



HAL
open science

Intérêt de l'approche neuromusculaire dans l'évaluation et la compréhension des mécanismes de la fatigue liée au cancer

Martin Chartogne

► To cite this version:

Martin Chartogne. Intérêt de l'approche neuromusculaire dans l'évaluation et la compréhension des mécanismes de la fatigue liée au cancer. Cancer. Le Mans Université, 2021. Français. NNT : 2021LEMA1014 . tel-03279207

HAL Id: tel-03279207

<https://theses.hal.science/tel-03279207>

Submitted on 6 Jul 2021

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.

Thèse de doctorat

LE MANS UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 603

Education, Langages, Interaction, Cognition, Clinique

Spécialité : STAPS

Martin CHARTOGNE

Intérêt de l'approche neuromusculaire dans l'évaluation et la compréhension des mécanismes de la fatigue liée au cancer

Thèse présentée et soutenue à Le Mans, le 14 Juin 2021

Unité de recherche : Laboratoire Motricité, Interactions, Performance (EA 4334)

Thèse N° : 2021LEMA1014

Financement de la Ligue nationale contre le cancer

Rapporteurs avant soutenance :

Caroline **NICOL**

Guillaume **MILLET**

Maitre de conférences HDR, Université Aix-Marseille

Professeur, Université Jean Monnet Saint-Etienne

Composition du Jury :

Examineurs : Amélie **REBILLARD**

Thomas **HUREAU**

François **GOLDWASSER**

Professeure, Université de Rennes 2

Maitre de conférences HDR, Université de Strasbourg

Professeur d'Université – Praticien Hospitalier, Université de Paris

Dir. de thèse : Abderrahmane **RAHMANI**

Co-encadrant de thèse : Baptiste **MOREL**

Professeur, Le Mans Université

Maitre de conférences, Université Savoie Mont-Blanc

Abréviations

ANOVA : analyse de la variance

APA : Activité Physique Adaptée

CAR : ratio d'activation centrale

CMV : Contraction Maximale Volontaire

COP : centre de pression

CPP : Comité de Protection des Personnes

EMG : activité électromyographique

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

F_A : asymptote de la relation force-temps

FD : muscles fléchisseurs des doigts

FLC : Fatigue Liée au Cancer

FP : muscles fléchisseurs plantaires de la cheville

IRM : Imagerie par Résonance magnétique

JNM : jonction neuromusculaire

MoCa : Montreal Cognitive Assessment

PA : Potentiel d'Action

RFD : taux de développement de la force

SEM : modélisation par équations structurelles

SNC : système nerveux central

TMS : Stimulation magnétique transcranienne

TMT : Trail Making Test

UM : Unité Motrice

VA : activation volontaire

$\dot{V}O_{2max}$: Débit maximal d'oxygène consommé

Avant-propos

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au sein du Laboratoire Motricité, Interactions, Performance (EA4334) du Département STAPS de l'UFR Sciences et Techniques de Le Mans Université. Ces travaux ont été financés par une bourse de la Ligue nationale contre le cancer et la Région Pays de la Loire.

Je tiens à remercier tous ceux qui ont contribué à l'aboutissement de ces travaux. Tout d'abord, un grand merci à toutes les personnes qui malgré les épreuves qu'elles traversaient se sont rendues disponibles afin de participer à nos différentes études. Je remercie également la Maison du Patient, la Clinique Victor Hugo et le Comité de la Sarthe de la Ligue contre le cancer, de nous avoir ouvert leurs portes et permit de réaliser des expérimentations dans leurs locaux.

Merci à Caroline Nicol et Guillaume Millet d'avoir accepté de rapporter ce travail et à Amélie Rébillard, François Goldwasser et Thomas Hureau d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Je souhaite également remercier mon encadrement de thèse, Abdel Rahmani et Baptiste Morel, pour leur accompagnement mais aussi les bons moments que nous avons partagé au cours de cette aventure. Merci aussi, à tous les collègues du Laboratoire et du STAPS pour les moments de partage aussi bien professionnels que conviviaux. Je tiens à remercier tout particulièrement Sébastien Landry, sans son professionnalisme ces travaux n'auraient pas été possible, et Nicolas Peyrot pour nos nombreuses discussions enrichissantes personnellement et professionnellement. Un immense merci à mes différents collègues doctorants, avec qui j'ai partagé mon quotidien et de nombreuses pauses café durant ces quelques années, Camille, Wei, Wael, Céline, Jonas, Alicia, Antoine et Félicie.

J'ai une pensée spéciale pour William Bertucci, Sébastien Duc et Juan Garcia Lopez, qui au cours de ma formation en Licence et Master, et notamment lors de mes différents stages, m'ont donné le goût de la recherche scientifique et très vite orienté vers la poursuite de mes études en doctorat.

Merci bien évidemment à toute ma famille et mes amis, qui n'ont pas toujours été tenus informés de mes travaux de thèse autant qu'ils auraient dus, mais qui je l'espère me pardonneront après les 45 minutes de présentation. Je terminerai par remercier Valentine, celle qui m'a soutenu et permis de me présenter sur la ligne d'arrivée de cette épreuve, merci pour tout.

Ces travaux de thèse ont donné lieu aux publications et communications suivantes :

Publications dans des revues internationales à comité de lecture :

Chartogne M., Rahmani A., Nicolon L., Jubeau M. & Morel B. (2020). Neuromuscular fatigability amplitude and etiology are interrelated across muscles. *Exp. Physiol* <https://doi.org/10.1113/EP088682>

Chartogne M., Rahmani A., Landry S., Bourgeois H., Peyrot N. & Morel B. (2020). Neuromuscular, psychological and sleep predictors of cancer-related fatigue in cancer patients. *Clinical Breast Cancer* <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.12.002>

Chartogne M., Leclercq A., Beaune B., Boyas S., Forestier C., Martin T., Thomas-Ollivier V., Landry S., Bourgeois H., Cojocarasu O., Pialoux V., Zanna O., Messonnier L., Rahmani A. & Morel B. (Soumis). Building a biopsychosocial model of cancer-related fatigue: The BIOCARE Factory cohort study protocol. *BMC Cancer*

Publications hors programme de thèse :

Landry S., Chartogne M. & Landry A. (2020). Les impacts du confinement lié au coronavirus sur la sexualité. *Sexologies* <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2020.08.002>

Chartogne M., Millour G., Garcia-Lopez J., Duc S., Rodriguez-Marroyo J.A., Pernia R. & Bertucci W. (Soumis). Acute effect of small changes in antero-posterior shoe-cleat position on physiological and biomechanical variables of pedaling. *Sports Biomechanics*

Communications orales dans des conférences ou congrès internationaux avec actes :

Chartogne M., Rahmani A., Nicolon L. & Morel B. (2019). Individual analysis of central and peripheral fatigue interactions across different muscle groups. *24th annual Congress of the European College of Sport Science, Prague, République Tchèque.* <http://ecss-congress.eu/2019/19/index.php>

Chartogne M., Rahmani A. & Morel B. (2020). Multidimensionnal predictive model of CRF in cancer patients to estimate the individual mechanisms. *25th annual Congress of the European College of Sport Science, Séville, Espagne.*

Chartogne M. (2020). Fatigue liée au cancer : liens avec la fatigabilité et modélisation des origines, Webinar Association Africaine des Sciences du Sport (2A2S).

Communications orales dans des conférences ou congrès nationaux et régionaux :

Chartogne M., Morel B., Bourgeois H., Landry S., Bochereau A., Mésange A. & Rahmani A. (2018). Evaluation individuelle des mécanismes de la fatigue liée au cancer : vers une prise en charge sur mesure. *10e Congrès National de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support, Paris.* <http://www.congres-afsos.com/>

Chartogne M., Rahmani A., Nicolon L. & Morel B. (2018). Analyse des interactions entre fatigues centrales et périphériques : variabilité individuelle et similitudes intermusculaires. *7e Colloque Sport et Recherche en Pays de la Loire, Nantes.*

Chartogne M. & Landry S. (2018). De la modélisation des origines de la fatigue liée au cancer à la prise en charge par l'activité physique adaptée. *Journée Scientifique Fatigue liée au cancer : regards croisés, Le Mans.* <https://fatigue-cancer.sciencesconf.org/>

Chartogne M., Rahmani A. & Morel B. (2018). Modélisation des origines de la fatigue liée au cancer : vers une prise en charge par l'APA. *Séminaire Master APAS, Brest.*

Rahmani A. & Chartogne M. (2019). Fatigue, Activités physiques adaptées et Cancer. *2e Journée de la Cancérologie Hospitalière du Centre Hospitalier du Mans, Le Mans.*

Chartogne M., Morel B. & Rahmani A. (2019). Intérêt de l'approche neuromusculaire dans l'évaluation et la compréhension des mécanismes de la fatigue liée au cancer. *Séminaire Master APAS, Rennes.*

Ouvrage hors programme de thèse :

Chartogne M. & Landry S. Fatigue liée au cancer : la connaître pour la combattre. Publication le 24 Février 2021, aux Editions IN PRESS, Collection « Et si On Allait Mieux ». <https://www.inpress.fr/livre/la-fatigue-liee-au-cancer/>

Vulgarisation scientifique :

Emission radio Le Labo des Savoirs, émission « Fatigue, le bon, la brute et le truand », 17 Avril 2019. <https://urlz.fr/9wDg>

Activités administratives :

Représentant élu des doctorants au sein du Conseil de l'UFR Sciences et Techniques, Le Mans Université.

Représentant élu des doctorants au sein du Conseil du Laboratoire Motricité, Interactions, Performance (EA4334), Université de Nantes et Le Mans Université.

Membre suppléant de la Cellule de site du Pole Doctoral, Le Mans Université.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	11
CADRE THEORIQUE.....	15
I. Le cancer.....	16
1. Mécanismes cellulaires.....	16
2. Diagnostic et traitements	17
3. Incidence et survie à 5 ans	19
4. Effets secondaires	20
II. Fatigue liée au cancer (FLC).....	23
1. Définition.....	23
2. Prévalence.....	23
3. Evaluation	27
4. Mécanismes sous-jacents.....	29
III. Fatigabilité neuromusculaire.....	38
1. Définition.....	38
2. Mécanismes de la fatigabilité.....	38
3. Régulations de la fatigabilité	42
4. Concept de force critique	44
IV. FLC et fatigabilité neuromusculaire.....	47
1. Comparaison personnes atteintes de cancer vs. personnes saines	48
2. Comparaison personnes atteintes de cancer fatiguées vs. non-fatiguées	49
3. En Résumé	49
OBJECTIFS ET HYPOTHESES	51
METHODOLOGIE GENERALE	55
I. Evaluation de la force isométrique	56
1. Conditions d'évaluation.....	56
2. Echauffement standardisé	57
3. Mesure de la contraction maximale volontaire (CMV).....	57

4. Exercice fatigant	58
5. Système de mesure	58
6. Analyse des données et paramètres étudiés	58
II. Tests neuromusculaires (Etudes 1, 2 et 4).....	59
1. Procédure de stimulation	60
2. Paramètres étudiés.....	61
3. Analyses statistiques	62
TRAVAIL EXPERIMENTAL	63
I. Etude 1 : Corrélation intermusculaire de l'amplitude et des origines de la fatigue neuromusculaire	64
1. Introduction	65
2. Matériel et méthodes	67
3. Résultats.....	68
4. Discussion	72
5. Conclusion	76
II. Etude 2 : Fatigabilité liée au cancer : Paramètres neuromusculaires de la FLC	77
1. Introduction	78
2. Matériel et méthodes	80
3. Résultats.....	83
4. Discussion	86
5. Conclusion	90
III. Etude 3 : Prédiction des origines de la FLC à partir de paramètres physiques, psychologiques et comportementaux.....	91
1. Introduction	92
2. Matériel et méthodes	94
3. Résultats.....	96
4. Discussion	99
5. Conclusion	104

IV. Protocole d'étude BIOCARE FActory : Construction d'un modèle biopsychosocial de la FLC chez des patientes souffrant d'un cancer du sein	105
1. Contexte	106
2. Méthode.....	107
3. Discussion	117
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	119
BIBLIOGRAPHIE	123
ANNEXES	147

Introduction générale

Introduction générale

Le mot « cancer » désigne en réalité un groupe de maladies chroniques. En France, depuis une trentaine d'année, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués (incidence) augmente (Defossez, Guyader-Peyrou, & Uhry, 2019) et, selon les prévisions, pourrait continuer d'augmenter d'ici 2040 d'environ 25% (Wild, Weiderpass, & Stewart, 2020). Cette augmentation est en partie due à l'augmentation et au vieillissement de la population (Defossez et al., 2019). Longtemps, le cancer est demeuré incurable, d'où sa connotation symbolique morbide, mais depuis une soixantaine d'année son taux de mortalité est en constante diminution grâce aux progrès de la médecine (amélioration des méthodes diagnostics et des traitements) (Defossez et al., 2019). Il en résulte donc que de plus en plus de personnes sont amenées à vivre avec les effets secondaires du cancer et de ses traitements. L'effet secondaire le plus commun est la fatigue. La fatigue liée au cancer (FLC) a une prévalence située entre 59 et 99% en fonction du type de cancer et de traitements (Weis, 2011). Elle se définit comme une sensation persistante d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif liée au cancer ou à ses traitements (Berger et al., 2015). La FLC impacte particulièrement la qualité de vie et peut même influencer sur les chances de survie (Bower et al., 2014). La FLC étant subjective, elle est évaluée par le biais de questionnaires auto-rapportés (Seyidova-Khoshknabi, Davis, & Walsh, 2011). Cependant, cette modalité d'évaluation ne permet pas toujours de distinguer les différents mécanismes sous-jacents. Bien qu'il soit largement admis que ceux-ci appartiennent à différentes dimensions (e.g., physique, psychologique) (Bower, 2014), ils restent à étudier et leur relation avec la FLC reste à éclaircir. Parmi les principaux mécanismes de la FLC, on retrouve les symptômes émotionnels d'anxiété et de dépression et les troubles du sommeil, qui sont fortement corrélés à la sévérité de la FLC (Lockefer & De Vries, 2013; Roscoe et al., 2007).

D'autre part, l'étude des liens entre la FLC et la fatigabilité neuromusculaire induite par l'exercice physique semble pertinente (Twomey et al., 2017). Ces deux phénomènes, bien que distincts sont tous deux appelés « fatigue ». D'un côté, la FLC est une sensation subjective de fatigue chronique, alors que la fatigabilité peut être définie comme une diminution de la force maximale volontaire musculaire induite par l'exercice (Gandevia, 2001). Traditionnellement, cette dernière est subdivisée en deux mécanismes distincts (même s'il existe des régulations entre eux), les mécanismes centraux (déficit d'activation centrale) et périphériques (diminution des

Introduction générale

capacités contractiles musculaires) (Gandevia, 2001). Dans une taxonomie proposée par Kluger, Krupp et Enoka (2013), il a été avancé que la différenciation entre la fatigue subjective et la fatigue objective permettrait d'améliorer l'évaluation et la compréhension de la fatigue d'un point de vue global. La fatigue subjective se réfère à une perception de lassitude ou d'épuisement, une augmentation de la sensation de difficulté au cours d'un effort ou une inadéquation entre l'effort fourni et la performance réelle, alors que la fatigabilité représente le changement d'un critère de performance par rapport à une valeur de référence sur une période donnée (Kluger et al., 2013). Cependant, ces deux types de fatigue semblent s'influencer. En effet, une corrélation positive a parfois été observée entre la FLC et la fatigabilité chez des patients atteints de cancer (Brownstein et al., 2020; Veni et al., 2019), donc plus une personne est fatigable, plus elle est fatiguée et vice-versa. Certaines études ont également rapporté des différences en termes de mécanismes impliqués dans la fatigabilité neuromusculaire (plus grande part des mécanismes centraux) (Prinsen et al., 2015), mais avec une amplitude similaire (Neil, Klika, Garland, McKenzie, & Campbell, 2013) entre des patients fatigués et non-fatigués.

Par conséquent, l'objectif de ce travail de thèse est d'étudier les liens entre FLC et fatigabilité et de comprendre les mécanismes sous-jacents de la FLC. Les perspectives de ce travail visent à permettre la mise en place d'une méthodologie d'évaluation des mécanismes de la FLC en pratique clinique afin d'adapter la prise en charge de cette dernière. Ce travail de thèse s'est donc articulé autour de trois études et de la construction d'un protocole de recherche clinique qui sera mené prochainement au sein du laboratoire.

Les muscles fléchisseurs des doigts sont communément évalués en milieu clinique, pour estimer les capacités de force maximale et certains indicateurs (e.g., la sarcopénie, la durée d'hospitalisation), de par la facilité à les évaluer. Cependant, si ces muscles peuvent être considérés comme représentatifs en termes de fatigabilité n'a jamais été déterminé. La première étude était donc destinée à comparer la fatigabilité neuromusculaire évaluée au cours d'un exercice fatiguant des muscles fléchisseurs des doigts et celle mesurée avec les muscles fléchisseurs plantaires de la cheville, communément évalués en recherche puisque ce sont des muscles fonctionnels largement impliqués dans les tâches quotidiennes.

Introduction générale

La seconde étude s'est concentrée sur l'évaluation de la fatigabilité neuromusculaire chez des patients atteints de cancer et en cours de traitement, afin d'explorer les liens possibles entre les mécanismes de la fatigabilité et la FLC qui ont parfois été mis en évidence dans la littérature. En effet, il est primordial de savoir si des différences de mécanismes de la fatigabilité existent entre des patients fatigués et non-fatigués dans le but de prendre en charge la FLC. Les participants ont tous réalisé un exercice fatiguant des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville qui a permis d'étudier l'évolution des capacités contractiles musculaires, des capacités d'activation volontaire ainsi que l'évolution de la force maximale isométrique produite. Une comparaison des paramètres étudiés entre les patients fatigués et non-fatigués a ainsi été réalisée.

La troisième étude s'est attachée à déterminer s'il existe un lien entre la FLC et la fatigabilité des muscles fléchisseurs des doigts et la FLC. De plus, bien que la FLC soit influencée par des mécanismes variés est largement reconnu, peu d'études ont mis en œuvre une approche multidimensionnelle. Cette étude, nous a donc également permis d'étudier différents mécanismes de la FLC, en construisant un modèle multidimensionnel de la FLC par régression linéaire hiérarchique. Dans un premier temps, les principaux mécanismes reconnus (i.e., les troubles du sommeil et les symptômes d'anxiété et dépression) ont été inclus dans ce modèle. Puis, l'ajout de différents paramètres neuromusculaires (i.e., le seuil de fatigabilité neuromusculaire, la force maximale et la décroissance de force maximale) a été testé afin de déterminer s'ils permettaient d'améliorer l'explication de la variance de la FLC.

Enfin, les résultats de ces trois études ont participé à construire le protocole de recherche clinique du projet BIOCARE FAcTory (*BIOPsychosocial model of CAncer-RElated FATigue*) qui vise à construire un modèle « biopsychosocial » de la FLC. Ce protocole d'étude sera mis en place dans l'optique d'appréhender les origines de la FLC et leurs interactions. L'inclusion de 200 patientes atteintes de cancer du sein est programmée, elles participeront à un suivi de 18 mois, à partir du diagnostic (puis les mesures seront renouvelées tous les 6 mois), de différents paramètres physiques, psychologiques, sociaux, comportementaux et biologiques potentiellement associés à la FLC.

Cadre théorique

I. Le cancer

Le mot « cancer » désigne un groupe de maladies chroniques parfois très différentes les unes des autres. Elles sont décrites depuis l'Antiquité. C'est Hippocrate, un médecin grec, qui les nomma « karkinos » et « karkinoma » au vue de leur aspect comparable à un crabe.

1. Mécanismes cellulaires (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2013)

Le corps humain présenterait plusieurs centaines de sortes de cellules différentes pour un nombre total estimé de cellules de plusieurs dizaines de milliers de milliards. Les cellules de même type se regroupent pour s'organiser sous forme de tissus (le tissu épithélial, le tissu conjonctif, le tissu musculaire et le tissu nerveux), qui vont ensuite s'assembler pour former les organes. Il y a un renouvellement constant des cellules pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Ce renouvellement est contrôlé au niveau génétique et engendre soit la multiplication cellulaire par division soit l'apoptose (la mort cellulaire).

Une agression extérieure de la cellule (due à l'exposition à un facteur de risque ou une origine génétique) peut déclencher des altérations de l'ADN composant ces gènes. Il existe des systèmes de réparation de ces altérations, mais lorsqu'elles sont trop importantes, la cellule endommagée s'autodétruit par apoptose. Cependant, à la suite d'altérations génétiques trop nombreuses, une cellule peut non seulement devenir insensible à l'apoptose, mais aussi aux attaques du système immunitaire. La cellule devenue alors cancéreuse va se multiplier de manière anarchique (Figure 1).

Les cellules cancéreuses ne vont plus assurer les fonctions des cellules saines et vont développer un réseau de vaisseaux sanguins (néoangiogénèse) pour détourner les ressources leur permettant de continuer à se développer. A terme, les cellules ayant échappé au contrôle de l'organisme vont envahir les tissus de l'organe dans lequel elles se situent et former une tumeur. A ce stade, le cancer est localisé. Cependant, s'il continue d'évoluer, certaines cellules cancéreuses vont devenir mobiles et migrer dans l'organisme grâce aux systèmes sanguin et lymphatique

(Figure 1). Elles formeront plus tard une tumeur secondaire avec d'autres lésions cancéreuses appelées métastases.

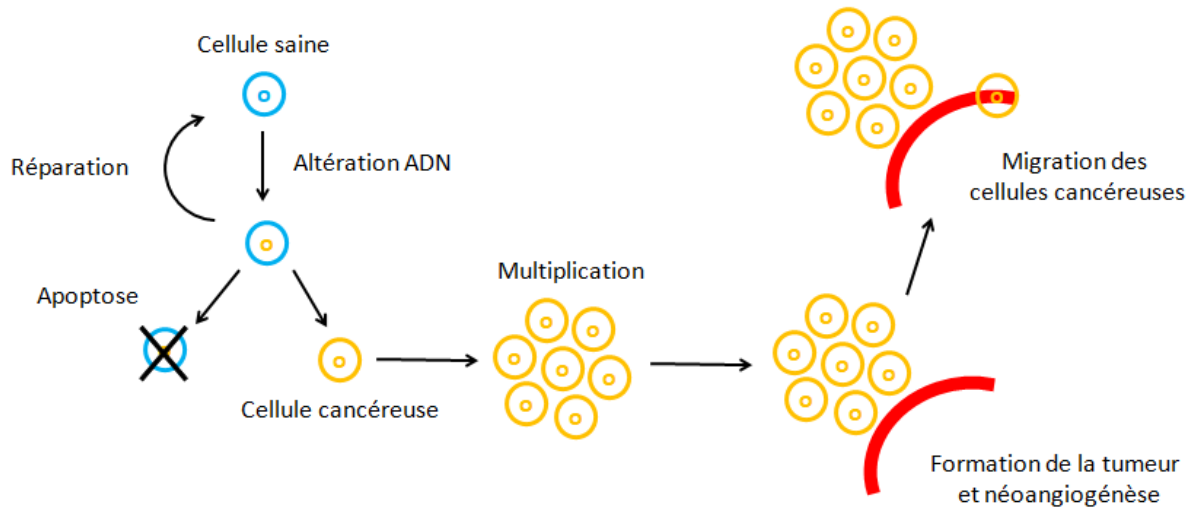


Figure 1 : Mécanismes cellulaires de la formation d'une tumeur à partir d'une cellule saine.

2. Diagnostic et traitements (Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2013)

Différents examens médicaux sont nécessaires afin d'établir le diagnostic d'un cancer. Après un examen clinique complet, un examen spécifique de la région potentiellement atteinte aura pour but de repérer la présence d'une tumeur. S'en suivront des examens biologiques (sanguin et/ou urinaire) qui en plus de mesurer les paramètres généraux de l'état de santé du patient, permettront le dosage de marqueurs tumoraux dont la concentration est dépendante du nombre de cellules cancéreuses. Ensuite, différentes techniques d'imagerie médicale (radiographie, échographie, scanner, IRM,...) seront utilisées afin de vérifier la présence d'une tumeur et ses caractéristiques (taille, forme, localisation précise et de visualiser le fonctionnement de l'organe en question. Enfin, un échantillon de tissu suspect sera prélevé (biopsie) puis étudié par des tests anatomopathologiques réalisés afin de déterminer les spécificités histologiques des cellules prélevées. L'ensemble de ces informations aura pour finalité de mettre en place la stratégie thérapeutique la plus adaptée à la situation.

Cadre théorique

Une fois le diagnostic établi, la prise en charge thérapeutique du patient peut inclure différents traitements, seul ou parfois combinés entre eux. La chirurgie (parfois appelée exérèse ou résection) a pour objectif de retirer la tumeur lorsqu'elle est atteignable et opérable (certaines tumeurs sont trop volumineuses ou trop vascularisées pour être enlevées). Il est possible dans certains cas qu'un autre traitement soit utilisé auparavant afin de réduire la taille de la tumeur pour qu'elle devienne opérable. La chirurgie est utilisée dans environ 80% des cas.

La chimiothérapie est un mode de traitement qui consiste en l'administration de médicaments dits « cytotoxiques ». Ceux-ci vont interférer avec le fonctionnement de la cellule (bloquer les processus de la multiplication cellulaire ou endommager l'ADN des cellules) afin de provoquer sa mort. Ce mode de traitement ne permet pas de distinguer les cellules saines des cellules cancéreuses, et certaines cellules saines vont donc être également détériorées par les médicaments cytotoxiques. C'est pour cela que ce traitement se déroule par cures, espacées de périodes de repos visant à permettre la régénération des cellules saines touchées.

La radiothérapie, quant à elle, repose sur l'utilisation de rayons ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Elle est utilisée de manière externe ou interne (curiethérapie). En France, la radiothérapie est utilisée dans 60% des cas de cancer. En externe, les rayons sont délivrés par un accélérateur de particules et ciblent la zone tumorale à travers la peau. En interne, on utilise une source radioactive que l'on place dans une cavité naturelle ou directement au sein du tissu cancéreux. Cette dernière est utilisée dans les cas de cancer de la prostate, du col de l'utérus, de la peau ou des voies aérodigestives par exemple.

Enfin, l'hormonothérapie est prescrite pour les cancers hormono-dépendants (comme certains cancers du sein, de l'utérus ou de la prostate) qui, comme leur nom l'indique, sont favorisés par les hormones sexuelles produites au sein de l'organisme, qui stimulent la tumeur. Les médicaments utilisés en hormonothérapie bloquent l'action de ces hormones. Ce traitement s'étend sur plusieurs années (5 ans au minimum pour un cancer du sein) voire à vie pour un cancer de la prostate.

3. Incidence et survie à 5 ans

En France, depuis une trentaine d'année, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués (incidence) augmente (Defossez et al., 2019) et, selon les prévisions, pourrait continuer à croître d'environ 25% d'ici 2040 (Wild et al., 2020). Cette hausse est en partie due à l'augmentation de la population et à son vieillissement. Chez les femmes, le cancer du sein est de loin celui ayant la plus grande incidence devant les cancers colorectaux et du poumon alors que chez les hommes c'est le cancer de la prostate qui est le plus répandu devant celui du poumon et les cancers colorectaux (Figure 2) (Defossez et al., 2019).

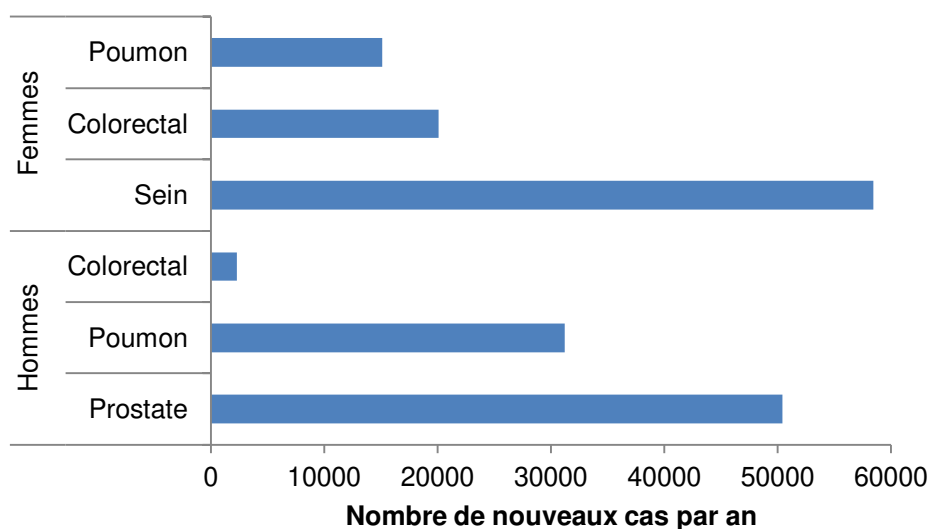


Figure 2 : Cancers les plus fréquents chez les femmes et les hommes en 2018 (d'après Defossez et al. (2019)).

Bien que longtemps incurable, le taux de mortalité par cancer est en constante diminution depuis 60 ans grâce aux progrès de la médecine (amélioration des traitements et des méthodes diagnostics) (Defossez et al., 2019). Cependant, depuis 2004, le cancer est devenu, devant les maladies cardiovasculaires, la première cause de mortalité prématurée en France. C'est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme (Defossez et al., 2019). Médicalement parlant, la guérison correspond à la disparition complète et définitive d'une maladie et le retour à la santé. Dans le cas du cancer, on parle d'abord de rémission, soit partielle soit complète (respectivement diminution ou disparition des cellules cancéreuses) et c'est seulement après un délai sans rechute (généralement 5 ans) que l'on considère que le cancer est éliminé définitivement. Au lieu de guérison, le

terme « survie à 5 ans » est donc parfois utilisé. Longtemps, le cancer est demeuré incurable, d'où sa connotation symbolique morbide, mais depuis une soixantaine d'année, la survie à 5 ans s'améliore. Cette amélioration globale de la survie est due aux progrès de la médecine et notamment aux progrès liés aux méthodes diagnostics et des traitements, qui sont de plus en plus efficaces et ciblés (Defossez et al., 2019). Néanmoins, la survie à 5 ans reste très variable en fonction de la localisation du cancer. Ainsi, la survie nette est meilleure pour les cancers du sein chez la femme et de la prostate chez l'homme que les cancers du poumon (Figure 3) (Cowppli-Bony et al., 2019).

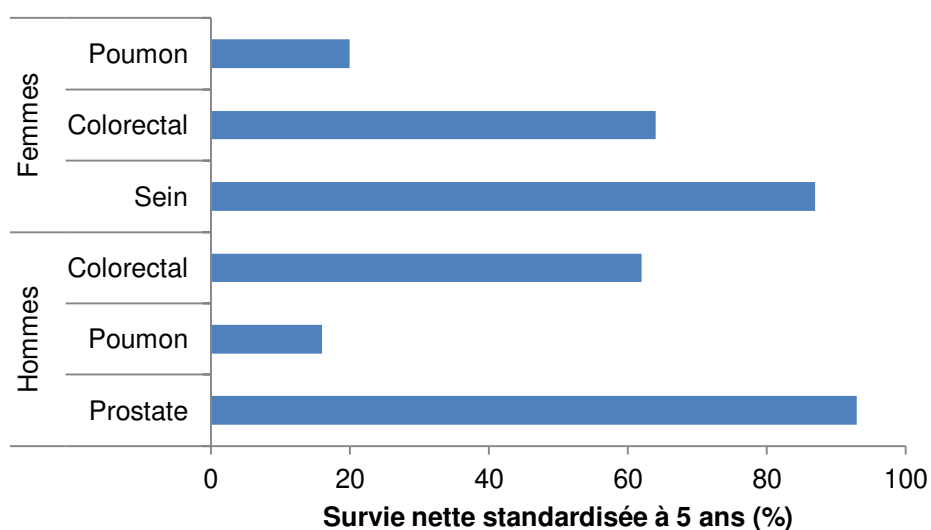


Figure 3 : Survie à 5 ans des principaux cancers chez les hommes et les femmes.

4. Effets secondaires

L'augmentation de l'incidence des cancers en général, combinée à l'amélioration globale de la survie à 5 ans, font que de plus en plus de personnes seront amenées à vivre avec les effets secondaires du cancer et de ses traitements dans un futur proche. Les prévisions semblent d'ailleurs montrer que cette tendance va se poursuivre dans les décennies à venir (Wild et al., 2020). Actuellement, on estime à environ 4 millions le nombre de personnes vivantes en France et ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie (prévalence totale) (INCa, 2014). Or, le cancer et ses traitements entraînent un certain nombre d'effets secondaires qui impacte différentes composantes de la qualité de vie des patients (Table 1) (Landry, Chasles, Pointreau, Bourgeois, & Boyas, 2018; Henry et al., 2008; Teunissen et al.,

Cadre théorique

2007; Broeckel, Thors, Jacobsen, Small, & Cox, 2002). D'ailleurs, la qualité de vie est perturbée par ces effets indésirables à tel point que des soins appelés « soins de support » sont proposés aux patients en parallèle des traitements combattant la maladie. Ce sont des soins destinés à améliorer leur qualité de vie et à prendre en charge les effets secondaires des traitements et de la maladie. Ils sont multidisciplinaires pour répondre aux divers besoins du patient et peuvent inclure, par exemple, du soutien psychologique et social, un accompagnement nutritionnel, de la kinésithérapie et de l'activité physique adaptée (APA).

Table 1 : Exemples d'effets secondaires du cancer et des traitements qui impactent les composantes physique, psychologique et comportementale de la qualité de vie.

Composante	Effets secondaires
Physique	FLC, douleurs, nausées et vomissements, alopecie (perte des cheveux), troubles digestifs, œdèmes, sécheresses de la peau et des muqueuses, dyspnée, modification du goût
Psychologique	Anxiété, dépression, irritabilité, troubles cognitifs (mémoire, concentration), baisse de l'estime de soi, troubles de l'humeur
Comportementale	Perte d'appétit, troubles du sommeil, troubles sexuels

Les effets secondaires peuvent dépendre des traitements reçus, eux-mêmes dépendants du diagnostic de cancer. Les effets secondaires spécifiques à la chirurgie généralement rapportés sont dus à des saignements et des risques d'infection de la plaie, des problèmes de cicatrisation. Elle peut également engendrer des lymphoedèmes (gonflement des membres). La chimiothérapie peut parfois perturber le goût et ainsi modifier les habitudes alimentaires. Quant à la radiothérapie, les effets secondaires spécifiques sont des brûlures ou sécheresses cutanées ou des muqueuses et souvent on note également en fonction de la zone irradiée des inflammations intestinales (radiothérapie au niveau du ventre), de l'œsophage (radiothérapie au niveau de la poitrine), des troubles de la déglutition (radiothérapie au niveau de la bouche ou du cou) ou des troubles de la fertilité et de

Cadre théorique

la libido (radiothérapie au niveau de la prostate ou du col de l'utérus par exemple). Concernant l'hormonothérapie, elle peut entraîner spécifiquement une prise de poids, diminuer la libido et causer une ménopause précoce chez les femmes.

Cependant, certains effets secondaires sont communs à la majorité des types de traitements, comme les douleurs, les nausées et vomissements, et la FLC, symptôme qui nous intéresse plus particulièrement dans ce travail de thèse, est le plus fréquent (Henry et al., 2008).

II. Fatigue liée au cancer (FLC)

1. Définition

La FLC est définie comme une sensation persistante d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif dû au cancer et à ses traitements. La FLC n'est pas proportionnelle aux activités récentes et perturbe profondément la qualité de vie (Berger et al., 2015). Elle se distingue de la fatigue ressentie par la plupart des gens dans la vie courante par le fait qu'elle est plus intense et ne disparaît pas avec du repos ou du sommeil. La subjectivité et la persistance dans le temps de ce symptôme sont ses principales caractéristiques. Actuellement, cette définition est la plus adaptée et celle communément admise, cependant il semble qu'il n'y ait pas toujours eu de consensus autour de celle-ci (Seyidova-Khoshknabi et al., 2011; Minton & Stone, 2008). En effet, certaines études ont, par exemple, défini la FLC comme un état de lassitude après une période d'effort physique ou mental (Stasi, Abriani, Beccaglia, Terzoli, & Amadori, 2003), ce qui ne rend pas compte du fait que la FLC n'est pas proportionnelle aux activités réalisées, ni de son intensité.

2. Prévalence

La FLC est le symptôme le plus fréquemment rapporté par les patients pendant et après la période de traitement. De manière générale, sa prévalence se situe entre 59 et plus de 99% des cas (Weis, 2011). Toutefois, il existe dans la littérature une très grande variabilité en fonction des questionnaires employés (et de la définition de la FLC sur laquelle ils reposent) et de la population étudiée (e.g., différences de localisation du cancer et du type de traitements) (Jones et al., 2016).

a. En fonction de la localisation du cancer

Dans le monde, les cancers les plus rapportés, tous genres confondus, sont les cancers du sein, du poumon et de la prostate et ils représentent respectivement 11,7%, 11,4% et 7,3% des nouveaux cas en 2020 (Global Cancer Observatory, 2020). Des disparités dans la prévalence de la FLC peuvent être retrouvées en fonction de la localisation du cancer (Figure 4). Par exemple avec les principaux

types de cancer cités précédemment, parmi les personnes atteintes d'un cancer du sein 28 à 91% expriment ressentir de la FLC, contre 37 à 78% pour le cancer du poumon et jusqu'à 15% pour le cancer de la prostate (Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley, Jean-Pierre, & Morrow, 2007). Ces différences peuvent être en partie dues à la représentation symbolique de l'organe touché et donc à l'aspect psychologique de la FLC, mais sont aussi liées aux différents types de traitements utilisés en fonction de la localisation du cancer.

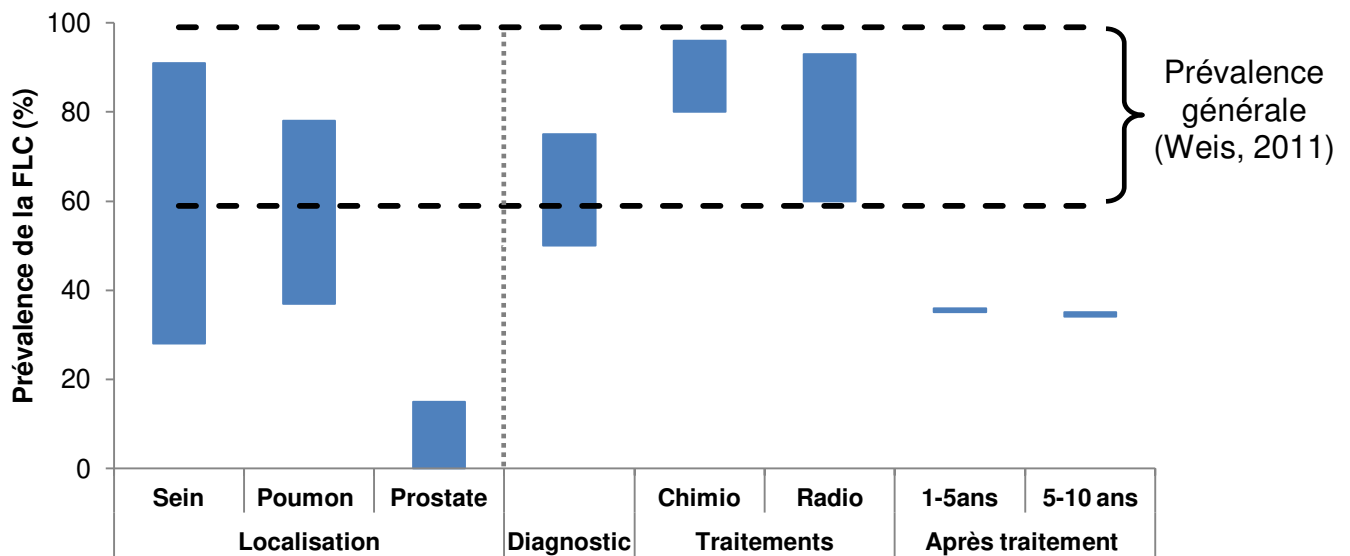


Figure 4 : Prévalence générale (Weis, 2011) et variabilité de la prévalence de la FLC pour les cancers du sein, du poumon et de la prostate (Hofman et al., 2007), ainsi qu'au moment du diagnostic (Spratt et al., 2012), pendant et après les traitements (par chimiothérapie et radiothérapie) (Stasi, Abriani, Beccaglia, Terzoli, & Amadori, 2003).

b. En fonction des traitements

Avant les traitements, au moment du diagnostic, 50 à 75% des patients ressentent déjà de la FLC (Spratt et al., 2012), puis 80 à 96% durant une chimiothérapie et 60 à 93% durant une radiothérapie (Stasi et al., 2003). Ce sont les deux principaux traitements utilisés pour lutter contre le cancer et il semble qu'ils affectent différemment la qualité de vie des patients et notamment la FLC qu'ils ressentent (Figure 4). En effet, les répercussions et la durée des traitements varient, cependant les mécanismes associés à l'apparition de la FLC et à sa persistance restent méconnus.

Cadre théorique

Il est intéressant de noter également que dans le cas de patients atteints de cancers incurables (qui reçoivent uniquement des traitements palliatifs), 74% d'entre eux ressentent de la FLC et cette prévalence va augmenter dans les deux dernières semaines de vie à 88% (Teunissen et al., 2007). Cela, ajouté à la prévalence élevée au moment du diagnostic, souligne le fait que la FLC serait due à l'effet combiné du cancer en lui-même et des traitements curatifs.

Des facteurs individuels peuvent également entrer en compte et expliquer la variabilité importante de prévalence de la FLC entre les différentes localisations et les différents traitements, ces facteurs « trans-diagnostiques » peuvent être, par exemple, l'âge, la douleur, les troubles du sommeil, ou même des troubles cognitifs, physiques ou émotionnels. Ce concept de facteurs trans-diagnostiques a été développé par Menting et al. (2018). Ces auteurs se sont intéressés à l'étude de la fatigue chronique ressentie par des patients souffrant de diverses pathologies chroniques. Les résultats des analyses par régression linéaire qu'ils ont menées montrent que le type de pathologie (et donc de traitement) n'expliquait que 11% de la sévérité de la fatigue ressentie par les patients. Mais, en incluant dans ces analyses des facteurs trans-diagnostiques, la sévérité de la fatigue était expliquée à hauteur de 55%. Cette étude montre donc que la sévérité de la fatigue ressentie par des patients n'est que peu impactée par le type de pathologie et de traitement, mais surtout par des facteurs propres au patient.

c. Trajectoire et persistance de la FLC

L'une des principales caractéristiques de la FLC est sa persistance dans le temps au-delà de la rémission. En général, la FLC augmente chez les patients en cours de traitements, puis commence à diminuer dans la première année post-traitement. Cependant, la FLC peut persister des années après. En effet, Jones et al. (2016) ont montré que la prévalence de la FLC n'évoluait pas entre 6 mois et 6 ans post-traitement chez une population de personnes ayant eu auparavant un cancer du sein, de la prostate ou colorectal. La persistance de la FLC a également été soulignée par Bower et al. (2006), qui ont montré que 34% des patientes ayant souffert d'un cancer du sein rapportaient une FLC significative jusqu'à 10 ans après les traitements (Figure 4).

Cependant, il est possible de se demander si, au niveau individuel, les patients conservent après rémission, le niveau de FLC qu'ils ressentaient pendant les traitements ou non. Bødtcher et al. (2015) ont démontré chez des patientes touchées par un cancer du sein qu'il existait deux trajectoires possibles de la FLC. Tout d'abord, un groupe de patientes, représentant 21% de la population étudiée, a vu sa FLC élevée au diagnostic augmenter jusqu'à 4 mois après traitement puis diminuer légèrement à 8 mois. Alors que l'autre groupe, représentant 79% des patientes, possédait une FLC plus faible et stable au cours du temps. De plus, le fait d'avoir un mode de vie sédentaire et/ou inactif et d'être anxieux au diagnostic semblent être des caractéristiques des patientes appartenant au groupe fatigué.

Plus récemment, Bower et al. (2021) ont identifié chez 270 femmes souffrant d'un cancer du sein, cinq trajectoires de FLC entre le diagnostic et 18 mois après la fin des traitements : une trajectoire « stable basse » (bas niveau de FLC tout au long du suivi) qui concerne 66% des patientes, une trajectoire « stable haute » (haut niveau de FLC tout le long) qui concerne 13% des patientes, une trajectoire décroissante (haute FLC au diagnostic, qui diminue au cours du temps) qui concerne 4% des patientes, une trajectoire croissante pour 9% des patients (bas niveau de FLC au diagnostic et augmentation au cours du temps) et enfin une trajectoire parabolique pour 8 % des patientes (augmentation de la FLC pendant les traitements puis une diminution à partir de 6 mois post-traitements) (Figure 5).

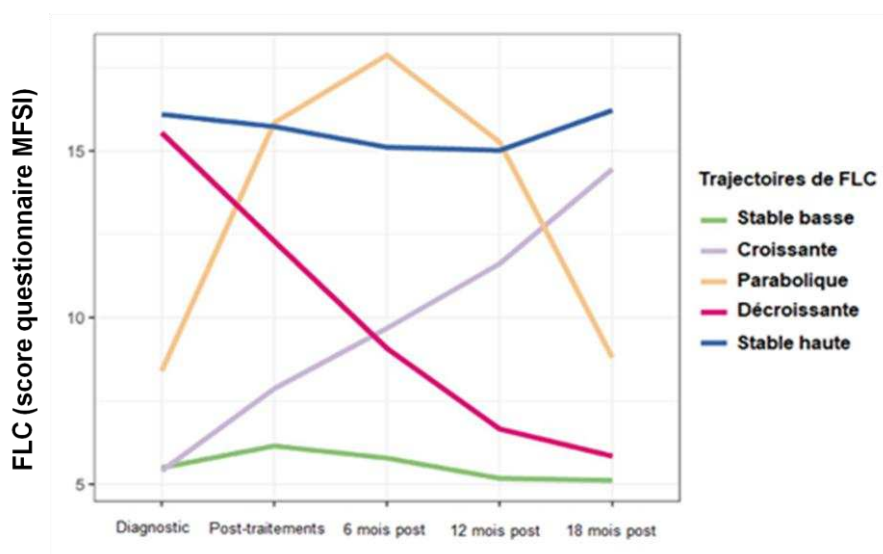


Figure 5 : Trajectoires de la FLC du diagnostic jusqu'à 18 mois post-traitement (d'après Bower et al., 2021).

La majorité des patients (66%) ont un niveau bas de FLC tout au long de la période étudiée, comparable à celui observé chez un groupe contrôle de personnes ne présentant pas de cancer. En parallèle de la FLC, des paramètres démographiques, cliniques (e.g., le type de traitement), psychologiques (e.g., symptômes dépressifs) et comportementaux (niveau d'activité physique et troubles du sommeil) ont été évalués. Parmi ces facteurs, certains ont été associés à des trajectoires spécifiques de FLC. Ainsi, la trajectoire de FLC stable basse est associée à un faible niveau de symptômes psychologiques et une sévérité des troubles du sommeil inférieure à celle des autres trajectoires. La trajectoire stable haute et la trajectoire décroissante sont associées à la présence de symptômes psychologiques et de troubles du sommeil au moment du diagnostic. Il n'existe aucune différence en ce qui concerne les paramètres démographiques et cliniques. Seule la trajectoire parabolique semble associée à un type particulier de traitement. En effet, 90% des patients ayant une trajectoire parabolique ont reçu de la radiothérapie, néanmoins ces patients représentent uniquement 10% de l'ensemble des patients ayant reçu un traitement par radiothérapie et 69% de ceux-ci ont une trajectoire stable basse. L'appartenance au groupe présentant la trajectoire parabolique semble être associée à des symptômes dépressifs et des troubles du sommeil. Enfin, Bower et al. (2021) concluent que, puisque ce sont les principaux prédicteurs de l'appartenance à l'une des trajectoires décrites, les symptômes psychologiques sont ceux qui déterminent la trajectoire de FLC du patient.

3. Evaluation

La FLC étant par définition subjective, son évaluation s'effectue par le biais de questionnaires, d'échelle visuelle analogique ou d'échelle de fatigue (Brownstein et al., 2021). Actuellement, il existe une quarantaine de questionnaires différents permettant d'évaluer la FLC (Seyidova-Khoshknabi et al., 2011). Ces questionnaires peuvent évaluer l'intensité de la FLC en la considérant de manière globale, attribuant alors un score global de sévérité, ou unidimensionnelle, en se focalisant sur un aspect précis (e.g., sur la dimension physique de la FLC). En revanche, d'autres questionnaires reposent sur une évaluation multidimensionnelle de la FLC, à travers plusieurs dimensions (e.g., physique, émotionnelle et cognitive) par le biais d'items

Cadre théorique

se focalisant sur ces aspects. Par exemple, le questionnaire multidimensionnel EORTC QLQ-FA12 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Fatigue12) (Weis et al., 2017), comprenant 12 items, permet le calcul de score aux dimensions physique (5 items), émotionnelle (3 items) et cognitive (3 items) ainsi qu'un score d'interférences avec la vie quotidienne et un score de séquelles sociales (tous deux dérivés d'un seul item).

Certains questionnaires sont associés à des seuils cliniques assistant les professionnels de santé dans l'identification des patients à risque (e.g., EORTC QLQ-C30 avec un seuil clinique à 39%) (Giesinger et al., 2016). Concrètement, une FLC au-dessus du seuil clinique signifie qu'elle sera considérée comme impactant la qualité de vie du patient. Ces seuils sont des aides pour interpréter les résultats en termes cliniques et identifier les patients avec des symptômes nécessitant une attention supplémentaire et une intervention dédiée auprès de professionnels de santé. Néanmoins, le fait d'utiliser un seuil ne permet d'appréhender la FLC comme un phénomène progressif, pour lequel même une faible intensité peut avoir des répercussions sur la qualité de vie. De plus, même si l'utilisation de questionnaire permet parfois de distinguer différentes dimensions de la FLC, comme par exemple des dimensions physique, émotionnelle et cognitive, elle ne permet pas une évaluation des mécanismes sous-jacents reconnus (e.g., les troubles du sommeil, les symptômes émotionnels).

C'est pour cette raison, que proposer des mesures objectives de paramètres associés à la FLC est devenu depuis peu un enjeu dans l'optique de comprendre les différents mécanismes sous-jacents de la FLC en vue d'améliorer sa prise en charge. Schvartsman et al. (2017) ont tenté de le faire avec la mesure de la force maximale de préhension et des muscles inspiratoires, la masse musculaire ainsi que le taux d'albumine sérique. Cependant, leurs résultats n'ont permis d'observer que de faibles corrélations.

4. Mécanismes sous-jacents

Différents mécanismes entraînant l'apparition et la persistance de la FLC ont été proposés. Ces mécanismes appartiennent à des dimensions physiologiques, biologiques, psychologiques, comportementales et sociales (Bower, 2014; McNeely & Courneya, 2010) (Figure 6). Les paramètres présentés ci-dessous ont été identifiés comme pouvant être potentiellement des mécanismes sous-jacents à la FLC, la littérature ayant rapporté une corrélation avec celle-ci. Cependant, les liens de causalité entre ces mécanismes et la FLC restent à établir. Parmi les origines potentielles de la FLC les plus étudiées, on retrouve les troubles du sommeil et les symptômes émotionnels d'anxiété et de dépression.

Physiologique	Biologique	Psychologique	Comportementale	Sociale
<ul style="list-style-type: none">•Activation volontaire•Force et endurance musculaire•Capacités cardiovasculaires•Cachexie	<ul style="list-style-type: none">•Inflammation•Immunité•Réponse neuroendocrine	<ul style="list-style-type: none">•Anxiété•Dépression•Motivation•Cognition	<ul style="list-style-type: none">•Sommeil•Activité Physique spontanée•Nutrition	<ul style="list-style-type: none">•Interactions sociales•Soutien social

Figure 6 : Dimensions et origines de la FLC (D'après Bower, 2014 et McNeely & Courneya, 2010).

a. Dimension biologique

Des paramètres biologiques et immunologiques semblent être à l'origine de la FLC et de sa persistance (Crosswell, Lockwood, Ganz, & Bower, 2014). Notamment, l'inflammation qui est un processus biologique désignant la réaction du système immunitaire suite à une agression extérieure des tissus cellulaires. Ce processus implique le recrutement et l'activation de cellules immunitaires (i.e., les leucocytes) résidant dans les tissus endommagés pour protéger le corps. En réponse à leur activation, les cellules immunitaires vont libérer des médiateurs de l'inflammation afin de recruter de nouvelles cellules immunitaires circulantes, puis permettre la réparation des tissus endommagés. Parmi ces médiateurs, on retrouve principalement les cytokines pro-inflammatoires (e.g., les interleukines, les facteurs de nécrose tumorale) (Greten & Grivennikov, 2019). L'inflammation en lien avec le

Cadre théorique

cancer peut être présente avant l'apparition de la tumeur (dans le cas de maladie auto-immune ou d'inflammation chronique ; dans 15 à 20 % des cas de cancer), induite par la formation de la tumeur (car on retrouve des cytokines dans son microenvironnement) ou déclenchée par les thérapies anticancéreuses et les dommages tissulaires résultants (qui entraînent la stimulation de la production de cytokines par la présence de cellules tumorales mourantes) (Greten & Grivennikov, 2019; Aggarwal, Vijayalekshmi, & Sung, 2009). Certains médiateurs de l'inflammation ont été associés au déclenchement du signal de FLC. En effet, les concentrations en interleukines (e.g., IL-6, IL-1ra) et facteurs de nécrose tumorale (e.g., TNF- α) se sont révélées associées à la sévérité de la FLC, en étant plus importante chez les patients fatigués que les non-fatigués (Brownstein et al., 2020; Bower et al., 2011; Collado-Hidalgo, Bower, Ganz, Cole, & Irwin, 2006).

Il a été suggéré que le lien entre la FLC et l'inflammation pourrait s'expliquer par une altération de la réponse neuroendocrine (Bower, Ganz, & Aziz, 2005). En effet, les systèmes nerveux central et endocrinien sont reliés par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien contrôlant l'homéostasie de l'organisme lorsque celle-ci est menacée, notamment en condition de stress (e.g., physique, émotionnel), par la sécrétion d'hormones. Or, l'inflammation altère le niveau de cortisol et de sérotonine et des dysrégulations impliquant ces deux hormones ont été observées chez des patients fatigués en situation de stress (Bower, Ganz, & Aziz, 2005; Morrow, Andrews, Hickok, Roscoe, & Matteson, 2002). Cependant, de telles altérations du rythme diurne et de la sécrétion du cortisol en réponse au stress ont également été rapportées suite à des modifications comportementales (e.g., troubles du sommeil et diminution du niveau d'activité physique) (Bower, Ganz, & Aziz, 2005).

Le système nerveux autonome peut également être impliqué dans la FLC (Fagundes et al., 2011). Il régule le système immunitaire par le biais des branches sympathique et parasympathique. D'ailleurs, une association entre une activité élevée de la branche parasympathique et un faible niveau d'inflammation a été rapportée (Crosswell et al., 2014). De plus, l'activité de la branche parasympathique peut être évaluée par la variabilité de la fréquence cardiaque et une faible variabilité a été associée à un niveau de FLC élevé (Crosswell et al., 2014; Fagundes et al., 2011). Cependant, il apparaît que l'inflammation n'est pas le médiateur dans la relation

entre la FLC et le système nerveux autonome, comme cela a pu être proposé (Crosswell et al., 2014).

b. Dimension psychologique

Les paramètres psychologiques ont depuis longtemps été reconnus comme impliqués dans la FLC. En premier lieu, on retrouve les symptômes d'anxiété et de dépression, étudiés séparément ou combinés. La dépression est un symptôme pouvant inclure principalement une baisse de l'humeur, une perte d'intérêt et de plaisir, une perte d'appétit, des variations de la masse corporelle, des troubles du sommeil, de l'agitation ou un retard psychomoteur, une baisse d'énergie (Legrand & Heuze, 2007). L'anxiété, quant à elle, a été définie comme un état émotionnel intégrant des sentiments d'appréhension, de tension, de nervosité et d'inquiétude accompagnés de répercussions physiologiques (Spielberger, 2010). Séparément, il semblerait que l'anxiété influence la FLC présente au moment du diagnostic et avant traitement (De Vries, Van der Steeg, & Roukema, 2009), alors que la dépression serait plutôt associée à la FLC durant les traitements (Courtier et al., 2013). Cependant, il est clair que combinées l'anxiété et la dépression sont corrélées à la sévérité de la FLC et que des patients fatigués présentent des symptômes anxieux et dépressifs plus importants (Servaes, van der Werf, Prins, Verhagen, & Bleijenberg, 2001). Bien que cela ne soit qu'une hypothèse, il semblerait que les dysrégulations du système neuroendocrinien (mécanismes liés au cortisol et à la sérotonine) soit un médiateur entre les symptômes émotionnels et la FLC (Courtier et al., 2013; Morrow et al., 2002), tout comme certains comportements associés à l'anxiété (e.g., diminution du niveau d'activité physique, tabagisme) (Courtier et al., 2013).

En second lieu, les stratégies de coping ont également une influence sur la FLC. Ces mécanismes psychologiques permettent l'adaptation et la mise en place de stratégies face à une menace ou un problème (ici l'annonce du diagnostic de cancer ou le fait de vivre avec un cancer) (Reddick, Nanda, Campbell, Ryman, & Gaston-Johansson, 2005). De manière générale, le coping peut s'exprimer au travers d'une combativité exacerbée ou au contraire une sensation d'impuissance, de résiliation et l'attente d'un dénouement négatif. D'ailleurs, ce catastrophisme a été associé à une FLC plus sévère chez des femmes recevant un traitement contre un cancer du sein

(Jacobsen, Andrykowski, & Thors, 2004; Broeckel, Jacobsen, Horton, Balducci, & Lyman, 1998). Le catastrophisme pourrait engendrer des modifications comportementales (comme l'inactivité et la sédentarité) qui expliqueraient son lien avec la FLC (Jacobsen et al., 2004).

c. Dimension comportementale

Parmi les paramètres comportementaux étudiés, le sommeil est l'un des plus étudiés. Il est établi que les troubles du sommeil sont fortement corrélés à la FLC (Medysky, Temesi, Culos-Reed, & Millet, 2017; Roscoe et al., 2007; Broeckel, Jacobsen, Horton, Balducci, & Lyman, 1998). Différents paramètres peuvent être mesurés dans le but d'étudier l'efficacité du sommeil : la quantité, la latence d'endormissement et le maintien du sommeil. Martin et al. (2021) ont d'ailleurs montré que la latence d'endormissement, le nombre de réveils nocturnes et l'efficacité du sommeil étaient corrélés à la sévérité de la FLC. Cependant, les liens de causalité entre troubles du sommeil et FLC restent à définir. Il semblerait que la dysrégulation du rythme circadien soit une hypothèse possible, étant donné que le cancer dérègle ce dernier qui est impliqué dans la sécrétion de mélatonine favorisant l'initiation et la régulation du sommeil (Davis & Goforth, 2014; Shochat, Haimov, & Lavie, 1998).

Le niveau d'activité physique spontanée, la quantité et l'intensité des activités physiques réalisées dans la vie quotidienne, est aussi un paramètre comportemental ayant des liens potentiels avec la FLC. Les patients ne faisant pas ou peu d'activités physiques sont ceux ayant le plus de FLC (Bødtcher et al., 2015; Humpel & Iverson, 2010). Le niveau d'activité physique spontanée est également plus faible chez un groupe de patients fatigués que chez des patients non-fatigués (Brownstein et al., 2020). Cependant, il reste à déterminer si la FLC entraîne une baisse, voire un arrêt des activités physiques et/ou si le manque d'activité contribue à la sensation de FLC. Il a été proposé que certains patients se fatigueraient plus pour des tâches auparavant peu fatigantes (e.g., les tâches de la vie quotidienne) et par conséquent, réduiraient leur niveau d'activité physique consciemment et/ou inconsciemment afin de ne pas se fatiguer (Twomey et al., 2017).

Cadre théorique

La malnutrition est un autre paramètre comportemental associé à la FLC. Elle est définie par un état nutritionnel marqué par un déséquilibre entre la dépense et l'apport énergétique, qui déclenche des effets indésirables sur le corps (e.g., modification de la masse et de la composition corporelle) et ses fonctions (Caccialanza et al., 2020). En général, seulement 15% des patients atteints de cancer suivent les recommandations nutritionnelles (Blanchard, Courneya, & Stein, 2008). La prévalence de la malnutrition est de 39% chez des patients atteints de cancer, elle peut être détectée grâce à un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 18,5 chez des patients de moins de 75 ans ou inférieur à 21 chez des patients de plus de 75 ans (Hébuterne et al., 2014). De plus, la malnutrition est associée à la FLC au travers d'une corrélation négative forte entre l'apport en énergie et en protéines et la FLC (Ravasco, Monteiro-Grillo, Vidal, & Camilo, 2004). À l'inverse, un régime riche en fibres, fruits et légumes a été positivement corrélé avec un faible niveau de FLC (Baguley, Skinner, & Wright, 2018).

d. Dimension sociale

Les patients touchés par un cancer voient leur réseau de sociabilité profondément perturbé. En général, ils réduisent leurs activités de loisir et une grande partie de leur temps est dédiée au parcours de soin. Une modification des interactions sociales et du soutien social est alors observée. Ces deux paramètres sont identifiés comme entretenant la FLC et ce dont les patients déclarent manquer (Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002). La FLC a donc aussi une dimension sociale. Durant les traitements, il existe une corrélation forte entre la FLC et le soutien social, soulignant que plus les patients sont fatigués, moins ils déclarent recevoir de soutien social (Karakoç & Yurtsever, 2010). Chez des patients atteints de cancer en rémission, Brownstein et al. (2020) ont d'ailleurs montré que le manque de soutien social était modérément associé à la sévérité de la FLC. De plus, ces auteurs ont rapporté une différence significative entre un groupe de patients fatigués et un groupe de patients non-fatigués, le groupe fatigué présentant un soutien social plus bas. Cette différence pourrait en partie être causée par une différence dans le statut marital des patients des deux groupes. En effet, la part de patients mariés dans le groupe non-fatigué est plus importante, alors que la part de patients célibataires est plus élevée dans le groupe fatigué. Ces résultats sur le statut marital sont en accord avec ceux

de Bower et al. (2000), qui ont noté en plus une différence de revenus entre un groupe de patients fatigués et un groupe de patients non-fatigués, les patients fatigués présentant en moyenne un revenu plus faible.

e. Dimension physiologique

Le déconditionnement cardiovasculaire a été proposé comme origine potentielle de la FLC. Il est associé à des limitations fonctionnelles dans la vie courante (Jones et al., 2012) et a un risque de mortalité plus élevé (Peel et al., 2009). Ce déconditionnement est généralement mesuré au travers de le débit maximal d'oxygène consommé ($\dot{V}O_{2max}$) lors d'un test maximal incrémental sur ergocycle. Cette variable est corrélée au niveau de FLC ressenti par les patients. Plus la $\dot{V}O_{2max}$ est basse et plus la FLC est élevée. De plus, Neil et al. (2013) ont mesuré une $\dot{V}O_{2max}$ (ajustée à l'âge) ainsi qu'une puissance au seuil lactique inférieures chez les patients fatigués. Les capacités cardiovasculaires peuvent être compromises par l'effet cardiotoxique de certains traitements du cancer, la maladie en elle-même, la prise de masse corporelle ou la sédentarité/inactivité. Concernant la cardiotoxicité des traitements, il a été montré que certaines chimiothérapies peuvent provoquer une arythmie cardiaque (i.e., un trouble du rythme cardiaque) et une diminution du volume d'éjection systolique (i.e., la quantité de sang que un ventricule cardiaque est capable d'éjecter à chaque contraction), alors que les radiothérapies peuvent augmenter le risque de cardiopathie ischémique (Loap, Kirov, & Kirova, 2020). Ces cardiopathies ischémiques entraînent une diminution de l'oxygénation cardiaque par l'artère coronaire, allant parfois jusqu'à son occlusion complète provoquant ainsi une nécrose du muscle cardiaque (i.e., un infarctus du myocarde).

Le symptôme de cachexie est également fréquent chez les personnes atteintes de cancer. Il se caractérise par une diminution importante de la masse musculaire squelettique (avec ou sans perte de masse grasse). Elle peut être due à une diminution des apports nutritifs, à des mécanismes inflammatoires (impliquant les cytokines pro-inflammatoires, médiatrices de l'inflammation) mais aussi au déconditionnement musculaire qui affecte la masse et le fonctionnement des muscles (Baracos, Martin, Korc, Guttridge, & Fearon, 2018; Argilés, Busquets,

Cadre théorique

Toledo, & López-Soriano, 2009). La cachexie a été identifiée comme contribuant potentiellement au développement de la FLC (Brownstein et al., 2020; Mallard et al., 2020; Ryan et al., 2007). En effet, les diminutions de masse corporelle et de section transversale musculaire (déterminée par IRM ou scanner), des critères d'évaluation de la cachexie (Fearon et al., 2011), ont été corrélées à la FLC. Une corrélation négative a été décrite entre la masse musculaire et la FLC chez des patients atteints de différents types de cancer (Brownstein et al., 2020; Kilgour et al., 2010). Plus la masse musculaire des patients était faible et plus ils étaient fatigués. Bien qu'aucune corrélation significative n'ait été trouvée, Lavigne et al. (2020) ont rapporté une apparition de la cachexie (à travers des diminutions de la masse corporelle et de la section transversale des muscles *vastus lateralis* et *rectus femoris*) et une augmentation de la sévérité de la FLC concomitante, pendant les traitements chez des patients atteints de cancer des voies aéro-digestives supérieures (e.g., bouche, pharynx, larynx). Mallard et al. (2020) ont proposé de schématiser les liens entre cachexie et FLC par un cercle vicieux incluant l'inactivité/sédentarité (Figure 7). Les patients fatigués étant moins actifs physiquement, cela va provoquer une diminution de leur masse musculaire donc l'apparition de la cachexie, qui affectera leur fonction musculaire et au final ils ressentiront plus de FLC.

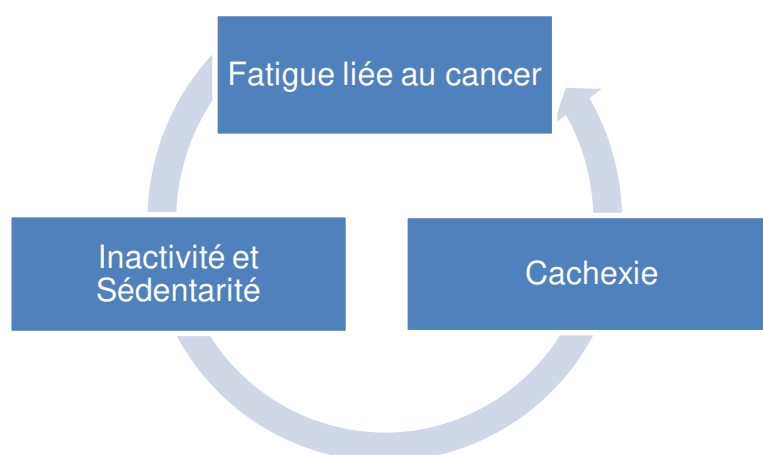


Figure 7 : Illustration de la relation entre fatigue liée au cancer et cachexie (d'après Mallard et al. (2020)).

Enfin, plusieurs paramètres neuromusculaires ont également été proposés comme origines potentielles de la FLC au sein de la dimension physiologique et seront détaillés de manière plus approfondie par la suite (cf. FLC et fatigabilité neuromusculaire).

f. Interactions entre les dimensions de la FLC

Bien que les mécanismes soient complexes et méconnus, un certain nombre d'interactions entre les différentes dimensions de la FLC sont également à noter. Cette partie a pour objectif d'illustrer ces potentielles interactions, mises en évidence par la littérature, entre des mécanismes sous-jacents potentiels de la FLC développées précédemment.

Interactions entre les dimensions biologique, comportementale et physiologique (Figure 8).

Tout d'abord, il existe des interactions entre les dimensions biologique et comportementale. En effet, l'inflammation jouerait un rôle dans la régulation des mécanismes présents dans la dimension comportementale de la FLC. L'influence du système immunitaire sur le système nerveux central a été examinée par le concept de « comportement face à la maladie » (concept de « sickness behavior ») (Larson & Dunn, 2001). Ce concept avance que l'inflammation provoquerait un mécanisme de protection comportemental (e.g., diminution des activités physiques spontanées, de l'apport nutritif et modification de la quantité et de la qualité du sommeil) par la diminution des cytokines pro-inflammatoires. De plus, l'inflammation, toujours par le biais des cytokines pro-inflammatoires, joue également un rôle dans la perte de masse musculaire et donc dans le phénomène de cachexie (Argilés et al., 2009). Celle-ci est elle-même, par définition, due en partie à une diminution des apports nutritifs. Il en résulte donc des interactions entre les dimensions biologique, physiologique et comportementale, et les mécanismes sous-jacents potentiels de la FLC qui les composent.

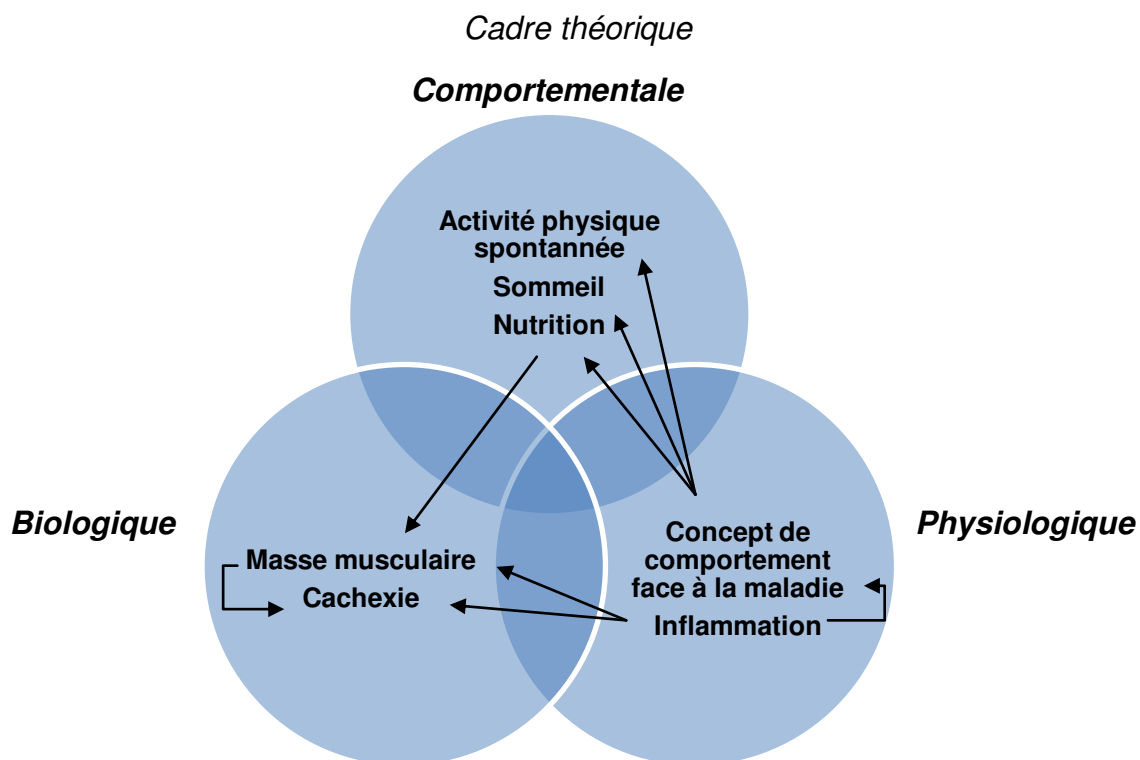


Figure 8 : Exemple d'interactions entre les dimensions biologique, physiologique et comportementale de la FLC.

Interactions entre les dimensions psychologique et comportementale.

Le sommeil est impacté par les troubles émotionnels, d'où la présence d'interactions entre les dimensions psychologique et comportementale. D'ailleurs, les troubles du sommeil font partie des symptômes permettant d'identifier la dépression (Legrand & Heuze, 2007). Chez des personnes atteintes d'un cancer, on retrouve généralement une corrélation modérée entre troubles du sommeil et dépression (Donovan & Jacobsen, 2007). L'anxiété, pour sa part, est faiblement corrélée avec les troubles du sommeil. Par contre, il semblerait qu'elle soit un prédicteur significatif de troubles du sommeil futurs (Lockefeer & De Vries, 2013).

Le lien entre les stratégies de coping et le niveau d'activité physique spontanée est un autre exemple d'interactions entre les dimensions psychologique et comportementale. Puisqu'il a été avancé que le catastrophisme (i.e., le manque de confiance et l'attente d'un dénouement négatif) favoriserait un comportement sédentaire et/ou inactif avec un évitement de l'activité physique, favorisant le déconditionnement (cardiovasculaire et neuromusculaire) et perpétuant ainsi la FLC (Jacobsen et al., 2004).

III. Fatigabilité neuromusculaire

1. Définition

Il existe plusieurs manières de définir la fatigabilité neuromusculaire et il n'existe actuellement aucun consensus autour de celle-ci (Place & Millet, 2019; Twomey et al., 2017; Gandevia, 2001). La fatigabilité a pu être définie comme l'incapacité à maintenir la force requise à la réalisation d'une tâche (Edwards, 1981). Or, cette définition ne permet pas de voir la fatigabilité comme un phénomène qui se développe de manière progressive et non seulement au moment de l'impossibilité de poursuivre une tâche. D'autres définitions permettent cette différenciation entre la fatigabilité et l'impossibilité de poursuivre une tâche. Ainsi, plusieurs auteurs (Bigland-Ritchie & Woods, 1984; Asmussen, 1979) caractérisent plus généralement la fatigabilité neuromusculaire comme une réduction transitoire des capacités de production de force maximale volontaire induite par l'exercice, indépendamment du fait qu'il puisse être maintenu ou non. Cependant, dans certaines circonstances, il est possible de n'observer aucune diminution de la force maximale bien qu'il y ait une présence de la fatigabilité. Cette fatigabilité, appelée fatigabilité basse-fréquence, correspond à une diminution de la réponse musculaire à basse fréquence de stimulation alors que celle à haute fréquence n'est pas affectée (Edwards, Hill, Jones, & Merton, 1977). Pour cette raison, la définition la plus complète de la fatigabilité semble être celle de MacIntosh & Rassier (2002), qui l'ont définie comme une réponse contractile qui est moindre que celle attendue dans une condition donnée.

2. Mécanismes de la fatigabilité lors d'un effort maximal

La fatigabilité est le résultat de modifications qui interviennent à différents niveaux au sein du système neuromusculaire (Figure 9). Traditionnellement, on distingue les mécanismes centraux des mécanismes périphériques. Les mécanismes centraux engendrent une diminution de l'activation des motoneurones. Les mécanismes périphériques, quant à eux, sont ceux intervenant au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM) ou de manière distale à celle-ci (au niveau du muscle en lui-

même). Ils sont caractérisés par une réduction des capacités contractiles du muscle et de la transmission des potentiels d'action musculaires (Boyas & Guével, 2011).

De plus, les mécanismes impliqués sont dépendants de la tâche réalisée (e.g., durée, intensité, type et vitesse de contraction) (Enoka & Stuart, 1992). En effet, lorsque les conditions d'exercice varient, les mécanismes de la fatigabilité varient également. Mais de manière générale, il semblerait que les mécanismes centraux soient prédominants lors d'effort de longue durée à intensité faible à modérée, alors que les perturbations périphériques sont plus largement présentes lors d'exercices courts et intenses (Millet & Lepers, 2004).

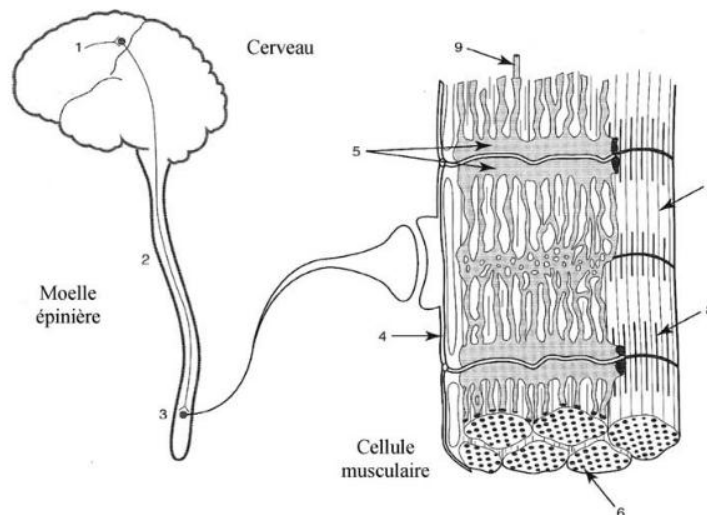


Figure 9 : Système neuromusculaire (d'après Bigland-Ritchie (1981)) avec les différents sites auxquels les altérations provoquant la fatigue neuromusculaire peuvent avoir lieu : (1) activation de l'aire primaire du cortex moteur ; (2) transmission de la commande par les voies pyramidales ; (3) activation des UM ; (4) propagation neuromusculaire ; (5) couplage excitation-contraction ; (6) disponibilités des substrats énergétiques ; (7) changements du milieu intracellulaire ; (8) flux sanguin ; (9) flux sanguin.

a. Mécanismes centraux

Définition

Les mécanismes centraux qui aboutissent à la diminution de la force musculaire impliquent une baisse de l'activation des motoneurones. Les sites d'altérations associés se situent au niveau supra-spinal et spinal, et les processus physiologiques sont donc l'activation de l'aire primaire du cortex moteur, la transmission de la commande du système nerveux central (SNC) aux motoneurones par les voies

pyramidales et l'activation des unités motrices (UM) et des muscles (Figure 9) (Gandevia, 2001).

Evaluation

La présence d'altérations au niveau de ces trois sites du système neuromusculaire peut être évaluée par l'activation volontaire (VA), grâce à l'utilisation de la méthode de secousse surimposée impliquant l'utilisation de stimulation électrique transcutanée (Merton, 1954). Ces stimulations électriques peuvent être nerveuses ou musculaires, ces deux méthodes permettant une évaluation similaire (Neyroud et al., 2015). Une stimulation supra-maximale est appliquée lors d'une CMV sur le nerf moteur du muscle étudié. L'observation d'un regain de force suite à celle-ci est le signe que le VA est sous-maximale et donc que toutes les UMs n'ont pas été recrutées ou activées à une fréquence insuffisante. Lors d'un exercice fatigant, cette opération est répétée avant et immédiatement après car une diminution du VA au cours de l'exercice signifie la présence d'une fatigabilité d'origine centrale.

Bien que ce soit le paramètre de référence (Place, Maffiuletti, Martin, & Lepers, 2007), la validité du VA a parfois été remise en cause, car cette mesure semble surestimer l'ampleur de la fatigabilité centrale (Place & Millet, 2020) et présenter une variabilité inter-sujet élevée (Allen, Gandevia, & McKenzie, 1995). Il existe donc des méthodes alternatives pour mesurer l'activation des motoneurones comme le ratio d'activation centrale (CAR), calculé comme le rapport entre la CMV et la force produite lorsqu'une stimulation est surimposée sur celle-ci (Behm, Power, & Drinkwater, 2001; Kent-Braun & Le Blanc, 1996), ou la variation de racine carrée moyenne de l'activité électromyographique (EMG) au cours d'une CMV, normalisée à la réponse EMG à une stimulation simple (Place et al., 2007; Bigland-Ritchie, Johansson, Lippold, & Woods, 1983). Cependant, seules les stimulations magnétiques transcrâniennes (TMS) permettent de différencier les mécanismes spinaux des mécanismes supra-spinaux, en activant directement les neurones du cortex moteur produisant ainsi une contraction du muscle considéré. En effet, toutes les mesures dérivées de la méthode de secousse surimposée ne permettent pas de déterminer le site précis auquel les altérations se produisent.

b. Mécanismes périphériques

Définition

Les mécanismes périphériques sont eux aussi impliqués dans la diminution de force musculaire au cours d'un exercice fatiguant, par le biais d'une réduction de la transmission des potentiels d'action (PA) musculaires et des capacités contractiles du muscle. Les sites d'altérations sont donc situés au niveau de la JNM ou du muscle et les processus physiologiques impliqués sont la propagation des PA à travers la JNM et le couplage excitation-contraction (Figure 9). La propagation neuromusculaire est le passage d'un PA axonal au travers de la JNM, il devient ainsi musculaire et se propagera ensuite le long du sarcolemme (membrane cellulaire des fibres musculaires). Le couplage excitation-contraction est un ensemble de phénomènes intervenant à partir de la stimulation de la cellule musculaire jusqu'à sa contraction et qui aboutit à la production de force.

Evaluation

Afin de distinguer si ces deux processus sont impliqués, le ratio des réponses mécaniques à des doublets de stimulation à basse et haute fréquences (e.g., 10 et 100 Hz) sur le muscle relâché a été utilisé (Edwards et al., 1977). La fatigabilité basse-fréquence, une plus grande diminution de la force évoquée à basse fréquence donc un ratio qui diminue, est associée à des troubles du couplage excitation-contraction (Edwards et al., 1977). Elle serait due à une diminution de la libération d'ions calcium (Ca^{2+}) ainsi qu'à une diminution de la sensibilité aux Ca^{2+} des myofibrilles (Millet, Martin, Martin, & Vergès, 2011). De plus, ce type de fatigue présente une récupération lente. A l'inverse, la fatigabilité haute fréquence, une plus grande diminution de la force évoquée à haute fréquence donc un ratio qui augmente, est attribuée à l'accumulation extracellulaire de K^+ et par conséquent à une altération de la propagation neuromusculaire des PA (Rodriguez-Falces & Place, 2017; Millet et al., 2011).

Les forces évoquées par stimulation électrique sur le muscle relâché ont aussi été étudiées afin de déterminer si des mécanismes périphériques étaient impliqués dans la fatigabilité observée (Place et al., 2007; Kufel, Pineda, & Mador, 2002). Une diminution des forces évoquées après un exercice fatiguant est le signe d'une

altération du couplage excitation-contraction, ou de micro-lésions musculaires et par conséquent d'une altération des capacités contractiles du muscle.

A ces différents mécanismes neuromusculaires qui peuvent être à l'origine de la réduction de la force musculaire (i.e., la fatigabilité), s'ajoutent également des dégradations liées à la disponibilité des substrats énergétiques, à des changements métaboliques du milieu intracellulaire (e.g., augmentation des concentration en ions hydrogène H^+ ou en phosphate inorganique P_i) et du flux sanguin (Figure 9) (Gandevia, 2001).

3. Régulations de la fatigabilité

Bien que l'on distingue les fatigabilités d'origine centrale et périphérique, c'est en réalité la combinaison de ces deux mécanismes qui est à l'origine du déclin de performance lors d'un exercice fatiguant. D'ailleurs, un certain nombre de régulations existe entre ces deux mécanismes. Gandevia (2001) a mis en avant à travers le concept du seuil limite de tolérance (« sensory tolerance limit ») que l'atteinte d'un certain niveau de fatigabilité périphérique entrainerait la diminution du VA (i.e., de la fatigabilité centrale) au niveau supraspinal. L'intensité de l'exercice serait alors régulée par une intégration centrale des efférences associées à la commande motrice, des informations de douleur et de toutes les afférences appartenant aux muscles directement et indirectement impliqués dans l'exercice, aux muscles précédemment actifs, aux muscles respiratoires (Figure 10). Les efférences correspondent aux décharges corollaires, une copie de la commande motrice provenant du cortex moteur, reçues par les aires sensibles et qui influence la perception de l'effort. Alors que les afférences musculaires proviennent *i)* des fuseaux neuromusculaires (afférences de type Ia et II, qui renseignent sur les variations de longueur du muscle) ; *ii)* des organes tendineux de Golgi (afférences Ib, informant des tensions mécaniques au sein du couple musculo-tendineux) ; et *iii)* principalement des métaborécepteurs et nocicepteurs (afférences III et IV, qui sont sensibles aux variations chimiques, thermiques et mécaniques au sein du muscle) (Hureau, Romer, & Amann, 2016).

Cadre théorique

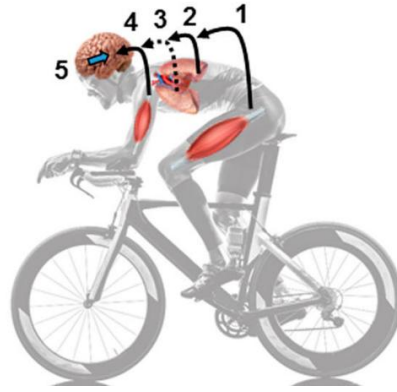


Figure 10 : Illustration schématique du concept de seuil de tolérance sensorielle (« sensory tolerance limit ») qui intègre les afférences (1) des muscles impliqués ; (2) des muscles respiratoires ; (3) des organes ; (4) des muscles indirectement impliqués ; et (5) les efférences associées avec la commande motrice (décharges corollaires) (d'après Hureau et al., 2016).

De manière générale, au cours d'un exercice, la fatigabilité périphérique se développe majoritairement à la suite de l'accumulation de métabolites intramusculaires associés à la fatigabilité (i.e., P_i , H^+) (Blain et al., 2016). Les afférences de type III et IV renseignent ces perturbations au niveau central, entraînant ainsi une augmentation de la commande motrice fournie par le cortex moteur afin de recruter de nouvelles UM et donc compenser la fatigabilité périphérique. Cette augmentation de la commande motrice augmente la décharge corollaire, par conséquent la perception de l'effort et développe donc de la fatigabilité centrale. Cette augmentation de la fatigabilité centrale à la suite d'une augmentation de la fatigabilité périphérique illustre bien les liens qui existent entre ces deux phénomènes.

Cependant, la commande motrice est, non seulement, régulée par l'intégration des afférences musculaires et décharges corollaires mais aussi en fonction de mécanismes mentaux comme l'illustre la théorie du gouverneur central (Lambert, St Clair Gibson, & Noakes, 2005; St Clair Gibson & Noakes, 2004; Noakes, Peltonen, & Rusko, 2001). Cette théorie repose en partie sur le phénomène de téléoanticipation (Ulmer, 1996) permettant l'optimisation du mouvement à partir des différentes afférences musculaires et métaboliques (e.g., les réserves métaboliques disponibles, la dépense métabolique engagée), ainsi qu'à partir de l'intensité perçue de l'effort, de l'objectif en termes de performance (e.g., la distance à parcourir ou le temps à réaliser) et de l'expérience acquise au cours de précédents efforts (Wittekind,

Micklewright, & Beneke, 2011). Au final, cette régulation de la fatigabilité aboutit à une diminution de la performance (e.g., force musculaire produite) au cours d'un exercice physique, et donc à l'apparition de fatigabilité neuromusculaire. L'objectif principal est de protéger l'organisme en général, et le muscle en particulier, vis-à-vis de dommages et de perturbations de son homéostasie irréversibles. Cette régulation permet aussi de mener à bien l'exercice en cours en réalisant un compromis entre la performance et la préservation de l'intégrité physique, ce qui finalement dépend de paramètres motivationnels (Lambert et al., 2005).

4. Concept de force critique

La fatigabilité ayant été définie comme une réponse contractile qui est moindre que celle attendue (MacIntosh & Rassier, 2002), son amplitude a évidemment été étudiée au travers de la diminution pré-post exercice fatiguant de la CMV. Cependant, d'autres méthodes ont également été appliquées, comme le concept de force critique (Monod & Scherrer, 1965), qui à travers une représentation de la relation hyperbolique entre l'intensité (e.g., force, puissance, couple de force, vitesse) et le temps au cours d'un ou plusieurs efforts maximaux permet la mesure d'un seuil de fatigabilité.

Ce concept est issu des travaux préliminaires de Hill (1925) qui a mis en évidence une relation hyperbolique décroissante entre la vitesse moyenne et la durée d'épreuves correspondantes aux records mondiaux en athlétisme et natation de l'époque. Il a ainsi été l'un des premiers à observer un lien entre la fatigabilité et la diminution de la performance avec l'allongement de la durée de l'épreuve. Ensuite, Monod & Scherrer (1965) ont développé une méthodologie permettant d'obtenir cette relation force-temps à la suite de plusieurs efforts à différentes intensités fixes (entre 3 et 5), réalisés jusqu'à épuisement avec des muscles isolés. Ils ont utilisé l'asymptote de cette relation pour représenter la force critique, la plus haute intensité pouvant être maintenue en théorie indéfiniment sans fatigue, considérée comme un seuil théorique à partir duquel la fatigabilité se développe. Ce seuil représente également l'amplitude maximale de la fatigabilité puisqu'il correspond à l'état stable, en termes de force produite, atteint en fin d'exercice. Par la suite, ce concept a été appliqué à des mouvements impliquant des groupes musculaires plus importants ou

Cadre théorique

du corps entier (e.g., le pédalage, la course, l'aviron, la natation) lors de 4 à 5 efforts maximaux de durées comprises entre 1 et 10 min (pour revue, voir Hill (1993)). Néanmoins l'inconvénient de ces méthodes est qu'elles nécessitent de la part des participants de réaliser plusieurs efforts maximaux, répartis sur plusieurs jours pour permettre l'observation de périodes de récupération (e.g., 4 efforts répartis sur 2 jours).

Partant de ce constat, l'équipe de Burnley a validé un test de 3 min de type « all-out » (test maximal sans gestion de l'effort) en pédalage (Vanhatalo, Doust, & Burnley, 2007; Burnley, Doust, & Vanhatalo, 2006), puis un test intermittent de 5 min composé de CMV des quadriceps (Burnley, 2009) permettant l'obtention de la relation force-temps et de son asymptote. Au cours de ce dernier, un cycle de 3 s d'effort pour 2 s de repos a été maintenu et le couple de force a été mesuré en condition isométrique lors de chaque CMV (Figure 11).

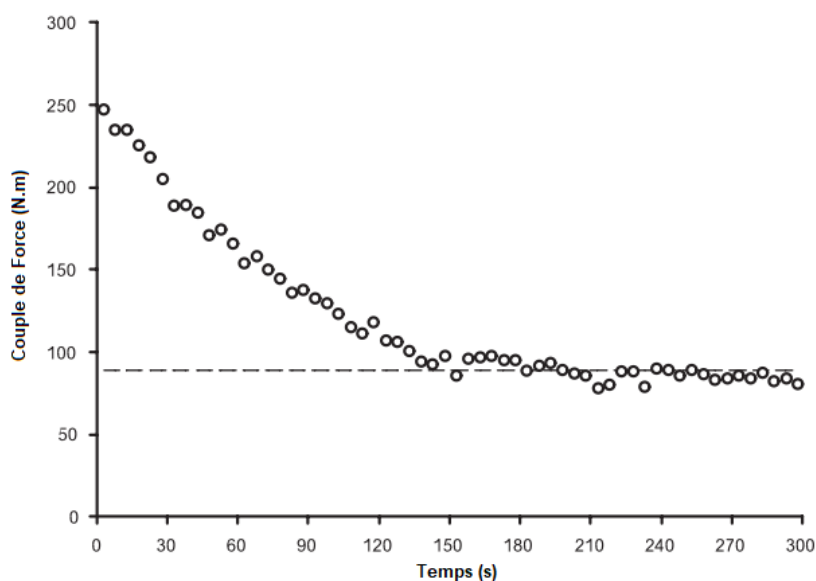


Figure 11 : Exemple de relation couple de force-temps obtenue lors d'un test intermittent (d'après Burnley, 2009). Chaque point représente le couple de force pic mesuré lors de la CMV et la droite pointillée représente l'asymptote de la relation.

En plus d'être un indicateur de l'amplitude de la fatigabilité, la force critique semble démarquer deux domaines distincts en termes de mécanismes de la fatigabilité. En effet, Burnley, Vanhatalo et Jones (2012) ont étudié la fatigabilité neuromusculaire lors d'exercices réalisés à des intensités inférieures et supérieures à ce seuil. Les

Cadre théorique

diminutions des forces évoquées tendent à être plus importantes lors des efforts à intensité supérieure à la force critique (entre 32 et 38% de la valeur pré-fatigue) par rapport à ceux d'intensité inférieure (26 et 29% de la valeur pré-fatigue pour les efforts à des intensités 20 et 10% inférieurs à la force critique, respectivement). Cependant, des diminutions significatives de VA étaient observées pour tous les efforts, sauf les deux plus intenses. En parallèle, les activités EMG correspondantes aux efforts d'intensité inférieure à la force critique présentent un état stable (46 et 54% de la valeur EMG enregistrée lors de la CMV pré-fatigue pour les efforts 20 et 10% inférieur à la force critique, respectivement), contrairement aux efforts d'intensité supérieure qui augmentent pour atteindre des valeurs proches de celles enregistrées lors de la CMV pré-fatigue. Les variations de CMV, des forces évoquées et des activités EMG (dérivées par rapport au temps) ont été étudiées et aucune différence n'a été observée entre les deux efforts à une intensité inférieure à la force critique, mais au-dessus les variations étaient significativement supérieures. Aucune différence n'a été observée concernant les variations de VA. Ces résultats montrent que la fatigabilité ne se développe pas proportionnellement à l'intensité de l'effort mais augmente de manière radicale lorsque la force critique (i.e., le seuil de fatigabilité) est franchie. La fatigabilité d'origine périphérique se développe notamment lentement à une intensité inférieure à la force critique, mais rapidement quand elle est supérieure.

Ce seuil est également considéré comme délimitant une intensité pour laquelle les réponses cardiovasculaire (e.g., les échanges gazeux) et métabolique (e.g., la lactatémie) à l'exercice sont stabilisées d'une autre intensité pour laquelle elles ne le sont pas (Poole, Burnley, Vanhatalo, Rossiter, & Jones, 2016). En effet, lors d'un exercice à une intensité inférieure à la force critique, les échanges gazeux, le pH, les concentrations en phosphocréatine et phosphate inorganique intramusculaires et la lactatémie demeurent stables. A l'inverse, pour une intensité supérieure à la force critique, on retrouve des perturbations de l'homéostasie avec une déplétion de la phosphocréatine, une diminution de pH, une accumulation de phosphate inorganique (métabolites liés à la fatigue) dès le début de l'exercice, ainsi qu'une augmentation de la lactatémie et de la consommation en oxygène (VO_2) jusqu'à VO_{2max} (Poole et al., 2016; Jones, Wilkerson, DiMenna, Fulford, & Poole, 2008).

IV. FLC et fatigabilité neuromusculaire

Il a été avancé que la fatigue d'un point de vue global pouvait être scindée en deux phénomènes distincts, d'un côté la fatigue en tant que sensation subjective et d'un autre la fatigue comme une diminution objective de performance. La fatigue subjective est une perception de lassitude ou d'épuisement, une augmentation de la sensation de difficulté au cours d'un effort ou une inadéquation entre l'effort fourni et la performance réelle, à l'image de la FLC (Berger et al., 2015). La fatigue objective est représentée par une diminution induite par l'exercice d'un critère de performance sur une période donnée, comme l'est la fatigabilité neuromusculaire évaluée comme une diminution de la force maximale volontaire (Asmussen, 1979). Cette taxinomie a été proposée par Kluger et al. (2013) dans le but de permettre la distinction des mécanismes physiopathologiques de ces deux phénomènes tous deux appelés « fatigue ».

Les liens entre ces deux types de fatigue sont particulièrement intéressants à étudier puisqu'ils semblent s'influencer. En effet, certains mécanismes sous-jacents de la FLC peuvent être impliqués dans une fatigabilité plus importante. Comme précédemment développé, le catastrophisme lié à la FLC peut induire un comportement inactif et/ou sédentaire (Jacobsen et al., 2004), cela provoque un déconditionnement cardiovasculaire et neuromusculaire et donc une fatigabilité plus élevée. Ce déconditionnement et donc cette fatigabilité plus importante peut aussi être le résultat d'une diminution de la résistance à la fatigabilité comme proposé par Twomey et al. (2017). Les patients ayant une résistance moindre ressentiraient plus une plus grande fatigabilité à la suite de tâches de la vie quotidienne et ils nécessiteraient plus de temps pour récupérer, ce qui en définitive engendrerait une sensation chronique de fatigue (i.e., la FLC). Enfin, les phénomènes d'inflammation et de cachexie sont tous deux associés à des diminutions de la masse musculaire (Roberts, Frye, Ahn, Ferreira, & Judge, 2013; Argilés et al., 2009). Ils causent alors une diminution significative des capacités de production de force maximale et donc une fatigabilité neuromusculaire accrue après un exercice fatiguant. Ces différents mécanismes sous-jacents potentiellement explicatifs de la FLC et associés à une fatigabilité élevée démontrent les liens existant entre la FLC et la fatigabilité. Ils

justifient l'approche neuromusculaire de la FLC, parfois réalisée par le passé, qui est l'objet de ce travail de thèse.

1. Comparaison personnes atteintes de cancer vs. personnes saines

Récemment, l'amplitude de la fatigabilité a été évaluée chez des patients atteints de cancer, qui ont eu pour consigne de réaliser 60 CMV isométriques de 4 s espacées d' 1 s de récupération (soit une durée de test de 5 min) avec les muscles fléchisseurs des doigts (handgrip) (Veni et al., 2019). Un seuil de fatigabilité neuromusculaire a été extrait de ces données comme étant représentatif de l'intensité à laquelle la fatigabilité se développe (Poole et al., 2016). Ce seuil est d'ailleurs 20% plus bas pour des patients atteints de cancer que pour des participants sains et il a été corrélé aux dimensions physique, émotionnelle et cognitive de la FLC (évaluées par le questionnaire EORTC QLQ-C30).

D'autre part, de nombreuses études ont montré une fatigabilité précoce pour les personnes atteintes d'un cancer ressentant de la FLC comparativement à des participants sains (Cai et al., 2014; Kisiel-Sajewicz et al., 2012, 2013; Yavuzsen et al., 2009). L'ensemble de ces études s'est intéressée au muscle fléchisseur du coude (le biceps brachial) lors d'exercices intermittents sous-maximaux consistant à répéter des contractions à une intensité ciblée (30 ou 40% de la CMV) jusqu'à épuisement (impossibilité de maintenir l'intensité cible). Cependant, les mécanismes expliquant l'apparition de la fatigabilité restent incertains et parfois contradictoires. En effet, plusieurs de ces études ont rapporté que les personnes atteintes d'un cancer et fatiguées présentaient moins d'implication des mécanismes périphériques (évalués au travers des capacités contractiles musculaires) que des participants sains et ont donc attribué la fatigue neuromusculaire qu'elles ressentaient principalement à des mécanismes centraux (déficits d'activation volontaire).

2. Comparaison personnes atteintes de cancer fatiguées vs. non-fatiguées

Afin de dissocier les effets liés directement à la FLC de ceux liés au cancer et aux traitements, la comparaison entre un groupe de patients atteints de cancer souffrant de FLC et un groupe de patients n'en souffrant pas, est nécessaire. Plusieurs études ont mis en place cette comparaison et ont montré qu'il n'existait aucune différence de l'amplitude de la fatigabilité (Neil et al., 2013; Prinsen et al., 2015). En effet, des diminutions des capacités de production de force maximale similaires ont été mesurées après un exercice fatiguant (2 min de maintien de la CMV isométrique et maintien de 30% de la CMV en isométrique jusqu'à épuisement, respectivement). Au contraire, Brownstein et al. (2020) ont rapporté une plus grande diminution de CMV pour le groupe de patients fatigués comparé au groupe de patients non-fatigués à la suite d'un exercice incrémental sur ergocycle. La durée jusqu'à épuisement était également plus courte pour le groupe de patients fatigués.

Concernant les mécanismes de la fatigabilité, Neil et al. (2013) n'ont montré aucune différence au niveau des principaux paramètres neuromusculaires (activation volontaire et force évoquée, respectivement indicateur de mécanismes périphériques et centraux) entre des patients fatigués et non-fatigués à la suite du maintien de 30% de la CMV du quadriceps jusqu'à épuisement. Alors que, Prinsen et al. (2015) ont, de leur côté, conclu que la fatigabilité d'origine centrale était comparable entre des patients fatigués et d'autres non-fatigués mais que les patients non-fatigués présentaient une diminution pré-post exercice fatiguant (2 min de CMV du biceps brachial) des forces évoquées significativement plus importante et donc plus de fatigabilité d'origine périphérique.

3. En Résumé

Il semble que de manière générale, une fatigabilité neuromusculaire précoce (lors d'effort jusqu'à épuisement) et plus importante soit rapportée chez les patients atteints de cancer fatigués. Ces résultats tendent à démontrer que plus une personne atteinte de cancer est fatigable, plus elle est fatiguée et inversement, donc

Cadre théorique

qu'il existe des interactions entre une sensation d'épuisement, la FLC, et une diminution objective de performance, la fatigabilité.

En ce qui concerne les mécanismes de la fatigabilité, les résultats des études citées précédemment sont équivoques. Une raison à ces divergences peut être le fait que la fatigabilité neuromusculaire et les mécanismes impliqués sont tâche-dépendants (Enoka & Stuart, 1992). Or, différents protocoles et différents critères d'évaluation de fatigue (i.e., les questionnaires) et de fatigabilité ont été mis en place, avec parfois des différences de muscles testés, d'intensités ou de durées d'effort. D'ailleurs, il est possible dans certaines études que les durées et intensités choisies n'aient pas permis d'atteindre une fatigabilité significative à la fin de l'effort.

Objectifs et hypothèses

Objectifs et hypothèses

La fatigue peut être considérée de deux manières, soit comme une sensation de lassitude, une perception de décalage entre la dépense d'énergie réalisée et la performance accomplie (la FLC) ou alors comme une modification d'un critère objectif de performance suite à une tâche fatigante (la fatigabilité neuromusculaire). Cependant, ces deux phénomènes distincts semblent liés, en effet, la fatigabilité a été proposée comme un des mécanismes potentiels de la FLC.

Par définition, la FLC est subjective. Le patient est donc seul à pouvoir l'évaluer, mais en l'absence de consensus dans la littérature quant à sa définition (Minton & Stone, 2008), les outils de mesure reposant sur celle-ci peuvent alors l'évaluer différemment. Certaines études, par exemple, différencient la FLC de la fatigue normale comme étant uniquement une sensation de faiblesse ou d'épuisement due à un manque de repos ou de sommeil (Cella, Davis, Breitbart, Curt, & Fatigue Coalition, 2001). De plus, l'évaluation à l'aide de questionnaires peut être influencée par différents phénomènes comme la peur des patients de se voir prescrire des traitements supplémentaires (Passik et al., 2002) ou leur représentation de la FLC (Curt et al., 2000). L'utilisation de seuils cliniques pour détecter les patients nécessitant une prise en charge de leur FLC peut également être remise en cause. En effet, cette pratique semble manichéenne puisqu'elle ne permet pas d'aborder la FLC comme un phénomène progressif. En suivant cette approche, il pourrait donc exister des patients ayant besoin d'une prise en charge de leur FLC alors que pour d'autres cela ne serait pas utile. Or, même un faible niveau de FLC peut avoir des répercussions même minimales sur la qualité de vie qu'il sera toujours important de diminuer avec une prise en charge adaptée. Le principal inconvénient de la méthode d'évaluation par questionnaire reste le fait qu'elle ne permet pas toujours de rendre compte des mécanismes sous-jacents de la FLC (e.g., la fatigabilité). Ces différentes limites poussent depuis plusieurs années, les chercheurs de cette thématique à tenter de proposer des méthodologies mesurant des mécanismes sous-jacents potentiels de la FLC en vue d'une meilleure prise en charge de ce symptôme affectant la qualité de vie.

Par conséquent, les objectifs généraux de ce travail de thèse sont *i)* d'établir les liens entre la perception de la fatigue et la fatigabilité, ainsi que *ii)* d'étudier les

Objectifs et hypothèses

mécanismes sous-jacents de la FLC, ce qui reste un enjeu majeur notamment en vue d'applications en milieu clinique (Mallard et al., 2020; Twomey et al., 2017).

En vue de répondre à ces différents objectifs, nous avons mis en place plusieurs expérimentations. L'étude 1 a permis la construction de la méthodologie d'évaluation de la fatigabilité des muscles fléchisseurs des doigts utilisée dans l'étude 3, mais aussi de déterminer s'il existait une corrélation intermusculaire de la fatigabilité. Les études 2 et 3 ont été menées dans le but d'étudier les liens entre la FLC et la fatigabilité, que ce soit en termes d'amplitude ou de mécanismes. De plus, l'étude 3 a également visé à déterminer si la fatigabilité faisait partie des principaux mécanismes sous-jacents potentiels de la FLC (i.e., les troubles du sommeil, l'anxiété et la dépression). Tout comme le fera prochainement, le protocole d'étude BIO CARE FActory avec une analyse approfondie permettant d'appréhender les origines de la FLC et leurs interactions.

Nous avons émis comme première hypothèse que le cancer et ses traitements déclenchent chez certaines personnes une augmentation de la fatigabilité associée à une perception de l'effort plus élevée. Dans le cadre de la réalisation de leurs activités quotidiennes, ces personnes se fatigueraient plus et plus vite, ce qui aboutirait à des symptômes chroniques de FLC. Par conséquent, ces éléments nous amènent à penser qu'il existe une corrélation significative entre la FLC et la fatigabilité neuromusculaire soulignant un lien entre une perception de fatigue et une diminution objective de performance. Concrètement, plus une personne serait fatigable, plus elle serait fatiguée, et inversement.

De plus, nous pensons qu'à l'image des troubles du sommeil ou des symptômes émotionnels d'anxiété et de dépression, la fatigabilité neuromusculaire fait partie des principales origines potentielles de la FLC. D'ailleurs, concernant les mécanismes sous-jacents potentiels de la FLC, au vue des variabilités importantes de prévalence de la FLC rapportées dans la littérature, nous avons émis l'hypothèse qu'ils sont dépendants de facteurs individuels trans-diagnostiques (e.g., troubles du sommeil, anxiété, dépression) plutôt que de paramètres spécifiques au type de cancer et de traitement.

Méthodologie générale

I. Evaluation de la force isométrique

1. Conditions d'évaluation

Pour les muscles fléchisseurs plantaires (FP) (Etudes 1, 2 et 4)

Lors de la session d'évaluation des FP, les participants étaient allongés sur le ventre sur une table d'examen, le genou en extension complète et le pied dominant attaché avec un angle de cheville de 90° au capteur de force (Figure 12). La jambe dominante du participant a été déterminée grâce à une série de questions posées par l'expérimentateur, basées sur le Waterloo Footedness Questionnaire-Revised (van Melick, Meddeler, Hoogeboom, Nijhuis-van der Sanden, & van Cingel, 2017). Les participants étaient autorisés à placer leurs mains sur le dessous de la table, afin d'éviter d'éventuels glissements sur la table qui modifieraient la position standardisée.



Figure 12 : Conditions d'évaluation et dispositif de mesure pour les FP.

Pour les muscles fléchisseurs des doigts (FD) (Etudes 1 et 3)

Pendant la session d'évaluation des FD, la force de préhension isométrique des participants a été mesurée avec le même capteur de force que pour FP (Figure 13). Les participants avaient pour consigne de serrer le plus fort possible avec leur main dominante le dispositif de mesure posé sur une table, en restant assis sur une chaise avec un angle de coude de 90°, le poignet en position neutre et la main non-dominante posée sur la cuisse. La main dominante a été déterminée grâce au questionnaire Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), dans lequel la

personne doit indiquer quelle main elle utilise pour réaliser dix tâches différentes (e.g., écrire, dessiner, se brosser les dents).

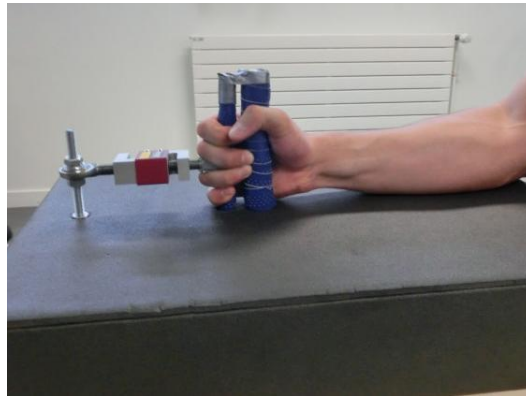


Figure 13 : Conditions d'évaluation et dispositif de mesure en FD.

2. Echauffement standardisé

Au préalable de toutes les mesures, les participants ont réalisé un échauffement standardisé de 10 contractions isométriques de 4 secondes à 50% de la force maximale qu'ils estiment pouvoir produire, avec 4 secondes de récupération entre chaque. Lors de l'échauffement, un retour visuel des forces produites était fourni aux participants. Ils avaient pour consignes de contracter puis maintenir la contraction jusqu'à la fin des 4 secondes. Cet échauffement a également été utilisé comme familiarisation aux consignes et dispositifs de mesure. Après l'échauffement, 2 minutes de repos ont été observées par les participants.

3. Mesure de la contraction maximale volontaire (CMV)

Afin de mesurer la CMV pré-fatigue sur 4 secondes en condition isométrique, les participants devaient contracter le muscle considéré le plus fort possible à partir du début de la CMV, signalé par l'expérimentateur après un décompte de 3 secondes, et continuer de fournir un effort maximal jusqu'à ce que l'expérimentateur signale la fin de la période de 4 secondes. Deux essais étaient alloués au participant, mais si une différence de plus de 5% était présente entre ces deux essais, un autre était réalisé (jusqu'à obtention d'une différence inférieure à 5%). Deux minutes de

récupération passive étaient allouées aux participants après chaque essai. Ensuite, le pic de force le plus élevé a été considéré comme la CMV pré-fatigue.

4. Exercice fatiguant

Au cours des différentes expérimentations, l'exercice fatiguant utilisé a été composé d'un enchaînement de 60 CMV de 4 secondes espacées de 1 seconde de récupération (soit une durée de 5 minutes), quel qu'ait été le muscle considéré (FP ou FD). Le cycle effort/récupération a été maintenu constant grâce à l'utilisation d'un métronome mêlant des signaux sonores et visuels. Afin d'éviter d'éventuelles stratégies de gestion de l'effort, les participants n'ont jamais été informés du temps écoulé ou restant, ni du nombre de CMV réalisé ou restant (Tucker, 2009). De plus, tout au long de l'épreuve, les expérimentateurs ont encouragé les participants à produire la plus grande force possible à chaque CMV.

5. Système de mesure

Dans l'ensemble des études, la force isométrique a été mesurée à l'aide d'une jauge de contrainte (LSB350, Futek, Irvine, USA), à une fréquence d'acquisition de 100 Hz et possédant une précision de $\pm 0,05\%$ et une capacité maximale de 1300 kg, conditionnée dans des dispositifs différents en fonction des fléchisseurs considérés (Figure 12 et Figure 13) et créés au sein du laboratoire. Cette jauge était reliée à un système d'acquisition de données PowerLab (PowerLab 16/35, AdInstruments Pty Ltd, Bella Vista, Australia) permettant de convertir le signal analogique en signal digital pour être ensuite filtré (filtre de Butterworth d'ordre 2, passe-bas 10 Hz) et analysé à l'aide du logiciel LabChart (AdInstruments Pty Ltd, Bella Vista, Australia).

6. Analyse des données et paramètres étudiés

Lors de chaque CMV de 4 secondes, la force pic (F_{pic} , normalisée en fonction de la CMV pré-fatigue) a été enregistrée. La cinétique de F_{pic} en fonction du temps a été modélisée avec des techniques de régression non-linéaire pour chaque participant (Eq.1) (Hendrix et al., 2009), afin de déterminer le plateau de force atteint en fin de test (Figure 14).

$$F_{pic}(t) = F_A + (100 - F_A) \times e^{\left(-\frac{t}{\tau}\right)} \quad Eq.1$$

Où F_A correspond à l'asymptote de la relation force-temps exprimée en pourcentage de la CMV ; t à la durée de test ; et τ , la constante de courbure en secondes.

Ces modélisations ont été réalisées avec Matlab 2016a (The MathWorks, Natick, MA, USA) via un processus d'itérations visant à minimiser la somme des erreurs au carré entre la fonction modélisée et les valeurs observées. F_A est utilisée pour représenter un seuil de fatigabilité neuromusculaire à partir duquel la fatigabilité se développe de manière significative (Poole et al., 2016; Burnley, 2009).

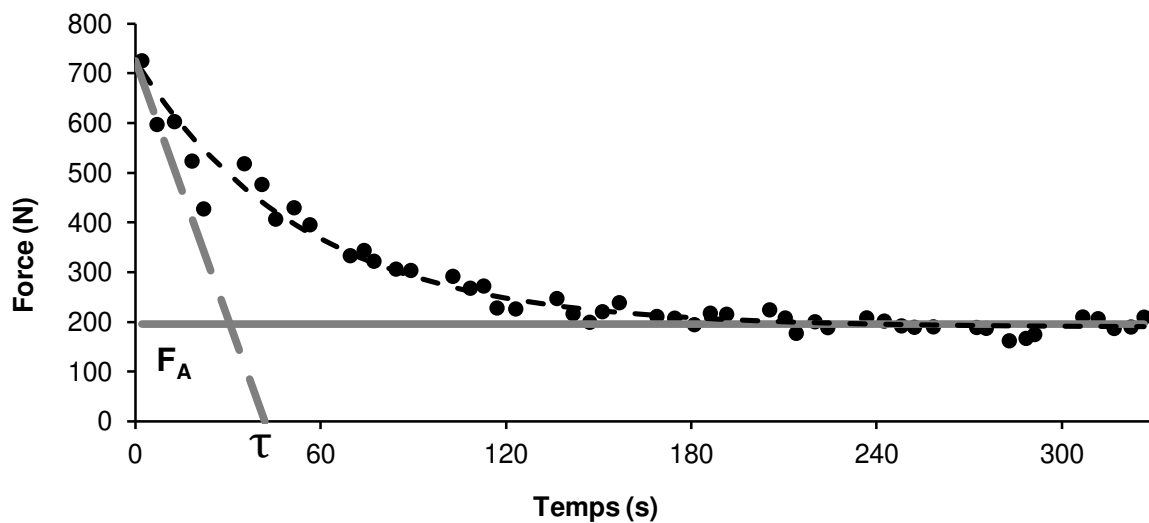


Figure 14 : Relation force-temps obtenue au cours de l'exercice fatiguant. Chaque point représente une CMV, la courbe pointillée noire la modélisation, la droite pointillée grise la constante de courbure τ et la droite continue grise l'asymptote de la relation F_A .

II. Tests neuromusculaires (Etudes 1, 2 et 4)

Dans le but de distinguer les différents mécanismes de la fatigabilité, des tests neuromusculaires ont été conduits à l'aide de stimulations électriques nerveuses (sur les FD dans l'étude 1) et musculaires (sur les FP dans les études 1, 2 et 4). Ces tests se sont déroulés avant l'exercice fatiguant et immédiatement après (i.e., sur la dernière CMV de l'exercice). Dans les études 2 et 4, les exercices fatigants ont été allongés de 2 CMV supplémentaires pour permettre une seconde mesure neuromusculaire post-exercice (i.e., sur la 62^{ème} CMV). Dans ce cas, les tests neuromusculaires réalisés sur la 60^{ème} CMV ont compris deux doublets à 100 Hz (le

premier sur le plateau de force et le second sur le muscle relâché). Le temps de récupération après la 60^{ème} CMV a été allongé à 5 secondes afin de permettre la stimulation du muscle relâché. Cette mesure neuromusculaire supplémentaire a été effectuée dans le but de garantir une mesure fiable des paramètres post-exercice.

Toutes les stimulations électriques ont été délivrées par un stimulateur à courant constant (Digitimer DS7A-H, Hertfordshire, UK) avec des stimulations de 200 µs de durée et un voltage de 400 V. Au cours de l'évaluation des FP, les stimulations ont été délivrées de manière transcutanée via des électrodes adhésives (5 × 10 cm, Compex, DJO France, Mouguerre, France). La cathode était placée au-dessus des *gastrocnemii* (environ 5 cm sous la fosse poplitée) et l'anode sous le *soleus* (environ 10 cm au-dessus du *calcaneum*). Durant l'évaluation des FD, les stimulations ont été délivrées de manière transcutanée via des électrodes adhésives (5 × 5 cm, Compex, DJO France, Mouguerre, France). La cathode était placée sur le nerf médian dans la fosse ulnaire et l'anode fixée 2 cm au-dessus de l'olécrane.

1. Procédure de stimulation

L'intensité des stimulations a été déterminée à chaque session, avant l'échauffement sur le muscle relâché en augmentant progressivement l'intensité du courant électrique par incrément de 20 mA jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'augmentation de la force isométrique évoquée. Ensuite, l'intensité obtenue a été augmentée de 20% afin de s'assurer que l'intensité optimale de stimulation soit supra-maximale.

L'ensemble des tests neuromusculaires s'est déroulé en suivant la même séquence de stimulation en commençant par un doublet de stimulation à 100 Hz appliqué sur le plateau de force lors d'un CMV. Ensuite, une fois le muscle relâché, un second doublet à 100 Hz et un doublet à 10 Hz ont été délivrés, espacés de 3 secondes entre chaque (Figure 15). Cette procédure a été répétée 2 minutes avant et immédiatement après l'exercice fatiguant.

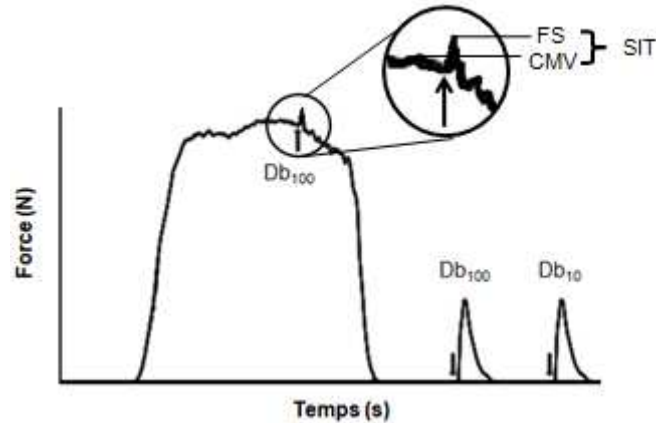


Figure 15 : Illustration schématique de la procédure de stimulation, les flèches représentent les doublets de stimulation à 100 Hz (Db_{100}) et à 10 Hz (Db_{10}). CMV : force maximale avant stimulation ; FS : force atteinte lors de la stimulation ; SIT : différence entre CMV et FS.

2. Paramètres étudiés

L'activation volontaire (VA) et les forces évoquées par les doublets de stimulation à 100 Hz (Db_{100}), 10 Hz (Db_{10}) et par une stimulation simple sur les muscles relâchés ont été quantifiées (Merton, 1954) et exprimées en termes de différences pré-post exercice fatigant (normalisées aux valeurs pré-fatigue). Afin de prendre en considération le fait que les stimulations n'étaient pas délivrées exactement sur le pic de force de la CMV, VA a été déterminée en utilisant un facteur de correction (Eq.2) (Strojnik & Komi, 1998) :

$$VA (\%) = (1 - (SIT \times (FS/CMV))/Db_{100}) \times 100 \quad Eq.2$$

Où CMV est la force maximale avant stimulation ; FS la force atteinte lors de la stimulation ; SIT la différence entre CMV et FS ; et Db_{100} la force produite lors de la stimulation évoquée sur le muscle relâché.

L'activation volontaire a également été représentée par le ratio d'activation centrale (CAR ; Eq.3) (Behm et al., 2001; Kent-Braun, 1997) :

$$CAR = CMV/FS \quad Eq.3$$

Où CMV est la force maximale avant stimulation et FS la force atteinte lors de la stimulation.

3. Analyses statistiques

Toutes les données présentées dans les études expérimentales sont exprimées par les moyennes \pm écart-types. La normalité de la distribution des données a été vérifiée avec un test de Shapiro-Wilk et l'homogénéité des variances avec celui de Levene. Lorsque ces deux conditions ont été confirmées, des tests paramétriques ont pu être conduits.

Dans le cas d'analyse par régression linéaire, le coefficient de corrélation (r) a été calculé. Comme proposé par Evans (1996), les corrélations ont été définies comme « très faible », « faible », « modérée », « élevée » et « très élevée » pour des valeurs respectives de 0,00 à 0,19 ; 0,20 à 0,39 ; 0,40 à 0,59 ; 0,60 à 0,79 et supérieures à 0,79.

Enfin, pour l'ensemble des tests, le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

Travail expérimental

I. Etude 1 : Corrélation intermusculaire de l'amplitude et des origines de la fatigue neuromusculaire

Publication

Chartogne M., Rahmani A., Nicolon L., Jubeau M. & Morel B. (2020). Neuromuscular fatigability amplitude and etiology are interrelated across muscles. *Exp. Physiol* <https://doi.org/10.1113/EP088682>

Communications

Chartogne M., Rahmani A., Nicolon L. & Morel B. (2019). Individual analysis of central and peripheral fatigue interactions across different muscle groups. *24th annual Congress of the European College of Sport Science, Prague, République Tchèque*. <http://ecss-congress.eu/2019/19/index.php>

Chartogne M., Rahmani A., Nicolon L. & Morel B. (2018). Analyse des interactions entre fatigues centrales et périphériques : variabilité individuelle et similitudes intermusculaires. *7e Colloque Sport et Recherche en Pays de la Loire, Nantes*.

1. Introduction

D'un point de vue neuromusculaire, la fatigabilité est définie comme une réponse contractile qui est moindre que celle attendue dans une condition donnée (MacIntosh & Rassier, 2002). En fonction de la localisation des altérations par rapport à la jonction neuromusculaire, en amont ou en aval, cette diminution peut impliquer des mécanismes neurophysiologiques, respectivement centraux et périphériques. Bien qu'historiquement la fatigabilité neuromusculaire ait été dissociée en fonction de ces mécanismes, la littérature a mis en évidence, depuis une dizaine d'année, des interactions entre les muscles et le cerveau, notamment au travers du concept de « seuil limite de tolérance » (Gandevia, 2001). Celui-ci impliquerait que l'intensité de l'exercice soit régulée par une intégration centrale de toutes les afférences et efférences que sont *i)* les afférences des muscles directement et indirectement impliqués dans l'exercice (e.g., les afférences musculaires des groupes III et IV) ; *ii)* les afférences de muscles précédemment actifs ; *iii)* la douleur des muscles impliqués ou non dans l'exercice ; *iv)* les afférences des muscles respiratoires ; et *v)* les décharges corollaires associées avec la commande motrice (Hureau et al., 2016). A cette interaction entre des systèmes physiologiques, s'ajouteraient des mécanismes mentaux telles la motivation, la sensation de fatigue ou l'expérience d'efforts passés (St Clair Gibson, Swart, & Tucker, 2018). Cette boucle de régulation aboutit souvent à une diminution de l'intensité, et donc à l'apparition de fatigabilité neuromusculaire au cours d'un exercice physique, permettant à l'individu de mener à bien l'exercice en cours en réalisant un compromis entre performance et préservation de l'intégrité physique (homéostasie).

De nombreux paramètres peuvent influencer la fatigabilité neuromusculaire comme les propriétés musculaires (i.e., la typologie de fibres et la masse musculaire), les modalités de contraction (e.g., le mode, la vitesse, l'intensité ou la durée) et le ratio effort/récupération (Enoka & Stuart, 1992). Tous ces paramètres démontrent des effets moyens lorsqu'on les étudie, cependant il arrive qu'une grande variabilité interindividuelle soit rapportée. Neyroud et al. (2016) ont d'ailleurs souligné que l'analyse de données moyennes pouvait masquer des comportements à l'échelle individuelle contenant des informations essentielles.

Travail expérimental

Il est bien établi que l'amplitude de la fatigabilité est spécifique au muscle étudié. Par exemple, après un effort en course à pieds de longue durée (ultra-marathon sur tapis de course), la diminution de l'activation volontaire (VA ; un indicateur de fatigabilité centrale) des muscles extenseurs du genou était double par rapport à celle enregistrée pour les muscles fléchisseurs plantaires (Martin et al., 2010). Des contractions isocinétiques des muscles extenseurs de genoux induisent de plus grandes diminutions des forces évoquées (Db_{100} ; un indicateur de fatigabilité périphérique) à $90^{\circ}.s^{-1}$ qu'à $30^{\circ}.s^{-1}$ (Morel, Lapole, Liotard, & Hautier, 2019). Cependant, ces diminutions de VA (Martin et al., 2010) et de Db_{100} (Morel et al., 2019) étaient corrélées entre les deux muscles étudiés. Ces résultats suggèrent donc qu'au niveau individuel la fatigabilité neuromusculaire observée dans différentes conditions, bien que différente en termes d'amplitude, pourrait être cohérente. Ainsi, une personne très fatigable le sera pour l'ensemble de ces groupes musculaires, et inversement.

Différentes méthodes sont utilisées afin d'évaluer la fatigabilité comme des exercices à intensité constante jusqu'à épuisement ou des exercices composés d'un nombre précis de contractions musculaires. Or, ce type d'exercice ne permet pas l'atteinte d'un état stable en termes de production de force en fin de test. Comme il n'y a pas de lien entre la CMV, la diminution des capacités de production de force avec l'apparition de la fatigue et/ou la fatigabilité, et l'état stable atteint après un effort maximal prolongé (Poole et al., 2016), cela n'a pas permis de comparer certains résultats. Burnley (2009) a donc proposé un test composé de CMV des muscles extenseurs de genou permettant de mesurer l'asymptote de la relation force-temps, qui a été ensuite validé avec les muscles FD (Kellawan & Tschakovsky, 2014) et FP (Abdalla, Denadai, Bassan, & Greco, 2018).

Le but de cette étude était donc de déterminer si les fatigabilités neuromusculaires des FP et des FD pendant un exercice maximal prolongé chez un même individu étaient corrélées. Pour cela, nous avons étudié pour les deux muscles les régulations centrales et périphériques de la fatigabilité à travers, respectivement, le VA et le Db_{100} , ainsi que l'amplitude de la fatigabilité. Nous avons émis les hypothèses que *i*) les amplitudes de la fatigabilité neuromusculaire étaient corrélées entre les deux muscles étudiés ; *ii*) les perturbations des capacités contractiles étaient limitées par

la diminution de VA ; et *iii*) les régulations de la fatigabilité neuromusculaire étaient similaires pour un individu, quel que soit le muscle considéré.

2. Matériel et méthodes

Participants

Trente-deux participants physiquement actifs ont participé à cette étude (16 femmes : $21,6 \pm 2,1$ ans ; $56,3 \pm 5,8$ kg ; $166,2 \pm 7,4$ cm et 16 hommes : $25,6 \pm 6,4$ ans ; $74,0 \pm 8,4$ kg ; $179,4 \pm 6,4$ cm). Aucun participant ne rapportait de troubles neurologiques, musculaires ou squelettiques. Tous ont été informés des potentiels risques et inconforts associés à l'étude avant de donner leur consentement écrit. Cette étude a été réalisée conformément à la Déclaration d'Helsinki (excepté pour l'enregistrement dans une base de données) et approuvée par le Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé de Le Mans Université (CEREES-UM-2020-1).

Design expérimental

Trois sessions expérimentales ont composé cette étude. La première a permis une familiarisation des participants avec le matériel utilisé et les conditions d'évaluation. Les deuxième et troisième sessions ont été destinées à évaluer la fatigabilité des FP et des FD. Ces deux sessions ont été effectuées de manière randomisée, espacées d'une semaine et réalisées au même moment de la journée pour prendre en compte la variation des capacités de production de force au cours de la journée (Tamm, Lagerquist, Ley, & Collins, 2009). Le même protocole a été suivi, en commençant par la détermination de l'intensité de stimulation optimale, l'échauffement standardisé, la mesure de la CMV pré-fatigue, les tests neuromusculaires pré-fatigue, l'exercice fatiguant de 60 CMV et enfin, les tests neuromusculaires post-fatigue (sur la dernière CMV de l'exercice fatiguant) (cf. Méthodologie générale).

Analyse des données

Le pic de force atteint durant chaque CMV de l'exercice fatiguant a été utilisé pour établir la relation force-temps et déterminer son asymptote (F_A , exprimée en pourcentage de la CMV pré-fatigue), alors que les tests neuromusculaires ont permis la mesure de la force produite lors de la stimulation évoquée sur le muscle relâché (Db_{100}) et du VA (cf. Méthodologie générale).

Puisque le VA est dépendant du Db_{100} (voir Eq.2), les corrélations réalisées entre ces deux paramètres peuvent être biaisées. L'activation volontaire a donc également été représentée par un autre paramètre estimant l'activation volontaire du muscle, le ratio d'activation centrale (CAR ; voir Eq.3).

L'ensemble des paramètres neuromusculaires présentés dans la partie *Résultats* ont été exprimés en termes de différences pré-post exercice fatiguant et normalisés aux valeurs pré-fatigue (i.e., ΔDb_{100} , ΔVA and ΔCAR).

Analyses statistiques

Les données ont été analysées avec le logiciel Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Une analyse de variance (ANOVA) pour mesures répétées a permis de comparer F_A , ΔDb_{100} , ΔVA et ΔCAR entre les deux muscles étudiés. Lorsqu'une différence s'est révélée significative, la taille d'effet a été calculée avec l'éta carré partiel (η_p^2) et définie comme « modérée » et « élevée » pour des valeurs respectivement supérieures à 0,07 et 0,14 (Cohen, 1988b). Des analyses par régression linéaires ont été réalisées pour déterminer les liens entre F_A en FP et F_A en FD, ΔDb_{100} en FP et ΔDb_{100} en FD, ΔVA en FP et ΔVA en FD, ΔDb_{100} et ΔCAR en FP, et ΔDb_{100} et ΔCAR en FD. Afin de déterminer s'il existait des différences inter-sexes, des tests t de Student pour échantillons indépendants ont été effectués pour F_A , ΔDb_{100} , ΔVA et ΔCAR chez les deux groupes musculaires.

3. Résultats

Amplitude de la fatigabilité neuromusculaire

Les forces maximales mesurées lors des CMV pré-fatigue étaient égales à $633,0 \pm 204,3$ N en FP et $380,3 \pm 115,0$ N en FD. F_A était égal à $42,4 \pm 13,5\%$ de CMV en FP

Travail expérimental

(étendu : 16,9 à 73,1% de CMV) et $43,0 \pm 10,5\%$ de CMV en FD (étendu : 22,9 à 68,9% de CMV), et n'était pas différent entre les deux muscles ($p = 0,766$). Une corrélation élevée a été observée entre les deux groupes musculaires (Figure 16). Les CMV pré-fatigue ont montré une différence significative entre les hommes et les femmes en FP ($769,8 \pm 231,5$ N et $512,0 \pm 115,0$ N; $p < 0,01$) et FD ($472,0 \pm 98,2$ N et $297,2 \pm 51,6$ N; $p < 0,01$). F_A est également différent entre les hommes et les femmes en FP ($38,2 \pm 12,5\%$ de CMV vs. $46,6 \pm 13,7\%$ de CMV; $p = 0,04$) et en FD ($39,4 \pm 11,5\%$ de CMV vs. $46,6 \pm 8,2\%$ de CMV; $p = 0,03$).

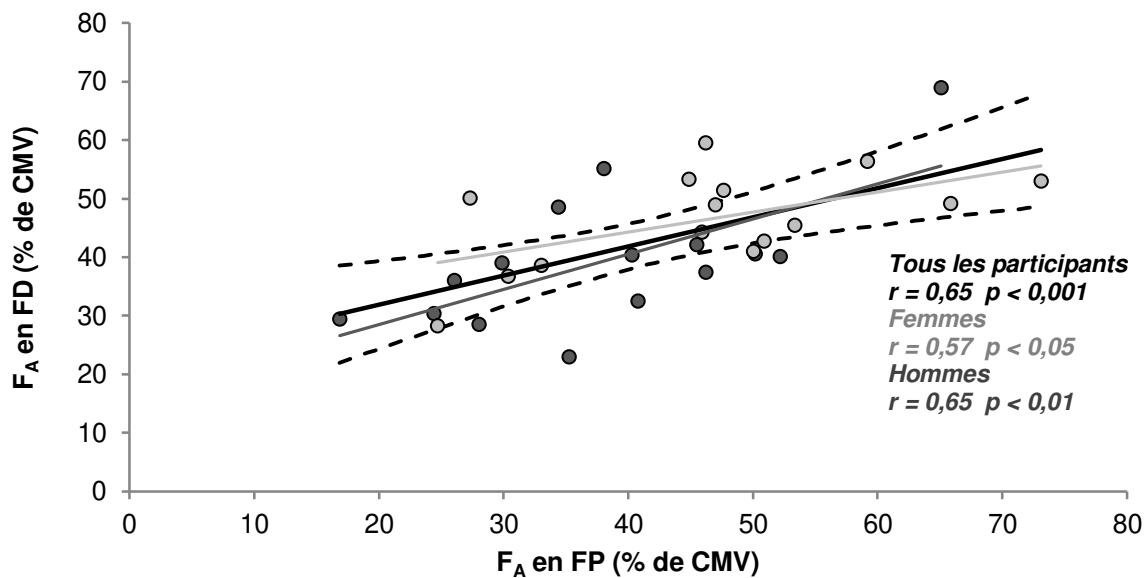


Figure 16 : Corrélation entre les asymptotes de force (F_A) des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville (FP) et des doigts (FD). Les points gris foncé représentent les données pour les hommes et la droite gris foncé la droite de régression correspondante. Les points gris clair représentent les données pour les femmes et la droite gris clair la droite de régression correspondante. La droite noire représente la droite de régression pour l'ensemble des participants et les courbes pointillées représentent les intervalles de confiance à 95% de cette droite de régression.

Activation volontaire

Les valeurs de VA pré-fatigue étaient de $92,9 \pm 9,7\%$ (étendu : 68,0 – 99,9%) en FP et $93,5 \pm 8,9\%$ en FD (étendu : 71,4 – 95,7%). Aucune différence significative n'a été observée entre le ΔVA en FP ($30,0 \pm 20,7\%$) et le ΔVA en FD ($25,5 \pm 15,2\%$) ($p = 0,104$). Il n'y a également aucune différence significative entre le ΔCAR en FP ($14,1 \pm 10,8\%$) et en FD ($13,3 \pm 9,2\%$) ($p = 0,351$). Cependant, une corrélation modérée a été mise en évidence entre le ΔVA en FP et FD (Figure 17). Il n'y a aucune différence entre les hommes et les femmes pour les deux muscles.

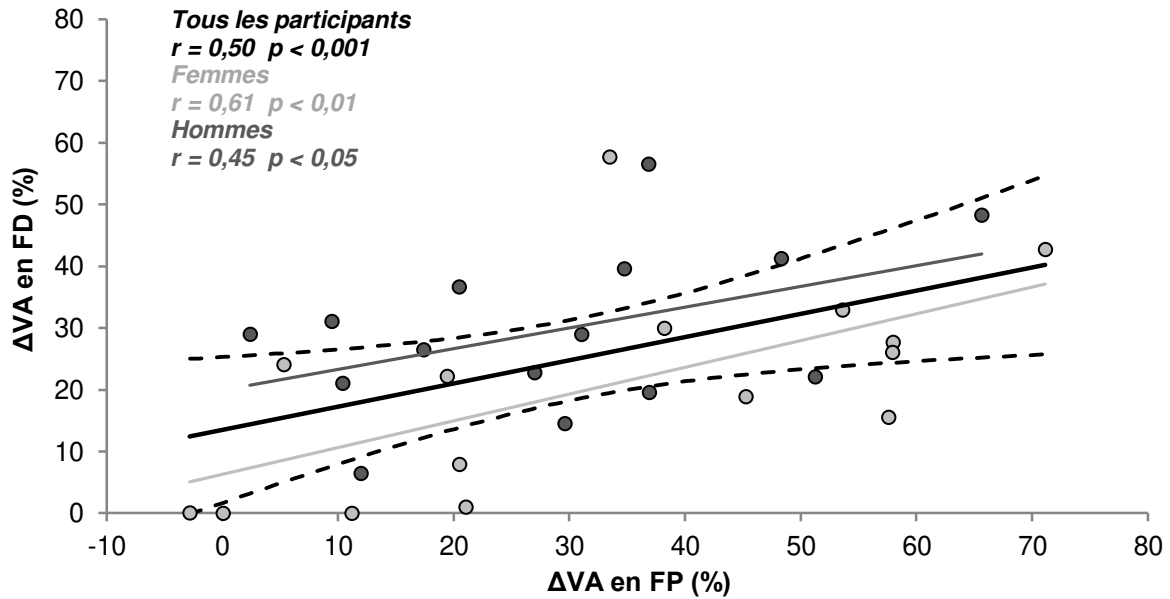


Figure 17 : Corrélation entre les diminutions de VA (ΔVA) des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville (FP) et des doigts (FD). Les points gris foncé représentent les données pour les hommes et la droite gris foncé la droite de régression correspondante. Les points gris clair représentent les données pour les femmes et la droite gris clair la droite de régression correspondante. La droite noire représente la droite de régression pour l'ensemble des participants et les courbes pointillées représentent les intervalles de confiance à 95% de cette droite de régression.

Forces évoquées

Les valeurs pré-fatigue de Db_{100} étaient respectivement égales à $167,1 \pm 41,3$ N et $122,7 \pm 39,6$ N en FP et FD. Bien qu'il existe une différence significative entre le ΔDb_{100} en FP ($32,5 \pm 18,5\%$) et le ΔDb_{100} en FD ($52,0 \pm 20,0\%$) ($p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,61$), une corrélation élevée existe entre ces deux paramètres (Figure 18). Il n'y a aucune différence entre les hommes et les femmes pour les deux muscles.

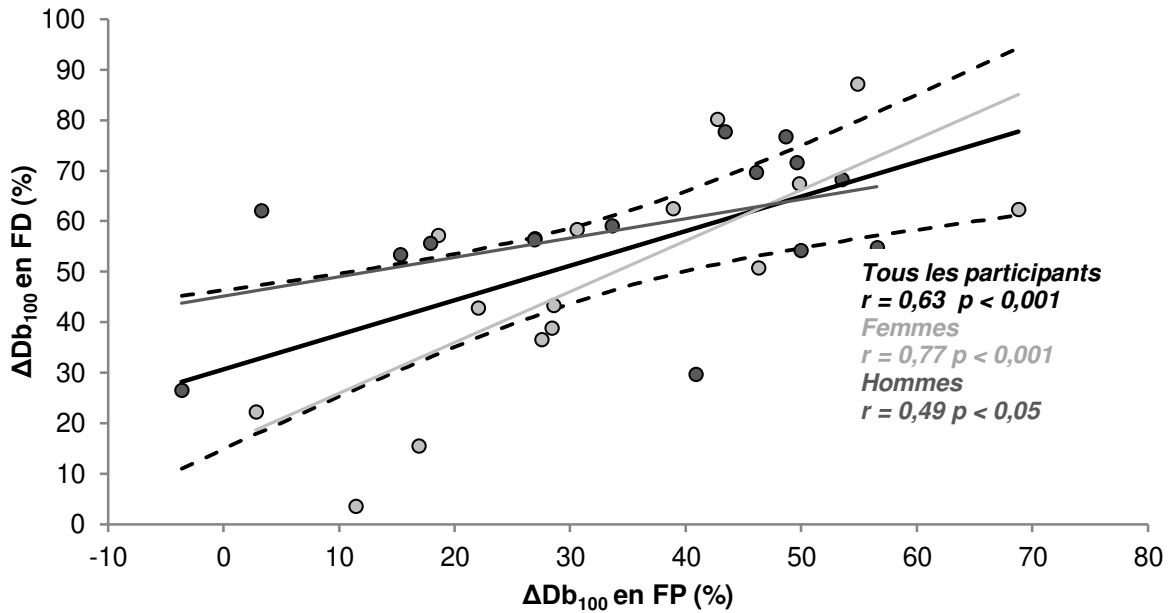


Figure 18 : Corrélation entre les diminutions de Db_{100} (ΔDb_{100}) des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville (FP) et des doigts (FD). Les points gris foncé représentent les données pour les hommes et la droite gris foncé la droite de régression correspondante. Les points gris clair représentent les données pour les femmes et la droite gris clair la droite de régression correspondante. La droite noire représente la droite de régression pour l'ensemble des participants et les courbes pointillées représentent les intervalles de confiance à 95% de cette droite de régression.

Régulations neuromusculaires

Les corrélations entre le ΔVA et le ΔCAR sont significatives pour les FP ($r = 0,82$; $p < 0,01$) et FD ($r = 0,76$; $p < 0,01$). Des corrélations négatives ont été obtenues entre le ΔCAR et le ΔDb_{100} en FP ($r = -0,82$; $p < 0,001$; Figure 19A) et en FD ($r = -0,57$; $p < 0,001$; Figure 19B). Des corrélations négatives ont également été observées chez les hommes et les femmes en FP (homme : $r = -0,78$; $p < 0,001$ et femme : $r = -0,81$; $p < 0,001$) et FD (homme : $r = -0,60$; $p < 0,05$ et femme : $r = -0,68$; $p < 0,01$).

Travail expérimental

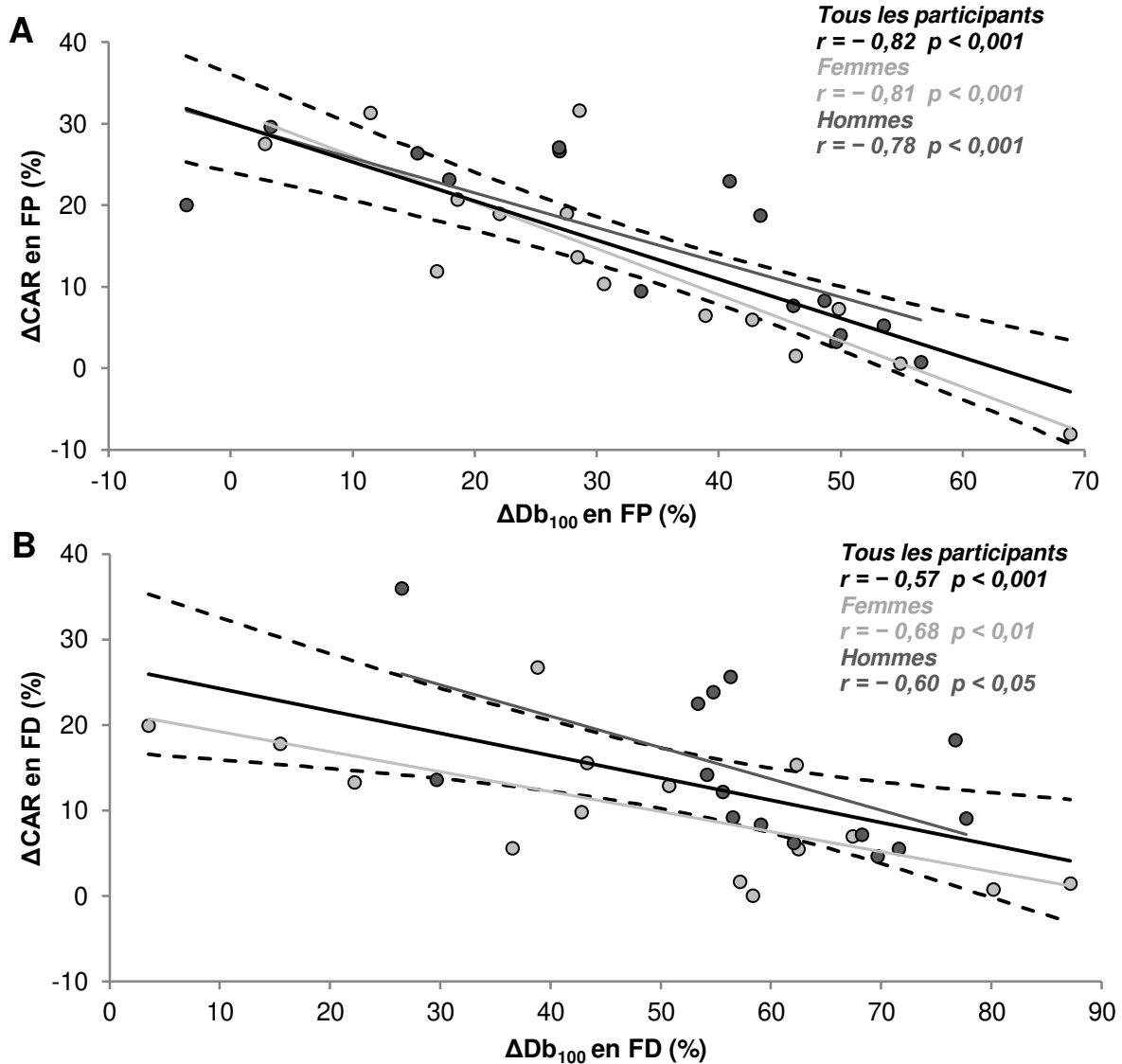


Figure 19 : Corrélation entre les diminutions de CAR (Δ CAR) et de Db_{100} (Δ Db_{100}) des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville (FP) (A) et des doigts (FD) (B). Les points gris foncé représentent les données pour les hommes et la droite de régression correspondante. Les points gris clair représentent les données pour les femmes et la droite de régression correspondante. La droite noire représente la droite de régression pour l'ensemble des participants et les courbes pointillées représentent les intervalles de confiance à 95% de cette droite de régression.

4. Discussion

Le but de cette étude était de déterminer si la fatigabilité neuromusculaire des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville et celle des fléchisseurs des doigts étaient corrélées chez un même individu après un exercice fatiguant prolongé. Les résultats montrent que *i*) l'asymptote de la relation force-temps était corrélée entre les deux groupes musculaires étudiés ; *ii*) les diminutions d'activation volontaire et des forces évoquées sont négativement corrélées pour les deux groupes

musculaires ; *iii*) les origines de la fatigabilité des deux muscles étaient corrélées chez un individu.

Fatigabilité neuromusculaire

L'asymptote de la relation force-temps représente la diminution la plus importante de la force maximale, et donc la fatigabilité d'un point de vue neuromusculaire. Théoriquement, une fois cet état stable atteint, il peut être maintenu indéfiniment. Les valeurs de F_A moyennes obtenues dans notre étude (FD : 42,4% de CMV ; FP : 43,0% de CMV) sont similaires à celles rapportées dans la littérature pour les FP (40,9% de CMV) (Abdalla et al., 2018) et les FD (40,3% de CMV) (Veni et al., 2019). La forte variabilité interindividuelle retrouvée dans notre étude (étendu : 20 à 70% de CMV) est, malgré le peu de données individuelles rapportées dans la littérature, similaire à celle de Nordlund, Thorstensson et Cresswell (2004) (étendue : 0,7 à 55,8% de diminution du couple maximal) après 90 flexions plantaires maximales isométriques de la cheville. Notre étude a mis en avant que les individus présentant la plus importante fatigabilité en FP, présentaient également la plus importante en FD, et inversement, comme illustré par la corrélation élevée entre les F_A des deux muscles (Figure 16). Par conséquent, l'amplitude de la fatigabilité neuromusculaire est très variable entre les individus mais, chez un même individu, semble corrélée entre différents groupes musculaires. Bien que cela soit cohérent avec les résultats de certaines études (Severijns, Van Geel, & Feys, 2018), d'autres études obtiennent des résultats différents (White, Dixon, Samuel, & Stokes, 2013). L'utilisation de protocole fatiguant relativement plus court (30 et 36 secondes de temps de contractions cumulés, respectivement, comparé aux 240 secondes de notre étude) peut être une explication possible. Il est possible, en effet, que la durée de ces protocoles n'ait pas permis aux participants d'atteindre leur niveau de fatigabilité maximale (i.e., l'asymptote de la relation force-temps).

Origines de la fatigabilité

Aucune différence n'a été mise en évidence entre le ΔVA des FP et des FD. De plus, une corrélation modérée a été observée entre les deux muscles (Figure 17). Martin et al. (2010) ont précédemment rapporté une corrélation significative entre les muscles extenseurs de genou et fléchisseurs plantaires de la cheville pour le VA après 24h de course à pieds sur tapis. Il est important de noter que les deux muscles

étaient fatigués simultanément dans cette étude, contrairement à la nôtre où les muscles ont été testés lors de deux sessions distinctes. Concernant le ΔDb_{100} , il est significativement plus élevé pour les FD que les FP. Cette différence peut s'expliquer par une typologie de fibres musculaires différentes dans les deux muscles. En effet, les FD ont une proportion de fibres rapides plus importante que les FP. Celles-ci sont reconnues pour être plus fatigables à cause des mécanismes périphériques (Thorstensson & Karlsson, 1976). Cependant, l'existence d'un phénotype individuel de typologie de fibres musculaires a été suggéré par Vikne, Gundersen, Liestøl, Maelen et Vøllestad (2012), impliquant qu'un individu pourrait avoir une forte proportion de fibres rapides dans l'ensemble de ces muscles menant donc à de fortes diminutions de Db_{100} . D'ailleurs, nos résultats indiquent qu'une corrélation élevée existe entre le ΔDb_{100} des deux muscles (Figure 18). Étant donné que le ΔVA est également corrélé entre les deux muscles, les mécanismes centraux auraient pu réguler les perturbations périphériques de la même manière pour ces deux muscles. Afin d'examiner les similitudes entre la fatigabilité des deux groupes musculaires, nous avons également étudié les régulations de celles-ci au travers des corrélations entre le ΔCAR (mécanisme central) et le ΔDb_{100} (mécanisme périphérique) lorsque la force critique (i.e., l'asymptote de la relation force-temps) était atteinte.

Régulations de la fatigabilité

L'analyse de la relation entre ΔCAR et ΔDb_{100} peut nous permettre de mieux appréhender la régulation centrale de la fatigabilité périphérique. Nos résultats montrent des corrélations négatives modérée et très élevée entre ces deux paramètres respectivement pour les FD et les FP (Figure 19). Les corrélations moins fortes en FD peuvent être expliquées, malgré les conditions standardisées, par des contraintes méthodologiques telles que de possibles co-activations lors de l'évaluation des FD et des techniques de stimulation différentes. Nordlund et al. (2004) et Morel et al. (2019) ont eux aussi obtenu des corrélations élevées entre VA et Db_{100} à la suite d'un exercice fatiguant, respectivement de flexions plantaires isométriques de la cheville et d'extensions isocinétiques du genou. D'après le concept de « seuil limite de tolérance » (Gandevia, 2001), la commande motrice serait modulée par une boucle de régulation négative intégrant la somme d'un certain nombre d'afférences et efférences physiologiques modulées par des mécanismes mentaux (St Clair Gibson et al., 2018). Le but de cette régulation serait

de limiter l'activité métabolique et les perturbations périphériques, à l'image d'un mécanisme de protection de l'organisme. Cela expliquerait pourquoi les participants présentant les plus grands ΔCAR ont les ΔDb_{100} les plus bas et inversement. Bien que la population étudiée dans cette étude soit homogène (jeunes adultes physiquement actifs), il est possible d'observer une large variabilité interindividuelle. L'entraînement (O'Leary, Collett, Howells, & Morris, 2017; Zghal et al., 2015) ou les aspects psychologiques comme la motivation, l'anxiété ou le stress (Lambert et al., 2005) sont des facteurs pouvant expliquer cette grande variabilité.

Différences inter-sexes de la fatigabilité

Des différences ont été notées au niveau des CMV pré-fatigue et des F_A entre les hommes et les femmes pour les deux muscles. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'Ansdell et al. (2019) qui, à notre connaissance, est la seule étude à avoir exploré d'éventuelles différences inter-genres en appliquant le concept de force critique. Leurs résultats démontrent une force critique relative plus élevée chez les femmes au cours d'un exercice intermittent d'extension de genou. Ansdell et al. (2019) ont, cependant, utilisé une méthodologie différente de la nôtre pour mesurer la force critique : leurs participants ont réalisé quatre exercices à des intensités sous-maximales jusqu'à épuisement et la force critique a été calculée comme l'asymptote de la relation force-temps établie à partir de ces quatre points (Poole et al., 2016). La fatigabilité neuromusculaire a ensuite été évaluée après deux exercices : à des intensités 10% supérieure et 10% inférieure à la force critique. Dans chaque condition, les diminutions de VA étaient similaires entre les genres, alors que les diminutions de Db_{100} étaient plus importantes chez les hommes. Nos résultats, quant à eux, ne révèlent aucune différence inter-sexe en ce qui concerne le ΔVA , le ΔCAR et le ΔDb_{100} . Ces résultats pourraient s'expliquer par les différentes tâches fatigantes utilisées (notamment, maximales vs. sous-maximales), la fatigabilité neuromusculaire étant tâche-dépendante. De plus, des corrélations négatives entre ΔCAR et ΔDb_{100} ont été obtenues de la même manière, quel que soit le groupe considéré pour les deux muscles. Il semblerait donc que les seules différences entre hommes et femmes soient en termes de production de forces maximales absolues et d'amplitude de la fatigabilité.

Applications pratiques

Les résultats de cette étude supportent l'idée que la régulation de la fatigabilité neuromusculaire est similaire pour différents muscles d'un individu. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'au moins une partie des origines de la fatigabilité peut être appréhendée comme une caractéristique individuelle. Ces résultats pourraient être particulièrement intéressants dans le domaine de l'entraînement sportif ou en milieu clinique, où les tests en FD sont déjà communément utilisés afin d'évaluer les capacités globales de production de force de patients (Alonso et al., 2018; Bohannon, 2015).

5. Conclusion

Cette étude a démontré que les asymptotes des relations force-temps déterminées au cours d'un effort fatigant composé de CMV isométriques pour les muscles fléchisseurs plantaires de la cheville et pour les muscles fléchisseurs des doigts étaient corrélées. De plus, les diminutions d'activation volontaire (représentées par le ΔCAR) et de forces évoquées (représentées par le ΔDb_{100}) sont négativement corrélées pour les deux muscles, soutenant l'hypothèse que la commande motrice est limitée afin d'éviter des perturbations périphériques trop importantes. Ces diminutions sont très variables d'un individu à l'autre, mais corrélées chez une même personne. Cela pourrait suggérer que l'origine de la fatigabilité neuromusculaire pourrait être perçue comme une caractéristique individuelle partagée par l'ensemble des muscles d'un individu.

II. Etude 2 : Fatigabilité liée au cancer : Paramètres neuromusculaires de la FLC

Publication

Chartogne M., Rahmani A., & Morel B. (En préparation). Neuromuscular fatigability amplitude and etiology in fatigued and non-fatigued cancer patients

Communication

Chartogne M. (2020). Fatigue liée au cancer : liens avec la fatigabilité et modélisation des origines, Webinar Association Africaine des Sciences du Sport (2A2S).

1. Introduction

La sensation persistante d'épuisement due au cancer et à ses traitements que l'on nomme FLC (Berger et al., 2015) est particulièrement présente chez les patients et anciens patients atteints de cancer (Weis, 2011). La FLC se mesure par questionnaires dont certains sont couplés à des seuils cliniques utilisés par les professionnels de santé afin d'identifier les symptômes ayant un impact significatif sur la qualité de vie et nécessitant une prise en charge (Giesinger et al., 2016). Diverses dimensions (biologique, psychologique, comportementale, sociale et physiologique) de la FLC ont été identifiées (Bower, 2014). Dans la dimension physiologique, on retrouve des altérations du système nerveux périphérique et du muscle provoquées par le cancer et ses traitements (Grisold, Grisold, & Löscher, 2016).

La fatigabilité neuromusculaire peut être définie comme une réponse contractile qui est moindre que celle attendue dans une condition donnée (MacIntosh & Rassier, 2002), elle est due à des mécanismes nerveux (centraux) et/ou musculaires (périphériques). De plus, elle semble être corrélée à la FLC. En effet, des corrélations significatives entre la FLC et la diminution de CMV des muscles extenseurs du genou et fléchisseurs des doigts après un exercice fatiguant ont été rapportées (Brownstein et al., 2020; Veni et al., 2019). Cela signifie que pour un patient, les fatigues chronique et aiguë pourraient être reliées. Ce lien entre une sensation d'épuisement et une diminution objective de la performance, deux phénomènes distincts (Kluger et al., 2013), semble particulièrement pertinent à étudier afin d'explorer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents de la FLC (Twomey et al., 2017).

Plusieurs études ont observé une apparition précoce de la fatigabilité lors d'exercices maintenus jusqu'à épuisement chez des patients fatigués comparativement à des participants sains (Cai et al., 2014; Kisiel-Sajewicz et al., 2012, 2013; Yavuzsen et al., 2009). Les mécanismes périphériques et centraux de la fatigabilité ont également été différenciés dans ces études, et il semble que les origines centrales (identifiées par une diminution de VA) soient prépondérantes chez les patients souffrant de FLC. Cependant, d'autres études présentent des résultats contradictoires, avec des

amplitudes de la fatigabilité similaires entre des patients fatigués et non-fatigués (Prinsen et al., 2015; Neil et al., 2013). Concernant les origines de la fatigabilité, aucune différence n'a été observée dans certaines études (Neil et al., 2013), alors que d'autres ont conclu à une implication plus importantes des mécanismes périphériques (diminution des forces évoquées) (Prinsen et al., 2015). Les mesures effectuées dans la majorité de ces études ont été menées sur des groupes musculaires isolés (e.g., les muscles fléchisseurs du coude) assez peu impliqués dans les principales activités de la vie quotidienne comme la locomotion ou le maintien de l'équilibre. De plus, les participants à ces études présentaient en moyenne un niveau de FLC modéré. Enfin, les protocoles fatigants mis en place étaient souvent différents (e.g., intensité à maintenir jusqu'à épuisement, nombre de contractions à réaliser). Malgré cela et des résultats parfois contradictoires, il semblerait que la sévérité de la FLC soit tout de même associée à l'amplitude de la fatigabilité (cf. Cadre théorique).

La fatigabilité est généralement analysée à partir de la diminution de CMV. Or, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que le taux de développement de la force (RFD) lors d'une contraction rapide de courte durée pourrait être un meilleur indicateur des troubles fonctionnels d'un individu que la force maximale. En effet, certaines activités de la vie quotidienne sont davantage caractérisées par un temps limité pour développer une force musculaire, que par la nécessité de développer une force maximale (e.g., monter des escaliers, se lever d'une chaise, se rattraper après une perte d'équilibre) (Maffiuletti, Bizzini, Widler, & Munzinger, 2010; Aagaard, Simonsen, Andersen, Magnusson, & Dyhre-Poulsen, 2002; Izquierdo, Aguado, Gonzalez, López, & Häkkinen, 1999). Le RFD permet de caractériser la force rapide d'un individu et est fortement dépendant des capacités à produire une activation volontaire maximale lors d'une contraction de courte durée. Il est alors possible de distinguer la phase initiale de la contraction (0-75 ms) des phases intermédiaire et avancée (100-150 ms). Lors de la phase initiale, le RFD est influencé par la diminution du seuil de recrutement des UM induisant une augmentation de leur taux de décharge et permettant ainsi l'atteinte d'une activation neurale maximale. Lors des phases intermédiaire et avancée, l'activation neurale étant déjà maximale, le RFD est donc dépendant de facteurs contractiles (Maffiuletti et al., 2016). A notre

connaissance, aucune étude n'a déterminé si le RFD était altéré après un exercice fatiguant chez des patients atteints de cancer, ni si cette altération pouvait être plus importante chez des patients fatigués. Or, il a été rapporté que les patients atteints de cancer et fatigués présentaient des troubles de l'équilibre, nécessitant de produire rapidement une force musculaire pour rétablir l'équilibre (Morris & Lewis, 2020; Schmitt, Repka, Heise, Challis, & Smith, 2017), ainsi que des diminutions de VA importantes lors d'un exercice fatiguant.

Le but de cette étude était donc de déterminer s'il existe *i)* des différences entre des patients atteints de cancer fatigués vs. non-fatigués en cours de traitement, en termes d'amplitudes et des mécanismes sous-jacents de la fatigabilité neuromusculaire à la suite d'un exercice fatiguant des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville (FP) ; *ii)* un lien entre la FLC et la diminution du RFD après un exercice fatiguant. Nous avons émis l'hypothèse que les patients fatigués présenteraient *i)* une plus grande amplitude de la fatigabilité que des patients non-fatigués ; *ii)* une implication différente des mécanismes de la fatigabilité, avec notamment une implication plus importante d'origine centrale et un impact plus important sur le RFD.

2. Matériel et méthodes

Participants

Le recrutement des patients pour cette étude a malheureusement été interrompu du fait de la situation sanitaire. Dix-huit participants atteints de cancer ont donc été recrutés dans cette étude pendant leurs traitements (chimiothérapie, radiothérapie et/ou hormonothérapie). Ils ont été répartis dans deux groupes en fonction de leur niveau de FLC (Table 2). Les patients ont été inclus après accord de leur oncologue, lorsqu'aucune contre-indication à l'exercice physique ou comorbidité (e.g., troubles neurologiques, musculaires ou squelettiques) n'ont été identifiées. Le consentement écrit du patient a été recueilli après explications des procédures expérimentales et des risques associés. Cette étude a été menée en accord avec la Déclaration d'Helsinki (excepté pour l'enregistrement dans une base de données).

Table 2 : Caractéristiques anthropométriques et cliniques des patients des groupes fatigué et non-fatigué.

	Groupe « fatigué » (n = 9)	Groupe « non-fatigué » (n = 9)
Sexe	Femmes : 7 Hommes : 2	Femmes : 8 Hommes : 1
Age (ans)	51,6 ± 13,8	57, 1 ± 8,8
Taille (m)	1,70 ± 0,07	1,67 ± 0,07
Masse (kg)	77,9 ± 13,7	58,9 ± 10,3 *
Indice de Masse Corporelle (kg.m⁻²)	27,1 ± 5,3	21,1 ± 2,7 *
Score FA (/100)	66,7 ± 13,6	32,1 ± 3,7 *
Types de cancer	Sein : 6 Prostate, Myélome, Colon : 1	Sein : 5 Colon, Bronche, Ovaires, Lymphome : 1

* Différence significative entre les deux groupes avec $p < 0,05$.

Design expérimental

Après l'évaluation des mesures anthropométriques (taille et masse corporelle), les participants ont réalisé un exercice fatiguant des FP. Des mesures neuromusculaires ont été conduites à l'aide de stimulations électriques transcutanées musculaires (Figure 20). Les patients ont également dû compléter le questionnaire auto-rapporté EORTC QLQ-C30 portant sur la qualité de vie, avec un item dédié à la mesure de la sévérité de la FLC (i.e., item FA, sur 100), auquel est associé un seuil d'importance clinique situé à 39 (Giesinger et al., 2016). Ce seuil a permis de répartir les participants dans les deux groupes en fonction de la sévérité de leur FLC (i.e., le groupe de patients « fatigués », avec un score à l'item FA > 39 et « non-fatigués » < 39). Les consignes suivantes ont été données aux participants : « Répondez à toutes les questions en entourant la réponse qui vous correspond le mieux. Les informations recueillies resteront strictement confidentielles. Prenez autant de temps que nécessaire, il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses. »

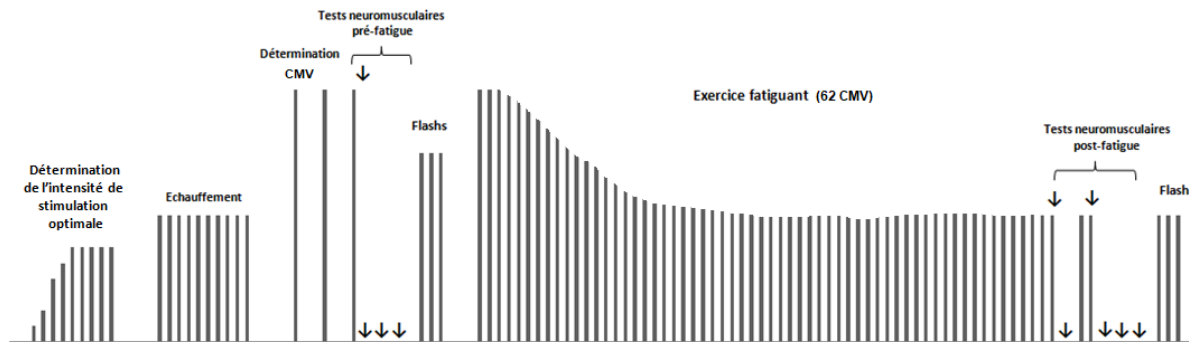


Figure 20 : Illustration schématique de l'exercice fatiguant.

Exercice fatiguant et tests neuromusculaires

Avant de débiter l'exercice fatiguant, l'intensité optimale de stimulation a été déterminée et les participants ont effectué un échauffement standardisé. Après une période de 2 min de récupération, la CMV et les tests neuromusculaires en condition pré-fatigue ont été réalisés (cf. Méthodologie générale). Ensuite, trois contractions rapides (« flashes ») de 1 s, espacées de 15 s, ont été réalisées avec pour consigne de contracter les muscles le plus vite possible à la fin du décompte réalisé par l'expérimentateur (Maffiuletti et al., 2016). Deux minutes de récupération ont été à nouveau observées, avant de débiter l'exercice fatiguant composé de 62 CMV. Les fonctions neuromusculaires post-fatigue ont été évaluées sur les 60^{ème} et 62^{ème} CMV du test avec la même procédure que décrite pour les mesures pré-fatigue.

Analyse des données

L'asymptote de la relation force-temps (F_A) obtenue au cours de l'exercice fatiguant a été mesurée et exprimée en fonction de la CMV pré-fatigue, ainsi que les différences pré-post exercice fatiguant de VA, de CAR et Db_{100} (cf. Méthodologie générale). La présence de fatigabilité basse fréquence (LFF) post-exercice a été évaluée d'après le ratio des forces évoquées par les doublets de stimulation à basse et haute fréquences (i.e., 10 Hz et 100 Hz) (Millet et al., 2011). Ces différents paramètres ont été étudiés car ils renseignent les sites du système neuromusculaire où surviennent les altérations desquelles résultent la fatigabilité.

Les contractions flashes ont été réalisées afin de permettre la mesure de la capacité de production rapide de force, par le biais du calcul du taux de développement de la force (RFD). Le RFD a été calculé comme la pente moyenne de la courbe force-

temps sur des intervalles de 50 et 100 ms à partir du début de la contraction (identifié comme une augmentation de 2% de la CMV des participants par rapport au niveau de référence) (Maffiuletti et al., 2016). Ces deux intervalles de temps représentent respectivement la phase initiale et la phase intermédiaire de la contraction rapide. La moyenne des 3 essais pré-exercice a été calculée sur les deux intervalles (i.e., RFD50 et RFD100), puis normalisée à la CMV pré-fatigue. La moyenne des 3 essais post-exercice a également été calculée sur les deux intervalles, puis normalisée à la CMV pré-fatigue mais aussi à la CMV de fin d'exercice fatiguant (i.e., F_A représentant l'état stable de fin d'exercice en termes de production de force maximale; RFD50N et RFD100N).

Analyses statistiques

L'ensemble des données a été analysé avec le logiciel JASP (The JASP Team, University of Amsterdam, Netherlands). Dans le but de comparer les données anthropométriques, la CMV pré-fatigue et F_A entre les deux groupes, des tests t de Student pour échantillons indépendants ont été réalisés. Puis, afin de déterminer s'il existait des différences pré-post exercice fatiguant, des différences entre les deux groupes et des interactions entre ces deux effets, des analyses de la variance (ANOVA) à mesures répétées à deux facteurs ont été réalisées. Une régression linéaire a été réalisée entre les diminutions pré-post exercice, de l'ensemble des participants, de CAR et de Db_{100} normalisées aux valeurs pré-exercice (ΔCAR et ΔDb_{100}) afin d'étudier les régulations des mécanismes de la fatigabilité. Enfin, des tests t de Student pour échantillons indépendants ont été réalisés pour comparer les données de ΔCAR et ΔDb_{100} des participants de cette étude avec celles des participants sains de l'étude 1 en FP.

3. Résultats

Différence entre les groupes

Des différences anthropométriques significatives ont été observées entre les deux groupes. En effet, le groupe de patients fatigués présente une masse corporelle et un indice de masse corporelle (IMC) supérieurs aux patients non-fatigués (Table 2). Une différence significative de F_A a aussi été mise en évidence entre les groupes de patients fatigués et non-fatigués (respectivement : $63,0 \pm 11,4$ %CMV vs. $74,6 \pm$

9,6%CMV ; $p = 0,03$). Aucune autre différence entre les deux groupes de patients n'a été observée.

Evaluation pré-post exercice fatiguant

Les résultats des ANOVA à mesures répétées sont présentés dans la Table 3. Une différence significative entre les VA pré-post exercice fatiguant a été mise en évidence (patients fatigués : $94,9 \pm 3,9\%$ vs. $59,4 \pm 27,6\%$; non-fatigués : $92,1 \pm 5,7\%$ vs. $63,6 \pm 15,1\%$). Une différence significative entre les Db_{100} pré-post exercice a également été mise en évidence dans chacun des deux groupes de patients (fatigués : $110,1 \pm 18,8\%$ vs. $92,6 \pm 28,5\%$; non-fatigués : $95,5 \pm 37,9\%$ vs. $85,8 \pm 45,2\%$). En ce qui concerne le RFD, une différence significative a été obtenue entre le RFD50 pré et post dans les deux groupes (fatigués : $2,4 \pm 1,4 \text{ CMV.s}^{-1}$ vs. $1,7 \pm 1,1 \text{ CMV.s}^{-1}$; non-fatigués : $2,1 \pm 0,9 \text{ CMV.s}^{-1}$ vs. $1,5 \pm 0,8 \text{ CMV.s}^{-1}$), ainsi que pour le RFD100 ($3,2 \pm 1,6 \text{ CMV.s}^{-1}$ vs. $2,4 \pm 1, \text{ CMV.s}^{-1}$; non-fatigués : $3,0 \pm 1,1 \text{ CMV.s}^{-1}$ vs. $1,9 \pm 0,7 \text{ CMV.s}^{-1}$). Les autres variables étudiées n'ont montré aucune différence significative entre les valeurs pré- et les valeurs post-exercice fatiguant.

La comparaison entre les participants atteints de cancer de cette étude et les participants sains de l'étude 1 montre qu'il existe une différence significative de ΔDb_{100} moyen ($p = 0,002$). En effet, le ΔDb_{100} des participants atteints de cancer était de $13,9 \pm 22,2\%$ contre $33,3 \pm 18,5\%$ pour les participants sains. Aucune différence de ΔVA , ni de ΔCAR n'a été observée entre ces deux populations.

Table 3 : Evolution pré-post exercice fatiguant des variables mesurées pour les deux groupes.

Variable	Groupe	Valeurs pré-exercice	Valeurs post-exercice
VA (%)	GF	94,9 ± 3,9	59,4 ± 27,6 *
	GNF	92,1 ± 5,7	63,6 ± 15,1 *
Db ₁₀₀ (N)	GF	110,1 ± 18,8	92,6 ± 28,5 *
	GNF	95,5 ± 37,9	85,8 ± 45,2 *
LFF (%)	GF	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
	GNF	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
RFD50 (CMV.s ⁻¹)	GF	2,4 ± 1,4	1,7 ± 1,1 *
	GNF	2,1 ± 0,9	1,5 ± 0,8 *
RFD100 (CMV.s ⁻¹)	GF	3,2 ± 1,6	2,4 ± 1,2 *
	GNF	3,0 ± 1,1	1,9 ± 0,7 *
RFD50N (CMV.s ⁻¹)	GF	2,4 ± 1,4	2,9 ± 2,1
	GNF	2,1 ± 0,9	2,0 ± 1,0
RFD100N (CMV.s ⁻¹)	GF	3,2 ± 1,6	4,2 ± 2,2
	GNF	3,0 ± 1,1	2,5 ± 0,9

* Différence significative avec les valeurs pré-exercice fatiguant avec $p < 0,05$.

Corrélation entre les mécanismes central et périphérique de la fatigabilité

Les valeurs de ΔCAR observées pour l'ensemble des participants étaient de $21,9 \pm 18,9 \%$, et celle de ΔDb_{100} de $13,9 \pm 22,2\%$. Une corrélation négative a été observée entre le ΔCAR et le ΔDb_{100} de l'ensemble des participants ($r = -0,63$; $p = 0,005$; Figure 21).

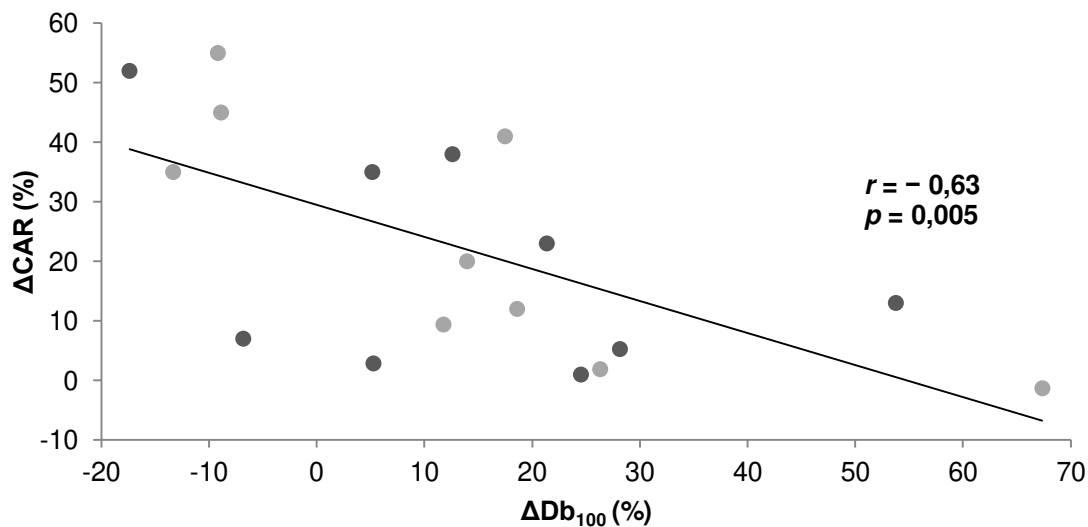


Figure 21 : Corrélation entre les diminutions de CAR (ΔCAR) et de Db_{100} (ΔDb_{100}) pour l'ensemble des participants. Les points gris foncé représentent les données pour les patients non-fatigués et les points gris clair représentent les données pour les patients fatigués. La droite noire représente la droite de régression pour l'ensemble des participants.

4. Discussion

Cette étude avait pour objectif principal de déterminer s'il existait des différences de fatigabilité entre des patients atteints de cancer fatigués et non-fatigués en cours de traitement. Nos résultats montrent *i)* une différence significative de F_A entre les deux groupes de patients fatigués et non-fatigués ; et *ii)* aucune différence en ce qui concerne les mécanismes de la fatigabilité et le RFD.

Fatigabilité neuromusculaire

Les patients fatigués possèdent une fatigabilité neuromusculaire plus grande que les patients non-fatigués. En effet, la diminution de leurs capacités de production de force maximale est plus importante, comme l'ont observé Brownstein et al. (2020) après un effort incrémental sur ergocycle. Ces résultats sont également en accord avec ceux de Veni et al. (2019), qui ont rapporté une corrélation entre la FLC et la fatigabilité. Ensemble, ces résultats démontrent les liens existant entre la FLC et la fatigabilité. D'ailleurs, cette fatigabilité plus importante chez les patients fatigués pourrait s'expliquer par un déconditionnement physique et une résistance à la fatigabilité moindre qui, dans la vie quotidienne, serait associée à une sensation d'épuisement chronique comme l'ont suggéré Twomey et al. (2017).

Concernant les mécanismes de la fatigabilité, nos résultats montrent des différences pré-post exercice fatiguant significatives de VA et de Db_{100} pour les groupes de patients fatigués et non-fatigués (Table 3), ce qui souligne l'implication de mécanismes centraux et périphériques de la fatigabilité pour les deux groupes. De plus, il n'y a pas de différence entre ces deux groupes. Nos résultats sont en accord avec ceux de Neil et al. (2013), qui n'ont trouvé aucune différence entre des patients fatigués et non-fatigués que ce soit au niveau des origines de la fatigabilité (centrales ou périphériques) immédiatement après un effort à 30% de la CMV jusqu'à épuisement (correspondant à un temps d'effort d'environ 3 min en moyenne). Ces auteurs ont également rapporté des VA pré-fatigue sous-maximaux chez leurs participants, comme c'est le cas dans notre étude. Nos résultats sont également en accord avec ceux de Prinsen et al. (2015) montrant que la fatigabilité d'origine centrale était similaire chez des patients fatigués et non-fatigués. Néanmoins, ces

auteurs ont rapporté que la fatigabilité périphérique était plus importante chez les patients non-fatigués, après une CMV de 2 min des muscles fléchisseurs du coude, ce qui n'est pas le cas dans notre étude.

Régulations de la fatigabilité

Nos résultats montrent une corrélation négative élevée entre ΔCAR et ΔDb_{100} (Figure 21), similaire à celle existant chez les participants sains de l'étude 1 (Figure 22). L'analyse de la relation entre ces deux paramètres peut nous permettre de mieux appréhender la régulation centrale de la fatigabilité périphérique. Gandevia (2001) a suggéré dans le concept de « seuil limite de tolérance » qu'il existait une boucle de régulation négative modulant la commande motrice grâce à l'intégration des afférences et efférences physiologiques. Ce mécanisme de protection de l'organisme aurait pour but de prévenir les perturbations périphériques irréversibles. Les patients présentant les plus grands ΔCAR ont les ΔDb_{100} les plus bas et inversement. La comparaison des moyennes de ΔCAR et ΔDb_{100} entre les participants atteints de cancer et les participants sains indique une implication moindre des mécanismes périphériques de la fatigabilité chez les patients atteints de cancer. La fatigabilité observée chez ces participants semble donc résulter principalement de l'implication des mécanismes centraux. De plus, on observe une grande variabilité interindividuelle, quelque soit le groupe, qui pourrait souligner le fait que la fatigabilité et la régulation entre ces mécanismes sont des caractéristiques individuelles.

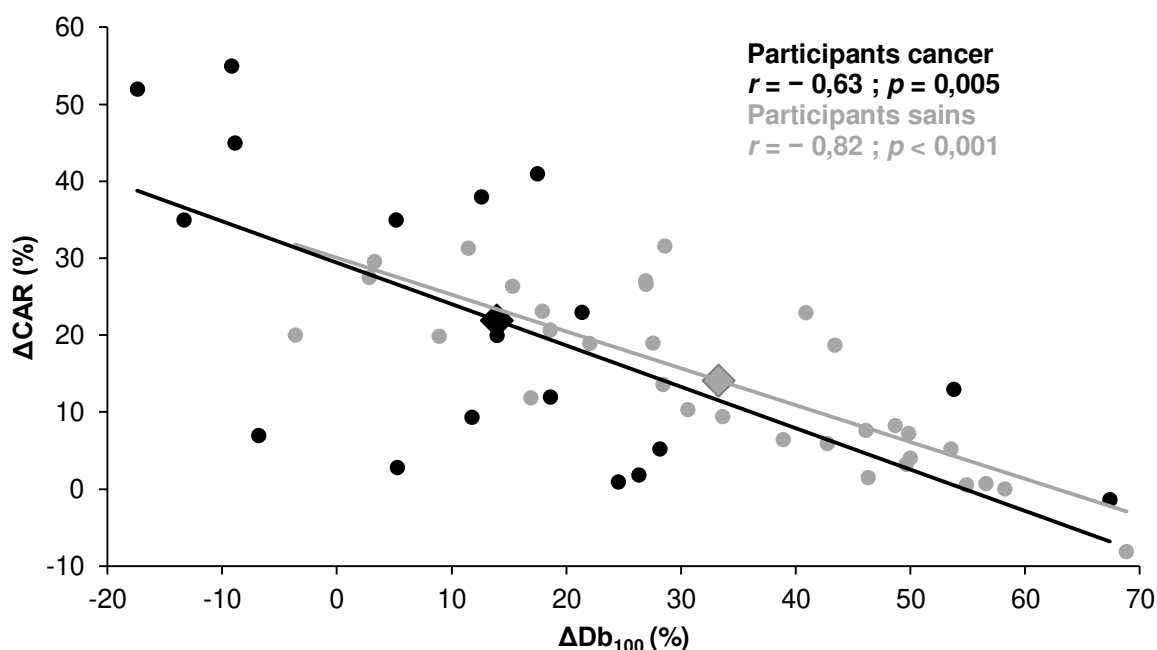


Figure 22 : Corrélation entre les diminutions de CAR (Δ CAR) et de Db_{100} (Δ Db_{100}) pour les participants atteints de cancer de cette étude (points noir) et pour les participants sains de l'étude 1 (points gris clair). La droite noire représente la droite de régression pour les participants atteints de cancer et la droite gris clair celle pour les participants sains. Le losange noir représente les données moyennes de Δ CAR et Δ Db_{100} pour les participants atteints de cancer et le losange gris celles pour les participants sains.

RFD

Nos résultats montrent des différences pré-post exercice fatiguant significatives pour le RFD50 et le RFD100 entre les deux groupes (Table 3). Cependant, il n'existe pas de différence entre les deux groupes, ce qui montre que le RFD des patients fatigués n'est pas plus impacté par un exercice fatiguant que celui des patients non-fatigués. Il semble donc qu'il n'y ait aucun lien entre la diminution de RFD et la FLC. Les capacités de production de force lors d'une contraction rapide semblent donc altérées par l'exercice fatiguant chez tous les patients, comme cela a été le cas pour des participants sains dans d'autres études (Boccia et al., 2018; Thorlund, Michalsik, Madsen, & Aagaard, 2008). Néanmoins, nous avons également normalisé le RFD post-exercice à la force maximale que les patients étaient capables de produire lors de la fin de l'exercice fatiguant (i.e., F_A). Aucune différence pré-post exercice pour le RFD50N et RFD100N n'a été mise en évidence. Ces résultats, nous permettent de supposer que la différence pré-post exercice significative de RFD50 et de RFD100

serait plutôt due à la diminution des capacités de production de force maximale, qu'à une diminution des capacités de production de force rapide.

Limites

Des différences de masse corporelle et d'IMC sont à noter entre nos deux groupes de patients (Table 2). Ces différences ont également été rapportées par des études précédentes (Bower, 2014; Donovan & Jacobsen, 2007), dans lesquelles un IMC élevé était corrélé à une FLC élevée pendant et après les traitements. D'ailleurs, l'IMC moyen du groupe fatigués semble indiquer une tendance au surpoids (Nuttall, 2015). Cette augmentation de la masse et de l'IMC serait liée à certains types de traitement (e.g., l'hormonothérapie) ainsi qu'à une diminution du niveau d'activité physique. Des différences entre les participants de cette étude sont également à noter en termes de traitements, or ce paramètre a été rapporté comme pouvant avoir des effets sur la sévérité de la FLC (cf. Cadre théorique). Cependant, Menting et al. (2018) ont avancé que le type de pathologie et de traitement n'avait que peu d'influence sur la sévérité de la fatigue chronique en générale.

Dans le cadre de notre étude, nous n'avons pas proposé de familiarisation aux stimulations électriques aux patients. Or, il a été montré que l'attente de la stimulation peut parfois induire une diminution des forces et du VA mesurées chez des personnes non familiarisées (Peyrard, Sawh, Fan, Temesi, & Millet, 2016; Button & Behm, 2008). Cependant, il est aussi reconnu que les stimulations électriques peuvent être associées à une sensation désagréable, voire douloureuse chez certaines personnes et notamment lorsqu'elles appartiennent à des populations fragiles (Place & Millet, 2020; Neyroud et al., 2015). C'est pourquoi aucune familiarisation n'a été planifiée avant la session expérimentale dans le but de limiter le nombre de stimulations délivrées aux participants de cette étude. Toujours dans cette optique, des stimulations musculaires ont été utilisées, car elles sont en général associées à un inconfort moindre (Neyroud et al., 2015). Enfin, il est également possible de considérer que le nombre de patients inclus dans cette étude est limité, ce qui associé à la grande variabilité interindividuelle observée dans les données recueillies, pourrait avoir masqué d'éventuelles différences significatives.

5. Conclusion

Les résultats de cette étude indiquent que pendant la période de traitement, la fatigabilité neuromusculaire des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville est plus importante chez les patients fatigués que chez les patients non-fatigués. Cela souligne l'existence d'un lien entre une sensation d'épuisement, la FLC, et une diminution objective de performance, la fatigabilité. Cependant, cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les mécanismes centraux et périphériques de la fatigabilité entre les groupes, du fait notamment d'une grande variabilité interindividuelle. De plus, il semble qu'il n'y ait aucune différence entre les patients fatigués et non-fatigués en termes de diminution des capacités de production de force rapide après exercice.

III. Etude 3 : Prédiction des origines de la FLC à partir de paramètres physiques, psychologiques et comportementaux

Publication

Chartogne M., Rahmani A., Landry S., Bourgeois H., Peyrot N. & Morel B. (2020). Neuromuscular, psychological and sleep predictors of cancer-related fatigue in cancer patients. *Clinical Breast Cancer* <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.12.002>

Communications

Chartogne M., Rahmani A. & Morel B. (2020). Multidimensionnal predictive model of CRF in cancer patients to estimate the individual mechanisms. *25th annual Congress of the European College of Sport Science, Séville, Espagne.*

Chartogne M., Morel B., Bourgeois H., Landry S., Bochereau A., Mésange A. & Rahmani A. (2018). Evaluation individuelle des mécanismes de la fatigue liée au cancer : vers une prise en charge sur mesure. *10e Congrès National de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support, Paris.* <http://www.congres-afsos.com/>

Chartogne M. & Landry S. (2018). De la modélisation des origines de la fatigue liée au cancer à la prise en charge par l'activité physique adaptée. *Journée Scientifique Fatigue liée au cancer : regards croisés, Le Mans.* <https://fatigue-cancer.sciencesconf.org/>

Chartogne M., Rahmani A. & Morel B. (2018). Modélisation des origines de la fatigue liée au cancer : vers une prise en charge par l'APA. *Séminaire Master APAS, Brest.*

1. Introduction

Les patients atteints du cancer sont sujets à de nombreux effets secondaires pendant et après la période des traitements qui affectent la qualité de vie. La FLC, définie comme une sensation persistante d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif due au cancer ou à ses traitements (Berger et al., 2015), est le symptôme le plus rapporté (Weis, 2011). Sa prévalence est de plus de 50% pour les patients atteints d'un cancer (Minton & Stone, 2008). Elle n'est pas proportionnelle aux activités récentes et peut persister plusieurs années après la fin des traitements. En effet, 30% des patients rapporte la ressentir encore 2 ans après la fin des traitements et 20% après 5 ans. Etant une sensation subjective, la méthode standard d'évaluation de la FLC est d'utiliser un des nombreux questionnaires validés (environ 40) (Seyidova-Khoshknabi et al., 2011). Ils permettent une approche globale de la FLC ou multidimensionnelle (en la subdivisant en dimension physique, émotionnelle et cognitive par exemple). Certains parmi eux sont associés à des seuils de significativité clinique permettant aux professionnels de santé d'identifier les patients les plus touchés (Giesinger et al., 2016). Cependant, les mécanismes de la FLC sont reconnus comme étant multidimensionnels et l'utilisation d'un unique questionnaire peut ne pas rendre compte des divers mécanismes individuels.

Une multitude de facteurs (démographiques, physiologiques, médicaux, psychosociaux, comportementaux ou biologiques) peut influencer la FLC (Bower, 2014). Parmi les plus importants, on retrouve les troubles du sommeil, l'anxiété et la dépression. De nombreuses études ont établi des corrélations entre les troubles du sommeil et la sévérité de la FLC pendant et après les traitements (Roscoe et al., 2007; Broeckel, Jacobsen, Horton, Balducci, & Lyman, 1998). Savard & Morin (2001) ont également conclu que souffrir d'insomnie ajoutait un risque supplémentaire de ressentir de la FLC après les traitements. De la même manière, l'association entre les symptômes d'anxiété, de dépression et la FLC a été largement étudiée (Bødtcher et al., 2015; Bower et al., 2011; Servaes, van der Werf, Prins, Verhagen, & Bleijenberg, 2001). La FLC a également été liée à des altérations neuromusculaires (Twomey et al., 2017; Grisold et al., 2016). Une fatigabilité précoce et des origines de la fatigabilité différentes (i.e., une plus grande implication de mécanismes centraux) entre des personnes saines et des personnes atteintes de cancer ont en effet été

rapportées (Kisiel-Sajewicz et al., 2013; Kisiel-Sajewicz et al., 2012; Yavuzsen et al., 2009). Une étude réalisée au sein de notre laboratoire a également abordé cette problématique et a montré une relation entre l'asymptote de la relation force-temps au cours d'un exercice prolongé des muscles fléchisseurs des doigts et la FLC (Veni et al., 2019). Dérivé du concept de force critique, ce paramètre représente la décroissance de force maximale jusqu'à un état stable et donc la fatigabilité d'un point de vue neuromusculaire. Théoriquement, l'intensité correspondant à cet état stable peut être maintenue indéfiniment. De plus, ce paramètre correspond à un seuil physiologique à partir duquel la fatigabilité se développe significativement au cours d'un exercice (Burnley, 2009).

Plusieurs études ont proposé des modèles multidimensionnels de prédiction de la FLC avec certains des facteurs précédents. Par exemple, Stone, Richards, A'Hern et Hardy (2000), par une analyse de régression linéaire multiple, ont montré qu'un modèle incluant l'anxiété-dépression, la dyspnée, la douleur et un score de sévérité de la maladie (établi à partir de paramètres cliniques et non validé) permettait d'expliquer 56% de la variance de la FLC. Plus récemment, Lockfeer & De Vries (2013) ont utilisé les symptômes dépressifs, la qualité du sommeil et la FLC au moment du diagnostic pour prédire la FLC 24 mois après chez des patientes atteintes de cancer du sein. Mais seule la FLC au diagnostic s'est révélée significativement impliquée, expliquant 33% de la variance de la FLC. Humpel & Iverson (2010) ont, quant à eux, étudié les liens entre les troubles du sommeil, la FLC et les activités physiques spontanées chez des patients atteints de cancer du sein ou de la prostate. Ils sont parvenus à expliquer 46% de la variance de la FLC avec un modèle prenant en compte la qualité du sommeil et le temps total d'activité physique.

Le but de cette étude était de *i)* confirmer les corrélations entre FLC et l'asymptote de force chez une population plus importante que celle ayant participé à l'étude de Veni et al. (2019) ; et *ii)* de déterminer si l'ajout de ce paramètre neuromusculaire à un modèle composé de facteurs reconnus comme liés à la FLC (i.e., les troubles du sommeil et les symptômes émotionnels d'anxiété et de dépression), permettait d'améliorer celui-ci. Nous avons émis l'hypothèse que l'asymptote de force permettait

d'expliquer une part de la variance de la FLC, jusque-là non-expliquée par les troubles du sommeil et les symptômes d'anxiété et de dépression.

2. Matériel et méthodes

Participants

Quarante-cinq patients atteints d'un cancer (stade I à IV) ont été recrutés pendant les traitements (chimiothérapie, radiothérapie et/ou hormonothérapie) ou lorsque ceux-ci étaient terminés depuis moins de 2 ans (Table 4). Les patients ont été inclus après accord de leur oncologue lorsqu'aucune contre-indication à l'exercice physique ou comorbidités (e.g., troubles neurologiques, musculaires ou squelettiques) n'ont été identifiées. Après explications des procédures expérimentales et des risques associés, le consentement écrit du patient a été recueilli par l'expérimentateur. Cette étude a été menée en accord avec la Déclaration d'Helsinki (excepté pour l'enregistrement dans une base de données) et a été approuvée par le Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé de Le Mans Université (CEREES-UM).

Table 4 : Caractéristiques anthropométriques et cliniques des patients (n = 45).

Sexe	Femmes : 40 Hommes : 5
Age (ans)	57,8 ± 11,2
Taille (m)	1,63 ± 0,07
Masse (kg)	67,8 ± 14,7
Indice de Masse Corporelle (kg.m²)	25,3 ± 5,3
Score FA12 (/100)	34,1 ± 21,3
Traitements	En cours : 32 Terminés : 13
Types de cancer	Sein : 33 Lymphome : 4 Ovaire : 2 Poumon, Prostate, Endomètre, Myélome, Amygdale, Rein : 1

Design expérimental

Les participants ont effectué un échauffement standardisé, puis la force maximale volontaire lors d'une CMV a été enregistrée (F_{\max}), avant de réaliser un exercice fatiguant des muscles fléchisseurs des doigts composé de 60 CMV (cf. Méthodologie générale). Les participants ont également complété quatre questionnaires évaluant la qualité de vie (EORTC QLQ-C30), la FLC (EORTC QLQ-FA12), les troubles du sommeil (Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI) et les symptômes anxieux et dépressifs (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS). Les consignes suivantes ont été données aux participants : « Répondez à toutes les questions en entourant la réponse qui vous correspond le mieux. Les informations recueillies resteront strictement confidentielles. Prenez autant de temps que nécessaire, il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses. »

Analyse des données

Le score total au questionnaire EORTC QLQ-FA12 (score FA12) a été utilisé car il représente une mesure valide de la sévérité de la FLC, allant de 0 à 100, 100 étant le plus haut niveau de sévérité (Kecke, Ernst, Einkenkel, Singer, & Hinz, 2017). De plus, ce questionnaire est basé sur une évaluation multidimensionnelle de la FLC (dimensions physique, émotionnelle, cognitive, séquelles sociales et interférence avec la vie quotidienne). Le score total au PSQI (i.e., la somme des 7 items) a été utilisé afin d'évaluer les troubles du sommeil (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989). La présence de colinéarité a été mise en évidence avec une corrélation significative ($r = 0,55$) entre l'anxiété et la dépression, toutes deux mesurées par les items correspondant du HADS. Le score total du HADS (la somme des scores d'anxiété et de dépression, de 0 à 42) a donc été utilisé pour les analyses statistiques, comme proposé dans de précédentes études (Mitchell, Meader, & Symonds, 2010; Stone et al., 2000).

L'asymptote (F_A) et la constante de courbure (τ) ont été mesurées à partir de la relation force-temps (cf. Méthodologie générale).

Analyses statistiques

L'ensemble des données a été analysé avec le logiciel JASP (The JASP Team, University of Amsterdam, Netherlands). Une analyse de régression linéaire a été menée pour déterminer le lien entre F_A et le score FA12. Etant donné que nous nous intéressons à l'amplitude de la fatigabilité, nous avons remplacé F_A par ΔF_A (i.e. $100 - F_A$) dans les analyses suivantes. Ensuite, une analyse par régression linéaire hiérarchique a été réalisée pour déterminer si les paramètres neuromusculaires permettaient d'améliorer la prédiction du score FA12 par un modèle basé sur des facteurs reconnus comme impliqués dans la FLC. D'après la littérature, l'anxiété/dépression (score HADS), les troubles du sommeil (score PSQI) et l'âge ont été d'abord utilisés pour construire un modèle avec comme variable dépendante le score FA12. Dans un deuxième temps, ΔF_A , F_{\max} et τ ont été entrés dans le modèle. Une matrice de corrélation a été construite au préalable avec l'ensemble des variables afin de détecter d'éventuelles colinéarités. D'éventuelles valeurs extrêmes ont été recherchées grâce à l'expression des résidus en z-score avec un seuil fixé à ± 3 et la variation du r^2 a été calculée (Δr^2) entre chaque modèle. Le poids de chaque variable dans la prédiction du score FA12 a été évalué par le coefficient beta (β) et le coefficient beta normalisé (β^*). La racine carrée de l'erreur moyenne (RMSE) du modèle (i.e., la racine carrée des différences entre les valeurs observées et prédites) a été calculée dans le but de donner la précision du modèle à prédire le score FA12.

3. Résultats

Deux valeurs extrêmes ont été identifiées et retirées, portant le nombre de participants à 43. Les données moyennes \pm écart-types (EC) de chaque variable indépendante sont présentées dans la Table 5.

Table 5 : Variables indépendantes utilisées dans les analyses de régression linéaire.

Variables	Moyenne \pm EC
Age (ans)	57,8 \pm 11,2
F_{\max} (N,kg ⁻¹)	3,0 \pm 1,1
ΔF_A (%)	51,6 \pm 13,7
τ (s)	87,7 \pm 65,9
Score PSQI (/21)	8,7 \pm 4,5
Score HADS (/42)	13,6 \pm 6,9

Le score total FA12 et F_A ont présenté une corrélation significative ($r^2 = 0,50$; Figure 23). Les équations de régression (moyenne [intervalles de confiance à 95%]) déterminées dans notre étude sont :

$$FA12 = -0,82 [-1,29; -0,34] \times F_A + 74 [50; 99] \quad Eq.4$$

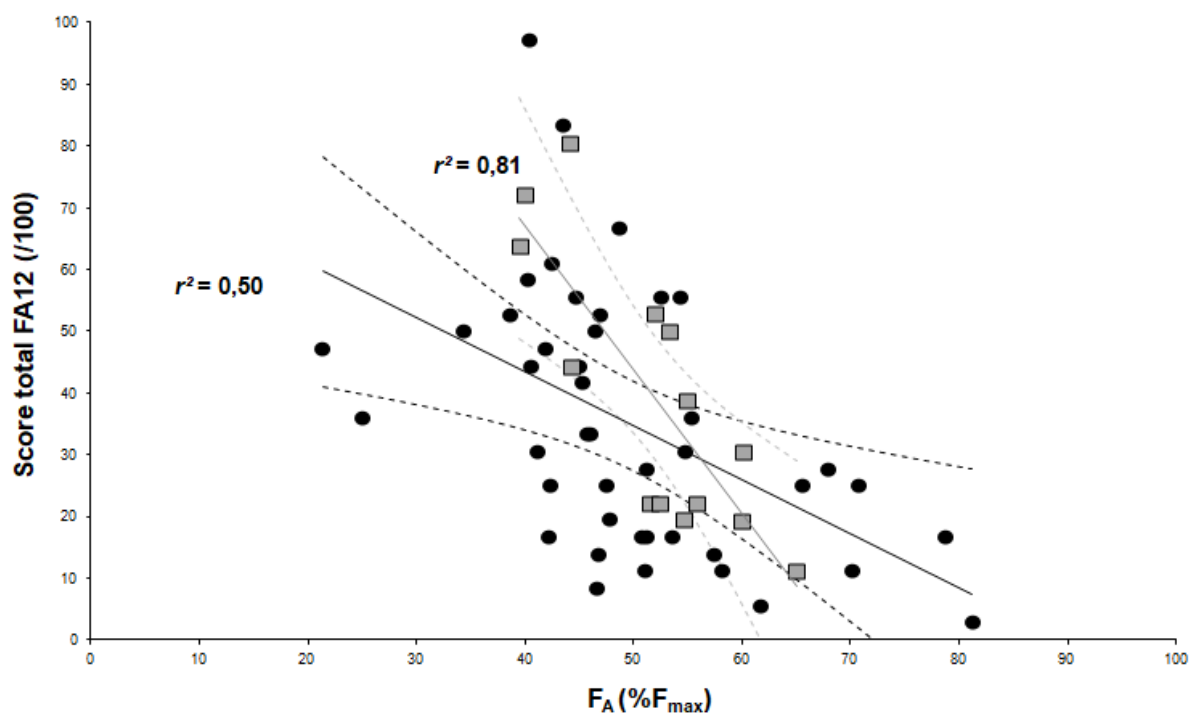


Figure 23 : Corrélation entre F_A et le score total FA12. Les *points noirs* représentent les données de cette étude et les *carrés gris* celles de Veni et al. La *droite noire* et les *courbes pointillées noires* représentent, respectivement, la droite de régression et les intervalles de confiance à 95% de cette étude. La *droite grise* et les *courbes pointillées grises* représentent, respectivement, la droite de régression et les intervalles de confiance à 95% de l'étude de Veni et al.

Travail expérimental

La matrice de corrélation présentée dans la Table 6 a permis d'identifier d'éventuelles colinéarités entre les variables indépendantes utilisées.

Table 6 : Matrice de corrélation entre les variables indépendantes.

		Score HADS	Score PSQI	ΔF_A	Age	F_{\max}	τ
Score HADS	r	—					
	p	—					
Score PSQI	r	0,350*	—				
	p	0,021	—				
ΔF_A	r	0,421**	0,006	—			
	p	0,005	0,969	—			
Age	r	-0,022	-0,141	-0,143	—		
	p	0,888	0,367	0,361	—		
F_{\max}	r	-0,024	0,058	0,065	-0,259	—	
	p	0,877	0,711	0,677	0,093	—	
τ	r	-0,032	0,171	0,301*	-0,030	0,104	—
	p	0,839	0,273	0,050	0,847	0,509	—

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Les résultats de la régression linéaire hiérarchique sont résumés dans la Table 7 et détaillés dans la Table 8. Le score HADS, le score PSQI et l'âge ont été entrés dans le *Modèle 0* (étape 1), mais seuls les scores HADS et PSQI se sont révélés significatifs comme prédicteurs de la FLC (expliquant 47% de la variance de la FLC). Ensuite, ΔF_A , F_{\max} et τ ont été entrés dans le *Modèle 1* (étape 2), uniquement l'ajout de ΔF_A s'est montré significatif. D'ailleurs, l'ajout de ce dernier a amélioré le r^2 du modèle de 8% (le r^2 du *Modèle 1* étant de 56%). Les coefficients β et β^* sont présentés pour chaque variable indépendante dans la Table 8.

Table 7 : Résumé de l'analyse de régression destinée à prédire la FLC.

Modèle	r	r^2	r^2 <i>ajusté</i>	RMSE	Variation de r^2	Variation de F	df1	df2	p
0	0,688	0,473	0,447	15,817	0,473	17,958	2	40	< ,001
1	0,746	0,557	0,523	14,684	0,084	7,413	1	39	0,010

Table 8 : Résultats à chaque étape de l'analyse de régression.

Modèle		β	SE	β^*	t	p
0	(Origine)	-0,330	6,514		-0,051	0,960
	Variables incluses					
	Score HADS	1,776	0,387	0,562	4,590	< ,001
	Score PSQI	1,180	0,590	0,245	2,001	0,052
	Variables exclues					
	Age	-0,125	0,220	-0,067	-0,569	0,573
1	(Origine)	-24,318	10,686		-2,276	0,028
	Score HADS	1,288	0,402	0,408	3,207	0,003
	Score PSQI	1,432	0,555	0,297	2,579	0,014
	Variables incluses					
	ΔF_A	0,569	0,209	0,324	2,723	0,010
	Variables exclues					
	F_{max}	-0,889	2,240	-0,045	-0,397	0,694
τ	-0,044	0,041	-0,128	-1,053	0,299	

4. Discussion

Les principaux résultats de cette étude ont été *i*) que l'asymptote de la relation force-temps évaluée au cours d'un exercice fatiguant des muscles fléchisseurs des doigts était corrélée au score total FA12, représentant la FLC ; *ii*) une analyse par régression linéaire hiérarchique a révélé que ce paramètre neuromusculaire permettait d'améliorer l'explication de la variance de la FLC par un modèle composé de prédicteurs reconnus ($r^2 = 0,56$ vs. 0,47).

Une précédente étude réalisée au sein de notre laboratoire a suggéré que l'asymptote de force obtenue au cours d'un exercice fatiguant des fléchisseurs des doigts était corrélée avec la sévérité de la FLC. Cependant, cette étude avait été réalisée avec un échantillon limité ($n = 14$). La présente étude a confirmé la présence d'une telle corrélation chez un échantillon plus important ($n = 43$) (Figure 23). Il est possible, cependant, de noter que la corrélation présentée est ici modérée alors

qu'elle était forte dans l'étude de Veni et al. ($r^2 = 0,50$ vs. $0,81$). La corrélation a probablement été surestimée précédemment dû à la faible taille de l'échantillon étudié.

L'association entre l'âge et la FLC reste quant à elle incertaine, puisque certaines études démontrent une augmentation de la FLC avec l'âge (Schwarz, Krauss, & Hinz, 2003), alors que d'autres rapportent que ce sont les plus jeunes patients qui présentent le plus de FLC (Bower et al., 2019; Singer et al., 2011). En général, les plus jeunes patients reçoivent des traitements plus agressifs ou ressentent une plus grande différence entre le niveau « d'énergie » actuel et celui qu'ils ressentaient auparavant, d'où parfois des différences de FLC en fonction de l'âge. Néanmoins, les résultats de notre étude montrent que l'âge n'est pas une covariable de la FLC ($p = 0,573$).

Le *Modèle 0*, construit avec les scores HADS et PSQI (représentant respectivement l'anxiété/dépression et les troubles du sommeil) explique 47% de la variance de la FLC ($p < 0,001$; Table 7 et Table 8). Ces résultats sont cohérents avec la littérature puisque les symptômes émotionnels sont depuis longtemps étudiés chez les patients atteints de cancer et associés à la sévérité de la FLC (de façon dissociée (De Vries, Van der Steeg, & Roukema, 2009; Bower et al., 2000) ou combinée (Van Esch, Roukema, Ernst, Nieuwenhuijzen, & De Vries, 2012)). Lorsqu'ils sont dissociés, il semblerait que ces symptômes émotionnels influencent la FLC lors de périodes différentes. L'anxiété influencerait la FLC au diagnostic pour ne plus l'augmenter durant les traitements et inversement, la dépression maintiendrait la FLC ou l'augmenterait durant les traitements (Courtier et al., 2013). L'anxiété au diagnostic est également par la suite un prédicteur de FLC (Courtier et al., 2013; Lockfeer & De Vries, 2013; De Vries et al., 2009) et de symptômes dépressifs chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (De Vries et al., 2009). Concernant les troubles du sommeil, ils ont souvent été rapportés chez les patients atteints de cancer avec une prévalence de 17 à 70%, à partir du diagnostic jusqu'après la rémission. Martin et al. (2021) ont étudié les paramètres objectifs du sommeil et ont montré que la latence d'endormissement, le nombre de réveils nocturnes et l'efficacité du sommeil étaient corrélés avec la FLC. Des dysrégulations du rythme circadien ont été également observées chez des patients souffrant de FLC (Davis &

Travail expérimental

Goforth, 2014), induisant une diminution notable de mélatonine impliquée dans la régulation du sommeil (Shochat et al., 1998). Ces dysrégulations peuvent être en partie causées par un déséquilibre entre les opportunités pour dormir et les habiletés à dormir (plus d'occasions pour se reposer et diminution des activités intenses).

La deuxième étape de cette analyse par régression linéaire a eu pour but de déterminer si l'ajout de paramètres neuromusculaires pouvait permettre d'améliorer le *Modèle 0*. Seule l'asymptote de la relation force-temps (F_A) s'est révélée significative et a été incluse dans le *Modèle 1* (Table 8). F_A améliore significativement la variance de la FLC de plus de 8% par rapport au *Modèle 0* ($r^2 = 0,47$ vs. $0,56$ pour le *Modèle 0* et le *Modèle 1* ; Table 7). De précédentes études ont démontré un lien entre la fatigabilité neuromusculaire et la FLC (Kisiel-Sajewicz et al., 2013; Kisiel-Sajewicz et al., 2012; Yavuzsen et al., 2009), mais cette étude est la première à mettre en avant qu'elle peut expliquer une part de la variance de la FLC restée inexplicée par des variables reconnues comme impliquées dans la FLC (i.e., les troubles du sommeil et les symptômes d'anxiété/dépression). De plus, c'est, à notre connaissance, la première étude combinant des paramètres émotionnels, comportementaux et neuromusculaires dans un modèle prédictif de la FLC. De surcroît, ce modèle montre l'une des prédictions de la variance de la FLC la plus élevée. Seuls Stone et al. (2000) ont obtenu une prédiction de la variance similaire (i.e., 56%) mais en incluant plus de variables indépendantes (la douleur, la dyspnée et les symptômes d'anxiété et de dépression). Les résultats de cette analyse par régression linéaire montrent l'intérêt d'étudier les paramètres neuromusculaires dans le cadre de la FLC.

Notre étude suggère que les mécanismes de la FLC pourraient être différents d'un patient à l'autre. Par exemple, deux participants présentant un niveau similaire de FLC prédite peuvent être touchés différemment par ces mécanismes (e.g., les patients 4 et 5 sur la Figure 24) : leurs niveaux d'anxiété/dépression sont similaires (14% vs. 11% de leur FLC prédite sont liés au score HADS), mais le premier patient présente un impact des troubles du sommeil moindre par rapport au second (24% vs. 48% de leur FLC prédite). Cela rejoint les précédentes études (Menting et al., 2018; Twomey, Martin, Temesi, Culos-Reed, & Millet, 2018; McNeely & Courneya, 2010) qui soulignent le besoin d'intervention individualisée en soins de support en fonction

Travail expérimental

des caractéristiques du patient (e.g., âge, sexe, forme physique générale, les préférences en termes d'activités physiques) et de la pathologie (e.g., les types de cancer et de traitements, les effets secondaires). Il serait donc possible, à partir de ces résultats de proposer une méthodologie de prédiction des mécanismes individuels de la FLC basée sur l'évaluation de l'anxiété/dépression, des troubles du sommeil et de la fatigabilité neuromusculaire des FD. En effet, il serait pertinent pour les professionnels de soins de support, afin d'individualiser leur prise en charge, de proposer un test de fatigabilité des FD en complément des mesures par questionnaires de l'anxiété/dépression et des troubles du sommeil, qui sont d'ailleurs déjà incluses dans de nombreuses directives de gestion de la FLC (Pearson, Morris, & McKinstry, 2016; Bower et al., 2014; Howell et al., 2013). D'ailleurs actuellement, la mesure de la force des FD est déjà largement utilisée en milieu clinique afin d'évaluer les capacités globales de production de force (Bohannon, 2015).

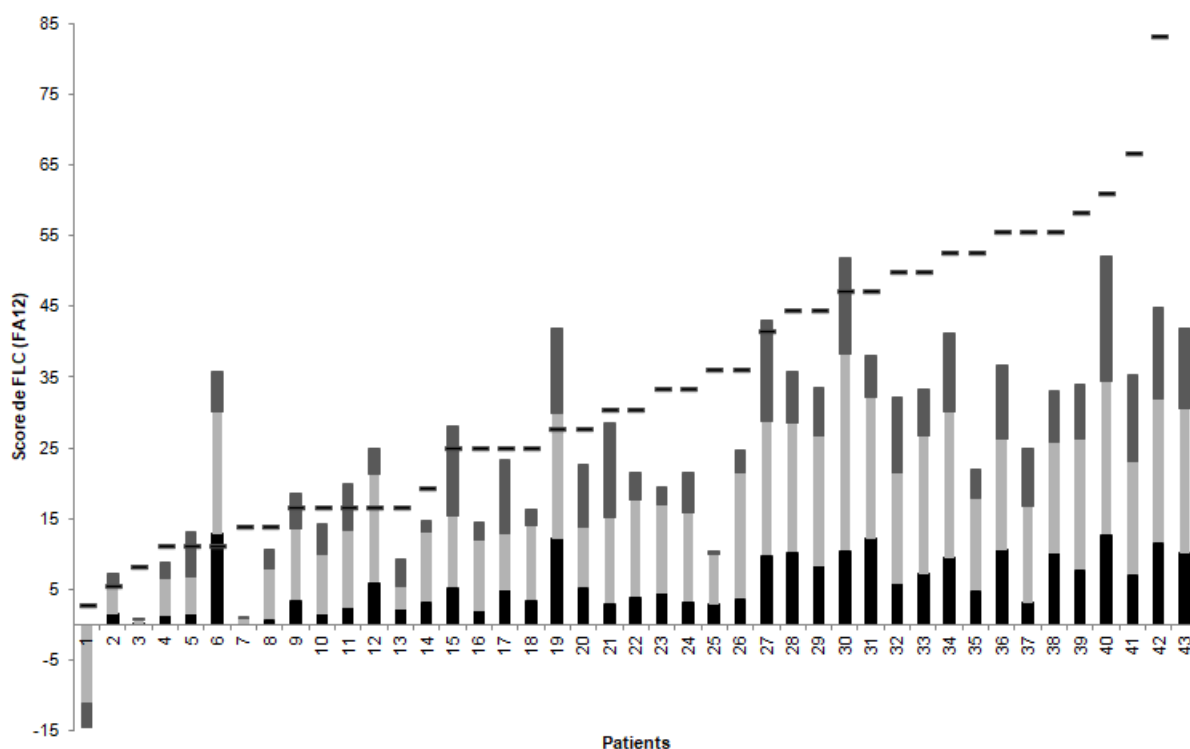


Figure 24 : Représentation individuelle des scores de FLC prédits et observés (*tiret noir*) des participants. La hauteur de l'histogramme représente le niveau de FLC prédit par le *Modèle 1* avec les parties *noire*, *gris clair* et *gris foncé* représentant respectivement le score HADS, le F_A et le score PSQI.

Le modèle final de notre étude présente une explication de la variance de la FLC de 56% (Table 7), mais cela laisse une part importante de la FLC inexpliquée. Des

facteurs médicaux peuvent expliquer une part de cette dernière, comme le type de cancer ou de traitements. Nous avons en effet utilisé des données de patients présentant différents types de cancer et ayant reçu différents types de traitement et cela pourrait être perçu comme une limite de cette étude. Ces paramètres ont parfois des effets sur la sévérité de la FLC puisqu'ils ont été décrits comme significatifs dans certaines études (Cella et al., 2001; Stone et al., 2000; Woo, Dibble, Piper, Keating, & Weiss, 1998) mais pas dans d'autres (Bower et al., 2000; Andrykowski, Curran, & Lightner, 1998; Berglund, Bolund, Fornander, Rutqvist, & Sjöden, 1991). Néanmoins, Menting et al. (2018) ont, à travers leur concept de fatigue chronique, avancé que les mécanismes de la fatigue (en général, pas spécialement la FLC) pouvaient être vus comme « trans-diagnostiques », c'est-à-dire qu'ils ne seraient pas propres à une pathologie. Certains paramètres physiologiques n'ont également pas été pris en compte comme le déconditionnement cardiovasculaire, précédemment associé à la FLC (Neil et al., 2013) ou comme les paramètres neuromusculaires que sont l'activation volontaire et les propriétés contractiles musculaires (Kisiel-Sajewicz et al., 2013; Kisiel-Sajewicz et al., 2012; Yavuzsen et al., 2009). Ces paramètres n'ont pas été inclus pour ne pas alourdir le protocole expérimental et en raison de contraintes méthodologiques. Des paramètres comportementaux peuvent aussi montrer un intérêt et potentiellement expliquer une part de la variance de la FLC, à l'image du niveau d'activité physique spontanée (Veni et al., 2019; Bødtcher et al., 2015; Humpel & Iverson, 2010) et du statut nutritionnel (Norman, Wirth, Neubauer, Eckardt, & Stobäus, 2015; Stone et al., 2000). Il y a également des paramètres biologiques reliés à la sévérité de la FLC, incluant l'anémie (Munch, Zhang, Willey, Palmer, & Bruera, 2005), l'inflammation (Collado-Hidalgo et al., 2006), la cachexie (Argilés, López-Soriano, & Busquets, 2019) ou la douleur (Stone et al., 2000). Un dernier groupe de facteurs psychosociaux pourrait être pris en compte dans de futures recherches. Bower et al. (2019) ont rapporté que le niveau d'éducation ainsi que les éventuels traumatismes dans l'enfance étaient des prédicteurs de FLC. Le coping, ensemble des stratégies psychologiques mises en place pour faire face à l'annonce de la maladie et la gérer, a aussi un impact sur la FLC. En effet, Jacobsen et al. (2004) ont montré que le fait de catastrophiser (manque de confiance et attente d'une issue négative) était lié à une plus grande FLC.

Une autre limite possible de notre étude est l'utilisation d'un questionnaire auto-rapporté plutôt que de mesures objectives du sommeil, car de possibles différences entre ces deux moyens de mesures existent (Martin et al., 2021). De plus, il peut être avancé que les paramètres de fatigabilité neuromusculaire dérivés d'un test en des FD pourraient ne pas être représentatifs, les muscles fléchisseurs des doigts étant de faible taille et impliqués dans des mouvements très spécifiques. Cependant, au cours de l'étude 1 (Chartogne, Rahmani, Nicolon, Jubeau, & Morel, 2020), nous avons montré que les paramètres de la fatigabilité neuromusculaire de différents groupes musculaires étaient corrélés et donc que la fatigabilité pouvait être appréhendée (au moins en partie) comme une caractéristique individuelle. Enfin, l'approche utilisée dans notre étude a mis en avant des liens entre certains paramètres et la FLC, cependant les liens de causalité entre eux restent à établir.

5. Conclusion

La fatigabilité neuromusculaire représentée par l'asymptote de la relation force-temps établie au cours d'un exercice fatiguant des FD est corrélée à la sévérité de la FLC. De plus, ce paramètre neuromusculaire améliore de 8% l'explication de la variance de la FLC par un modèle basé sur les principaux prédicteurs de celle-ci, à savoir les symptômes émotionnels d'anxiété et de dépression et les troubles du sommeil. Les résultats de notre étude indiquent que les troubles du sommeil, l'anxiété/dépression et la fatigabilité neuromusculaire expliquent 56% de la variance de la FLC chez des personnes atteintes d'un cancer pendant et après les traitements. Le modèle proposé pourrait permettre aux professionnels en soins de support d'individualiser leur prise en charge visant à réduire la FLC afin de chercher à améliorer l'efficacité de la prise en charge.

IV. Protocole d'étude BIOCARE FAcTory : Construction d'un modèle biopsychosocial de la FLC chez des patientes souffrant d'un cancer du sein

Publication

Chartogne M., Leclercq A., Beaune B., Boyas S., Forestier C., Martin T., Thomas-Ollivier V., Landry S., Bourgeois H., Cojocarasu O., Pialoux V., Zanna O., Messonnier L., Rahmani A. & Morel B. (Soumis). Building a biopsychosocial model of cancer-related fatigue: The BIOCARE FAcTory cohort study protocol. *BMC Cancer*

Communications

Rahmani A. & Chartogne M. (2019). Fatigue, Activités physiques adaptées et Cancer. *2e Journée de la Cancérologie Hospitalière du Centre Hospitalier du Mans, Le Mans.*

1. Contexte

Le cancer et ses traitements induisent différents effets secondaires, le plus rapporté étant la FLC. La FLC est définie comme une sensation persistante d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif due au cancer ou à ses traitements (Berger et al., 2015). Dans le cadre du cancer du sein, la prévalence de la FLC est de plus de 50% et peut persister pour 30% des patientes deux ans après rémission et pour 20% après 5 ans (Minton & Stone, 2008). La FLC perturbe profondément la qualité de vie et peut également diminuer les chances de survie (Groenvold et al., 2007). De nombreux paramètres ont été corrélés à la FLC parmi des dimensions biologique, physique, comportementale, psychologique et sociale (Bower, 2014) (cf. Cadre théorique).

Malgré les nombreuses études ayant approfondi ces différents mécanismes potentiels de la FLC et le consensus autour de la nature multidimensionnelle de la FLC, la plupart des études est restée focalisée sur une dimension spécifique (e.g., biologique ou psychologique). C'est l'un des principaux obstacles à la compréhension des relations entre les mécanismes potentiels de la FLC. Il y a cependant quelques études qui ont combiné des paramètres de différentes dimensions (cf. Cadre théorique). Par exemple, Stone et al. (2000) ont construit un modèle par régression linéaire multiple incluant l'anxiété-dépression, la dyspnée, la douleur et un score de poids de la maladie. Plus récemment, Lockefer & De Vries (2013) ont utilisé les symptômes dépressifs, la qualité du sommeil et la FLC ressentie au diagnostic pour prédire la FLC 24 mois plus tard chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Mais seule la FLC au diagnostic s'est montrée significative et a permis d'expliquer 33% de la variance de la FLC. Humpel & Iverson (2010) ont aussi étudié la relation entre les troubles du sommeil, la FLC et le niveau d'activité physique chez des patientes touchées par un cancer du sein. Leurs résultats mettent en avant un modèle prédictif expliquant 46% de la FLC dans lequel on retrouve les troubles du sommeil et le niveau d'activité physique. La variance de la FLC expliquée par les études susmentionnées (entre 33 et 56%) laisse donc une part inexpliquée de la FLC qui pourrait l'être par d'autres mécanismes potentiels pas encore considérés.

De plus, la majorité de ces études sont transversales et ne permettent donc pas d'identifier l'évolution des différents mécanismes étudiés. En effet, peu d'études sont longitudinales et la plupart s'intéressent principalement à la dimension psychologique. Leurs résultats sont unanimes et affirment que l'anxiété avant le début des traitements est un prédicteur significatif important de la FLC (Courtier et al., 2013; Lockfeer & De Vries, 2013; De Vries et al., 2009). Ces études ont, au mieux, combiné deux dimensions de la FLC (comportemental et psychologique, biologique et psychologique, clinique et psychologique, respectivement). A notre connaissance, seuls Bower et al. (2019) ont mené une étude longitudinale et multidimensionnelle chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à partir du diagnostic jusqu'à 18 mois post-traitement. Ils ont étudié des paramètres biologiques, démographiques, sociaux, cliniques et psychologiques, mais seules les données au diagnostic sont publiées actuellement. Ils révèlent que l'âge, le niveau d'éducation, le stade du cancer et la présence de maltraitance durant l'enfance étaient associés à la sévérité de la FLC.

Afin de permettre une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents, de récentes études ont souligné la nécessité de mettre en place des recherches longitudinales et multidimensionnelles (Brownstein et al., 2020; Bower et al., 2014). Par conséquent, le but de ce projet est de construire un modèle biopsychosocial de la FLC en étudiant simultanément et longitudinalement des paramètres anthropométriques, cliniques, biologiques, physiques, psychologiques et sociologiques par le biais de modélisation par équation structurelle (SEM).

2. Méthode

Participant

Deux cent femmes diagnostiquées avec un cancer du sein par un oncologue et répondant aux critères d'inclusion établis (Table 9) seront incluses. Le consentement écrit des participantes sera recueilli, après qu'elles aient été informées du protocole de l'étude et après une période de réflexion de 48h.

Table 9 : Critères d'inclusion et d'exclusion.

Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Patientes soignées par chimiothérapie ou radiothérapie à la Clinique Victor Hugo-Centre Jean Bernard, Le Mans ou au Centre Hospitalier du Mans.• Patientes souffrant d'un primo-cancer du sein (Stage I to IIIc)• Age \geq 18 et \leq 80 ans• Approbation du médecin oncologue• Score ECOG Performance Status \leq 2• Compréhension de la langue Française (capable de lire et comprendre les questionnaires)• Accord de participation à l'étude par consentement écrit, éclairé et signé
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none">• Comorbidités pouvant expliquer le symptôme de fatigue• Difficultés respiratoires nécessitant l'utilisation d'une assistance respiratoire• Signes de polyneuropathie, amyotrophie ou de syndrome myasthénique• Contre-indications à l'exercice physique• Traitements à base d'antidépresseurs, psychostimulants, psychotropes, antiépileptiques ou benzodiazépine• Présence ou antécédents de psychoses, de bipolarité ou de dépression sévère• Antécédents de fatigue chronique• Antécédents de troubles musculosquelettiques des membres inférieurs• Grossesse, allaitement• Patientes ne pouvant se soumettre au suivi protocolaire pour des raisons psychologiques, sociales, familiales ou géographiques

Design expérimental

Cette étude multi-centrique (Clinique Victor Hugo-Centre Jean Bernard, Le Mans et Centre Hospitalier du Mans, France) va consister en un suivi sur 18 mois de la cohorte de participantes. Quatre sessions expérimentales vont être planifiées, à partir du diagnostic et avant le début des traitements (session 1), dans la semaine après la fin des traitements de première ligne ou 6 mois après la session 1 (session 2), 12 mois après (session 3) et enfin 18 mois après (session 4) (Figure 25). Le protocole de cette étude a été approuvé par un Comité de Protection des Personnes (CPP SUD EST VI ; IDRCB : 2019-A02525-52), enregistré dans une base de

Travail expérimental

données (ClinicalTrials.gov ; NCT04391543 ; Mai 2020) et sera réalisée en accord avec la Déclaration d'Helsinki. Dans l'optique d'évaluer les différentes dimensions de la FLC, la même procédure expérimentale sera suivie à chaque session. Chaque session durera 1h30 et sera composée de mesures anthropométriques, d'un entretien semi-directif, et de tests cognitifs, posturaux, neuromusculaire et cardiorespiratoire. En parallèle, des données cliniques et biologiques seront collectées dans le cadre du suivi médical. Les participantes devront également compléter des questionnaires destinés à évaluer des aspects psychologiques et liés à la qualité de vie, ainsi que porter un actimètre reçu par voie postale une semaine avant chaque session.

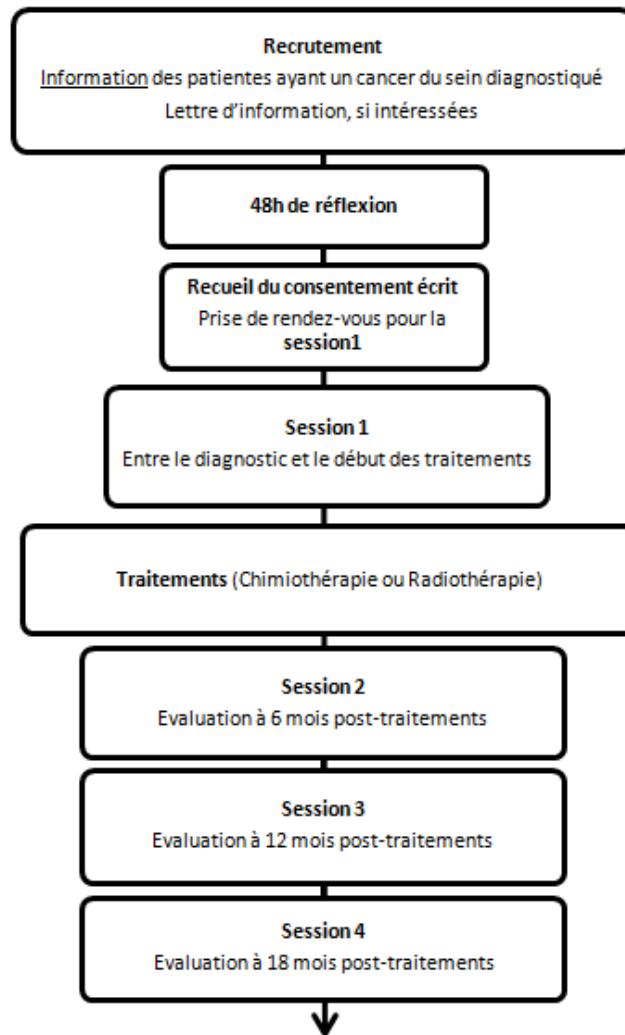


Figure 25 : Déroulement des différentes étapes de l'étude et des sessions expérimentales.

Mesures anthropométriques

La masse corporelle, la taille, la masse grasse des membres inférieurs et la circonférence du mollet seront mesurés. La circonférence du mollet sera utilisée afin de déterminer le volume du membre inférieur avec la méthode des cônes tronqués (Jones & Pearson, 1969). Ce volume sera ensuite utilisé pour normaliser la force maximale des membres inférieurs des participants. Une circonférence de mollet inférieure à 31 cm sera également un indicateur clinique de sarcopénie (Rolland et al., 2003).

Entretien semi-directif

Dans le but d'explorer la dimension sociale de la FLC, un entretien semi-directif sera conduit pendant environ 30 min. Les caractéristiques sociales (e.g., âge, genre, catégorie socioprofessionnelle, lieu de résidence, revenus) et les sociabilités (e.g., familiale, amicale, professionnelle) seront abordées. L'entretien débutera par une question large au sujet d'une semaine classique, puis chaque sociabilité sera développée. L'entretien sera entièrement enregistré à l'aide d'un microphone, puis retranscrit. Le support social et le réseau de sociabilité permettront de distinguer les sociabilités des participantes. L'analyse par SEM prendra en compte les différentes sociabilités et les revenus.

Tests cognitifs

Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), le Trail Making Test (TMT) et le test de Stroop seront réalisés par les participantes pour évaluer les fonctions cognitives et détecter d'éventuels troubles cognitifs. Le MoCA est conçu en plusieurs tâches visuo-spatiale, exécutive, de dénomination, de mémorisation, de langage, d'abstraction et d'orientation. Par exemple, il faut relier des nombres avec des lettres dans un ordre établi, décompter à partir de 100 de 7 en 7 ou faire des associations de mots. Le score du MoCA (/30) est obtenu en sommant les scores des différentes parties (Arcuri, Palladini, Dumas, Lemoignan, & Gagnon, 2015). Le TMT, qui évalue la vitesse et la flexibilité cognitive, consiste à relier des nombres dans un ordre croissant (partie 1) et à relier des nombres et des lettres dans l'ordre croissant et alphabétique (partie 2) aussi vite que possible (Poppelreuter et al., 2004). Les temps nécessaires pour compléter les deux parties ainsi que le nombre d'erreurs éventuelles seront pris en compte. Le test de Stroop est basé sur la reconnaissance

Travail expérimental

des couleurs (i.e., rouge, vert, jaune et bleu) avec différents niveaux d'interférence. Il est divisé en trois parties : la première est composée de pastilles de couleur à nommer (partie contrôle), la deuxième de mots écrits avec une encre d'une des quatre couleurs (partie à faible interférence ; par exemple le mot « mais » est écrit à l'encre bleue) et la dernière de noms de couleurs écrits avec une encre de couleur différente (partie à haute interférence ; par exemple le mot « vert » est écrit à l'encre rouge). Les participants doivent pour les trois parties nommer le plus rapidement possible et sans faire d'erreur la couleur de l'encre du mot ou de la pastille. Le temps nécessaire pour réaliser la partie et le nombre d'erreurs seront évalués et permettront de calculer un score d'interférence lié aux fonctions cognitives (Campbell et al., 2018). Le TMT et le test de Stroop seront réalisés sur le logiciel Inquisit (Millisecond Software, LCC, Seattle, USA). Dans l'analyse par SEM, le score au MoCA (/30), le temps du TMT (s) et le score d'interférence au test de Stroop (%) seront considérés.

Tests posturaux

Les participantes devront maintenir une position debout en appui bipodal, les membres supérieurs le long du corps, pendant 60 secondes dans différentes conditions sur une plateforme de mesure (FDM-S, Zebris Medical GmbH, Isny, Germany). La position des pieds sera normalisée avec les talons espacés de 10 cm et les pieds formant un angle de 15°. Quatre conditions seront randomisées et espacées par une période de 2 min de repos : deux enregistrements en condition de simple tâche (yeux ouverts et yeux fermés), et deux enregistrements en condition de double tâche (yeux ouverts et yeux fermés en décomptant de 2 en 2 à partir d'un nombre proche de 100). En condition yeux ouverts, les participants devront fixer un repère placé 2 m devant eux à hauteur des yeux. Dans les conditions de double tâche, les participants auront pour consignes de décompter le plus rapidement possible sans faire d'erreur tout en restant le plus immobile possible. Le nombre de décompte et d'erreurs seront enregistrés. Une analyse temporelle sera par la suite effectuée pour étudier les distances d'oscillations antéro-postérieure et médio-latérale, les vitesses maximale et moyenne du centre de pression (COP) et l'aire de l'ellipse de confiance à 95%. Ensuite, une analyse dans le domaine fréquentiel sera mise en œuvre (puissance relative dans les bandes de fréquence < 0,5 Hz ; 0,5-1,5 Hz ; > 1,5 Hz). L'aire de l'ellipse de confiance à 95% (mm²) sera incluse dans la

variable latente fonction physique de l'analyse par SEM, alors que la vitesse maximale du COP (mm/s) le sera dans la variable latente fonction émotionnelle étant donné qu'elle est considérée comme une caractéristique pertinente du retard psychomoteur lié à des symptômes dépressifs (Deschamps et al., 2016).

Test de fatigabilité neuromusculaire

Avant de débuter l'exercice fatiguant des FP, l'intensité optimale de stimulation sera déterminée et les participants effectueront un échauffement standardisé. Après une période de 2 minutes de récupération, la CMV et les tests neuromusculaires en condition pré-fatigue seront réalisés (cf. Méthodologie générale). Après deux minutes de récupération, les participantes débuteront l'exercice fatiguant composé de 62 CMV. Les fonctions neuromusculaires post-fatigue ont été évaluées sur les 60^e et 62^e CMV du test avec la même procédure que décrite pour les mesures pré-fatigue (Figure 26). L'asymptote de la relation force-temps (F_A ; %CMV), les différences pré-post exercice fatiguant de VA (%) et de Db100 (%) seront quantifiées et utilisées pour représenter la variable latente fonction physique dans l'analyse par SEM.

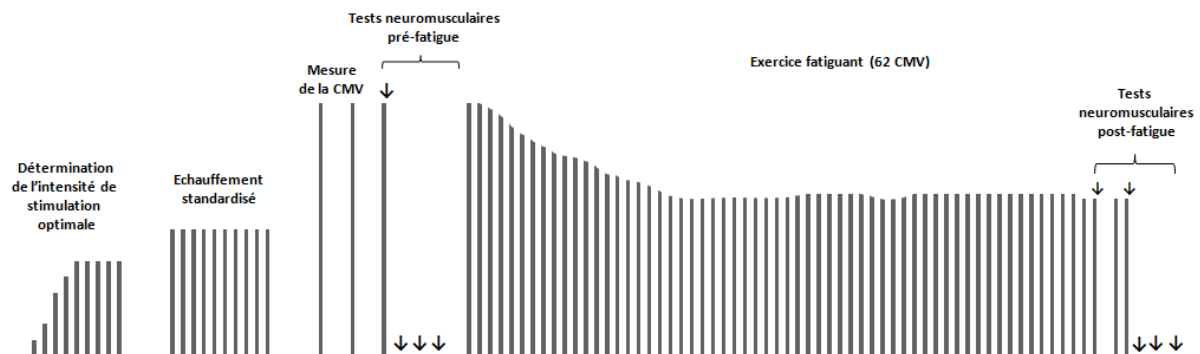


Figure 26 : Représentation schématique de l'exercice fatiguant et des tests neuromusculaires associés. ↓ représentent les stimulations électriques.

Test cardiorespiratoire

Après une période de récupération de 5 min, il sera demandé aux participantes de réaliser un exercice sous-maximal sur ergocycle (928E, Monark, Varberg, Sweden). Elles devront maintenir une cadence de pédalage stable (environ 60 rpm) et leur fréquence cardiaque (FC) sera enregistrée à l'aide d'un cardiofréquencemètre (HRM-Dual, Garmin, Olathe, USA). Au préalable, les dimensions de l'ergocycle (hauteur de selle et du guidon) seront ajustées aux participantes et une mesure de la lactatémie

Travail expérimental

sanguine ([Lactate]) au repos sera prise au niveau du lobe de l'oreille. Après 3 min d'échauffement standardisé à une intensité de l'effort perçue (RPE) de 8-9 (échelle 6-20 de Borg), le test débutera à 20 W. Toutes les 2 min, une goutte de sang (10 μ L) sera prélevée et l'intensité augmentée de 10 W. L'échantillon de sang sera examiné extemporanément afin de déterminer la lactatémie [La] (Lactate Scout 4, EKF diagnostics, Cardiff, UK). Juste avant la fin de chaque palier, il sera demandé aux participantes d'indiquer leur RPE. L'exercice sera interrompu dès que *i*) la [La] sera supérieure ou égale à 4 mmol.L⁻¹ ; *ii*) le RPE sera supérieur à 15 ; ou *iii*) la participante ne sera plus capable de maintenir une cadence stable (environ 60 rpm). De plus, les participantes pourront à tout moment interrompre leur effort en cas de nausée, douleur dans la poitrine ou dyspnée. Ce test permettra de mesurer certains paramètres physiologiques et biomécaniques au premier seuil lactique (LT1) (i.e., la FC, la puissance), défini comme étant le point d'inflexion de la courbe de la [La] au cours du temps. La puissance à LT1 (W) sera considérée dans l'analyse par SEM.

Données cliniques et biologiques

Les sessions expérimentales se dérouleront en parallèle du suivi médical, donc des données cliniques et biologiques pourront être extraites, comme le stade du cancer, des informations liées aux traitements (le type, la durée, la dose). Des échantillons de sang seront collectés par les professionnels de santé, ils permettront l'obtention de plasma sanguin après 10 min de centrifugation à 4°C qui sera conservé à -80°C. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α , IL-8, IL-1 β) et anti-inflammatoires (IL-1ra) seront ensuite dosées. Des images en coupe par scanner abdominal au niveau de la vertèbre L3 seront réalisées par les professionnels de santé en deux occasions (visites 1 et 2). Elles permettront de mesurer la surface des muscles lombaires qui permettra de rechercher la sarcopénie (Prado et al., 2008). Le stade du cancer, le type de traitement, la sarcopénie et les concentrations en IL-6, IL-1 β , TNF α , IL-1ra (pg/mL) seront incluses dans l'analyse par SEM.

Questionnaires

Une semaine avant chaque session expérimentale, les participantes recevront par voie postale un dossier de questionnaire portant sur la qualité de vie (EORTC QLQ-C30), la FLC (EORTC QLQ-FA12), les stratégies de coping (Brief Cope) et les symptômes d'anxiété-dépression (The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). Les participantes devront remplir les questionnaires seules dans un endroit calme et les rapporter le jour de la session. Les consignes suivantes leur seront fournies pour les questionnaires : « Veuillez entourer la réponse à la question qui vous correspond le mieux. Prenez tout le temps nécessaire, il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses. »

Le questionnaire EORTC QLQ-C30 possède un item dédié à la FLC (item FA), son score (allant de 0, pas de FLC, à 100, FLC extrême) sera utilisé pour évaluer la sévérité de celle-ci. Un seuil d'importance clinique à 39 est associé à cet item, ce qui signifie qu'au-dessus de ce seuil la FLC est considérée comme ayant un impact significatif sur la qualité de vie (Giesinger et al., 2016). Le questionnaire EORTC QLQ-FA12, par le biais de ses sous-échelles, permet de différencier plusieurs dimensions de la FLC (i.e., physique, cognitive et émotionnelle) (Kecke et al., 2017). Le questionnaire HADS possède une échelle (/21) pour l'anxiété et une autre pour la dépression, un score inférieur à 7 à l'une d'elles signifie aucun symptôme, un score entre 8 et 10 potentielle présence de symptômes et un score supérieur à 11 présence de symptômes (Zigmond & Snaith, 1983). Pour l'analyse par SEM, la sévérité de la FLC (%), les scores aux dimensions physique, cognitive et émotionnelle de la FLC (%), le score de coping (/8) et les scores aux échelles d'anxiété et dépression (/21) seront considérés.

Actimétrie

Une semaine avant chaque session expérimentale, les participantes recevront également un actimètre (Bodyguard, Firstbeat Technologies Ltd, Jyväskylä, Finland) enregistrant la FC et sa variabilité (via la durée des intervalles R-R) ainsi que des données accélérométriques (accéléromètres tri-axiaux). Il sera demandé aux participantes de porter l'actimètre en continu sur une période de 72h (nuit et jour) quelques soient les activités quotidiennes (sauf aquatiques). L'appareil est directement relié à la peau par deux électrodes adhésives, une sous la clavicule

droite et l'autre sur la cage thoracique gauche. L'actimètre pourra fournir des données concernant la quantité et la qualité du sommeil, et le niveau d'activité physique spontanée (dépense énergétique quotidienne, temps passé inactif/sédentaire, temps d'activité à intensité légère, modérée et élevée). En complément du port de l'actimètre, un agenda de sommeil sera complété avec les heures estimées du coucher et du lever. Les données actimétriques seront analysées avec le logiciel Firstbeat Sports Individual 4.7.3.1 (Firstbeat Technologies Ltd, Jyväskylä, Finland). La dépense énergétique quotidienne (kcal) et la qualité du sommeil feront partie de la variable latente fonction physique dans l'analyse par SEM.

Taille d'échantillon

Une estimation *a priori* de la taille d'échantillon a été calculée avec un niveau α de 0,05 et une puissance statistique de 0,80 pour un modèle incluant 6 variables latentes, 28 variables manifestes (Table 10) et une taille d'effet anticipée de 0,30 (Soper, 2021; Westland, 2010; Cohen, 1988). La taille d'échantillon estimée était de $n = 161$. En anticipant d'éventuels abandons de patientes et données manquantes à 20%, la taille de l'échantillon final a été portée à $n = 200$.

Analyses statistiques

Le modèle biopsychosocial construit par SEM visera à éclaircir les relations entre les dimensions biologique, physique, émotionnelle, cognitive et sociale de la FLC. L'analyse par SEM est dédiée à l'analyse de ce type de relation multiple et permet de tester des hypothèses directionnelles (Grimm & Yarnold, 2000; Kline, 1998). Par conséquent, les résultats faciliteront les inférences causales entre les variables (Francis, 1988). Les relations entre les variables manifestes et latentes qui seront testées dans le modèle biopsychosocial de la FLC sont présentées dans la Table 10. Le modèle sera testé avec le logiciel statistique AMOS 4.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Dans un premier temps, des analyses transversales seront réalisées en utilisant les données de chaque session expérimentale, pour dans un deuxième temps réaliser une analyse longitudinale.

Table 10 : Variables latentes et manifestes incluses dans la modélisation par équations structurelles

Variable latente	Variabiles manifestes	Tests
Fonction sociale	Sociabilité familiale	Entretien semi-directif
	Sociabilité amicale	Entretien semi-directif
	Sociabilité professionnelle	Entretien semi-directif
	Revenus	Entretien semi-directif
Fonction cognitive	Score total MoCA	MoCA
	Temps TMT	TMT
	Score d'interférence	Stroop
Fonction physique	Ellipse de confiance à 95%	Tests posturaux
	F _A	Test de fatigabilité neuromusculaire
	VA	Test de fatigabilité neuromusculaire
	Db ₁₀₀	Test de fatigabilité neuromusculaire
	Puissance à LT1	Test cardiorespiratoire
	Qualité du sommeil	Actimétrie
	Dépense énergétique quotidienne	Actimétrie
	Sarcopénie	Scanner abdominal en L3
Fonction biologique	Stade tumoral	Dossier médical
	Type de traitement	Dossier médical
	IL-6	Dosage sanguin
	IL-1 β	Dosage sanguin
	TNF α	Dosage sanguin
FLC	Score item FA	EORTC QLQ-C30
	Sous-échelle physique	EORTC QLQ-FA12
	Sous-échelle cognitive	EORTC QLQ-FA12
	Sous-échelle émotionnelle	EORTC QLQ-FA12
Fonction émotionnelle	Score de coping	Brief Cope
	Echelle d'anxiété	HADS
	Echelle de dépression	HADS
	Vitesse maximale du COP	Tests posturaux

3. Discussion

Les recommandations européennes et américaines actuelles (Fabi et al., 2020; Pearson, Morris, & McKinstry, 2016; Bower et al., 2014) préconisent l'utilisation de questionnaires auto-rapportés pour étudier la FLC (Seyidova-Khoshknabi et al., 2011). Cependant, cette méthode d'évaluation ne permet pas toujours d'appréhender les mécanismes sous-jacents potentiels de la FLC. Il est bien établi que la FLC est multifactorielle et donc peut être influencée par différents mécanismes (Brownstein et al., 2020; O'Higgins, Brady, O'Connor, Walsh, & Reilly, 2018; Bower, 2014). Bien qu'elle ait été étudiée depuis plusieurs décennies, peu d'études longitudinales et multidimensionnelles ont été mises en place, ne permettant donc pas d'approfondir la connaissance des origines de la FLC. Le protocole de cette étude a été élaboré dans le but de construire un modèle biopsychosocial à partir du suivi longitudinal de paramètres corrélés à la FLC.

Il est impossible d'explorer l'ensemble des paramètres ayant déjà été corrélés à la FLC. Ce travail repose donc sur le choix des paramètres et variables les plus pertinents à étudier dans chacune des dimensions de la FLC, tout en restant réalisable pour des patientes pouvant présenter une certaine fragilité. Nous avons par conséquent choisi d'exclure certaines variables comme la douleur ou les aspects nutritionnels qui sont pertinents (Norman et al., 2015; Stone et al., 2000). Néanmoins, les paramètres inclus dans cette étude font partie des plus importants au regard de la littérature.

Toutes les participantes incluses sont atteintes d'un cancer du sein localisé, mais différents stades de cancer et de traitements seront pris en compte. Cela va induire une relative hétérogénéité et donc de la variabilité statistique. Toutefois, notre objectif étant de construire un modèle statistique applicable par la suite en milieu clinique, cela demeure nécessaire. La prévalence de la FLC est de plus de 50% (Minton & Stone, 2008), un nombre non-négligeable de patientes pourrait donc ne pas ressentir un niveau de FLC jugé comme cliniquement significatif. Cette significativité clinique est basée sur une valeur seuil, un des inconvénients de cette méthode est que la FLC de patientes pourrait être mal-interprétée. Il est possible

Travail expérimental

également de penser que même une FLC jugée non-significative puisse avoir un impact négatif sur la qualité de vie.

L'étude BIOCARE FActory a donc pour finalité d'appréhender l'évolution de la FLC et des paramètres qui y sont corrélés, du diagnostic jusqu'après que les traitements soient terminés. L'analyse par SEM pourrait nous permettre de vérifier des hypothèses de relations causales entre la FLC et les différentes variables latentes et manifestes étudiées. Ces résultats contribueront donc à une meilleure compréhension de la FLC et de ses mécanismes sous-jacents, qui pourrait à l'avenir améliorer les prises en charge de la FLC, notamment dans le cadre des soins de support.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Les objectifs généraux de ce travail de thèse étaient d'explorer les liens entre les fatigues aiguë (fatigabilité neuromusculaire) et chronique chez des patients atteints de cancer, et d'intégrer la fatigabilité neuromusculaire au sein d'analyses multidimensionnelles de la fatigue liée au cancer (FLC). Trois études ont été mises en place afin de répondre à ces objectifs. Les résultats ont montré que *i)* l'amplitude et l'étiologie de la fatigabilité neuromusculaire d'un individu est en partie partagée entre différents groupes musculaires (étude 1) ; *ii)* lorsque les patients souffrent de FLC, ils présentent une fatigabilité plus importante (étude 2); et *iii)* l'ajout de la fatigabilité neuromusculaire à d'autres facteurs prédictifs connus de la FLC (les symptômes d'anxiété et dépression, et les troubles du sommeil) améliore un modèle prédictif de la FLC (étude 3). Ces résultats soulignent la nécessité de considérer les différentes dimensions de la FLC, et notamment ses liens avec la fatigabilité, dans son étude et son évaluation. Ces trois études ont constitué un travail préparatoire à un protocole de recherche clinique consistant à une évaluation multidimensionnelle et longitudinale de la FLC. Ce protocole BIOCARE FAcTory (pour *BI*O*Psychosocial approach of CA*n*cer-RE*lated *Fatigue*) sera mis en place prochainement au sein de notre laboratoire.

Profil individuel de fatigabilité

Les résultats de la première étude montrent que l'amplitude maximale de la fatigabilité (l'asymptote de la relation force-temps), les diminutions d'activation volontaire et de forces évoquées sont corrélées entre deux groupes musculaires différents chez un même individu. En parallèle, on observe des corrélations négatives entre les diminutions d'activation volontaire (représentées par le ΔCAR) et de forces évoquées (représentées par le ΔDb_{100}) survenues au cours d'un exercice fatiguant. Ces corrélations négatives montrent que les individus capables de maintenir une commande motrice maximale, présentent des perturbations périphériques importantes, et inversement. Cela pourrait étayer le concept de « seuil limite de tolérance » affirmant que la commande motrice est régulée au cours de l'exercice afin de protéger le muscle de perturbations irréversibles. Les différents résultats de cette première étude montrent qu'une partie de la fatigabilité peut être perçue comme une caractéristique individuelle partagée par différents muscles d'un individu. De plus, les valeurs observées sont très variables entre les participants.

Conclusion générale et perspectives

Une variabilité similaire de ces paramètres a été observée dans la deuxième étude, chez des patients atteints de cancer en cours de traitement.

Liens entre la FLC et la fatigabilité

Les résultats de la deuxième étude nous indiquent également que pendant la période des traitements, l'asymptote de la relation force-temps établie au cours d'un exercice fatiguant des muscles fléchisseurs plantaires de la cheville est plus basse chez les patients atteints de cancer fatigués que chez les patients non-fatigués. Néanmoins, les mécanismes de la fatigabilité impliqués ne semblent pas différents entre les groupes de patients fatigués et non-fatigués. Bien que les mécanismes centraux et périphériques soient tous impliqués dans la fatigabilité, il semble que la fatigabilité d'origine centrale soit plus importante par rapport à celles de participants sains. De surcroît, les résultats de la troisième étude montrent que l'amplitude de la fatigabilité au cours d'un exercice fatiguant des muscles fléchisseurs des doigts est corrélée à la sévérité de la FLC. Par conséquent, l'amplitude de la fatigabilité est plus grande chez les patients fatigués. Cette fatigabilité plus importante pourrait être associée à un déconditionnement physique (neuromusculaire et/ou cardiovasculaire), et à une résistance à la fatigabilité plus faible. Il en résulte que, lors de la réalisation de leurs activités quotidiennes, les patients atteints de cancer fatigables dépassent plus rapidement et fréquemment leur seuil de fatigabilité. Ils vont donc ressentir un décalage entre l'effort fourni et la performance réalisée au cours de leurs activités. L'accumulation de la fatigabilité au cours des efforts répétés de la vie quotidienne pourrait entraîner alors une sensation d'épuisement chronique, la FLC. Cela renforce l'idée de l'existence d'un lien entre une sensation d'épuisement, la FLC, et une diminution objective de performance, la fatigabilité.

La fatigabilité comme mécanisme sous-jacent de la FLC

Au cours de la troisième étude, nous avons tout d'abord pu mettre en évidence une corrélation modérée entre la fatigabilité et la FLC. Les patients les plus fatigués présentent donc une fatigabilité plus importante, et vice-versa. Dans un deuxième temps, nous avons mis en évidence que l'ajout du seuil de fatigabilité aux principaux mécanismes de la FLC identifiés dans la littérature (les troubles du sommeil et les symptômes émotionnels d'anxiété et de dépression), au sein d'un modèle établi par régression linéaire multiple améliorerait l'explication de la variance de la FLC. En effet,

Conclusion générale et perspectives

nos résultats montrent que l'asymptote de la relation force-temps améliore de 8% l'explication de la FLC. La fatigabilité neuromusculaire d'un individu explique donc une partie de la FLC qui ne l'était pas par des mécanismes précédemment identifiés dans la littérature. Le modèle proposé et l'évaluation des principaux mécanismes qui le composent pourraient permettre aux professionnels en soins de support d'adapter leur prise en charge en fonction des mécanismes individuels de la FLC afin d'espérer une amélioration de l'efficacité de leurs interventions. Cependant, ce modèle final n'explique que 56% de la variance de la FLC chez des personnes atteintes d'un cancer pendant et après les traitements. Une part non négligeable de la FLC ressentie par les patients est donc liée à des paramètres non considérés dans cette étude.

Perspectives

C'est pour cette raison que les perspectives de cette thèse sont de poursuivre l'étude de la FLC et de ces mécanismes sous-jacents potentiels avec la construction d'un modèle biopsychosocial de la FLC. Ce modèle permettra donc d'approfondir les dimensions physique, psychologique et comportementale de la FLC mais aussi d'aborder les dimensions sociales et biologiques, qui n'ont pas été abordées dans les trois premières études. Les trajectoires de la FLC et de ces principaux mécanismes pourront aussi être suivies du diagnostic jusqu'après la fin des traitements. En effet, nos études ont été jusqu'à présent transversales, or il a été montré qu'il existait différentes trajectoires de la FLC au cours du temps. La modélisation par équations structurelles qui sera utilisée pourra nous permettre de vérifier des hypothèses de relations causales entre la FLC et ses différents mécanismes potentiels. Les résultats de cette méthode statistique renseigneront la validité du modèle biopsychosocial construit d'après les relations entre la FLC et des variables manifestes représentant ses différentes dimensions présentées dans la littérature. La réalisation de ce projet de recherche, BIOCARE FActory, contribuera donc à une meilleure compréhension de la FLC, des mécanismes sous-jacents et de leurs interactions. L'objectif reste de proposer des solutions non médicamenteuses complémentaires au traitement du cancer, qui permettront, nous l'espérons, améliorer les prises en charge de la FLC.

Bibliographie

- Aagaard, P., Simonsen, E. B., Andersen, J. L., Magnusson, P., & Dyhre-Poulsen, P. (2002). Increased rate of force development and neural drive of human skeletal muscle following resistance training. *Journal of Applied Physiology*, *93*(4), 1318–1326. doi:10.1152/jappphysiol.00283.2002
- Abdalla, L. H. P., Denadai, B. S., Bassan, N. M., & Greco, C. C. (2018). Exercise tolerance during muscle contractions below and above the critical torque in different muscle groups. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *43*(2), 174–179. doi:10.1139/apnm-2017-0381
- Aggarwal, B. B., Vijayalekshmi, R. V., & Sung, B. (2009). Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clinical Cancer Research*, *15*(2), 425–430. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0149
- Allen, G. M., Gandevia, S. C., & McKenzie, D. K. (1995). Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle & Nerve*, *18*(6), 593–600. doi:10.1002/mus.880180605
- Alonso, A. C., Ribeiro, S. M., Luna, N. M. S., Peterson, M. D., Bocalini, D. S., Serra, M. M., ... Garcez-Leme, L. E. (2018). Association between handgrip strength, balance, and knee flexion/extension strength in older adults. *Plos One*, *13*(6), e0198185. doi:10.1371/journal.pone.0198185
- Andrykowski, M. A., Curran, S. L., & Lightner, R. (1998). Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *Journal of Behavioral Medicine*, *21*(1), 1–18.
- Ansdell, P., Brownstein, C. G., Škarabot, J., Hicks, K. M., Howatson, G., Thomas, K., ... Goodall, S. (2019). Sex differences in fatigability and recovery relative to the intensity-duration relationship. *The Journal of Physiology*, *597*(23), 5577–5595. doi:10.1113/JP278699
- Arcuri, G. G., Palladini, L., Dumas, G., Lemoignan, J., & Gagnon, B. (2015). Exploring the measurement properties of the Montreal Cognitive Assessment in a population of people with cancer. *Supportive Care in Cancer*, *23*(9), 2779–2787. doi:10.1007/s00520-015-2643-7
- 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. doi:10.1097/SPC.0b013e3283311d09

- Argilés, J. M., López-Soriano, F. J., & Busquets, S. (2019). Mediators of cachexia in cancer patients. *Nutrition*, *66*, 11–15. doi:10.1016/j.nut.2019.03.012
- Asmussen, E. (1979). Muscle fatigue. *Medicine and science in sports*, *11*(4), 313–321.
- Baguley, B. J., Skinner, T. L., & Wright, O. R. L. (2018). Nutrition therapy for the management of cancer-related fatigue and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Nutrition*, 1–48. doi:10.1017/S000711451800363X
- Baracos, V. E., Martin, L., Korc, M., Guttridge, D. C., & Fearon, K. C. H. (2018). Cancer-associated cachexia. *Nature reviews. Disease primers*, *4*, 17105. doi:10.1038/nrdp.2017.105
- Behm, D., Power, K., & Drinkwater, E. (2001). Comparison of interpolation and central activation ratios as measures of muscle inactivation. *Muscle & Nerve*, *24*(7), 925–934. doi:10.1002/mus.1090
- Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., ... National comprehensive cancer network. (2015). Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *13*(8), 1012–1039. doi:10.6004/jnccn.2015.0122
- Berglund, G., Bolund, C., Fornander, T., Rutqvist, L. E., & Sjöden, P. O. (1991). Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, *27*(9), 1075–1081. doi:10.1016/0277-5379(91)90295-o
- Bigland-Ritchie, B. (1981). EMG/force relations and fatigue of human voluntary contractions. *Exercise and sport sciences reviews*.
- Bigland-Ritchie, B., Johansson, R., Lippold, O. C., & Woods, J. J. (1983). Contractile speed and EMG changes during fatigue of sustained maximal voluntary contractions. *Journal of Neurophysiology*, *50*(1), 313–324. doi:10.1152/jn.1983.50.1.313
- Bigland-Ritchie, B., & Woods, J. J. (1984). Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle & Nerve*, *7*(9), 691–699. doi:10.1002/mus.880070902
- Blain, G. M., Mangum, T. S., Sidhu, S. K., Weavil, J. C., Hureau, T. J., Jessop, J. E., ... Amann, M. (2016). Group III/IV muscle afferents limit the intramuscular

- metabolic perturbation during whole body exercise in humans. *The Journal of Physiology*, 594(18), 5303–5315. doi:10.1113/JP272283
- Blanchard, C. M., Courneya, K. S., & Stein, K. (2008). Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *Journal of Clinical Oncology*, 26(13), 2198–2204. doi:10.1200/JCO.2007.14.6217
- Boccia, G., Dardanello, D., Brustio, P. R., Tarperi, C., Festa, L., Zoppirolli, C., ... Rainoldi, A. (2018). Neuromuscular fatigue does not impair the rate of force development in ballistic contractions of submaximal amplitudes. *Frontiers in physiology*, 9(1503), 1503. doi:10.3389/fphys.2018.01503
- Bødtker, H., Bidstrup, P. E., Andersen, I., Christensen, J., Mertz, B. G., Johansen, C., & Dalton, S. O. (2015). Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Quality of Life Research*, 24(11), 2671–2679. doi:10.1007/s11136-015-1000-0
- Bohannon, R. W. (2015). Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 18(5), 465–470. doi:10.1097/MCO.0000000000000202
- Bower, J E, Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of Clinical Oncology*, 18(4), 743–753. doi:10.1200/JCO.2000.18.4.743
- Bower, Julianne E. (2014). Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 11(10), 597–609. doi:10.1038/nrclinonc.2014.127
- Bower, Julianne E, Asher, A., Garet, D., Petersen, L., Ganz, P. A., Irwin, M. R., ... Crespi, C. M. (2019). Testing a biobehavioral model of fatigue before adjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer*, 125(4), 633–641. doi:10.1002/cncr.31827
- Bower, Julianne E, Bak, K., Berger, A., Breitbart, W., Escalante, C. P., Ganz, P. A., ... American Society of Clinical Oncology. (2014). Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *Journal of Clinical Oncology*, 32(17), 1840–1850. doi:10.1200/JCO.2013.53.4495

- Bower, Julianne E, Ganz, P. A., & Aziz, N. (2005). Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosomatic Medicine*, *67*(2), 277–280. doi:10.1097/01.psy.0000155666.55034.c6
- Bower, Julianne E, Ganz, P. A., Desmond, K. A., Bernards, C., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*, *106*(4), 751–758. doi:10.1002/cncr.21671
- Bower, Julianne E, Ganz, P. A., Irwin, M. R., Cole, S. W., Garet, D., Petersen, L., ... Crespi, C. M. (2021). Do all patients with cancer experience fatigue? A longitudinal study of fatigue trajectories in women with breast cancer. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.33327
- Bower, Julianne E, Ganz, P. A., Irwin, M. R., Kwan, L., Breen, E. C., & Cole, S. W. (2011). Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of Clinical Oncology*, *29*(26), 3517–3522. doi:10.1200/JCO.2011.36.1154
- Boyas, S., & Guével, A. (2011). Neuromuscular fatigue in healthy muscle: underlying factors and adaptation mechanisms. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, *54*(2), 88–108. doi:10.1016/j.rehab.2011.01.001
- Broeckel, J A, Jacobsen, P. B., Horton, J., Balducci, L., & Lyman, G. H. (1998). Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *16*(5), 1689–1696. doi:10.1200/JCO.1998.16.5.1689
- Broeckel, Jo A, Thors, C. L., Jacobsen, P. B., Small, M., & Cox, C. E. (2002). Sexual functioning in long-term breast cancer survivors treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, *75*(3), 241–248. doi:10.1023/a:1019953027596
- Brownstein, C. G., Rimaud, D., Singh, B., Fruleux-Santos, L.-A., Sorg, M., Micklewright, D., & Millet, G. Y. (2021). French Translation and Validation of the Rating-of-Fatigue Scale. *Sports medicine - open*, *7*(1), 25. doi:10.1186/s40798-021-00316-8

- Brownstein, C. G., Twomey, R., Temesi, J., Wrightson, J. G., Martin, T., Medysky, M. E., ... Millet, G. Y. (2020). Physiological and psychosocial correlates of cancer related fatigue. *medRxiv*. doi:10.1101/2020.10.14.20212589
- Burnley, M. (2009). Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. *Journal of Applied Physiology*, *106*(3), 975–983. doi:10.1152/jappphysiol.91474.2008
- Burnley, M., Doust, J. H., & Vanhatalo, A. (2006). A 3-min all-out test to determine peak oxygen uptake and the maximal steady state. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *38*(11), 1995–2003. doi:10.1249/01.mss.0000232024.06114.a6
- Burnley, M., Vanhatalo, A., & Jones, A. M. (2012). Distinct profiles of neuromuscular fatigue during muscle contractions below and above the critical torque in humans. *Journal of Applied Physiology*, *113*(2), 215–223. doi:10.1152/jappphysiol.00022.2012
- Button, D. C., & Behm, D. G. (2008). The effect of stimulus anticipation on the interpolated twitch technique. *Journal of sports science & medicine*, *7*(4), 520–524.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Caccialanza, R., Goldwasser, F., Marschal, O., Ottery, F., Schiefke, I., Tilleul, P., ... Pedrazzoli, P. (2020). Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence. *Therapeutic advances in medical oncology*, *12*, 1758835919899852. doi:10.1177/1758835919899852
- Cai, B., Allexandre, D., Rajagopalan, V., Jiang, Z., Siemionow, V., Ranganathan, V. K., ... Yue, G. H. (2014). Evidence of significant central fatigue in patients with cancer-related fatigue during repetitive elbow flexions till perceived exhaustion. *Plos One*, *9*(12), e115370. doi:10.1371/journal.pone.0115370
- Campbell, K. L., Kam, J. W. Y., Neil-Sztramko, S. E., Liu Ambrose, T., Handy, T. C., Lim, H. J., ... Boyd, L. A. (2018). Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT. *Psycho-Oncology*, *27*(1), 53–60. doi:10.1002/pon.4370

- Cella, D., Davis, K., Breitbart, W., Curt, G., & Fatigue Coalition. (2001). Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(14), 3385–3391. doi:10.1200/JCO.2001.19.14.3385
- Chartogne, M., Rahmani, A., Nicolon, L., Jubeau, M., & Morel, B. (2020). Neuromuscular fatigability amplitude and etiology are interrelated across muscles. *Experimental Physiology*. doi:10.1113/EP088682
- Christopher Westland, J. (2010). Lower bounds on sample size in structural equation modeling. *Electronic commerce research and applications*, *9*(6), 476–487. doi:10.1016/j.elerap.2010.07.003
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New Jersey, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. doi:10.4324/9780203771587
- Collado-Hidalgo, A., Bower, J. E., Ganz, P. A., Cole, S. W., & Irwin, M. R. (2006). Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clinical Cancer Research*, *12*(9), 2759–2766. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2398
- Courtier, N., Gambling, T., Enright, S., Barrett-Lee, P., Abraham, J., & Mason, M. D. (2013). Psychological and immunological characteristics of fatigued women undergoing radiotherapy for early-stage breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, *21*(1), 173–181. doi:10.1007/s00520-012-1508-6
- Cowppli-Bony, A., Colonna, M., Ligier, K., Jooste, V., Defossez, G., Monnereau, A., ... Réseau des registres de cancer Francim. (2019). [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bulletin du Cancer*. doi:10.1016/j.bulcan.2018.11.016
- Crosswell, A. D., Lockwood, K. G., Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2014). Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, *45*, 58–66. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.03.011
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., ... Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The Oncologist*, *5*(5), 353–360. doi:10.1634/theoncologist.5-5-353
- Davis, M. P., & Goforth, H. W. (2014). Long-term and short-term effects of insomnia in cancer and effective interventions. *Cancer Journal*, *20*(5), 330–344. doi:10.1097/PPO.0000000000000071

- De Vries, J., Van der Steeg, A. F., & Roukema, J. A. (2009). Trait anxiety determines depressive symptoms and fatigue in women with an abnormality in the breast. *British journal of health psychology*, *14*(Pt 1), 143–157. doi:10.1348/135910708X310200
- Defossez, G., Guyader-Peyrou, S. L., & Uhry, Z. (2019). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. ... *registres des cancers* Retrieved from https://www.oncopaca.org/sites/default/files/rapport_vol1_tumeurs_solides_juillet_2019.pdf
- Deschamps, T., Sauvaget, A., Pichot, A., Valrivière, P., Maroulidès, M., Bois, A., ... Thomas-Ollivier, V. (2016). Posture-cognitive dual-tasking: A relevant marker of depression-related psychomotor retardation. An illustration of the positive impact of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *83*, 86–93. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.08.013
- Donovan, K. A., & Jacobsen, P. B. (2007). Fatigue, depression, and insomnia: evidence for a symptom cluster in cancer. *Seminars in oncology nursing*, *23*(2), 127–135. doi:10.1016/j.soncn.2007.01.004
- Edwards, R. H. (1981). Human muscle function and fatigue. *Ciba Foundation symposium*, *82*, 1–18. doi:10.1002/9780470715420.ch1
- Edwards, R. H., Hill, D. K., Jones, D. A., & Merton, P. A. (1977). Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *The Journal of Physiology*, *272*(3), 769–778. doi:10.1113/jphysiol.1977.sp012072
- Enoka, R. M., & Stuart, D. G. (1992). Neurobiology of muscle fatigue. *Journal of Applied Physiology*, *72*(5), 1631–1648. doi:10.1152/jappl.1992.72.5.1631
- Evans, J. D. (1996). *Straightforward statistics for the behavioral sciences*.
- Fabi, A., Bhargava, R., Fatigoni, S., Guglielmo, M., Horneber, M., Roila, F., ... ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. (2020). Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*, *31*(6), 713–723. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.016
- Fagundes, C. P., Murray, D. M., Hwang, B. S., Gouin, J.-P., Thayer, J. F., Sollers, J. J., ... Kiecolt-Glaser, J. K. (2011). Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: more evidence for a physiological substrate in cancer

- survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 36(8), 1137–1147.
doi:10.1016/j.psyneuen.2011.02.005
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., ... Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*, 12(5), 489–495.
doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Collection Comprendre et agir, Le Cancer, collaboration avec Pr Hermine, Hopital Necker Paris, Edition 2013
<https://www.fondation-arc.org/support-informationbrochure-le-cancer>
- Francis, D. J. (1988). An introduction to structural equation models. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10(5), 623–639.
doi:10.1080/01688638808402800
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, 81(4), 1725–1789.
doi:10.1152/physrev.2001.81.4.1725
- Giesinger, J. M., Kuijpers, W., Young, T., Tomaszewski, K. A., Friend, E., Zabernigg, A., ... Aaronson, N. K. (2016). Thresholds for clinical importance for four key domains of the EORTC QLQ-C30: physical functioning, emotional functioning, fatigue and pain. *Health and Quality of Life Outcomes*, 14, 87.
doi:10.1186/s12955-016-0489-4
- Global Cancer Observatory. (2020). Retrieved February 9, 2021, from https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
- Greten, F. R., & Grivnickov, S. I. (2019). Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*, 51(1), 27–41.
doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025
- Grimm, L. G., & Yarnold, P. R. (2000). Reading and understanding MORE multivariate statistics.

- Grisold, W., Grisold, A., & Löscher, W. N. (2016). Neuromuscular complications in cancer. *Journal of the Neurological Sciences*, *367*, 184–202. doi:10.1016/j.jns.2016.06.002
- Groenvold, M., Petersen, M. A., Idler, E., Bjorner, J. B., Fayers, P. M., & Mouridsen, H. T. (2007). Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, *105*(2), 209–219. doi:10.1007/s10549-006-9447-x
- Hébuterne, X., Lemarié, E., Michallet, M., de Montreuil, C. B., Schneider, S. M., & Goldwasser, F. (2014). Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *38*(2), 196–204. doi:10.1177/0148607113502674
- Hendrix, C. R., Housh, T. J., Mielke, M., Zuniga, J. M., Camic, C. L., Johnson, G. O., & Schmidt, R. J. (2009). Critical torque, estimated time to exhaustion, and anaerobic work capacity from linear and nonlinear mathematical models. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *41*(12), 2185–2190. doi:10.1249/MSS.0b013e3181ab8cc0
- Henry, D. H., Viswanathan, H. N., Elkin, E. P., Traina, S., Wade, S., & Cella, D. (2008). Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Supportive Care in Cancer*, *16*(7), 791–801. doi:10.1007/s00520-007-0380-2
- Hill, A. V. (1925). The physiological basis of athletic records. *The Scientific Monthly*.
- Hill, D. W. (1993). The critical power concept. A review. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, *16*(4), 237–254. doi:10.2165/00007256-199316040-00003
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist*, *12* Suppl 1, 4–10. doi:10.1634/theoncologist.12-S1-4
- Howell, D., Keller-Olaman, S., Oliver, T. K., Hack, T. F., Broadfield, L., Biggs, K., ... Olson, K. (2013). A pan-Canadian practice guideline and algorithm: screening, assessment, and supportive care of adults with cancer-related fatigue. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, *20*(3), e233–46. doi:10.3747/co.20.1302
- Humpel, N., & Iverson, D. C. (2010). Sleep quality, fatigue and physical activity following a cancer diagnosis. *European journal of cancer care*, *19*(6), 761–768. doi:10.1111/j.1365-2354.2009.01126.x

- Hureau, T. J., Romer, L. M., & Amann, M. (2016). The “sensory tolerance limit”: A hypothetical construct determining exercise performance? *European journal of sport science*, *18*(1), 13–24. doi:10.1080/17461391.2016.1252428
- INCa, (2014), Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008 - Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Boulogne-Billancourt.
- Izquierdo, M., Aguado, X., Gonzalez, R., López, J. L., & Häkkinen, K. (1999). Maximal and explosive force production capacity and balance performance in men of different ages. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *79*(3), 260–267. doi:10.1007/s004210050504
- Jacobsen, P. B., Andrykowski, M. A., & Thors, C. L. (2004). Relationship of catastrophizing to fatigue among women receiving treatment for breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *72*(2), 355–361. doi:10.1037/0022-006X.72.2.355
- Jones, A. M., Wilkerson, D. P., DiMenna, F., Fulford, J., & Poole, D. C. (2008). Muscle metabolic responses to exercise above and below the “critical power” assessed using ³¹P-MRS. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *294*(2), R585–93. doi:10.1152/ajpregu.00731.2007
- Jones, J. M., Olson, K., Catton, P., Catton, C. N., Fleshner, N. E., Krzyzanowska, M. K., ... Howell, D. (2016). Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors. *Journal of cancer survivorship : research and practice*, *10*(1), 51–61. doi:10.1007/s11764-015-0450-2
- Jones, L. W., Courneya, K. S., Mackey, J. R., Muss, H. B., Pituskin, E. N., Scott, J. M., ... Haykowsky, M. (2012). Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(20), 2530–2537. doi:10.1200/JCO.2011.39.9014
- Jones, P. R., & Pearson, J. (1969). Anthropometric determination of leg fat and muscle plus bone volumes in young male and female adults. *The Journal of Physiology*, *204*(2), 63P–66P.
- Karakoç, T., & Yurtsever, S. (2010). Relationship between social support and fatigue in geriatric patients receiving outpatient chemotherapy. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*, *14*(1), 61–67. doi:10.1016/j.ejon.2009.07.001

- Kecke, S., Ernst, J., Einkenkel, J., Singer, S., & Hinz, A. (2017). Psychometric Properties of the Fatigue Questionnaire EORTC QLQ-FA12 in a Sample of Female Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, *54*(6), 922–928. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.08.007
- Kellawan, J. M., & Tschakovsky, M. E. (2014). The single-bout forearm critical force test: a new method to establish forearm aerobic metabolic exercise intensity and capacity. *Plos One*, *9*(4), e93481. doi:10.1371/journal.pone.0093481
- Kent-Braun, J. A. (1997). Noninvasive measures of central and peripheral activation in human muscle fatigue. *Muscle & nerve. Supplement*, *5*, S98–101.
- Kent-Braun, J. A., & Le Blanc, R. (1996). Quantitation of central activation failure during maximal voluntary contractions in humans. *Muscle & Nerve*, *19*(7), 861–869. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(199607)19:7<861::AID-MUS8>3.0.CO;2-7
- Kilgour, R. D., Vigano, A., Trutschnigg, B., Hornby, L., Lucar, E., Bacon, S. L., & Morais, J. A. (2010). Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, *1*(2), 177–185. doi:10.1007/s13539-010-0016-0
- Kisiel-Sajewicz, K., Davis, M. P., Siemionow, V., Seyidova-Khoshknabi, D., Wyant, A., Walsh, D., ... Yue, G. H. (2012). Lack of muscle contractile property changes at the time of perceived physical exhaustion suggests central mechanisms contributing to early motor task failure in patients with cancer-related fatigue. *Journal of Pain and Symptom Management*, *44*(3), 351–361. doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.08.007
- Kisiel-Sajewicz, K., Siemionow, V., Seyidova-Khoshknabi, D., Davis, M. P., Wyant, A., Ranganathan, V. K., ... Yue, G. H. (2013). Myoelectrical manifestation of fatigue less prominent in patients with cancer related fatigue. *Plos One*, *8*(12), e83636. doi:10.1371/journal.pone.0083636
- Kline, P. (1998). The new psychometrics: Science, psychology, and measurement.
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, *80*(4), 409–416. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f07be
- Kufel, T. J., Pineda, L. A., & Mador, M. J. (2002). Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle & Nerve*, *25*(3), 438–444. doi:10.1002/mus.10047

- Lambert, E. V., St Clair Gibson, A., & Noakes, T. D. (2005). Complex systems model of fatigue: integrative homeostatic control of peripheral physiological systems during exercise in humans. *British Journal of Sports Medicine*, *39*(1), 52–62. doi:10.1136/bjism.2003.011247
- Landry, S., Chasles, G., Pointreau, Y., Bourgeois, H., & Boyas, S. (2018). Influence of an Adapted Physical Activity Program on Self-Esteem and Quality of Life of Breast Cancer Patients after Mastectomy. *Oncology*, *95*(3), 188–191. doi:10.1159/000489265
- Larson, S. J., & Dunn, A. J. (2001). Behavioral effects of cytokines. *Brain, Behavior, and Immunity*, *15*(4), 371–387. doi:10.1006/brbi.2001.0643
- Lavigne, C., Lau, H., Francis, G., Culos-Reed, S. N., Millet, G. Y., & Twomey, R. (2020). Neuromuscular function and fatigability in people diagnosed with head and neck cancer before versus after treatment. *European Journal of Applied Physiology*. doi:10.1007/s00421-020-04362-0
- Legrand, F., & Heuze, J. P. (2007). Antidepressant effects associated with different exercise conditions in participants with depression: a pilot study. *Journal of sport & exercise psychology*, *29*(3), 348–364. doi:10.1123/jsep.29.3.348
- Loap, P., Kirov, K., & Kirova, Y. (2020). Cardiotoxicity in breast cancer patients treated with radiation therapy: From evidences to controversies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *156*, 103121. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103121
- Lockefer, J. P. M., & De Vries, J. (2013). What is the relationship between trait anxiety and depressive symptoms, fatigue, and low sleep quality following breast cancer surgery? *Psycho-Oncology*, *22*(5), 1127–1133. doi:10.1002/pon.3115
- MacIntosh, B. R., & Rassier, D. E. (2002). What is fatigue? *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*, *27*(1), 42–55.
- Maffiuletti, N. A., Aagaard, P., Blazevich, A. J., Folland, J., Tillin, N., & Duchateau, J. (2016). Rate of force development: physiological and methodological considerations. *European Journal of Applied Physiology*, *116*(6), 1091–1116. doi:10.1007/s00421-016-3346-6
- Maffiuletti, N. A., Bizzini, M., Widler, K., & Munzinger, U. (2010). Asymmetry in quadriceps rate of force development as a functional outcome measure in

- TKA. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(1), 191–198. doi:10.1007/s11999-009-0978-4
- Mallard, J., Hucteau, E., Schott, R., Petit, T., Demarchi, M., Belletier, C., ... Pagano, A. F. (2020). Evolution of Physical Status From Diagnosis to the End of First-Line Treatment in Breast, Lung, and Colorectal Cancer Patients: The PROTECT-01 Cohort Study Protocol. *Frontiers in oncology*, 10, 1304. doi:10.3389/fonc.2020.01304
- Martin, T., Twomey, R., Medysky, M. E., Temesi, J., Culos-Reed, S. N., & Millet, G. Y. (2021). The Relationship between Fatigue and Actigraphy-Derived Sleep and Rest-Activity Patterns in Cancer Survivors. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 28(2), 1170–1182. doi:10.3390/curroncol28020113
- Martin, V., Kerhervé, H., Messonnier, L. A., Banfi, J.-C., Geysant, A., Bonnefoy, R., ... Millet, G. Y. (2010). Central and peripheral contributions to neuromuscular fatigue induced by a 24-h treadmill run. *Journal of Applied Physiology*, 108(5), 1224–1233. doi:10.1152/jappphysiol.01202.2009
- McNeely, M. L., & Courneya, K. S. (2010). Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(8), 945–953.
- Medysky, M. E., Temesi, J., Culos-Reed, S. N., & Millet, G. Y. (2017). Exercise, sleep and cancer-related fatigue: Are they related? *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 47(2), 111–122. doi:10.1016/j.neucli.2017.03.001
- Menting, J., Tack, C. J., Bleijenberg, G., Donders, R., Droogleever Fortuyn, H. A., Fransen, J., ... Knoop, H. (2018). Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? *Health Psychology*, 37(6), 530–543. doi:10.1037/hea0000598
- Merton, P. A. (1954). Voluntary strength and fatigue. *The Journal of Physiology*, 123(3), 553–564. doi:10.1113/jphysiol.1954.sp005070
- Millet, G. Y., & Lepers, R. (2004). Alterations of neuromuscular function after prolonged running, cycling and skiing exercises. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 34(2), 105–116. doi:10.2165/00007256-200434020-00004
- Millet, G. Y., Martin, V., Martin, A., & Vergès, S. (2011). Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *European Journal of Applied Physiology*, 111(10), 2489–2500. doi:10.1007/s00421-011-1996-y

- Minton, O., & Stone, P. (2008). How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*, *112*(1), 5–13. doi:10.1007/s10549-007-9831-1
- Mitchell, A. J., Meader, N., & Symonds, P. (2010). Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *126*(3), 335–348. doi:10.1016/j.jad.2010.01.067
- Monod, H., & Scherrer, J. (1965). The work capacity of a synergic muscular group. *Ergonomics*, *8*(3), 329–338. doi:10.1080/00140136508930810
- Morel, B., Lapole, T., Liotard, C., & Hautier, C. (2019). Critical Peripheral Fatigue Thresholds Among Different Force-Velocity Conditions: An Individual-Based Model Approach. *Frontiers in physiology*, *10*, 875. doi:10.3389/fphys.2019.00875
- Morris, R., & Lewis, A. (2020). Falls and Cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, *32*(9), 569–578. doi:10.1016/j.clon.2020.03.011
- Morrow, G. R., Andrews, P. L. R., Hickok, J. T., Roscoe, J. A., & Matteson, S. (2002). Fatigue associated with cancer and its treatment. *Supportive Care in Cancer*, *10*(5), 389–398. doi:10.1007/s005200100293
- Munch, T. N., Zhang, T., Willey, J., Palmer, J. L., & Bruera, E. (2005). The association between anemia and fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care. *Journal of Palliative Medicine*, *8*(6), 1144–1149. doi:10.1089/jpm.2005.8.1144
- Neil, S. E., Klika, R. J., Garland, S. J., McKenzie, D. C., & Campbell, K. L. (2013). Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, *21*(3), 873–881. doi:10.1007/s00520-012-1600-y
- Neyroud, D., Cheng, A. J., Bourdillon, N., Kayser, B., Place, N., & Westerblad, H. (2016). Muscle Fatigue Affects the Interpolated Twitch Technique When Assessed Using Electrically-Induced Contractions in Human and Rat Muscles. *Frontiers in physiology*, *7*, 252. doi:10.3389/fphys.2016.00252
- Neyroud, D., Temesi, J., Millet, G. Y., Verges, S., Maffiuletti, N. A., Kayser, B., & Place, N. (2015). Comparison of electrical nerve stimulation, electrical muscle stimulation and magnetic nerve stimulation to assess the neuromuscular

- function of the plantar flexor muscles. *European Journal of Applied Physiology*, 115(7), 1429–1439. doi:10.1007/s00421-015-3124-x
- Noakes, T. D., Peltonen, J. E., & Rusko, H. K. (2001). Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. *Journal of Experimental Biology*, 204(Pt 18), 3225–3234.
- Nordlund, M. M., Thorstensson, A., & Cresswell, A. G. (2004). Central and peripheral contributions to fatigue in relation to level of activation during repeated maximal voluntary isometric plantar flexions. *Journal of Applied Physiology*, 96(1), 218–225. doi:10.1152/jappphysiol.00650.2003
- Norman, K., Wirth, R., Neubauer, M., Eckardt, R., & Stobäus, N. (2015). The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(2), 173.e17–22. doi:10.1016/j.jamda.2014.10.024
- Nuttall, F. Q. (2015). Body mass index: obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutrition today*, 50(3), 117–128. doi:10.1097/NT.0000000000000092
- O'Higgins, C. M., Brady, B., O'Connor, B., Walsh, D., & Reilly, R. B. (2018). The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Supportive Care in Cancer*, 26(10), 3353–3364. doi:10.1007/s00520-018-4318-7
- O'Leary, T. J., Collett, J., Howells, K., & Morris, M. G. (2017). Endurance capacity and neuromuscular fatigue following high- vs moderate-intensity endurance training: A randomized trial. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 27(12), 1648–1661. doi:10.1111/sms.12854
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Passik, S. D., Kirsh, K. L., Donaghy, K., Holtsclaw, E., Theobald, D., Cella, D., ... Fatigue Coalition. (2002). Patient-related barriers to fatigue communication: initial validation of the fatigue management barriers questionnaire. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24(5), 481–493.
- Pearson, E. J. M., Morris, M. E., & McKinstry, C. E. (2016). Cancer-related fatigue: appraising evidence-based guidelines for screening, assessment and management. *Supportive Care in Cancer*, 24(9), 3935–3942. doi:10.1007/s00520-016-3228-9

- Peel, J. B., Sui, X., Adams, S. A., Hébert, J. R., Hardin, J. W., & Blair, S. N. (2009). A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *41*(4), 742–748. doi:10.1249/MSS.0b013e31818edac7
- Peyrard, A., Sawh, P., Fan, S., Temesi, J., & Millet, G. Y. (2016). Anticipation of magnetic and electrical stimuli does not impair maximal voluntary force production. *Neuroscience Letters*, *628*, 128–131. doi:10.1016/j.neulet.2016.06.024
- Place, N., Maffiuletti, N. A., Martin, A., & Lepers, R. (2007). Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle & Nerve*, *35*(4), 486–495. doi:10.1002/mus.20714
- Place, N., & Millet, G. Y. (2020). Quantification of neuromuscular fatigue: what do we do wrong and why? *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, *50*(3), 439–447. doi:10.1007/s40279-019-01203-9
- Poole, D. C., Burnley, M., Vanhatalo, A., Rossiter, H. B., & Jones, A. M. (2016). Critical power: an important fatigue threshold in exercise physiology. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*(11), 2320–2334. doi:10.1249/MSS.0000000000000939
- Poppelreuter, M., Weis, J., Külz, A. K., Tucha, O., Lange, K. W., & Bartsch, H. H. (2004). Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. a cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *European Journal of Cancer*, *40*(1), 43–49. doi:10.1016/j.ejca.2003.08.001
- 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. doi:10.1016/S1470-2045(08)70153-0
- Prinsen, H., van Dijk, J. P., Zwarts, M. J., Leer, J. W. H., Bleijenberg, G., & van Laarhoven, H. W. M. (2015). The role of central and peripheral muscle fatigue in postcancer fatigue: a randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, *49*(2), 173–182. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.06.020

- Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P. M., & Camilo, M. E. (2004). Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Supportive Care in Cancer*, *12*(4), 246–252. doi:10.1007/s00520-003-0568-z
- Reddick, B. K., Nanda, J. P., Campbell, L., Ryman, D. G., & Gaston-Johansson, F. (2005). Examining the influence of coping with pain on depression, anxiety, and fatigue among women with breast cancer. *Journal of psychosocial oncology*, *23*(2-3), 137–157. doi:10.1300/J077v23n02_09
- Roberts, B. M., Frye, G. S., Ahn, B., Ferreira, L. F., & Judge, A. R. (2013). Cancer cachexia decreases specific force and accelerates fatigue in limb muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *435*(3), 488–492. doi:10.1016/j.bbrc.2013.05.018
- Rodriguez-Falces, J., & Place, N. (2017). Muscle excitability during sustained maximal voluntary contractions by a separate analysis of the M-wave phases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *27*(12), 1761–1775. doi:10.1111/sms.12819
- Rolland, Y., Lauwers-Cances, V., Cournot, M., Nourhashémi, F., Reynish, W., Rivière, D., ... Grandjean, H. (2003). Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *51*(8), 1120–1124. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51362.x
- Roscoe, J. A., Kaufman, M. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Ryan, J. L., Kohli, S., ... Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue and sleep disorders. *The Oncologist*, *12* Suppl 1, 35–42. doi:10.1634/theoncologist.12-S1-35
- Ryan, J. L., Carroll, J. K., Ryan, E. P., Mustian, K. M., Fiscella, K., & Morrow, G. R. (2007). Mechanisms of cancer-related fatigue. *The Oncologist*, *12* Suppl 1, 22–34. doi:10.1634/theoncologist.12-S1-22
- Savard, J., & Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(3), 895–908. doi:10.1200/JCO.2001.19.3.895
- Schmitt, A. C., Repka, C. P., Heise, G. D., Challis, J. H., & Smith, J. D. (2017). Comparison of posture and balance in cancer survivors and age-matched controls. *Clinical Biomechanics*, *50*, 1–6. doi:10.1016/j.clinbiomech.2017.09.010

- Schvartsman, G., Park, M., Liu, D. D., Yennu, S., Bruera, E., & Hui, D. (2017). Could objective tests be used to measure fatigue in patients with advanced cancer? *Journal of Pain and Symptom Management*, *54*(2), 237–244. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.12.343
- Schwarz, R., Krauss, O., & Hinz, A. (2003). Fatigue in the general population. *Onkologie*, *26*(2), 140–144. doi:69834
- Servaes, P., van der Werf, S., Prins, J., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2001). Fatigue in disease-free cancer patients compared with fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Supportive Care in Cancer*, *9*(1), 11–17.
- Servaes, P., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2002). Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Annals of Oncology*, *13*(4), 589–598. doi:10.1093/annonc/mdf082
- Severijns, D., Van Geel, F., & Feys, P. (2018). Motor fatigability in persons with multiple sclerosis: Relation between different upper limb muscles, and with fatigue and the perceived use of the arm in daily life. *Multiple sclerosis and related disorders*, *19*, 90–95. doi:10.1016/j.msard.2017.11.016
- Seyidova-Khoshknabi, D., Davis, M. P., & Walsh, D. (2011). Review article: a systematic review of cancer-related fatigue measurement questionnaires. *The American journal of hospice & palliative care*, *28*(2), 119–129. doi:10.1177/1049909110381590
- Shochat, T., Haimov, I., & Lavie, P. (1998). Melatonin--the key to the gate of sleep. *Annals of medicine*, *30*(1), 109–114. doi:10.3109/07853899808999392
- Singer, S., Kuhnt, S., Zwerenz, R., Eckert, K., Hofmeister, D., Dietz, A., ... Brown, A. (2011). Age- and sex-standardised prevalence rates of fatigue in a large hospital-based sample of cancer patients. *British Journal of Cancer*, *105*(3), 445–451. doi:10.1038/bjc.2011.251
- Soper, D.S. (2021). A-priori Sample Size Calculator for Structural Equation Models [Software]. Available from <https://www.danielsoper.com/statcalc>
- Spielberger, C. D. (2010). Test anxiety inventory. *The Corsini encyclopedia of psychology*.
- Spratt, D. E., Sakae, M., Riaz, N., Lok, B. H., Essandoh, S., Hsu, M., ... Lee, N. Y. (2012). Time course and predictors for cancer-related fatigue in a series of oropharyngeal cancer patients treated with chemoradiation therapy. *The Oncologist*, *17*(4), 569–576. doi:10.1634/theoncologist.2011-0437

- St Clair Gibson, A., & Noakes, T. D. (2004). Evidence for complex system integration and dynamic neural regulation of skeletal muscle recruitment during exercise in humans. *British Journal of Sports Medicine*, *38*(6), 797–806. doi:10.1136/bjism.2003.009852
- St Clair Gibson, A., Swart, J., & Tucker, R. (2018). The interaction of psychological and physiological homeostatic drives and role of general control principles in the regulation of physiological systems, exercise and the fatigue process - The Integrative Governor theory. *European journal of sport science*, *18*(1), 25–36. doi:10.1080/17461391.2017.1321688
- Stasi, R., Abriani, L., Beccaglia, P., Terzoli, E., & Amadori, S. (2003). Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer*, *98*(9), 1786–1801. doi:10.1002/cncr.11742
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R., & Hardy, J. (2000). A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Annals of Oncology*, *11*(5), 561–567. doi:10.1023/a:1008331230608
- Strojnik, V., & Komi, P. V. (1998). Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, *84*(1), 344–350. doi:10.1152/jappl.1998.84.1.344
- Tamm, A. S., Lagerquist, O., Ley, A. L., & Collins, D. F. (2009). Chronotype influences diurnal variations in the excitability of the human motor cortex and the ability to generate torque during a maximum voluntary contraction. *Journal of Biological Rhythms*, *24*(3), 211–224. doi:10.1177/0748730409334135
- 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. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015
- Thorlund, J. B., Michalsik, L. B., Madsen, K., & Aagaard, P. (2008). Acute fatigue-induced changes in muscle mechanical properties and neuromuscular activity in elite handball players following a handball match. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *18*(4), 462–472. doi:10.1111/j.1600-0838.2007.00710.x

- Thorstensson, A., & Karlsson, J. (1976). Fatiguability and fibre composition of human skeletal muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*, 98(3), 318–322. doi:10.1111/j.1748-1716.1976.tb10316.x
- Tucker, R. (2009). The anticipatory regulation of performance: the physiological basis for pacing strategies and the development of a perception-based model for exercise performance. *British Journal of Sports Medicine*, 43(6), 392–400. doi:10.1136/bjsm.2008.050799
- Twomey, R., Aboodarda, S. J., Kruger, R., Culos-Reed, S. N., Temesi, J., & Millet, G. Y. (2017). Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 47(2), 95–110. doi:10.1016/j.neucli.2017.03.002
- Twomey, R., Martin, T., Temesi, J., Culos-Reed, S. N., & Millet, G. Y. (2018). Tailored exercise interventions to reduce fatigue in cancer survivors: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 18(1), 757. doi:10.1186/s12885-018-4668-z
- Ulmer, H. V. (1996). Concept of an extracellular regulation of muscular metabolic rate during heavy exercise in humans by psychophysiological feedback. *Experientia*, 52(5), 416–420.
- Van Esch, L., Roukema, J. A., Ernst, M. F., Nieuwenhuijzen, G. A. P., & De Vries, J. (2012). Combined anxiety and depressive symptoms before diagnosis of breast cancer. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 895–901. doi:10.1016/j.jad.2011.09.012
- van Melick, N., Meddeler, B. M., Hoogeboom, T. J., Nijhuis-van der Sanden, M. W. G., & van Cingel, R. E. H. (2017). How to determine leg dominance: The agreement between self-reported and observed performance in healthy adults. *Plos One*, 12(12), e0189876. doi:10.1371/journal.pone.0189876
- Vanhatalo, A., Doust, J. H., & Burnley, M. (2007). Determination of critical power using a 3-min all-out cycling test. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(3), 548–555. doi:10.1249/mss.0b013e31802dd3e6
- Veni, T., Boyas, S., Beaune, B., Bourgeois, H., Rahmani, A., Landry, S., ... Morel, B. (2019). Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*, 27(1), 229–238. doi:10.1007/s00520-018-4320-0

- Vikne, H., Gundersen, K., Liestøl, K., Maelen, J., & Vøllestad, N. (2012). Intermuscular relationship of human muscle fiber type proportions: slow leg muscles predict slow neck muscles. *Muscle & Nerve*, *45*(4), 527–535. doi:10.1002/mus.22315
- Weis, J. (2011). Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, *11*(4), 441–446. doi:10.1586/erp.11.44
- Weis, J., Tomaszewski, K. A., Hammerlid, E., Ignacio Arraras, J., Conroy, T., Lanceley, A., ... EORTC Quality of Life Group. (2017). International Psychometric Validation of an EORTC Quality of Life Module Measuring Cancer Related Fatigue (EORTC QLQ-FA12). *Journal of the National Cancer Institute*, *109*(5). doi:10.1093/jnci/djw273
- Westland, J. C. (2010). Lower bounds on sample size in structural equation modeling. *Electronic commerce research and applications*.
- White, C., Dixon, K., Samuel, D., & Stokes, M. (2013). Handgrip and quadriceps muscle endurance testing in young adults. *SpringerPlus*, *2*, 451. doi:10.1186/2193-1801-2-451
- Wild, C. P., Weiderpass, E., & Stewart, B. W. (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Licence: CC BY-NC-ND 3.0
- Wittekind, A. L., Micklewright, D., & Beneke, R. (2011). Teleoanticipation in all-out short-duration cycling. *British Journal of Sports Medicine*, *45*(2), 114–119. doi:10.1136/bjism.2009.061580
- Woo, B., Dibble, S. L., Piper, B. F., Keating, S. B., & Weiss, M. C. (1998). Differences in fatigue by treatment methods in women with breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, *25*(5), 915–920.
- Yavuzsen, T., Davis, M. P., Ranganathan, V. K., Walsh, D., Siemionow, V., Kirkova, J., ... Yue, G. H. (2009). Cancer-related fatigue: central or peripheral? *Journal of Pain and Symptom Management*, *38*(4), 587–596. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.12.003
- Zghal, F., Cottin, F., Kenoun, I., Rebaï, H., Moalla, W., Dogui, M., ... Martin, V. (2015). Improved tolerance of peripheral fatigue by the central nervous system after endurance training. *European Journal of Applied Physiology*, *115*(7), 1401–1415. doi:10.1007/s00421-015-3123-y

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Annexes

RESEARCH PAPER

Neuromuscular fatigability amplitude and aetiology are interrelated across muscles

Martin Chartogne¹  | Abderrahmane Rahmani¹ | Lucie Nicolon¹ | Marc Jubeau²  | Baptiste Morel³

¹ Movement, Interactions, Performance Laboratory, Le Mans University, Le Mans, France

² Movement, Interactions, Performance Laboratory, Nantes University, Nantes, France

³ Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité, Université Savoie Mont Blanc, Chambéry, France

Correspondence

Martin Chartogne: Laboratoire Motricité, Interactions, Performance, Département STAPS - Le Mans Université, Avenue Olivier Messiaen, 72000 Le Mans, France.
Email: martin.chartogne@univ-lemans.fr

Edited by: Joseph Bruton

Funding information

Ligue nationale contre le cancer; Région Pays de la Loire

Abstract

Neuromuscular fatigability is commonly attributed to central and peripheral origins. However, there is strong evidence of interactions between these two mechanisms. According to the idea that peripheral fatigability might be centrally regulated, one can hypothesize that neuromuscular fatigability would be correlated between different muscle groups at the individual level.

Thirty-two healthy participants (16 women and 16 men) completed two 5 min fatiguing exercises [60 isometric maximal voluntary contractions (MVCs)] with finger flexors (FFs) and ankle plantar flexors (PFs) in two randomized sessions. Neuromuscular testing was conducted before, during (every six MVCs) and directly after the fatigue procedure. The force asymptote (F_A) was calculated as the asymptote of the force–time relationship. Changes (post- vs. pre-fatigue) in the exercise-evoked force (ΔDb_{100}), voluntary activation (ΔVA) and central activation ratio (ΔCAR) were also investigated. Significant correlations were found between FFs and PFs for F_A , ΔDb_{100} and ΔVA ($r = 0.65$, $r = 0.63$ and $r = 0.50$, respectively). A significant negative correlation between ΔCAR and ΔDb_{100} was evidenced for both PFs ($r = -0.82$) and FFs ($r = -0.57$).

Neuromuscular fatigability is correlated between different muscle groups at the individual level. The results support the idea that a restrained motor drive prevents large peripheral perturbations and that individuals exhibit correlated fatigability aetiology regardless of the muscle group tested. Widely different central/peripheral profiles can be found amongst individuals, and a part of the fatigability aetiology can be regarded as an individual characteristic.

KEYWORDS

fatigability origin, force–time asymptote, intermuscle comparison

1 | INTRODUCTION

From a neuromuscular perspective, fatigability is defined as a reduction in the force-generating capacity of the neuromuscular system that occurs during sustained activity (Bigland-Ritchie,

Johansson, Lippold, & Woods, 1983) and involves central and peripheral neurophysiological mechanisms, according to whether the alterations are proximal or distal to the neuromuscular junction, respectively. Although neuromuscular fatigability has historically been dissociated into these two mechanistic groups, literature

from the past decade has provided evidence of distinct interactions between muscles and the brain, notably theorized in the 'sensory tolerance limit' concept (Gandevia, 2001). This hypothetical construct purports that exercise intensity is regulated by a central integration of all feedbacks and feedforwards, including: (i) muscle afferents directly and indirectly involved in exercise (especially, group III and IV spindle afferents); (ii) previously exercised muscle afferents; (iii) pain from exercising and non-exercising muscles; (iv) respiratory muscle feedback; and (v) corollary discharge associated with central motor command (for review, see Hureau, Romer, & Amann, 2016). However, the central control of motor output cannot be considered as a mere reflex, because it also incorporates cognitive appraisal (St Clair Gibson, Swart, & Tucker, 2017). This negative regulation loop leads to decreased performance and thus to neuromuscular fatigability during exercise.

Neuromuscular fatigability is influenced by numerous parameters, such as muscle type (i.e. fibre typology and muscle mass), contraction characteristics (e.g. mode, velocity, intensity and duration) and duty cycle (for review, see Enoka & Stuart, 1992). Although all of these parameters demonstrate the mean effect when examined, a wide between-participant variability has regularly been reported. Yet, as recently highlighted by Neyroud et al. (2016), the analysis of means from aggregated data hides individual behaviour that might contain essential information. For instance, although the mean reduction in voluntary activation (VA; an indicator of central fatigue) in knee extensors was double that of plantar flexors (PFs) after an ultramarathon treadmill run, a moderate significant correlation between VA decrease in both muscles was demonstrated (Martin et al., 2010). In the same way, although 90 deg s^{-1} isokinetic knee extensions induced greater reductions of evoked force (an indicator of peripheral fatigue) than 30 deg s^{-1} contractions, these decreases were positively correlated with both velocity conditions (Morel, Lapole, Liotard, & Hautier, 2019). These results suggest that, at the individual level, neuromuscular fatigability observed in different exercise conditions can be proportionally related, although magnitude can vary.

Maximal handgrip strength has been shown to be a valid measure of overall muscle strength (Roberts, Frye, Ahn, Ferreira, & Judge, 2013). Given its simplicity and low cost, it is widely used in clinical practice to assess overall muscular fitness (Cruz-Jentoft et al., 2010). However, maximal capacity at rest does not represent the intensity that can be maintained during prolonged tasks of daily living, when neuromuscular fatigability can rise (e.g. food shopping, house cleaning). That is, in part, why there has been a growing interest over the past decade in researching the neuromuscular fatigability of patients with chronic diseases, despite the inconsistent findings. Methodological discrepancies, such as the testing of different muscles, might explain the varied results. It is unknown whether fatigability levels across different muscles throughout an individual are related, as has been shown to be the case for maximal strength (Roberts et al., 2013). Although mean fatigability is known to be muscle specific [Wolkorte, Heersema, & Zijdwind, 2015; e.g. PFs are less fatigable than finger flexors (FFs)], very few studies have investigated the

New Findings

- **What is the central question of this study?**

Is neuromuscular fatigability interrelated between different muscle groups from the same individual during isometric all-out exercise?

- **What is the main finding and its importance?**

Although the average decrease can vary between muscles, an individual demonstrates interrelated fatigability aetiology regardless of the muscle group tested. The inter-individual variability provides evidence of different profiles common between muscles, which can be regarded as an individual characteristic.

possible relationships of fatigability between different muscles, and the reported results are inconsistent. Although Severijns, Van Geel, and Feys (2018) showed a moderate correlation between the fatigue index of elbow flexors and shoulder abductors, other studies revealed no correlation between the fatigue index of knee extensors and FFs (White, Dixon, Samuel, & Stokes, 2013) or of finger abductors, FFs and elbow flexors (Severijns et al., 2018). As a result of the different methodologies used, these studies offer no definitive understanding regarding the consistency of fatigability patterns across different muscles.

Several methods allow for assessment of fatigability, such as using fixed-intensity exercises until exhaustion or by having participants perform a given number of muscle contractions. However, these evaluations do not take into full consideration the force-time relationship and might be a reason for these aforementioned inconsistent results. There is no relationship between the initial maximal force produced, the rate of force decrease and the force plateau reached after a prolonged supramaximal task (Poole, Burnley, Vanhatalo, Rossiter, & Jones, 2016). To counteract these limitations, it is possible to perform repeated maximal voluntary contractions until the force plateau is reached, as initially proposed by Burnley (2009) regarding knee extensors and validated for FFs (Kellawan & Tschakovsky, 2014) and PFs (Abdalla, Denadai, Bassan, & Greco, 2018).

The aim of the present study was to examine whether the neuromuscular fatigability of FFs and PFs during a prolonged all-out test from the same individual would be interrelated. Furthermore, we investigated central and peripheral regulation using VA and evoked force (Db_{100}) for these two muscle groups. We hypothesized that: (i) neuromuscular fatigability would be interrelated between PFs and FFs; (ii) peripheral perturbations (i.e. contractility loss) would be restricted by limited VA; and (iii) central-peripheral regulatory mechanisms would be similar for an individual, regardless of the tested muscle group.

2 | METHODS

2.1 | Ethical approval

All participants were informed of possible risks and discomfort associated with the experimental procedures before giving their written consent to participate. The study was conducted according to the *Declaration of Helsinki*, and approval was obtained from the local ethics committee of human research (Committee for Health Researches, Studies and Evaluations in the Field of Health of Le Mans University, reference no. CERRES-UM-2020-1). This study is not registered in a database.

2.2 | Participants

Thirty-two healthy volunteers participated in the study (16 women, 21.6 ± 2.1 years old, 56.3 ± 5.8 kg and 166.2 ± 7.4 cm, and 16 males, 25.6 ± 6.4 years old, 74.0 ± 8.4 kg and 179.4 ± 6.4 cm; means \pm SD). None of the participants reported neurological, muscular or skeletal disorders that would influence their sensorimotor performance.

2.3 | Experimental design

The experimental design was composed of three separate sessions. The first session was used to familiarize participants with the testing procedures. The second and third consisted of two randomized experimental sessions separated by 1 week to test ankle PFs and FFs. The same protocol was used for both muscles and performed at the same time of day to account for diurnal variations in maximal force production and corticospinal excitability (Tamm, Lagerquist, Ley, & Collins, 2009). Participants first completed a standardized warm-up of 10 submaximal contractions of 4 s at 50% of their self-estimated maximal force with 4 s of recovery between each. After a 2 min recovery period, maximal voluntary contraction (MVC) measurements were conducted. After another 2 min period of rest, a pre-fatigue neuromuscular test was performed, followed by a fatigue procedure (60 MVCs). Finally, participants performed post-fatigue neuromuscular tests.

2.4 | Force measurements

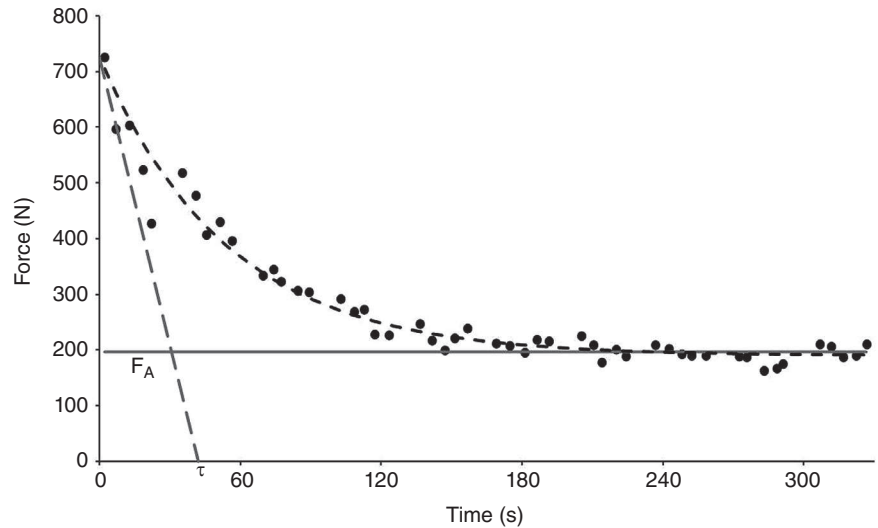
Pre-fatigue MVC measurements were composed of two 4 s MVCs separated by a 2 min rest period. If the difference between these MVCs was $>5\%$, a third one was performed. The highest peak force was considered as the MVC in non-fatiguing conditions. For all MVCs, participants were instructed to produce contractions as strong as possible and to try to maintain the same intensity from the beginning until the end of the 4 s period. During PF sessions, participants were asked to perform MVCs while lying in the prone position on a patient

examination table. With their knee fully extended and an ankle angle of 90 deg, their dominant foot was secured and blocked at the metatarsal level by a custom-made device, enabling measurement of isometric force with a load cell. To limit the participation of other muscle groups, participants were strapped across the pelvis and were instructed to focus on exclusively performing a plantar flexion movement and not to involve the upper limbs. For the FF sessions, handgrip force was recorded while asking participants to grip as strongly as possible with their dominant hand a custom-made device equipped with the same load cell. To limit compensatory movements, they remained seated with their elbow at an angle of ~ 90 deg, maintaining their wrist in the neutral position and their non-dominant hand on their thigh. The handgrip apparatus was held over the middle of the palm, and the thumb was not hooked, in order to avoid force production by the abductor pollicis muscle.

2.5 | Neuromuscular testing procedure

Neuromuscular tests were conducted before, during (every six MVCs) and directly after the fatigue procedure. Peripheral fatigue can be assessed after physical exercise by a decrease in Db_{100} . Central fatigue occurs when an increment in force is measured during supra-maximal stimulation above that produced in voluntary conditions. Considering neuromuscular fatigability as a combination of peripheral and central fatigue, the amplitudes of the superimposed and potentiated doublet force responses were measured. For all neuromuscular tests, one MVC was performed with 100 Hz paired stimuli superimposed on the force plateau and evoked 2 s after the MVC was completed on the relaxed muscles (i.e. whether PFs or FFs). A longer recovery time between MVCs (5 s instead of 1 s) was allocated for these neuromuscular tests to enable relaxed muscle stimulation. All electrical stimulations were delivered with a constant-current electrical stimulator (DS7A-H; Digitimer, Welwyn Garden City, UK) using square-wave stimuli of 200 μ s duration with a maximal voltage of 400 V. During PF sessions, electrical muscle stimulations were delivered transcutaneously via rectangular self-adhesive electrodes (5 cm \times 10 cm; Compex). The cathode was placed over the gastrocnemii (~ 5 cm distal to the popliteal fossa), and the anode was affixed over the soleus (~ 10 cm proximal to the calcaneus). During FF sessions, electrical nerve stimulations were delivered transcutaneously via square self-adhesive electrodes (5 cm \times 5 cm; Compex, DJO France, Mouguerre, France). The cathode was placed over the median nerve on the ulnar fossa, and the anode was attached 2 cm over the olecranon process. The supramaximal stimulation intensity used during neuromuscular testing was determined for each experimental session before the warm-up (at rest) by progressively increasing the current in 20 mA increments until there was no further increase in the evoked isometric twitch response. The final intensity obtained was increased further by 20% to ensure stimulus supramaximality (optimal intensities of 174.4 ± 32.5 and 180.8 ± 46.2 mA for PFs and FFs, respectively).

FIGURE 1 Force–time relationship obtained during the 5 min neuromuscular tests. Each dot represents the peak force during a maximal voluntary contraction. The black dashed curve represents the fitting procedure (described in ‘Data analysis’), the grey dashed line the curvature constant (τ) and the continuous grey horizontal line the force asymptote (F_A)



2.6 | Fatigue procedure

The fatigue procedure consisted of 60 MVCs during 5 min (4 s contraction time followed by 1 s recovery). The duty cycle was ensured using a metronome composed of sound and visual signals to cue participants for contraction and relaxation times. To limit eventual pacing strategies, each person was kept uninformed of the number of contractions completed and the remaining time left in the procedure. In addition, participants were offered verbal encouragement by investigators throughout the test.

2.7 | Data acquisition and analysis

Force was measured with a load cell (LSB350; FUTEK, Irvine, CA, USA) rigorously calibrated before the experiment and stored at a sampling rate of 2 kHz on a computer using an analog-to-digital converter (Power Laboratory/16SP; AD Instruments, Bella Vista, NSW, Australia). The force signal was then filtered (Butterworth order 2, lowpass 10 Hz). Maximal force was calculated as the peak force (F_{peak}) occurring during each 4 s MVC set (Figure 1). In order to determine the maximal neuromuscular fatigability (i.e. force plateau), non-linear regression techniques were used to fit the kinetics of F_{peak} (expressed as a percentage of MVC) as a function of time for each participant (Equation 1; Hendrix et al., 2009). Fittings were performed via non-linear least squares procedures with Matlab 2016a (The MathWorks, Natick, MA, USA), using an iterative process in order to minimize the sum of squared error between the fitted function and the observed values:

$$F_{\text{peak}}(t) = F_A + (100 - F_A) \times e^{-t/\tau} \quad (1)$$

where F_A corresponds to the force–time relationship asymptote, expressed as a percentage of the MVC; t is the time of contractions; and τ , considered as the rate of force decrease, is the curvature constant (in seconds).

Given that superimposed stimulations were not always elicited directly at MVC peak force, a correction factor for determination of VA was adopted (Strojnik & Komi, 1998), as follows:

$$VA(\%) = \{ [1 - (\text{SIT} \times \text{FS}/\text{MVC})] / \text{Db}_{100} \} \times 100 \quad (2)$$

where MVC is the maximal force before the superimposed stimulation; FS represents the force when superimposed stimulation was applied; SIT is the difference between MVC and force induced by the superimposed stimulation; FS represents the force when superimposed stimulation was applied; and Db_{100} is the force produced by the potentiated stimulation in resting conditions.

Considering that VA is dependent on Db_{100} (Equation 2), the correlation analysis of voluntary activation–contractile properties could therefore be biased. Given that the central activation ratio (CAR) and VA are two parameters commonly used in the estimation of muscle inactivation (Behm, Power, & Drinkwater, 2001), CAR was also used instead of VA in these correlation analyses. It was calculated as follows (Kent-Braun, 1997):

$$\text{CAR} = \text{MVC}/\text{FS} \quad (3)$$

where MVC is the maximal force before the superimposed stimulation, and FS represents the force when superimposed stimulation was applied.

All neuromuscular parameters presented in the Results were expressed as pre-fatigue–post-fatigue differences and normalized to pre-fatigue test values (i.e. ΔDb_{100} , ΔVA and ΔCAR).

2.8 | Statistical analysis

All data were analysed with Statistica v.8.0 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) and expressed as means \pm SD. The normality of error distribution was examined using the Shapiro–Wilk test, and homogeneity of variance was verified using Levene’s test. With the

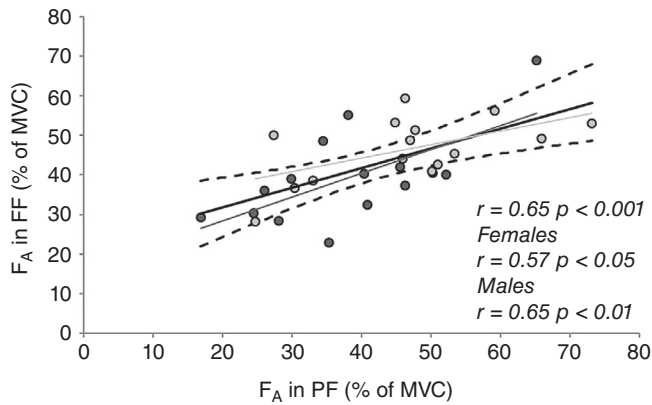


FIGURE 2 Correlation between force asymptote (F_A) in ankle plantar flexors (PFs) and finger flexors (FFs), expressed as a percentage of maximal voluntary contraction (MVC). Dark dots represent data for men and black grey line the corresponding regression line. Light grey dots represent data for women and light grey line the corresponding regression line. Black line represents the regression line for all participants. Dotted lines represent the 95% confidence interval of the regression line

assumption of normality and homogeneity of variance confirmed, an ANOVA for repeated measures was performed to compare the F_A , ΔDb_{100} , ΔVA and ΔCAR in PFs and FFs. If a significant difference was found, the effect size, represented by partial eta-squared (η_p^2), was measured and classified as 'moderate' and 'large' with values of 0.07 and 0.14, respectively (Cohen, 1988). Linear regression analyses were performed to verify the influence of F_A in PFs on F_A in FFs, ΔDb_{100} of PFs on ΔDb_{100} of FFs, ΔVA of PFs on ΔVA of FFs, and ΔDb_{100} on ΔCAR of PFs and FFs, respectively. The correlation coefficients (r) were calculated for each regression analysis. In order to complete analyses of sex-related differences, Student's unpaired t tests were performed between F_A , ΔDb_{100} and ΔVA in both PFs and FFs. Correlation coefficient values of 0.00–0.19, 0.20–0.39, 0.40–0.59, 0.60–0.79 and >0.79 were classified as very weak, weak, moderate, strong and very strong, respectively, as proposed by Evans (1996). The significance level was set at $P < 0.05$.

3 | RESULTS

3.1 | Neuromuscular fatigability

Pre-fatigue peak forces were 633.0 ± 204.3 and 380.3 ± 115.0 N in PFs and FFs, respectively. Post-fatigue peak forces were 259.7 ± 120.7 N in PFs and 145.8 ± 38.8 N in FFs. The F_A was equal to $42.4 \pm 13.5\%$ of MVC in PFs (range 16.9–73.1% of MVC) and $43.0 \pm 10.5\%$ of MVC in FFs (range 22.9–68.9% of MVC) and was not significantly different between both muscles ($P = 0.766$). A strong correlation was observed between the two muscle groups (Figure 2). Pre-fatigue peak forces were significantly different between men and women in PFs (769.8 ± 231.5 and 512.0 ± 115.0 N; $P < 0.01$) and in FFs (472.0 ± 98.2 and 297.2 ± 51.6 N; $P < 0.01$), respectively. The F_A was also significantly

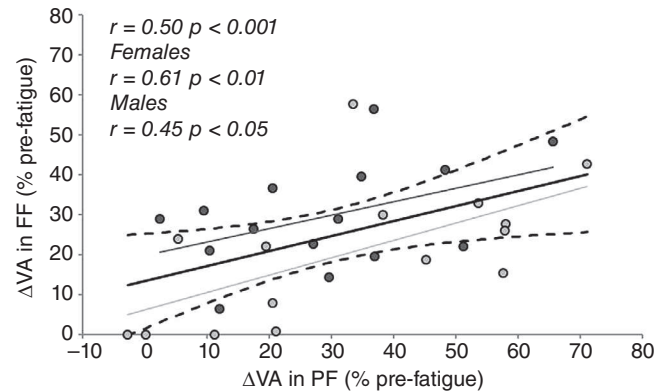


FIGURE 3 Correlation between voluntary activation (ΔVA) in ankle plantar flexors (PFs) and finger flexors (FFs). Dark grey dots represent data for men and black grey line the corresponding regression line. Light grey dots represent data for women and light grey line the corresponding regression line. Black line represents the regression line for all participants. Dotted lines represent the 95% confidence interval of the regression line

different between men and women in both PFs (38.2 ± 12.5 and $46.6 \pm 13.7\%$ of MVC; $P = 0.04$) and FFs (39.4 ± 11.5 and $46.6 \pm 8.2\%$ of MVC; $P = 0.03$), respectively.

3.2 | Voluntary activation

The pre-fatigue VA values were $92.9 \pm 9.7\%$ (range 68.0–99.9%) in PFs and $93.5 \pm 8.9\%$ in FFs (range 71.4–95.7%). The post-fatigue VA values were $65.0 \pm 21.3\%$ in PFs and $70.2 \pm 17.8\%$ in FFs. No significant difference was found between ΔVA in PFs ($30.0 \pm 20.7\%$) and ΔVA in FFs ($25.5 \pm 15.2\%$; $P = 0.104$). There was also no significant difference between ΔCAR in PFs ($14.1 \pm 10.8\%$) and in FFs ($13.3 \pm 9.2\%$; $P = 0.351$). However, a moderate significant correlation was found between FF and PF ΔVA (Figure 3). There was no significant difference between women and men for both muscles.

3.3 | Evoked force

The pre-fatigue Db_{100} values were 167.1 ± 41.3 and 122.7 ± 39.6 N in PFs and FFs, respectively. The post-fatigue values were 113.1 ± 40.0 N in PFs and 55.8 ± 22.9 N in FFs. Despite a significant difference between the ΔDb_{100} of PFs ($32.5 \pm 18.5\%$) and FFs ($52.0 \pm 20.0\%$; $P < 0.001$; $\eta_p^2 = 0.61$), a strong correlation was found between the two (Figure 4). There was no significant difference between women and men in both muscles.

3.4 | Central-peripheral regulation

The correlations between ΔVA and ΔCAR were significant for PFs ($r = 0.82$; $P < 0.01$) and FFs ($r = 0.76$; $P < 0.01$). A significant negative

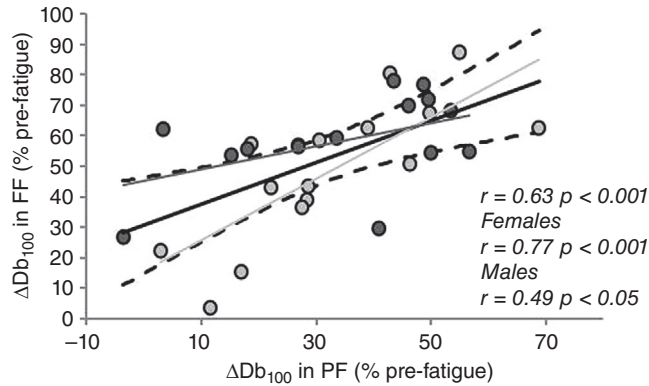


FIGURE 4 Correlation between evoked forces (ΔDb_{100}) in ankle plantar flexors (PFs) and finger flexors (FFs). Dark grey dots represent data for men and black grey line the corresponding regression line. Light grey dots represent data for women and light grey line the corresponding regression line. Black line represents the regression line for all participants. Dotted lines represent the 95% confidence interval of the regression line

correlation between ΔCAR and ΔDb_{100} was demonstrated for both PFs ($r = -0.82$; $P < 0.001$; Figure 5a) and FFs ($r = -0.57$; $P < 0.001$; Figure 5b). Significant negative correlations were demonstrated for men and women for both PFs (male, $r = -0.78$; $P < 0.001$; and female, $r = -0.81$; $P < 0.001$) and FFs (male, $r = -0.60$; $P < 0.05$; and female, $r = -0.68$; $P < 0.01$).

4 | DISCUSSION

The aim of the present study was to examine whether neuromuscular fatigability of FFs and PFs during a prolonged all-out test from the same individual would be interrelated. The main findings were as follows: (i) force asymptote relative to maximal force was positively correlated between PFs and FFs; (ii) voluntary activation and evoked force decrease were negatively correlated for both PFs and FFs; and

(iii) fatigability aetiology was individually interrelated in both tested muscle groups.

4.1 | Neuromuscular fatigability

The force asymptote represents maximal force decrease for the given exercise conditions, and thus fatigability from a neuromuscular point of view. Theoretically, once this stable state is reached, it can be maintained indefinitely. The mean relative force asymptotes measured in the present study (FFs, 42.4% of MVC; PFs, 43.0% of MVC; not statistically different) are similar to those reported in previous studies for FFs (40.3% of MVC; Veni et al., 2018) and PFs (40.9% of MVC; Abdalla et al., 2018). Although these data are similar, it is important to note the high inter-individual variability (range, ~20–70% of MVC for both muscle groups). Despite the rare reporting of individual data, Nordlund, Thorstensson, and Cresswell (2003) documented a similarly wide range of 0.7–55.8% peak torque decrease after 90 maximal isometric plantar flexions. Our study highlights that an individual exhibiting greater fatigability in PFs would also exhibit greater fatigability in FFs, as evidenced by the strong correlation between force asymptotes of these two different muscle groups (Figure 2). Consequently, neuromuscular fatigability is highly variable between individuals but could be interrelated between different muscle groups. Although this is coherent with results from a previous study (Severijns et al., 2018), some other studies are inconsistent (White et al., 2013). One reason for these discrepancies might be that the studies used relatively short fatiguing exercises (36 and 30 s of accumulated contraction time, respectively, compared with 240 s in the present study). Such protocols could prevent participants from reaching their maximal fatigability level (i.e. force asymptote), which is unrelated to the initial decrease in performance (Poole et al., 2016).

Differences were observed between male and female participants for pre-fatigue peak forces and F_A in both muscle groups. These results are consistent with Ansdell et al. (2019), which, to our knowledge, is

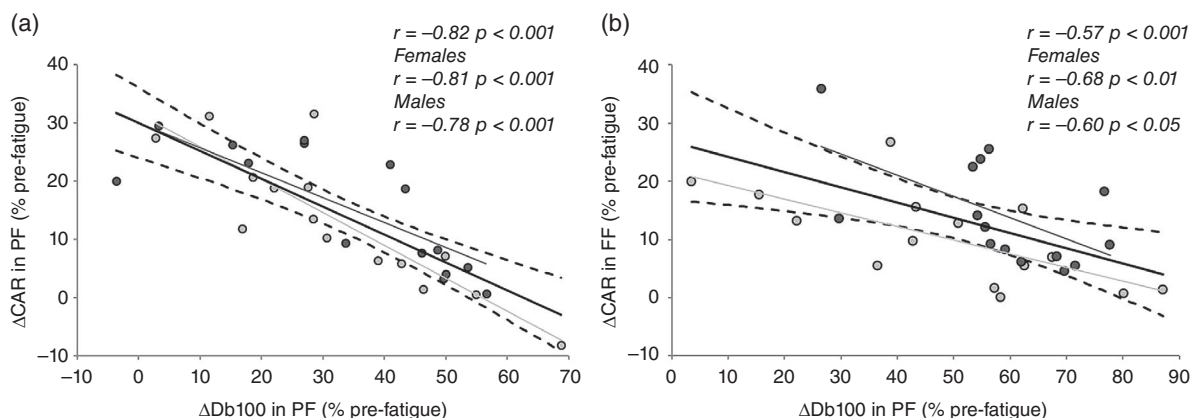


FIGURE 5 Relationship between central activation ratio (ΔCAR) and evoked forces (ΔDb_{100}) in ankle plantar flexors (PFs; a) and finger flexors (FFs; b). Dark grey dots represent data for men and black grey line the corresponding regression line. Light grey dots represent data for women and light grey line the corresponding regression line. Black line represents the regression line for all participants. Dotted lines represent the 95% confidence interval of the regression line

the only study investigating sex-related differences using the critical force concept. They reported that females demonstrated a greater relative critical intensity than males during intermittent isometric knee extensions. Nevertheless, they used a different methodology to determine critical force. Participants first performed four exercises to task failure at different submaximal intensities, with critical force being assessed as the intensity–duration relationship asymptote (Poole et al., 2016). They then performed neuromuscular fatigability assessments before and after trials at 10% below and 10% above critical intensity. In both conditions, male and female participants reported similar voluntary activation decreases, whereas evoked force decreases were larger in males. Our results showed no differences in ΔVA , ΔCAR and ΔDb_{100} between men and women. This inconsistency might be attributable to the task dependence of neuromuscular fatigability. To gain a better understanding of the similarities of muscle fatigability across different muscle groups, we also investigated the central–peripheral regulation through ΔCAR (central mechanisms) and ΔDb_{100} (peripheral mechanisms) when critical force was reached.

4.2 | Central–peripheral regulation

According to the ‘sensory tolerance limit’ concept (Gandevia, 2001), central regulatory mechanisms of peripheral fatigue might be involved for both muscle groups. An analysis of a possible relationship between ΔCAR and ΔDb_{100} might allow us to understand the central–peripheral interconnections better. We demonstrated a moderate and very strong negative correlation between ΔCAR and ΔDb_{100} , for FFs and PFs, respectively (Figure 5). This is consistent with previous results from Nordlund et al. (2003) and Morel et al. (2019), who also reported strong significant negative correlations between VA and Db_{100} after a fatiguing protocol for isometric plantar flexions and isokinetic knee extensions, respectively. Regarding central–peripheral regulations of fatigability in men and women, negative correlations were also found for both muscles. The lower negative correlation in FFs could be explained by methodological limitations (e.g. possible muscular co-activation and differences in stimulation methods), notwithstanding our efforts to create standardized assessment conditions.

The ‘sensory tolerance limit’ concept hypothesizes that descending motor drive is regulated by a negative feedback loop, which is the sum of feedback and feedforward mechanisms adjusted by cognitive appraisals (Gandevia, 2001). In turn, reduced descending motor drive might limit metabolic activity and peripheral perturbations. This might explain why participants who exhibit the highest ΔCAR have the lowest ΔDb_{100} , and vice versa. It is worth noting that very high inter-individual differences were recorded despite having a relatively homogeneous population (all participants were active, healthy students). These differences were possibly attributable to factors such as training status (O’Leary, Collett, Howells, & Morris, 2017; Zghal et al., 2015) or psychological aspects (Lambert, St. Clair Gibson, & Noakes, 2005; e.g. motivation, anxiety or mental stress), making each individual uniquely sensitive to feedback/feedforward mechanisms. Although peripheral

fatigue can be regulated individually by the central mechanisms, it is conceivable that the aetiology of neuromuscular fatigability remains similar between different muscles for a person.

4.3 | Neuromuscular fatigability aetiology profile

A moderate positive correlation was found regarding ΔVA (Figure 3), and no difference between the two muscle groups was found. This indicates that participants tended to experience consistently either lower or higher central fatigue, regardless of the muscle group studied. Martin et al. (2010) previously reported a significant correlation between knee extensors and ankle PFs for VA after a 24 h treadmill run. A notable difference from our study is that these muscular groups were fatigued simultaneously during the run. The ΔDb_{100} was significantly higher for FFs compared with PFs. Such distinctions could be attributable, in part, to their different fibre-type distributions, because FFs have a higher percentage of fast-twitch muscle fibres (Johnson, Polgar, Weightman, & Appleton, 1973), which are known to be more fatigable owing to peripheral mechanisms (Thorstensson & Karlsson, 1976). Nevertheless, there is a strong positive correlation between both muscles for ΔDb_{100} (Figure 4). Given that the ΔVA was positively correlated for both muscles, it might have more or less limited the peripheral perturbations in the same way for FFs and PFs. Additionally, Vikne, Gundersen, Liestøl, Mælen, and Vøllestad (2012) suggest an across-muscle phenotype with respect to fibre-type proportions. An individual could have a similarly low or high relative fast-twitch fibre proportion, leading to a low or high ΔDb_{100} for both FFs and PFs. One should note that the present study does not provide direct evidence of the mechanisms involved and that the previous hypothesis remains highly speculative. Nevertheless, neuromuscular fatigability aetiology seems to have a common feature across different muscles for an individual.

Further studies are needed to investigate whether these similar neuromuscular fatigability regulations are common for larger muscles (e.g. knee extensors) or for whole-body exercise (e.g. cycling or running), where peripheral perturbations can be more generalized, such as pain from exercising and non-exercising muscles or respiratory muscle fatigability. In the same way, these regulations were similar for maximal tests but could be different for submaximal time-to-exhaustion exercises. Another potential bias was the use of different electrical stimulation methods according to the muscle group studied (i.e. nervous in FFs and muscular in PFs). However, because Neyroud et al. (2015) demonstrated that both methods can be used interchangeably for assessment of neuromuscular function in unfatigued and fatigued states, the provided evaluation of central and peripheral indices can be considered as reliable.

4.4 | Practical applications

According to previous and present findings, central regulation and peripheral perturbations might be similar between different muscle groups

for an individual. Participants who mainly exhibited central fatigue within one muscle also did so within another. We can thus hypothesize that at least one part of neuromuscular fatigability aetiology is an individual characteristic, in that a person can present a more central or a more peripheral profile of neuromuscular fatigability. These results could be particularly relevant in clinical screenings for neuromuscular fatigability assessments, where handgrip tests are already commonly used to evaluate whole-body strength capacity (Alonso et al., 2018; Bohannon, 2015). These tests could also provide an indication of neuromuscular fatigability and its aetiology, proving to be particularly relevant in the planning of training and adaptation for health or performance purposes.

4.5 | Conclusion

To conclude, the present study has demonstrated that the force asymptote determined during prolonged, repeated maximal isometric contractions is positively correlated between PFs and FFs. Furthermore, the individual decrease in voluntary activation (represented by the ΔCAR) and evoked force (represented by the ΔDb_{100}) are negatively correlated for both muscles, supporting the idea that a restrained motor drive prevents large peripheral perturbations. Although the average decrease can vary between muscles, our results show that an individual demonstrates interrelated fatigability aetiology regardless of the muscle group tested. The high inter-individual variability provides evidence of different profiles (schematically central or peripheral) that are, at least in part, common between muscles and thus are a characteristic of an individual's neuromuscular system.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the participants for their involvement. This study was funded by the 'Ligue nationale contre le cancer' (thesis scholarship to M. Chartogne) and the 'Région Pays de la Loire' (project BIOCARE FAcTory).

COMPETING INTERESTS

None declared.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The experiments were performed in the Movement, Interactions, Performance Laboratory (EA4334), Le Mans (France). Conception or design of the work: M.C., A.R. and B.M. Acquisition, analysis or interpretation of data for the work and drafting of the work or revising it critically for important intellectual content: all authors. All authors have approved the final version of the manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available owing to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Martin Chartogne  <https://orcid.org/0000-0002-9353-6677>

Marc Jubeau  <https://orcid.org/0000-0002-4878-7813>

REFERENCES

- Abdalla, L. H. P., Denadai, B. S., Bassan, N. M., & Greco, C. C. (2018). Exercise tolerance during muscle contraction below and above the critical torque in different muscle groups. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 43, 174–179.
- Alonso, A. C., Ribeiro, S. M., Silva Luna, N. M., Peterson, M. D., Bocalini, D. S., Serra, M. M., ... Garcez-Leme, L. E. (2018). Association between handgrip strength, balance, and knee flexion/extension strength in older adults. *PLoS ONE*, 13, e0198185.
- Ansdell, P., Brownstein, C. G., Škarabot, J., Hicks, K. M., Howatson, G., Thomas, K., ... Goodall, S. (2019). Sex differences in fatigability and recovery relative to the intensity–duration relationship. *The Journal of Physiology*, 597, 5577–5595.
- Behm, D., Power, K., & Drinkwater, E. (2001). Comparison of interpolation and central activation ratios as measures of muscle inactivation. *Muscle and Nerve*, 24, 925–934.
- Bigland-Ritchie, B., Johansson, R., Lippold, O. C., & Woods, J. J. (1983). Contractile speed and EMG changes during fatigue of sustained maximal voluntary contractions. *Journal of Neurophysiology*, 50, 313–324.
- Bohannon, R. W. (2015). Muscle strength: Clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18, 465–470.
- Burnley, M. (2009). Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. *Journal of Applied Physiology*, 106, 975–983.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Routledge.
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 39, 412–423.
- Enoka, R. M., & Stuart, D. G. (1992). Neurobiology of muscle fatigue. *Journal of Applied Physiology*, 72, 1631–1648.
- Evans, J. D. (1996). *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*. Pacific Grove: Brooks/Cole Pub. Co.
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, 81, 1725–1789.
- Hendrix, C. R., Housh, T. J., Johnson, G. O., Mielke, M., Camic, C. L., Zuniga, J. M., & Schmidt, R. J. (2009). Comparison of critical force to EMG fatigue thresholds during isometric leg extension. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41, 956–964.
- Hureau, T. J., Romer, L. M., & Amann, M. (2016). The 'sensory tolerance limit': A hypothetical construct determining exercise performance? *European Journal of Sport Science*, 18, 13–24.
- Johnson, M. A., Polgar, J., Weightman, D., & Appleton, D. (1973). Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *Journal of the Neurological Sciences*, 18, 111–129.
- Kellawan, J. M., & Tschakovsky, M. E. (2014). The single-bout forearm critical force test: A new method to establish forearm aerobic metabolic exercise intensity and capacity. *PLoS ONE*, 9, e93481.
- Kent-Braun, J. A. (1997). Noninvasive measures of central and peripheral activation in human muscle fatigue. *Muscle & Nerve. Supplement*, 5, S98–S101.

- Lambert, E. V., St. Clair Gibson, A., & Noakes, T. D. (2005). Complex systems model of fatigue: Integrative homeostatic control of peripheral physiological systems during exercise in humans. *British Journal of Sports Medicine*, *39*, 52–62.
- Martin, V., Kerherve, H., Messonnier, L. A., Banfi, J. C., Geysant, A., Bonnefoy, R., ... Millet, G. Y. (2010). Central and peripheral contributions to neuromuscular fatigue induced by a 24-h treadmill run. *Journal of Applied Physiology*, *108*, 1224–1233.
- Morel, B., Lapole, T., Liotard, C., & Hautier, C. (2019). Critical peripheral fatigue thresholds among different force-velocity conditions: An individual-based model approach. *Frontiers in Physiology*, *10*, 875.
- Neyroud, D., Cheng, A. J., Bourdillon, N., Kayser, B., Place, N., & Westerblad, H. (2016). Muscle fatigue affects the interpolated twitch technique when assessed using electrically-induced contractions in human and rat muscles. *Frontiers in Physiology*, *7*, 252.
- Neyroud, D., Temesi, J., Millet, G. Y., Verges, S., Maffiuletti, N. A., Kayser, B., & Place, N. (2015). Comparison of electrical nerve stimulation, electrical muscle stimulation and magnetic nerve stimulation to assess the neuromuscular function of the plantar flexor muscles. *European Journal of Applied Physiology*, *115*, 1429–1439.
- Nordlund, M. M., Thorstensson, A., & Cresswell, A. G. (2003). Central and peripheral contributions to fatigue in relation to level of activation during repeated maximal voluntary isometric plantar flexions. *Journal of Applied Physiology*, *96*, 218–225.
- O'Leary, T. J., Collett, J., Howells, K., & Morris, M. G. (2017). Endurance capacity and neuromuscular fatigue following high- vs moderate-intensity endurance training: A randomized trial. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, *27*, 1648–1661.
- Poole, D. C., Burnley, M., Vanhatalo, A., Rossiter, H. B., & Jones, A. M. (2016). Critical power: An important fatigue threshold in exercise physiology. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*, 2320–2334.
- Roberts, B. M., Frye, G. S., Ahn, B., Ferreira, L. F., & Judge, A. R. (2013). Cancer cachexia decreases specific force and accelerates fatigue in limb muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *435*, 488–492.
- Severijns, D., Van Geel, F., & Feys, P. (2018). Motor fatigability in persons with multiple sclerosis: Relation between different upper limb muscles, and with fatigue and the perceived use of the arm in daily life. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *19*, 90–95.
- St Clair Gibson, A., Swart, J., & Tucker, R. (2017). The interaction of psychological and physiological homeostatic drives and role of general control principles in the regulation of physiological systems, exercise and the fatigue process – The Integrative Governor theory. *European Journal of Sport Science*, *18*, 25–36.
- Strojnik, V., & Komi, P. V. (1998). Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, *84*, 344–350.
- Tamm, A. S., Lagerquist, O., Ley, A. L., & Collins, D. F. (2009). Chronotype influences diurnal variations in the excitability of the human motor cortex and the ability to generate torque during a maximum voluntary contraction. *Journal of Biological Rhythms*, *24*, 211–224.
- Thorstensson, A., & Karlsson, J. (1976). Fatiguability and fibre composition of human skeletal muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*, *98*, 318–322.
- Veni, T., Boyas, S., Beaune, B., Bourgeois, H., Rahmani, A., Landry, S., ... Morel, B. (2018). Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: A pilot study. *Supportive Care in Cancer*, *27*, 229–238.
- Vikne, H., Gundersen, K., Liestøl, K., Mælen, J., & Vøllestad, N. (2012). Inter-muscular relationship of human muscle fibre type proportions: Slow leg muscles predict slow neck muscles. *Muscle and Nerve*, *45*, 527–535.
- White, C., Dixon, K., Samuel, D., & Stokes, M. (2013). Handgrip and quadriceps muscle endurance testing in young adults. *SpringerPlus*, *2*, 451.
- Wolkorte, R., Heersema, D. J., & Zijdwind, I. (2015). Muscle fatigability during a sustained index finger abduction and depression scores are associated with perceived fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *29*, 796–802.
- Zghal, F., Cottin, F., Kenoun, I., Rebaï, H., Moalla, W., Dogui, M., ... Martin, V. (2015). Improved tolerance of peripheral fatigue by the central nervous system after endurance training. *European Journal of Applied Physiology*, *115*, 1401–1415.

How to cite this article: Chartogne M, Rahmani A, Nicolon L, Jubeau M, Morel B. Neuromuscular fatigability amplitude and aetiology are interrelated across muscles. *Experimental Physiology*. 2020;1–9. <https://doi.org/10.1113/EP088682>

Neuromuscular, Psychological, and Sleep Predictors of Cancer-Related Fatigue in Cancer Patients

Martin Chartogne,¹ Abderrahmane Rahmani,¹ Sébastien Landry,²
Hugues Bourgeois,² Nicolas Peyrot,¹ Baptiste Morel³

Abstract

Mechanisms of cancer-related fatigue (CRF) are multidimensional. Hierarchical linear regression analyses were performed to test a multidimensional model of CRF including psychological, sleep, and neuromuscular fatigability in 45 cancer patients. Final model including anxiety/depression, sleep disturbances, and neuromuscular fatigability explained 56% of CRF variance. This could be useful for healthcare professionals offering tailored individual support to patients with CRF.

Background: Cancer-related fatigue (CRF) is the most reported side effect of cancer and its treatments. This distressing sense of exhaustion critically impairs quality of life and can persist for years after treatment completion. Mechanisms of CRF are multidimensional (eg, physical, psychological, or behavioral), suggesting the need for a complex assessment. Nevertheless, CRF remains assessed mainly with 1-dimensional questionnaires. The purpose of this study was to test whether neuromuscular parameters enhance a model including well-known predictors of CRF.

Patients and Methods: Forty-five participants with cancer history completed self-assessment questionnaires about quality of life, CRF, sleep disturbances, and emotional symptoms. They also completed a 5-minute handgrip fatiguing test composed of 60 maximal voluntary contractions to assess neuromuscular fatigability. Hierarchical linear regression analyses were performed to determine whether the neuromuscular fatigability threshold improved the FA12 score prediction beyond that provided by anxiety/depression and sleep disturbances. **Results:** The hierarchical linear regression analysis evidenced that a model including anxiety/depression, sleep disturbances, and neuromuscular fatigability explained 56% of CRF variance. In addition, the results suggest that the mechanisms leading to CRF may be different from one person to another. **Conclusion:** Results revealed that sleep disturbances, emotional symptoms, and neuromuscular fatigability were the most important CRF predictors in cancer patients. This information could be useful for healthcare professionals offering tailored, individual support to patients with CRF.

Clinical Breast Cancer, Vol. ■, No. ■, ■-■ © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Fatigability, Modelling, Multidimensional, Quality of life, Supportive care

Introduction

Cancer patients are especially prone to several side effects during or after treatment that impair their engagement in activities of daily

living. Cancer-related fatigue (CRF), defined as “a distressing persistent subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity that interferes with usual functioning,”¹ is the most frequently reported symptom among these side effects.² CRF prevalence is up to 50% for cancer patients, with 30% reporting CRF 2 years after treatment and 20% after 5 years.³ This widespread symptom and its negative impact on patient quality of life makes its management essential for providing effective care.

Because CRF is a subjective symptom, the standard assessment method is to use one of the approximately 40 questionnaires that have been validated (eg, European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] QLQ-FA12, FACT-F, BFI).⁴ These surveys evaluate fatigue intensity differently—for instance,

¹Le Mans Université, Nantes Université, Movement–Interactions–Performance, MIP, EA 4334, Le Mans, France

²Elsan, Clinique Victor Hugo, Centre Jean Bernard, Le Mans, France

³Université Savoie Mont Blanc, Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité, EA 7424, Chambéry, France

Submitted: May 7, 2020; Revised: Nov 3, 2020; Accepted: Dec 3, 2020

Address for correspondence: Martin Chartogne, MS, Laboratoire Motricité, Interactions, Performance, Département STAPS, Le Mans Université, Avenue Olivier Messiaen, 72000 Le Mans, France
E-mail contact: martin.chartogne@univ-lemans.fr

Sleep Predictors of Cancer-Related Fatigue

by considering it either globally or multidimensionally (eg, physical, emotional, cognitive). Some of them were also associated with threshold for clinical importance, which enables the identification of patients requiring further attention by healthcare professionals.⁵ However, it is acknowledged that CRF mechanisms are likely to be specific to the individual and unlikely to be due to a single or homogenous biological or psychosocial explanation. Considering that the abovementioned CRF assessments do not allow for appreciation of the underlying mechanisms involved, it makes difficult to target optimal individual intervention.

Indeed, CRF can be influenced by a variety of demographic, physiological, medical, psychosocial, behavioral, and biological factors.⁶ The 3 most commonly reported are sleep disturbances, anxiety, and depression. Several studies have established positive correlations between sleep disturbances and CRF during treatments⁷ and after their completion.⁸ Savard and Morin⁹ concluded that insomnia adds an additional risk for experiencing intense and persistent fatigue after cancer treatment. Likewise, the association between anxiety and depression symptoms and fatigue has been established for cancer patients.¹⁰⁻¹²

CRF might also be related to neuromuscular alterations.^{13,14} Some studies reported early neuromuscular fatigability and difference in origins between healthy people and fatigued cancer patients (ie, shorter endurance time and a greater contribution of central fatigue in exercise limitation).¹⁵⁻¹⁷ In this sense, Twomey et al¹⁸ proposed a framework to conceptualize the potential link between acute neuromuscular fatigability and CRF. Despite being a pilot study with a small sample size ($n = 14$), previous work by our team recently suggested that the force–time relationship asymptote assessed during a maximal and prolonged handgrip test might be correlated to CRF.¹⁹ When repeating maximal contractions, the muscle force will first decrease in a linear-like manner, but if the exercise is prolonged for long enough, the force–time relationship become curvilinear and the force capacity will reach a plateau (mathematically, the asymptote) that can be maintained indefinitely. This force plateau is a relevant indicator for 2 reasons. First, it represents the maximal force decrease and thus fatigability from a neuromuscular point of view; and second, it is an important neuromuscular fatigability threshold in exercise physiology; when exercising at intensities below it, the muscle force capacity remains preserved, while above it fatigability sets drastically.²⁰

Previous studies have proposed multidimensional models to predict CRF utilizing some of the abovementioned factors. Using a multiple linear regression, Stone et al²¹ have designed a model explaining 56% of CRF variance including anxiety/depression (assessed through the Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS] total score), dyspnea and pain (assessed with the quality-of-life questionnaire in cancer, EORTC QLQ-C30, single items), and a disease burden score (specially developed by the authors of this study but not yet validated). More recently, Lockefer and De Vries²² used depressive symptoms, sleep quality, and CRF before diagnosis (or primary surgical treatment) in breast cancer patients to predict CRF at 24 months. Only CRF before diagnosis was a significant predictor of CRF 2 years later ($r^2 = 0.33$; $P < .001$). Humpel and Iverson²³ also investigated the relationship between sleep disturbances, fatigue, and physical activity in patients with breast and prostate cancers. They built a CRF prediction model,

including sleep quality and total physical activity (assessed through the Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI] and Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire, respectively), resulting in a 46% CRF variance prediction. Nevertheless, they focused solely on the behavioral dimensions of CRF.

The purposes of this study were to (1) to replicate the findings of Veni et al¹⁹ of correlation between handgrip force–time relationship's parameters and CRF with a new and larger sample; and (2) to test whether the addition of neuromuscular parameters derived from a handgrip test to sleep perturbation and anxiety/depression, ie, the main known predictors of CRF, will enhance the variance explanation of CRF in a regression model. We hypothesized that the findings of Veni et al will be replicated and that handgrip force–time asymptote will explain a part of the CRF variance that was not explained by sleep or anxiety/depression.

Patients and Methods

Participants

Forty-five participants with history of cancer (ranging from stage I to stage IV disease) were recruited while treatments (chemotherapy, radiotherapy, and/or hormone therapy) were in progress or completed within 2 years before the start of the study (Table 1). Patients were not recruited if the referring oncologist identified any contraindication to physical exercise or comorbidities (eg, neurological, muscular, skeletal disorders, or other conditions that would influence their sensorimotor performances). After an explanation of the experimental protocol and associated risks, written informed consent was obtained from participants, and the study was conducted according to the Declaration of Helsinki except for registration in a database. Project approval was obtained for this study from the ethics committee of human research.

Table 1 Anthropometric and Clinical Characteristics of Participants

Characteristic	Value
Gender	
Female	40
Male	5
Age (years)	57.8 ± 11.2
Height (m)	1.63 ± 0.07
Body mass (kg)	67.8 ± 14.7
Body mass index (kg/m ²)	25.3 ± 5.3
FA score (/100)	44.9 ± 23.8
FA12 score (/100)	34.1 ± 21.3
Cancer treatment	
Under treatment	32
Treatment completed	13
Cancer types	
Breast	33
Lymphoma	4
Ovary	2
Lung, prostate, endometrium, myeloma, amygdala, bladder	1

Data are presented as n or mean ± SD.

Experimental Protocol

Participants were asked to complete 4 self-assessment questionnaires, alone in quiet conditions, about quality of life (EORTC QLQ-C30), CRF (EORTC QLQ-FA12), sleep quality and sleep disturbances (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), and anxiety/depression (HADS). The subsequent instructions were provided: "Please answer all questions yourself by circling the number that best applies to you. The information provided will remain strictly confidential. Take as much time as necessary; there are no 'right' or 'wrong' answers." Next, a handgrip fatiguing test was administered by research staff using a custom-made device to measure strength (in newtons) in isometric conditions with a load cell (LSB350; Futek, Irvine, CA). Participants first performed a standardized warm-up of ten 4-second isometric contractions at 50% of their maximal self-perceived grip strength using finger flexors from their dominant hand. This warm-up period allowed participants to familiarize themselves with effort duration, guidelines, and equipment. Two minutes later, they performed two 4-second isometric maximal voluntary contractions (MVCs) with 1 minute of recovery in between. If the difference between these MVCs was greater than 5%, a third test was performed. The highest peak force recorded was considered as the MVC in nonfatiguing conditions (F_{\max}) and expressed relative to body mass. Next, the 5-minute fatiguing test was performed, which consisted of sixty 4-second MVCs, each separated by a 1-second rest. Maximal force (F_{peak}) was recorded during each 4-second MVC set and expressed relative to the pre-fatigue MVC. Duty cycle was ensured using a metronome with visual and sound signals. To avoid participants' using pacing strategies, they were not informed of the time remaining or the number of MVC performed.²⁴ Throughout the experiment, participants remained seated with elbow angle at approximately 90°, wrist in neutral position, and nondominant hand resting on leg. Investigators used verbal encouragement for participants to grip as strongly as possible during MVC.

Data Analysis

EORTC QLQ-FA12 total scores (FA12 score) were used because this provides a validated measure of the general degree of CRF,²⁵ ranging from 0 to 100, with higher levels indicating greater degree of CRF. EORTC QLQ-FA12 total score was chosen because it is composed of a multidimensional CRF evaluation (physical, emotional, cognitive, social sequelae, and interference with daily life), while the 3-item EORTC QLQ-C30 CRF score (FA score) stresses solely the physical aspect.²⁵ While there is no threshold for clinical importance for the FA12 score, a cutoff value of 39 is used for the FA score to identify fatigue symptoms.⁵ Total PSQI scores (from 0 to 21) were computed as the sum of the 7 subscales and then used to distinguish poor and good sleepers.²⁶ The presence of collinearity between anxiety and depression was evidenced using a correlation analysis ($r = 0.55$); a total combined HADS score (ie, the sum of anxiety and depression scores, from 0 to 42) was thus used in the regression analysis instead of separate anxiety and depression scores, as proposed previously by other studies.^{21,27}

Nonlinear regression techniques were used to fit the kinetics of F_{peak} in function of time for each participant. Fittings were performed using nonlinear least-squares procedures with Matlab 2016a

software (MathWorks, Natick, MA). An iterative process was used in order to minimize the sum of squared error between the fitted function (Eq. 1) and observed values:

$$F_{\text{peak}} = F_A + (100 - F_A) \times e^{-\left(\frac{t}{\tau}\right)} \quad \text{Eq.1}$$

where F_A is the force-time asymptote expressed in percentage of the MVC force; t time in seconds; and τ curvature constant in seconds. To sum up, 3 neuromuscular parameters were considered for further analysis: (1) the maximal handgrip strength pre-fatigue (F_{\max} in N/kg), which represents the functional muscle capacity before any exercise related to muscle mass and nervous activation; (2) the force asymptote (F_A), a threshold above which the neuromuscular fatigability sets drastically and which is related to muscle aerobic capacity (for further analysis, the relative maximal force decrease [ie, fatigability; $\Delta F_A = 100 - F_A$] was considered); and (3) the curvature constant (τ) which indicates the rate of force decrease (95% of the decrease is done when time reached 3 times τ) and is schematically related to anaerobic capacity.

Statistical Analysis

All data were analyzed by JASP (JASP Team, University of Amsterdam, Netherlands) and expressed as means \pm standard deviations (SD). The normality of the variables of interest (ie, FA12 score, age, F_{\max} , ΔF_A , τ , PSQI score, HADS score) was tested using Shapiro-Wilk tests. Homogeneity of variance was verified using the Levene test. A linear regression analysis was performed to verify the influence of F_A on FA12 score, and the coefficient of correlation (r) was calculated. Correlation coefficient (r) values of 0.00 to 0.19, 0.20 to 0.39, 0.40 to 0.59, 0.60 to 0.79, and greater than 0.79 were classified as very weak, weak, moderate, strong, and very strong, respectively, as proposed by Evans.²⁸ A hierarchical linear regression analysis was performed to determine whether the neuromuscular parameters improved the FA12 score prediction beyond that provided by anxiety/depression, sleep, and age. On the basis of previous literature, HADS score, PSQI score, and age were first entered into the equation, with FA12 score being the dependent variable. In a second step, ΔF_A , F_{\max} , and τ were entered into the equation in this order on the basis of their likelihood to have an influence on FA12 prediction from a pilot study.¹⁹ The extra sum-of-squares F test was then performed to test the significance of r^2 change. The correlation matrix including all variables of interest was performed. The z score transformation of residuals allowed the identification of outliers with a threshold fixed at ± 3 coefficient of determination (r^2), and change in r^2 (Δr^2) between models were calculated. To assess the predictive power of the variables, the beta coefficients (β) and normalized beta coefficients (β^*) were computed. The root mean square error of the predictive model (ie, square root of the differences between observed and predicted CRF values) was calculated to evaluate the accuracy of predicted CRF in comparison with FA12 score. For all tests, the alpha level for statistical significance was set at $P < .05$.

Results

Two outliers were removed from the data, reducing the number of cases to 43. The mean EORTC QLQ-C30 CRF item (FA score)

Sleep Predictors of Cancer-Related Fatigue

of the participants of this study was 44.9 ± 23.8 (Table 1). Furthermore, 51.1% of the participants in this study reported clinically relevant CRF (ie, FA score $> 39/100$). Mean data \pm SD for each predictor variable used are presented in Table 2. FA12 total score and F_A were significantly correlated in both Veni et al¹⁹ and the present study ($r = 0.81$ and $r = 0.50$, respectively; Figure 1). The equation regression (mean [confidence interval at 95%]) was $FA12 = -2.31 [-3.43; -1.19] \times F_A + 159 [101; 218]$ for Veni et al and was $FA12 = -0.82 [-1.29; -0.34] \times F_A + 74 [50; 99]$ in the present study. Table 3 provides a correlation matrix for colinearity identification.

The results of the hierarchical linear regression are summarized in Table 4 and detailed in Table 5 (with changes in Fisher F , r , r^2 , and adjusted r^2). HADS score, PSQI score, and age were entered into Model 0 (step 1), with HADS and PSQI score being finally included in the model as significant predictors of CRF (explained variance of FA12 score: 47%). ΔF_A , F_{max} , and τ were then entered into model 1, with only F_A being significant. The latter significantly improved the r^2 by 8% (model 1 r^2 was 56%; $F = 6.05 >$ critical F value = 4.08). Predictive power (ie, β and β^*) are presented in Table 5 for each predictor.

Discussion

The 2 main findings are firstly that we replicated the results from Veni et al¹⁹ in the sense that the handgrip isometric force asymptote was significantly correlated to FA12 total score (regression equation not different from Veni et al), but we found a lower coefficient of correlation in the present study ($r^2 = 0.25$ vs 0.65); and secondly that hierarchical multiple linear regression revealed that the handgrip isometric force asymptote improves the variance explanation of FA12 total score beyond the variance explained by HADS score (anxiety/depression) and PSQI score (sleep disturbances) ($r^2 = 0.47$ vs 0.56).

A pilot study by our team¹⁹ suggested that the force asymptote obtained during a maximal repeated handgrip contractions is correlated with the CRF severity in a small sample size ($n = 14$). Because F_A was correlated with FA12 total score (Figure 1), the present study succeeds in replicating this result in a new experimental population with a larger sample size ($n = 43$). However, the correlation was here moderate, whereas it was strong in the study of Veni et al¹⁹ ($r = 0.50$ vs 0.81). The correlation has probably been overestimated previously as a result of the small sample size. We assumed that the present results were more realistic because the

CRF is known to be influenced by a host of covariates that are not neuromuscular. The present results showed that age was not a significant covariate of CRF severity (partial $r^2 = 0.01$, $P = .573$). Although older people generally reported more fatigue than younger people, the association between age and CRF was not systematically evidenced. This might be due to other demographic factors that also influence CRF symptoms in the cancer population, such as marital status and income.⁶ As first-stage predictors, HADS (anxiety/depression) and PSQI score (sleep) explained 47% of the FA12 total score (CRF severity) variance ($P < .001$, Table 4). This result is in line with the previous literature. First, regarding emotional symptoms, anxiety and depression were investigated in cancer patients for many years and were also correlated with CRF severity (dissociated^{29,30} and combined³¹). When dissociated, observations suggest that these psychological parameters affected CRF at different times. While anxiety seemed to influence CRF levels before treatment, there were no subsequent CRF increases during treatment. Conversely, an increase in depression during treatment was concurrent with sustained or increased CRF.³² Furthermore, anxiety before treatment was a strong predictor of subsequent CRF^{22,30,32} and depressive symptoms in breast cancer patients.³⁰

Second, sleep disturbances have often been reported in fatigued cancer patients (17%-70%), extending from the time of diagnosis to survivorship.³³ Indeed, Martin et al³⁴ investigated objective measures of sleep and reported that onset latency, wake time at night, and sleep efficiency were correlated with CRF severity. Moreover, circadian rhythm dysregulations have been observed in fatigued cancer patients,³⁵ involving a notable decrease in circulating melatonin implicated in sleep regulation.³⁶ These dysregulations were partly explained by the imbalance between sleep opportunities and sleep ability caused by a different breakup and reorganization of spontaneous daily physical activities (daily living and professional, leisure, and sports activities) and a change in activity intensity.

Among second-step predictors, only the handgrip isometric force asymptote was included in the model (Table 5). ΔF_A significantly enhances the CRF variance explanation by around 8% compared to anxiety/depression and sleep disturbances alone (model 1 $r^2 = 0.56$, Table 4). Previous studies have evidenced early neuromuscular fatigability in fatigued cancer patients,¹⁵⁻¹⁷ but to our knowledge, our study is the first to show that neuromuscular fatigability can explain a part of CRF variance that was unexplained by known covariates such as sleep disturbances and emotional symptoms. The force asymptote seems to be an interesting indicator since Veni et al¹⁹ reported, in their pilot study, a strong positive correlation between moderate intensity daily living activities (ie, > 2.5 METs) and the handgrip fatigability threshold (ie, ΔF_A). The theoretical framework proposed by Twomey et al¹⁸ hypothesized that patients decreased their activities of daily living in order to avoid exceeding their reduced fatigability threshold, which in turn increased their neuromuscular deconditioning involved in CRF. To our knowledge, this is the first study combining emotional, behavioral, and neuromuscular parameters in a CRF predictive model.

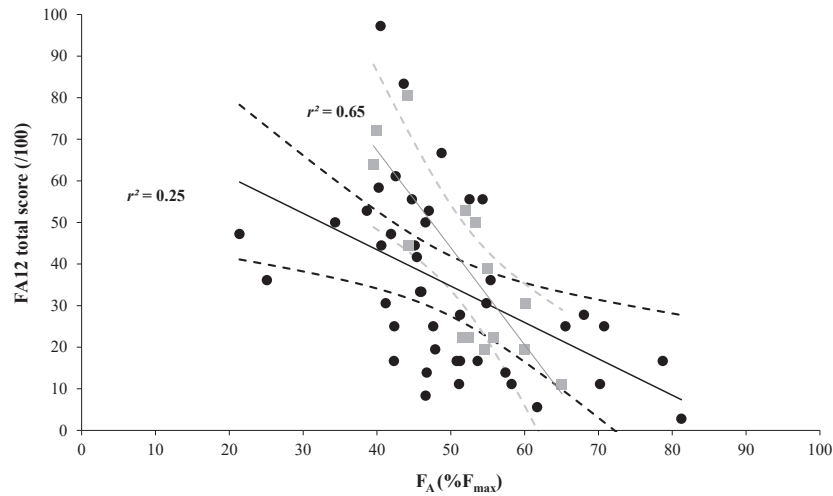
The model used in the current study might offer the opportunity to understand predominant CRF mechanisms at the individual level. Two participants (patients 37 and 38 in Figure 2) had varying degrees of different symptoms but had the same CRF level (ie, observed FA12 of 55.6 for both patients with clinically relevant

Table 2 Predictor Variables Used in Multiple Linear Regression Analysis

Variable	Mean \pm SD
Age (years)	57.8 \pm 11.2
F_{max} (N/kg)	3.0 \pm 1.1
ΔF_A (%)	51.6 \pm 13.7
τ (s)	87.7 \pm 65.9
PSQI score (/21)	8.7 \pm 4.5
HADS score (/42)	13.6 \pm 6.9

Correlation matrix to identify colinearity is presented in Table 3. Abbreviations: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index.

Figure 1 Correlation Between F_A and FA12 Total Score. Black Dots Represent Current Study Data; Gray Squares, Veni et al¹⁹ Data; Black Line, Regression Line; Black Dashed Line, 95% Confidence Interval For Current Study; Gray Line, Regression Line; and Gray Dashed Line, 95% Confidence Interval for Veni et Al Study



CRF). They presented different influence of anxiety/depression symptoms, sleep disturbances, and neuromuscular fatigability on their CRF estimated from the proposed model (ie, 12%, 33%, and 55%, respectively, for patient 37%; and 31%, 22%, and 47% for patient 38). The need for tailored interventions in supportive care based on patient characteristics (eg, age, gender, physical fitness level, physical activity preference) and cancer characteristics (eg, type, treatments, side effects) has already been highlighted.^{18,37,38} Because the current results suggest that the mechanisms leading to CRF may be different from one person to another, it could be possible to develop an individual screening methodology based on anxiety/depression symptoms, sleep disturbances, and neuromuscular fatigability assessment (using HADS and PSQI questionnaires and a fatiguing test, respectively). Indeed, a handgrip test could be relevant in addition to patient-reported outcomes, already proposed

in some guidelines for screening, assessment, and management of CRF (including sleep disturbances, depression, and anxiety),³⁹⁻⁴¹ because it is commonly used in clinical settings (eg, for assess global strength capacities). In addition, this would enable supportive care professionals to adjust their interventions to individual CRF origins in order to optimize fatigue management. However, although the proposed model may offer interesting information, as described above, one should keep in mind that screening for clinical relevance of symptoms (eg, fatigue, sleep disturbance, anxiety/depression) using validated scales and thresholds is necessary before considering treating it. No study has investigated how to address a low neuromuscular fatigability threshold in cancer patients. Nevertheless, reduced neuromuscular fatigability has been observed in breast cancer patients after a 10-week strength training protocol,⁴² and this was interestingly associated with decreased

Table 3 Correlation Matrix for Colinearity Identification

Characteristic	Variable	HADS Score	PSQI Score	ΔF_A	Age	F_{max}	τ
HADS score	Pearson r	—					
	P	—					
PSQI score	Pearson r	0.350*	—				
	P	.021	—				
ΔF_A	Pearson r	0.421**	0.006	—			
	P	.005	.969	—			
Age	Pearson r	-0.022	-0.141	-0.143	—		
	P	.888	.367	.361	—		
F_{max}	Pearson r	-0.024	0.058	0.065	-0.259	—	
	P	.877	.711	.677	.093	—	
τ	Pearson r	-0.032	0.171	0.301*	-0.030	0.104	—
	P	.839	.273	.050	.847	.509	—

Statistically significant at * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$.

Abbreviations: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index.

Sleep Predictors of Cancer-Related Fatigue

Table 4 Model Summary of Regression Analyses to Determine Prediction of CRF

Model	<i>r</i>	<i>r</i> ²	Adjusted <i>r</i> ²	RMSE	<i>r</i> ² Change	F Change	df1	df2	<i>P</i>
0	0.688	0.473	0.447	15.817	0.473	17.958	2	40	<.001
1	0.746	0.557	0.523	14.684	0.084	7.413	1	39	.010

Null model includes HADS score and PSQI score.

Abbreviations: CRF = cancer-related fatigue; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; RMSE = root mean square error of approximation.

self-perceived fatigue. More generally, resistance training may be an effective intervention to consider when dealing with high neuromuscular fatigability in cancer patients.

In the current study, our model explains 56% of the CRF variance (Table 4) but still leaves a significant part of the CRF variance to be accounted for by other parameters. Medical factors, for instance, could have an effect on CRF. Outcomes of patients receiving different therapies have been used here, and CRF differences due to cancer treatment are a potential explanation. These differences remain to be investigated further because they have been reported in some studies^{21,43,44} but not in others.^{29,45,46} Physiological mechanisms such as cardiorespiratory deconditioning⁴⁷ have also been associated with CRF but were not evaluated in our study as a result of the additional constraints it would have placed on the experimental protocol. Several other neuromuscular parameters (eg, voluntary activation and changes in muscular contractile properties) must also be considered in further studies. Some behavioral mechanisms have been related to CRF such as total physical activity^{10,19,23} or nutrition.^{21,48} There are several other biological/hematological factors that are related to CRF severity, including anemia,⁴⁹ inflammation,⁵⁰ cachexia,⁵¹ and pain.²¹ The last group of CRF mechanisms is psychosocial. Bower et al⁵² have reported that educational level, childhood adversity, and trauma were predictors of CRF. Because catastrophizing has been associated with particularly high levels of CRF,⁵³ coping strategies for cancer diagnosis and treatment management could also be of influence. Future models should explore these in multidimensional models of CRF.

In this study, data from patients with breast cancer (which represent more than 70% of participants) as well as patients with other cancer types and treatment status were used. While this could be perceived as a limitation, our research team followed a chronic disease fatigue concept proposed by Menting et al³⁸ where fatigue could be studied using a transdiagnostic approach rather than one that is disease specific. Another possible limitation in the current study is the discrepancy between self-reported and objective measures of sleep disturbances.³⁴ Future investigations should rather implement objective sleep assessments or a combination of both, with a larger sample size. It could be claimed that the handgrip task is not functionally relevant because it involves only small muscle mass, but it should be considered to represent an individual neuromuscular fatigability characteristic.⁵⁴ Finally, considering this is a model approach and that correlation is not causation, one should bear in mind that the parameters of CRF measured in the current study are not necessarily the cause of CRF.

Conclusion

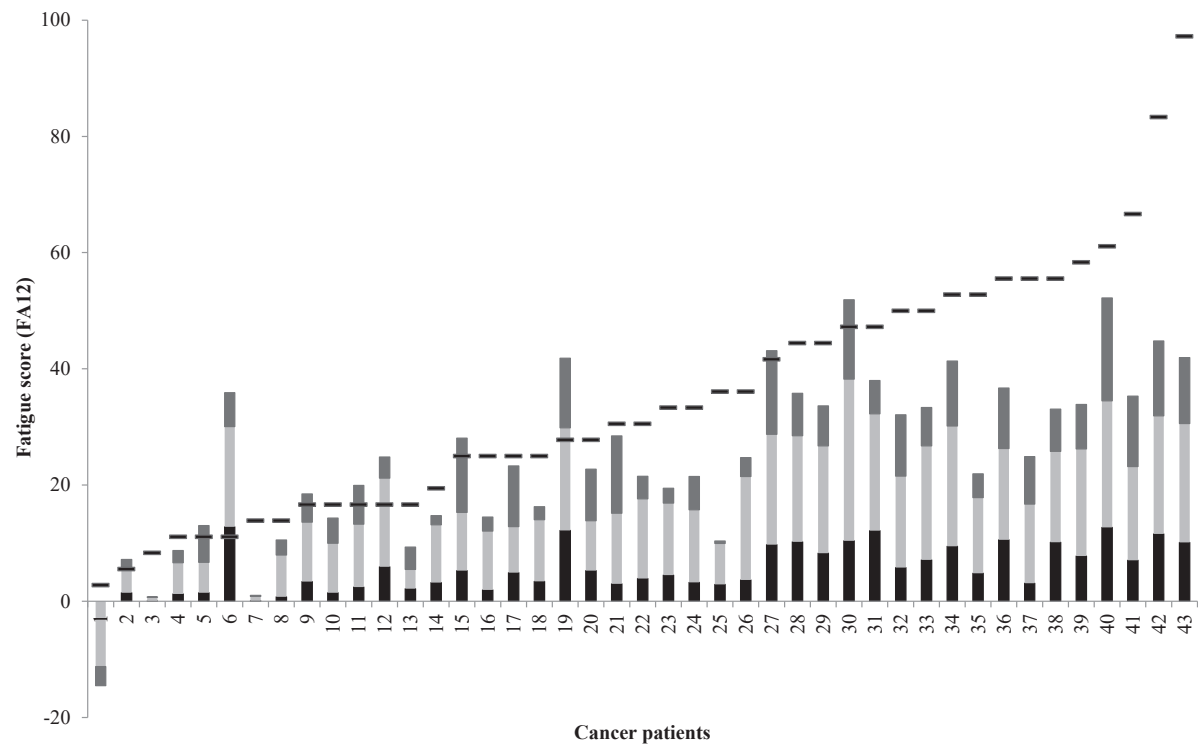
The neuromuscular fatigability represented by the handgrip isometric force asymptote is correlated with CRF severity, as previously proposed by Veni et al.¹⁹ Furthermore, this neuromuscular indicator significantly enhances the CRF variance explanation by 8% compared to anxiety/depression and sleep alone. The results of this study indicate that sleep disturbances, emotional symptoms, and neuromuscular fatigability can account for 56% of the CRF variance in cancer patients during and after treatments. Although prospective data involving a larger sample size are required to adequately

Table 5 Results at Each Step From Regression Analysis for CRF Prediction

Model	Variable	β	SE	β^*	<i>t</i>	<i>P</i>
0	(Intercept)	-0.330	6.514		-0.051	.960
	Included variables					
	HADS score	1.776	0.387	0.562	4.590	<.001
	PSQI score	1.180	0.590	0.245	2.001	.052
	Excluded variables					
1	Age	-0.125	0.220	-0.067	-0.569	.573
	(Intercept)	-24.318	10.686		-2.276	.028
	HADS score	1.288	0.402	0.408	3.207	.003
	PSQI score	1.432	0.555	0.297	2.579	.014
	Included variables					
	ΔF_A	0.569	0.209	0.324	2.723	.010
	Excluded variables					
	F_{max}	-0.889	2.240	-0.045	-0.397	.694
	τ	-0.044	0.041	-0.128	-1.053	.299

Abbreviations: CRF = cancer-related fatigue; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index.

Figure 2 Representation of Individual Predicted and Observed Fatigue Scores (Dashed Black Line) in Patients With Cancer. Black bar, Light Gray Bar, and Dark Gray Bar Respectively Indicate Components of Predicted CRF Related to Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Score, ΔF_A , and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) Score. Height of Stacked bar Represents Predicted Fatigue Score by Model



understand the magnitude of the relationship between emotional, neuromuscular, and sleep parameters, the proposed model could be useful for professionals providing supportive care who seek to individually tailor interventions for CRF management.

Clinical Practice Points

- Cancer-related fatigue (CRF) is the most prevalent cancer side effect, and one that is particularly persistent; it affects quality of life during and after treatment. Because CRF is both subjective and multidimensional, its assessment along with the comprehension of underlying mechanisms are complex. Several factors have been related individually to CRF, such as demographic, physiological, medical, psychosocial, behavioral, or biological factors. Nevertheless, few studies have investigated CRF using a multidimensional approach including neuromuscular function in order to determine possible origins.
- The results of this study revealed that CRF in cancer patients was correlated to neuromuscular fatigability represented by the handgrip isometric force asymptote and that this parameter improves the CRF prediction model composed of anxiety/depression and sleep disturbances during and after treatments. Furthermore, it seems that origins of CRF vary across individuals, suggesting an individual CRF profile.
- The proposed methodology can be routinely used in clinical context because it is based on a ubiquitous functional test (ie,

handgrip test) in combination with patient-reported outcomes, which are classically advised in CRF screening guidelines. Indeed, the existence of an individual profile could be useful for supportive care professionals who seek to individually tailor interventions for CRF management.

Acknowledgments

The authors thank all participants for their time and for their involvement in the study. This work was supported by the “Ligue nationale contre le cancer” (thesis scholarship to M.C.) and the “Région Pays de la Loire” (BIOCARE FAcTory project).

Disclosure

The authors have stated that they have no conflict of interest.

References

1. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, et al. *Cancer-related fatigue, version 1. 2019*. National Comprehensive Cancer Network; 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Accessed: April 19, 2020.
2. Weis J. Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011; 11:441-6.
3. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112:5-13.
4. Seyidova-Khoshknabi D, Davis MP, Walsh D. Review article: a systematic review of cancer-related fatigue measurement questionnaires. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28:119-29.

Sleep Predictors of Cancer-Related Fatigue

5. Giesinger JM, Kuijpers W, Young T, et al. Thresholds for clinical importance for four key domains of the EORTC QLQ-C30: physical functioning, emotional functioning, fatigue and pain. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14:87.
6. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11:597-609.
7. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* 2007; 12(suppl 1):35-42.
8. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:1689-96.
9. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001; 19:895-908.
10. Bodtcher H, Bidstrup PE, Andersen I, et al. Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Qual Life Res* 2015; 24:2671-9.
11. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Kwan L, Breen EC, Cole SW. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol* 2011; 29:3517-22.
12. Servaes P, van der Werf S, Prins J, Verhagen S, Bleijenberg G. Fatigue in disease-free cancer patients compared with fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Support Care Cancer* 2001; 9:11-7.
13. Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, Culos-Reed SN, Temesi J, Millet GY. Neuromuscular fatigue during exercise: methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin* 2017; 47:95-110.
14. Grisold W, Grisold A, Löscher WN. Neuromuscular complications in cancer. *J Neurol Sci* 2016; 367:184-202.
15. Kisiel-Sajewicz K, Siemionow V, Seyidova-Khoshknabi D, et al. Myoelectrical manifestation of fatigue less prominent in patients with cancer related fatigue. *PLoS One* 2013; 8:e83636.
16. Kisiel-Sajewicz K, Davis MP, Siemionow V, et al. Lack of muscle contractile property changes at the time of perceived physical exhaustion suggests central mechanisms contributing to early motor task failure in patients with cancer-related fatigue. *J Pain Symptom Manage* 2012; 44:351-61.
17. Yavuzsen T, Davis MP, Ranganathan VK, et al. Cancer-related fatigue: central or peripheral? *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:587-96.
18. Twomey R, Martin T, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY. Tailored exercise interventions to reduce fatigue in cancer survivors: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2018; 18:757.
19. Veni T, Boyas S, Beaune B, et al. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Support Care Cancer* 2019; 27:229-38.
20. Burnley M. Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. *J Appl Physiol* 2009; 106:975-83.
21. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; 11:561-7.
22. Lockefer JPM, De Vries J. What is the relationship between trait anxiety and depressive symptoms, fatigue, and low sleep quality following breast cancer surgery? *Psychooncology* 2013; 22:1127-33.
23. Humpel N, Iverson DC. Sleep quality, fatigue and physical activity following a cancer diagnosis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19:761-8.
24. Tucker R. The anticipatory regulation of performance: the physiological basis for pacing strategies and the development of a perception-based model for exercise performance. *Br J Sports Med* 2009; 43:392-400.
25. Kecke S, Ernst J, Eienkel J, Singer S, Hinz A. Psychometric properties of the fatigue questionnaire EORTC QLQ-FA12 in a sample of female cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54:922-8.
26. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28:193-213.
27. Mitchell AJ, Meader N, Symonds P. Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2010; 126:335-48.
28. Evans JD. *Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences*. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Pub Co; 1996.
29. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000; 18:743-53.
30. De Vries J, Van der Steeg AF, Roukema JA. Trait anxiety determines depressive symptoms and fatigue in women with an abnormality in the breast. *Br J Health Psychol* 2009; 14(pt 1):143-57.
31. Van Esch L, Roukema JA, Ernst MF, Nieuwenhuijzen GAP, De Vries J. Combined anxiety and depressive symptoms before diagnosis of breast cancer. *J Affect Disord* 2012; 136:895-901.
32. Courrier N, Gambling T, Enright S, Barrett-Lee P, Abraham J, Mason MD. Psychological and immunological characteristics of fatigued women undergoing radiotherapy for early-stage breast cancer. *Support Care Cancer* 2013; 21:173-81.
33. Medysky ME, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY. Exercise, sleep and cancer-related fatigue: are they related? *Neurophysiol Clin* 2017; 47:111-22.
34. Martin T, Twomey R, Medysky ME, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY. *The relationship between fatigue and actigraphy-derived sleep and rest—activity patterns in cancer survivors* 2019. Available at: <https://osf.io/preprints/sportrxiv/yswn8/>. Accessed: January 4, 2021.
35. Davis MP, Goforth HW. Long-term and short-term effects of insomnia in cancer and effective interventions. *Cancer J* 2014; 20:330-44.
36. Shochat T, Haimov I, Lavie P. Melatonin—the key to the gate of sleep. *Ann Med* 1998; 30:109-14.
37. McNeely ML, Courneya KS. Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:945-53.
38. Menting J, Tack CJ, Bleijenberg G, et al. Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? *Health Psychol* 2018; 37:530-43.
39. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32:1840-50.
40. Pearson EJM, Morris ME, McKinstry CE. Cancer-related fatigue: appraising evidence-based guidelines for screening, assessment and management. *Support Care Cancer* 2016; 24:3935-42.
41. Howell D, Keller-Olaman S, Oliver TK, et al. A pan-Canadian practice guideline and algorithm: screening, assessment, and supportive care of adults with cancer-related fatigue. *Curr Oncol* 2013; 20:e233-46.
42. de Lima FD, Battaglini CL, Chaves SN, et al. Effect of strength training and antioxidant supplementation on perceived and performance fatigability of breast cancer survivors—a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2020; 45:1165-73.
43. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19:3385-91.
44. Woo B, Dibble SL, Piper BF, Keating SB, Weiss MC. Differences in fatigue by treatment methods in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998; 25:915-20.
45. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med* 1998; 21:1-18.
46. Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE, Sjöden PO. Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1991; 27:1075-81.
47. Neil SE, Klika RJ, Garland SJ, McKenzie DC, Campbell KL. Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2013; 21:873-81.
48. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobäus N. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16:173.e17-22.
49. Munch TN, Zhang T, Willey J, Palmer JL, Bruera E. The association between anemia and fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care. *J Palliat Med* 2005; 8:1144-9.
50. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2006; 12:2759-66.
51. Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Mediators of cachexia in cancer patients. *Nutrition* 2019; 66:11-5.
52. Bower JE, Asher A, Garett D, et al. Testing a biobehavioral model of fatigue before adjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer* 2019; 125:633-41.
53. Jacobsen PB, Andrykowski MA, Thors CL. Relationship of catastrophizing to fatigue among women receiving treatment for breast cancer. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72:355-61.
54. Chartogne M, Rahmani A, Nicolon L, Jubeau M, Morel B. Neuromuscular fatigability amplitude and etiology are interrelated across muscles. *Exp Physiol* 2020; 105:1758-66.

Titre : Intérêt de l'approche neuromusculaire dans l'évaluation et la compréhension des mécanismes de la fatigue liée au cancer

Mots clés : Fatigue liée au cancer ; fatigabilité neuromusculaire ; mécanismes sous-jacents ; force critique

Résumé : Le cancer et ses traitements entraînent un certain nombre d'effets secondaires qui impactent la qualité de vie des patients. L'effet secondaire principal est la fatigue liée au cancer (FLC), sa prévalence se situe entre 59 et 99% des patients, en fonction du type de cancer et de traitement. La FLC est définie comme une sensation persistante d'épuisement due au cancer et à ses traitements, qui n'est pas proportionnelle aux activités réalisées. Étant subjective, la FLC est évaluée par le biais de questionnaires. Cependant, cette modalité d'évaluation ne permet pas de prendre en compte les différents mécanismes sous-jacents de la FLC. En effet, il est communément admis que de multiples mécanismes appartenant aux dimensions physique, psychologique, sociale et comportementale peuvent être à l'origine de la FLC. Parmi les principales

origines décrites dans la littérature, on retrouve les troubles du sommeil et les symptômes émotionnels d'anxiété et de dépression. Il semblerait également que la fatigabilité soit un mécanisme potentiel de la FLC, mais les résultats des précédentes études sont équivoques. Par conséquent, l'objectif de ce travail de thèse est d'affirmer les liens entre la FLC et la fatigabilité et déterminer si la fatigabilité fait partie des mécanismes sous-jacents de la FLC. Pour répondre à ces objectifs, nous avons mis en place différentes expérimentations et proposé un protocole de recherche qui sera prochainement mis en place. Les principaux résultats de ces études sont que *i)* la fatigabilité semble être une caractéristique individuelle ; *ii)* l'amplitude de la fatigabilité est associée à la FLC ; et *iii)* la fatigabilité est un des mécanismes sous-jacents de la FLC.

Title: Interest of the neuromuscular approach in the assessment and understanding of the mechanisms of cancer-related fatigue

Keywords: Cancer-related fatigue; neuromuscular fatigability; underlying mechanisms; critical force

Abstract: Cancer patients are especially prone to several side-effects during or after treatment which impairs their engagement in activities of daily living. Cancer-related fatigue (CRF) is the most reported side-effect of cancer with prevalence between 59 and 100%, according to cancer and treatment type. CRF is defined as a distressing persistent subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity that interferes with usual functioning. Being that CRF is a subjective symptom, the standard assessment method is to use questionnaires. Nevertheless, this method does not distinguish between the different underlying mechanisms of CRF. Indeed, the supposed mechanisms of CRF are numerous and include physical, psychological and behavioral dimensions and the three most commonly reported

are sleep disturbances, anxiety and depression. CRF might also be related to neuromuscular fatigability. Some studies reported greater fatigability amplitude after fatiguing exercise and a greater contribution from central fatigability mechanisms but the results are equivocal. Therefore, the objective of this thesis is to affirm the links between CRF and fatigability and to understand the underlying mechanisms of CRF. This thesis work is therefore articulated around three studies and the construction of a clinical research protocol to be carried out in the near future within the laboratory. The main results of these studies are *i)* fatigability seems to be an individual characteristic; *ii)* the fatigability amplitude is correlated with CRF severity; and *iii)* fatigability is among the underlying mechanisms of CRF.