de l'expérimentation animale (n°23634) et ont été menées à l'animalerie du laboratoire

M2S (n°A3504734) et à l'ARCHE-BIOSIT UMS 34380 (n°B3523840) conformément aux normes éthiques de la communauté européenne (directive 86/609/CEE).

94 souris C57BL6/J mâles âgées de huit semaines (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France et Envigo, Gannat, France) ont été hébergées dans des conditions de laboratoire standard et maintenues selon un cycle obscurité-lumière de 12 heures sur 12, dans un environnement à température et humidité contrôlées. Les souris ont reçu soit une injection sous-cutanée de 1×10^6 cellules UN-KC-6141, soit du PBS. Neuf jours après l'injection, les souris porteuses de tumeurs UN-KC-6141 ont été réparties au hasard entre contrôle sédentaire (CaCTL), activité physique volontaire sur roue (CaVWR) et entraînement sur tapis roulant (CaTR). Ainsi, quatre groupes expérimentaux ont été déterminés : (1) Healthy (n=19), (2) contrôle sédentaire (CaCTL, n=29), (3) activité physique volontaire (CaVWR, n=21) et (4) entraînement sur tapis roulant (CaTR, n=25). Tous les animaux inclus dans cette série d'expériences ont été euthanasiés 33 jours après l'injection des cellules cancéreuses.

2.3. Modalités d'activité physique

Les souris soumises à l'activité physique volontaire sur roue (CaVWR) étaient logées avec des roues d'activité (Intellibio, France) auxquelles elles pouvaient accéder à tout moment. La distance quotidienne parcourue était calculée et enregistrée chaque jour. Afin de pouvoir déterminer précisément ces paramètres pour chaque souris, tous les animaux inclus dans l'étude ont été logés individuellement (y compris les souris non VWR pour éviter tout biais).

Les souris suivant un programme sur tapis roulant (CaTR) ont couru sur un tapis roulant (Ugo Basile, Gemonio, Italie) cinq jours par semaine. L'intensité et la durée des séances de course atteignaient 16 m/min pendant 40 min avec une inclinaison de 10 %.

2.4. Mesure de la force de préhension des muscles des membres antérieurs

La force de préhension des membres antérieurs a été mesurée par un appareil de mesure de la force de préhension (Ugo Basile, Gemonio, Italie). Les souris étaient soulevées par leur queue et devaient tenir une barre horizontale avec leurs membres

antérieurs. Elles étaient ensuite lentement tirées vers l'arrière jusqu'à ce qu'elles ne puissent plus tenir la barre. La force maximale a été enregistrée au cours de trois tentatives par animal et la moyenne a été fixée comme résultat.

2.5. Cage métabolique

Le comportement alimentaire, le comportement actif ainsi que la dépense énergétique des souris ont été analysés à l'aide de la cage de respirométrie à haute définition (Promethion). Les souris ont été placées dans la cage métabolique pendant 4 jours (du jour 24 au jour 27). Les déplacements dans la cage correspondent à la locomotion ambulatoire dirigée dans le système de rupture de faisceau (à l'exclusion de la roue). Si les animaux se déplaçaient à une vitesse supérieure de 1 cm/s, ils étaient considérés comme en étant en locomotion dirigée. La dépense énergétique a été calculée en utilisant l'équation de Weir (Weir, 1949).

2.6. Composition corporelle

La composition corporelle (tissu maigre, graisse et liquide) a été mesurée à l'aide d'un analyseur de composition du corps entier basé sur la résonance magnétique nucléaire dans le domaine temporel (Bruker), aux jours 8, 20 et 30.

2.7. Degré de sévérité de cachexie

Les animaux ont été classés selon la sévérité de la cachexie en "aucune, légère, modérée ou sévère" sur la base du poids corporel final sans masse tumorale, de la masse du gastrocnémien et de la masse du tissu adipeux épидидymaire. Les souris cancer ne présentaient pas de cachexie si ces 3 variables étaient supérieures ou égales à celles des souris saines. Elles souffraient de cachexie légère si les 3 variables se situaient à moins d'un écart-type de celle des souris saines, de cachexie modérée entre un et deux écarts-types et de cachexie modérée à plus de deux écarts-types (White et al., 2011).

2.8. Immunohistochemistry Analyses

Les échantillons de muscle gastrocnémien et de tissu adipeux ont été fixés pendant 48 heures dans du formol à 4 % et inclus en paraffine. Des sections transversales de 4 µm ont été obtenues à partir de chaque échantillon en utilisant un microtome LEICA et ont été montées sur des lames de verre.

Pour évaluer le diamètre des fibres musculaires du gastrocnémien, des sections de gastrocnémien ont été marquées avec un anticorps anti-WGA.

Pour évaluer les caractéristiques des adipocytes, des sections de tissu adipeux épидидymaire ont été colorées avec de l'hématoxyline et à l'éosine.

2.9. Isolation de l'ARN et RT-qPCR

L'ARN total a été extrait des échantillons de tissus (gastrocnémien, foie) à l'aide du réactif Trizol (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA). La concentration d'ARN a été déterminée pour chaque échantillon avec le spectrophotomètre Nanodrop et la qualité de l'ARN a été contrôlée à l'aide du système d'électrophorèse Flashgel (Lonza, Rockland, ME, USA). La reverse transcription (RT) a été réalisée sur 1 µg d'ARN total à l'aide du super mix de transcription inverse iScript (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Pour les expériences de PCR en temps réel, les échantillons ont été mesurés en duplicate, chaque volume de réaction contenant 4,8 mL de SybrGreen Supermix (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), 0,2 mL de mélange d'amorces Forward et Reverse (10 µM) et 5 ml d'ADNc. La séquence de chaque amorce est indiquée dans le **tableau 1**. L'expression des gènes cibles a été normalisée par rapport aux gènes de références RPL4, RPL19, HPRT1 et l'expression relative a été calculée par la méthode $\Delta\Delta C_t$ sur le logiciel CFX-Manager (Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

Études

Gene	Forward (5' → 3')	Reverse (5' → 3')
HPRT1	AGG CCA GAC TTT GTT GGA TTT	CAG GAC TCC TCG TAT TTG CAG
RPL4	CGC AAC ATC CCT GGT ATT ACT	TGT GCA TGG GCA GGT TAT AGT
RPL19	GAA GGT CAA AGG GAA TGT GTT CA	CCT TGT CTG CCT TCA GCT TGT
Trim63	GGG CTA CCT TCC TCT CAA GTG	TTC TTT ACC CTC TGT GGT CAC G
Fbox32	GAG AGA GGC AGA TTC GCA AGC	CAG GAG AGA ATG TGG CAG TGT TT
Haptoglobine	CCTG CCT TCC AAA GAC TAC AT	CTT CTC GGG CAC TGT ACT ATT C
Fibrinogène	GGG CTG TAA ACC GTG AGA TAA	CTC CTG AAG CTG GCT CTT AAA
C3 Complement	CTG GCC TCT GGA GTA GAT AGA T	CAG TCT TCT TCG GTG TGT GAA
PLA2G7	GTG AGG ACC AGA GAT TCA GAT G	GGC AGA GTT GAT AAA GAG GAG AG

Tableau 1. Liste des amorces utilisées pour l'analyse RT-qPCR

2.9. Analyses western blot

Les muscles gastrocnémiens ont été lysés dans un tampon ChiP (50 mM Tris-HCl, 10 mM EDTA, 1% SDS, 50mM NaF, 100 µM orthovanadate de sodium et cocktail d'inhibiteurs de protéases (Sigma P8340, 5 µl/mL)). La concentration en protéines a été déterminée à l'aide de la méthode Lowry. Les protéines (50 à 75 µg) ont été séparées par SDS-PAGE et transférées sur des membranes de nitrocellulose (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Après avoir été bloquées avec du lait dilué à 5 % dans du TBS-Tween (0,05%), les membranes ont été incubées pendant une nuit à 4°C avec les différents anticorps primaires spécifiques (**Tableau 2**). Après avoir été lavées trois fois avec du TBS-Tween (0,05%), les membranes ont été incubées avec des anticorps secondaires pendant 1 heure à température ambiante. Les bandes immunoréactives ont été visualisées avec le système d'imagerie infrarouge Odyssey (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA). L'intensité de chaque bande a été quantifiée avec Image Studio Lite 5.2 et normalisée à sa bande HSC70 respective pour la charge en protéines. Le signal phospho-spécifique a été normalisé par rapport au signal total pour estimer le ratio d'activation. Les données ont ensuite été normalisées par rapport à la moyenne du groupe CaCTL.

Protéine	Poids moléculaire (kDa)	Référence	Dilution	Source
p-AKT	60	Cell signaling, 9271	1:1000	Lapin
AKT	60	Cell signaling, 9272	1:1000	Lapin

Tableau 2. Liste des anticorps utilisés pour le Western Blot.

2.10. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées dans Prism8.0.1 (GraphPad software, San Diego, CA, USA). Après avoir testé la normalité, les résultats ont été analysés à l'aide d'une ANOVA à une voie ou d'un test de Kruskal-Wallis, si les données suivaient ou non une distribution normale, suivi des tests post hoc de Tukey ou de Dunn, respectivement. La moyenne de chacun des groupes Healthy, CaVWR et CaTR a été comparée uniquement à la moyenne du groupe CaCTL. Les comparaisons ont été considérées comme significatives pour des valeurs p inférieures à 0,05. Les données sont représentées sous forme de moyenne \pm SEM.

3. RESULTATS

3.1. Le cancer du pancréas modifie le métabolisme des souris.

Afin d'étudier l'impact de l'activité physique volontaire sur le développement de la cachexie associée au cancer du pancréas, des souris C57BL6/J ont eu accès à une roue d'activité pendant 23 jours, soit 9 jours après l'injection de cellules tumorales UN-KC-6141 (temps nécessaire à la formation d'une tumeur pancréatique). Le protocole expérimental est présenté en **figure 1A**.

A l'aide de la cage de respirométrie à haute définition, une analyse du comportement des souris, permettant notamment un suivi de la dépense énergétique, de l'activité physique quotidienne, de l'alimentation et du sommeil a été réalisée durant 4 jours (J24 à J27) (**Figure 1A**).

L'analyse des déplacements des souris dans la cage montre que les souris CaCTL se déplacent moins (nuit : $68,49 \pm 26,13$ m ; jour : $17,14 \pm 2,99$ m) que les souris saines (nuit : $159,13 \pm 31,88$ m, $p=0,0002$; jour : $42,21 \pm 10,41$ m, $p=0,0107$) (**Figure 1B**) et moins vite (CaCTL= nuit : $0,0212 \pm 0,0037$ m/s ; jour : $0,0195 \pm 0,0027$ m/s) que les souris saines (nuit : $0,0272 \pm 0,0018$ m/s, $p=0,0046$; jour : $0,0236 \pm 0,0027$ m/s, $p=0,0224$) (**Figure 1C**). Le cancer du pancréas a donc eu un impact négatif sur la mobilité des souris. La dépense énergétique de repos des souris CaCTL est plus élevée ($0,41 \pm 0,02$ kcal/hr) que celle des souris saines ($0,31 \pm 0,10$ kcal/hr, $p=0,0506$), confirmant un catabolisme de repos accru en présence d'un cancer du pancréas (**Figure 1D**). Les souris CaVWR parcourent une distance moyenne de $3,10 \pm 1,44$ kms la nuit et $0,42 \pm 0,24$ kms le jour dans la roue (**Figure 1E**) à une vitesse moyenne de $0,28 \pm 0,03$ m/s la nuit et $0,22 \pm 0,03$ m/s le jour (**Figure 1F**), ce qui montre qu'elles maintiennent un niveau d'activité physique tout au long, et ce, malgré l'évolution de la maladie. En dehors de ces périodes d'activité dans la roue, les souris CaVWR se déplacent autant dans la cage (nuit : $79,36 \pm 19,97$ m ; jour : $27,86 \pm 10,08$ m) que les souris CaCTL (nuit : $68,49 \pm 26,13$ m ; jour $17,14 \pm 2,99$ m) (**Figure 1B**), mais avec une vitesse qui tend à augmenter la nuit (CaVWR : $0,0249 \pm 0,0022$ m/s ; CaCTL : $0,0212 \pm 0,0037$ m/s, $p=0,0810$) (**Figure 1C**). Ceci suggère que la pratique de la roue pourrait favoriser un

comportement plus actif dans la cage. Toutefois, elle n'a pas limité l'augmentation de la dépense énergétique de repos induite par le cancer (CaVWR : $0,42 \pm 0,07$ kcal/hr, $p=0,9986$).

La quantité d'aliments consommés par les souris CaCTL est identique à celle des souris saines, ce qui montre qu'il n'y a pas d'anorexie dans ce modèle (**Figure 1H**). La course volontaire sur roue n'a pas modulé significativement la quantité totale d'aliments consommés (**Figure 1H**). Cependant, des différences dans le comportement alimentaire ont été observées la nuit. Le nombre de prise alimentaire est réduit chez les souris CaCTL ($20,70 \pm 7,46$ N) comparativement aux souris saines ($29,42 \pm 4,01$ N, $p=0,0415$) (**Figure 1I**) et la quantité d'aliments consommés par prise est augmentée chez les souris CaCTL ($0,14 \pm 0,05$ g) comparativement aux souris saines ($0,10 \pm 0,01$ g, $p=0,0184$) (**Figure 1J**). La course volontaire sur roue restaure le comportement alimentaire avec une augmentation du nombre de prises alimentaires ($30,00 \pm 5,07$ N, $p=0,0374$) (**Figure 1I**), et une réduction de la quantité d'aliments consommés par prise ($0,10 \pm 0,01$ g, $p=0,0420$) (**Figure 1J**). Les souris CaVWR ont ainsi le même comportement alimentaire que les souris saines.

Enfin, aucune différence du temps de sommeil n'a été observée entre nos trois groupes (**Figure G**), suggérant que l'évolution de la maladie n'impacte pas ce paramètre.

Au vu de ces résultats, il semble que l'activité physique volontaire puisse être maintenue malgré la pathologie et que cette pratique permet de restaurer le comportement alimentaire et d'améliorer la mobilité des souris dans la cage.

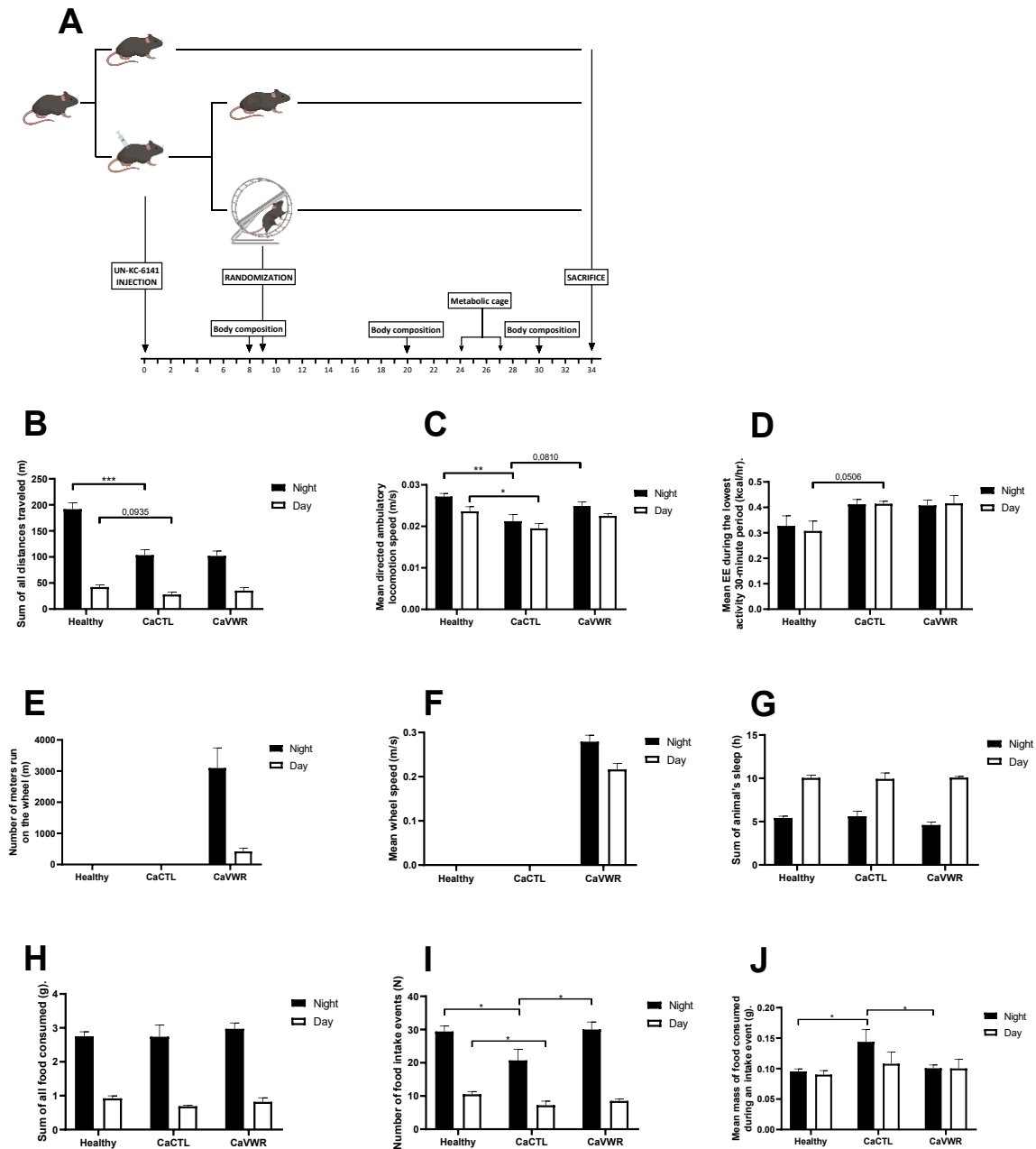


Figure 1 : Le cancer du pancréas modifie le métabolisme des souris. (A) protocole expérimental ; **(B)** somme des déplacements parcourus dans la cage le jour et la nuit (en m) ; **(C)** vitesse moyenne des déplacements parcourus dans la cage le jour et la nuit (en m/s) ; **(D)** dépense énergétique moyenne (pendant la période de 30 minutes d'activité la plus faible, correspondant au taux métabolique au repos le jour et la nuit (en kcal/h) ; **(E)** distance parcourue dans la roue le jour et la nuit (en m) ; **(F)** vitesse moyenne dans la roue (en m/s) ; **(G)** somme du temps passé à dormir le jour et la nuit (en h) ; **(H)** somme de tous les aliments consommés le jour et la nuit (en g) ; **(I)** nombre

d'événements de prise alimentaire le jour et la nuit (en N) ; (J) masse moyenne des aliments consommés lors d'une prise alimentaire le jour et la nuit (en g) . Les données sont représentées en moyenne \pm SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

3.2. L'activité physique volontaire ralentit la croissance tumorale et limite la perte de poids corporel.

L'évolution du volume tumoral est plus lente chez les souris CaVWR (J31 : $635,48 \pm 354,68$ mm³) comparativement aux souris CaCTL (J31 : $875,82 \pm 433,67$ mm³, $p = 0,0313$) (**Figure 2A**). À la fin du protocole expérimental, le poids des tumeurs des souris CaVWR ($951,9 \pm 490,4$ mg) est plus faible que celui des souris CaCTL ($1495 \pm 797,2$ mg, $p = 0,0091$) (**Figure 2B**), suggérant un rôle protecteur de l'activité physique volontaire sur la croissance tumorale.

Le cancer du pancréas étant principalement associé à une perte de poids, l'évolution du poids corporel a été analysée quotidiennement. Entre J0 et J33, les souris CaCTL ont pris moins de poids ($+ 0,34 \pm 6,02$ %) comparativement aux souris saines ($+ 8,13 \pm 4,35$ %, $p < 0,0001$) (**Figure 2C et 2D**). La course volontaire sur roue a permis de limiter cette perte de poids ($+4,78 \pm 5,36$ %, $p = 0,0375$) (**Figure 2C et 2D**). Une analyse de la composition corporelle a été réalisée (J8, J20, J30), à l'aide d'un analyseur de composition du corps entier. Elle a révélé une réduction de la masse grasse dès J20 chez les souris CaCTL (J20 : $-8,65 \pm 8,36$ % ; J30 : $-6,43 \pm 10,25$ %) versus les souris saines (J20 : $+2,22 \pm 5,70$ %, $p = 0,0264$; J30 : $+6,69 \pm 7,59$ %, $p = 0,0040$) (**Figure 2E**). La course volontaire sur roue n'a pas modifié la perte de masse grasse ($-15.35 \pm 9.57\%$, $p = 0.0896$) (**Figure 2E**). La prise de masse maigre est identique chez les souris CaCTL (J30 : $3,47 \pm 3,95$ %) par rapport aux souris saines (J30 : $5,26 \pm 2,38$ %, $p = 0,3838$) (**Figure 2F**). Toutefois, la course volontaire sur roue augmente le pourcentage de masse maigre des souris CaVWR de J8 à J30 (J30 : $8,30 \pm 3,87$ %, $p = 0,0115$) par rapport aux souris CaCTL (**Figure 2F**). Enfin, la mesure des fluides corporels a montré que leur pourcentage était plus élevé à J30 chez les souris CaCTL (J30 : $21,51 \pm 22,47$ %) par rapport aux souris

saines (J30 : $2,93 \pm 8,17$ %, $p=0,0247$) (**Figure 2G**). La course volontaire sur roue ne permet pas de réduire significativement l'accumulation des fluides (J30 : $8,67 \pm 11,06$ %, $p=0,1097$) (**Figure 2G**).

Ainsi, l'activité physique volontaire permet de ralentir la croissance tumorale, de lutter contre la perte de poids associée au cancer du pancréas en prévenant la perte de masse maigre.

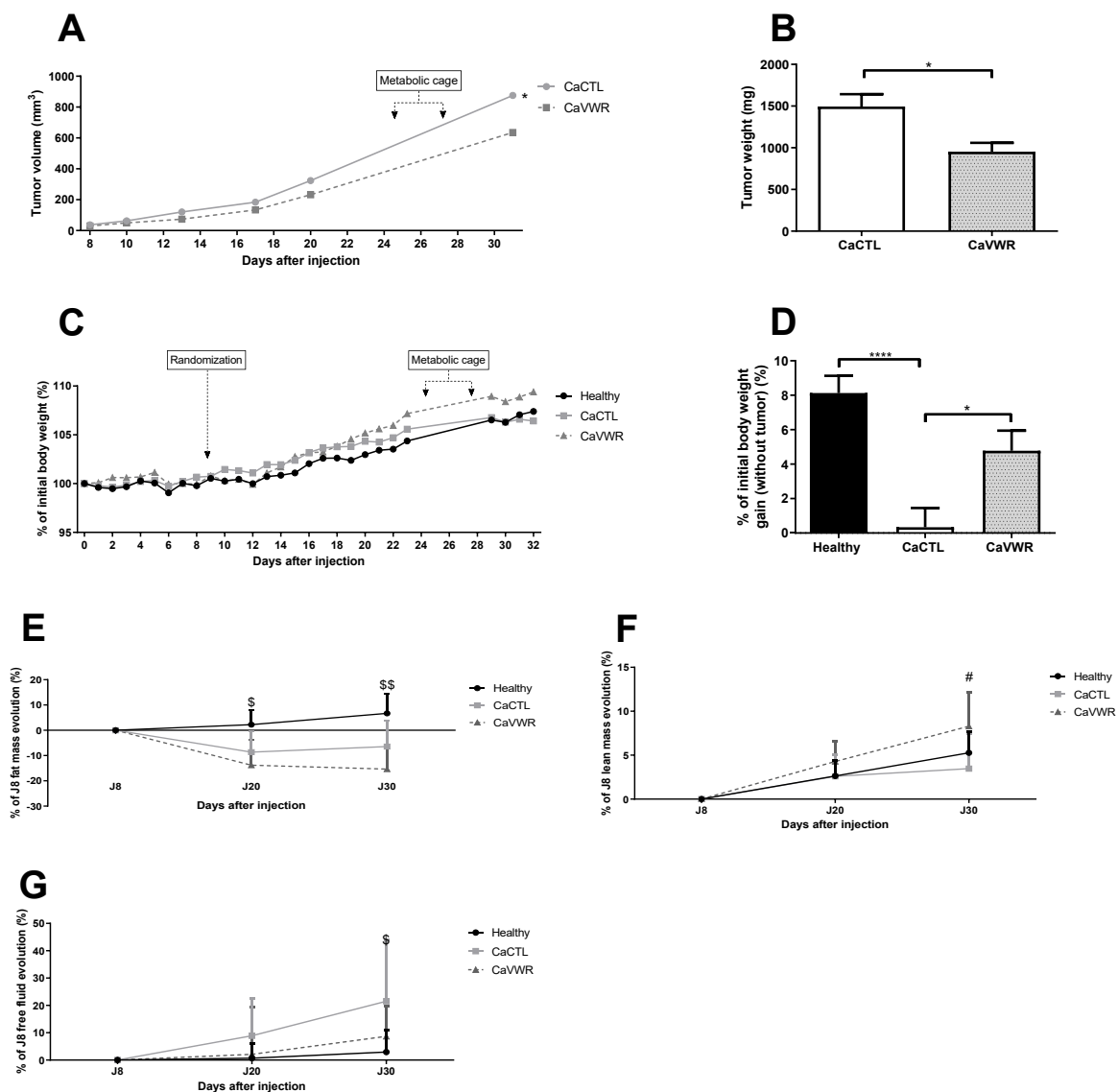


Figure 2 : L'activité physique volontaire ralentit la croissance tumorale et limite la perte de poids corporel. (A) évolution du volume tumoral (en mm³) ; (B) masse de la tumeur (en mg) ; (C) évolution du pourcentage du poids initial (en %) ; (D) pourcentage du poids initial au jour final (sans la masse de la tumeur) (en %) ; (E) évolution du

pourcentage de prise de masse grasse (en %) ; (F) évolution du pourcentage de prise de masse maigre (en %) ; (G) évolution du pourcentage de prise des fluides corporels (en %). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

3.3. L'activité physique volontaire ne réduit pas les altérations hépatiques et l'inflammation.

Après analyse de la masse de différents organes, nous pouvons constater que l'inoculation des cellules UN-KC-6141 n'a pas engendré d'hypertrophie hépatique (CaCTL : $1157,55 \pm 155,88$ mg ; saines : $1130,6 \pm 124,1$ mg, $p = 0,7608$, décrite dans certains cas de cachexie cancéreuse (Rosa-Caldwell, Brown, et al., 2020) (**Figure 3A**). Toutefois, le foie des souris CaCTL exprime davantage de transcrite de l'haptoglobine (protéine de phase aigüe) ($6,3 \pm 3,33$ AU) (**Figure 3C**), du fibrinogène ($2,74 \pm 1,44$ AU) (**Figure 3D**), de C3 (protéine du complément) ($2,24 \pm 1$ AU) (**Figure 3E**), ainsi que de PLA2G7 ($3,922 \pm 2,98$ AU) (**Figure 3F**), suggéré comme étant un marqueur de progression de cachexie cancéreuse (Morigny et al., 2021), que les souris saines (Haptoglobine : $1,0 \pm 1,03$ AU, $p = 0,0002$; fibrinogène : $1,0 \pm 1,19$ AU, $p = 0,0054$; C3 : $1,0 \pm 1,08$ AU, $p = 0,0177$; PLA2G7 : $1,0 \pm 0,72$ AU, $p = 0,0005$)

La course volontaire sur roue n'a pas modifié significativement la masse hépatique (CaVWR : $1155,37 \pm 141,44$ mg, $p = 0,9980$), ni niveau de ces différents transcrits chez les souris CaVWR (Haptoglobine : $1,0 \pm 1,03$ AU, $p > 0,999$; fibrinogène : $1,0 \pm 1,19$ AU, $p = 0,61$; C3 : $1,0 \pm 1,08$ AU, $p > 0,99$; PLA2G7 : $1,0 \pm 0,72$ AU, $p > 0,99$) comparativement aux souris CaCTL (**Figure 3C, 3D, 3E, 3F**). Les altérations hépatiques visibles en réponse au cancer du pancréas, ne sont donc pas limitées par l'activité physique volontaire.

La masse de la rate est augmentée chez les souris CaCTL ($136,57$ mg \pm $38,08$ mg) comparativement aux souris saines ($67,1 \pm 7,8$ mg, $p < 0,0001$) (**Figure 3B**). Cette augmentation n'est pas inhibée par VWR, puisque la masse de la rate des souris CaVWR ($126,58 \pm 21,72$ mg, $p = 0,36$) est identique à celle des souris CaCTL (**Figure 3B**).

Ainsi, les altérations hépatiques visibles dans notre modèle de cancer ne sont pas limitées par l'activité physique volontaire.

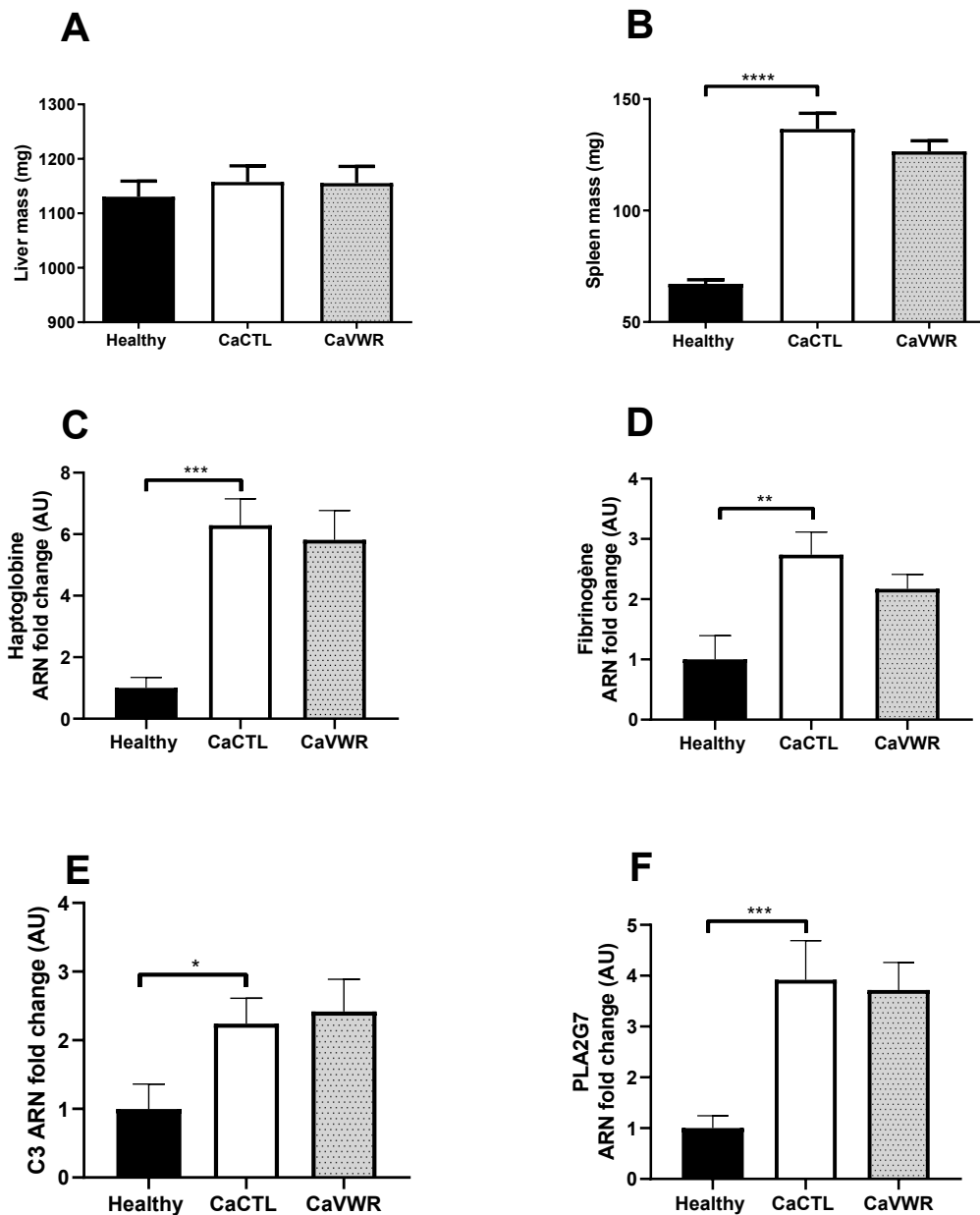


Figure 3 : L'activité physique volontaire ne réduit pas les altérations hépatiques et l'inflammation. (A) masse du foie (en mg) ; (B) masse de la rate (en mg) ; (C) haptoglobine ARNm fold change (en AU) ; (D) fibrinogène ARNm fold change (en AU) ; (E) C3 ARNm fold change (en AU) ; (F) PLA2G7 ARNm fold change (en AU). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

3.4. L'activité physique volontaire ne protège pas contre la perte de tissu adipeux.

La masse du tissu adipeux épидидymaire est plus faible chez les souris CaCTL ($199,85 \pm 108,14$ mg) par rapport aux souris saines ($292,7 \pm 88,5$ mg, $p=0,0020$) (**Figure 4A**). L'activité physique volontaire n'a pas modifié la perte de masse du tissu adipeux épидидymaire ($192,69 \pm 64,50$ mg/g, $p=0,9945$) (**Figure 4A**). Le diamètre des adipocytes épидидymaires, évalué par immunohistochimie à l'aide d'une coloration Hémalum-Eosine-Safran (HES), était plus petit chez les souris CaCTL ($1268,04 \pm 907,48$ μm^2) par rapport aux souris saines ($3996,27 \pm 879,67$ μm^2 , $p=0,0004$) (Figure 3C et 3D) (**Figure 4B et 4C**). L'activité physique volontaire n'a pas empêché cette altération ($2895,41 \pm 876,74$, $p=0,5223$) (**Figure 4B et 4C**).

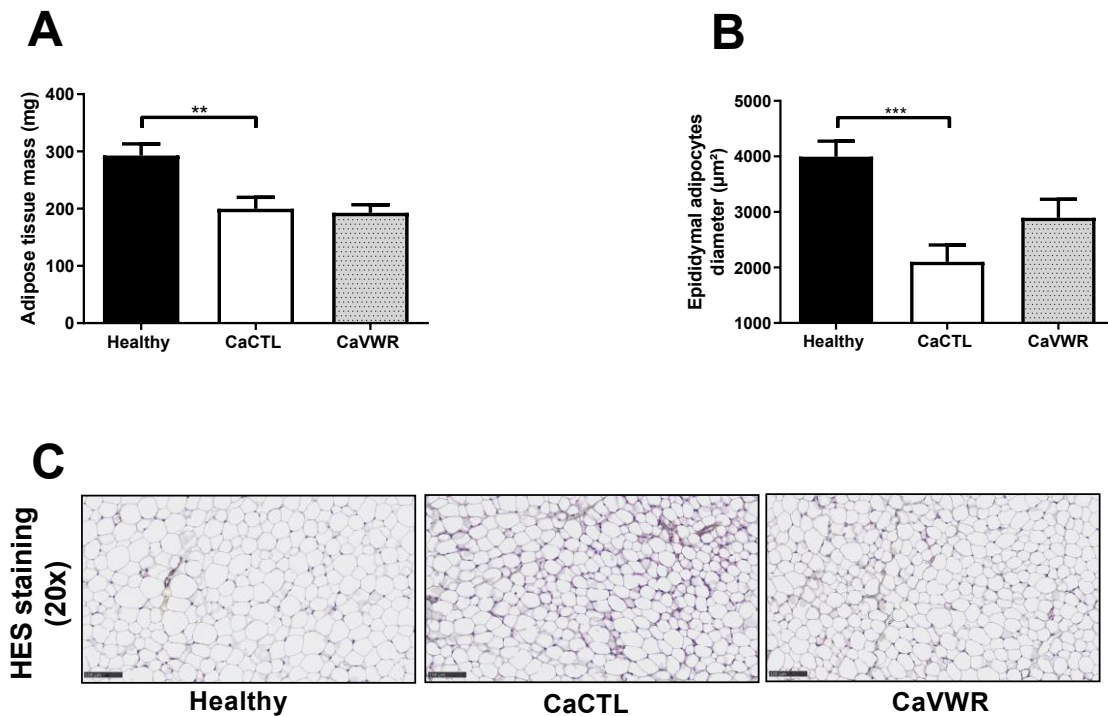


Figure 4 : L'activité physique volontaire ne protège pas contre la perte de tissu adipeux. (A) masse du tissu adipeux épидидymaire (en mg) ; (B) diamètre des adipocytes (en μm^2) ; (C) images représentatives de la coloration HES. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM. *** $p < 0,001$.

3.5. L'activité physique volontaire protège contre la perte de masse musculaire squelettique induite par le cancer.

Chez les souris CaCTL, le muscle gastrocnémien ($128,01 \pm 21,54$ mg) et soléaire ($6,74 \pm 1,25$ mg) sont atrophiés comparativement aux souris saines (gastrocnémien : $149,6 \pm 10,5$ mg, $p=0,0003$; soléaire : $7,4 \pm 0,7$ mg, $p=0,0506$) (**Figure 5A et 5B**). L'activité physique volontaire a inhibé cet effet puisque la masse du gastrocnémien ($149,58 \pm 17,60$ mg, $p=0,0006$) et du soléaire ($8,21 \pm 0,99$ mg, $p<0,0001$) est supérieure chez les souris CaVWR comparativement aux souris CaCTL (**Figure 5A et 5B**). Ces résultats montrent que le VWR a un impact positif sur le développement de la masse musculaire, même dans le contexte du cancer du pancréas. L'inoculation de cellules UN-KC-6141 dans notre modèle ayant entraîné une atrophie du muscle gastrocnémien, une analyse du diamètre des fibres par marquage WGA a été réalisée. Une réduction du diamètre des fibres chez les souris CaCTL ($816,28 \pm 182,36$ μm^2) est observée par rapport aux souris saines ($971,23 \pm 63,10$ μm^2 , $p=0,0042$) (**Figure 5D et 5E**). L'activité physique volontaire augmente le diamètre des fibres chez les souris CaVWR ($940,25 \pm 119,17$ μm^2 , $p=0,0508$) (**Figure 5D et 5E**), ce qui démontre son rôle protecteur.

Pour comprendre les mécanismes par lesquels l'activité physique exerce cet effet protecteur, nous avons étudié l'expression protéique du marqueur de synthèse des protéines p-AKT/AKT ainsi que l'expression génique des marqueurs de protéolyse (Trim63, Fbox32) et d'autophagie (LC3B). L'expression de p-AKT/AKT était identique entre les trois groupes expérimentaux, ce qui suggère qu'il n'y a pas de modulation de cette voie de synthèse protéique dans le muscle gastrocnémien (**Figure 5F et 5G**). En revanche, bien que l'expression génétique de Trim63 soit identique entre les souris CaCTL ($1,25 \pm 0,26$ UA) et les souris saines ($1 \pm 0,19$ UA), l'expression génétique de Fbox32 codant pour une ubiquitine ligase E3 ($2,50 \pm 0,89$ UA) et de LC3B ($1,21 \pm 0,21$ UA) est augmentée chez les souris CaCTL par rapport aux souris saines ($1 \pm 0,27$ UA, $p=0,0006$ et $1 \pm 0,13$ UA, $p=0,0315$, respectivement) (**Figure 5H, 5I, 5J**). Ce résultat reflète une activation des voies de dégradation des protéines et d'autophagie dans notre modèle expérimental. Le VWR réduit l'expression de Fbox32 ($1,22 \pm 0,73$ UA,

$p=0,0006$), Trim63 ($0,69 \pm 0,33$ UA, $p=0,0003$) et LC3B ($1,00 \pm 0,22$ UA, $p=0,0150$), réduisant ainsi l'activation de la dégradation des protéines et de l'autophagie dans le muscle gastrocnémien (**Figure 5H, 5I, 5J**).

En utilisant l'appareil de mesure de la force de préhension, une perte de force des membres supérieurs a été mesurée chez les souris CaCTL ($119,45 \pm 5,02$ g) par rapport aux souris saines ($128,86 \pm 6,49$ g, $p=0,0008$) (**Figure 5C**). Cependant, l'activité physique volontaire n'a pas permis de contrecarrer cette diminution ($118,99 \pm 5,82$ g, $p=0,9683$) (**Figure 5C**). Compte tenu de ces résultats, l'activité physique volontaire permet de protéger le muscle de l'atrophie induite par le cancer du pancréas, sans bénéfice sur la perte de force musculaire.

Cet effet bénéfique a été confirmé par la détermination des degrés de sévérité de cachexie. Les souris CaCTL sont majoritairement réparties dans des degrés de cachexie faible (11/29) et sévère (9/29), contrairement aux souris CaVWR qui ne présentent pas de cachexie (7/21) ou une cachexie faible (7/21) (**Figure 5K**).

Ces résultats suggèrent que l'activité physique volontaire est une stratégie efficace pour retarder la cachexie cancéreuse, et ce, en protégeant les muscles squelettiques de l'atrophie. L'activité physique volontaire n'a pas d'impact sur la perte de tissu adipeux dans notre modèle murin de cancer du pancréas.

Étant donné les bienfaits partiels de l'activité physique volontaire dans la cachexie cancéreuse associée au cancer du pancréas, nous avons ensuite testé si un entraînement sur tapis roulant pouvait être plus efficace.

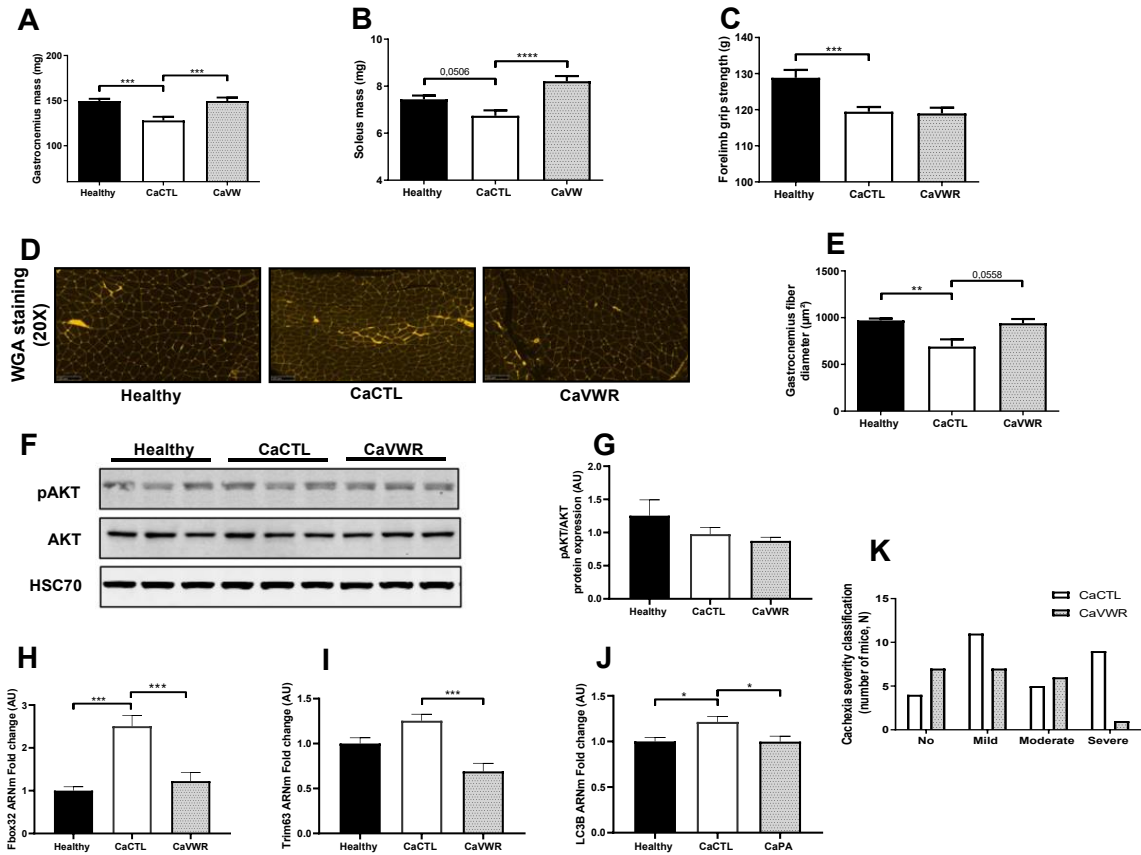


Figure 5 : L'activité physique volontaire protège contre la perte de masse musculaire squelettique induite par le cancer. (A) masse du muscle gastrocnémien (en mg) ; **(B)** masse du muscle soléaire (en mg) ; **(C)** force des membres antérieurs (g) ; **(D)** images représentatives du marquage WGA ; **(E)** diamètre des fibres du muscle gastrocnémien (μm^2) ; **(F)** images représentatives de western blot des protéines p-AKT/AKT ; **(G)** quantification de l'expression des protéines p-AKT/AKT (en AU) ; **(H)** Fbox32 ARNm fold change (en AU) ; **(I)** Trim63 ARNm fold change (en AU) ; **(J)** LC3B ARNm fold change (en AU) ; **(K)** classification de la sévérité de la cachexie en "aucune, légère, modérée ou sévère" sur la base du poids corporel final sans masse tumorale, de la masse du gastrocnémien et de la masse du tissu adipeux épидидymaire. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

3.6. L'entraînement sur tapis roulant ne ralentit pas la croissance tumorale et majore la perte de poids induite par le cancer du pancréas.

Comme décrit précédemment, des souris C57BL6/J ont suivi un entraînement de course sur tapis roulant 5 jours/semaine pendant 23 jours (**figure 6A**). Les souris CaTR ont couru progressivement de 18 à 40 minutes à une vitesse de 16 m/min avec une pente de 10 %. Cet entraînement représente une distance moyenne de $0,56 \pm 0,1$ km parcourue chaque jour d'entraînement (**figure 6B**). Le volume tumoral a évolué de façon similaire chez les souris CaTR comparativement aux souris CaCTL (**figure 6C**). Ainsi, à la fin du protocole expérimental, le poids des tumeurs des souris CaTR était identique à celui des souris CaCTL ($1459,60 \pm 829,46$ mg et $1494,85 \pm 797,22$ mg, respectivement) (**Figure 6D**), soulignant l'absence d'effet protecteur de la course sur tapis roulant sur la croissance tumorale.

Concernant le poids des animaux, les souris CaTR ont montré une perte de poids plus importante ($-3,81 \pm 7,68$ % entre J0 et J33) que les souris CaCTL ($0,34 \pm 6,02$ % ($p=0,0100$)), suggérant un effet délétère de la course sur tapis roulant chez les souris porteuses d'un cancer du pancréas (**Figure 6E, 6F**).

L'analyse de la composition corporelle à J8, J20 et J30 a révélé une perte de masse grasse plus précoce chez les souris CaTR (J30 : $-17,15 \pm 12,50$ %) que les souris CaCTL (J30 : $-6,43 \pm 10,25$ %), $p=0,0272$). En revanche, l'évolution de la masse maigre est similaire entre les deux groupes, tout comme les fluides corporels (**Figure G, H et I**). L'ensemble des données suggère que la course sur tapis roulant n'engendre pas les mêmes effets que l'activité physique volontaire sur la roue. Dans ce modèle murin de cancer du pancréas, la course sur tapis roulant a conduit à une perte de masse grasse plus importante, sans modulation de la croissance tumorale, conduisant ainsi à accélérer le développement de la cachexie cancéreuse. Les souris CaTR présentaient principalement une cachexie modérée (10/25) ou sévère (11/25), mais peu ne présentaient pas de cachexie (2/25) ou une cachexie faible (2/25), contrairement aux souris CaCTL (**Figure 6H**).

Études

Ces résultats nous indiquent que dans notre modèle de cancer du pancréas, la course sur tapis roulant est inefficace pour réduire la croissance tumorale, allant même jusqu'à majorer la perte de poids et à augmenter la sévérité de cachexie.

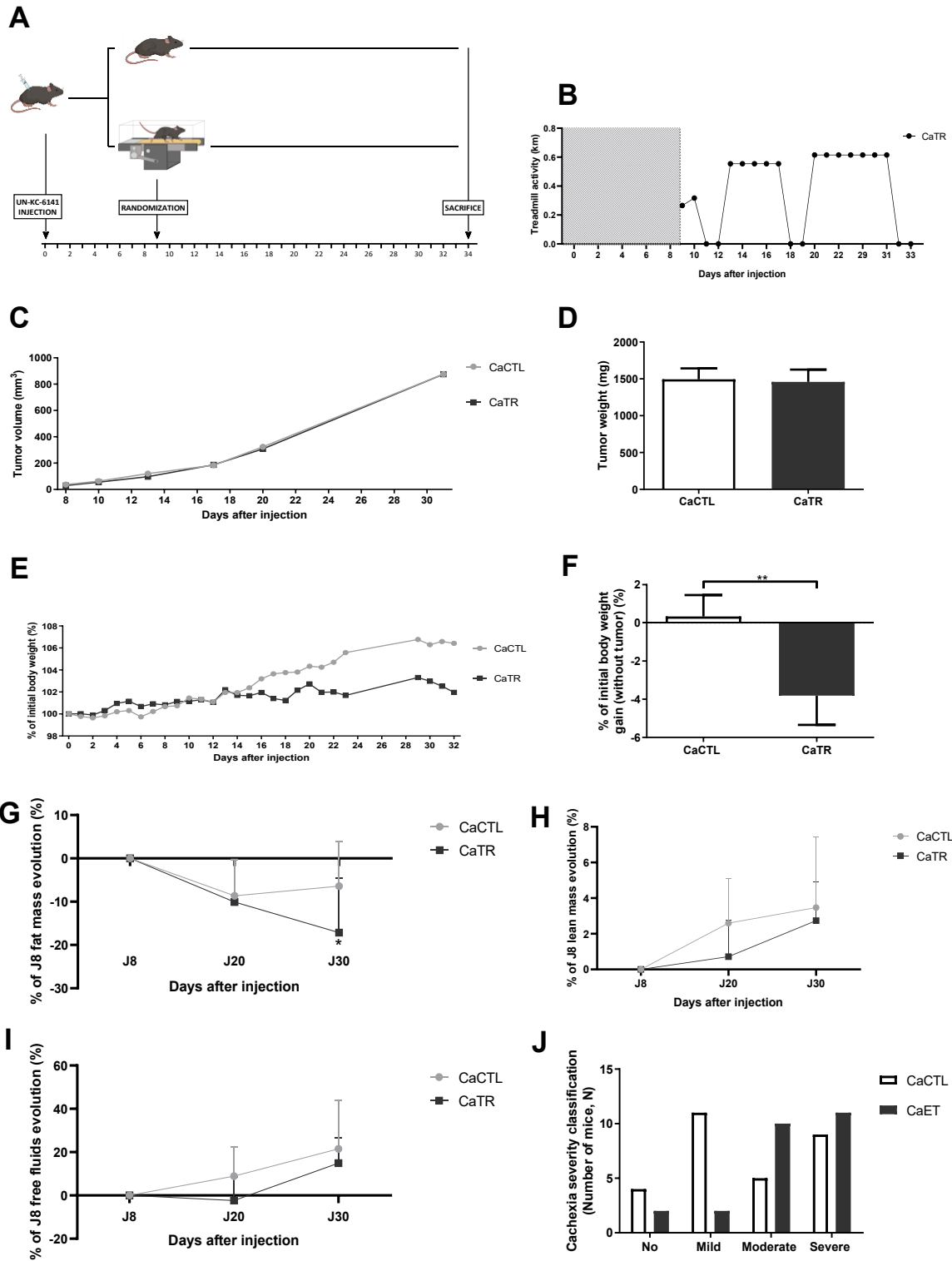


Figure 6 : L'entraînement sur tapis roulant ne ralentit pas la croissance tumorale et majore la perte de poids induite par le cancer du pancréas. (A) protocole expérimental ; (B) évolution de la distance parcourue (en km) ; (C) évolution du volume tumoral (en mm³) ; (D) masse de la tumeur (en mg) ; (E) évolution du pourcentage du poids initial (en %) ; (F) pourcentage du poids initial au jour final (sans la masse de la tumeur) (en %) ; (G) évolution du pourcentage de prise de masse grasse (en %) ; (H) évolution du pourcentage de prise de masse maigre (en %) ; (I) évolution du pourcentage de prise des fluides corporels (en %) ; (H) classification de la sévérité de la cachexie en "aucune, légère, modérée ou sévère" sur la base du poids corporel final sans masse tumorale, de la masse du gastrocnémien et de la masse du tissu adipeux épидидymaire. Les données sont représentées en moyenne \pm SEM. * $p < 0,05$; ** ; $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

3.7. L'entraînement sur tapis roulant induit une atrophie hépatique et semble protéger contre l'inflammation.

L'entraînement sur tapis roulant a réduit significativement la masse hépatique, pourtant non modulée en réponse au cancer (CaTR : $1039,30 \pm 164,27$; CaCTL : $1157,55 \pm 155,88$ mg, $p=0,0097$) (**Figure 7A**). De plus, cet entraînement tend à contrer l'augmentation de l'expression de transcrite de l'haptoglobine (protéine de phase aigüe) (CaTR : $4,2 \pm 1,97$ AU ; CaCTL $6,3 \pm 3,33$ AU, $p=0,0630$) (**Figure 7C**) et du fibrinogène (CaTR : $1,9 \pm 0,88$; CaCTL : $2,74 \pm 1,44$ AU, $p=0,0870$) (**Figure 7D**) visible chez les souris CaCTL. En revanche, il ne permet pas de contrer la hausse de C3 (protéine du complément) (CaTR : $1,72 \pm 0,79$; CaCTL : $2,24 \pm 1,43$, $p=0,2517$) (**Figure 7E**) ainsi que de PLA2G7 (CaTR : $4,15 \pm 4,08$; CaCTL : $3,91 \pm 2,99$, $p=0,3942$) (**Figure 7F**).

Par ailleurs, l'augmentation de la masse de la rate en réponse à l'inoculation des cellules cancéreuse est minorée par TR, puisque la masse de la rate des souris CaTR ($116,03 \pm 28,82$ mg) est inférieure à celle des souris CaCTL ($136,57 \pm 38,08$ mg, $p=0,0318$) (**Figure 7B**).

Collectivement, ces résultats suggèrent que l'entraînement sur tapis roulant puisse réduire l'inflammation dans notre modèle de cancer du pancréas.

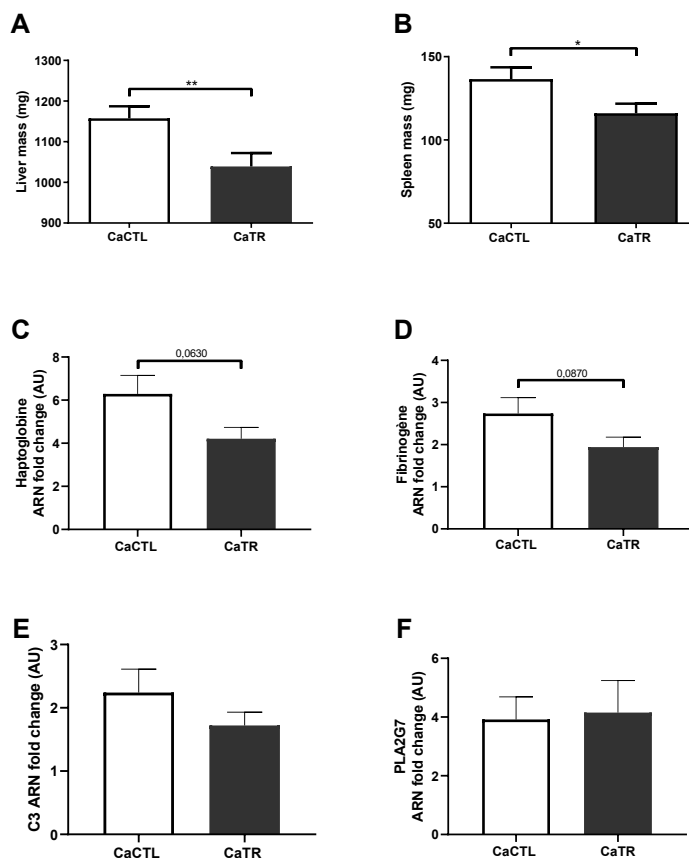


Figure 7 : L'entraînement sur tapis roulant induit une atrophie hépatique et semble protéger contre l'inflammation. (A) masse du foie (en mg) ; **(B)** masse de la rate (en mg) ; **(C)** haptoglobine ARNm fold change (en AU) ; **(D)** fibrinogène ARNm fold change (en AU) ; **(E)** C3 ARNm fold change (en AU) ; **(F)** PLA2G7 ARNm fold change (en AU). Les données sont représentées en moyenne \pm SEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

3.8. L'entraînement sur tapis roulant ne prévient pas l'atrophie musculaire.

Chez les souris CaTR la masse du muscle gastrocnémien ($130,43 \pm 19,28$ mg) et soléaire ($6,59 \pm 0,97$ mg) est identique aux souris CaCTL (gastrocnémien : $128,01 \pm 21,54$, $p=0,7964$; soléaire : $6,74 \pm 1,25$, $p=0,6250$) (**Figure 8A et 8B**). De plus, l'entraînement sur tapis roulant, n'a pas permis de moduler le diamètre des fibres du gastrocnémien ($800,3 \pm 108,9 \mu\text{m}^2$) par rapport aux souris CaCTL ($816,3 \pm 175,3 \mu\text{m}^2$, $p=0,5357$) (**Figure 8D et 8E**). Enfin, la force de préhension des muscles des membres antérieurs est

identique chez les souris CaTR (117,1 ± 10,43 g) et CaCTL (119,4 ± 5,02 g, $p=0,4460$) (**Figure 8C**). Ces résultats montrent, collectivement, que l'entraînement sur tapis roulant proposé n'a pas d'impact sur le développement de la masse musculaire et la force musculaire dans notre modèle de cancer du pancréas.

L'entraînement sur tapis roulant, tend à diminuer de façon non significative la masse du tissu adipeux épididymaire (123,6 ± 194,0 mg) ainsi que le diamètre des adipocytes épididymaires (2152 ± 1123 μm^2) comparativement aux souris CaCTL (158,7 ± 241 mg, $p=0,1321$; 2529 ± 907,5 μm^2 , $p=0,3626$, respectivement) (**Figure 8F, 8G et 8H**).

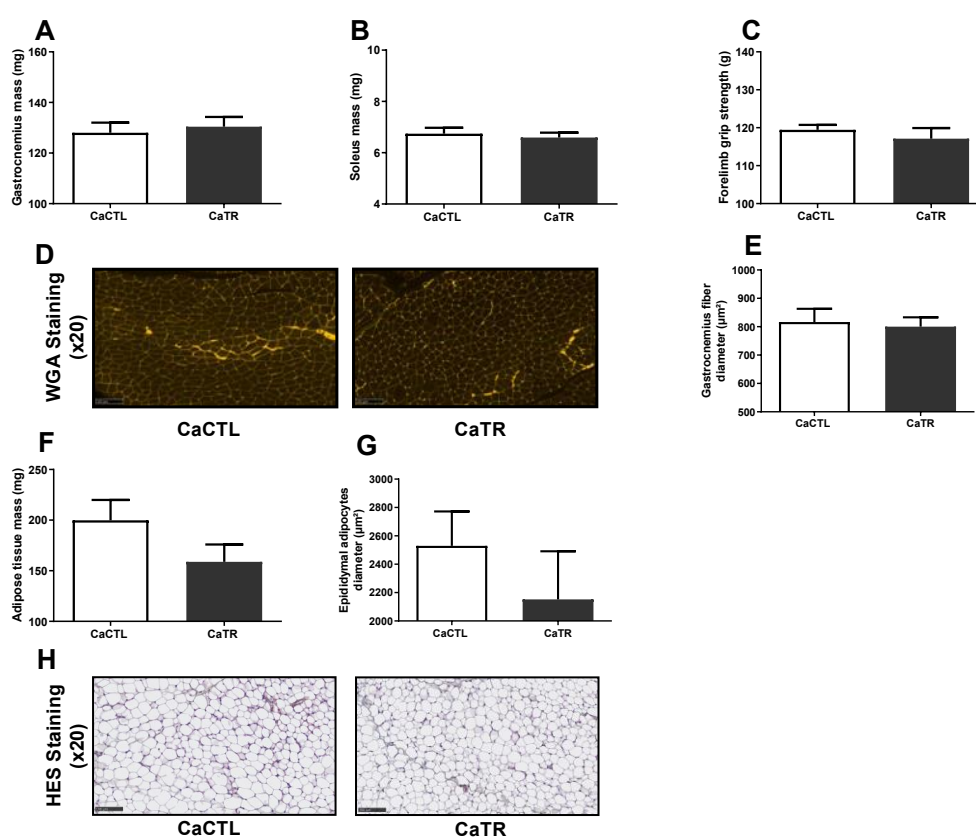


Figure 8 : L'entraînement sur tapis roulant ne prévient pas l'atrophie musculaire.

(A) masse du muscle gastrocnémien (en mg) ; (B) masse du muscle soléaire (en mg) ; (C) force des membres antérieurs (g) ; (D) images représentatives du marquage WGA ; (E) diamètre des fibres du muscle gastrocnémien (μm^2) ; (F) masse du tissu adipeux épididymaire (en mg) ; (G) diamètre des adipocytes (en μm^2) ; (H) images représentatives de la coloration HES. Les données sont représentées en moyenne ± SEM.

4. DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons choisi de nous concentrer sur l'activité physique initiée après l'établissement de la tumeur, car elle peut être partiellement représentative des effets observés chez les patients atteints de cancer du pancréas. Ces patients auparavant sédentaires, pourraient mettre en place une activité physique régulière après le diagnostic dans le cadre de leur prise en charge.

Dans ce contexte, notre étude est la première à examiner l'impact de l'activité physique (initié après formation de la tumeur) sur la progression de la cachexie associée au cancer du pancréas. Les principaux résultats obtenus montrent que (1) l'activité physique volontaire sur roue ralentit le développement de la cachexie cancéreuse et (2), ces effets pourraient être attribuables, au moins en partie, au choix de la modalité d'activité physique, car la course sur tapis roulant n'induit pas cet effet.

4.1 L'activité physique volontaire sur roue améliore l'état général des souris.

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de diminution des apports alimentaires en réponse au cancer, pourtant fréquemment observée dans les modèles de cachexie cancéreuse. Dans notre étude, l'injection des cellules est réalisée en sous-cutanée, ce qui induit une cachexie plus faible que dans les modèles orthotopiques (Torres et al., 2013). Dans notre étude, les souris CaCTL présentaient, cependant, une modification de leur comportement alimentaire (nombre de prises moins fréquent, mais quantité par prise plus importante). Il a notamment été démontré que l'inflammation et plus précisément l'IL-1 diminue la durée et la fréquence des repas chez les patients atteints de cancer, participant au développement de la cachexie (Laviano et al., 1996). L'activité physique volontaire a restauré le comportement alimentaire, en maintenant le nombre de prise alimentaire et la quantité d'aliments consommés par prise chez les souris. Cela suggère un rôle bénéfique de l'activité physique pour lutter contre les troubles alimentaires.

Par ailleurs, certaines études précliniques ont démontré une réduction de l'activité physique volontaire au cours de la cachexie à un stade avancé (Puppa et al., 2014;

Toledo et al., 2014). Il est intéressant de noter que l'inactivité physique survient avant la perte de poids, ce qui souligne le rôle potentiel de l'activité physique dans la régulation de la perte de poids (Toledo et al., 2014). Dans notre étude, pour une même quantité d'activité physique dans la cage que les souris CaCTL, les souris CaVWR maintiennent une activité constante dans la roue jusqu'à la fin du projet. Cela montre qu'elles sont volontairement actives et capables de maintenir leur niveau d'activité physique malgré le développement de la tumeur. Des résultats similaires ont été retrouvés dans un modèle murin de cancer du côlon (C26) (Kitaoka et al., 2021). En plus des conséquences physiologiques, des altérations de l'apport alimentaire et du niveau d'activité physique participent au développement d'émotions négatives et à l'isolement social chez les patients (J. B. Hopkinson, 2014). En améliorant ces paramètres, l'activité physique se présente comme une stratégie pertinente pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de cachexie.

4.2 L'activité physique volontaire ralentit la croissance tumorale et retarde le développement de la cachexie cancéreuse.

Dans notre modèle, la croissance tumorale est plus lente chez les souris pratiquant une activité physique spontanée. D'autres études ont rapporté des résultats similaires (Kurz et al., 2022; Zheng et al., 2008) tandis que certaines n'ont pas montré d'effet de l'activité physique sur ce paramètre (Florez Bedoya et al., 2019; Li et al., 2015). Toutefois, ces modèles ne sont pas des modèles de cachexie cancéreuse. À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'impact de l'activité physique sur la croissance tumorale dans des modèles de cachexie associée au cancer du pancréas. Nos résultats apportent de nouvelles preuves de l'effet favorable de l'activité physique volontaire sur le développement du cancer du pancréas induit par la lignée cellulaire UN-KC-6141. Inoculée chez des souris immunocompétentes, elle représente, actuellement, l'un des modèles de cancer du pancréas les plus pertinents car proche du développement clinique (Torres et al., 2013).

De plus, dans ce modèle, l'activité physique volontaire a permis de protéger contre la perte de poids observée en réponse au cancer du pancréas. Cet effet bénéfique, principalement lié à la protection du muscle squelettique, a conduit à des degrés de cachexie moins sévère. La protection contre l'atrophie musculaire semble être dépendante d'une réduction de la protéolyse et de l'autophagie musculaire. L'activité physique volontaire permet notamment de réduire l'expression des gènes *Mafbox*, *Murf1* et *LC3B* dans le muscle gastrocnémiens. Des bénéfices similaires ont été rapportés dans des modèles de cancer colorectal (Kitaoka et al., 2021) et *ApcMin/+* (Vanderveen et al., 2020). Nos résultats permettent d'élargir cet effet bénéfique au cancer du pancréas. La perte de masse musculaire est notamment associée à une diminution des capacités physiques (Arthur et al., 2014), à une augmentation de la toxicité des traitements anticancéreux tels que la chimiothérapie (Ali et al., 2016; Barret et al., 2014; Prado et al., 2007; Sasaki et al., 2019) et l'immunothérapie (Heidelberger et al., 2017) et est reconnue comme facteur prédictif de mortalité (Wiegert et al., 2020). En préservant contre la perte de masse musculaire, l'activité physique pourrait participer à une amélioration de la qualité de vie mais aussi de l'espérance de vie des patients.

4.3 L'activité physique volontaire ne prévient pas totalement la cachexie cancéreuse

Malgré ces effets, l'activité physique volontaire ne permet pas de protéger contre la perte de masse grasse et l'accumulation des fluides corporels chez les souris porteuses d'un cancer du pancréas. Bien que les conséquences de la perte de masse grasse chez les patients atteints de cachexie ne soient pas bien établies, il est suggéré qu'une perte rapide de tissus adipeux est associée à une réduction de la survie (Murphy et al., 2010). De plus, l'ascite, correspondant à l'accumulation de fluides/liquides dans l'abdomen est à l'origine d'effets indésirables. Elle induit un sentiment de gêne ainsi que la perte d'appétit et a été associée à un faible pronostic (Baretti et al., 2019). De plus, dans notre modèle, l'activité physique volontaire ne protège pas contre les altérations hépatiques. Plus particulièrement, l'activité physique volontaire ne permet pas de

réduire l'expression génique de PLA2G7, suggéré comme étant un marqueur de progression de cachexie cancéreuse au niveau systémique mais également hépatique (Morigny et al., 2021). De plus, elle ne permet pas non plus de réduire l'expression génique de protéines de la phase aigüe de l'inflammation telles que l'haptoglobine et le fibrinogène. La masse de la rate n'est pas protégée contre l'hypertrophie avec l'activité physique volontaire. Combinés, ces résultats suggèrent que l'activité physique volontaire n'a pas permis de réduire l'inflammation dans notre modèle. L'ensemble montre que l'activité physique volontaire ne permet pas de protéger complètement contre la cachexie cancéreuse.

Collectivement, ces données montrent que dans notre modèle, l'activité physique volontaire permet de ralentir le développement de la cachexie cancéreuse, mais ne permet pas d'éviter son apparition. Nous nous sommes donc demandés si la course sur tapis roulant pouvait permettre de maximiser les effets obtenus avec l'activité physique volontaire.

4.4 L'entraînement sur tapis roulant accélère le développement de la cachexie cancéreuse.

De façon surprenante, la course sur tapis roulant n'a pas réduit la croissance tumorale. Ce résultat, différent de celui observé avec l'activité physique volontaire, l'est également de ceux obtenus dans un modèle de PDAC [p48-Cre;LSL-KRasG12D/KC] (Kurz et al., 2022) et chez des souris atteintes de tumeur pulmonaire LLC (Alves et al., 2018). Par ailleurs, cette modalité n'a pas protégé contre la perte de poids, et l'a même accentué, ce qui a conduit à des degrés de sévérité de cachexie plus élevés. Cet effet est associé à une perte de la masse grasse, sans impact sur la perte de masse musculaire. Pourtant, il semblerait que l'entraînement sur tapis roulant ait permis de réduire l'inflammation en réponse au cancer. Nos résultats démontrent l'intérêt d'identifier plus clairement le rôle de l'activité physique sur la masse grasse ainsi que l'impact de la perte de masse grasse chez les patients atteints de cachexie cancéreuse.

Afin de comprendre pourquoi deux activités ont exercé des effets distincts dans notre étude, nous avons suivi la distance et la vitesse quotidienne parcourue tout au long du projet.

Les souris ayant pratiqué une activité physique volontaire ont parcouru en moyenne $3,10 \pm 1,44$ kms à 1km/h sur les 12h de la nuit et $0,42 \pm 0,24$ kms à $0,79\text{km/h}$ sur les 12h de la journée, et ce 7 jour sur 7. Ces résultats nous montrent que la majorité des efforts sont réalisés la nuit avec une distance et une vitesse plus élevée, bien que les souris pratiquent également volontairement le jour. Dans ce groupe, l'ensemble des activités réalisées représentent en moyenne $3,52 \pm 1,68$ kms à $0,9$ km/h sur une période de 24 heures.

En parallèle, les souris qui ont couru sur tapis roulant ont parcouru $0,56 \pm 0,1$ kms à $0,96$ km/h, sur une période de 40 minutes les jours d'entraînement, soit 5 jours sur 7. Ces résultats indiquent que (1) la distance parcourue par jour est supérieure chez les souris qui ont fait de l'activité volontaire sur roue (environ 2,96 kms de plus). Toutefois, les souris qui ont fait de la roue ont eu 24 heures pour parcourir cette distance, tandis que les souris sur tapis l'ont réalisée en 40 minutes et (2), la vitesse d'effort sur 24h est supérieure chez les souris tapis roulant. Cependant, la période où les souris sont les plus actives dans leur roue, soit la majeure partie du temps, leur vitesse est supérieure. L'ensemble de ces éléments montrent des différences de paramètres entre les deux modalités d'activité physique. Les souris qui ont une activité volontaire ont des quantités (distance) d'activité physique supérieures, sur une période plus longue (24h), avec une alternance de phase d'effort et de récupération. L'opposition des effets obtenus par nos deux modalités pourrait être attribuée à ces différences de paramètres. Toutefois, dans l'étude de Kurz, un entraînement sur tapis roulant permet de réduire la croissance tumorale dans un modèle de cancer du pancréas. Bien que l'intensité proposée soit inférieure à la nôtre (30 min à $0,54$ km/h, 5 fois par semaine), ils ont démontré que le fait d'augmenter la durée (temps) ou l'intensité (vitesse) de l'entraînement sur tapis ne modulait pas l'impact sur la croissance tumorale (30 min à $0,83\text{km/h}$ et 1h à $0,54\text{km/h}$) (Kurz et al., 2022). Ces résultats suggèrent un seuil à

dépasser pour obtenir des bénéfices, sans bénéfices supplémentaires lorsqu'il est dépassé.

Par ailleurs, les données sur les activités physiques réalisées nous montrent que les souris qui ont fait une activité physique volontaire pratique majoritairement sur la période nocturne alors que l'entraînement sur tapis roulant a été réalisé sur la période diurne. Les différences obtenues pourraient être attribuées à un effet du rythme circadien. En effet, les souris étant des animaux nocturnes, faire un entraînement sur tapis roulant pendant la journée pourrait générer un stress supplémentaire pour les animaux (Moraska et al., 2000). Toutefois, à l'heure à laquelle ont été réalisés les entraînements sur tapis roulant (8h du matin), nous avons pu observer des phases actives chez les souris pratiquant de la roue volontairement, suggérant que la course sur tapis roulant n'a pas été effectuée pendant les périodes de sommeil des souris.

L'ensemble de ces résultats démontre l'intérêt de poursuivre les recherches afin de mieux caractériser l'origine des différences obtenues entre nos deux modalités. Des analyses complémentaires autour du métabolisme énergétique sont actuellement en cours.

CONCLUSION

Cette étude montre que les effets de l'activité physique dans un modèle murin de cancer du pancréas semblent dépendre des modalités d'activité physique proposées. Alors que l'activité physique volontaire a limité l'atrophie musculaire associée au cancer du pancréas, l'entraînement sur tapis roulant a accéléré la perte de tissu adipeux et ainsi aggravé les degrés de sévérité de cachexie. Ces résultats justifient l'importance d'étudier différentes modalités d'activité physique afin de personnaliser les recommandations faites aux patients et ainsi améliorer leur prise en charge.

RÉFÉRENCES

Ali, Raafi, Vickie E. Baracos, Michael B. Sawyer, Laurent Bianchi, Sarah Roberts, Eric Assenat, Caroline Mollevi, et Pierre Senesse. 2016. « Lean Body Mass as an Independent Determinant of Dose-Limiting Toxicity and Neuropathy in Patients with Colon Cancer Treated with FOLFOX Regimens ». *Cancer Medicine* 5(4):607-16. doi: 10.1002/cam4.621.

Alves, Christiano R. R., Willian das Neves, Gabriel C. Tobias, Ney R. de Almeida, Raphael F. Barreto, Camila M. Melo, Camila de G. Carneiro, Alexandre T. Garcez, Daniele de P. Faria, Roger Chammas, et Patricia C. Brum. 2018. « High-Intensity Interval Training Slows down Tumor Progression in Mice Bearing Lewis Lung Carcinoma ». *JCSM Rapid Communications* 1(2):1-10. doi: 10.1002/j.2617-1619.2018.tb00008.x.

Arends, J., F. Strasser, S. Gonella, T. S. Solheim, C. Madeddu, P. Ravasco, L. Buonaccorso, M. a. E. de van der Schueren, C. Baldwin, M. Chasen, C. I. Ripamonti, et ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. 2021. « Cancer Cachexia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines ☆ ». *ESMO Open* 6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092.

Arthur, Susan Tsivitse, Joshua M. Noone, Bryce A. Van Doren, Debosoree Roy, et Christopher M. Blanchette. 2014. « One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA ». *Drugs in Context* 3:212265. doi: 10.7573/dic.212265.

Baracos, Vickie E., Lisa Martin, Murray Korc, Denis C. Guttridge, et Kenneth C. H. Fearon. 2018. « Cancer-Associated Cachexia ». *Nature Reviews. Disease Primers* 4:17105. doi: 10.1038/nrdp.2017.105.

Baretti, Marina, Bhargavi Pulluri, Hua-Ling Tsai, Amanda L. Blackford, Christopher L. Wolfgang, Daniel Laheru, Lei Zheng, Joseph Herman, Dung T. Le, Amol K. Narang, et Ana de Jesus-Acosta. 2019. « The Significance of Ascites in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma ». *Pancreas* 48(4):585-89. doi: 10.1097/MPA.0000000000001262.

Barret, Maximilien, Sami Antoun, Cécile Dalban, David Malka, Touraj Mansourbakht, Aziz Zaanani, Ewa Latko, et Julien Taieb. 2014. « Sarcopenia Is Linked to Treatment Toxicity in Patients with Metastatic Colorectal Cancer ». *Nutrition and Cancer* 66(4):583-89. doi: 10.1080/01635581.2014.894103.

Courneya, Kerry S., Roanne J. Segal, John R. Mackey, Karen Gelmon, Robert D. Reid, Christine M. Friedenreich, Aliya B. Ladha, Caroline Proulx, Jeffrey K. H. Vallance, Kirstin Lane, Yutaka Yasui, et Donald C. McKenzie. 2007. « Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25(28):4396-4404. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2024.

Fearon, Kenneth, Florian Strasser, Stefan D. Anker, Ingvar Bosaeus, Eduardo Bruera, Robin L. Fainsinger, Aminah Jatoi, Charles Loprinzi, Neil MacDonald, Giovanni Mantovani, Mellar Davis, Maurizio Muscaritoli, Faith Ottery, Lukas Radbruch, Paula Ravasco, Declan Walsh, Andrew Wilcock, Stein Kaasa, et Vickie E. Baracos. 2011. « Definition and Classification of Cancer Cachexia: An International Consensus ». *The Lancet Oncology* 12(5):489-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.

Florez Bedoya, Claudia Alvarez, Ana Carolina Ferreira Cardoso, Nathan Parker, An Ngo-Huang, Maria Q. Petzel, Michael P. Kim, David Fogelman, Salvador Gabriel Romero, Huamin Wang, Minjeong Park, Matthew H. G. Katz, et Keri L. Schadler. 2019. « Exercise during Preoperative Therapy Increases Tumor Vascularity in Pancreatic Tumor Patients ». *Scientific Reports* 9(1):1-8. doi: 10.1038/s41598-019-49582-3.

Heidelberger, Valentine, François Goldwasser, Nora Kramkimel, Anne Jouinot, Olivier Huillard, Pascaline Boudou-Rouquette, Johan Chanal, Jennifer Arrondeau, Nathalie Franck, Jérôme Alexandre, Benoît Blanchet, Karen Leroy, Marie-Françoise Avril, Nicolas Dupin, et Sélim Aractingi. 2017. « Sarcopenic Overweight Is Associated with Early Acute Limiting Toxicity of Anti-PD1 Checkpoint Inhibitors in Melanoma Patients ». *Investigational New Drugs* 35(4):436-41. doi: 10.1007/s10637-017-0464-x.

Henderson, Sally E., Neil Makhijani, et Thomas A. Mace. 2018. « Pancreatic Cancer-Induced Cachexia and Relevant Mouse Models ». *Pancreas* 47(8):937-45. doi: 10.1097/MPA.0000000000001124.

Hopkinson, Jane B. 2014. « Psychosocial Impact of Cancer Cachexia ». *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5(2):89-94. doi: 10.1007/s13539-014-0142-1.

Kitaoka, Yu, Mitsunori Miyazaki, et Shin Kikuchi. 2021. « Voluntary Exercise Prevents Abnormal Muscle Mitochondrial Morphology in Cancer Cachexia Mice ». *Physiological Reports* 9(16):e15016. doi: 10.14814/phy2.15016.

Kurz, Emma, Carolina Alcantara Hirsch, Tanner Dalton, Sorin Alberto Shadaloey, Alireza Khodadadi-Jamayran, George Miller, Sumedha Pareek, Hajar Rajaei, Chirayu Mohindroo, Seyda Baydogan, An Ngo-Huang, Nathan Parker, Matthew H. G. Katz, Maria Petzel, Emily Vucic, Florencia McAllister, Keri Schadler, Rafael Winograd, et Dafna Bar-Sagi. 2022. « Exercise-Induced Engagement of the IL-15/IL-15R α Axis Promotes Anti-Tumor Immunity in Pancreatic Cancer ». *Cancer Cell* 40(7):720-737.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2022.05.006.

Laviano, A., M. M. Meguid, Z. J. Yang, J. R. Gleason, C. Cangiano, et F. Rossi Fanelli. 1996. « Cracking the Riddle of Cancer Anorexia ». *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 12(10):706-10. doi: 10.1016/s0899-9007(96)00164-5.

Li, Guohua, Yu Gan, Yingchao Fan, Yufeng Wu, Hechun Lin, Yanfang Song, Xiaojin Cai, Xiang Yu, Weihong Pan, Ming Yao, Jianren Gu, et Hong Tu. 2015. « Enriched Environment Inhibits Mouse Pancreatic Cancer Growth and Down-Regulates the Expression of Mitochondria-Related Genes in Cancer Cells ». *Scientific Reports* 5(1):7856. doi: 10.1038/srep07856.

Moraska, A., T. Deak, R. L. Spencer, D. Roth, et M. Fleshner. 2000. « Treadmill Running Produces Both Positive and Negative Physiological Adaptations in Sprague-Dawley Rats ». *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 279(4):R1321-1329. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.4.R1321.

Morigny, Pauline, Doris Kaltenecker, Julia Zuber, Juliano Machado, Lisa Mehr, Foivos-Filippos Tsokanos, Hanna Kuzi, Chris D. Hermann, Michael Voelkl, German Monogarov, Christoph Springfield, Victor Laurent, Bernd Engelmann, Helmut Friess, Inka Zörnig, Achim Krüger, Jeroen Krijgsveld, Olga Prokopchuk, Søren Fisker Schmidt, Maria Rohm, Stephan Herzig, et Mauricio Berriel Diaz. 2021. « Association of Circulating PLA2G7 Levels with Cancer Cachexia and Assessment of Darapladib as a Therapy ». *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 12(5):1333-51. doi: 10.1002/jcsm.12758.

Murphy, R. A., M. S. Wilke, M. Perrine, M. Pawlowicz, M. Mourtzakis, J. R. Lieffers, M. Maneshgar, E. Bruera, M. T. Clandinin, V. E. Baracos, et V. C. Mazurak. 2010. « Loss of Adipose Tissue and Plasma Phospholipids: Relationship to Survival in Advanced Cancer Patients ». *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 29(4):482-87. doi: 10.1016/j.clnu.2009.11.006.

Muscaritoli, Maurizio, Jann Arends, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, Elisabeth Hütterer, Elizabeth Isenring, Stein Kaasa, Zeljko Krznaric, Barry Laird, Maria Larsson, Alessandro Laviano, Stefan Mühlebach, Line Oldervoll, Paula Ravasco, Tora S. Solheim, Florian Strasser, Marian de van der Schueren, Jean-Charles Preiser, et Stephan C. Bischoff. 2021. « ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Cancer ». *Clinical Nutrition* 40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.

Padilha, Camila Souza, Fernando Henrique Borges, Lilian Eslaine Costa Mendes da Silva, Fernando Tadeu Trevisan Frajacomo, Alceu Afonso Jordao, José Alberto Duarte, Rubens Cecchini, Flávia Alessandra Guarnier, et Rafael Deminice. 2017. « Resistance Exercise Attenuates Skeletal Muscle Oxidative Stress, Systemic pro-Inflammatory State, and Cachexia in Walker-256 Tumor-Bearing Rats ». *Applied Physiology, Nutrition,*

and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme 42(9):916-23. doi: 10.1139/apnm-2016-0436.

Prado, Carla M. M., Vickie E. Baracos, Linda J. McCargar, Marina Mourtzakis, Karen E. Mulder, Tony Reiman, Charles A. Butts, Andrew G. Scarfe, et Michael B. Sawyer. 2007. « Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Toxicity ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 13(11):3264-68. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3067.

Puppa, Melissa J., E. Angela Murphy, Raja Fayad, Gregory A. Hand, et James A. Carson. 2014. « Cachectic skeletal muscle response to a novel bout of low-frequency stimulation ». *Journal of Applied Physiology* 116(8):1078-87. doi: 10.1152/jappphysiol.01270.2013.

Rosa-Caldwell, Megan E., Jacob L. Brown, David E. Lee, Michael P. Wiggs, Richard A. Perry, Wesley S. Haynie, Aaron R. Caldwell, Tyrone A. Washington, Wen-Juo Lo, et Nicholas P. Greene. 2020. « Hepatic alterations during the development and progression of cancer cachexia ». *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 45(5):500-512. doi: 10.1139/apnm-2019-0407.

Sasaki, Shun, Eiji Oki, Hiroshi Saeki, Takayuki Shimose, Sanae Sakamoto, Qingjiang Hu, Kensuke Kudo, Yasuo Tsuda, Yuichiro Nakashima, Koji Ando, Yoshito Akagi, Yoshihiro Kakeji, Hideo Baba, et Yoshihiko Maehara. 2019. « Skeletal Muscle Loss during Systemic Chemotherapy for Colorectal Cancer Indicates Treatment Response: A Pooled Analysis of a Multicenter Clinical Trial (KSCC 1605-A) ». *International Journal of Clinical Oncology* 24(10):1204-13. doi: 10.1007/s10147-019-01460-8.

Toledo, Míriam, Fabio Penna, Sílvia Busquets, Francisco J. López-Soriano, et Josep M. Argilés. 2014. « Distinct Behaviour of Sorafenib in Experimental Cachexia-Inducing Tumours: The Role of STAT3 ». *PLoS ONE* 9(12):e113931. doi: 10.1371/journal.pone.0113931.

Torres, María P., Satyanarayana Rachagani, Joshua J. Soucek, Kavita Mallya, Sonny L. Johansson, et Surinder K. Batra. 2013. « Novel Pancreatic Cancer Cell Lines Derived from Genetically Engineered Mouse Models of Spontaneous Pancreatic Adenocarcinoma: Applications in Diagnosis and Therapy ». *PloS One* 8(11):e80580. doi: 10.1371/journal.pone.0080580.

Tsitkanou, Stavroula, Kevin A. Murach, Tyrone A. Washington, et Nicholas P. Greene. 2022. « Exercise Counteracts the Deleterious Effects of Cancer Cachexia ». *Cancers* 14(10):2512. doi: 10.3390/cancers14102512.

Vanderveen, Brandon N., Dennis K. Fix, Brittany R. Counts, et James A. Carson. 2020. « The Effect of Wheel Exercise on Functional Indices of Cachexia in Tumor-Bearing Mice ». *Medicine & Science in Sports & Exercise* 52(11):2320-30. doi: 10.1249/MSS.0000000000002393.

Weir, J. B. de V. 1949. « New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism ». *The Journal of Physiology* 109(1-2):1-9.

Wiegert, Emanuely Varea Maria, Livia Costa de Oliveira, Larissa Calixto-Lima, Natália Alvarenga Borges, Juliana Rodrigues, Márcia Soares da Mota E Silva Lopes, et Wilza Arantes Ferreira Peres. 2020. « Association between Low Muscle Mass and Survival in Incurable Cancer Patients: A Systematic Review ». *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 72:110695. doi: 10.1016/j.nut.2019.110695.

Zheng, Xi, Xiao-Xing Cui, Mou-Tuan Huang, Yue Liu, Weichung Joe Shih, Yong Lin, Yao Ping Lu, George C. Wagner, et Allan H. Conney. 2008. « Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreas Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice ». *Oncology reports* 19(6):1583-88.

Étude complémentaire à l'étude n°2 : L'activité physique volontaire ne ralentit pas la croissance tumorale et la perte de poids dans un modèle murin de cancer de la prostate, contrairement à l'entraînement sur tapis roulant.

AVANT-PROPOS

Durant mon master 2 et le début de mon doctorat, je me suis intéressée à la capacité de l'activité physique à moduler l'efficacité de la radiothérapie dans un modèle murin de cancer de la prostate. En effet, bien que l'activité physique soit une stratégie de plus en plus intégrée dans le parcours de soins de nombreux patients atteints de cancer, ses effets sur l'efficacité des traitements restent peu clairs.

Ces travaux ont été publiés dans le journal « **Cancers** » Suzanne Dufresne, **Cindy Richard**, Arthur Dieumegard, Luz Orfila, Gregory Delpon, Sophie Chiavassa, Brice Martin, et al. « Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer: The Importance of Physical Activity Modalities? » *Cancers* 13, n° 21 (janvier 2021): 5402. <https://doi.org/10.3390/cancers13215402>. (Dufresne et al. 2021)

RESULTATS COMPLÉMENTAIRES

La figure 6 (TR slows down tumor growth in both PC-3 and PPC-1 xenografts while VWR has no effect) publiée dans cet article original, complétée par des données supplémentaires ont permis de mettre en avant des réponses différentielles des modalités d'activité physique sur le développement tumoral prostatique et la cachexie associée.

Nous avons notamment observé que seul l'entraînement sur tapis roulant permettait de ralentir la croissance tumorale au sein de deux modèles de cancer de la prostate PC-3 (**Figure 6C**) et PPC-1 (**Figure 6E**). L'activité physique volontaire (CaVWR) n'a eu aucun effet sur ce paramètre, et ce, dans les deux modèles expérimentaux.

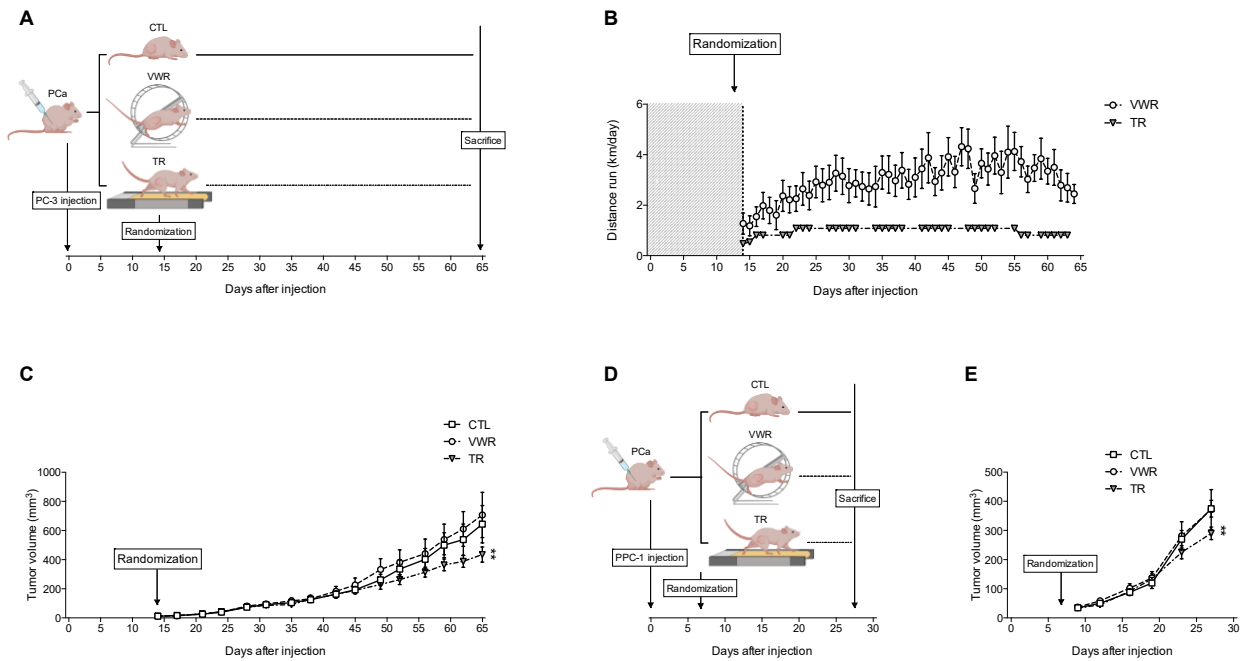


Figure 6. TR slows down tumor growth in both PC-3 and PPC-1 xenografts while VWR has no effect. (A) Experimental design with PC-3 xenografts; (B) Distance ran (km/day) throughout the protocol by VWR and TR mice; (C) Tumor volume (in mm³) evolution in PC-3 xenografts; (D) Experimental design with PPC-1 xenografts; (E) Tumor volume (in mm³) evolution in PPC-1 xenografts. Data are represented as means \pm SEM. ** $p < 0.01$.

En poursuivant nos analyses dans le modèle PPC-1 (données complémentaires), nous avons observé une perte de poids (**Figure 7A**) associée à une atrophie du muscle gastrocnémien (**Figure 7B**) ainsi qu'une perte de tissu adipeux épididymaire (**Figure 7C**) chez les souris CaCTL comparativement aux souris saines. L'entraînement sur tapis roulant a réduit la perte de tissu adipeux épididymaire induite par le cancer (**Figure 7C**), mais il n'a pas permis de lutter contre l'atrophie musculaire (**Figure 7B**) et la perte de poids (**Figure 7A**). L'activité physique volontaire sur roue n'a eu aucun effet sur l'ensemble des paramètres mesurés effet (**Figure 7A, 7B et 7C**).

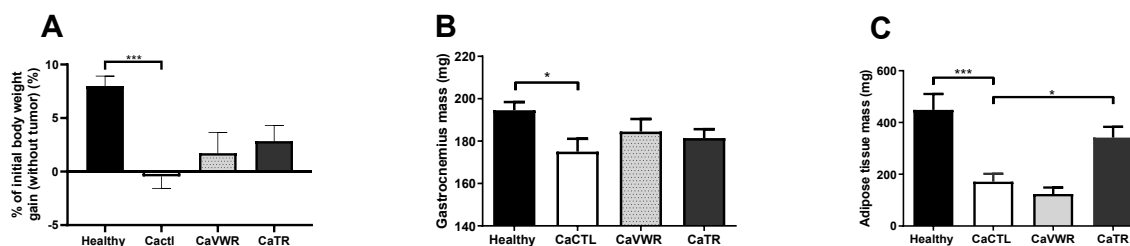


Figure 7 : RT reduces adipose tissue loss in PPC-1 xenografts, while VWR has no effect. (A) percent of initial body weight gain (without tumor) (in %) ; **(B)** gastrocnemius mass (in mg) ; **(C)** epididymal adipose tissue mass (in mg). Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

Ces résultats soulignent l'importance de personnaliser l'activité physique en fonction du type de cancer. En effet, en proposant les mêmes modalités d'activités physiques, réalisées aux mêmes heures dans deux modèles murins de cancer (prostate et pancréas), nous constatons que la réponse des animaux n'est pas la même. Bien que les animaux soient de souches différentes (C57BL/6 pour le pancréas et nude pour la prostate) et que les cancers soient d'origines différentes (murine pour le pancréas et humaine pour la prostate), ces données montrent que l'impact de l'activité physique n'est pas généralisable à l'ensemble des cancers. Elles démontrent donc l'intérêt de poursuivre les études. De futures expériences autour de l'analyse du rythme circadien, du métabolisme et du système immunitaire devront être effectuées afin de mieux comprendre ces réponses différentielles.

Article

Voluntary wheel running does not enhance radiotherapy efficiency in a preclinical model of prostate cancer: the importance of physical activity modalities?

Suzanne Dufresne ¹, **Cindy Richard** ¹, Arthur Dieumegard ¹, Luz Orfila ¹, Gregory Delpon ², Sophie Chiavassa ², Brice Martin ¹, Laurent Rouvière ³, Jean-Michel Escoffre ⁴, Edward Oujagir ⁴, Baudouin Denis de Senneville ⁵, Ayache Bouakaz ⁴, Nathalie Rioux-Leclercq ⁶, Vincent Potiron ^{3,7} and Amélie Rébillard ^{1,8*}

¹ University of Rennes, M2S-EA7470, F-35000 Rennes, France.

² Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau, 44805 Saint Herblain, France

³ University of Rennes, IRMAR – UMR CNRS 6625, F-35000 Rennes, France

⁴ UMR 1253, iBrain, INSERM, Université de Tours, France

⁵ CNRS University of Bordeaux, « Institut de Mathématiques de Bordeaux », UMR 5251, F-33400 Talence, France

⁶ Department of Pathological Anatomy and Cytology, Université Rennes 1, 35000 Rennes, France

⁷ LaBCT, CRCINA INSERM U1232, Université de Nantes, Université d'Angers, 44000 Nantes, France

⁸ Institut Universitaire de France (IUF)

* Correspondence: amelie.rebillard@univ-rennes2.fr; +33290091587

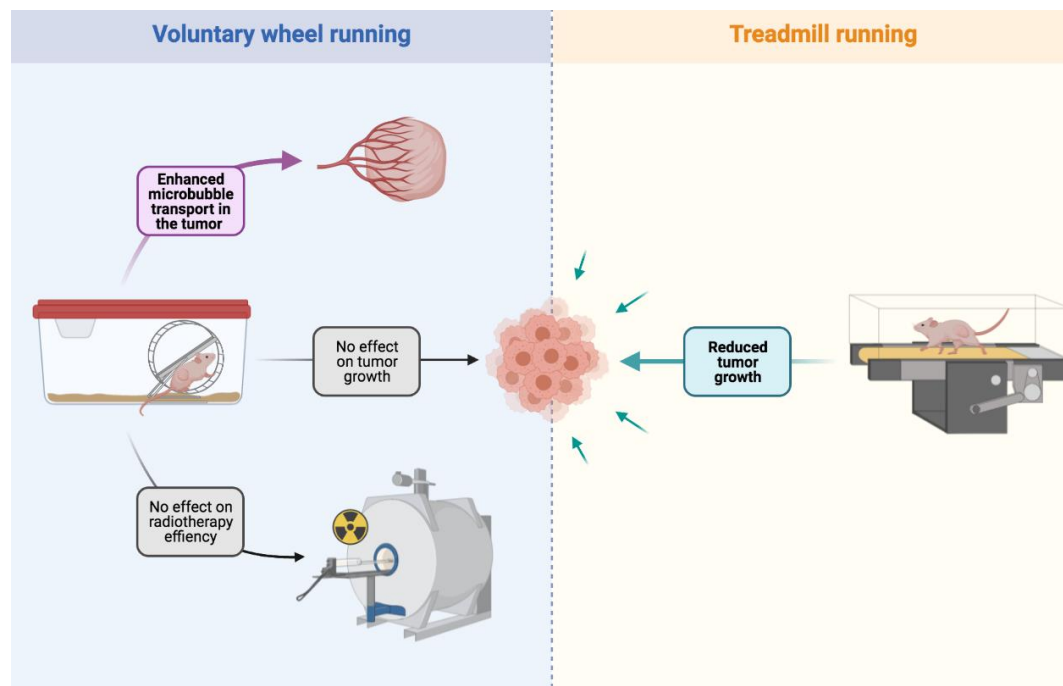
Simple Summary: Physical activity is increasingly incorporated in cancer patient health care as a strategy to improve survival outcomes. Its effects on treatment efficiency remains however unclear. The aim of our preclinical study is to evaluate whether access to a running wheel could enhance the response to radiotherapy in mice with prostate cancer. We observed that voluntary wheel running (VWR) did not slow down tumor growth but appeared to modulate some parameters related to tumor perfusion. However, this did not result in enhanced response to radiotherapy. To investigate whether the lack of benefits on tumor growth observed with VWR could be attributed to the choice of physical activity modality, we conducted additional experiments comparing the effects of treadmill running *versus* VWR in two different preclinical models of prostate cancer. Only treadmill running was able to slow down tumor growth. Hence, the anti-cancer effects of physical activity seem dependent on its modalities.

Abstract: Physical activity is increasingly recognized as a strategy able to improve cancer patient outcome and its potential to enhance treatment response is promising, even though unclear. In our study we used a preclinical model of prostate cancer to investigate whether voluntary wheel running (VWR) could improve tumor perfusion and enhance radiotherapy (RT) efficiency. Nude athymic mice were injected with PC-3 cancer cells and either remained inactive or were housed with running wheels. Apparent microbubble transport was enhanced with VWR, which we hypothesized could improve the RT response. When repeating the experiments and adding RT, we however observed that VWR did not influence RT efficiency. These findings contrasted with previous results

Études

and prompted us to evaluate if the lack of effects observed on tumor growth could be attributable to the physical activity modality used. Using PC-3 and PPC-1 xenografts, we randomized mice to either inactive controls, VWR, or treadmill running (TR). In both models, TR (but not VWR) slowed down tumor growth, suggesting that the anti-cancer effects of physical activity are dependent on its modalities. Providing a better understanding of which activity type should be recommended to cancer patients thus appears essential to improve treatment outcomes.

Keywords: physical activity 1; exercise 2; prostate cancer 3; radiotherapy 4; radiation therapy 5; vascularization 6; proliferation 7.



Graphical abstract

1. Introduction

Over the past 20 years, the relationship between physical activity and survival in cancer patients has raised considerable interest (Christensen et al., 2018a). In recent systematic reviews and meta-analyses, it was highlighted that engaging in regular physical activity results in lower all-cause and cancer-specific mortality across several cancer types (Friedenreich et al., 2020d; A. V. Patel et al., 2019b). In line with this, numerous preclinical studies investigated the potential anti-cancer effect of physical activity in a wide variety of cancer types, with the majority reporting reduced tumor initiation or multiplicity and slower tumor growth in active versus sedentary rodents (Ashcraft et al., 2016b). Importantly, these effects are likely to be dependent on the cancer type or subtype and the physical activity modality used (Ashcraft et al., 2016b). Nevertheless, several plausible biological mechanisms underpinning the benefits of physical activity on tumor growth have been identified and can be grouped into four main categories: (a) vascularization and blood perfusion, (b) immune function, (c) tumor metabolism and (d) muscle-to-cancer cross-talk (L. Pedersen et al., 2015). The identification of these mechanisms, as well as the gathering of epidemiological evidence showing improved survival rates in active *versus* inactive cancer patients, provides a rationale for the potential of physical activity to improve cancer treatment efficiency (Ashcraft et al., 2019a). In particular, exercise may enhance the delivery of various treatments through increased tumor perfusion and reduced hypoxia. Indeed, two preclinical studies reported that improved tumor vascularization in response to regular physical activity sensitized tumor cells to chemotherapeutic agents in models of breast cancer (Betof et al., 2015a) and pancreatic ductal adenocarcinoma (Schadler et al., 2016a). Furthermore, physical activity has been shown to improve immunotherapy and/or radiotherapy (RT) efficiency through modulation of the immune system in preclinical models of breast and prostate cancer (PCa) (Dufresne et al., 2020a; Wennerberg et al., 2020b). However, the potential implication of tumor vascularization in these effects remains unknown. Hence, the aim of the current study is to evaluate whether voluntary wheel running (VWR) was able to improve tumor perfusion and modulate radiotherapy efficiency in a murine model of PCa.

2. Materials and Methods

2.1. Cell culture

The PC-3 human prostate cancer cells were either purchased from Sigma-Aldrich (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) or from ATCC (ATCC, Manassas, Virginia, USA). The PPC-1 human prostate cancer cells were obtained as a gift from Pr. James Norris (Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA). Both prostate cancer cell lines were maintained in a humidified atmosphere at 37°C; 5% CO₂. PC-3 cells were cultured in either Coons Modified Ham's F12 or RPMI 1640 medium and PPC-1 cells were cultured in RPMI 1640 medium. Medium of both cell lines was supplemented with 10% FBS and 0.1% penicillin/streptomycin (Gibco, Invitrogen, Waltham, MA, USA).

2.2. Animals and tumor models

Animal experiments were approved by the Animal Experimentation Ethics Committee and were conducted at the animal facility of the M2S laboratory (n°A3504734) in accordance with the ethical standards of the European Community (directive 86/609/EEC). Six-seven-week-old male nude athymic mice (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France and Envigo, Gannat, France) were housed in standard laboratory conditions and maintained on a 12:12 hours dark-light cycle with a temperature- and humidity-controlled environment. Their body weight was monitored throughout the entire study.

In the first set of experiments, mice received either a subcutaneous injection of 2.5×10^6 human PCa PC-3 cells or PBS. Approximately 5% of the mice injected with PC-3 cells did not develop tumors or had uncharacteristic tumor size/shape (e.g., two separate tumors) and were withdrawn from the study. 24 days following the injection, mice with PC-3 tumors were randomized to either sedentary control or were housed with running wheels. Hence, a total of three experimental groups were determined: (1) Healthy (n=9), (2) Cancer control (CTL, n=8) and (3) Cancer VWR (VWR, n=7). Mice in the VWR group had access to the wheels for a total of 25 days and all the animals included in this set of experiments were euthanized 50 days after cancer cell injection.

In the second set of experiments, mice were also injected subcutaneously with 2.5×10^6 PC-3 cells and randomized 24 days after cancer cell injection to either (1) sedentary controls (CTL; n=9), (2) VWR (n=8), (3) RT (n=9), or (4) RT combined with VWR (RT-VWR; n=9). Mice undergoing VWR had access to a wheel for 25 days, and all animals were euthanized 50 days after cancer cell injection.

In the third set of experiments, mice were injected subcutaneously with either 2.5×10^6 PC-3 cells or 8×10^6 PPC-1 cells. Mice with no tumors or defective tumor growth were withdrawn from the study. PC-3 and PPC-1 mice were randomized 14 days and 7 days following cancer cell injection, respectively. Mice were randomized to either (1) sedentary cancer control (CTL; n=9 for PC-3 and n=9 for PPC-1), (2) VWR (n=7 for PC-3 and n=10 for PPC-1) or (3) TR (n=9 for PC-3 and n=12 for PPC-1). VWR and TR activities were performed for a total of 50 days in the PC-3 model and 19 days in the PPC-1 model. PC-3 and PPC-1 mice were euthanized 65 days and 27 days following tumor cell injection, respectively.

Tumor volume was assessed regularly throughout the protocol with sliding calipers. The formula used to calculate tumor volume was: length x width x height x 0.5236 (in mm³).

At the end of the protocols, mice were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (50 mg/kg) and xylazine (4 mg/kg) before being euthanized.

Tumors were retrieved and washed in PBS before being separated in two in their center, with half being frozen in liquid nitrogen and the other half being embedded in OCT prior to being immersed in cooled isopentane. Samples were stored at -80°C.

2.3. Physical activity models

Mice undergoing VWR activity were housed with running wheels (Intellibio, France) which could be accessed at all times every day. The daily distance covered was calculated recorded daily. To be able to precisely determine the VWR activity of each mouse, all the animals

included in the study were housed individually (including non-VWR mice to avoid bias).

Mice following a TR program ran on a treadmill (Ugo Basile, Gemonio, Italy) five days per week. The intensity and duration of the running sessions reached 18 m/min for 60 min with a 10% incline on day 22. For the final nine sessions, duration was reduced to 45 min/day as the tumor grew larger.

2.4. Radiotherapy treatment

RT treatment was initiated 28 days following cancer cell injection. The system used (XRAD 225Cx, PXI, CRCNA, Nantes, France) has been previously described (Dufresne et al., 2020a). Irradiations were delivered with two opposed beams (225 kVp, 13 mA, 0.3 mm Cu filter) and a dose rate of 3.06 Gy/min. The treatment was targeted to the tumor by 3D imaging (Cone Beam CT). The mice undergoing RT received four sessions of 5 Grays (Gy) spread across two weeks (20 Gy total) and were anesthetized upon each RT sessions with 3% halothane in 100% oxygen.

2.5. Assessment of microbubble transport in the tumor

In the first set of experiments, four representative mice in the CTL and VWR groups were selected for the assessment of microbubble transport in the tumor. As previously described (Escoffre et al., 2013), ultrasound B-mode imaging (Vevo 2100 System, Visualsonics Inc., Toronto, Canada) et 21 MHz (MS-250 probe) was used to image subcutaneous PC-3. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) imaging was performed in order to investigate the tumor perfusion 47 days following PC-3 tumor cell injection. Briefly, a bolus injection of 70 μ L of gas microbubbles (Vevo MicroMarker[®] contrast agents, Visualsonics Inc., Toronto, Canada) was administered intravenously under anesthesia. Immediately after this injection, video clips of nonlinear contrast images were recorded during 36s at 10 frames/s. The apparent microbubble transport parameters visible on CEUS was quantitatively analyzed as previously reported (Denis de Senneville et al., 2018). The used tool embeds an “optical flow” algorithm (Corpetti et al., 2002; Horn & Schunck, 1981) designed to mimic the human visual perception of object transport in image series. We quantify divergence (sources and sinks) and amplitudes in obtained dense transport fields, which provided very simple indicators of displacement vector orientations and magnitudes (Denis de Senneville et al., 2020).

2.6. Immunohistochemistry analyses

Half of each tumor was embedded in OCT prior to being immersed in cooled isopentane and stored at -80°C. Tissue sections of 8 μ m thickness were obtained using the LEICA CM3050S cryostat and mounted on glass slides.

To evaluate tumor cell characteristics, tumor sections were stained with Hematoxylin and Eosin (H&E) which colors the nucleus in dark purple and the cytoplasm in a lighter pink shade. This enables for the evaluation of necrotic areas. Necrotic areas were defined on the H&E slides by the absence of tumor cell nuclei and were expressed as necrotic area relative to total tumor area.

Immunohistological staining for Ki67 was performed with the Ventana detection kit (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA) on the Discovery XT Automated IHC stainer as previously described (Dufresne et al., 2020a). Slides were incubated with the primary antibody for Ki67 (NB600-1252, Novus Biologicals, Centennial, CO, USA; dilution at 1/400) before using a goat anti-rabbit. A DAPI staining was also performed and cover-slipped. Ki67 was analyzed with ImageJ software and reported as the percentage of Ki67 positive cells relative to the total number of cells.

Immunohistochemistry for tumor vascularization was performed using previously published staining procedures (Potiron et al., 2013). The following antibodies were used: rat anti-mouse CD31 (BD Biosciences, Le Pont-de-Claix, France), rabbit anti-mouse desmin (Ozyme, Saint-Cyr L'école, France) Cy3-conjugated mouse anti-alpha smooth muscle actin (Sigma), Alexa⁶⁴⁷-conjugated goat anti-rabbit and Alexa⁴⁸⁸-conjugated goat anti-rat (Life Technologies). Slides were mounted in Prolong Gold with DAPI (Life Technologies) for nuclei counterstaining and observed using a Vectra (Akoya Biosciences, multispectral fluorescence microscope at 40x. Analyses were performed on original 16-bit tiff images at 40x resolution using ImageJ 1.46r software (National Institutes of Health, USA) as previously described (Potiron et al., 2013). Vessels were counted as groups formed by CD31-positive pixels distant of $\leq 1 \mu\text{m}$. Alpha-SMA and desmin were measured within the perivascular area, as defined as the $2 \mu\text{m}$ region surrounding CD31-positive objects.

2.7. Western blot analyses

Tissue samples were lysed in buffer (50 mM Tris-HCl, 10 mM EDTA, 1% SDS) and protein concentration was determined using a Lowry protein assay. Proteins (50 μg) were separated by SDS-PAGE and transferred onto nitrocellulose membranes (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). After being blocked with 5% BSA or nonfat dry milk in TBS-Tween (0.05%), membranes were incubated overnight at 4°C with the appropriate primary antibodies (Table 1). After being washed three times with TBS-Tween (0.05%), membranes were incubated with secondary antibodies for 1 hour at room temperature. Immunoreactive bands were visualized with Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA). Protein loading was normalized to HSC70 expression.

Table 1. List of the antibodies used for Western blot

Protein	MW ¹ (kDa)	Reference	Dilution	Source
cCASP3	17, 19	Cell signaling 9661	1/500	Rabbit
BAX	20	Cell signaling 2772	1/1000	Rabbit
P21	21	Cell signaling 2947	1/1000	Rabbit
P27	27	Cell signaling 2552	1/1000	Rabbit
BCL-2	28	Abcam ab7973	1/1000	Rabbit
p-ERK1/2	42, 44	Cell signaling 4376	1/1000	Rabbit
ERK1/2	42, 44	Santa Cruz sc-514302	1/1000	Mouse
p-AKT	60	Cell signaling 9271	1/1000	Rabbit
AKT	60	Cell signaling 9272	1/1000	Rabbit
HSC70	70	Santa Cruz sc-7298	1/5000	Mouse

¹ Molecular Weight (MW)

2.7. Statistical analyses

To evaluate the effect of the different strategies on tumor growth, a linear mixed model (Gałecki & Burzykowski, 2013) was used. Indeed, due to repeated measures, we cannot consider that all tumor volumes are independent since many measures are made on the same individuals. Classical linear or ANOVA models are thus not suitable and linear mixed models are usually developed for such data. These models are expanded into two parts: a fixed part which represents global effects of the covariates and a random part which allows to avoid the problem of non-independence. For our data, we consider $Y_{itk} = \alpha_{0k} + \alpha_{1k}t + \alpha_{2k}t^2 + \beta_{0i} + \beta_{1i}t + \beta_{2i}t^2 + \varepsilon_{itk}$ where Y_{itk} stands for the tumor volume at date t for individual i with condition k (e.g., CTL or VWR). Fixed effects are represented by parameters α while random effects are collected in β parameters. The random parameters $\beta_i = (\beta_{0i}, \beta_{1i}, \beta_{2i}), i=1, \dots, n_I$ are independent and follow a normal distribution $N(\begin{pmatrix} 0 \\ \sigma_1^2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3^2 \end{pmatrix})$. Error terms ε_{itk} are assumed to be independent with normal distribution $N(0, \sigma^2)$.

All other statistical analyses were performed in Prism6 (GraphPad softwares, San Diego, CA, USA). After testing for normality, the results were analyzed using either t-test or Mann-Whitney test when two groups were compared. When three groups were compared, a one-way ANOVA or Kruskal-Wallis test was used, depending on whether the data followed a normal distribution or not, followed by Tukey or Dunn's post hoc tests, respectively. In the set of experiments combining VWR with RT (with a total of four experimental groups), the data was analyzed using a two-way ANOVA with the two main variables being (a) VWR and (b) RT. If the two-way ANOVA showed a significant interaction, the main effects were analyzed, and Tukey post hoc tests were performed. Finally, tumor growth was assessed using a mix model. Comparisons were considered significant for p values below 0.05. Data are represented as means \pm SEM.

3. Results

3.1. VWR alters microbubbles apparent transport in the tumor tissue

The experimental protocol performed to assess whether VWR could impact microbubble transport is depicted in Figure 1.A. In these experiments, PC-3 mice ran on average 3.13 ± 0.68 km/day (Figure 1.B.) and this activity did not result in body weight differences compared to tumor-bearing CTL mice. However, both inactive and active tumor-bearing mice exhibited lower body weight compared to healthy mice (Figure 1.C. and Figure 1.D.).

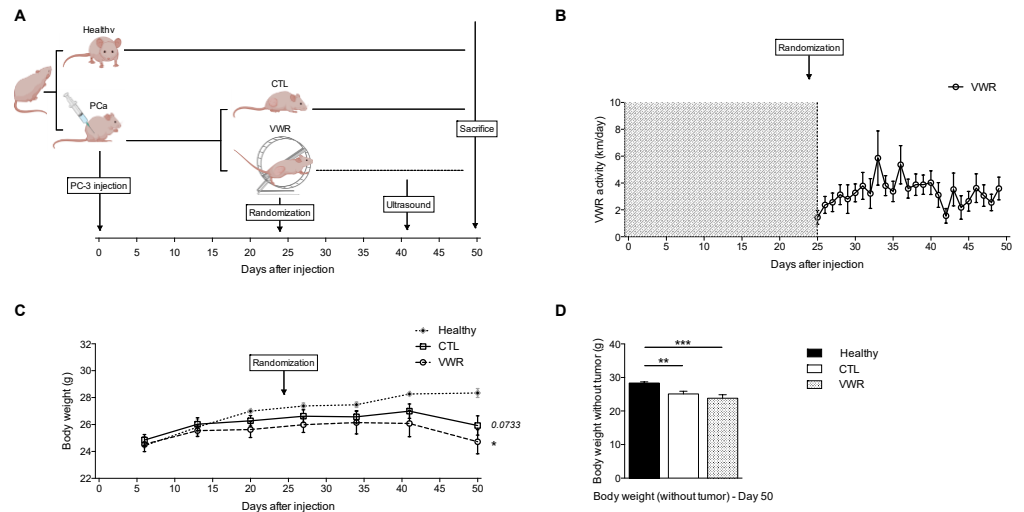


Figure 1. PC-3 xenografts exhibit lower body weight than non-tumor-bearing nude mice and VWR does not counteract this effect. (A) Experimental design; (B) VWR activity (in km/day) over time; (C) Body weight (in g) evolution; (D) Body weight after tumor was retrieved (in g) the day mice were euthanized (day 50). Data are represented as means \pm SEM. ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

We firstly evaluated whether VWR initiated in established tumors was able to modulate tumor perfusion in a PC-3 xenograft model.

To gather information related to tumor perfusion, dynamic contrast agent enhanced ultrasound was performed 41 days after tumor cell injection with gas-filled microbubble contrast agents used as intravascular flow tracers. Both apparent microbubble transport amplitude and divergence evident on CEUS were analyzed. The amplitude corresponds to microbubble apparent velocity, while transport field divergence represents the directions of tumor blood flow (i.e., sources/centripetal trajectories in estimated velocity vector fields). The results obtained showed that microbubble transport amplitude was unaffected by VWR (Figure 2.A. and Figure 2.B.), while transport field divergence was significantly increased with VWR ($p < 0.05$; Figure 2.A. and Figure 2.C.) suggesting modifications of tumor perfusion with VWR.

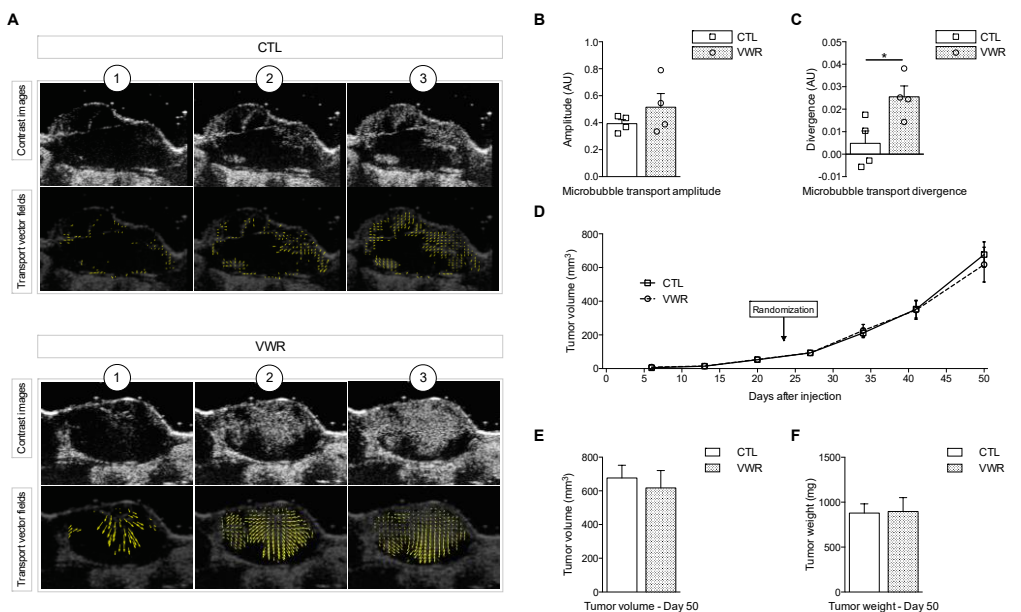


Figure 2. VWR modulates microbubble transport in the tumor but does not

impact tumor growth. (A) Representative images of microbubble transport estimates from the DCEUS in CTL and VWR mice acquired at (1) 0 s, (2) 1 s and (3) 2 s after bolus arrival. For each experimental group, the first row shows contrast images and the second row displays estimated apparent transport fields; (B) Quantification of microbubble transport amplitude; (C) Quantification of microbubble transport divergence; (D) Tumor volume (in mm³) evolution; (E) Tumor volume (in mm³) on the day mice were euthanized (day 50); (F) Tumor weight (in mg) on day 50. Data are represented as means ± SEM. * p<0.05

3.2. VWR does not impact PC-3 tumor growth

Despite the differences observed on the tumor ultrasound, VWR did not slow down tumor growth (Figure 2.D.). On the last day of the experiment (day 50), average tumor volume was 677±75 mm³ in CTL mice and their tumors weighed 880±103 mg. VWR animals had tumors measuring 620±90 mm³ and weighing 871±136 mg on average, with no notable difference compared to the CTL group (Figure 2.E. and Figure 2.F.).

3.3. VWR does not impact RT efficiency in PC-3 xenografts

Modulation of tumor perfusion can improve tumor oxygenation, which is a critical factor for radiotherapy efficiency (Bristow & Hill, 2008). Since it appears that tumor perfusion was modulated by VWR, we conducted a second set of experiments to assess whether VWR could enhance RT efficiency (the study design can be found on Figure 3.A.). We confirmed that VWR did not influence tumor growth (Figure 3.B.), with tumors averaging 684±77 mm³ and 802±63 mg in VWR mice compared to 691±111 mm³ and 860±116 mg in the control group (Figure 3.C. and Figure 3.D.). RT, as expected, decreased tumor growth (Figure 3.B.) with tumors reaching 172±19 mm³ and 214±25 mg on day 50. The combination of RT with VWR did not influence RT efficiency (VWR main effect p>0.05; RT main effect p<0.001) with the tumors of RT-VWR mice measuring 177±27 mm³ and 205±29 mg (Figure 3.C. and Figure 3.D.). To evaluate whether this lack of effect could be attributable to a relatively short VWR period (25 days), we analyzed tumor relapse following RT, keeping RT and RT-VWR mice for an additional 23-51 days (48-76 days of VWR total) until tumor volume reached ~600 mm³ after RT cessation (Figure 3.A.). The time for the tumor to reach 600 mm³ (tumor growth delay) was however similar between RT and RT-VWR mice, both averaging ~93 days after injection (Figure 3.E.), confirming that in our model, VWR does not impact RT efficiency. Overall, VWR post-tumor establishment had no effect on PC-3 tumor growth whether performed alone or when combined with RT).

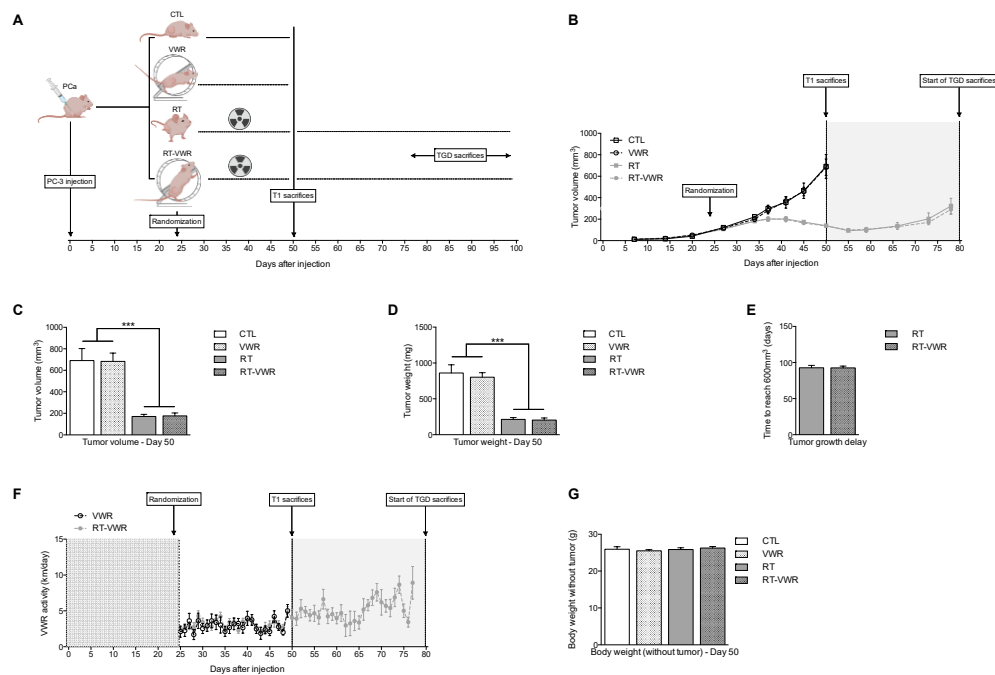


Figure 3. VWR combined with RT does not affect treatment efficiency. (A) Experimental design; (B) Tumor volume (in mm³) evolution; (C) Tumor volume (in mm³) of mice euthanized at T1 (day 50); (D) Tumor weight (in mg) of mice euthanized on day 50; (E) Number of days for the tumor to reach 600 mm³ in RT and RT-VWR following RT treatment (tumor growth delay); (F) VWR activity over time (in km/day); (G) Body weight after tumor was retrieved (in g) at T1 (day 50). Data are represented as means \pm SEM. *** $p < 0.001$.

3.4. VWR is not affected by RT and does not result in weight loss

To evaluate whether the lack of effect of VWR on RT efficiency could be attributable to lower VWR activity in RT mice, the distance run by each mouse was recorded daily. On average, VWR mice ran 2.92 ± 0.55 km/day (similar to what was found in the first set of experiments) and RT-VWR mice 3.32 ± 0.40 km/day, with no significant differences observed between these two groups (Figure 3.F.). Hence RT did not impact VWR activity. Of note, none of the interventions resulted in significant weight loss compared to cancer control mice (Figure 3.G.).

3.5. RT but not VWR is effective at remodeling tumor vasculature

Tumor vascularization is dependent on the functionality but also on the morphology of tumor vessels. In the first set of experiments, we observed enhanced microbubble transport divergence with VWR, but the morphology of tumor vasculature was not evaluated. To assess this parameter, immunostaining of pericyte markers α -smooth-muscle-actin (α -SMA) and desmin were performed in the tumor tissue, and vessel density was measured. Neither of these markers were affected by VWR, while RT resulted in a significant increase in α -SMA (RT main effect $p < 0.05$; Figure 4.A. and Figure 4.B.) and a borderline increase in desmin (RT main effect $p = 0.0508$; Figure 4.A. and Figure 4.C.). Vessel density was similar across all groups (Figure 4.A. and Figure 4.D.). Hence, only RT appeared to remodel tumor vasculature by increasing tumor pericyte coverage, while VWR did not provide additional effects. The number of vessels remained unchanged in response to either VWR or RT. The

improved tumor vascularization measured in the first set of experiments are therefore likely a result of improvements in tumor vessel functionality rather than changes in their morphology.

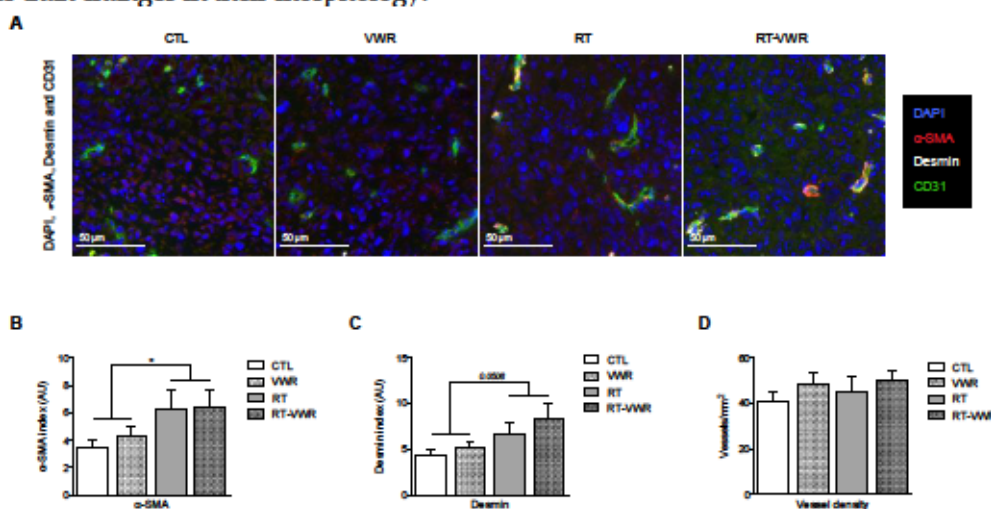


Figure 4. VWR does not provide additional benefits to RT-induced modulation of tumor vasculature. (A) Representative images of Dapi (blue), α -SMA (red), desmin (white) and CD31 (green) staining; (B) Quantification of α -SMA staining; (C) Quantification of desmin staining; (D) Quantification of vessel density (vessel/mm²). Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$.

3.6. VWR does not influence the RT-induced inhibition of cell proliferation and survival

Even though prostate tumors did not differ in volume or weight, we evaluated whether VWR alone or combined with RT could alter tumor physiology and signaling pathways. Ki67/Dapi co-staining were performed on tumor sections of mice sacrificed at T1. The images revealed that VWR did not affect Ki67 index while it was reduced in both RT and RT-VWR mice by 39% and 51%, respectively, with no additional effect of VWR observed (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.001$; Figure 5.A. and Figure 5.B.).

At the molecular level, the expression of key cell cycle regulators p21 and p27 was assessed in the tumor tissue. None of the interventions affected p21 expression (VWR main effect $p > 0.05$, RT main effect $p > 0.05$; Figure 5.C. and Figure 5.D.). p27 was not affected by VWR but increased by 22% in both RT and RT-VWR (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.001$; Figure 5.C. and Figure 5.D.). Therefore, only RT was able to modulate cell cycle regulators.

The activation of ERK1/2 and AKT were also evaluated, as AKT/mTOR and ERK MAPK signaling pathways are frequently hyperactivated in castration resistant PCa, where they promote proliferative and survival pathways (Kinkade et al., 2008; Sarker et al., 2009). In our study, pERK1/2:ERK1/2 protein ratio was similar across all experimental groups. The pAKT:AKT protein ratio remained unchanged with VWR but was significantly reduced by 42% in both RT and RT-VWR mice. VWR combined with RT did not provide any additional effect compared to RT alone (VWR main effect $p > 0.05$; RT main effect $p < 0.001$; Figure 5.E. and Figure 5.F.). Hence, neither VWR nor RT was able to modify the activation of ERK1/2, but RT significantly decreased AKT activation.

Études

In summary, only RT reduced the rate of cell division and lowered AKT signaling, with no added benefits from VWR.

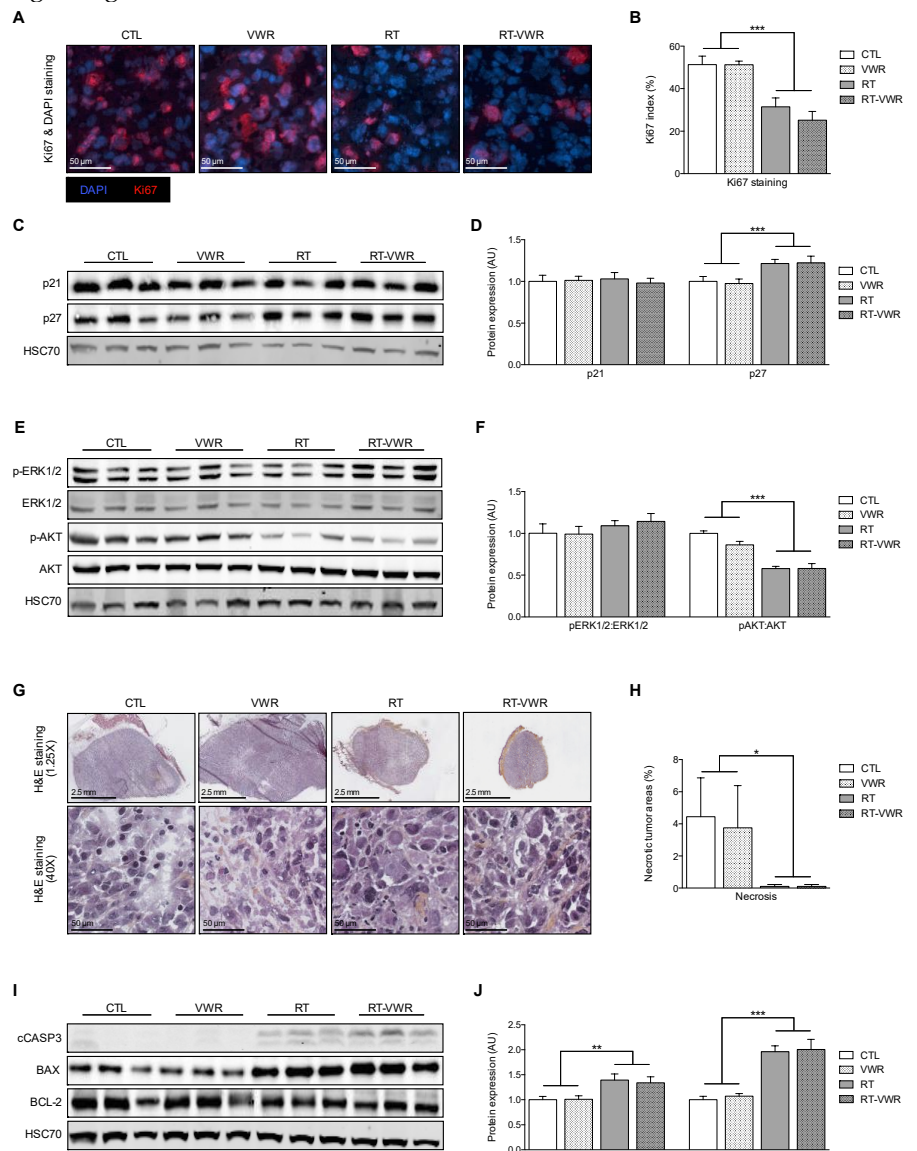


Figure 5. VWR does not modulate the effects of RT on tumor cell death, proliferation and survival. (A) Representative images of Ki67 (red) and Dapi (blue) staining; (B) Percentage of Ki67 positive cells; (C) Representative western blot images of p21 and p27 proteins; (D) Quantification of p21 and p27 protein expression; (E) Representative western blot images of p-ERK1/2, ERK1/2, p-AKT, and AKT proteins; (F) Quantification of p-ERK1/2, ERK1/2, p-AKT, and AKT protein expression; (G) Representative images of H&E staining; (H) Percentage of necrotic areas; (I) Representative western blot images of cASP3, BAX and BCL-2 proteins; (J) Quantification of cASP3 and BAX:BCL-2 protein expression. Data are represented as means \pm SEM. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

3.7. VWR does impact tumor cell death, even when combined with RT

To evaluate the impact of the different interventions on cell death, both necrosis and apoptosis were assessed. An H&E staining was performed on tumor sections and showed that the percentage of tumor necrotic areas was similar between CTL and VWR mice (representing 4.44% and 3.75% of the total tumor area in CTL and VWR mice respectively), while they were completely non-existent in both RT-

VWR groups (VWR main effect $p>0.05$; RT main effect $p<0.05$; Figure 5.G and Figure 5.H). Apoptosis signaling was analyzed by western blot with antibodies directed against cleaved caspase-3 (cCASP3), BAX and BCL-2 proteins. Apoptotic effector cCASP3 protein expression remained unchanged with VWR but was significantly increased with RT by 40%. VWR combined with RT resulted in a similar increase (34%) compared to RT alone (VWR main effect $p>0.05$; RT main effect $p<0.01$; Figure 5.I and Figure 5.J). Similarly, BAX:BCL-2 protein ratio was not affected by VWR but increased in both RT groups (by 96% and 100% in RT and RT-VWR mice, respectively), with no added benefits from VWR (VWR main effect $p>0.05$; RT main effect $p<0.001$; Figure 5.I and Figure 5.J).

Therefore, VWR did not impact cancer cell death while RT lowered necrosis and enhanced apoptosis, regardless of VWR.

In summary, VWR did not impact tumor growth nor RT efficiency, and did not appear to modulate major tumor signaling pathways. This contrasts with previous findings published by our team (Dufresne et al., 2020a). Importantly, two major factors differ between the two studies: the physical activity modality (treadmill running (TR) versus VWR) and the cancer cell line used (PPC-1 versus PC-3). To evaluate whether the absence of anti-cancer effects observed with VWR in PC-3 xenografts could be attributed to the choice of physical activity modality, we investigate the effect of VWR versus TR in both PC-3 and PPC-1 xenografts.

3.8. TR, but not VWR, slows down tumor growth in both PC-3 and PPC-1 xenografts

To investigate this hypothesis, we conducted another set of experiments where the effect of TR and VWR on tumor growth was assessed within the same tumor model (PC-3 xenografts) described in Figure 6.A.

Here, VWR mice ran an average of 3.93 ± 0.57 km/day, and hence ran approximately 27.5 km/week. TR mice on the other hand ran five days/week for up to ~ 1.08 km/day (18m/min with 10% incline for one hour) corresponding to 5.4 km/week (Figure 6.B.).

Tumor volume was regularly assessed throughout the protocol (similar to previous experiments) to evaluate PCa growth. Interestingly, when using linear mixed models, we observed that TR had a significant effect on tumor growth (Figure 6.C.), while VWR did not (similar to what was observed in previous experiments). When repeating the experiments in a different preclinical prostate cancer model using PPC-1 xenografts (Figure 6.D.) we observed similar effects (Figure 6.E.).

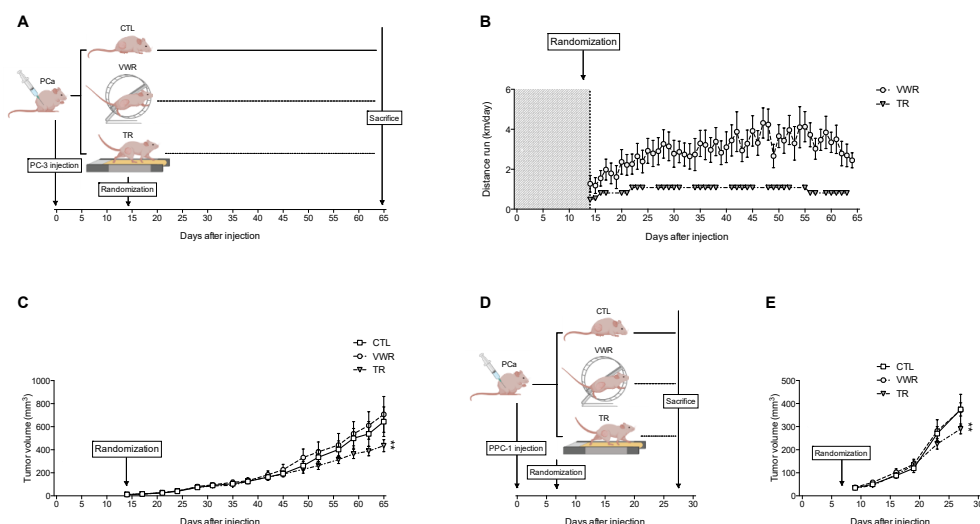


Figure 6. TR slows down tumor growth in both PC-3 and PPC-1 xenografts while VWR has no effect. (A) Experimental design with PC-3 xenografts; (B) Distance ran (km/day) throughout the protocol by VWR and TR mice; (C) Tumor volume (in mm³) evolution in PC-3 xenografts; (D) Experimental design with PPC-1 xenografts; (E) Tumor volume (in mm³) evolution in PPC-1 xenografts. Data are represented as means \pm SEM. ** p<0.01.

Hence, the anti-cancer effects of physical activity in both PC-3 and PPC-1 xenografts appear to be dependent of the modalities used, with TR being effective at slowing down tumor growth but not VWR. This effect is not attributable to greater distance ran as VWR mice covered approximately five times longer weekly distances than TR mice.

4. Discussion

Our study is the first to investigate the impact of VWR (initiated after tumor establishment) on the RT response. The main findings obtained are (1) that VWR activity was only able to modulate some parameters related to tumor perfusion (e.g., VWR enhanced the divergence of the apparent microbubble transport field but did not impact its amplitude), but neither tumor growth nor RT efficiency was influenced by VWR and (2) the lack of effects observed on tumor growth could be attributable, at least in part, to the choice of physical activity modality, as TR – unlike VWR – was able to slow down prostate tumor growth.

4.1. VWR does not slow down tumor growth but modulates microbubble transport in the prostate tumor tissue

In our study, VWR did not impact tumor growth. These results are in contrast with studies previously published in the literature. Indeed, the majority of preclinical studies investigating the effect of physical activity on tumor growth reported slower tumor growth in active rodents (Ashcraft et al., 2016b). Nevertheless, there are large disparities between studies with some reporting no effect or even increased tumor growth in response to physical activity. In PCa more specifically, some studies reported slower tumor growth with physical activity (Dufresne et al., 2020a; Esser et al., 2009; Gueritat et al., 2014a; Saedmocheshi et al., 2019; Vahabzadeh et al., 2020; Zheng et al., 2008b, 2011, 2012) while others

found no effect (Baumfalk et al., 2018; Jones, Antonelli, et al., 2012; Opoku-Acheampong et al., 2019; D. I. Patel et al., 2019, 2019; Taylor et al., 2020). McCullough et al. even reported that while TR had no effect on tumor weight in immunocompetent Copenhagen rats, it significantly increased tumor weight in nude rats (McCullough et al., 2013). These discrepancies may be attributed to differences in the physical activity models used (i.e., modality, dose, timing) or in the cancer models employed (i.e., host, tumor induction, tumor type and subtype, site of tumor development) (Ashcraft et al., 2016b). Interestingly, Zheng *et al.* used a similar cancer model to ours (PC-3 xenograft) and showed that VWR activity was able to reduce PCa growth (Zheng et al., 2008b). Importantly however, VWR was initiated one week prior to tumor cell injection while in our study, VWR started 14 days post-injection at the earliest. The timing of VWR may be important as engaging in regular physical activity before tumor cell inoculation could notably prepare the tissue microenvironment, and more broadly the host, against future tumor formation. However, in our study we chose to focus on physical activity initiated after tumor establishment as it may be partially representative of PCa patients previously sedentary and engaging in regular physical activity after diagnosis as part of their health care.

Nevertheless, despite no effect on tumor growth being observed, VWR was able to enhance the divergence of the apparent microbubble transport, suggesting enhanced blood flow distribution. These results are not surprising as there is accumulating evidence showing that physical activity is able to improve tumor vascularization, as reviewed and discussed elsewhere (Koelwyn et al., 2017a; Schumacher et al., 2020). In PCa more specifically, both acute and chronic physical activity have been shown to modulate tumor perfusion/vascularization. Indeed, an acute bout of treadmill running resulted in increased tumor blood flow (by approximately 180-200%) and resulted in a higher number of patent vessels compared to what was measured at rest in rats bearing orthotopic prostate tumors (Garcia et al., 2016; McCullough et al., 2014). Chronic physical activity following PCa transplant has also been shown to improve prostate tumor vascularization in two preclinical studies (Jones, Antonelli, et al., 2012; McCullough et al., 2013), which is in line with our findings.

Tumor growth relies partly on angiogenesis, by which new blood vessels are created to grant oxygen and nutrients to the tumor. However, aberrant angiogenic signaling leads to chaotic and immature vessel structure. As a result, a discrepancy between the oxygen supply and demand occurs, thereby resulting in hypoxia (Bertout et al., 2008). In PCa, hypoxia has been shown to correlate with increased tumor aggressiveness, higher metastatic potential, and poor prognosis (Stewart et al., 2010). Hence, improving tumor perfusion with VWR may result in tumor reoxygenation and improve PCa outcomes. However, in our study, there was no difference in tumor growth between sedentary and VWR mice. Nevertheless, improved tumor perfusion associated with VWR may limit the establishment of hypoxia, known to be associated with radioresistance. Indeed, low oxygen availability reduces the amount of reactive oxygen species induced by radiotherapy and a hypoxic microenvironment leads to the selection of radioresistant cancer cells (Bristow & Hill, 2008). Hence, higher tumor blood flow in response to physical activity may improve tumor oxygenation and enhance treatment response (Ashcraft et al., 2019a; Schumacher et al., 2020), similar to what

can be observed with hyperthermia (Elming et al., 2019). Thus, in our model, we hypothesized that despite no effect of VWR alone on tumor growth, the combination of VWR with RT could improve RT efficiency through improved tumor perfusion.

4.2. VWR does not affect tumor growth and the RT response

Contrary to our hypothesis, VWR did not improve RT efficiency as no difference in tumor growth rate, tumor volume, tumor weight nor tumor growth delay was found. This was not related to an impairment of VWR activity by RT, as VWR and RT-VWR mice ran comparable distances throughout the experiment. At the molecular level, VWR did not impact tumor cell proliferation nor cancer cell death, even when combined with RT. Hence, even though VWR appeared safe, it did not alter major tumor characteristics. Importantly, even though microbubble transport divergence was enhanced by VWR, no difference in microbubble transport amplitude, in tumor pericyte coverage nor in vessel density was found. RT on the other hand led to increased pericyte coverage, suggesting a remodeling of tumor vasculature with RT, as previously reported (Potiron et al., 2013), and VWR did not provide additional effects. Hence, physical activity in our model may have only led to a moderate effect on tumor vascularization. This might notably be attributed to the use of ectopic tumors rather than orthotopic, as the tumor vascularization in response to acute exercise has been shown to be highly dependent on the inoculation site. Garcia *et al.* indeed reported that while tumor blood flow was increased by ~180% in rats bearing orthotopic prostate tumors, it was reduced by ~25% in rats with ectopic tumors (Garcia et al., 2016). Differences in tumor blood flow between ectopic and orthotopic tumors in response to chronic physical activity were however not investigated. Hence, the impact of improved tumor vascularization with physical activity on RT efficiency remains to be evaluated in an orthotopic PCa model.

Two previous preclinical studies have reported improved RT response with physical activity. Wennerberg *et al.* found enhanced treatment response with TR in mice treated with RT combined with immunotherapy in a murine model of 4T1 mammary carcinoma (Wennerberg et al., 2020b). Furthermore, our team recently showed improved RT efficiency with TR in a PCa xenograft model (Dufresne et al., 2020a), a model relatively similar to the present study. Hence, we conducted additional experiments to better understand whether the physical activity model represents a major determinant for the anti-cancer effects of physical activity.

4.3. TR slows down PC-3 and PPC-1 tumor growth

To assess the importance of physical activity modalities on prostate tumor growth, we evaluated whether TR rather than VWR could alter tumor growth *in vivo*. TR (but not VWR) significantly slowed down tumor growth rate, suggesting that the anti-cancer effects of physical activity is dependent of the modalities used. Similar results were found when replicating the same experiments in PPC-1 xenografts. These findings could appear to be in contrast with a recent study showing no effect of TR on the prostate tumor weight of rats bearing orthotopic PC-3 tumors (Opoku-Acheampong et al., 2019). However, in our work, tumors had a

similar volume and weight to the ones measured in CTL and VWR mice on the final day of the protocol. This can be explained by the fact that the linear mixed models used to determine tumor growth in our study are more thorough analyses as they take into account the notion of time, while tumor volume and weight measured when mice are euthanized do not take into account the measurements of the previous days.

To understand why two activities had distinct effects on tumor growth in our study, we kept track of the daily distance ran by mice. Interestingly, mice undergoing VWR covered longer distances than mice submitted to TR, which suggests that longer distances are not associated with anti-cancer effects in our model. Another plausible explanation is difference in intensity. Several observational studies indeed support this hypothesis and suggest that exercise intensity rather than duration may improve survival of prostate cancer patients. In particular, Kenfield *et al.* found an inverse relationship between risk of prostate cancer-specific death and vigorous physical activity (Kenfield *et al.*, 2011) while Richman *et al.* showed that walking pace, but not walking duration, was associated with a decrease in disease progression (Richman *et al.*, 2011). It was also shown that men diagnosed with prostate cancer engaging in walking/cycling or exercise had significantly reduced cancer-specific mortality rates, but this effect was not observed for housework or total recreational activity (Bonn *et al.*, 2015). Another study found that low volumes of recreational activity were associated with decreased prostate cancer mortality, which was not the case for occupational and household activities (even at high volumes) indirectly suggesting that higher intensities are necessary to induce survival benefits (Friedenreich *et al.*, 2016). Taken together, these results suggest that intensity could represent a key determinant in the anti-cancer effects of physical activity in prostate cancer, while total duration may not be of great importance. Whether this mediates the difference of effects between TR and VWR observed in our study is however speculative and deserves additional investigation. Indeed, developing preclinical models aiming to evaluate the effect of different exercise modalities in combination with conventional treatments on tumor growth will help to better determine the physical activity modalities to recommend for cancer patients. Gathering such information will enable to move towards the idea of “personalized medicine” for exercise in the oncology setting.

4.4. Limitations

It is necessary to discuss that there are some limitations to the present study. Notably, the animals used in our experiments were immunodeficient, in order to evaluate the impact of physical activity on tumors of human origin. Since immunodeficient mice do not benefit from the adaptive immune response, some of the effects of physical activity might be masked.

Furthermore, tumors were injected subcutaneously, which may not provide the same microenvironment as the one from the tissue of origin (i.e., the prostate).

5. Conclusions

Overall, our study showed that VWR initiated after tumor establishment was able to alter some parameters related to tumor

perfusion (e.g., tumor flux divergence) in a preclinical model of PCa, but surprisingly influenced neither tumor growth nor RT efficiency. In line with this, no differences were found at the molecular level. We further showed that physical activity might however provide benefits in PCa but that these effects were dependent on physical activity modality. Indeed, we found that TR was able to slow down tumor growth in mice bearing PC-3 or PPC-1 tumors while VWR did not.

Thus, this study highlights the necessity to better understand what type of physical activity should be recommended to limit PCa mortality. Interestingly, the American College of Sports Medicine recently provided updated physical activity guidelines for cancer patients where they specified the most effective type of physical activity for improving specific cancer-related symptoms such as fatigue or depression (Campbell et al., 2019b). Future studies evaluating the effects of different physical activity type/modalities on tumor growth could help elaborate similar guidelines to maximize survival benefits.

Author Contributions: “Conceptualization, A.R., V.P. and S.D.; methodology, A.R., V.P., J.M.E. and B.D.S.; software, L.R.; validation, A.D. and C.R.; formal analysis, L.R.; investigation, S.D., C.R., A.D., G.D., S.C., V.P., J.M.E., L.O., B.M., E.O., N. RL. and A.R.; resources, A.R., V.P., and J.M.E; data curation, L.R.; writing—original draft preparation, S.D. and A.R.; writing—review and editing, S.D., A.R., V.P., J.M.E. and B.D.S.; visualization, S.D. and A.R.; supervision, A.R. and J.M.E.; project administration, A.R.; funding acquisition, A.R, S.C, A.Y. and J.M.E. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.”

Funding: This research was funded by la Ligue Contre le Cancer Comité Départemental 35, Comité Départemental 72, Comité Départemental 85, and the Fondation ARC.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Rennes (APAFIS#16796_2019050610274326) and were conducted at the animal facility of the M2S laboratory (n°A3504734) in accordance with the ethical standards of the European Community (directive 86/609/EEC).

Acknowledgments: The authors thank Pascale Bellaud (H2P2 platform, Université Rennes 1, France) for her technical help with immunohistological staining, as well as Hugo Kerhervé and Pierre Puchaud for their assistance with statistical analyses.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Christensen JF, Simonsen C, Hojman P. Exercise Training in Cancer Control and Treatment. *Compr Physiol*. 2018 13;9(1):165–205.
2. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, Hayes SC, Silver JK, Campbell KL, Winters-Stone K, Gerber LH, George SM, Fulton JE, Denlinger C, Morris GS, Hue T, Schmitz KH, Matthews CE. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Nov;51(11):2391–402.
3. Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY, Hayes SC. Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr [Internet]*. 2020 Feb 1 [cited 2020 Jun 15];4(1). Available from: <https://academic.oup.com/jncics/article/4/1/pkz080/5582677>
4. Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer

- Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Res.* 2016 Jul 15;76(14):4032–50.
5. Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J.* 2015 Apr;21(2):111–6.
 6. Ashcraft KA, Warner AB, Jones LW, Dewhirst MW. Exercise as Adjunct Therapy in Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2019;29(1):16–24.
 7. Betof AS, Lascola CD, Weitzel DH, Landon CD, Scarbrough PM, Devi GR, Palmer GM, Jones LW, Dewhirst MW. Modulation of Murine Breast Tumor Vascularity, Hypoxia, and Chemotherapeutic Response by Exercise. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2015 May 1;107(5). Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/107/5/djv040.abstract>
 8. Schadler KL, Thomas NJ, Galie PA, Bhang DH, Roby KC, Addai P, Till JE, Sturgeon K, Zaslavsky A, Chen CS, Ryeom S. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget.* 2016 04;7(40):65429–40.
 9. Wennerberg E, Lhuillier C, Rybstein MD, Dannenberg K, Rudqvist N-P, Koelwyn GJ, Jones LW, Demaria S. Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. *Oncotarget.* 2020 Jan 28;11(4):452–61.
 10. Dufresne S, Guéritat J, Chiavassa S, Noblet C, Assi M, Rioux-Leclercq N, Rannou-Bekono F, Lefeuvre-Orfila L, Paris F, Rébillard A. Exercise training improves radiotherapy efficiency in a murine model of prostate cancer. *FASEB J.* 2020 Apr;34(4):4984–96.
 11. Escoffre J-M, Novell A, Serrière S, Lecomte T, Bouakaz A. Irinotecan delivery by microbubble-assisted ultrasound: in vitro validation and a pilot preclinical study. *Mol Pharm.* 2013 Jul 1;10(7):2667–75.
 12. Denis de Senneville B, Novell A, Arthuis C, Mendes V, Dujardin P-A, Patat F, Bouakaz A, Escoffre J-M, Perrotin F. Development of a Fluid Dynamic Model for Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging. *IEEE Trans Med Imaging.* 2018 Feb;37(2):372–83.
 13. Horn BKP, Schunck BG. Determining optical flow. *Artificial Intelligence.* 1981 Aug 1;17(1):185–203.
 14. Corpetti T, Memin E, Perez P. Dense estimation of fluid flows. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* 2002 Mar;24(3):365–80.
 15. Denis de Senneville B, Frulio N, Laumonier H, Salut C, Lafitte L, Trillaud H. Liver contrast-enhanced sonography: computer-assisted differentiation between focal nodular hyperplasia and inflammatory hepatocellular adenoma by reference to microbubble transport patterns. *Eur Radiol.* 2020 May;30(5):2995–3003.
 16. Potiron VA, Abderrahmani R, Clément-Colmou K, Marionneau-Lambot S, Oullier T, Paris F, Supiot S. Improved Functionality of the Vasculature during Conventionally Fractionated Radiation Therapy of Prostate Cancer. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 31 [cited 2020 Sep 9];8(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3877206/>
 17. Gałecki A, Burzykowski T. *Linear Mixed-Effects Models Using R: A Step-by-Step Approach* [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2013 [cited 2021 Jul 7]. (Springer Texts in Statistics). Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9781461438991>
 18. Bristow RG, Hill RP. Hypoxia and metabolism. Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nat Rev Cancer.* 2008 Mar;8(3):180–92.
 19. Kinkade CW, Castillo-Martin M, Puzio-Kuter A, Yan J, Foster TH, Gao H, Sun Y, Ouyang X, Gerald WL, Cordon-Cardo C, Abate-Shen C. Targeting AKT/mTOR and ERK MAPK signaling inhibits hormone-refractory prostate cancer in a preclinical mouse model. *J Clin Invest.* 2008 Sep;118(9):3051–64.
 20. Sarker D, Reid AH, Yap TA, de Bono JS. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2009;15.

21. Zheng X, Cui X-X, Huang M-T, Liu Y, Shih WJ, Lin Y, Lu YP, Wagner GC, Conney AH. Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreas Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice. *Oncol Rep.* 2008 Jun;19(6):1583–8.
22. Esser KA, Harpole CE, Prins GS, Diamond AM. Physical activity reduces prostate carcinogenesis in a transgenic model. *Prostate.* 2009 Sep 15;69(13):1372–7.
23. Zheng X, Cui X-X, Gao Z, Zhao Y, Shi Y, Huang M-T, Liu Y, Wagner GC, Lin Y, Shih WJ, Rao CV, Yang CS, Conney AH. Inhibitory effect of dietary atorvastatin and celecoxib together with voluntary running wheel exercise on the progression of androgen-dependent LNCaP prostate tumors to androgen independence. *Exp Ther Med.* 2011 Mar;2(2):221–8.
24. Zheng X, Cui X, Huang M, Liu Y, Wagner GC, Lin Y, Shih WJ, Lee M, Yang CS, Conney AH. Inhibition of Progression of Androgen-Dependent Prostate LNCaP Tumors to Androgen Independence in SCID Mice by Oral Caffeine and Voluntary Exercise. *Nutrition and Cancer.* 2012 Oct 1;64(7):1029–37.
25. Gueritat J, Lefevre-Orfila L, Vincent S, Cretual A, Ravanat J-L, Gratas-Delamarche A, Rannou-Bekono F, Rebillard A. Exercise training combined with antioxidant supplementation prevents the antiproliferative activity of their single treatment in prostate cancer through inhibition of redox adaptation. *Free Radical Biology and Medicine.* 2014 Dec;77:95–105.
26. Saedmocheshi S, Saghebjo M, Vahabzadeh Z, Sheikholeslami-Vatani D. Aerobic Training and Green Tea Extract Protect against N-methyl-N-nitrosourea-induced Prostate Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(11):2210–6.
27. Vahabzadeh Z, Molodi M, Nikkho B, Saghebjo M, Saedmocheshi S, Zamani F, Roshani Y, Babanzadeh S. Aerobic training and hydroalcoholic extracts of green tea improve pro-oxidant-antioxidant balance and histopathological score in the N-methyl-N-nitrosourea-induced prostate cancer model of rat. *EXCLI J.* 2020;19:762–72.
28. McCullough DJ, Stabley JN, Siemann DW, Behnke BJ. Modulation of Blood Flow, Hypoxia, and Vascular Function in Orthotopic Prostate Tumors During Exercise. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2014 Apr;106(4):dju036.
29. Jones LW, Antonelli J, Masko EM, Broadwater G, Lascola CD, Fels D, Dewhirst MW, Dyck JRB, Nagendran J, Flores CT, Betof AS, Nelson ER, Pollak M, Dash RC, Young ME, Freedland SJ. Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. *Journal of Applied Physiology.* 2012 Jul 19;113(2):263–72.
30. Baumfalk DR, Opoku-Acheampong AB, Caldwell JT, Ade CJ, Copp SW, Musch TI, Behnke BJ. Effects of prostate cancer and exercise training on left ventricular function and cardiac and skeletal muscle mass. *J Appl Physiol.* 2018 Dec 20;
31. Patel DI, Wallace D, Abuchowski K, Rivas P, Gallegos A, Musi N, Kumar AP. Nexrutine® preserves muscle mass similar to exercise in prostate cancer mouse model. *Physiol Rep.* 2019;7(16):e14217.
32. Patel DI, Abuchowski K, Bedolla R, Rivas P, Musi N, Reddick R, Kumar AP. Nexrutine and exercise similarly prevent high grade prostate tumors in transgenic mouse model. *PLoS ONE.* 2019;14(12):e0226187.
33. Opoku-Acheampong AB, Baumfalk DR, Horn AG, Kunkel ON, Ganta CK, McCullough DJ, Siemann DW, Muller-Delp J, Behnke BJ. Prostate cancer cell growth characteristics in serum and prostate-conditioned media from moderate-intensity exercise-trained healthy and tumor-bearing rats. *Am J Cancer Res.* 2019 Apr 1;9(4):650–67.
34. Taylor RA, Farrelly SG, Clark AK, Watt MJ. Early intervention exercise training does not delay prostate cancer progression in Pten^{-/-} mice. *Prostate.* 2020 Aug;80(11):906–14.
35. McCullough DJ, Nguyen LM-D, Siemann DW, Behnke BJ. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *J Appl Physiol.* 2013 Dec 16;115(12):1846.
36. Koelwyn GJ, Quail DF, Zhang X, White RM, Jones LW. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer.* 2017 25;17(10):620–32.
37. Schumacher O, Galvão DA, Taaffe DR, Chee R, Spry N, Newton RU. Exercise modulation of tumour perfusion and hypoxia to improve radiotherapy response in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* 2020 Jul 6;1–14.
38. Garcia E, Becker VGC, McCullough DJ, Stabley JN, Gittemeier EM, Opoku-Acheampong AB, Sieman DW, Behnke BJ.

Blood flow responses to mild-intensity exercise in ectopic vs. orthotopic prostate tumors; dependence upon host tissue hemodynamics and vascular reactivity. *J Appl Physiol*. 2016 01;121(1):15–24.

39. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Dec;8(12):967–75.

40. Stewart GD, Ross JA, McLaren DB, Parker CC, Habib FK, Riddick ACP. The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. *BJU Int*. 2010 Jan;105(1):8–13.

41. Elming PB, Sørensen BS, Oei AL, Franken NAP, Crezee J, Overgaard J, Horsman MR. Hyperthermia: The Optimal Treatment to Overcome Radiation Resistant Hypoxia. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 9;11(1).

42. Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical Activity and Survival After Prostate Cancer Diagnosis in the Health Professionals Follow-Up Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Feb 20;29(6):726–32.

43. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Paciorek A, Carroll PR, Chan JM. Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer research*. 2011 Jun 1;71(11):3889–95.

44. Bonn SE, Sjölander A, Lagerros YT, Wiklund F, Stattin P, Holmberg E, Grönberg H, Bälter K. Physical Activity and Survival among Men Diagnosed with Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Jan 13;24(1):57.

45. Friedenreich CM, Wang Q, Neilson HK, Kopciuk KA, McGregor SE, Courneya KS. Physical Activity and Survival After Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(4):576–85.

46. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel AV, Hue TF, Perna FM, Schmitz KH. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Nov;51(11):2375–90.



DISCUSSION ET PERSPECTIVES

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les résultats obtenus au cours de cette thèse ont soulevé des points majeurs qui permettent de mieux appréhender la place de l'activité physique dans la prise en charge de la cachexie cancéreuse.

Malgré de sérieux arguments en faveur de l'activité physique chez les patients atteints de cachexie cancéreuse, Grande et collaborateurs ont conclu qu'il n'y avait pas de preuves solides pour déterminer la sécurité et l'efficacité d'une telle stratégie en 2021 (Aj et al., 2021). Ce constat est en partie dû à la difficulté d'inclure les patients atteints de cachexie dans des études proposant de l'activité physique. Dans une étude menée par notre équipe au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes, au sein du service des maladies de l'appareil digestif, sous la direction du Pr. Lièvre, nous avons cherché à identifier les caractéristiques des patients atteints de cachexie cancéreuse (cancers digestifs) les plus susceptibles de participer à un programme d'activité physique supervisé et à identifier les obstacles (Étude APACADIG, résumé soumis aux journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive 2023 par Trihan et collaborateurs). Des résultats préliminaires ont permis d'identifier que les patients les plus favorables à suivre le programme étaient principalement des femmes, actives avant et pendant la maladie, vivant en zone urbaine, appartenant à des classes socio-professionnelles plus favorisées et ayant un cancer digestif à un stade moins avancé (moins de métastases). Les deux principaux freins au suivi du programme proposé au CHU ont été (1) le retour au sein d'un centre de soins (les patients ne souhaitent pas se rendre régulièrement au CHU) et (2) le coût du transport (les patients ne souhaitent pas payer le transport pour venir pratiquer). Des résultats similaires ont été rapportés chez les patients atteints de cancer (Mina et al., 2015) et démontrent l'intérêt de proposer des lieux de pratique externes aux structures de santé et de rendre facilement accessible la pratique. C'est tout l'enjeu de l'étude proposée dans une structure privée comme SPORMED, qui en développant des programmes d'activité physique spécifiquement dédiés aux patients atteints de

cancer, cherchent à favoriser la pratique pour le plus grand nombre. Il est indispensable d'étudier l'engagement aux programmes proposés dans ce type de structure ainsi que les effets associés afin de s'assurer d'une prise en charge qui puisse être bénéfique pour l'ensemble des patients, notamment à des stades avancés de cancer où la cachexie peut s'installer. Il est important de préciser que dans la structure SPORMED, les patients viennent de leur plein gré, suite ou non à une prescription médicale. Ils ne sont donc pas recrutés comme dans une étude clinique.

Ainsi, dans notre étude réalisée à SPORMED et basée sur les conditions de vie réelle, 29 % des patients volontaires pour suivre un programme d'activité physique supervisé étaient atteints de cachexie cancéreuse. Malgré un taux de recrutement bas et proche de ce qui est rapporté dans la littérature (De Lazzari et al., 2021), cela montre que ces patients sont désireux d'intégrer l'activité physique dans leur quotidien et par conséquent qu'il est nécessaire de développer des structures comme SPORMED.

Par ailleurs, nous avons observé un taux d'abandon similaire entre les patients cachectiques et non-cachectiques au cours du programme de 12 semaines. La raison de l'abandon n'a pas été reportée. Pourtant, pour un taux d'adhésion similaire, les justifications peuvent être différentes. Dans l'étude menée au CHU, nous avons observé que 10 % des patients ayant accepté de participer au programme d'activité physique, ne l'ont finalement pas débuté. Cet abandon était principalement dû à une altération de leur état général. La progression de la maladie et la détérioration de l'état de santé justifiant l'arrêt de l'activité physique ont effectivement été rapportées dans des stades avancés de cancer (De Lazzari et al., 2021). Ces résultats démontrent l'importance de la mise en place de l'activité physique le plus précocement possible après le diagnostic. De plus, pour une meilleure compréhension des freins à la pratique en conditions de vie réelle, il est primordial pour la suite de cette étude d'identifier clairement les raisons de l'abandon des patients au programme proposé à SPORMED. Malgré les abandons observés, nos résultats ont montré que 71 % des patients atteints de cachexie cancéreuse engagés dans le programme d'activité physique l'ont suivi entièrement. Aucun effet délétère n'a été rapporté par les patients, ce qui renforce les

faibles données existantes sur la sécurité de l'activité physique chez les patients atteints de cachexie (Capozzi et al., 2016; Forget et al., 2014; Grote et al., 2018; Solheim et al., 2017). Malgré le faible nombre de patients inclus dans cette étude, nos résultats tendent à montrer des effets favorables d'un programme d'activité physique supervisé chez les patients atteints de cachexie. Une amélioration significative de la capacité fonctionnelle aérobie a été retrouvée chez des femmes atteintes (n=6) ou non de cachexie (n=25). Bien que cet effet ne soit pas significatif chez les hommes (n=6), il est également en faveur d'une progression. D'autres paramètres de la condition physique, notamment la force des membres inférieurs tendent à augmenter (résultats non-significatifs) chez les patients atteints de cachexie cancéreuse. Ces résultats sont majeurs étant donné que la réduction des capacités physiques est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les patients (Au et al., 2021; Cruz-Jentoft et al., 2019). En préservant de ce déclin, l'activité physique se présente comme une stratégie indispensable à inclure dans la prise en charge des patients. De plus, la consommation alimentaire augmente chez les hommes (résultat significatif) et les femmes (tendance) atteints de cachexie, ce qui montre que l'activité physique peut, en plus d'améliorer les capacités physiques, stimuler l'appétit des patients. Ce constat est d'autant plus favorable que la réduction des ingestas est une cause majeure de morbidité et de réduction de la réponse aux traitements anticancéreux (Senesse et al., 2008). Ces résultats sont encourageants et s'associent à ceux obtenus lors d'étude de l'effet de l'activité physique seule (Grote et al., 2018) ou inclus dans une prise en charge multimodale (Capozzi et al., 2016; Forget et al., 2014; Solheim et al., 2017). Collectivement, ils démontrent l'intérêt de mettre en place des stratégies pour favoriser la pratique au plus grand nombre, et ce, sur le long terme. Dans cet objectif, nous venons de débiter une étude qui vise à analyser le maintien de l'activité physique à 3 mois et 6 mois après le suivi du programme d'activité physique. Elle inclura les patients pris en charge à SPORMED et au CHU de Rennes, qu'ils soient atteints ou non de cachexie cancéreuse.

Malgré des résultats encourageants, notre étude s'est confrontée à diverses contraintes. Tout d'abord, cette thèse illustre la difficulté d'inclure un grand nombre de patients dans des conditions de vie réelle. Entre octobre 2020 et mai 2022, seuls 74 patients sont venus volontairement à SPORMED. Pourtant, les études menées dans ces conditions sont importantes. Il a été montré que lorsque les patients ne sont pas encadrés, ils ont tendance à réduire leur niveau d'activité physique (Avancini et al., 2020; Campbell et al., 2019). Dans les essais cliniques réalisés, les patients sont « contraints » de pratiquer, ce qui ne révèle pas complètement le comportement qu'ils pourraient avoir au quotidien. Poursuivre l'étude du comportement des patients en conditions de vie réelle est donc primordial, malgré les difficultés associées. Par exemple, dans notre étude, le nombre de séances d'activité physique réalisées n'est pas identique entre tous les patients, bien que l'écart-type rapporté reste faible. Les effets associés à l'activité physique peuvent être dépendants de la quantité d'activité physique réalisée. Il pourrait être intéressant, sur un plus grand nombre de patients de corréler le nombre de séances aux effets obtenus sur les différents paramètres étudiés tels que la composition corporelle et les capacités physiques. De plus, il est difficile de savoir exactement quelle activité physique est pratiquée, car en plus de l'activité physique supervisée, pratiquée lors du programme, les patients réalisent des activités physiques dans leur vie quotidienne. Il paraît indispensable de prendre en compte ces activités (différentes d'un patient à un autre) afin d'établir clairement l'effet dose/réponse de l'activité physique. Une perspective serait de suivre les patients grâce à la mise en place de montres connectées ou de questionnaires détaillés tels que le Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) (Armstrong & Bull, 2006) ou l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Craig et al., 2003). Ces outils permettraient de mieux quantifier la dose d'activité physique réalisée et peut-être espérer la corréler aux effets associés.

Nous souhaitons étudier l'effet de l'activité physique sur des paramètres psychologiques en proposant aux patients de compléter des questionnaires de qualités de vie (EORTC QLQ-C30) (Hjermstad et al., 1995) et de fatigue (MFI-20) (Gentile et al.,

2003). Ces composantes sont très importantes, car un des objectifs majeurs de la prise en charge des patients atteints de cachexie cancéreuse, est avant tout l'amélioration de la qualité de vie (Arends et al., 2017, 2021; Muscaritoli et al., 2021; Roeland et al., 2020). Nous avons été confrontés à un nombre important de non ou de mauvaise passation des questionnaires, ne nous permettant pas de les analyser. Un axe d'amélioration serait de faire remplir les questionnaires sur place aux patients, en prévoyant un temps et un espace dédiés. D'autres données non obtenues ont compromis les analyses de notre étude. 12 patients (6 ayant suivi intégralement le programme d'activité physique et 6 perdus de vue) n'ont pas été en mesure de rapporter leur poids au cours des six derniers mois, ne permettant pas d'établir un diagnostic de cachexie et donc de les inclure. Ce nombre non-négligeable de patients non inclus suggère d'identifier des critères diagnostic de cachexie cancéreuse sur un délai plus restreint. Toutefois, avant d'établir la classification de la cachexie basée sur la sévérité de la perte de poids et de l'IMC (Martin et al., 2015; Vagnildhaug et al., 2017), nous avons classifié les patients selon les critères donnés par Fearon et collaborateurs (Fearon et al., 2011). Nous avons ainsi pu remarquer que les groupes de patients variaient. Ces observations démontrent l'importance d'avoir des critères de diagnostic de la cachexie cancéreuse homogènes d'une étude à l'autre, indispensables pour comparer les résultats obtenus et ainsi pouvoir fournir des directives claires et solides. Cette remarque est d'autant plus vraie que la comparaison des programmes d'activité physique proposés dans les études est complexe au vu de la grande diversité des paramètres d'activité physique proposés (type, fréquence, intensité, durée).

En parallèle de ces contraintes, de nombreux points limites sont présents dans notre étude. Nous n'avons pas de groupe contrôle (patients ne pratiquant pas d'activité physique), ce qui empêche d'attribuer les effets observés au programme d'activité physique proposé. Afin d'optimiser notre étude, un groupe contrôle pourrait être ajouté. Toutefois, il existe un biais du groupe contrôle ; les patients qui ne suivent pas le programme d'activité physique proposé peuvent pratiquer en dehors et être ainsi

autant ou même plus actifs que les patients du groupe d'intervention. D'autre part, le faible nombre des patients inclus dans notre étude, ne permet pas non plus de conclure efficacement des effets du programme proposé. Cette étude doit impérativement être poursuivie afin d'intégrer un nombre plus important de patients. C'est d'autant plus vrai, compte tenu de la grande hétérogénéité des patients inclus. En effet, nous n'avons pas relevé dans cette étude les stades de cancers, les traitements anticancéreux, ainsi que les autres prises en charge auxquels les patients seraient à même d'être soumis. Les patients atteints de cachexie pourraient suivre un traitement pharmacologique spécifiquement dédié aux effets de la cachexie cancéreuse (anti-inflammatoire, stimulant de l'appétit, etc.), un suivi nutritionnel ou encore psychologique. L'ensemble de ces paramètres sont aujourd'hui présentés comme indispensables dans la prise en charge de la cachexie cancéreuse (Arends et al., 2017, 2021; Muscaritoli et al., 2021; Roeland et al., 2020). Ne pas les prendre en compte pourrait attribuer les améliorations de l'état générale visibles chez le patient à l'activité physique, alors qu'ils sont en réalité dus à une prise en charge bien plus large. Une perspective serait d'identifier clairement les autres interventions auxquelles sont soumis les patients. Nous pourrions également interagir avec les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients (nutritionniste, psychologue, etc.) pour une prise en charge pluridisciplinaire et plus optimale. Dans une perspective plus grande, le programme d'activité physique proposé à SPORMED pourrait s'intégrer dans une étude clinique basée sur l'évaluation d'une prise en charge multimodale de la cachexie cancéreuse.

Dans l'ensemble, les données obtenues au cours de cette thèse renforcent les preuves quant à la volonté et la possibilité pour les patients atteints de cachexie de suivre un programme d'activité physique supervisé. Nous poursuivons les analyses afin d'inclure plus de patients, avec des protocoles expérimentaux plus pertinents pour ainsi mieux caractériser la place de l'activité physique dans le quotidien des patients atteints de

cachexie. Ces perspectives viseront à faciliter la conception de programmes centrés sur les patients et ainsi favoriser leur engagement.

Pour une prise en charge optimale, il est également indispensable d'identifier les paramètres d'activité physique qui puissent être les plus bénéfiques aux patients. Dans cet objectif, nous avons mené en parallèle une étude pré-clinique, visant à analyser l'impact de deux modalités d'activité physique dans un modèle murin immunocompétent de cancer du pancréas. Le modèle de cancer du pancréas est pertinent au vu de la prévalence du développement de la cachexie cancéreuse chez les patients concernés (Baracos et al. 2018) et du faible nombre d'études pré-cliniques dans ce cancer. L'étude des effets de l'activité physique sur la cachexie cancéreuse est principalement réalisée dans des modèles de cancer colorectal et du sein (Tsitkanou et al. 2022). Nous avons choisi le modèle immunocompétent de souris C57BL6/J et la lignée cellulaire UN-KC-6141. La souris KPC est un modèle établi et cliniquement pertinent d'adénocarcinome du canal pancréatique qui développe de nombreuses caractéristiques clés observées chez 80 % des patients atteints de cancer du pancréas (Torres et al., 2013). Nous avons fait le choix d'étudier les effets de l'activité physique volontaire sur roue et d'un entraînement sur tapis roulant, car ce sont les deux modalités d'activité physique les plus fréquemment utilisées dans les études pré-cliniques en oncologie (Ashcraft et al. 2016). Elles ont été initiées après la formation de tumeurs solides pour être le plus proche possible des altérations visibles chez l'Homme (Ashcraft et al., 2019; Tsitkanou et al., 2022). Enfin, nous avons observé les effets sur des organes connus pour être impactés pendant le développement de la cachexie cancéreuse (muscle squelettique, tissus adipeux, foie, rate) afin d'avoir une vue plus globale et généraliste, que si nous nous étions concentrés sur un seul tissu tel que le muscle squelettique par exemple, comme dans la majorité des études pré-cliniques (Halle et al., 2020; Hardee et al., 2017; Leal et al., 2021; Mavropalias et al., 2022; Tsitkanou et al., 2022).

Nos résultats ont démontré que deux modalités d'activité physique n'ont pas les mêmes effets dans un modèle de cancer du pancréas.

La pratique d'activité physique volontaire a réduit la croissance tumorale et ralentit le développement de la cachexie cancéreuse associée. Cet effet protecteur passe notamment par le maintien de la masse musculaire, liée à la réduction de la dégradation protéique. Nous poursuivons nos analyses sur le muscle gastrocnémien afin de mieux comprendre le rôle de l'activité physique volontaire sur ce tissu. Nous avons récemment observé dans le muscle gastrocnémien des souris CaCTL une augmentation de l'expression génique de la pyruvate déshydrogénase kinase 4 (PDK4), un régulateur critique du métabolisme énergétique identifié comme impliqué dans le catabolisme protéique et dans les anomalies mitochondriales (Pin et al. 2019). La roue d'activité physique a inhibé cette augmentation, avec des taux de transcrits similaires entre les souris saines et les souris CaVWR. Les taux de transcrits d'autres cibles (PGC1- α , cytochrome C, COX IV, CD36, PPAR α , PPAR β , PPAR γ) impliquées dans cette voie vont être étudiées prochainement afin de mieux comprendre les effets de l'activité physique volontaire. Bien que l'activité physique ait exercé un effet protecteur, elle n'a pas permis de reverser totalement la cachexie cancéreuse puisqu'elle n'a pas contré les altérations hépatiques et l'inflammation observées en réponse au cancer. Ces résultats seront confirmés par l'étude de l'inflammation systémique (dosage de l'IL-6 et du TNF- α dans le sérum des souris).

De façon surprenante, nous avons observé que l'entraînement sur tapis roulant n'avait pas les mêmes effets que l'activité physique volontaire sur roue. L'entraînement proposé a accentué la sévérité de la cachexie cancéreuse, et ce, en induisant une perte de masse grasse. Nous poursuivons actuellement des analyses afin d'identifier l'effet du tapis roulant sur le tissu adipeux et notamment son éventuel impact sur son brunissement (analyse de la protéine découplante UCP1 par immunohistochimie). Le brunissement du tissu adipeux est associé à une activité thermogénique accrue contribuant à l'accélération de la dépense énergétique et à la propagation de la cachexie (Daas, Rizeq, et Nasrallah 2019). Il est possible que l'entraînement sur tapis

roulant ait favorisé le remodelage du tissu adipeux blanc par les mêmes mécanismes que ceux observés dans l'obésité. Le brunissement du tissu adipeux pourrait expliquer la perte de poids chez nos souris. Il sera également intéressant d'analyser d'autres paramètres dans le tissu adipeux, tels que l'expression des marqueurs de la lipolyse (ATGL et HSL), pour vérifier l'hypothèse d'une atrophie de ces cellules, liée à une augmentation de la lipolyse.

Les résultats obtenus ont également montré que l'entraînement sur tapis roulant ne modulait pas la masse musculaire. En revanche, il a impacté la masse hépatique et splénique et semblent avoir réduit l'inflammation. Ces résultats seront, là encore, confirmés par l'analyse de l'inflammation systémique (dosage de l'IL-6 et du TNF- α dans le sérum des souris). A l'issue de ces résultats, des analyses complémentaires devront être réalisées afin de mieux comprendre les effets du tapis roulant ainsi que les interactions entre les différents organes. D'autant que dans notre étude, l'entraînement sur tapis roulant n'a pas modulé la croissance tumorale contrairement à l'activité physique volontaire. Nous avons donc analysé si la masse tumorale était corrélée au degré de sévérité de cachexie, dans le but d'identifier si le rôle protecteur de l'activité physique volontaire sur la cachexie pouvait être associé à une masse tumorale inférieure. Nous n'avons observé aucune corrélation entre la masse tumorale et la sévérité de la cachexie chez l'ensemble de nos souris.

Par ailleurs, il a récemment été mis en évidence que le tapis roulant permettait de ralentir la croissance tumorale dans un modèle de cancer du pancréas (Kurz et al. 2022). L'intensité de leur entraînement est plus basse que celle que nous avons proposé. Il est donc possible que les paramètres proposés par Kurz et collaborateurs se rapprochent davantage de l'activité physique volontaire sur la roue. Toutefois, un entraînement d'intensité modérée sur tapis roulant (proche des paramètres que nous avons proposé) a amélioré l'efficacité de la chimiothérapie dans un autre modèle de cancer du pancréas (Florez Bedoya et al. 2019). Ces résultats démontrent la complexité de l'interprétation des études pré-cliniques, mais également des effets possibles de l'activité physique. Les différences obtenues peuvent notamment être liées à des

différences de protocoles expérimentaux telles que le moment d'initiation de l'activité physique et les paramètres proposés (intensité, durée, fréquence) (Ashcraft et al., 2016).

En amont de ces travaux, j'ai participé à une étude similaire à celle proposée dans le cancer du pancréas (même modalités d'activités physiques, même horaires d'interventions) dans deux modèles de cancer de la prostate (PC-3 et PCC-1). Nous avons démontré que l'entraînement sur tapis roulant exerce un effet bénéfique sur la croissance tumorale tandis que l'activité physique volontaire sur roue n'a aucun impact (Dufresne et al. 2021). Dans le modèle PPC-1, seul l'entraînement sur tapis roulant a permis de contrer la perte de masse grasse observée en réponse au cancer. Ainsi, dans un modèle de cancer du pancréas, le tapis roulant n'a pas modulé la croissance tumorale et a accentué la perte de masse grasse, tandis que dans un modèle de cancer de la prostate, il a joué efficacement sur ces deux paramètres. Ces résultats mettent en avant qu'en plus des paramètres d'activité physique proposés (type, durée, intensité, fréquence), le type de cancer (pancréas vs. prostate) représente un facteur déterminant des effets anticancers de l'activité physique. Par ailleurs, ces résultats permettent d'indiquer que l'impact du rythme circadien, notamment de l'entraînement sur tapis roulant sur la période diurne, n'est pas un frein aux bénéfices de l'activité physique dans certains types de cancer (ici, cancer de la prostate).

Bien que l'ensemble de ces résultats soit majeur dans la compréhension des effets de l'activité physique en présence de cachexie cancéreuse liée au cancer du pancréas, ils ne sont que préliminaires et ne sont pas directement transposables à l'Homme.

Les modalités d'activité physique proposées doivent être optimisées pour être plus représentatives de ce qui est observé chez l'Homme. Nous avons déjà évoqué le moment d'initiation de l'activité physique. La plupart des patients sont déjà invalidés par la cachexie cancéreuse au moment du diagnostic, les modèles murins doivent donc proposer un calendrier permettant d'étudier les effets de l'activité physique lorsque la

cachexie cancéreuse est déjà présente, bien que cela soit complexe au vu de la cinétique rapide observée dans les modèles animaux.

De plus, comme nous l'avons évoqué chez l'Homme, avec l'activité physique volontaire sur roue, la quantité d'activité réalisée par chaque animal est différente. L'activité physique volontaire devrait être normalisée pour pouvoir être comparable. Pour cela, nous pourrions suivre et mesurer la pratique grâce à une roue motorisée. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le nombre de tours de roue effectué quotidiennement et les effets observés dans notre modèle (diminution de la masse tumorale et développement de masse du muscle gastrocnémiens).

Le programme d'entraînement sur tapis roulant devrait être proposé sur la période diurne de l'animal afin d'éviter les questionnements sur le rôle du rythme circadien dans l'interprétation des résultats. De plus, le programme proposé pourrait être plus proche de ce qui peut être réalisé par l'Homme, notamment en incluant des périodes de récupérations plus importantes que celle que nous avons proposés (entraînement pendant 5 jours et récupération pendant 2 jours). Enfin, l'entraînement sur tapis roulant est rapporté comme étant un événement stressant pour l'animal (Moraska et al., 2000), il serait pertinent dans les prochaines études d'analyser des biomarqueurs de stress (cortisol) et de d'inflammation (IL-6 et TNF- α) de façon aigue pour confirmer ou non ces effets et en tenir compte dans l'analyse des résultats.

Par ailleurs, au vu des récentes preuves des bienfaits du renforcement musculaire sur la cachexie cancéreuse (Mavropalias et al., 2022), il serait pertinent d'étudier l'effet de ce type d'exercice dans notre modèle de cancer du pancréas, afin d'en observer les effets.

En plus d'adapter les modalités d'activité physique proposées, il est primordial d'élargir les protocoles expérimentaux. Des différences de genre ont été observées dans le développement et dans la progression de la cachexie cancéreuse (X et Ta 2020). Dans notre modèle de cancer du pancréas, nous avons pu observer au cours de pré-

manipulation, un développement plus lent du cancer du pancréas et de la cachexie cancéreuse associée chez les femelles que chez les mâles. Au vu de l'hétérogénéité des souris du même genre et de la nécessité d'un grand nombre de souris pour pouvoir mener cette étude, nous nous sommes dans un premier temps focalisés uniquement sur les mâles, le cancer du pancréas étant plus incident chez les hommes (Globocan, 2020). Toutefois, il paraît indispensable d'étudier les effets de nos deux modalités d'activité physique chez des souris femelles. En effet, bien que dans notre étude clinique (étude n°1) les effets rapportés chez les hommes et les femmes suivent des tendances similaires, nous avons pu observer que les femmes étaient les plus à même de pratiquer, que ce soit dans l'étude menée à SPORMED ou celle menée au CHU. De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a directement cherché à savoir si les adaptations bénéfiques induites par l'activité physique chez des souris et des patients atteints de cachexie cancéreuse diffèrent en fonction du genre. Des études menées sur des individus en bonne santé ont montré que les femmes et les hommes répondent différemment à l'activité physique (Ansdell et al. 2020; Sewright et al. 2008). Lorsque l'on compare les études utilisant le même modèle animal, mais de genre différent, les adaptations induites par l'exercice sont similaires (Hardee et al. 2016; Sato et al. 2019). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces observations, notamment dans un contexte de cancer du pancréas.

Il est indispensable d'étudier les effets de l'activité physique en combinaison avec des traitements anti-cancéreux. Les patients atteints de cancer du pancréas sont le plus souvent traités par chimiothérapie (Folfinonox, Gemcitabine) et/ou radiothérapie. De récentes études ont montré un effet favorable de l'activité physique pour sensibiliser les cellules tumorales pancréatiques à la chimiothérapie (Florez Bedoya et al., 2019) et à l'immunothérapie (Kurz et al. 2022). Cet effet de l'activité physique est très encourageant, car il pourrait permettre d'améliorer l'efficacité de certains traitements. Les tumeurs pancréatiques sont connues pour leur microenvironnement tumoral immunosuppresseur qui engendre une résistance à l'immunothérapie (tumeurs froides) (Di Federico et al. 2022). La capacité de l'activité physique à lever cette résistance

pourrait contribuer à optimiser la prise en charge des patients. Il est primordial de proposer de tels protocoles dans un modèle de cancer du pancréas développant une cachexie cancéreuse associée tel que le modèle UN-KC-6141 afin d'observer si des effets favorables de l'activité physique sur la sensibilisation aux traitements et sur la cachexie cancéreuse peuvent former un cercle vertueux. Toutefois, l'activité physique seule, ne permet pas de prendre en charge pleinement la cachexie cancéreuse, elle doit être combinée à d'autres stratégies pour conduire à des bénéfices chez les patients. Les dernières recommandations de l'EPSEN, de l'ESMO et de l'ASCO recommandent une prise en charge multimodale de la cachexie cancéreuse en combinant à l'activité physique, des traitements pharmacologiques et une prise en charge nutritionnelle (Arends et al., 2021; Muscaritoli et al., 2021; Roeland et al., 2020). Au regard de ces recommandations, et des effets de nos deux modalités d'activité physique sur le tissu adipeux (pas d'effet avec la roue et perte majorée avec le tapis roulant), il pourrait être pertinent de proposer la combinaison de l'activité physique avec une alimentation enrichie en oméga 3 (Gorjao et al. 2019) et un traitement anti-cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie ou immunothérapie). En luttant contre le développement tumoral, la perte de masse grasse et en maintenant la masse musculaire, cette combinaison pourrait permettre de ralentir la progression de la maladie et de la cachexie cancéreuse associée.

D'après ces perspectives, les modèles pré-cliniques restent indispensables pour effectuer des analyses longitudinales qui ne peuvent être réalisées chez l'Homme. Ils offrent de grandes possibilités pour la compréhension approfondie du processus moléculaires grâce à l'étude de nombreux tissus. Cette étendue de recherche permet une approche plus globale et plus complète de la cachexie, pour pouvoir, à terme, proposer une activité physique plus personnalisée et optimale.



CONCLUSION

CONCLUSION

Le champ de recherche, concernant l'activité physique et la cachexie cancéreuse, continuera de s'étendre au fur et à mesure que nos connaissances s'amélioreront. Nous avons tenté, à travers cette thèse, d'obtenir une approche globale de ce domaine d'expertise tout en donnant des pistes pour de potentielles recherches futures.

Les résultats cliniques présentés sont encourageants. Ils montrent que les patients atteints de cachexie cancéreuse sont désireux et capables de suivre un programme d'activité physique supervisé, ce qui peut être associé à des bénéfices. Toutefois, l'interprétation de ces résultats reste limitée par le faible taux de recrutement de patients atteints de cachexie sur la durée du doctorat. Il est primordial de confirmer et d'élargir ces résultats sur un plus grand nombre de participants. Ils doivent également être élargis à une prise en charge multimodale et donc plus optimale. L'ensemble permettra de mieux comprendre la place de l'activité physique dans la prise en charge de la cachexie cancéreuse.

Les données pré-cliniques rapportées en complément ont montré la complexité de la réponse de la pratique physique dans un contexte de cachexie cancéreuse et plus largement de cancer. Cette réponse n'est pas globale avec des adaptations identiques. Il est donc indispensable de poursuivre les études sur les différences d'effets des modalités proposés pour identifier les paramètres les plus pertinents en fonction du contexte étudié. Cela visera à individualiser la prise en charge proposée pour plus d'efficacité.

L'ensemble de ces travaux de thèse soulignent l'importance d'aller vers une prise en charge plus personnalisée et centrée sur le patient, dans un contexte multidisciplinaire. Nous devons essayer de comprendre les différentes interactions entre le cancer et l'hôte ainsi que l'impact de la maladie et des traitements sur les différents organes. Cela semble être le plus prometteur pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cachexie cancéreuse.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., & de Haes, J. C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 : A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>

Aj, G., V, S., L, S. N., Jp, T. B., Ms, P., & M, M. (2021). Exercise for cancer cachexia in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010804.pub3>

Akash, M. S. H., Rehman, K., & Liaqat, A. (2018). Tumor Necrosis Factor-Alpha : Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(1), 105-110. <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>

Ali, R., Baracos, V. E., Sawyer, M. B., Bianchi, L., Roberts, S., Assenat, E., Mollevi, C., & Senesse, P. (2016). Lean body mass as an independent determinant of dose-limiting toxicity and neuropathy in patients with colon cancer treated with FOLFOX regimens. *Cancer Medicine*, 5(4), 607-616. <https://doi.org/10.1002/cam4.621>

Alves, C. R. R., das Neves, W., Tobias, G. C., de Almeida, N. R., Barreto, R. F., Melo, C. M., Carneiro, C. de G., Garcez, A. T., Faria, D. de P., Chammas, R., & Brum, P. C. (2018). High-intensity interval training slows down tumor progression in mice bearing Lewis lung carcinoma. *JCSM Rapid Communications*, 1(2), 1-10. <https://doi.org/10.1002/j.2617-1619.2018.tb00008.x>

Alves de Lima, E., Teixeira, A. A. de S., Biondo, L. A., Diniz, T. A., Silveira, L. S., Coletti, D., Busquets Rius, S., & Rosa Neto, J. C. (2020). Exercise Reduces the Resumption of Tumor Growth and Proteolytic Pathways in the Skeletal Muscle of Mice Following Chemotherapy. *Cancers*, 12(11), Art. 11. <https://doi.org/10.3390/cancers12113466>

Amano, K., Morita, T., Koshimoto, S., Uno, T., Katayama, H., & Tataru, R. (2019). Eating-related distress in advanced cancer patients with cachexia and family members : A survey in palliative and supportive care settings. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(8), 2869-2876. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4590-6>

Anderson, L. J., Lee, J., Mallen, M. C., Migula, D., Liu, H., Wu, P. C., Dash, A., & Garcia, J. M. (2021). Evaluation of physical function and its association with body composition, quality of life and biomarkers in cancer cachexia patients. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *40*(3), 978-986. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.001>

Antoun, S., Lanoy, E., Iacovelli, R., Albiges-Sauvin, L., Lorient, Y., Merad-Taoufik, M., Fizazi, K., di Palma, M., Baracos, V. E., & Escudier, B. (2013). Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Cancer*, *119*(18), 3377-3384. <https://doi.org/10.1002/cncr.28218>

Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Fearon, K., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznaric, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Muscaritoli, M., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T., ... Preiser, J.-C. (2017). ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *36*(1), 11-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>

Arends, J., Strasser, F., Gonella, S., Solheim, T. S., Madeddu, C., Ravasco, P., Buonaccorso, L., de van der Schueren, M. a. E., Baldwin, C., Chasen, M., Ripamonti, C. I., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. (2021). Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. *ESMO Open*, *6*(3), 100092. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>

Argilés, J. M., Busquets, S., Stemmler, B., & López-Soriano, F. J. (2014). Cancer cachexia : Understanding the molecular basis. *Nature Reviews. Cancer*, *14*(11), 754-762. <https://doi.org/10.1038/nrc3829>

Argilés, J. M., Busquets, S., Toledo, M., & López-Soriano, F. J. (2009). The role of cytokines in cancer cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, *3*(4), 263-268. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e3283311d09>

Argilés, J. M., Fontes-Oliveira, C. C., Toledo, M., López-Soriano, F. J., & Busquets, S. (2014). Cachexia : A problem of energetic inefficiency. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *5*(4), 279-286. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0154-x>

Argiles, J. M., Lopez-Soriano, F. J., & Busquets, S. (2012). Counteracting inflammation : A promising therapy in cachexia. *Critical Reviews in Oncogenesis*, *17*(3), 253-262. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.v17.i3.30>

Arthur, S. T., Noone, J. M., Van Doren, B. A., Roy, D., & Blanchette, C. M. (2014). One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA. *Drugs in Context*, *3*, 212265. <https://doi.org/10.7573/dic.212265>

Ashcraft, K. A., Peace, R. M., Betof, A. S., Dewhirst, M. W., & Jones, L. W. (2016). Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis : A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Research*, 76(14), 4032-4050. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0887>

Au, P. C.-M., Li, H.-L., Lee, G. K.-Y., Li, G. H.-Y., Chan, M., Cheung, B. M.-Y., Wong, I. C.-K., Lee, V. H.-F., Mok, J., Yip, B. H.-K., Cheng, K. K.-Y., Wu, C.-H., & Cheung, C.-L. (2021). Sarcopenia and mortality in cancer : A meta-analysis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 7(Suppl 1), S28-S33. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2021.03.002>

B

Ballarò, R., Beltrà, M., De Lucia, S., Pin, F., Ranjbar, K., Hulmi, J. J., Costelli, P., & Penna, F. (2019). Moderate exercise in mice improves cancer plus chemotherapy-induced muscle wasting and mitochondrial alterations. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(4), 5482-5494. <https://doi.org/10.1096/fj.201801862R>

Ballarò, R., Penna, F., Pin, F., Gómez-Cabrera, M. C., Viña, J., & Costelli, P. (2019). Moderate Exercise Improves Experimental Cancer Cachexia by Modulating the Redox Homeostasis. *Cancers*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/cancers11030285>

Baracos, V. E., Martin, L., Korc, M., Guttridge, D. C., & Fearon, K. C. H. (2018). Cancer-associated cachexia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4, 17105. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.105>

Baracos, V. E., Reiman, T., Mourtzakis, M., Gioulbasanis, I., & Antoun, S. (2010). Body composition in patients with non-small cell lung cancer : A contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 1133S-1137S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28608C>

Baretti, M., Pulluri, B., Tsai, H.-L., Blackford, A. L., Wolfgang, C. L., Laheru, D., Zheng, L., Herman, J., Le, D. T., Narang, A. K., & de Jesus-Acosta, A. (2019). The Significance of Ascites in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*, 48(4), 585-589. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001262>

Barisic, A., Leatherdale, S. T., & Kreiger, N. (2011). Importance of frequency, intensity, time and type (FITT) in physical activity assessment for epidemiological research. *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne De Sante Publique*, 102(3), 174-175.

Barret, M., Antoun, S., Dalban, C., Malka, D., Mansourbakht, T., Zaanan, A., Latko, E., & Taieb, J. (2014). Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutrition and Cancer*, 66(4), 583-589. <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.894103>

Batista, M. L., Peres, S. B., McDonald, M. E., Alcantara, P. S. M., Oliven, M., Otoch, J. P., Farmer, S. R., & Seelaender, M. (2012). Adipose tissue inflammation and cancer cachexia : Possible role of nuclear transcription factors. *Cytokine*, 57(1), 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.10.008>

Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., Garry, P. J., & Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 147(8), 755-763. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520>

Bennell, K., Dobson, F., & Hinman, R. (2011). Measures of physical performance assessments : Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care & Research*, 63 Suppl 11, S350-370. <https://doi.org/10.1002/acr.20538>

Betof, A. S., Lascola, C. D., Weitzel, D., Landon, C., Scarbrough, P. M., Devi, G. R., Palmer, G., Jones, L. W., & Dewhirst, M. W. (2015). Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(5), djv040. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv040>

Bland, K. A., Krishnasamy, M., Parr, E. B., Mulder, S., Martin, P., van Loon, L. J. C., Cormie, P., Michael, N., & Zopf, E. M. (2022). "I want to get myself as fit as I can and not die just yet" – Perceptions of exercise in people with advanced cancer and cachexia : A qualitative study. *BMC Palliative Care*, 21(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12904-022-00948-x>

Blauwhoff-Buskermolen, S., Ruijgrok, C., Ostelo, R. W., de Vet, H. C. W., Verheul, H. M. W., de van der Schueren, M. a. E., & Langius, J. a. E. (2016). The assessment of anorexia in patients with cancer : Cut-off values for the FAACT-A/CS and the VAS for appetite. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(2), 661-666. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2826-2>

Bouëtté, G., Esvan, M., Apel, K., & Thibault, R. (2021). A visual analogue scale for food intake as a screening test for malnutrition in the primary care setting : Prospective non-interventional study. *Clinical Nutrition*, 40(1), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.042>

Brown, J. L., Rosa-Caldwell, M. E., Lee, D. E., Blackwell, T. A., Brown, L. A., Perry, R. A., Haynie, W. S., Hardee, J. P., Carson, J. A., Wiggs, M. P., Washington, T. A., & Greene, N. P. (2017). Mitochondrial degeneration precedes the development of muscle atrophy in progression of cancer cachexia in tumour-bearing mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 8(6), 926-938. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12232>

Buffart, L. M., Kalter, J., Sweegers, M. G., Courneya, K. S., Newton, R. U., Aaronson, N. K., Jacobsen, P. B., May, A. M., Galvão, D. A., Chinapaw, M. J., Steindorf, K., Irwin, M. L., Stuiver, M. M., Hayes, S., Griffith, K. A., Lucia, A., Mesters, I., van Weert, E., Knoop, H., ... Brug, J. (2017). Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer : An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treatment Reviews*, 52, 91-104. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.010>

Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., Carty, C., Chaput, J.-P., Chastin, S., Chou, R., Dempsey, P. C., DiPietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, C. M., Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, P. T., ... Willumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, 54(24), 1451-1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>

Bullard, T., Ji, M., An, R., Trinh, L., Mackenzie, M., & Mullen, S. P. (2019). A systematic review and meta-analysis of adherence to physical activity interventions among three chronic conditions : Cancer, cardiovascular disease, and diabetes. *BMC Public Health*, 19(1), 636. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6877-z>

C

Caan, B. J., Cespedes Feliciano, E. M., Prado, C. M., Alexeeff, S., Kroenke, C. H., Bradshaw, P., Quesenberry, C. P., Weltzien, E. K., Castillo, A. L., Olobatu, T. A., & Chen, W. Y. (2018). Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 4(6), 798-804. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0137>

Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., Zucker, D. S., Matthews, C. E., Ligibel, J. A., Gerber, L. H., Morris, G. S., Patel, A. V., Hue, T. F., Perna, F. M., & Schmitz, K. H. (2019). Exercise Guidelines for Cancer Survivors : Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(11), 2375-2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>

Campos, M. P. O., Hassan, B. J., Riechelmann, R., & Del Giglio, A. (2011). Cancer-related fatigue : A practical review. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 22(6), 1273-1279. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq458>

Capozzi, L. C., McNeely, M. L., Lau, H. Y., Reimer, R. A., Giese-Davis, J., Fung, T. S., & Culos-Reed, S. N. (2016). Patient-reported outcomes, body composition, and nutrition status in patients with head and neck cancer : Results from an exploratory randomized controlled exercise trial. *Cancer*, *122*(8), 1185-1200. <https://doi.org/10.1002/cncr.29863>

Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness : Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports (Washington, D.C.: 1974)*, *100*(2), 126-131.

Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S. C., Compher, C., Correia, I., Higashiguchi, T., Holst, M., Jensen, G. L., Malone, A., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Pirlich, M., Rothenberg, E., Schindler, K., Schneider, S. M., Schueren, M. A. E. de van der, ... Singer, P. (2017). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*, *36*(1), 49-64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>

Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A., Crivelli, A., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., ... GLIM Working Group. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *38*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>

Cheville, A. L., Dose, A. M., Basford, J. R., & Rhudy, L. M. (2012). Insights into the reluctance of patients with late-stage cancer to adopt exercise as a means to reduce their symptoms and improve their function. *Journal of Pain and Symptom Management*, *44*(1), 84-94. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.08.009>

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

Christensen, J. F., Simonsen, C., & Hojman, P. (2018). Exercise Training in Cancer Control and Treatment. *Comprehensive Physiology*, *9*(1), 165-205. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180016>
Courneya, K. S., Segal, R. J., Mackey, J. R., Gelmon, K., Reid, R. D., Friedenreich, C. M., Ladha, A. B., Proulx, C., Vallance, J. K. H., Lane, K., Yasui, Y., & McKenzie, D. C. (2007). Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy : A multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *25*(28), 4396-4404. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2024>

Références bibliographiques

Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J.-P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People. (2010). Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing, 39*(4), 412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>

Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia : Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing, 48*(1), 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>

D

Daas, S. I., Rizeq, B. R., & Nasrallah, G. K. (2019). Adipose tissue dysfunction in cancer cachexia. *Journal of Cellular Physiology, 234*(1), 13-22. <https://doi.org/10.1002/jcp.26811>

das Neves, W., Alves, C. R. R., de Almeida, N. R., Guimarães, F. L. R., Ramires, P. R., Brum, P. C., & Lancha, A. H. (2016). Loss of strength capacity is associated with mortality, but resistance exercise training promotes only modest effects during cachexia progression. *Life Sciences, 163*, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.08.025>

Davis, M. P., Dreicer, R., Walsh, D., Lagman, R., & LeGrand, S. B. (2004). Appetite and cancer-associated anorexia : A review. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 22*(8), 1510-1517. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.103>

De Bono, J. P., Adlam, D., Paterson, D. J., & Channon, K. M. (2006). Novel quantitative phenotypes of exercise training in mouse models. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 290*(4), R926-934. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00694.2005>

De Lazzari, N., Niels, T., Tewes, M., & Götte, M. (2021). A Systematic Review of the Safety, Feasibility and Benefits of Exercise for Patients with Advanced Cancer. *Cancers, 13*(17), 4478. <https://doi.org/10.3390/cancers13174478>

Di Federico, A., Mosca, M., Pagani, R., Carloni, R., Frega, G., De Giglio, A., Rizzo, A., Ricci, D., Tavolari, S., Di Marco, M., Palloni, A., & Brandi, G. (2022). Immunotherapy in Pancreatic Cancer : Why Do We Keep Failing? A Focus on Tumor Immune Microenvironment, Predictive Biomarkers and Treatment Outcomes. *Cancers, 14*(10), 2429. <https://doi.org/10.3390/cancers14102429>

Dufresne, S., Richard, C., Dieumegard, A., Orfila, L., Delpon, G., Chiavassa, S., Martin, B., Rouvière, L., Escoffre, J.-M., Oujagir, E., Denis de Senneville, B., Bouakaz, A., Rioux-Leclercq, N., Potiron, V., & Rébillard, A. (2021). Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer : The Importance of Physical Activity Modalities? *Cancers*, 13(21), Art. 21. <https://doi.org/10.3390/cancers13215402>

E

Ebner, N., Steinbeck, L., Doehner, W., Anker, S. D., & von Haehling, S. (2014). Highlights from the 7th Cachexia Conference : Muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 5(1), 27-34. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0136-z>

England, R., Maddocks, M., Manderson, C., & Wilcock, A. (2012). Factors influencing exercise performance in thoracic cancer. *Respiratory Medicine*, 106(2), 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.11.002>

Evans, W. J., Morley, J. E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., Marks, D., Mitch, W. E., Muscaritoli, M., Najand, A., Ponikowski, P., Rossi Fanelli, F., Schambelan, M., Schols, A., Schuster, M., ... Anker, S. D. (2008). Cachexia : A new definition. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 27(6), 793-799. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>

F

Fearon, K. C., Voss, A. C., Hustead, D. S., & Cancer Cachexia Study Group. (2006). Definition of cancer cachexia : Effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6), 1345-1350. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1345>

Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia : An international consensus. *The Lancet Oncology*, 12(5), 489-495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)

Fernando, P., Bonen, A., & Hoffman-Goetz, L. (1993). Predicting submaximal oxygen consumption during treadmill running in mice. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 71(10-11), 854-857. <https://doi.org/10.1139/y93-128>

Ferreira, R., Nogueira-Ferreira, R., Vitorino, R., Santos, L. L., & Moreira-Gonçalves, D. (2017). The impact of exercise training on adipose tissue remodelling in cancer cachexia. *Porto Biomedical Journal*, 2(6), 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.02.006>

Florez Bedoya, C. A., Cardoso, A. C. F., Parker, N., Ngo-Huang, A., Petzel, M. Q., Kim, M. P., Fogelman, D., Romero, S. G., Wang, H., Park, M., Katz, M. H. G., & Schadler, K. L. (2019). Exercise during preoperative therapy increases tumor vascularity in pancreatic tumor patients. *Scientific Reports*, 9(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49582-3>

Forget, F., Frusch, N., Trokay, L., Archen, C., & Courtois, anne-C. (2014). A randomized trial comparing best supportive care (BSC) versus multimodality approach (MA) to fight against cachexia in patients with cancer treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 32(15_suppl), e20655-e20655. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e20655

Fredrix, E. W. H. M., Soeters, P. B., Wouters, E. F. M., Deerenberg, I. M., von Meyenfeldt, M. F., & Saris, W. H. M. (1990). Energy balance in relation to cancer cachexia. *Clinical Nutrition*, 9(6), 319-324. [https://doi.org/10.1016/0261-5614\(90\)90004-C](https://doi.org/10.1016/0261-5614(90)90004-C)

Friedenreich, C. M., Stone, C. R., Cheung, W. Y., & Hayes, S. C. (2020). Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors : A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectrum*, 4(1), pkz080. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz080>

Friendlander, A. H., & Ettinger, R. L. (2009). Karnofsky performance status scale. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 29(4), 147-148. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2009.00088.x>

Frikkel, J., Götte, M., Beckmann, M., Kasper, S., Hense, J., Teufel, M., Schuler, M., & Tewes, M. (2020). Fatigue, barriers to physical activity and predictors for motivation to exercise in advanced Cancer patients. *BMC Palliative Care*, 19(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12904-020-00542-z>

Fukawa, T., Yan-Jiang, B. C., Min-Wen, J. C., Jun-Hao, E. T., Huang, D., Qian, C.-N., Ong, P., Li, Z., Chen, S., Mak, S. Y., Lim, W. J., Kanayama, H.-O., Mohan, R. E., Wang, R. R., Lai, J. H., Chua, C., Ong, H. S., Tan, K.-K., Ho, Y. S., ... Shyh-Chang, N. (2016). Excessive fatty acid oxidation induces muscle atrophy in cancer cachexia. *Nature Medicine*, 22(6), 666-671. <https://doi.org/10.1038/nm.4093>

G

Gentile, S., DELAROZIÈRE, J. C., Favre, F., Sambuc, R., & San Marco, J. L. (2003). Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20). *European Journal of Cancer Care*, 12(1), 58-64. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x>

Gerritsen, J. K. W., & Vincent, A. J. P. E. (2016). Exercise improves quality of life in patients with cancer : A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, 50(13), 796-803. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-094787>

Gewandter, J. S., Dale, W., Magnuson, A., Pandya, C., Heckler, C. E., Lemelman, T., Roussel, B., Ifthikhar, R., Dolan, J., Noyes, K., & Mohile, S. G. (2015). Associations between a patient-reported outcome (PRO) measure of sarcopenia and falls, functional status, and physical performance in older patients with cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, 6(6), 433-441. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2015.07.007>

Gorjao, R., dos Santos, C. M. M., Serdan, T. D. A., Diniz, V. L. S., Alba-Loureiro, T. C., Cury-Boaventura, M. F., Hatanaka, E., Levada-Pires, A. C., Sato, F. T., Pithon-Curi, T. C., Fernandes, L. C., Curi, R., & Hirabara, S. M. (2019). New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 117-134. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.12.001>

Grande, A. J., Silva, V., Riera, R., Medeiros, A., Vitoriano, S. G., Peccin, M. S., & Maddocks, M. (2014). Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010804.pub2>

Grote, M., Maihöfer, C., Weigl, M., Davies-Knorr, P., & Belka, C. (2018). Progressive resistance training in cachectic head and neck cancer patients undergoing radiotherapy : A randomized controlled pilot feasibility trial. *Radiation Oncology*, 13(1), 215. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1157-0>

Guiney, H., & Machado, L. (2013). Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations. *Psychonomic Bulletin & Review*, 20(1), 73-86. <https://doi.org/10.3758/s13423-012-0345-4>

H

Halle, J. L., Counts, B. R., & Carson, J. A. (2020). Exercise as a therapy for cancer-induced muscle wasting. *Sports Medicine and Health Science*, 2(4), 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.11.004>

Halle, J. L., Pena, G. S., Paez, H. G., Castro, A. J., Rossiter, H. B., Visavadiya, N. P., Whitehurst, M. A., & Khamoui, A. V. (2019). Tissue-specific dysregulation of mitochondrial respiratory capacity and coupling control in colon-26 tumor-induced cachexia. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 317(1), R68-R82. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00028.2019>

Hardee, J. P., Counts, B. R., & Carson, J. A. (2017). Understanding the Role of Exercise in Cancer Cachexia Therapy. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 13(1), 46-60. <https://doi.org/10.1177/1559827617725283>

Hardee, J. P., Fix, D. K., Koh, H.-J., Wang, X., Goldsmith, E. C., & Carson, J. A. (2020). Repeated eccentric contractions positively regulate muscle oxidative metabolism and protein synthesis during cancer cachexia in mice. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 128(6), 1666-1676. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00908.2019>

Hardee, J. P., Mangum, J. E., Gao, S., Sato, S., Hetzler, K. L., Puppa, M. J., Fix, D. K., & Carson, J. A. (2016). Eccentric contraction-induced myofiber growth in tumor-bearing mice. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 120(1), 29-37. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00416.2015>

Heidelberger, V., Goldwasser, F., Kramkimel, N., Jouinot, A., Huillard, O., Boudou-Rouquette, P., Chanal, J., Arrondeau, J., Franck, N., Alexandre, J., Blanchet, B., Leroy, K., Avril, M.-F., Dupin, N., & Aractingi, S. (2017). Sarcopenic overweight is associated with early acute limiting toxicity of anti-PD1 checkpoint inhibitors in melanoma patients. *Investigational New Drugs*, 35(4), 436-441. <https://doi.org/10.1007/s10637-017-0464-x>

Henderson, S. E., Makhijani, N., & Mace, T. A. (2018). Pancreatic Cancer-Induced Cachexia and Relevant Mouse Models. *Pancreas*, 47(8), 937-945. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001124>

Heywood, R., McCarthy, A. L., & Skinner, T. L. (2017). Safety and feasibility of exercise interventions in patients with advanced cancer : A systematic review. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 25(10), 3031-3050. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3827-0>

Heywood, R., McCarthy, A. L., & Skinner, T. L. (2018). Efficacy of Exercise Interventions in Patients With Advanced Cancer : A Systematic Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *99*(12), 2595-2620. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.008>

Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K., & Kaasa, S. (1995). Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *13*(5), 1249-1254. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.5.1249>

Hojman, P., Gehl, J., Christensen, J. F., & Pedersen, B. K. (2018). Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metabolism*, *27*(1), 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>

Honors, M. A., & Kinzig, K. P. (2012). The role of insulin resistance in the development of muscle wasting during cancer cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *3*(1), 5-11. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0051-5>

Hopkinson, J. B. (2014). Psychosocial impact of cancer cachexia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *5*(2), 89-94. <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0142-1>

Hopkinson, J. B., Fenlon, D. R., Okamoto, I., Wright, D. N. M., Scott, I., Addington-Hall, J. M., & Foster, C. (2010). The Deliverability, Acceptability, and Perceived Effect of the Macmillan Approach to Weight Loss and Eating Difficulties : A Phase II, Cluster-Randomized, Exploratory Trial of a Psychosocial Intervention for Weight- and Eating-Related Distress in People with Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, *40*(5), 684-695. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.02.015>

Hopkinson, J., Wright, D., & Corner, J. (2006). Exploring the experience of weight loss in people with advanced cancer. *Journal of Advanced Nursing*, *54*(3), 304-312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.03818.x>

Høydal, M. A., Wisløff, U., Kemi, O. J., & Ellingsen, O. (2007). Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice : Practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, *14*(6), 753-760. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3281eacef1>

Inui, A. (2002). Cancer anorexia-cachexia syndrome : Current issues in research and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *52*(2), 72-91. <https://doi.org/10.3322/canjclin.52.2.72>

J

Janssen, I., Heymsfield, S. B., & Ross, R. (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(5), 889-896. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50216.x>

Jetté, M., Sidney, K., & Blümchen, G. (1990). Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clinical Cardiology*, 13(8), 555-565. <https://doi.org/10.1002/clc.4960130809>

Jones, L. W., Hornsby, W. E., Goetzinger, A., Forbes, L. M., Sherrard, E. L., Quist, M., Lane, A. T., West, M., Eves, N. D., Gradison, M., Coan, A., Herndon, J. E., & Abernethy, A. P. (2012). Prognostic significance of functional capacity and exercise behavior in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 76(2), 248-252. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.10.009>

Jones, L. W., Liang, Y., Pituskin, E. N., Battaglini, C. L., Scott, J. M., Hornsby, W. E., & Haykowsky, M. (2011). Effect of Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients with Cancer : A Meta-Analysis. *The Oncologist*, 16(1), 112-120. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0197>

K

Kamel, F. H., Basha, M. A., Alsharidah, A. S., & Salama, A. B. (2020). Resistance Training Impact on Mobility, Muscle Strength and Lean Mass in Pancreatic Cancer Cachexia : A Randomized Controlled Trial. *Clinical Rehabilitation*, 34(11), 1391-1399. <https://doi.org/10.1177/0269215520941912>

Kartolo, A., Cheng, S., & Petrella, T. (2016). Motivation and preferences of exercise programmes in patients with inoperable metastatic lung cancer : A need assessment. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(1), 129-137. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2767-9>

Khamoui, A. V., Park, B.-S., Kim, D.-H., Yeh, M.-C., Oh, S.-L., Elam, M. L., Jo, E., Arjmandi, B. H., Salazar, G., Grant, S. C., Contreras, R. J., Lee, W. J., & Kim, J.-S. (2016). Aerobic and resistance training dependent skeletal muscle plasticity in the colon-26 murine model of cancer cachexia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(5), 685-698. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.014>

Kimball, S. R., Farrell, P. A., & Jefferson, L. S. (2002). Invited Review : Role of insulin in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by amino acids or exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 93(3), 1168-1180. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00221.2002>

Kir, S., White, J. P., Kleiner, S., Kazak, L., Cohen, P., Baracos, V. E., & Spiegelman, B. M. (2014). Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature*, 513(7516), 100-104. <https://doi.org/10.1038/nature13528>

Kitaoka, Y., Miyazaki, M., & Kikuchi, S. (2021). Voluntary exercise prevents abnormal muscle mitochondrial morphology in cancer cachexia mice. *Physiological Reports*, 9(16), e15016. <https://doi.org/10.14814/phy2.15016>

Koelwyn, G. J., Quail, D. F., Zhang, X., White, R. M., & Jones, L. W. (2017). Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, 17(10), Art. 10. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.78>

Kurz, E., Hirsch, C. A., Dalton, T., Shadaloey, S. A., Khodadadi-Jamayran, A., Miller, G., Pareek, S., Rajaei, H., Mohindroo, C., Baydogan, S., Ngo-Huang, A., Parker, N., Katz, M. H. G., Petzel, M., Vucic, E., McAllister, F., Schadler, K., Winograd, R., & Bar-Sagi, D. (2022). Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R α axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell*, 40(7), 720-737.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.006>

L

Langelier, D. M., Jackson, C., Bridel, W., Grant, C., & Culos-Reed, S. N. (2022). Coping strategies in active and inactive men with prostate cancer : A qualitative study. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*, 16(2), 421-431. <https://doi.org/10.1007/s11764-021-01037-3>

Lauretani, F., Russo, C. R., Bandinelli, S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di Iorio, A., Corsi, A. M., Rantanen, T., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2003). Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility : An operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 95(5), 1851-1860. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00246.2003>

Laviano, A., Meguid, M. M., Yang, Z. J., Gleason, J. R., Cangiano, C., & Rossi Fanelli, F. (1996). Cracking the riddle of cancer anorexia. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 12(10), 706-710. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(96\)00164-5](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(96)00164-5)

Leal, L. G., Lopes, M. A., Peres, S. B., & Batista, M. L. (2021a). Exercise Training as Therapeutic Approach in Cancer Cachexia : A Review of Potential Anti-inflammatory Effect on Muscle Wasting. *Frontiers in Physiology*, *11*, 570170. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.570170>

Leal, L. G., Lopes, M. A., Peres, S. B., & Batista, M. L. (2021b). Exercise Training as Therapeutic Approach in Cancer Cachexia : A Review of Potential Anti-inflammatory Effect on Muscle Wasting. *Frontiers in Physiology*, *11*, 570170. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.570170>

Li, G., Gan, Y., Fan, Y., Wu, Y., Lin, H., Song, Y., Cai, X., Yu, X., Pan, W., Yao, M., Gu, J., & Tu, H. (2015). Enriched Environment Inhibits Mouse Pancreatic Cancer Growth and Down-regulates the Expression of Mitochondria-related Genes in Cancer Cells. *Scientific Reports*, *5*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/srep07856>

Lightfoot, J. T., Turner, M. J., Daves, M., Vordermark, A., & Kleeberger, S. R. (2004). Genetic influence on daily wheel running activity level. *Physiological Genomics*, *19*(3), 270-276. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00125.2004>

Lira, F. S., Neto, J. C. R., & Seelaender, M. (2014). Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition Et Métabolisme*, *39*(6), 679-686. <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0554>

Lira, F. S., Yamashita, A. S., Rosa, J. C., Koyama, C. H., Caperuto, E. C., Batista, M. L., & Seelaender, M. C. L. (2012). Exercise training decreases adipose tissue inflammation in cachectic rats. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Métabolisme*, *44*(2), 91-98. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299694>

Lochs, H., Allison, S. P., Meier, R., Pirlich, M., Kondrup, J., Schneider, S., van den Berghe, G., & Pichard, C. (2006). Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Terminology, definitions and general topics. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *25*(2), 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.02.007>

Lowe, S. S., Watanabe, S. M., Baracos, V. E., & Courneya, K. S. (2010). Physical activity interests and preferences in palliative cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, *18*(11), 1469-1475. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0770-8>

M

Maddocks, M., Jones, L. W., & Wilcock, A. (2013). Immunological and hormonal effects of exercise : Implications for cancer cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 7(4), 376-382. <https://doi.org/10.1097/SPC.000000000000010>

Mathias, S., Nayak, U. S., & Isaacs, B. (1986). Balance in elderly patients : The « get-up and go » test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 67(6), 387-389.

Mavropalias, G., Sim, M., Taaffe, D. R., Galvão, D. A., Spry, N., Kraemer, W. J., Häkkinen, K., & Newton, R. U. (2022). Exercise medicine for cancer cachexia : Targeted exercise to counteract mechanisms and treatment side effects. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 148(6), 1389-1406. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-03927-0>

McLean, J. B., Moylan, J. S., & Andrade, F. H. (2014). Mitochondria dysfunction in lung cancer-induced muscle wasting in C2C12 myotubes. *Frontiers in Physiology*, 5, 503. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00503>

Mendes, M. de A., da Silva, I., Ramires, V., Reichert, F., Martins, R., Ferreira, R., & Tomasi, E. (2018). Metabolic equivalent of task (METs) thresholds as an indicator of physical activity intensity. *PLoS ONE*, 13(7), e0200701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200701>

Mikkelsen, M. K., Nielsen, D. L., Vinther, A., Lund, C. M., & Jarden, M. (2019). Attitudes towards physical activity and exercise in older patients with advanced cancer during oncological treatment—A qualitative interview study. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 41, 16-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.04.005>

Mina, D. S., Petrella, A., Currie, K. L., Bietola, K., Alibhai, S. M. H., Trachtenberg, J., Ritvo, P., & Matthew, A. G. (2015). Enablers and barriers in delivery of a cancer exercise program : The Canadian experience. *Current Oncology*, 22(6), 374-384. <https://doi.org/10.3747/co.22.2650>

Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., & Topaloglu, O. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD008465. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008465.pub2>

Mondon, C. E., Dolkas, C. B., Sims, C., & Reaven, G. M. (1985). Spontaneous running activity in male rats : Effect of age. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 58(5), 1553-1557. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.58.5.1553>

Moraska, A., Deak, T., Spencer, R. L., Roth, D., & Fleshner, M. (2000). Treadmill running produces both positive and negative physiological adaptations in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279(4), R1321-1329. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.279.4.R1321>

Morigny, P., Kaltenecker, D., Zuber, J., Machado, J., Mehr, L., Tsokanos, F.-F., Kuzi, H., Hermann, C. D., Voelkl, M., Monogarov, G., Springfield, C., Laurent, V., Engelmann, B., Friess, H., Zörnig, I., Krüger, A., Krijgsveld, J., Prokopchuk, O., Fisker Schmidt, S., ... Berriel Diaz, M. (2021). Association of circulating PLA2G7 levels with cancer cachexia and assessment of darapladib as a therapy. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 12(5), 1333-1351. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12758>

Murphy, R. A., Wilke, M. S., Perrine, M., Pawlowicz, M., Mourtzakis, M., Lieffers, J. R., Maneshgar, M., Bruera, E., Clandinin, M. T., Baracos, V. E., & Mazurak, V. C. (2010). Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: Relationship to survival in advanced cancer patients. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 29(4), 482-487. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.11.006>

Murton, A. J., & Greenhaff, P. L. (2013). Resistance exercise and the mechanisms of muscle mass regulation in humans: Acute effects on muscle protein turnover and the gaps in our understanding of chronic resistance exercise training adaptation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(10), 2209-2214. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.07.005>

Muscaritoli, M., Anker, S. D., Argilés, J., Aversa, Z., Bauer, J. M., Biolo, G., Boirie, Y., Bosaeus, I., Cederholm, T., Costelli, P., Fearon, K. C., Laviano, A., Maggio, M., Rossi Fanelli, F., Schneider, S. M., Schols, A., & Sieber, C. C. (2010). Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) « cachexia-anorexia in chronic wasting diseases » and « nutrition in geriatrics ». *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 29(2), 154-159. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.12.004>

Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., Bozzetti, F., Hütterer, E., Isenring, E., Kaasa, S., Krznanic, Z., Laird, B., Larsson, M., Laviano, A., Mühlebach, S., Oldervoll, L., Ravasco, P., Solheim, T. S., Strasser, F., ... Bischoff, S. C. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2898-2913. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>

Muscaritoli, M., Lucia, S., Farcomeni, A., Lorusso, V., Saracino, V., Barone, C., Plastino, F., Gori, S., Magarotto, R., Carteni, G., Chiurazzi, B., Pavese, I., Marchetti, L., Zagonel, V., Bergo, E., Tonini, G., Imperatori, M., Iacono, C., Maiorana, L., ... Marchetti, P. (2017). Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget*, 8(45), 79884-79896. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20168>

Mustian, K. M., Alfano, C. M., Heckler, C., Kleckner, A. S., Kleckner, I. R., Leach, C. R., Mohr, D., Palesh, O. G., Peppone, L. J., Piper, B. F., Scarpato, J., Smith, T., Sprod, L. K., & Miller, S. M. (2017). Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-

Related Fatigue : A Meta-analysis. *JAMA Oncology*, 3(7), 961-968. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6914>

Mustian, K. M., Sprod, L. K., Janelins, M., Peppone, L. J., & Mohile, S. (2012). Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction : A Review. *Oncology & hematology review*, 8(2), 81-88.

N

Nasrah, R., Kanbalian, M., Van Der Borch, C., Swinton, N., Wing, S., & Jagoe, R. T. (2018). Defining the role of dietary intake in determining weight change in patients with cancer cachexia. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(1), 235-241. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.012>

Nicolini, A., Ferrari, P., Masoni, M. C., Fini, M., Pagani, S., Giampietro, O., & Carpi, A. (2013). Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients : A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 67(8), 807-817. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2013.08.005>

Niels, T., Tomanek, A., Freitag, N., & Schumann, M. (2020). Can Exercise Counteract Cancer Cachexia? A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Integrative Cancer Therapies*, 19, 1534735420940414. <https://doi.org/10.1177/1534735420940414>

Nipp, R. D., Fuchs, G., El-Jawahri, A., Mario, J., Troschel, F. M., Greer, J. A., Gallagher, E. R., Jackson, V. A., Kambadakone, A., Hong, T. S., Temel, J. S., & Fintelman, F. J. (2018). Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *The Oncologist*, 23(1), 97-104. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0255>

Nishikawa, H., Goto, M., Fukunishi, S., Asai, A., Nishiguchi, S., & Higuchi, K. (2021). Cancer Cachexia : Its Mechanism and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8491. <https://doi.org/10.3390/ijms22168491>

Norman, K., Stobäus, N., Gonzalez, M. C., Schulzke, J.-D., & Pirlich, M. (2011). Hand grip strength : Outcome predictor and marker of nutritional status. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 30(2), 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.09.010>

P

Padilha, C. S., Borges, F. H., Costa Mendes da Silva, L. E., Frajacom, F. T. T., Jordao, A. A., Duarte, J. A., Cecchini, R., Guarnier, F. A., & Deminice, R. (2017). Resistance exercise attenuates skeletal muscle oxidative stress, systemic pro-inflammatory state, and cachexia in Walker-256 tumor-bearing rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition Et Metabolisme*, 42(9), 916-923. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0436>

Patel, A. V., Friedenreich, C. M., Moore, S. C., Hayes, S. C., Silver, J. K., Campbell, K. L., Winters-Stone, K., Gerber, L. H., George, S. M., Fulton, J. E., Denlinger, C., Morris, G. S., Hue, T., Schmitz, K. H., & Matthews, C. E. (2019). American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(11), 2391-2402. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002117>

Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 98(4), 1154-1162. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>

Peyta, L., Jarnouen, K., Pinault, M., Coulouarn, C., Guimaraes, C., Goupille, C., de Barros, J.-P. P., Chevalier, S., Dumas, J.-F., Maillot, F., Hatch, G. M., Loyer, P., & Servais, S. (2015). Regulation of hepatic cardioplipin metabolism by TNF α : Implication in cancer cachexia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(11), 1490-1500. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2015.08.008>

Pigna, E., Berardi, E., Aulino, P., Rizzuto, E., Zampieri, S., Carraro, U., Kern, H., Merigliano, S., Gruppo, M., Mericskay, M., Li, Z., Rocchi, M., Barone, R., Macaluso, F., Di Felice, V., Adamo, S., Coletti, D., & Moresi, V. (2016). Aerobic Exercise and Pharmacological Treatments Counteract Cachexia by Modulating Autophagy in Colon Cancer. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep26991>

Pin, F., Busquets, S., Toledo, M., Camperi, A., Lopez-Soriano, F. J., Costelli, P., Argilés, J. M., & Penna, F. (2015). Combination of exercise training and erythropoietin prevents cancer-induced muscle alterations. *Oncotarget*, 6(41), 43202-43215. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6439>

Pin, F., Novinger, L. J., Huot, J. R., Harris, R. A., Couch, M. E., O'Connell, T. M., & Bonetto, A. (2019). PDK4 drives metabolic alterations and muscle atrophy in cancer cachexia. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(6), 7778-7790. <https://doi.org/10.1096/fj.201802799R>

Pitman, A., Suleman, S., Hyde, N., & Hodgkiss, A. (2018). Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *361*, k1415. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1415>

Poole, D. C., Copp, S. W., Colburn, T. D., Craig, J. C., Allen, D. L., Sturek, M., O'Leary, D. S., Zucker, I. H., & Musch, T. I. (2020). Guidelines for animal exercise and training protocols for cardiovascular studies. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *318*(5), H1100-H1138. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00697.2019>

Prado, C. M. M., Baracos, V. E., McCargar, L. J., Mourtzakis, M., Mulder, K. E., Reiman, T., Butts, C. A., Scarfe, A. G., & Sawyer, M. B. (2007). Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *13*(11), 3264-3268. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3067>

Prado, C. M. M., Baracos, V. E., McCargar, L. J., Reiman, T., Mourtzakis, M., Tonkin, K., Mackey, J. R., Koski, S., Pituskin, E., & Sawyer, M. B. (2009). Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, *15*(8), 2920-2926. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2242>

Prado, C. M. M., Lieffers, J. R., McCargar, L. J., Reiman, T., Sawyer, M. B., Martin, L., & Baracos, V. E. (2008). Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts : A population-based study. *The Lancet. Oncology*, *9*(7), 629-635. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70153-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70153-0)

Puppa, M. J., Murphy, E. A., Fayad, R., Hand, G. A., & Carson, J. A. (2014). Cachectic skeletal muscle response to a novel bout of low-frequency stimulation. *Journal of Applied Physiology*, *116*(8), 1078-1087. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01270.2013>

Puppa, M. J., White, J. P., Velázquez, K. T., Baltgalvis, K. A., Sato, S., Baynes, J. W., & Carson, J. A. (2012). The effect of exercise on IL-6-induced cachexia in the Apc (Min/+) mouse. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *3*(2), 117-137. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0047-1>

R

Ranjbar, K., Ballarò, R., Bover, Q., Pin, F., Beltrà, M., Penna, F., & Costelli, P. (2019). Combined Exercise Training Positively Affects Muscle Wasting in Tumor-Bearing Mice. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *51*(7), 1387-1395. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001916>

Raynard, B., Thézenas, S., Flori, N., Fiore, S., Simon, M., & Senesse, P. (2014). O21 : L'échelle visuelle analogique (EVA) des ingesta est un bon marqueur pronostique en cancérologie. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 28, S40. [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(14\)70597-7](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(14)70597-7)

Reid, J. (2014). Psychosocial, educational and communicative interventions for patients with cachexia and their family carers. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 8(4), 334-338. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000087>

Rodríguez-Cañamero, S., Cobo-Cuenca, A. I., Carmona-Torres, J. M., Pozuelo-Carrascosa, D. P., Santacruz-Salas, E., Rabanales-Sotos, J. A., Cuesta-Mateos, T., & Laredo-Aguilera, J. A. (2022). Impact of physical exercise in advanced-stage cancer patients : Systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*, 11(19), 3714-3727. <https://doi.org/10.1002/cam4.4746>

Roeland, E. J., Bohlke, K., Baracos, V. E., Bruera, E., Del Fabbro, E., Dixon, S., Fallon, M., Herrstedt, J., Lau, H., Platek, M., Rugo, H. S., Schnipper, H. H., Smith, T. J., Tan, W., & Loprinzi, C. L. (2020). Management of Cancer Cachexia : ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(21), 2438-2453. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00611>

Rosa-Caldwell, M. E., Brown, J. L., Lee, D. E., Wiggs, M. P., Perry, R. A., Haynie, W. S., Caldwell, A. R., Washington, T. A., Lo, W.-J., & Greene, N. P. (2020). Hepatic alterations during the development and progression of cancer cachexia. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 45(5), 500-512. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0407>

Rosa-Caldwell, M. E., Fix, D. K., Washington, T. A., & Greene, N. P. (2020). Muscle alterations in the development and progression of cancer-induced muscle atrophy : A review. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 128(1), 25-41. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00622.2019>

Rubbieri, G., Mossello, E., & Di Bari, M. (2014). Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 11(3), 181-184.

S

Sasaki, S., Oki, E., Saeki, H., Shimose, T., Sakamoto, S., Hu, Q., Kudo, K., Tsuda, Y., Nakashima, Y., Ando, K., Akagi, Y., Kakeji, Y., Baba, H., & Maehara, Y. (2019). Skeletal muscle loss during systemic chemotherapy for colorectal cancer indicates treatment response : A pooled analysis of a multicenter clinical trial (KSCC 1605-A). *International Journal of Clinical Oncology*, 24(10), 1204-1213. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01460-8>

Sato, S., Gao, S., Puppa, M. J., Kostek, M. C., Wilson, L. B., & Carson, J. A. (2019). High-Frequency Stimulation on Skeletal Muscle Maintenance in Female Cachectic Mice. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(9), 1828-1837. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001991>

Schadler, K. L., Thomas, N. J., Galie, P. A., Bhang, D. H., Roby, K. C., Addai, P., Till, J. E., Sturgeon, K., Zaslavsky, A., Chen, C. S., & Ryeom, S. (2016). Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy. *Oncotarget*, 7(40), 65429-65440. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11748>

Schefer, V., & Talan, M. I. (1996). Oxygen consumption in adult and AGED C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. *Experimental Gerontology*, 31(3), 387-392. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(95\)02032-2](https://doi.org/10.1016/0531-5565(95)02032-2)

Schiaffino, S., & Mammucari, C. (2011). Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: Insights from genetic models. *Skeletal Muscle*, 1(1), 4. <https://doi.org/10.1186/2044-5040-1-4>

Scott, J. M., Zabor, E. C., Schwitzer, E., Koelwyn, G. J., Adams, S. C., Nilsen, T. S., Moskowitz, C. S., Matsoukas, K., Iyengar, N. M., Dang, C. T., & Jones, L. W. (2018). Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(22), 2297-2305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5809>

Senesse, P., Assenat, E., Schneider, S., Chargari, C., Magné, N., Azria, D., & Hébuterne, X. (2008). Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer : Who could benefit? *Cancer Treatment Reviews*, 34(6), 568-575. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.03.003>

Senesse, P., Bachmann, P., Bensadoun, R.-J., Besnard, I., Bourdel-Marchasson, I., Bouteloup, C., Crenn, P., Goldwasser, F., Guérin, O., Latino-Martel, P., Meuric, J., May-Lévin, F., Michallet, M., Vasson, M.-P., & Hébuterne, X. (2014). Clinical nutrition guidelines of the French Speaking Society of Clinical Nutrition and Metabolism (SFNEP) : Summary of recommendations for adults undergoing non-surgical anticancer treatment. *Digestive and Liver Disease*, 46(8), 667-674. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.01.160>

Sheill, G., Guinan, E., Neill, L. O., Hevey, D., & Hussey, J. (2018). The views of patients with metastatic prostate cancer towards physical activity : A qualitative exploration. *Supportive Care in Cancer*, 26(6), 1747-1754. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-4008-x>

Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M.-P., Albu, J., Heymsfield, S. B., & Heshka, S. (2004). Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes : Estimation from a

single abdominal cross-sectional image. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 97(6), 2333-2338. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00744.2004>

Solheim, T. S., Laird, B. J. A., Balstad, T. R., Stene, G. B., Bye, A., Johns, N., Pettersen, C. H., Fallon, M., Fayers, P., Fearon, K., & Kaasa, S. (2017). A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 8(5), 778-788. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12201>

Steins Bisschop, C. N., Courneya, K. S., Velthuis, M. J., Monninkhof, E. M., Jones, L. W., Friedenreich, C., van der Wall, E., Peeters, P. H. M., & May, A. M. (2015). Control group design, contamination and drop-out in exercise oncology trials : A systematic review. *PloS One*, 10(3), e0120996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120996>

Suzuki, H., Asakawa, A., Amitani, H., Nakamura, N., & Inui, A. (2013). Cancer cachexia—Pathophysiology and management. *Journal of Gastroenterology*, 48(5), 574-594. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0787-0>

T

Teunissen, S. C. C. M., Wesker, W., Kruitwagen, C., de Haes, H. C. J. M., Voest, E. E., & de Graeff, A. (2007). Symptom prevalence in patients with incurable cancer : A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(1), 94-104. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015>

Thoresen, L., Frykholm, G., Lydersen, S., Ulveland, H., Baracos, V., Prado, C. M. M., Birdsell, L., & Falkmer, U. (2013). Nutritional status, cachexia and survival in patients with advanced colorectal carcinoma. Different assessment criteria for nutritional status provide unequal results. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 32(1), 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.009>

Tisdale, M. J. (2002). Cachexia in cancer patients. *Nature Reviews. Cancer*, 2(11), 862-871. <https://doi.org/10.1038/nrc927>

Tisdale, M. J. (2005). Molecular pathways leading to cancer cachexia. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 20, 340-348. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2005>

Toledo, M., Penna, F., Busquets, S., López-Soriano, F. J., & Argilés, J. M. (2014). Distinct Behaviour of Sorafenib in Experimental Cachexia-Inducing Tumours : The Role of STAT3. *PLoS ONE*, 9(12), e113931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113931>

Toohey, K., Chapman, M., Rushby, A.-M., Urban, K., Ingham, G., & Singh, B. (2022). The effects of physical exercise in the palliative care phase for people with advanced cancer : A systematic review with meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*. <https://doi.org/10.1007/s11764-021-01153-0>

Torres, M. P., Rachagani, S., Soucek, J. J., Mallya, K., Johansson, S. L., & Batra, S. K. (2013). Novel pancreatic cancer cell lines derived from genetically engineered mouse models of spontaneous pancreatic adenocarcinoma : Applications in diagnosis and therapy. *PLoS One*, *8*(11), e80580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080580>

Tseng, Y.-C., Kulp, S. K., Lai, I.-L., Hsu, E.-C., He, W. A., Frankhouser, D. E., Yan, P. S., Mo, X., Bloomston, M., Lesinski, G. B., Marcucci, G., Guttridge, D. C., Bekaii-Saab, T., & Chen, C.-S. (2015). Preclinical Investigation of the Novel Histone Deacetylase Inhibitor AR-42 in the Treatment of Cancer-Induced Cachexia. *Journal of the National Cancer Institute*, *107*(12), djv274. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv274>

Tsitkanou, S., Murach, K. A., Washington, T. A., & Greene, N. P. (2022). Exercise Counteracts the Deleterious Effects of Cancer Cachexia. *Cancers*, *14*(10), 2512. <https://doi.org/10.3390/cancers14102512>

Tuca, A., Jimenez-Fonseca, P., & Gascón, P. (2013). Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *88*(3), 625-636. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.015>

Turner, M. J., Kleeberger, S. R., & Lightfoot, J. T. (2005). Influence of genetic background on daily running-wheel activity differs with aging. *Physiological Genomics*, *22*(1), 76-85. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00243.2004>

V

Vanderveen, B. N., Fix, D. K., Counts, B. R., & Carson, J. A. (2020). The Effect of Wheel Exercise on Functional Indices of Cachexia in Tumor-bearing Mice. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *52*(11), 2320-2330. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002393>

Veasey Rodrigues, H., Baracos, V. E., Wheler, J. J., Parsons, H. A., Hong, D. S., Naing, A., Fu, S., Falchoock, G., Tsimberidou, A. M., Piha-Paul, S., Chisholm, G., & Kurzrock, R. (2013). Body composition and survival in the early clinical trials setting. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, *49*(15), 3068-3075. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.026>

Références bibliographiques

Vellas, B., Guigoz, Y., Garry, P. J., Nourhashemi, F., Bennahum, D., Lauque, S., & Albarede, J. L. (1999). The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 15(2), 116-122. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(98\)00171-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(98)00171-3)

W

Weir, J. B. de V. (1949). New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *The Journal of Physiology*, 109(1-2), 1-9.

Wennerberg, E., Lhuillier, C., Rybstein, M. D., Dannenberg, K., Rudqvist, N.-P., Koelwyn, G. J., Jones, L. W., & Demaria, S. (2020). Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. *Oncotarget*, 11(4), 452-461. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27464>

White, J. P., Baltgalvis, K. A., Puppa, M. J., Sato, S., Baynes, J. W., & Carson, J. A. (2011). Muscle oxidative capacity during IL-6-dependent cancer cachexia. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(2), R201-211. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00300.2010>

White, J. P., Puppa, M. J., Sato, S., Gao, S., Price, R. L., Baynes, J. W., Kostek, M. C., Matesic, L. E., & Carson, J. A. (2012). IL-6 regulation on skeletal muscle mitochondrial remodeling during cancer cachexia in the ApcMin/+ mouse. *Skeletal Muscle*, 2, 14. <https://doi.org/10.1186/2044-5040-2-14>

Wiegert, E. V. M., de Oliveira, L. C., Calixto-Lima, L., Borges, N. A., Rodrigues, J., da Mota E Silva Lopes, M. S., & Peres, W. A. F. (2020). Association between low muscle mass and survival in incurable cancer patients : A systematic review. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 72, 110695. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110695>

Winett, R. A., & Carpinelli, R. N. (2001). Potential Health-Related Benefits of Resistance Training. *Preventive Medicine*, 33(5), 503-513. <https://doi.org/10.1006/pmed.2001.0909>

Zheng, X., Cui, X.-X., Huang, M.-T., Liu, Y., Shih, W. J., Lin, Y., Lu, Y. P., Wagner, G. C., & Conney, A. H. (2008). Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreas Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice. *Oncology reports*, 19(6), 1583-1588.

Z

Zhou, T., Yang, K., Thapa, S., Liu, H., Wang, B., & Yu, S. (2017). Differences in Symptom Burden Among Cancer Patients With Different Stages of Cachexia. *Journal of Pain and Symptom Management, 53*(5), 919-926. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.12.325>

Zhou, X., Wang, J. L., Lu, J., Song, Y., Kwak, K. S., Jiao, Q., Rosenfeld, R., Chen, Q., Boone, T., Simonet, W. S., Lacey, D. L., Goldberg, A. L., & Han, H. Q. (2010). Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell, 142*(4), 531-543. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.011>

WEBOGRAPHIE

- Globocan 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/250-france-fact-sheets.pdf>
- HAS 2019 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/reco277_recommandations_rbp_denutrition_cd_2019_1_13_v0.pdf
- Légifrance 2022 <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=hAbW-EvXSWBaxf5tm-1NFNZqFwAzXlLxBqP80papPo=>
- Rapport INCa 2017 https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
- Rapport INSERM 2019 <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/9689>
- Rapport WCRF 2018 <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf>
- Sport.gouv 2022 https://www.sports.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_snss_2019-2024_cs6_v5.pdf



ANNEXES

ANNEXE 1 : Revue complémentaire : L'exercice : une stratégie pour cibler le stress oxydatif dans le cancer.

Durant cette thèse, j'ai participé à la rédaction d'un chapitre de livre intitulé « Exercise: a strategy to target oxidative stress in cancer » au sein de l'ouvrage « Oxidative Eustress in Exercise Physiology » édité par James N. Cobley and Gareth W. Davison » (<https://www.routledge.com/Oxidative-Eustress-in-Exercise-Physiology/Cobley-avison/p/book/9780367508760>).

Ce chapitre de livre avait pour objectif d'examiner les résultats d'études cliniques et expérimentales portant sur les effets de l'exercice sur le stress oxydatif associé à la croissance tumorale, la réponse aux traitements anticancéreux et à l'atrophie musculaire.

Exercise: a strategy to target oxidative stress in cancer

Amélie Rébillard, Cindy Richard and Suzanne Dufresne

University of Rennes, M2S-EA7470, F-35000, Rennes, France

Correspondence: Amélie Rébillard (amelie.rebillard@univ-rennes2.fr)

Abstract

Over the past decade, exercise has emerged as a relevant adjuvant strategy for cancer patients because it improves functional capacity and patient-reported outcomes. Although the molecular mechanisms underlying these benefits are incompletely elucidated, exercise-induced changes in redox homeostasis appears to play a key role. Here, we review the evidence from clinical and experimental studies investigating the effects of exercise on oxidative stress associated with cancer growth, anticancer response and muscle wasting. The understanding of these underpinning mechanisms could be exploited in cancer therapy to improve the survival of cancer patients.

Key words: Oxidative stress; Antioxidants; Cancer; Exercise; Muscle wasting; Anti-cancer treatment

Introduction

Exercise is increasingly recognized as a powerful tool for limiting the risk of developing cancer and for providing psychological, physiological and survival benefits in cancer patients (Campbell et al., 2019; Patel et al., 2019). Exercise corresponds to a subcategory of physical activity (PA) that is structured and planned (Caspersen et al., 1985). The effects of training are highly dependent on the type, intensity, duration, and frequency of exercises performed. It challenges whole-body homeostasis and gives rise to widespread adaptations in cells, tissues, and organ systems (Hawley et al., 2014). Notably, while a single bout of exercise can generate an acute rise in reactive oxygen species (ROS) levels, regular exercise leads to enhanced antioxidant defenses through physiological adaptations (Ji, 1999). Given the major role of oxidative stress (OS) in cancer, we hypothesize that exercise can generate many benefits in cancer patients, in particular by targeting OS. In this chapter, we will firstly describe the benefits of PA on cancer survival, and secondly, we will evaluate the potential role played by OS in these effects, focusing both on tumor growth, anticancer treatment response and muscle wasting.

The benefits of physical activity in cancer survival

Exercise is now recognized as an effective strategy in the rehabilitation of cancer patients, resulting in improvements in psychological and physiological function. In 2010, the American College of Sports Medicine (ACSM) recommended to engage in a minimum of 150 min/week of aerobic activity as well as to perform at least two resistance training sessions per week and daily stretching exercises (Schmitz et al., 2010). More recently, the ACSM updated these guidelines based on a growing number of clinical trials and provided more refined recommendations aiming to improve distinct cancer-related health outcomes (Campbell et al., 2019). In regard to patients survival however, most studies published to date are observational studies which evaluated broad PA levels (rather specific exercise trainings) which include occupational and household activities, active transportation and recreational or leisure-time activities (comprising exercise). PA has been shown to help cancer survivors cope with cancer treatments, can improve their long-term health, and in some cases may reduce the risk of cancer-specific mortality (Courneya and Friedenreich, 2011; Friedenreich et al., 2020). Over the past decade, the impact of PA levels on cancer survival has raised considerable interest. More than 130 studies have investigated this association in several cancer types, mainly breast, colorectal or prostate cancer (Christensen et al., 2018; Patel et al., 2019; Friedenreich et al., 2020). Recently, systematic reviews and meta-analyses have distinguished the effects of PA performed either before or after diagnosis on the risk of cancer mortality (Patel et al., 2019; Friedenreich et al., 2020), which provide valuable additional insights. It was notably shown that the practice of PA prior to diagnosis reduces mortality from six different types of cancer, *i.e.*, breast, colorectal, hematological, liver, lung and stomach cancer. PA after diagnosis also provides benefits as it is associated with a reduction in mortality from breast, colorectal and prostate cancer, emphasizing that it is never too late to engage in PA. With regard to overall mortality, similar effects were observed: high levels of PA in pre-diagnosis are associated with reduced overall mortality for breast, colorectal, hematological and prostate cancer while after diagnosis, this practice would reduce overall mortality in patients with breast, colorectal, gynecological, pediatric, glioma, hematological, kidney, lung, prostate and stomach cancer. The benefits of PA on overall survival may be due, in part, to improved physical and psychological fitness, thus helping to reduce risk factors for other chronic diseases. There is some evidence that regular PA of approximately 10-15 metabolic equivalent of task (MET) hours per week

(corresponding to approximately 30-60 min per day of moderate to high intensity PA) should be targeted to maximize survival benefits in breast cancer (Friedenreich et al., 2020) but the optimal dose of PA and timing of this intervention remain to be refined. All these results are very encouraging, but the underlying mechanisms need to be identified, in order to improve the management care of cancer patients. In addition to clinical studies, exercise was reported to slow down tumor growth in a wide variety of murine models of cancer (Ashcraft et al., 2016) and more recently, to improve the antitumor effect of cancer treatments (Ashcraft et al., 2019; Dufresne et al., 2020; Morrell et al., 2019; Wennerberg et al., 2020). These preclinical models are also an opportunity to unravel the molecular mechanisms involved in the anti-cancer effects of exercise. Among them, improved immune function, normalization of tumor vascularization, metabolism modulation and OS are promising leads that continue to be explored in preclinical and clinical studies (Pedersen et al., 2015; Hojman et al., 2018).

Oxidative stress as a key mechanism?

Oxidative stress and cancer

OS is defined as a “disruption of the redox balance towards an increase in pro-oxidant over the capacity of antioxidants, leading to a perturbation of redox signaling and control and/or molecular damage” (Sies and Jones, 2007). As described by various authors (Fiaschi and Chiarugi, 2012; Luo et al., 2009; Zhou et al., 2020), OS contributes to many of the cancer hallmarks (Hanahan and Weinberg, 2011). An increase in the levels of lipid peroxidation adducts (4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), malondialdehyde (MDA)), protein carbonyls or oxidative DNA lesions (mainly 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG)) is detected in tumors (Ohtake et al., 2018; Qing et al., 2019), skeletal muscle (Puig-Vilanova et al., 2015; Ramamoorthy et al., 2009) and fluids in cancer patients (Kosova et al., 2014; Lagadu et al., 2010; Sheridan et al., 2009; Singh et al., 2016). These damages are correlated with disease progression and poorer prognosis (Arakaki et al., 2016; Araki et al., 2018; Boakye et al., 2020; Dirican et al., 2016; Dziaman et al., 2014; Sato et al., 2010). A reduced systemic antioxidant capacity is also observed in different type of cancers. Particularly, thiol levels (total and/or native) are decreased in patients with colorectal, prostate, lung cancer (Dirican et al., 2016; Gào et al., 2020; Karatas et al., 2019) or oral squamous carcinoma, and such changes are associated with poorer overall survival (Patel et al.,

2007). Depending on the species involved, their concentrations and localization, ROS can play a dual role. In low to moderate concentrations, ROS can act as second messengers and regulate various signaling pathways involved in proliferation, migration, differentiation, angiogenesis (Circu and Aw, 2010; England and Cotter, 2005; Pouysségur and Mechta-Grigoriou, 2006; Schieber and Chandel, 2014).. Conversely, high concentrations of ROS cause significant cellular damage to lipids, proteins and DNA, leading to apoptosis. Of note, these concentrations are dependent on the species involved and the context. Cancer cells as well as tumor microenvironment (TME) components have the ability to maintain ROS levels that promote their proliferation and survival while avoiding death (Fiaschi and Chiarugi, 2012; Hayes et al., 2020; Reuter et al., 2010; Sosa et al., 2013).

Hence, the challenge is to precisely determine the ROS level in cancer cells to identify whether therapeutic strategy should aim to decrease ROS to limit proliferation or conversely increase ROS to induce apoptosis (Aggarwal et al., 2019; Gorrini et al., 2013; Perillo et al., 2020; Postovit et al., 2018).

Exercise modulation of oxidative stress in cancer patients

During exercise, the organism is exposed to OS as well as thermal, mechanical and metabolic stress. In the late 1970s, exercise, and in particular acute exercise, was described as being associated with increased oxidative damage (Dillard et al., 1978). This pioneer work mainly focused on lipid damage as well as systemic antioxidant defenses. Animal models were then used to assess this response in other tissues such as skeletal muscle or liver (Davies et al., 1982), revealing that skeletal muscle during contraction generates ROS. In the following decades, the role of ROS in fatigue and force production was better understood (Novelli et al., 1990) and redox signaling has started to be studied (Powers et al., 2010). While intense acute exercise increases ROS production (mainly superoxide ($O_2^{\cdot -}$)), and oxidative damage in blood or skeletal muscle, repetition of moderate intensity exercise may generate an adaptive response by increasing antioxidant defenses (e.g., GPx, MnSOD) (Gomez-Cabrera et al., 2008; Powers et al., 2020, 2016).

As observed in healthy population, it can be hypothesized that regular exercise could modify OS levels among cancer patients (Arena et al., 2020), possibly having an impact on the disease and its side effects (Figure 1).

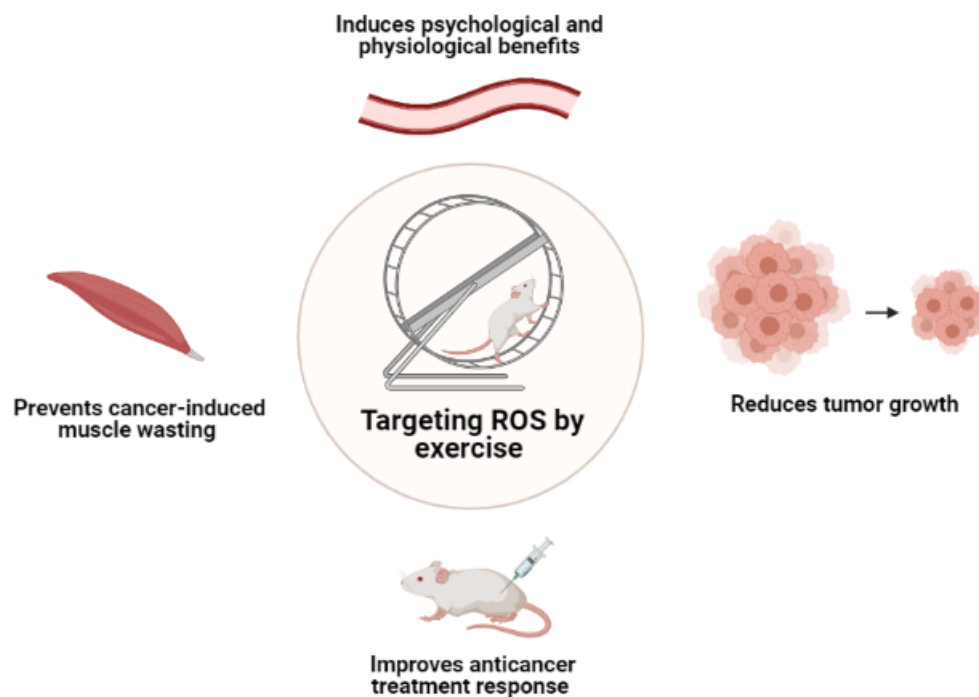


Figure 1. Targeting ROS in cancer: the potential effects of exercise. By regulating OS levels in the context of cancer, exercise could induce psychological and physiological benefits, reduce tumor growth, improve treatment efficacy, and prevent cancer-related muscle loss.

Indeed, reductions in OS markers (8-OHdG and protein carbonyl) as well as increases in total antioxidant capacity (TAC) measured in the plasma have been reported in response to an eight-week exercise intervention combining aerobic and resistance sessions in head and neck cancer patients (Yen et al., 2020). These results should however be interpreted with caution as TAC assessment is considered as a flawed measure (Cobley et al., 2017). Nevertheless, Allgayer et al. also suggested that cancer patients engaging in exercise could modulate their OS levels. In a randomized control trial, they demonstrated that two weeks of moderate intensity exercise training reduced urinary 8-OHdG levels in colorectal cancer patients (Allgayer et al., 2008). Taken together, these studies suggest that exercise can modulate oxidative damage in plasma and urine of cancer patients. However, when patients underwent high-intensity physical training, a non-significant increase in 8-OHdG levels was reported (Allgayer et al., 2008), suggesting exercise intensity is an important parameter.

Interestingly, as the American College of Sports Medicine remark, the impact of exercise on cancer outcomes such as fatigue and physical functioning appears to be highly dependent on its intensity: low-intensity activities may provide only weak improvements, while moderate- to vigorous-intensity activities could provide the strongest effects (Campbell et al., 2019). It can be hypothesized that this difference is explained in part by the intensity-dependent effect of exercise on OS levels. In women with breast cancer, Tomasello et al. explored the effects of dragon boat racing, a moderate-to-high intensity activity, or walking, a low intensity activity, realized twice per week for \geq seven months on systemic OS. None of the intervention counteracted high levels of OS associated with cancer but both dragon boat racing and walking increased antioxidant defenses (i.e. enzymatic activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, reduced glutathione levels) (Tomasello et al., 2017). Importantly, dragon boat racing seemed to enhance the antioxidant response to a greater extent than walking (Tomasello et al., 2017), suggesting that intensity could explain some of the benefits associated with exercise.

In addition, redox modifications by exercise have been linked to cancer-related outcomes such as fatigue. Ten weeks of exercise training (a combination of aerobic and resistance training) was shown to increase antioxidant capacity and decrease protein carbonyls in the plasma of cancer patients compared to healthy subjects. These parameters were significantly correlated with reductions in affective, sensory and cognitive fatigue, as evaluated by the Piper Fatigue Inventory Scale. Furthermore, this exercise program also induced a reduction in circulating 8-OHdG levels which was significantly correlated with increased $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ and muscular strength (Repka and Hayward, 2016). Since $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$ is a well-established independent predictor of mortality, these data raise the question of the relationship between exercise modulation of OS and cancer mortality. To date, no clinical studies have addressed this issue. Indeed, while oxidative damage or antioxidant defenses have been studied in plasma or urine, much less is known about other tissues, such as tumor or skeletal muscle.

Exercise, tumor growth and oxidative stress: possible impact on treatments?

Recently, Louzada and colleagues proposed a hypothetical model of successive ROS waves explaining how contracting skeletal muscles could communicate with distant tissues (Fortunato and Louzada, 2020; Louzada et al., 2020). As previously described,

an initial wave of ROS is produced in skeletal muscle during exercise. When a muscle contracts, it can (1) promote the release of myokines or extracellular vesicles which could be delivered to remote tissues, (2) generate extracellular lipid peroxidation products known to act as signaling mediators, (3) contribute to the production of certain metabolites (lactate, pyruvate...). All these mechanisms can be triggered by the first ROS wave and lead to the generation of a second wave of ROS in remote non-contracting tissues. This creates a transient pro-oxidant environment which in turn modulates intracellular signaling (Fortunato & Louzada, 2020; Louzada et al., 2020). This interesting model could hypothetically be applied to the context of cancer: The release of mediators by the muscles in response to exercise could trigger redox signaling in the tumor tissue thereby impacting proliferation, survival, angiogenesis or cell death (Aoi et al., 2013; Gannon et al., 2015; Hojman et al., 2011; Huang et al., 2020) (Figure 2).

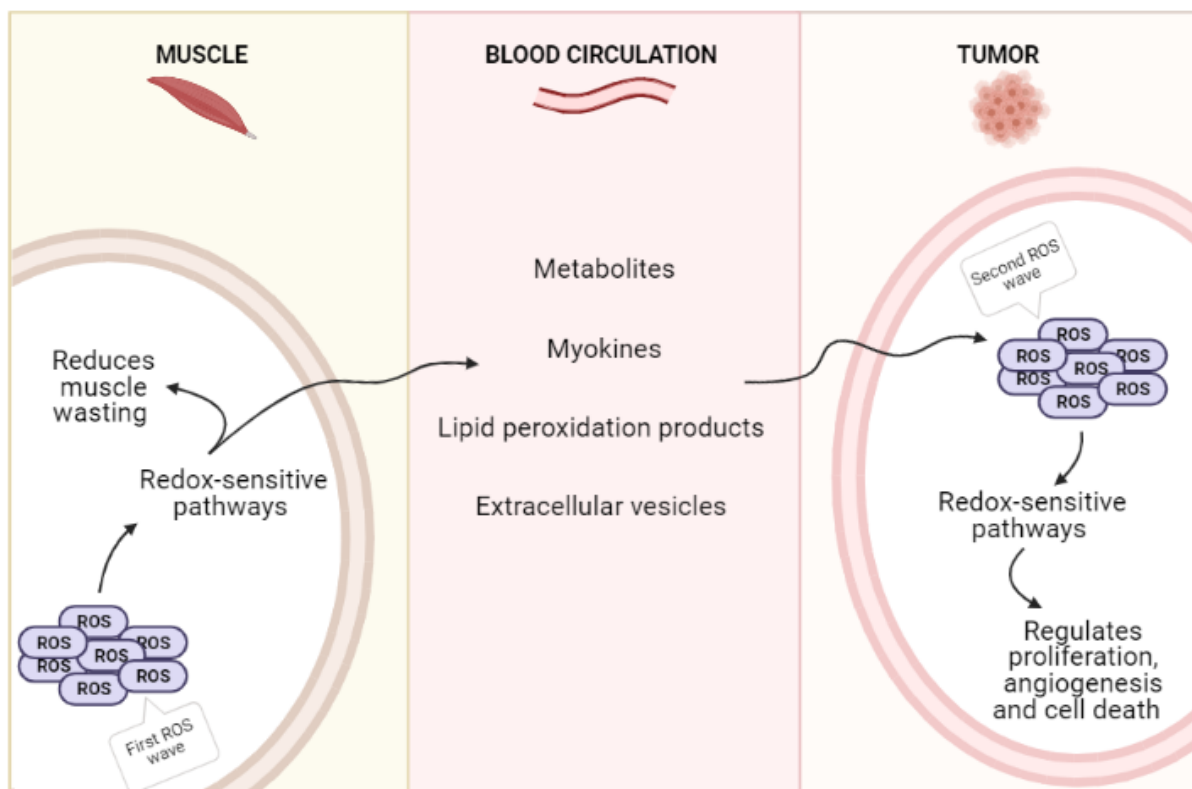


Figure 2. The redox-dependent crosstalk between contracting skeletal muscle and tumor. During exercise, a first wave of ROS is produced in skeletal muscle, leading to the activation of ROS-mediated signaling pathways. When repeated regularly, physiological adaptations may occur and could limit cancer-induced muscle wasting. Moreover, activation of redox-sensitive signaling pathways in response to

acute exercise could participate to the release of various mediators in blood circulation. Thus, metabolites, myokines, lipid peroxidation products and extracellular vesicles released by the skeletal muscle during contraction could hypothetically stimulate ROS production in the tumor. The production of ROS in tumor tissue would represent a second wave of ROS which could affect different signaling pathways involved in angiogenesis as well as proliferation and cell death (adapted from (Fortunato and Louzada, 2020; Louzada et al., 2020)).

In support of this theory, several studies have suggested that some of the exercise anticancer effects could be explained by the existence of a crosstalk between muscle and tumor tissues (Aoi et al., 2013; Hojman et al., 2011; Pedersen et al., 2020; Le Guennec et al., 2020). Interestingly, Le Guennec and collaborators showed that spontaneous PA counteracted tumor growth through a crosstalk between tumor, muscle and adipose tissue in obese and ovariectomized mammary tumor-bearing mice (Le Guennec et al., 2020). Adipokines and growth factors such as VEGF- α , EGF were suggested to play a major role in this dialogue. Using multiple factorial analyses, the authors reported that higher levels of PA induced by an enriched environment decreased inflammation as well as reducing the antioxidant response in the TME (Le Guennec et al., 2020). These results suggest that voluntary PA, by targeting inflammation and antioxidant defenses in the tumor tissue, could slow down tumor growth. They may seem counterintuitive at first glance since an increase in antioxidant defenses is usually described in response to physical training. However, this adaptation has been described mainly in muscle (Gomez-Cabrera et al., 2008). Importantly, other studies have shown that exercise is able to reduce oxidative damage. A few years ago, our team showed that aerobic exercise training in Copenhagen rats bearing subcutaneous AT-1 tumor reduced cancer cells proliferation and delayed prostate cancer growth. This anti-proliferative effect of exercise training was associated with a decrease in intra-tumor levels of DNA oxidative damage (i.e. 8-OHdG), independently of a modulation in protein or lipid oxidative damage (Gueritat et al., 2014). Interestingly, when exercise training was associated with antioxidant (pomegranate juice consumption), intra-tumor oxidative damage, proliferation and tumor growth were similar compared to untreated cancer mice, suggesting that this combination blunted the effect of isolated strategies (Gueritat et al., 2014). This study

was the first to suggest a link between OS changes in tumor and the anti-proliferative effect of exercise.

In line with these results, it was later shown that voluntary wheel running in a 4T1 breast tumor model improved tumor perfusion, decreased hypoxia (Betof et al., 2015) and lowered intra-tumoral 8-OHdG levels (Ashcraft et al., 2019), leading to a reduction in tumor growth. Interestingly, evidence from a large number of studies has demonstrated an interplay between ROS and hypoxia, in which hypoxia may enhance ROS production and ROS may lead to adaptation to hypoxia through HIF-1 alpha stabilization (Chandel et al., 2000; Guzy and Schumacker, 2006; Kulkarni et al., 2007; Sabharwal and Schumacker, 2014). Taken together, these findings support OS as a potential direct or indirect mechanism implicated in the survival benefits associated with exercise in cancer.

It can further be suggested that OS modulation by exercise can also impact the response to anti-cancer treatments (Ashcraft et al., 2019; Assi et al., 2020). In the same model as described above, Betof et al. reported that voluntary wheel running improved tumor sensitivity to chemotherapy (Betof et al., 2015). Few years later, this group also discussed unpublished data indicating that voluntary wheel running combined with radiation therapy was more effective than radiation therapy alone. This effect could be explained by hypoxia modulation since the tumor hypoxic fraction was lower in mice that exercised prior to radiation (Ashcraft et al., 2019). Interestingly, the authors also noted that exercise lowered oxidative DNA damage, but this did not negatively interact with the radiotherapy response. Indeed, the modulation of OS by exercise may represent a double-edged sword for radiation therapy. Radiation therapy kills cancer cells in part by generating a high production of ROS. The acute ROS production in response to a single bout of exercise might enhance the response to radiotherapy by increasing ROS levels, creating subsequent cell death. On the other hand, chronic (or regular) exercise could induce an increase in systemic and tissue antioxidant defenses (Radak et al., 2001), which could potentially limit the effectiveness of radiation therapy. Preclinical evidence however support the safety of exercise in combination with radiotherapy as two other preclinical studies showed that exercise training improved radiotherapy efficiency (Dufresne et al., 2020; Wennerberg et al., 2020). Dufresne and collaborators demonstrated that exercise training enhanced the response to radiotherapy in a murine model of prostate cancer through increased infiltration of immune Natural Killer (NK) cells to the tumor tissue and higher apoptotic death

(Dufresne et al., 2020). Similarly, Wennerberg reported in a murine model of breast cancer that treadmill running improved response to a combination of anti-PD1/radiation therapy, through a decrease in intratumoral myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) infiltration and an increase in NK and CD8 T cell activation (Wennerberg et al., 2020). All these results show that exercise training could modulate the TME and target some of the metabolic and immunological dysregulations in cancer. Importantly, these effects could be related to OS. Firstly, the leaky and immature blood vessels in the TME can promote hypoperfusion, which participates in poor infiltration of antitumoral T cells. The resulting hypoxia preferentially favors infiltration of immunosuppressive cells such as MDSCs (Jain, 2014; Schaaf et al., 2018). Moreover, ROS have been described as a regulator of TME (Weinberg et al., 2019) and MDSC-mediated immune suppression (Ohl and Tenbrock, 2018). Interestingly, recent literature indicated that strategies aiming at reprogramming the components of the TME could sensitize tumors to anticancer treatments (Datta et al., 2019; Kaymak et al., 2021; Li et al., 2018; Mpekris et al., 2020). These suggestions are speculative but offer some general directions for future research.

Although limited, these results show a positive association between exercise, OS and cancer outcomes (tumor growth, anticancer treatment response), which comfort the importance of exercise in cancer patient health care. Further studies are required to confirm these benefits, to clarify the underlying mechanisms and to determine whether this association can be extended to other cancers. Together, these data will help to define more specific exercise recommendations for cancer patients.

Physical activity, oxidative stress and cancer-induced muscle wasting

As previously mentioned, OS is commonly observed in skeletal muscle during cancer. These damages were reported in several clinical studies conducted in patients with lung (Puig-Vilanova et al., 2015; Ramamoorthy et al., 2009), colorectal and gastrointestinal cancer (Brzeszczyńska et al., 2016; Ramamoorthy et al., 2009) as well as in preclinical experiments using breast (Alves et al., 2020; Guarnier et al., 2010; Hentilä et al., 2018; Padilha et al., 2017), colon (Assi et al., 2016; Ballarò et al., 2019; Ham et al., 2014; Sullivan-Gunn et al., 2011), lung (Brown et al., 2017), liver (Mastrocola et al., 2008), and pancreatic (Rupert et al., 2020) cancer models. OS was described as a key regulator of muscle wasting in different experimental settings (Ábrigo et al., 2018; Aquila et al., 2020; Penna et al., 2020) and can regulate multiple

mechanisms including the protein synthesis/degradation balance (Dodd et al., 2010; Gomes-Marcondes and Tisdale, 2002; Tan et al., 2015; Yang et al., 2010), autophagy processes (Aucello et al., 2009; McClung et al., 2010; Smuder et al., 2018), apoptosis (Smuder et al., 2010) and mitochondrial dysfunction (Ábrigo et al., 2018). Interestingly, these signaling pathways appear to be differently activated depending on the skeletal muscle fiber types. Indeed, oxidative muscle fibers are more resistant to these signals than glycolytic fibers (Alves et al., 2020; Marin-Corral et al., 2010; Salazar-Degracia et al., 2017), in part due to their higher levels of antioxidant defenses (Powers et al., 2011). Although the involvement of OS in muscle wasting observed in cancer patients has not been clearly proven, several pre-clinical observations highlight the importance of limiting ROS production in skeletal muscles to counteract muscle wasting.

Similar to what is observed in aging or chronic diseases, it can be hypothesized that regular exercise may reduce muscular OS levels (Musci et al., 2019; Sallam and Laher, 2015). For example, Ballarò et al. have demonstrated that twelve days of moderate aerobic and resistance training decreased protein carbonylation, increased catalase levels and restored Nuclear respiratory factor 2 (Nrf2) signaling in gastrocnemius muscle, leading to the maintenance of muscle mass and function in C26 tumor bearing mice (Ballarò et al., 2019). However, whether the combination of resistance and aerobic training provided additional benefits than either exercise modality performed alone was not investigated in these mice. Two other studies performed in breast cancer murine models suggest that both modalities may be able to regulate redox signaling in the muscle tissue. Eight weeks of resistance exercise alone reduced lipid oxidative damage (MDA and total lipid hydroperoxides levels) and improved GSH:GSSG ratio in the soleus muscle of Walker-256 tumor-bearing rats. These benefits were coupled with an improvement in systemic inflammation and contributed to preserve body weight and muscle strength (Padilha et al., 2017). As shown by the group of Alves, aerobic exercise seemed to induce similar effects. Ten days of aerobic interval training led to a reduction in protein carbonylation and a normalization of the GSH:GSSG ratio in the plantaris muscle of Walker-256 tumor-bearing rats (Alves et al., 2020). The modulation of OS by exercise was associated with attenuated muscle atrophy, improved skeletal muscle contractile function and running capacity as well as prolonged lifespan (Alves et al., 2020). These findings suggest that exercise may increase survival by limiting muscle mass loss through OS modulation. Importantly, these effects were not attributed to smaller tumor volumes, as exercise did not impact tumor growth in this

study (Alves et al., 2020). These results are in accordance with recent observational studies in cancer patients showing that loss of skeletal muscle mass is associated with short progression-free survival and poor response to anti-cancer treatments (Cortellini et al., 2019; Shiroyama et al., 2019; Tsukagoshi et al., 2020).

Overall, several preclinical studies support the ability of exercise to protect skeletal muscle from oxidative damage and limit skeletal muscle wasting. To date, no clinical studies have investigated this response in cancer patients. It is important to note that in the animal models mentioned, exercise interventions were either initiated one day after tumor injection (Alves et al., 2020; Ballarò et al., 2019) or six weeks prior to tumor cell injection and then maintained for twelve days (Padilha et al., 2017). Therefore, they explored the ability of exercise to prevent the onset of muscle damage rather than its ability to counteract existing damage. Hence, the question of the role of exercise in reducing pre-existing muscle damage remains unanswered. Such investigations appear however essential as 50-80% of advanced cancer patients experience body weight loss and muscle wasting (Ryan et al., 2016). Although exercise is considered to be safe and tolerable in patients with advanced cancer (Heywood et al., 2017), additional pre-clinical and clinical studies should be conducted to help refine the role of exercise in management of cancer patients with muscle wasting.

Limitations

Most studies evaluating the modulation of OS by exercise in the context of cancer are preclinical studies, which may not translate to what is observed in humans. Furthermore, the few clinical studies evaluating OS levels in response to exercise in cancer patients have used blood and urine samples, which may not be reflective of what is observed in the tumor or muscles. Finally, further advances in methodology for assessing OS are essential as they will contribute to a better understanding of the response to exercise in cancer.

Concluding remarks

Since ROS play a central role in cancer and cancer-related organ damage, targeting these molecules may be a relevant treatment option for cancer patients but evidence argues against antioxidant supplementation during cancer (Assi, 2017; Assi et al., 2020, 2016). Exercise appears to be an effective strategy to modulate systemic, muscular and even tumor OS, thereby protecting skeletal muscles, slowing down

tumor growth and improving response to cancer treatments. Benefits might be dependent on a redox-dependent dialogue between the contracting muscle and remote tissues. These results are promising and must be confirmed to determine the optimal dose and type of exercise to target in order to maximize the benefits for cancer patients. Finally, these findings are mainly obtained from studies using animal models and further investigations are needed to determine if they apply to humans.

Acknowledgments

Figure 1-2 were created with Biorender.com

The authors thank Mohamad Assi from Université Catholique de Louvain (UCL), de Duve Institute, 1200 Brussels, Belgium.

Funding

A.R. is supported by University Rennes 2, C.R. is supported by ANRT and Spomed, S.D. is supported by ENS Rennes and Fondation ARC.

References

- Ábrigo, J., Elorza, A.A., Riedel, C.A., Vilos, C., Simon, F., Cabrera, D., Estrada, L., Cabello-Verrugio, C., 2018. Role of Oxidative Stress as Key Regulator of Muscle Wasting during Cachexia. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 2063179. <https://doi.org/10.1155/2018/2063179>
- Aggarwal, V., Tuli, H.S., Varol, A., Thakral, F., Yerer, M.B., Sak, K., Varol, M., Jain, A., Khan, Md.A., Sethi, G., 2019. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression: Molecular Mechanisms and Recent Advancements. *Biomolecules* 9. <https://doi.org/10.3390/biom9110735>
- Allgayer, H., Owen, R.W., Nair, J., Allgayer, H., Owen, R.W., Nair, J., Spiegelhalder, B., Streit, J., Reichel, C., Bartsch, H., 2008. Short-term moderate exercise programs reduce oxidative DNA damage as determined by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry in patients with colorectal carcinoma following primary treatment. *Scand. J. Gastroenterol.* 43, 971–978. <https://doi.org/10.1080/00365520701766111>
- Alves, C.R.R., Neves, W. das, de Almeida, N.R., Eichelberger, E.J., Jannig, P.R., Voltarelli, V.A., Tobias, G.C., Bechara, L.R.G., de Paula Faria, D., Alves, M.J.N., Hagen, L., Sharma, A., Slupphaug, G., Moreira, J.B.N., Wisloff, U., Hirshman, M.F., Negrão, C.E., de Castro Jr, G., Chammas, R., Swoboda, K.J., Ruas, J.L., Goodyear, L.J., Brum, P.C., 2020. Exercise training reverses cancer-induced oxidative stress and decrease in muscle COPS2/TRIP15/ALIEN. *Mol. Metab.* 39, 101012. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101012>

Aoi, W., Naito, Y., Takagi, T., Tanimura, Y., Takanami, Y., Kawai, Y., Sakuma, K., Hang, L.P., Mizushima, K., Hirai, Y., Koyama, R., Wada, S., Higashi, A., Kokura, S., Ichikawa, H., Yoshikawa, T., 2013. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut* 62, 882–889. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300776>

Aquila, G., Re Cecconi, A.D., Brault, J.J., Corli, O., Piccirillo, R., 2020. Nutraceuticals and Exercise against Muscle Wasting during Cancer Cachexia. *Cells* 9. <https://doi.org/10.3390/cells9122536>

Arakaki, H., Osada, Y., Takanashi, S., Ito, C., Aisa, Y., Nakazato, T., 2016. Oxidative Stress Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Follicular Lymphoma. *Blood* 128, 1787–1787. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.1787.1787>

Araki, O., Matsumura, Y., Inoue, T., Karube, Y., Maeda, S., Kobayashi, S., Chida, M., 2018. Association of Perioperative Redox Balance on Long-Term Outcome in Patients Undergoing Lung Resection. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 24, 13–18. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.17-00127>

Arena, S.K., Doherty, D.J., Bellford, A., Hayman, G., n.d. Effects of Aerobic Exercise on Oxidative Stress in Patients Diagnosed with Cancer: A Narrative Review. *Cureus* 11. <https://doi.org/10.7759/cureus.5382>

Ashcraft, K.A., Peace, R.M., Betof, A.S., Dewhirst, M.W., Jones, L.W., 2016. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Res.* 76, 4032–4050. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0887>

Ashcraft, K.A., Warner, A.B., Jones, L.W., Dewhirst, M.W., 2019. Exercise as Adjunct Therapy in Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 29, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2018.10.001>

Assi, M., 2017. The differential role of reactive oxygen species in early and late stages of cancer. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 313, R646–R653. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00247.2017>

Assi, M., Derbré, F., Lefeuvre-Orfila, L., Rébillard, A., 2016. Antioxidant supplementation accelerates cachexia development by promoting tumor growth in C26 tumor-bearing mice. *Free Radic. Biol. Med.* 91, 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.019>

Assi, M., Dufresne, S., Rébillard, A., 2020. Exercise shapes redox signaling in cancer. *Redox Biol.* 35. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101439>

Aucello, M., Dobrowolny, G., Musarò, A., 2009. Localized accumulation of oxidative stress causes muscle atrophy through activation of an autophagic pathway. *Autophagy* 5, 527–529. <https://doi.org/10.4161/auto.5.4.7962>

Ballarò, R., Penna, F., Pin, F., Gómez-Cabrera, M.C., Viña, J., Costelli, P., 2019. Moderate Exercise Improves Experimental Cancer Cachexia by Modulating the Redox Homeostasis. *Cancers* 11. <https://doi.org/10.3390/cancers11030285>

Betof, A.S., Lascola, C.D., Weitzel, D., Landon, C., Scarbrough, P.M., Devi, G.R., Palmer, G., Jones, L.W., Dewhirst, M.W., 2015. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J. Natl. Cancer Inst.* 107. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv040>

Boakye, D., Jansen, L., Schöttker, B., Jansen, E.H.J.M., Schneider, M., Halama, N., Gào, X., Chang-Claude, J., Hoffmeister, M., Brenner, H., 2020. Blood markers of oxidative stress are strongly associated with poorer prognosis in colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer* 147, 2373–2386. <https://doi.org/10.1002/ijc.33018>

Brown, J.L., Rosa-Caldwell, M.E., Lee, D.E., Blackwell, T.A., Brown, L.A., Perry, R.A., Haynie, W.S., Hardee, J.P., Carson, J.A., Wiggs, M.P., Washington, T.A., Greene, N.P., 2017. Mitochondrial degeneration precedes the development of muscle atrophy in progression of cancer cachexia in tumour-bearing mice. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 8, 926–938. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12232>

Brzeczczynska, J., Johns, N., Schilb, A., Degen, S., Degen, M., Langen, R., Schols, A., Glass, D.J., Roubenoff, R., Greig, C.A., Jacobi, C., Fearon, K.C., Ross, J.A., 2016. Loss of oxidative defense and potential blockade of satellite cell maturation in the skeletal muscle of patients with cancer but not in the healthy elderly. *Aging* 8, 1690–1702. <https://doi.org/10.18632/aging.101006>

Campbell, K.L., Winters-Stone, K.M., Wiskemann, J., May, A.M., Schwartz, A.L., Courneya, K.S., Zucker, D.S., Matthews, C.E., Ligibel, J.A., Gerber, L.H., Morris, G.S., Patel, A.V., Hue, T.F., Perna, F.M., Schmitz, K.H., 2019. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51, 2375–2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>

Caspersen, C.J., Powell, K.E., Christenson, G.M., 1985. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 100, 126–131.

Chandel, N.S., McClintock, D.S., Feliciano, C.E., Wood, T.M., Melendez, J.A., Rodriguez, A.M., Schumacker, P.T., 2000. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III

stabilize hypoxia-inducible factor-1alpha during hypoxia: a mechanism of O2 sensing. *J. Biol. Chem.* 275, 25130–25138. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001914200>

Christensen, J.F., Simonsen, C., Hojman, P., 2018. Exercise Training in Cancer Control and Treatment. *Compr. Physiol.* 9, 165–205. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180016>

Circu, M.L., Aw, T.Y., 2010. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 48, 749–762. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022>

Cobley, J.N., Close, G.L., Bailey, D.M., Davison, G.W., 2017. Exercise redox biochemistry: Conceptual, methodological and technical recommendations. *Redox Biol.* 12, 540–548. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.022>

Cortellini, A., Verna, L., Porzio, G., Bozzetti, F., Palumbo, P., Masciocchi, C., Cannita, K., Parisi, A., Brocco, D., Tinari, N., Ficarella, C., 2019. Predictive value of skeletal muscle mass for immunotherapy with nivolumab in non-small cell lung cancer patients: A “hypothesis-generator” preliminary report. *Thorac. Cancer* 10, 347–351. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12965>

Courneya, K.S., Friedenreich, C. (Eds.), 2011. *Physical Activity and Cancer, Recent Results in Cancer Research*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-04231-7>

Datta, M., Coussens, L.M., Nishikawa, H., Hodi, F.S., Jain, R.K., 2019. Reprogramming the Tumor Microenvironment to Improve Immunotherapy: Emerging Strategies and Combination Therapies. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* 165–174. https://doi.org/10.1200/EDBK_237987

Davies, K.J., Quintanilha, A.T., Brooks, G.A., Packer, L., 1982. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 107, 1198–1205. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(82\)80124-1](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(82)80124-1)

Dillard, C.J., Litov, R.E., Savin, W.M., Dumelin, E.E., Tappel, A.L., 1978. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J. Appl. Physiol.* 45, 927–932. <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.45.6.927>

Dirican, N., Dirican, A., Sen, O., Aynali, A., Atalay, S., Bircan, H.A., Oztürk, O., Erdogan, S., Cakir, M., Akkaya, A., 2016. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep. Commun. Free Radic. Res.* 21, 197–203. <https://doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000027>

Dodd, S.L., Gagnon, B.J., Senf, S.M., Hain, B.A., Judge, A.R., 2010. Ros-mediated activation of NF-kappaB and Foxo during muscle disuse. *Muscle Nerve* 41, 110–113. <https://doi.org/10.1002/mus.21526>

Dufresne, S., Guéritat, J., Chiavassa, S., Noblet, C., Assi, M., Rioux-Leclercq, N., Rannou-Bekono, F., Lefeuvre-Orfila, L., Paris, F., Rébillard, A., 2020. Exercise training improves radiotherapy efficiency in a murine model of prostate cancer. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 34, 4984–4996. <https://doi.org/10.1096/fj.201901728R>

Dziaman, T., Banaszkiwicz, Z., Roszkowski, K., Gackowski, D., Wisniewska, E., Rozalski, R., Foksinski, M., Siomek, A., Speina, E., Winczura, A., Marszalek, A., Tudek, B., Olinski, R., 2014. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine and uric acid as efficient predictors of survival in colon cancer patients. *Int. J. Cancer* 134, 376–383. <https://doi.org/10.1002/ijc.28374>

England, K., Cotter, T.G., 2005. Direct oxidative modifications of signalling proteins in mammalian cells and their effects on apoptosis. *Redox Rep. Commun. Free Radic. Res.* 10, 237–245. <https://doi.org/10.1179/135100005X70224>

Fiaschi, T., Chiarugi, P., 2012. Oxidative Stress, Tumor Microenvironment, and Metabolic Reprogramming: A Diabolic Liaison [WWW Document]. *Int. J. Cell Biol.* <https://doi.org/10.1155/2012/762825>

Fortunato, R.S., Louzada, R.A., 2020. Muscle Redox Signaling: Engaged in Sickness and in Health. *Antioxid. Redox Signal.* 33, 539–541. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8095>

Friedenreich, C.M., Stone, C.R., Cheung, W.Y., Hayes, S.C., 2020. Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr.* 4. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz080>

Gannon, N.P., Vaughan, R.A., Garcia-Smith, R., Bisoffi, M., Trujillo, K.A., 2015. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int. J. Cancer* 136, E197–E202. <https://doi.org/10.1002/ijc.29142>

Gào, X., Wilsgaard, T., Jansen, E.H.J.M., Xuan, Y., Anusruti, A., Brenner, H., Schöttker, B., 2020. Serum total thiol levels and the risk of lung, colorectal, breast and prostate cancer: A prospective case-cohort study. *Int. J. Cancer* 146, 1261–1267. <https://doi.org/10.1002/ijc.32428>

Gomes-Marcondes, M.C.C., Tisdale, M.J., 2002. Induction of protein catabolism and the ubiquitin-proteasome pathway by mild oxidative stress. *Cancer Lett.* 180, 69–74. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00006-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00006-x)

Gomez-Cabrera, M.-C., Domenech, E., Viña, J., 2008. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic. Biol. Med.* 44, 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001>

Gorrini, C., Harris, I.S., Mak, T.W., 2013. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 931–947. <https://doi.org/10.1038/nrd4002>

Guarnier, F.A., Cecchini, A.L., Suzukawa, A.A., Maragno, A.L.G.C., Simão, A.N.C., Gomes, M.D., Cecchini, R., 2010. Time course of skeletal muscle loss and oxidative stress in rats with Walker 256 solid tumor. *Muscle Nerve* 42, 950–958. <https://doi.org/10.1002/mus.21798>

Gueritat, J., Lefeuvre-Orfila, L., Vincent, S., Cretual, A., Ravanat, J.-L., Gratas-Delamarche, A., Rannou-Bekono, F., Rebillard, A., 2014. Exercise training combined with antioxidant supplementation prevents the antiproliferative activity of their single treatment in prostate cancer through inhibition of redox adaptation. *Free Radic. Biol. Med.* 77, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.009>

Guzy, R.D., Schumacker, P.T., 2006. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp. Physiol.* 91, 807–819. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.033506>

Ham, D.J., Murphy, K.T., Chee, A., Lynch, G.S., Koopman, R., 2014. Glycine administration attenuates skeletal muscle wasting in a mouse model of cancer cachexia. *Clin. Nutr.* 33, 448–458. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.06.013>

Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Hawley, J.A., Hargreaves, M., Joyner, M.J., Zierath, J.R., 2014. Integrative Biology of Exercise. *Cell* 159, 738–749. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029>

Hayes, J.D., Dinkova-Kostova, A.T., Tew, K.D., 2020. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell* 38, 167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>

Hentilä, J., Nissinen, T.A., Korkmaz, A., Lensu, S., Silvennoinen, M., Pasternack, A., Ritvos, O., Atalay, M., Hulmi, J.J., 2018. Activin Receptor Ligand Blocking and Cancer Have Distinct Effects on Protein and Redox Homeostasis in Skeletal Muscle and Liver. *Front. Physiol.* 9, 1917. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01917>

Heywood, R., McCarthy, A.L., Skinner, T.L., 2017. Safety and feasibility of exercise interventions in patients with advanced cancer: a systematic review. *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer* 25, 3031–3050. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3827-0>

Hojman, P., Dethlefsen, C., Brandt, C., Hansen, J., Pedersen, L., Pedersen, B.K., 2011. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 301, E504-510. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00520.2010>

Hojman, P., Gehl, J., Christensen, J.F., Pedersen, B.K., 2018. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab.* 27, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>

Huang, C.-W., Chang, Y.-H., Lee, H.-H., Wu, J.-Y., Huang, J.-X., Chung, Y.-H., Hsu, S.-T., Chow, L.-P., Wei, K.-C., Huang, F.-T., 2020. Irisin, an exercise myokine, potently suppresses tumor proliferation, invasion, and growth in glioma. *FASEB J.* 34, 9678–9693. <https://doi.org/10.1096/fj.202000573RR>

Jain, R.K., 2014. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia. *Cancer Cell* 26, 605–622. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.006>

Ji, L.L., 1999. Antioxidants and Oxidative Stress in Exercise. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 222, 283–292. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.1999.d01-145.x>

Karatas, F., Acat, M., Sahin, S., Inci, F., Karatas, G., Neselioglu, S., Haskul, I., Erel, O., 2019. The prognostic and predictive significance of serum thiols and disulfide levels in advanced non-small cell lung cancer. *Aging Male* 0, 1–10. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1559805>

Kaymak, I., Williams, K.S., Cantor, J.R., Jones, R.G., 2021. Immunometabolic Interplay in the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell* 39, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.004>

Kosova, F., Temeltaş, G., Arı, Z., Lekili, M., 2014. Possible relations between oxidative damage and apoptosis in benign prostate hyperplasia and prostate cancer patients. *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.* 35, 4295–4299. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1560-y>

Kulkarni, A.C., Kuppusamy, P., Parinandi, N., 2007. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxid. Redox Signal.* 9, 1717–1730. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1724>

Lagadu, S., Lechevrel, M., Sichel, F., Breton, J., Pottier, D., Couderc, R., Moussa, F., Prevost, V., 2010. 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative damage in oesophageal cancer patients: lack of association with antioxidant vitamins and polymorphism of hOGG1 and GST. *J. Exp. Clin. Cancer Res. CR* 29, 157. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-157>

Le Guennec, D., Hatte, V., Farges, M.-C., Rougé, S., Goepf, M., Caldefie-Chezet, F., Vasson, M.-P., Rossary, A., 2020. Modulation of inter-organ signalling in obese mice by spontaneous physical activity during mammary cancer development. *Sci. Rep.* 10, 8794. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65131-9>

Li, Y., Patel, S.P., Roszik, J., Qin, Y., 2018. Hypoxia-Driven Immunosuppressive Metabolites in the Tumor Microenvironment: New Approaches for Combinational Immunotherapy. *Front. Immunol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01591>

Louzada, R.A., Bouviere, J., Matta, L.P., Werneck-de-Castro, J.P., Dupuy, C., Carvalho, D.P., Fortunato, R.S., 2020. Redox Signaling in Widespread Health Benefits of Exercise. *Antioxid. Redox Signal.* 33, 745–760. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7949>

Luo, J., Solimini, N.L., Elledge, S.J., 2009. Principles of Cancer Therapy: Oncogene and Non-oncogene Addiction. *Cell* 136, 823–837. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.024>

Marin-Corral, J., Fontes, C.C., Pascual-Guardia, S., Sanchez, F., Olivan, M., Argilés, J.M., Busquets, S., López-Soriano, F.J., Barreiro, E., 2010. Redox balance and carbonylated proteins in limb and heart muscles of cachectic rats. *Antioxid. Redox Signal.* 12, 365–380. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2818>

Mastrocola, R., Reffo, P., Penna, F., Tomasinelli, C.E., Boccuzzi, G., Baccino, F.M., Aragno, M., Costelli, P., 2008. Muscle wasting in diabetic and in tumor-bearing rats: role of oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 44, 584–593. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.047>

McClung, J.M., Judge, A.R., Powers, S.K., Yan, Z., 2010. p38 MAPK links oxidative stress to autophagy-related gene expression in cachectic muscle wasting. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 298, C542-549. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00192.2009>

Morrell, M.B.G., Alvarez-Florez, C., Zhang, A., Kleinerman, E.S., Savage, H., Marmonti, E., Park, M., Shaw, A., Schadler, K.L., 2019. Vascular modulation through exercise improves chemotherapy efficacy in Ewing sarcoma. *Pediatr. Blood Cancer* 66, e27835. <https://doi.org/10.1002/pbc.27835>

Mpekris, F., Voutouri, C., Baish, J.W., Duda, D.G., Munn, L.L., Stylianopoulos, T., Jain, R.K., 2020. Combining microenvironment normalization strategies to improve cancer immunotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 117, 3728–3737. <https://doi.org/10.1073/pnas.1919764117>

Musci, R.V., Hamilton, K.L., Linden, M.A., 2019. Exercise-Induced Mitohormesis for the Maintenance of Skeletal Muscle and Healthspan Extension. *Sports Basel Switz.* 7. <https://doi.org/10.3390/sports7070170>

Novelli, G.P., Bracciotti, G., Falsini, S., 1990. Spin-trappers and vitamin E prolong endurance to muscle fatigue in mice. *Free Radic. Biol. Med.* 8, 9–13. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(90\)90138-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(90)90138-9)

Ohl, K., Tenbrock, K., 2018. Reactive Oxygen Species as Regulators of MDSC-Mediated Immune Suppression. *Front. Immunol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02499>

Ohtake, S., Kawahara, T., Ishiguro, Y., Takeshima, T., Kuroda, S., Izumi, K., Miyamoto, H., Uemura, H., 2018. Oxidative stress marker 8-hydroxyguanosine is more highly expressed in prostate cancer than in benign prostatic hyperplasia. *Mol. Clin. Oncol.* 9, 302–304. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1665>

Padilha, C.S., Borges, F.H., Costa Mendes da Silva, L.E., Frajacomo, F.T.T., Jordao, A.A., Duarte, J.A., Cecchini, R., Guarnier, F.A., Deminice, R., 2017. Resistance exercise attenuates skeletal muscle oxidative stress, systemic pro-inflammatory state, and cachexia in Walker-256 tumor-bearing rats. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab.* 42, 916–923. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0436>

Patel, A.V., Friedenreich, C.M., Moore, S.C., Hayes, S.C., Silver, J.K., Campbell, K.L., Winters-Stone, K., Gerber, L.H., George, S.M., Fulton, J.E., Denlinger, C., Morris, G.S., Hue, T., Schmitz, K.H., Matthews, C.E., 2019. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51, 2391–2402. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002117>

Patel, B.P., Rawal, U.M., Dave, T.K., Rawal, R.M., Shukla, S.N., Shah, P.M., Patel, P.S., 2007. Lipid Peroxidation, Total Antioxidant Status, and Total Thiol Levels Predict Overall Survival in Patients With Oral Squamous Cell Carcinoma. *Integr. Cancer Ther.* 6, 365–372. <https://doi.org/10.1177/1534735407309760>

Pedersen, K.S., Gatto, F., Zerahn, B., Nielsen, J., Pedersen, B.K., Hojman, P., Gehl, J., 2020. Exercise-Mediated Lowering of Glutamine Availability Suppresses Tumor Growth and Attenuates Muscle Wasting. *iScience* 23. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.100978>

Pedersen, L., Christensen, J.F., Hojman, P., 2015. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J. Sudbury Mass* 21, 111–116. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000096>

Penna, F., Ballarò, R., Costelli, P., 2020. The Redox Balance: A Target for Interventions Against Muscle Wasting in Cancer Cachexia? *Antioxid. Redox Signal.* 33, 542–558. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8041>

Perillo, B., Di Donato, M., Pezone, A., Di Zazzo, E., Giovannelli, P., Galasso, G., Castoria, G., Migliaccio, A., 2020. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp. Mol. Med.* 52, 192–203. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>

Postovit, L., Widmann, C., Huang, P., Gibson, S.B., 2018. Harnessing Oxidative Stress as an Innovative Target for Cancer Therapy [WWW Document]. *Oxid. Med. Cell. Longev.* <https://doi.org/10.1155/2018/6135739>

Pouysségur, J., Mechta-Grigoriou, F., 2006. Redox regulation of the hypoxia-inducible factor. *Biol. Chem.* 387, 1337–1346. <https://doi.org/10.1515/BC.2006.167>

Powers, S.K., Deminice, R., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Bomkamp, M.P., Hyatt, H., 2020. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J. Sport Health Sci.* 9, 415–425. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.04.001>

Powers, S.K., Duarte, J., Kavazis, A.N., Talbert, E.E., 2010. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp. Physiol.* 95, 1–9. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.050526>

Powers, S.K., Ji, L.L., Kavazis, A.N., Jackson, M.J., 2011. REACTIVE OXYGEN SPECIES: IMPACT ON SKELETAL MUSCLE. *Compr. Physiol.* 1, 941–969. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100054>

Powers, S.K., Radak, Z., Ji, L.L., 2016. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *J. Physiol.* 594, 5081–5092. <https://doi.org/10.1113/JP270646>

Puig-Vilanova, E., Rodriguez, D.A., Lloreta, J., Ausin, P., Pascual-Guardia, S., Broquetas, J., Roca, J., Gea, J., Barreiro, E., 2015. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. *Free Radic. Biol. Med.* 79, 91–108. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.11.006>

Qing, X., Shi, D., Lv, X., Wang, B., Chen, S., Shao, Z., 2019. Prognostic significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in solid tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer* 19, 997. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6189-9>

Radak, Z., Taylor, A.W., Ohno, H., Goto, S., 2001. Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc. Immunol. Rev.* 7, 90–107.

Ramamoorthy, S., Donohue, M., Buck, M., 2009. Decreased Jun-D and myogenin expression in muscle wasting of human cachexia. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 297, E392–E401. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90529.2008>

Repka, C.P., Hayward, R., 2016. Oxidative Stress and Fitness Changes in Cancer Patients after Exercise Training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48, 607–614. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000821>

Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B., 2010. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic. Biol. Med.* 49, 1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>

Rupert, J.E., Bonetto, A., Narasimhan, A., Liu, Y., O’Connell, T.M., Koniaris, L.G., Zimmers, T.A., 2020. IL-6 Trans-Signaling and Crosstalk Among Tumor, Muscle and Fat Mediate Pancreatic Cancer Cachexia. *bioRxiv* 2020.09.16.300798. <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.300798>

Ryan, A.M., Power, D.G., Daly, L., Cushen, S.J., Ní Bhuachalla, É., Prado, C.M., 2016. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc. Nutr. Soc.* 75, 199–211. <https://doi.org/10.1017/S002966511500419X>

Sabharwal, S.S., Schumacker, P.T., 2014. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles’ heel? *Nat. Rev. Cancer* 14, 709–721. <https://doi.org/10.1038/nrc3803>

Salazar-Degracia, A., Busquets, S., Argilés, J.M., López-Soriano, F.J., Barreiro, E., 2017. Formoterol attenuates increased oxidative stress and myosin protein loss in respiratory and limb muscles of cancer cachectic rats. *PeerJ* 5, e4109. <https://doi.org/10.7717/peerj.4109>

Sallam, N., Laher, I., 2015. Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, e7239639. <https://doi.org/10.1155/2016/7239639>

Sato, T., Takeda, H., Otake, S., Yokozawa, J., Nishise, S., Fujishima, S., Orii, T., Fukui, T., Takano, J., Sasaki, Y., Nagino, K., Iwano, D., Yaoita, T., Kawata, S., 2010. Increased Plasma Levels of 8-Hydroxydeoxyguanosine Are Associated with Development of Colorectal Tumors. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 47, 59–63. <https://doi.org/10.3164/jcbn.10-12>

Schaaf, M.B., Garg, A.D., Agostinis, P., 2018. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death Dis.* 9. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0061-0>

Schieber, M., Chandel, N.S., 2014. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Curr. Biol.* CB 24, R453–R462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>

Schmitz, K.H., Courneya, K.S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., GALVÃO, D.A., Pinto, B.M., IRWIN, M.L., WOLIN, K.Y., SEGAL, R.J., LUCIA, A., SCHNEIDER, C.M., VON GRUENIGEN, V.E., SCHWARTZ, A.L., 2010. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.* 42, 1409–1426.

Sheridan, J., Wang, L.-M., Tosetto, M., Sheahan, K., Hyland, J., Fennelly, D., O'Donoghue, D., Mulcahy, H., O'Sullivan, J., 2009. Nuclear oxidative damage correlates with poor survival in colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 100, 381–388. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604821>

Shiroyama, T., Nagatomo, I., Koyama, S., Hirata, H., Nishida, S., Miyake, K., Fukushima, K., Shirai, Y., Mitsui, Y., Takata, S., Masuhiro, K., Yaga, M., Iwahori, K., Takeda, Y., Kida, H., Kumanogoh, A., 2019. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci. Rep.* 9, 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39120-6>

Sies, H., Jones, D.P., 2007. Encyclopedia of stress. *Oxidative Stress* 3, 45–8.

Singh, A.K., Pandey, P., Tewari, M., Pandey, H.P., Gambhir, I.S., Shukla, H.S., 2016. Free radicals hasten head and neck cancer risk: A study of total oxidant, total antioxidant, DNA damage, and histological grade. *J. Postgrad. Med.* 62, 96–101. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.180555>

Smuder, A.J., Kavazis, A.N., Hudson, M.B., Nelson, W.B., Powers, S.K., 2010. Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radic. Biol. Med.* 49, 1152–1160. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025>

Smuder, A.J., Sollanek, K.J., Nelson, W.B., Min, K., Talbert, E.E., Kavazis, A.N., Hudson, M.B., Sandri, M., Szeto, H.H., Powers, S.K., 2018. Crosstalk between autophagy and oxidative stress regulates proteolysis in the diaphragm during mechanical ventilation. *Free Radic. Biol. Med.* 115, 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.025>

Sosa, V., Moliné, T., Somoza, R., Paciucci, R., Kondoh, H., Lleonart, M.E., 2013. Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Res. Rev., Special Issue: Invertebrate Models of Aging* 12, 376–390. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.10.004>

Sullivan-Gunn, M.J., Campbell-O'Sullivan, S.P., Tisdale, M.J., Lewandowski, P.A., 2011. Decreased NADPH oxidase expression and antioxidant activity in cachectic skeletal muscle. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2, 181–188. <https://doi.org/10.1007/s13539-011-0037-3>

Tan, P.L., Shavlakadze, T., Grounds, M.D., Arthur, P.G., 2015. Differential thiol oxidation of the signaling proteins Akt, PTEN or PP2A determines whether Akt phosphorylation is enhanced or inhibited by oxidative stress in C2C12 myotubes derived from skeletal muscle. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 62, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.02.015>

Tomasello, B., Malfa, G.A., Strazzanti, A., Gangi, S., Di Giacomo, C., Basile, F., Renis, M., 2017. Effects of physical activity on systemic oxidative/DNA status in breast cancer survivors. *Oncol. Lett.* 13, 441–448. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5449>

Tsukagoshi, M., Yokobori, T., Yajima, T., Maeno, T., Shimizu, K., Mogi, A., Araki, K., Harimoto, N., Shirabe, K., Kaira, K., 2020. Skeletal muscle mass predicts the outcome of nivolumab treatment for non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 99, e19059. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019059>

Weinberg, F., Ramnath, N., Nagrath, D., 2019. Reactive Oxygen Species in the Tumor Microenvironment: An Overview. *Cancers* 11. <https://doi.org/10.3390/cancers11081191>

Wennerberg, E., Lhuillier, C., Rybstein, M.D., Dannenberg, K., Rudqvist, N.-P., Koelwyn, G.J., Jones, L.W., Demaria, S., 2020. Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. *Oncotarget* 11, 452–461. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27464>

Yang, S.Y., Hoy, M., Fuller, B., Sales, K.M., Seifalian, A.M., Winslet, M.C., 2010. Pretreatment with insulin-like growth factor I protects skeletal muscle cells against oxidative damage via PI3K/Akt and ERK1/2 MAPK pathways. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 90, 391–401. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2009.139>

Yen, C.-J., Hung, C.-H., Tsai, W.-M., Cheng, H.-C., Yang, H.-L., Lu, Y.-J., Tsai, K.-L., 2020. Effect of Exercise Training on Exercise Tolerance and Level of Oxidative Stress for Head and Neck Cancer Patients Following Chemotherapy. *Front. Oncol.* 10, 1536. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01536>

Zhou, L., Zhang, Z., Huang, Z., Nice, E., Zou, B., Huang, C., 2020. Revisiting cancer hallmarks: insights from the interplay between oxidative stress and non-coding RNAs. *Mol. Biomed.* 1, 4. <https://doi.org/10.1186/s43556-020-00004-1>



Cindy RICHARD

Née le 11 décembre 1995 à Le Mans (72). Domiciliée à Rennes
06 40 26 15 54 | cindy.richard@etudiant.univ-rennes2.fr

Recherche • Cancer • Activité Physique • Biologie

« Passionnée par l'activité physique adaptée, la découverte et les défis, je termine une thèse CIFRE sur la thématique « Cancer et Activité Physique ». Lors de cette thèse, je me suis impliquée dans des projets de recherche fondamentale et clinique pour mieux comprendre les réponses à l'exercice physique d'une cellule cancéreuse. En parallèle, je suis intervenue auprès des patients, en leur proposant des séances d'activité physiques individualisées et adaptées. Le tout en établissant un suivi précis afin d'améliorer leur prise en charge. »

DIPLÔMES ET QUALIFICATIONS

2022 (en cours)

Doctorat – Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

CIFRE : 50% AU EA 7470 Laboratoire M2S, Université Rennes 2 + 50% À SPORMED, Centre de Médecine du SPORMED du Sport et de Réadaptation à l'Effort (Rennes, 35) à ELICC – Université Rennes 2

2021

Licence – Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Spécialité APAS – Activité physique adaptée et santé, Université Rennes 2

2018

Master – Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Spécialité APAS - Approche Pluridisciplinaire des Pathologies Chroniques & Motrices, Université Rennes 2

2016

Licence – Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Spécialité ESPM - Ergonomie du Sport et Performance Motrice, Université Rennes 2

FORMATIONS DOCTORALES

2020

- Introduction à R (8h), ELICC, Université Rennes 2
- Formation Conception et réalisation des procédures expérimentales – Rongeurs / lapin (57h), ONIRIS, (Nantes, 44)
- Introduction à l'éthique (3h), ELICC, Université Rennes 2

2019

- Automatiser et partager sa veille (3h), ELICC, Université Rennes 2

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

- Dufresne, S.; **Richard, C.**; Dieumegard, A.; Orfila, L.; Delpon, G.; Chiavassa, S.; Martin, B.; Rouvière, L.; Escoffre, J.-M.; Oujagir, E.; Denis de Senneville, B.; Bouakaz, A.; Rioux-Leclercq, N.; Potiron, V.; Rébillard, A. Voluntary Wheel Running Does Not Enhance Radiotherapy Efficiency in a Preclinical Model of Prostate Cancer: The Importance of Physical Activity Modalities? *Cancers (Basel)*, 13 (21), 5402, 2021.
- Rébillard, A. ; **Richard, C.** ; Dufresne, S. Exercise: a strategy to target oxidative stress in cancer. *Oxidative Eustress in Exercise Physiology*, edited by James N. Cobley and Gareth W. Davison, chapter 14, 2022.

CONFÉRENCES ET CONGRÈS

Communications orales

- 7èmes rencontres du GIS Nutrition – Alimentation – Métabolisme – Sport - Santé à Rennes (07/12/2021, Rennes, 35) : « Impact de deux modalités d'activité physique sur la cachexie associée au cancer du pancréas chez la souris »
- Journée NACRe/Partenariat et séminaire Européen NACRe à Paris, (24/25/11/2021, Paris, 75) : « Impact de deux modalités d'activité physique sur la cachexie associée au cancer du pancréas »
- 19ème congrès de l'association des chercheurs en activités physiques et sportives (27-29/10/2021, Montpellier, 34) : « Effects of two modalities of physical activity on pancreatic cancer induced cachexia ».

Poster

- 15èmes Journées du Cancéropôle Grand Ouest (1-2/07/2021, Angers, 49) : « L'activité physique pour lutter contre la dénutrition associée au cancer du pancréas ? ».

ENSEIGNEMENTS

2021-2022

- Evaluer et intervenir en APS, L2 STAPS – Activité Physique Adaptée et Santé : 24 étudiants (8h), Université Rennes 2.
- Population condition spécifique, L3 STAPS – Ergonomie du Sport et Performance Motrice : 48 étudiants (8h), Université Rennes 2
- Design expérimentation animal, M1 STAPS - Approche Pluridisciplinaire des Pathologies Chroniques & Motrices : 1 groupe de 32 étudiants (3h), Université Rennes 2

2019 – 2020

- Jury des soutenances de 6 mémoires de masseur-kinésithérapeutes, IFPEK (Rennes 35)

- APS Fitness, L2 STAPS – Entraînement Sportif : 22 étudiants (18h), Université Rennes 2
-
- Tutorat méthodologie préprofessionnelle, L1 STAPS : 25-33 étudiants (68h), Université Rennes 2

ENCADREMENT DE STAGIAIRES

2022

- Clémence TRIHAN, M2 « Biologie santé, parcours de cancérologie », Université Rennes 1

2020

- Arthur DIEUMEGARD, M1 STAPS - APAS, Université Rennes 2
- Romane PEYRACHON, M1 STAPS - ES, Université Rennes 2

FINANCEMENTS OBTENUS

2021

- Projet Ligue contre le Cancer, comité 35

2019

- Thèse CIFRE avec SPORMED

RÉSEAU NATIONAL

Réseau NACRe : Réseau National Alimentation Cancer Recherche. Membre de l'équipe 64.

VULGARISATION SCIENTIFIQUE

Participation au concours « Ma thèse en 180 secondes ». Prix du public lors de la finale rennaise.

Titre : Activité physique et cachexie cancéreuse : des mécanismes moléculaires à la prise en charge du patient.

Mots clés : Activité physique ; exercice ; cancer ; cachexie cancéreuse.

Résumé : La cachexie cancéreuse est l'un des effets secondaires les plus néfastes du cancer et de ses traitements. Caractérisée par une perte de poids rapide et involontaire, elle est associée à une diminution de l'espérance de vie. Il n'existe actuellement aucune prise en charge pour lutter efficacement contre ce syndrome. L'activité physique se présente comme un soin de support incontournable dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Elle semble être une stratégie pertinente pour lutter contre la cachexie cancéreuse. Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de déterminer ses effets chez les patients concernés. L'objectif de cette thèse est de décrypter les effets de l'activité physique dans un contexte de cachexie cancéreuse en développant une étude pilote chez le patient, en condition réelle et une étude pré-clinique chez la souris.

Nos travaux ont montré, en condition de vie réelle qu'il est possible pour des patients atteints de cachexie de suivre un programme d'activité physique adaptée et d'en obtenir des bénéfices. Toutefois, nous avons observé une réponse différentielle de deux modalités d'activité physique dans un modèle murin de cachexie liée au cancer du pancréas. L'activité physique volontaire sur roue permet de ralentir le développement de la cachexie cancéreuse, tandis que l'entraînement sur tapis roulant l'accélère. Ces résultats sont encourageants et démontrent l'importance d'étudier différents paramètres d'activité physique afin d'identifier ceux étant optimaux. Cela permettra de préciser les recommandations en matière d'activité physique pour les patients atteints de cachexie et ainsi améliorer leur prise en charge.

Title : Physical activity and cancer cachexia : from molecular mechanisms to management care of patients.

Keywords : Physical activity ; exercise ; cancer ; cancer cachexia.

Abstract : Cancer cachexia is one of the most harmful side effects of cancer and its treatments. Characterized by rapid and involuntary weight loss, it is associated with a decrease in life expectancy. There is currently no effective treatment for this syndrome. Physical activity is an essential supportive care in the management of cancer patients. It seems to be a relevant strategy to fight against cancer cachexia. However, the available data do not allow us to determine its effects in the patients concerned. The objective of this thesis is to study the effects of physical activity in the context of cancer cachexia by developing a pilot study in patients and a pre-clinical study in

Mice. Our work has shown, that it is possible for benefits. However, we observed a differential response of two physical activity modalities in a mouse model of cachexia related to pancreatic cancer. Voluntary physical activity slows cancer cachexia development, while treadmill training enhance it. These results are encouraging and demonstrate the importance of studying different physical activity parameters in order to identify those that are optimal. This will help to refine physical activity recommendations for patients with cachexia and thus improve their management.