



HAL
open science

Pathoplasticité de la fatigue neuromusculaire à l'exercice chez la patiente atteinte d'un cancer du sein traité par chimiothérapie : mécanismes centraux et périphériques

Elyse Hucteau

► To cite this version:

Elyse Hucteau. Pathoplasticité de la fatigue neuromusculaire à l'exercice chez la patiente atteinte d'un cancer du sein traité par chimiothérapie : mécanismes centraux et périphériques. Cancer. Université de Strasbourg, 2022. Français. NNT : 2022STRAJ094 . tel-04368894

HAL Id: tel-04368894

<https://theses.hal.science/tel-04368894>

Submitted on 2 Jan 2024

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

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

École doctorale 414 - Sciences de la vie et de la santé

UR3072 - Mitochondrie, stress oxydant et protection musculaire

Financement de l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe - ICANS

THÈSE

Présentée par :

Elyse HUCTEAU

Soutenue le : **Lundi 5 décembre 2022**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives - STAPS

Spécialité : Physiologie de l'exercice

Pathoplasticité de la fatigue neuromusculaire à l'exercice chez la patiente atteinte d'un cancer du sein traité par chimiothérapie : mécanismes centraux et périphériques

THÈSE dirigée par :

M. HUREAU Thomas

Maître de conférences HDR, Université de Strasbourg

M. FAVRET Fabrice

Professeur, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. MILLET Guillaume

Professeur, Université Jean Monnet, Saint-Étienne

M. MARTIN Vincent

Professeur, Université Clermont Auvergne, Clermont Ferrand

EXAMINATEURS :

M. MOREL Baptiste

Maître de conférences, Université Savoie Mont-Blanc, Chambéry

Mme BERGOUIGNAN Audrey

Directeur de recherche, CNRS IPHC – Université du Colorado, USA

À mes patientes

AVANT-PROPOS

Le cancer du sein c'est le 1er cas de cancer chez la femme. Le cancer du sein c'est 59000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Le cancer du sein c'est la cause de 12000 décès par an. Le cancer du sein c'est 1 femme sur 8 qui sera touchée au cours de sa vie. Le cancer du sein c'est des mammographies et des échographies. Le cancer du sein c'est la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie. Le cancer du sein c'est de la fatigue, du stress, de l'anxiété, une remise en question. Mais le cancer du sein c'est aussi 9 femmes sur 10 qui resteront en vie. C'est sur ces derniers chiffres que nous allons nous attarder. Désormais, le cancer du sein se soigne. Alors oui, certaines femmes n'auront pas cette chance de survivre, mais plus un cancer du sein est diagnostiqué tôt, plus la prise en charge de la maladie est meilleure et plus la chance de survivre est élevée.

Alors mesdames, n'attendez pas 50 ans pour réaliser votre mammographie de contrôle, dépistez-vous dès maintenant !

REMERCIEMENTS

En tant qu'étudiante sortie tout droit des bancs de la fac de Nantes, parcourir 863 km d'Ouest en Est pour faire une thèse n'était pas une mince affaire. Mais sachez qu'après presque 4 ans de vie en Alsace, on s'y fait bien ! À travers ces quelques lignes, je souhaite simplement remercier toutes les personnes de l'Est, comme de l'Ouest, qui ont ainsi contribué de près, ou de loin, à la réussite de cette thèse.

À mon jury

Mes premiers remerciements s'adressent à **Vincent Martin** et **Guillaume Millet**, pour avoir accepté d'expertiser cette thèse en tant que rapporteurs. Merci également à **Baptiste Morel** et **Audrey Bergouignan** pour avoir accepté d'être les examinateurs de ce travail. Vos présences parmi mon jury de thèse sont un réel honneur pour moi et les échanges avec vous me seront très précieux.

À mes directeurs de thèse

J'adresse mes sincères remerciements à mon premier directeur de thèse, **Thomas Hureau**. Tout a commencé par une erreur de courrier, et oui le duo Hureau/Hucteau ça en aura fait rire plus d'un ! Plus sérieusement, je te remercie de m'avoir accordé ta confiance pour réaliser ce doctorat avec toi. La thèse n'a pas été un exercice facile, d'avoir été ta première doctorante non plus ! On me dit souvent que je prends trop les choses à cœur, mais comme la thèse, c'est parce que j'y attache une grande importance. Et ça valait le coup ! Je pense que nous pouvons être fiers de ce que nous avons accompli parce que nous partions de zéro, tout était à construire. Alors merci Thomas pour ta rigueur, pour ton expérience, pour tes connaissances qui ont fait grandir la jeune chercheuse que je suis. J'espère que cette première mission de directeur qui t'a été confiée t'aura fait grandir tant professionnellement qu'humainement.

J'exprime toute ma reconnaissance envers le Pr **Fabrice Favret**, sans qui cette thèse n'aurait pu débuter. Fabrice, je te remercie tout d'abord pour l'accueil chaleureux que tu m'as réservé à mon arrivée. Être entouré d'hommes n'est pas chose facile, mais l'ambiance conviviale et naturelle de ton équipe SVS a su me mettre à l'aise. Ta bonne humeur y est pour quelque chose ! Merci d'avoir accordé ta confiance à Thomas et de lui avoir confié pleinement les rênes de ma thèse. Pour autant, tu es toujours resté disponible et tu as toujours répondu présent et j'en suis très reconnaissante avec ton emploi du temps de ministre ! Fabrice, tu as toujours eu un mot sympa, tu es une personne bienveillante, tu as su apporter à cette thèse ton expérience alors une nouvelle fois merci.

À l'ICANS

Il y a 4 ans déjà, ce travail de thèse est né de la collaboration entre la Faculté des Sciences du Sport de Strasbourg et le **Centre Paul Strauss**, désormais intégré à l'**ICANS** - Institut de Cancérologie Strasbourg Europe. Il faut toujours prendre conscience de la chance que l'on a, c'est pourquoi j'ai pleinement conscience qu'être financé par l'**ICANS** était exceptionnel.

En ce sens, je souhaite tout d'abord remercier très chaleureusement le Pr **Xavier Pivot** qui a été à l'initiative de cette collaboration et qui a su croire en nos projets. Je comprends bien que faire confiance à des « STAPS » au sein du milieu hospitalier, et qui plus est de l'oncologie médicale, n'est pas évident, mais j'espère que nous aurons rempli notre mission à merveille. Malgré nos innombrables visites à l'improviste, votre porte a toujours été ouverte à la discussion, dont toutes étaient très enrichissantes. Grâce à vous, je commence le nouveau chapitre d'une vie,

celui de chercheuse, et j'espère que vous en serez fier. En lien, je souhaite remercier **Nicolas Salvi**. Merci pour votre hospitalité et votre gentillesse, il est très agréable de discuter avec vous ! Un merci général à vous deux, je vous suis très reconnaissante quant aux moyens qui ont été mis à notre disposition pour réaliser nos thèses dans des conditions aussi favorables.

Tu as été l'initiateur des projets en Activité Physique Adaptée au sein du Centre Paul Strauss, c'est donc tout naturellement que l'ICANS t'a confié la mission d'être notre chef. Alors merci à toi **Dr Roland Schott**, alias Roro, d'avoir rempli ce rôle dignement ! Tu as toujours fait en sorte de nous intégrer au mieux dans ce domaine où nous étions des étrangers. Tu n'as jamais eu de doute quant à la réalisation de nos projets même s'il faut avouer qu'ils étaient parfois un peu farfelus. Alors une nouvelle fois merci pour ton aide, merci pour ta bienveillance et merci pour toutes ces discussions toujours très sérieuses (chut, on ne dira rien). Finalement, on forme une belle petite équipe complémentaire tous les trois : un Roro calme, une Zuzuc speed et un Jojo rigolo. Quoi de plus ? En tout cas, la porte du bureau restera toujours ouverte pour une petite pause ou un petit café !

Un grand merci à **Agnès Grivet**, **Bernard Witz** et **Kahina Djaoui** de nous avoir accompagné dans la gestion de nos différents budgets. Votre aide et votre expertise ont été très précieuses pour que nous puissions mener à bien nos projets. **Kahina**, sache que ton efficacité nous a toujours bluffés !

Je souhaite également remercier **Hélène Suzanne**, **Claire-Marie Freudenreich**, **Marie Brault** et **Corentin Dupont** de nous avoir sollicités sur les différents événements menés par l'ICANS pour vulgariser nos travaux. Par vos compétences complémentaires, vous avez mis en lumière nos projets de recherche sur le territoire alsacien ! Merci également à toi, **Judith**, pour toutes ces affiches, tu as beaucoup de talents.

Service d'oncologie médicale - Un tel projet novateur au sein de l'ICANS n'aurait pu voir le jour sans le soutien et l'aide des oncologues. Tout d'abord merci au **Dr Martin Demarchi**, j'admire votre pédagogie à diriger ce service. Vous êtes une personne bienveillante et vous avez toujours eu un petit mot attentionné. Aussi, je souhaite remercier tous les sénologues de l'ICANS et plus particulièrement, les **Dr Carole Pflumio**, **Philippe Trenz** et **Michal Kalish-Weindling**. On vous a probablement embrouillés avec toutes les études *Protect* mais c'était pour une bonne cause ! Vous êtes dévoués pour vos patients, vous êtes dévoués pour la recherche. Merci également à **Laura Bender**, **Claire Baéza** et **Fabien Moinard Butot** d'avoir toujours répondu présent pour réaliser les biopsies musculaires. J'admire votre écoute et votre disponibilité auprès des patientes, je vais tacher de prendre exemple.

La recherche clinique - Des études chez les patientes atteintes de cancer sans l'aide de la recherche clinique, c'est comme une thèse sans étude, c'est impossible ! Un grand merci à **Valérie Sartori**, **Manon Voegelin** et **Alexandre Bernard** de nous avoir accompagnés dans les projets *Protect*. Votre expertise et votre réactivité nous ont été très précieuses durant ces quatre années et j'en suis très reconnaissante. Merci également à **Dorette** et **Shérine** ainsi qu'à tous les membres de la recherche clinique qui ont coordonné, dans l'ombre, tous nos projets. Désolée de vous annoncer qu'on a encore une tonne de *Protect* sous la main !

Les kinés - La team kinés ! Que serait la thèse sans la team kinés ? En tout cas, ce que je sais c'est que je ne vous ai pas remerciés à la hauteur de ce que vous êtes. Vous nous avez apporté de la joie, de la détente, de la bonne humeur et tant d'autres choses... Vous avez toujours répondu oui à chacune de nos sollicitations, et dieu sait qu'elles ont été (très) nombreuses ! Sachez qu'en tout cas ça nous a bien facilité la vie à chaque fois ! **Audren**, tu as su me guider dès mon arrivée, tu as une solution à chaque problème, tu as de la patience, tu nous as toujours aidés, tu as de l'expérience, tu es une personne généreuse et bienveillante, tu as le cœur sur la main, et par-dessus tout, tu sais tout !! **Lolo**, mon plus fidèle camarade pour aller à la cantine. Je te remercie de m'avoir curé le nez un million de fois, mais sache que ce n'était qu'un prétexte pour passer un moment privilégié avec toi (chuuuut, ça va faire des jaloux). En tout cas, tu fais bien marrer la

galerie féminine ! **Sophie**, je crois que le concours de gaffes se joue entre nous deux ! J'aime ta franchise et ta joie de vivre. Tu apportes de la gaité et de la bonne humeur dans cette team kinés. Tu es vraiment une chouette femme, tant personnellement que professionnellement. **Anne-Cat**, tu as toujours eu un petit mot attentionné, tu t'es toujours souciée de notre thèse, et surtout tu n'as jamais douté en nos projets. Je sais que tu rêvais des encouragements officiels « *Allez, allez, allez !* », c'est pourquoi tu n'as pas hésité une seconde à me dire oui quand je t'ai demandé de participer à mon étude sans même savoir que tu allais te prendre toutes ces stims, alors encore une fois merci ! **Aline**, j'aimerais qu'un jour tu m'emmènes sur ta planète rose à fleurs bleues, où tout est beau, où le soleil brille tous les jours de l'année, où les gens sont beaux et gentils, où les câlins et les bisous fleurissent, où tout le monde s'aime. En vrai, j'admire ta capacité à aller sur cette planète même quand tout va mal ! Tu es rigoureuse, dévouée et tu feras une formidable maman. **Sansan**, même si tu n'es plus dans nos rangs, tu es toujours dans nos cœurs ! Il faut quand même avouer que ça a fait un petit vide quand tu es partie. Tout comme tes collègues, tu contribuais à la joie, à l'humour et à l'ambiance conviviale des animaux aventuriers ! Alors une nouvelle fois, merci à chacun d'entre vous (et à tous les bébés kinés dont les meilleurs sauront se reconnaître) pour le rendez-vous quotidien du repas du midi, un véritable banquet en salle kiné nourri de rires, d'échanges, d'histoires et de ragots bien sûr ! Enfin, merci à vous **Francine Thiriet**, pour la confiance accordée et pour l'aide apportée au cours de ces quatre années.

Les infirmières - Merci à toutes les infirmières d'avoir répondu présente à nos nombreuses sollicitations. Un grand merci à **Anne-Catherine Schaettel** pour toutes ces prises de sang, tu t'es toujours débrouillée pour nous venir en aide, le temps que tu nous as accordé nous a été très précieux.

Les donateurs - Ma thèse sans financements n'aurait pas été possible. Je souhaite en ce sens remercier tous les dons effectués à l'ICANS qui ont permis la réalisation de ce travail de thèse. Ce geste est très précieux pour la recherche scientifique. En particulier, je souhaite remercier **l'Association des Courses de Strasbourg Europe (ASCE)** d'avoir été le soutien financier le plus conséquent de cette thèse grâce aux fonds collectés lors des courses caritatives de **La Strasbourgeoise** réalisées entre 2017 et 2022. J'adresse également mes remerciements aux autres courses caritatives d'Alsace qui ont collecté des fonds en faveur de la lutte contre le cancer du sein dont certaines ont contribué au financement de cette thèse. Ainsi, merci au **Rohan Athlétisme Saverne** pour les fonds collectés lors de **La Savernoise 2018** et au **village et à l'association des bûcherons du Hohwald** pour les fonds collectés lors de **La Hohwaldoise 2021**. Enfin, merci au **Rotary club de Schiltigheim** et au club **Infini Jiu Jitsu d'Illkirch Graffenstaden** pour leurs dons.

Les stagiaires - Merci à tous les stagiaires qui ont apporté leurs aides au cours des différentes études. Thank you, **Chiara Barbi**, for your help and have a nice PhD!

À mes collègues doctorants préférés

À l'heure où j'écris ces quelques lignes je t'entends réciter pour la énième fois ta soutenance de thèse, mais de loin parce que j'ai sorti mes boules quies pour me concentrer. Et oui, nos vies de doctorants prennent fin dans quelques jours... Il y a 4 ans, nous étions encore des inconnus, aujourd'hui you are my best friend ! La plupart sauront de qui je parle, mais pour les autres, ces lignes de remerciement sont adressées à mon cher collègue doctorant, mon acolyte, **Joris Mallard**. Au-delà d'un collègue, tu pourrais être mon médecin traitant. Tu m'as fait un vaccin et une biopsie, tu m'as diagnostiqué une allergie au sushi (dieu merci tu t'es planté !), tu as flairé que j'avais le covid et tu as même cramé ma verrue ! Au-delà d'un collègue, tu as été un coloc de bureau hors pair. Tu as mis l'ambiance, tu m'as servi des litres de Nesquik et de café et surtout tu n'as jamais dérogé à la règle d'or du bureau : toujours prévenir quand on va pisser (ou *poop*) ! Au-delà d'un collègue, tu as été un prof patient. J'en ai appris des choses sur la mito, les prot' et les voies de signalisation ! Au-delà d'un collègue, tu as été un psychologue digne des plus grands, tu m'as soutenue et tu m'as consolée. Pardon d'avoir autant râlé, mais ça fait du bien !!! Au-delà d'un

collègue, tu es my friend. Merci pour les week-ends, pour les sorties skis, pour les bières, pour les potins, pour les restos, pour les apéros, pour les cours de skate, pour tout ! Dans mes remerciements (que tu liras entièrement je le sais), j'utilise de nombreuses fois les pronoms « on » et « nous », pour te faire référence, parce que nous avons fait cette aventure à deux. Merci **Floflo** et à cheudi.

Le troisième mousquetaire c'est toi **Nanasthase**. Tout d'abord, je m'estime très heureuse d'écrire ces remerciements parce que j'étais à deux doigts de faire la une des DNA l'hiver dernier « Une doctorante meurt congelée sur le bord du terrain du Racing Club de Strasbourg Alsace lors d'une manip d'Anasthase Massamba ». Et oui c'est ça la thèse, de l'entraide ! On en a passé des heures au téléphone à discuter matlab, hamtech, fatigue, ischios ou stats ! On en a pris des stims et des doublets ! On en a fait des allers-retours chez Dahms ! On en a grillé des neurones à réfléchir sur la fatigue ! On en a utilisé des électrodes ! Mais tout ça c'était que du QIF ! Alors merci pour tout, et merci aussi pour les bières, les soirées, les congrès, les all-blacks, les pré-manips ! J'espère que Jojo il va nous préparer une cuvée de bière « Thèse » pour fêter ces 4 belles années de doctorants. En attendant, il te reste encore quelques lignes à écrire sur ta thèse. Aller c'est la dernière ligne droite pour toi, on sera tes plus grands supporters avec Jojo, *Let's go Massambo* !

Les gars, n'oubliez jamais nos trois devises : 1) on n'est jamais mieux servi que par soi-même, 2) à chaque problème il n'y a pas toujours une solution et 3) ne jamais aller à l'ACAPS en voiture. Merci les gars pour tout !

À la F3S

Un grand merci à la team F3S pour son accueil chaleureux et cette ambiance très agréable. Tout d'abord, je souhaite remercier **Allan Pagano**, le roi du labo ! J'ai apprécié travailler avec toi, tu es un chercheur rigoureux et passionné. Finalement, tu as un peu été comme mon directeur de thèse adjoint ! Même si ce n'était pas l'objet de ma thèse, j'ai apprécié découvrir le monde des labos « paillasses » avec toi et Jojo. Vous formez un beau duo et même si vous m'avez cassé la tête avec votre machine R2-D2, je continuerai à faire des prières pour que les westerns blots fonctionnent ! Même si je préfère être derrière le stimulateur que derrière la paillasse, sache que j'ai pris gout aux pipettes, aux aliquots et aux westerns blots ! J'espère qu'avec Thomas vous vous souviendrez longtemps de vos premiers doctorants, le duo infernal Jojo-Zuzuc, et que cette première expérience de directeurs de thèse aura été à la hauteur de vos attentes.

Par la suite, je souhaite remercier **Stéphane Dufour**, l'enseignant-chercheur le plus pédagogue que je connaisse ! C'est toujours un réel plaisir de pouvoir échanger avec toi, les différentes discussions scientifiques sont toujours très enrichissantes, et tu sais parfaitement transmettre tes connaissances. Merci de nous avoir apporté ton expertise sur les différentes études, particulièrement sur l'étude excentrique. Dans la continuité, je remercie **Guillaume Ducrocq**, le chercheur passionné ! J'admire toutes tes connaissances, tant scientifiques que générales. Sache que les différents échanges et les différentes discussions qu'on a pu avoir ensemble m'ont vraiment apporté, et j'en suis très reconnaissante. Au-delà du boulot, les soirées post journal club du vendredi soir nous manquent, reviens vite !! Je souhaite aussi remercier **Yao Kouassi**. Merci monsieur Yaya pour ta bonne humeur contagieuse et pour l'attrait que tu as vis-à-vis de nos projets de recherche ! Merci aussi à **Mourad Boukhari**, **Claude Karcher** et **Marcel Lemire** d'avoir participé aux différents échanges sur ma thèse. Enfin, merci à toi **Antoine Grandperrin**, même si tu as intégré l'équipe très récemment, tu t'es de suite manifesté pour me proposer de l'aide. Merci pour ton soutien et j'ai hâte que tu nous montre tout ce que tu sais faire ! Merci également à **Lise** et **Guéna**, les rapportées de la team F3S pour tous les moments conviviaux partagés ensemble.

Pour terminer, je souhaite également remercier **Christine Loehlé**. Tu n'as jamais douté une seconde quant à l'intérêt de nos projets de recherche. Tu es une femme passionnée et

extrêmement bienveillante. C'est toujours agréable de discuter avec toi, tu as toujours un petit mot doux. Ta rencontre a été très enrichissante et ton parcours fait sens pour ma thèse.

Au labo

Un grand merci à l'équipe de l'UR3072 de m'avoir accueillie au sein du labo. Un premier merci au directeur le Pr **Bernard Geny**. Merci à toi, Bernard, pour ta sympathie et ta curiosité scientifique et pour la confiance que tu nous as accordée avec Thomas ! Le second merci s'adresse à **Anne Lejay**, pour l'intérêt que tu portes à nos travaux de recherche parfois éloignés de la thématique du labo !

Un troisième merci très sincère à **Anne-Laure Charles**, la pièce maitresse du labo ! Anne-Laure, je pense que c'est ton prénom que l'on entend le plus quand il s'agit de régler un problème, de trouver un produit ou de répondre à une question ! Tu as toujours été très accueillante, tu as toujours pris le temps de m'expliquer les choses et tu t'es toujours souciée de mon bien être avec une vraie sincérité. Cerise sur le gâteau, tu as participé à une de mes études de recherche ! Oui, on oublie l'anonymat pour montrer à quel point tu es investie dans ton laboratoire à tous les étages et je te remercie encore pour ta participation, tu as été l'une des participantes les plus compliantes. Merci à **Anouk** et **Léa**, les doctorantes adorables ! Sachez que j'étais toujours très enjouée de venir au labo, car je savais que j'allais vous voir (sauf peut-être quand je devais venir à 7h du matin révéler le western de Jojo) ! Vous apportez du dynamisme et de la bonne humeur dans l'équipe. Merci également à tous les autres membres du labo pour les échanges scientifiques.

À mes copains de l'Ouest

La vraie amitié ce n'est pas d'être inséparable, c'est d'être séparé et que rien ne change. Les filles, je n'ai jamais vraiment eu l'occasion de le faire, mais je voulais sincèrement vous remercier pour cette amitié qui perdure depuis des années. **Camille**, merci à toi copine, tu es femme merveilleuse, chic et sincère. Tes petites attentions à distances m'ont toujours fait réellement plaisir, merci pour tes encouragements et ton soutien. **Léa**, tu es quant à toi une personne extraordinaire, admirable et sensible. Les copines, merci pour tous ces moments passés ensemble : les vacances, les plages, les bières, les soirées, les victoires, les défaites, les boites, les biancos, et bien d'autres encore... Les années Castel c'est fini, mais qu'est-ce qu'elles étaient fantastiques ! Je suis fière de ce que vous avez accompli, de ce que vous êtes devenues et je vous souhaite tout le meilleur pour la suite, vous le méritez. **Céline**, si je te dis que l'on se connaît depuis plus d'un quart de siècle tu me crois ? On a fait nos premiers pas ensemble et on peut être fière du chemin parcouru. Merci à toi pour tout ce que l'on a pu faire : l'école, la danse, le basket, les vacances, et toutes les autres choses qui ont fait de notre relation une amitié durable. Tu as franchi un nouveau cap, celui de fonder une famille, et je vous souhaite à tous les trois beaucoup de bonheur.

Marie et **Manon**, tout a commencé au basket et ça a donné naissance à une belle amitié. Même si nos chemins se sont quelque peu séparés, nous avons vécu de très belles années ensemble et je suis toujours ravie de à l'idée de se revoir !

Un remerciement affectueux à tous mes copains du basket de l'Ouest. Merci à vous les filles **Maya, Louise, Charline** et **Margaux**, à vous les gars, **Val, Chaille, Pierre, Max, Antoine**, et à tous les basketteurs et basketteuses du BCY pour cette ambiance lors des matchs et de la troisième mi-temps !

Merci à vous les filles, **Cec, Soso, Laureen, Jess** et **Lemarch** pour votre joie de vivre. Je suis très heureuse d'avoir rencontré de chouettes personnes comme vous ! Même si les soirées traquenards sont derrière nous, j'ai hâte de vous retrouver autour d'un verre.

Merci à la **famille Ditière** et à la **famille Paquereau** pour tous ces moments partagés ensemble. Je suis contente que vous veniez découvrir Strasbourg sous les couleurs de Noël, des vacances comme au bon vieux temps !

Merci à toi **Thomas Poulard**, pour ces années partagées en STAPS, pour toutes les fois où je t'ai appelé à l'aide, pour ces petites soirées plus ou moins arrosées ou pour les potins lors des aller-retours La Roche-Nantes ! Qui aurait cru qu'un jour on en serait là ? Bravo une nouvelle fois pour ta thèse, ça y est on a fini !

À mes copains de l'Est

Merci à l'Élec de m'avoir intégré dans votre club convivial et familial où j'ai pu rencontrer de nombreuses personnes merveilleuses. **Soph**, c'est en toute logique que ces premiers remerciements te sont dédiés. Tu es l'une de mes plus belles rencontres ici. Merci à toi pour toutes ces bières, pour ton soutien, pour ces victoires, pour ces soirées, pour tout. J'arrive au bout, mais toi aussi, c'est la dernière ligne droite, courage, car tu feras une excellente sage-femme j'en suis certaine. Merci à mes coéquipières, **Clem, Nicole, Claire, Fanny** et à toutes les autres pour ces moments d'évasion autour de la balle ou d'une bière. Merci aussi à **Adri, Max, Anto, Nico**, et tous les autres basketteurs pour les moments partagés. Promis, je vous réorganise un week-end très bientôt !

Merci à toi **Lara**, avant tu n'étais que la copine de Jojo, mais maintenant tu es aussi devenue ma copine ! Jojo a de la chance de t'avoir et je suis très heureuse d'avoir croisé ton chemin. J'espère qu'on ne t'a pas trop soulé avec nos discussions boulot à longueur de journée. Notre amitié ne fait que débuter, je ne demande qu'à la poursuivre. J'ai hâte de continuer les visites des capitales européennes tous les quatre !

Et puis il y a vous, **Vince** et **Mel**, les copains qui deviennent la famille (et la vraie) ! Les chikits, je n'ai jamais vu des personnes aussi généreuses que vous, vous formez un couple merveilleux, vous transpirez l'amour ! Chikit, ton charisme et ta simplicité font de toi un chouette copain (ou un chouette beau-frère, oui je vais m'y habituer aha). Et aussi un gros merci pour le coup de pouce avec Daoud ! Chikita, je sais même pas par où commencer ! Tu es dévouée, passionnée, drôle, attachante, sincère et tant d'autres choses. C'est toujours agréable de discuter et de passer du temps avec toi, et ce n'est que le début ! Surtout les copains, pleins de bonheurs et ne changez rien.

À ma famille

Loin des yeux, mais près du cœur, cette phrase a pris sens depuis 4 ans.

Merci à vous **papa** et **maman**, c'est grâce à vous que j'en suis là. Vous m'avez soutenue dans tous mes choix, même quand il a fallu que je quitte tout pour venir à Strasbourg. Vous m'avez transmis le respect, la rigueur et la détermination. Vous avez été patients. Vous avez pris soin de moi. Vous m'avez encouragée. Vous avez été confiants. Maman, je me souviens des portes ouvertes à l'Université, il y a déjà 10 ans, où tu étais fasciné par le laboratoire de recherche, et oui maintenant c'est mon quotidien ! Papa, tes conseils en mécanique m'ont été très précieux pour mener à bien ma thèse, je suis presque une mécano ! Même si les appels durent une heure avec maman contre une minute avec papa, merci pour toutes ces nouvelles de Vendée ! Je suis fière de vous avoir comme parents et je vous remercie pour tout.

Merci à vous, **mes frères**. Nous avons eu une belle enfance tous les trois, même si parfois c'était chiant de jouer avec vous il faut l'avouer ! **Quentin**, le frère calme et plein de sérénité. **Mathis**, le frère surexcité et déterminé. Nous grandissons et nos relations deviennent de plus en plus complices, et oui vous rentrez dans le monde des grands ! Quentin, tu as déjà fait tes premiers pas dans le monde professionnel, mais encore un peu de patience avant d'œuvrer pour le sport

pro, ça va arriver tu le mérites ! Mathis, tu n'es quant à toi qu'au début, mais c'est ça d'être le petit dernier de la famille ! Évite juste de passer plus de temps au bar que sur la table de massage, et tu l'auras ce diplôme de kiné ! Aller merci les gars pour la joie, la haine, les rires, la colère et l'amour de cette fratrie !

Merci à mes **mamies Claudette et Micheline** et à mes **papis Gérard et Hubert** pour ce que vous m'avez transmis. Je me souviens de tous ces après-midis et de toutes ces vacances passées chez vous, même si ce temps est derrière nous je n'oublie rien. Merci pour votre soutien et vos mots doux. C'est grâce à moi que vous êtes devenus grands-parents pour la première fois et j'espère que vous êtes fiers de ce que je suis devenue. Je penserai toujours à vous, comme je pense toujours à toi papi.

Merci également à mes tatas **Virginie, Edwige, Sabine**, à mes tontons **Sébastien, Francis, Cyril**, à mes cousines **Julie, Clara, Pauline, Maëli, Adèle** et à mes cousins **Valentin et Estéban** pour tous ces moments passés en famille. Il y a une vraie hospitalité dans cette famille, un confort, un dévouement et une confiance qui fait que l'on s'y sent bien. Alors un grand merci à toute la **famille Hucteau** et à toute la **famille Pavageau** pour tous ces joyeux moments partagés en famille.

Enfin, merci à toi **Daoud**, et oui maintenant tu fais partie de la famille. Pendant trois ans je t'ai regardé en silence des gradins, depuis un an je partage ta vie. Si notre rencontre ne s'est pas faite au moment le plus propice (parce que rentrer dans ma vie dans ma troisième année de thèse, aïe aïe aïe), elle n'était pourtant pas un hasard. Tout est si simple et naturel avec toi. Même si je te le dis chaque jour, je ne dirai jamais assez merci. Merci de me faire rire. Merci pour ton soutien. Merci pour l'intérêt que tu portes à ma thèse. Merci de me faire à manger tous les soirs (oui, j'assume). Merci d'aimer la Vendée. Merci pour ton aide. Merci à ta famille, que j'en profite pour remercier aussi pour leur accueil chaleureux et pour les chouettes moments passés ensemble. Merci pour ton affection. Merci pour tes conneries. Merci de m'encourager que je sois derrière mon écran ou sur le terrain. Merci de te soucier de moi. Merci de me rendre heureuse. Même si la liste est encore longue, ce n'est que le début et on a tout à vivre ensemble. *lyh*.

À mes patientes – et aux femmes contrôles

Ces derniers remerciements s'adressent aux femmes qui ont participé aux différentes études de ce travail de thèse.

Je tiens tout d'abord à remercier toutes les **femmes contrôles** qui ont été volontaire pour faire avancer la recherche. Et oui, la recherche sur le cancer du sein, ce n'est pas que des patientes !

Pour clôturer ces remerciements, un grand merci à toutes mes **patientes**. Malheureusement je ne peux pas vous citer, déjà parce que vous êtes trop nombreuses et aussi parce que je me dois de respecter l'anonymat même si je sais que beaucoup d'entre vous clament haut et fort leur combat ! Vous avez bien raison, c'est comme ça qu'on va faire avancer les choses. Merci de croire en la recherche. Merci d'avoir cru en nous. Merci pour votre aide. Merci pour vos cadeaux. Merci pour vos attentions. Merci pour vos témoignages. Merci pour votre sincérité. Merci pour votre sensibilité. Merci d'avoir dit oui ! Je sais que pour vous ce n'est qu'un petit geste, mais croyez-moi, cela peut transformer la vie de toutes ces futures femmes qui passeront par là.

TABLE DES MATIÈRES

<i>Avant-propos</i>	5
<i>Remerciements</i>	7
<i>Table des matières</i>	15
<i>Liste des abréviations</i>	18
<i>Liste des figures</i>	19
<i>Liste des tableaux</i>	20
<i>Liste des publications</i>	21
<i>Liste des communications orales</i>	22
<i>Liste des communications affichées</i>	23
PRÉAMBULE	25
CHAPITRE 1 : CADRE THÉORIQUE	29
I. LE CANCER DU SEIN	31
I.1. LE CANCER	31
I.1.1. ORIGINE HISTORIQUE DU CANCER	31
I.1.2. LA CANCÉROGENÈSE	31
I.1.3. LES TYPES DE CANCER	33
I.2. LES TYPES DE CANCER DU SEIN	34
I.2.1. L'ANATOMIE ET RÔLE DU SEIN	34
I.2.2. CLASSIFICATION DES TUMEURS MAMMAIRES	35
I.3. ÉPIDÉMIOLOGIE	38
I.4. FACTEURS DE RISQUES ET PRÉVENTION	38
I.4.1. FACTEURS DE RISQUES	38
I.4.2. FACTEURS DE PRÉVENTION	39
I.5. TRAITEMENTS	40
I.6. EFFETS SECONDAIRES	42
II. LA FATIGUE ASSOCIÉE AU CANCER	45
II.1. DÉFINITION	45
II.2. MÉTHODE D'INVESTIGATION	47
II.3. ÉPIDÉMIOLOGIE	49
II.3.1. PRÉVALENCE AU COURS ET APRÈS LES TRAITEMENTS	49
II.3.2. FACTEURS DE RISQUES APRÈS LES TRAITEMENTS	52
II.3.3. CAS PARTICULIER DE LA CHIMIOTHÉRAPIE	53
II.4. CONSÉQUENCES	55
II.4.1. THÉRAPEUTIQUES	55
II.4.2. PHYSIQUES	56
II.4.3. PSYCHOLOGIQUES ET COGNITIVES	59
II.5. PRISE EN CHARGE	60
II.6. ÉTIOLOGIE	63
III. LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE	65
III.1. DÉFINITION	65
III.1.1. PRINCIPE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE	65
III.1.2. LES SITES D'ALTÉRATIONS	66
III.2. LA FATIGUE CENTRALE	67

III.2.1.	DÉFINITION	67
III.2.2.	MÉTHODOLOGIE D'INVESTIGATION.....	68
III.2.2.1	<i>L'électromyographie de surface</i>	68
III.2.2.2	<i>La neurostimulation</i>	68
III.2.2.3	<i>La stimulation du cortex moteur et de la jonction cervicomédullaire</i>	71
III.2.3.	PREUVES À L'EXERCICE	72
III.2.3.1	<i>Activation volontaire</i>	72
III.2.3.2	<i>Excitabilité corticospinale</i>	74
III.2.4.	FATIGUE SUPRASPINALE.....	76
III.2.4.1	<i>Preuves à l'exercice</i>	76
III.2.4.2	<i>Mécanismes supraspinaux</i>	79
III.2.5.	FATIGUE SPINALE	80
III.2.5.1	<i>Preuves à l'exercice</i>	80
III.2.5.2	<i>Mécanismes spinaux</i>	82
III.3.	LA FATIGUE PÉRIPHÉRIQUE	83
III.3.1.	DÉFINITION	83
III.3.2.	MÉTHODOLOGIE D'INVESTIGATION.....	83
III.3.3.	PREUVES À L'EXERCICE	86
III.3.4.	MÉCANISMES	88
III.3.4.1	<i>Altération de la propagation neuromusculaire</i>	88
III.3.4.2	<i>Déplétion en substrats énergétiques : ATP, PCr, glycogène</i>	90
III.3.4.3	<i>Altération du couplage excitation-contraction</i>	93
III.3.4.4	<i>Restriction de l'apport en O₂ au niveau musculaire</i>	96
III.4.	MÉCANISMES D'INTERACTION : LES AFFÉRENCES DE TYPE III/IV	99
III.5.	CONCEPT DE FORCE CRITIQUE	101
III.5.1.	LA FORCE CRITIQUE	102
III.5.2.	LE TRAVAIL AU-DESSUS DE LA FORCE CRITIQUE (<i>W'</i>)	105
IV.	FATIGUE NEUROMUSCULAIRE ET CANCER DU SEIN	108
IV.1.	LIEN AVEC LA FATIGUE ASSOCIÉE AU CANCER.....	108
IV.2.	INVESTIGATIONS NEUROMUSCULAIRES	111
IV.2.1.	FATIGUE NEUROMUSCULAIRE GLOBALE.....	111
IV.2.2.	INVESTIGATIONS CENTRALES ET PÉRIPHÉRIQUES.....	113
CHAPITRE 2 :	PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS	117
CHAPITRE 3 :	MATÉRIELS ET MÉTHODES	121
I.	PARTICIPANTES.....	123
II.	PARAMÈTRES OBJECTIFS	124
II.1.	PARAMÈTRES NEUROMUSCULAIRES	124
II.1.1.	FORCE.....	124
II.1.2.	ÉLECTROMYOGRAPHIE DE SURFACE.....	125
II.1.3.	NEUROSTIMULATION ÉLECTRIQUE	126
II.1.4.	STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE	126
II.1.5.	PROTOCOLE NEUROMUSCULAIRE.....	128
II.1.6.	RECUEIL DES DONNÉES	131
II.1.7.	ANALYSE DES DONNÉES.....	131
II.2.	PARAMÈTRES ARCHITECTURAUX	133
II.3.	PARAMÈTRES CARDIORESPIRATOIRES	134
II.4.	PARAMÈTRES BIOLOGIQUES	135
II.5.	PARAMÈTRES ANNEXES	136

III. PARAMÈTRES SUBJECTIFS	136
III.1. QUESTIONNAIRES.....	136
III.1.1. QUALITÉ DE VIE ET FATIGUE	136
III.1.2. NIVEAU D'ACTIVITÉ PHYSIQUE	137
III.2. ÉCHELLES	137
III.2.1. PERCEPTION DE L'EFFORT	137
III.2.2. DOULEURS MUSCULAIRES	137
CHAPITRE 4 : ÉTUDES.....	139
ÉTUDE I.....	141
CONTEXTE ET OBJECTIFS	143
RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE.....	144
ARTICLE ORIGINAL ACCEPTÉ	145
ÉTUDE II	157
CONTEXTE ET OBJECTIFS	159
RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE.....	161
ARTICLE ORIGINAL SOUMIS	162
CADRE THÉORIQUE DE L'ÉTUDE III	191
I. CARACTÉRISTIQUE DE L'EXCENTRIQUE	193
I.1. PRINCIPE DE LA CONTRACTION EXCENTRIQUE	193
I.3. SPÉCIFICITÉS CENTRALES DE LA CONTRACTION EXCENTRIQUE.....	194
I.2. MODALITÉ EXCENTRIQUE ET DOMMAGES MUSCULAIRES	197
I.4. ADAPTATIONS NEUROMUSCULAIRES À L'EXERCICE EXCENTRIQUE	200
II. LE PÉDALAGE EXCENTRIQUE.....	202
II.1. INTRODUCTION.....	202
II.2. RÉPONSES ET ADAPTATIONS NEUROMUSCULAIRES.....	203
II.3. RÉPONSES ET ADAPTATIONS CARDIORESPIRATOIRES	205
ÉTUDE III.....	209
CONTEXTE ET OBJECTIFS	211
RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE.....	213
ARTICLE ORIGINAL.....	214
CHAPITRE 5 : DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	243
CONCLUSION GÉNÉRALE	265
BIBLIOGRAPHIE.....	271
ANNEXES	323
RÉSUMÉ.....	361

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMT	Seuil moteur sur muscle contracté, <i>active motor threshold</i>
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
Ca²⁺	Ions calciums
CAR	Ratio d'activation central, <i>central activation ratio</i>
CMEP	Potentiels évoqués moteurs cervicomédullaires, <i>cervicomedullary motor-evoked-potentials</i>
CSA	Surface de section transversale, <i>cross sectional area</i>
EMG	Électromyogramme de surface, <i>electromyography</i>
FC_{max}	Fréquence cardiaque maximale
H⁺	Proton hydrogène
H_{max}	Réflexe H maximal
IRM	Imagerie par résonance magnétique
K⁺	Ions potassiums
MEP	Potentiels évoqués moteurs, <i>motor evoked potentials</i>
M_{max}	Onde M maximale
MVC	Contraction maximale volontaire, <i>Maximal voluntary contraction</i>
Na⁺	Ions sodiums
NIRS	Spectroscopie de proche infrarouge, <i>near infrared spectroscopy</i>
O₂	Dioxygène
PCr	Phosphocréatine
PMA	Puissance maximale aérobie
Pi	Phosphate inorganique
RE	Récepteurs des œstrogènes
RMS	Moyenne quadratique, <i>root mean square</i>
RONs	Espèce réactive de l'oxygène et du nitrogène, <i>reactive oxygen and nitrogen species</i>
RP	Récepteurs des progestérones
RPM	Révolutions par minute, <i>rotations per minute</i>
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne, <i>Transcranial magnetic stimulation</i>
VA	Niveau d'activation volontaire, <i>voluntary activation</i>
ṀO₂	Consommation d'oxygène
ṀO_{2 max}	Consommation maximale d'oxygène au niveau cardiorespiratoire

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les différentes étapes de la cancérogenèse.	33
Figure 2 : Anatomie du sein.....	35
Figure 3 : Schéma des tumeurs malignes dans le cancer du sein.	36
Figure 4 : Prévalence des effets secondaires causés par la chimiothérapie.....	43
Figure 5 : Modèle taxonomique de la fatigue.	47
Figure 6 : Prévalence de la fatigue pendant et après les traitements adjuvants.	51
Figure 7 : Cinétique aiguë de la fatigue perçue après une séance de chimiothérapie.....	54
Figure 8 : Courbe de survie avec la fatigue perçue comme facteur prédictif.....	56
Figure 9 : Prévalence des conséquences physiques causées par la fatigue.....	57
Figure 10 : Cercle vicieux théorique de la fatigue et du déconditionnement musculaire.	58
Figure 11 : Prévalence des conséquences psychologiques causées par la fatigue.	59
Figure 12 : Interventions connues pour contrecarrer la fatigue associée au cancer.	61
Figure 13 : Facteurs contribuant à la fatigue associée au cancer.	64
Figure 14 : Illustration de la technique de la secousse surimposée à la MVC.	69
Figure 15 : Cinétique de la fatigue centrale au cours et après une tâche de fatigue.....	77
Figure 16 : Caractéristiques de l'onde M et de la secousse musculaire correspondante.	84
Figure 17 : Cinétique de la fatigue périphérique au cours d'une tâche de sprints répétés.	87
Figure 18 : Résumé des notions clés de la fatigue neuromusculaire.	98
Figure 19 : Schéma de la relation force/temps.	102
Figure 20 : Domaines d'intensités (sévère vs élevé) au cours d'un protocole de 60 MVCs.	104
Figure 21 : Corrélation entre la fatigue subjective et la fatigue neuromusculaire.....	110
Figure 22 : Schéma de la position des participantes lors des mesures de force.	124
Figure 23 : Placement des électrodes EMG.....	125
Figure 24 : Schéma des investigations neuromusculaires.....	127
Figure 25 : Illustration du protocole de contractions standardisé.	129
Figure 26 : Schéma des protocoles neuromusculaires utilisés.....	130
Figure 27 : Architecture musculaire du muscle <i>vastus lateralis</i> obtenue par échographie.....	134
Figure 28 : Ratio d'activation centrale mesurée lors d'extension de genou.	195
Figure 29 : Cinétique de la créatine kinase après deux sessions d'excentrique.....	199
Figure 30 : Schéma représentatif du pédalage excentrique.....	202
Figure 31 : Évolution de la MVC après le pédalage concentrique ou excentrique.....	204
Figure 32 : Schéma bilan des différents résultats obtenus dans ce travail de thèse.	269

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Équations permettant de calculer le niveau d'activation volontaire.	70
Tableau 2 : Études ayant investigué les paramètres centraux et/ou périphériques de la fatigue chez les patients atteints de cancer.	114
Tableau 3 : Caractéristiques des participantes à l'inclusion.	123
Tableau 4 : Résumés des variables neuromusculaires étudiées dans cette thèse.	132
Tableau 5 : Résumé des variables étudiées dans cette thèse selon les études.	138

LISTE DES PUBLICATIONS

* Contribution égale des auteurs.

ASSOCIÉES À CE TRAVAIL DE THÈSE

Étude I :

Protocole : Mallard J*, **Hucteau E***, Schott R, Petit T, Demarchi M, Belletier C, Ben Abdelghani M, Carinato H, Chiappa P, Fischbach C, Kalish-Weindling M, Bousinière A, Dufour SP, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano, AF (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. *Cette publication est présentée en annexe.*

Article original :

Mallard J*, **Hucteau E***, Schott R, Trenz P, Pflumio C, Kalish Weindling M, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF (2023). Early skeletal muscle deconditioning and reduced exercise capacity during (neo)adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer*, 129(2):215-225.

Étude II : **Hucteau E**, Mallard J, Pivot X, Schott R, Pflumio C, Trenz P, Favret F, Pagano AF, Hureau TJ. Exacerbated central fatigue and reduced exercise capacity in early breast cancer patients treated with chemotherapy. *European Journal of Applied Physiology*. En révision.

Étude III : **Hucteau E**, Mallard J, Barbi C, Venturelli M, Schott R, Pivot X, Favret F, Ducrocq GP, Dufour SP, Pagano AF, Hureau TJ. Effects of eccentric versus concentric cycling exercise on neuromuscular fatigue and muscle damage in patients with breast cancer. En préparation.

EN COMPLÉMENT À CE TRAVAIL DE THÈSE

Étude A1 : Mallard J, **Hucteau E**, Bender L, Charlot A, Debrut L, Pflumio C, Trenz P, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. Development of skeletal muscle atrophy and intermuscular adipose tissue in patients with early breast cancer treated with chemotherapy. *American Journal of Physiology – Cell physiology*, 323(4):C1325-C1332. *Cette publication est présentée en annexe.*

Étude A2 : Mallard J, **Hucteau E**, Charles AL, Bender L, Baeza C, Pélissié M, Trenz P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Gény B, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF (2022). Chemotherapy increases oxidative stress and impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(3):1896-1907. *Cette publication est présentée en annexe.*

Étude A3 : Mallard J, **Hucteau E**, Hureau TJ, & Pagano AF. (2021). Skeletal Muscle Deconditioning in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Current Knowledge and Insights From Other Cancers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9:719643.

Étude A4 : Massamba A, **Hucteau E**, Mallard J, Ducrocq GP, Favret F, Hureau TJ (2022). Exercise-induced fatigue in hamstring versus quadriceps muscles and consequences on the torque-duration relationship. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 54(12):2099-2108.

Étude A5 : Hureau TJ, **Hucteau E**, Massamba A, Mallard J, & Ducrocq, G.P (2021). Identifying sex differences in neuromuscular fatigue: the challenge of normalizing exercise intensity and interpreting the results between populations. *The Journal of Physiology*, 599(11), 2801-2802.

LISTE DES COMMUNICATIONS ORALES

ASSOCIÉES À CE TRAVAIL DE THÈSE EN CONGRÈS SCIENTIFIQUE

Hucteau E, Mallard J, Pivot X, Schott R, Favret F, Pagano AF, Hureau TJ. (2022). Exacerbated central fatigue and reduced exercise tolerance in early-breast cancer patients after chemotherapy treatment. *CRBS days 2022, Strasbourg, France.*

Hucteau E, Mallard J, Schott R, Pivot X, Favret F, Pagano A, Hureau TJ. (2021). Central fatigue is exacerbated in early breast cancer patients after chemotherapy treatment. *ED days 2022, Strasbourg, France.*

Hucteau E, Mallard J, Schott R, Pivot X, Favret F, Pagano A, Hureau TJ. (2021). Mécanismes de la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice chez la patiente atteinte d'un cancer du sein en fin de chimiothérapie (néo)adjuvante. *43ème Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Lyon, France.*

Hucteau E, Mallard J, Pivot X, Schott R, Favret F, Pagano AF1, Hureau TJ. (2021). Central and peripheral fatigue during exercise in breast cancer patients following (neo)adjuvant chemotherapy. *21ème congrès ACAPS, Montpellier, France.*

EN COMPLÉMENT À CE TRAVAIL DE THÈSE

Mallard J, **Hucteau E**, Pivot X, Bender L, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. (2022). Cellular mechanisms involved in skeletal muscle deconditioning in early-breast cancer patients treated with chemotherapy. *CRBS days 2022, Strasbourg, France.*

Mallard J, **Hucteau E**, Charles AL, Baeza C, Pelissie M, Bender L, Trens P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. (2022). Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *ED days 2022, Strasbourg, France.*

Mallard J, **Hucteau E**, Charles AL, Baeza C, Pelissie M, Bender L, Trens P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. (2021). La chimiothérapie augmente le stress oxydant et altère l'homéostasie mitochondriale des muscles squelettiques de patientes atteintes d'un cancer du sein. *12ème Forum du Cancéropôle Est, Dijon, France.*

Mallard J, **Hucteau E**, Charles AL, Baeza C, Pelissie M, Bender L, Goupilleau F, Georg I, Trens P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. (2021). Dysregulation of mitochondria-related oxidative stress in breast cancer patients during chemotherapy: the first step to decipher the mechanisms of muscle deconditioning. *21ème congrès ACAPS, Montpellier, France.*

Mallard J, **Hucteau E**, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. (2020). Projet PROTECT : Protéger par l'exercice contre le développement de la cachexie et de la fatigue au cours du cancer. *14ème Biennale Monégasque de cancérologie, Monaco.*

LISTE DES COMMUNICATIONS AFFICHÉES

ASSOCIÉES À CE TRAVAIL DE THÈSE

Hucteau E, Mallard J, Schott R, Pivot X, Favret F, Pagano A, Hureau TJ. (2021). Mécanismes de la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice chez la patiente atteinte d'un cancer du sein en fin de chimiothérapie (néo)adjuvante. *12ème Forum du Cancéropôle Est, Dijon, France.*

Hucteau E, Mallard J, Pivot X, Schott R, Favret F, Pagano AF, Hureau TJ. (2021). Fatigue centrale et périphérique à l'exercice après une chimiothérapie adjuvante chez la femme ayant un cancer du sein. « *Des critiques du sport - approches interdisciplinaires* », Strasbourg, France.

EN COMPLÉMENT À CE TRAVAIL DE THÈSE

Mallard J, **Hucteau E**, Charles AL, Baeza C, Pelissie M, Bender L, Goupilleau F, Georg I, Trenz P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Gény B, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. (2021). Déconditionnement musculaire au cours de la chimiothérapie du cancer du sein : caractérisation des altérations mitochondriales. *43ème journées de la Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire (SFSPM), Lyon, France.*

Mallard J, **Hucteau E**, Charles AL, Baeza C, Pelissie M, Bender L, Trenz P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. (2021). La chimiothérapie augmente le stress oxydant et altère l'homéostasie mitochondriale des muscles squelettiques de patientes atteintes d'un cancer du sein. « *Des critiques du sport - approches interdisciplinaires* », Strasbourg, France.

Massamba A, **Hucteau E**, Mallard J, Favret F, Hureau TJ. (2021). Caractérisation de la fatigabilité des ischio-jambiers. « *Des critiques du sport - approches interdisciplinaires* », Strasbourg, France.

Pagano AF, Mallard J, **Hucteau E**, Trenz P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ. (2021). Impact of breast cancer chemotherapy on muscle deconditioning and fatigue: the PROTECT-01 cohort study. *21ème congrès ACAPS, Montpellier, France.*

PRÉAMBULE

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde avec plus de 2,2 millions de nouveaux cas par an causant environ 700 000 décès (Sung *et al.*, 2021). En France, le cancer du sein touche 1 femme sur 8 et a un pronostic de survie nette à 5 ans de 87%, faisant ainsi partie des cinq tumeurs solides ayant un pronostic très favorable (Allemani *et al.*, 2018; Cowppli-Bony *et al.*, 2019).

Ainsi, grâce aux progrès thérapeutiques, la majorité des femmes traversant un cancer du sein reprend sa vie d'avant : vie sociale, vie familiale, reprise d'une activité professionnelle, habitude quotidienne. Bien que d'apparence normale, la vie de ces femmes est parsemée de séquelles présentes des mois voire des années après l'arrêt des traitements : fatigue, trouble de la libido, douleurs, faiblesse musculaire, trouble cognitif... Il y a un avant et un après cancer. L'enjeu de la recherche scientifique n'est plus seulement de guérir le cancer, mais également de limiter les effets secondaires induits par la maladie et ses traitements afin d'améliorer le quotidien de ces femmes.

Depuis des décennies, la fatigue est reconnue comme le symptôme majeur du cancer induit par les traitements (Berger *et al.*, 2015*b*). Cette sensation de faiblesse et d'épuisement touche jusqu'à neuf femmes sur dix pendant les traitements et peut persister chez une femme sur trois plusieurs mois, voire plusieurs années, après l'arrêt des traitements (Hofman *et al.*, 2007). La prise en charge de ce symptôme persistant a largement été sous-estimée par les professionnels de santé, prescrivant historiquement du repos (Portenoy & Itri, 1999; McNeely & Courneya, 2010). Désormais, les avancées en sciences du sport ont changé et la nécessité de pratiquer de l'exercice pendant et après les traitements dans le but de contrecarrer ce symptôme de fatigue ne fait plus débat au sein des instances cliniques (Berger *et al.*, 2015*a*). Cependant, tout comme la prise en charge thérapeutique de la tumeur, la prise en charge de la fatigue associée au cancer du sein par l'exercice doit se faire selon la bonne posologie (type d'effort, fréquence, durée, intensité) et adaptée en fonction du contexte de la patiente (type de traitement, comorbidités, antécédents sportifs). Actuellement, la fatigue associée au cancer du sein est largement évaluée selon sa dimension subjective via les perceptions des patientes (Ruiz-Casado *et al.*, 2021). À l'inverse, la fatigue peut être évaluée selon sa dimension physique, faisant référence à la fatigue neuromusculaire, dont l'origine et les mécanismes nécessitent d'être identifiés pour contrecarrer ce symptôme majeur.

Dans ce contexte, l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) a financé mes travaux de thèse portant sur l'étude des mécanismes de la fatigue neuromusculaire chez des patientes présentant un cancer du sein et traitées par chimiothérapies, traitement induisant une fatigue importante (**Étude I** et **II**). L'identification de cette pathoplasticité a permis dans la seconde partie de cette thèse de tester les réponses physiologiques d'une modalité d'exercice adaptée (**Étude III**). Outre l'aspect mécanistique de cette thèse, ces travaux auront pour perspective une application clinique. Il s'agira de pouvoir proposer à chaque patiente un programme d'exercice individualisé réalisé de façon concomitante à la chimiothérapie sur le site de l'ICANS. Ce programme aurait pour objectif de contrecarrer le symptôme de fatigue, pour *in fine*, améliorer la qualité de vie de chacune de ces femmes atteintes d'un cancer du sein.

Ce travail de thèse a été mené en parallèle des travaux de doctorat de Joris Mallard qui s'est intéressé aux mécanismes cellulaires du déconditionnement musculaire. Des explorations cellulaires aux explorations neuromusculaires, ces deux thèses distinctes, mais synergiques, s'inscrivent dans un projet de recherche global de l'étude du déconditionnement et du reconditionnement neuromusculaire des patientes atteintes d'un cancer du sein. Les études que nous avons menées conjointement, mêlant recherche fondamentale et recherche clinique, ont été réalisées en partenariat avec le 'Centre Européen d'Enseignement de Recherche et d'Innovation en Physiologie de l'Exercice' (CEERIPE) et le Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg (CRBS) dans lequel s'inscrit notre laboratoire d'accueil (UR 3072).

CHAPITRE 1 : CADRE THÉORIQUE

I. LE CANCER DU SEIN

I.1. LE CANCER

Selon l'OMS, le cancer est un terme générique désignant un grand groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Il est provoqué par un développement anarchique des cellules, formant à terme une masse, que l'on qualifie de « tumeur maligne ». Le cancer est donc un dysfonctionnement de la cellule.

I.1.1. ORIGINE HISTORIQUE DU CANCER

Le premier cas de cancer daterait du 3^{ème} millénaire avant Jésus-Christ, au cours de l'Égypte antique. C'est seulement deux millénaires plus tard, soit quatre siècles avant Jésus-Christ, qu'Hippocrate, père de la médecine, nomme pour la première fois cette maladie (Barthelmé, 1981). Il compare le cancer à un crabe de par son aspect de masse entourée de prolongements semblables au corps et aux pattes de ce crustacé. Ainsi, le mot « cancer » tire son origine du terme latin homonyme et le mot « carcinome » du grec (karkínos), signifiant tous deux *crabe*. Cette analogie a été reprise par Claude Galien, deux siècles après Jésus-Christ. Ce grand médecin de l'Antiquité gréco-romaine a utilisé le terme « onco » de son origine grecque *masse* (Fabre, 2008), qui associé au suffixe *-logie* (discipline du savoir scientifique), désigne désormais le terme d'*oncologie* faisant référence actuellement au cancer et à ses traitements.

I.1.2. LA CANCÉROGENÈSE

Le corps humain est composé de milliards de cellules. Au cours du développement embryonnaire, les cellules se différencient et s'associent pour former des tissus (*i.e.* conjonctifs, épithéliaux, musculaires, ou nerveux), puis des organes. Chaque cellule est composée d'un noyau comprenant l'acide désoxyribonucléique (ADN) correspondant au matériel génétique. L'ADN est responsable des processus de cycle et de mort cellulaire, afin de maintenir la forme et la fonction d'un organe au cours d'une vie (Coffman, 2004). Durant un cycle cellulaire, la cellule mère va d'abord s'accroître pour ensuite se diviser en deux pour donner naissance à deux cellules filles répliquant ainsi son ADN afin de garder un équilibre dans l'organisme conduisant à une prolifération cellulaire. Lorsqu'une cellule est trop âgée, un processus d'autodestruction physiologique programmé va conduire à sa mort, nommé apoptose, contribuant à l'homéostasie cellulaire (Figure 1). Cependant, il

est également possible que la cellule soit endommagée après avoir subi une modification de l'ADN d'origine génétique ou d'exposition à un facteur de risque, engendrant l'apparition d'une anomalie sur un gène, modifiant ainsi la fonction de la cellule. On parle alors de mutation génétique (Peters & Gonzalez, 2018). Un processus de réparation de l'ADN est mis en place, mais lorsque ces anomalies sont trop importantes, l'organisme élimine ce type de cellule par apoptose afin de garantir l'homéostasie cellulaire. Cependant, certaines cellules altérées, notamment celles ayant subi de nombreuses mutations génétiques, engendrent une modification du cycle cellulaire, rendant la cellule immortelle. Il existe alors un déséquilibre entre la prolifération et la mort cellulaire, ce qui constitue l'étape d'initiation (première des trois étapes) du mécanisme de la cancérogenèse (Pitot & Dragan, 1991) (Figure 1). La seconde étape est la promotion. La mutation génétique va engendrer conjointement une hyperactivité des oncogènes (gènes responsables de l'accroissement et de la division cellulaire), et une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs (gènes freinateurs de la prolifération des cellules) (Peters & Gonzalez, 2018). Des facteurs endogènes présents dans le milieu tels que les hormones sexuelles (œstrogènes et progestérones) ou les facteurs de croissance, mais également des facteurs exogènes comme des facteurs environnementaux ou la prise de médicaments tels que l'insuline vont jouer le rôle de promoteur. Ces promoteurs vont alors permettre à la cellule initiée de devenir une cellule cancéreuse en favorisant la croissance et la division cellulaire de façon anarchique (Peters & Gonzalez, 2018). Au terme de cette étape qui peut durer plusieurs années, ces cellules précancéreuses peuvent rester bénignes ou évoluer vers un cancer. Dans ce dernier cas, un phénotype cellulaire tumoral va apparaître, c'est-à-dire que la cellule n'exerce plus les fonctions d'une cellule saine, échappe à l'apoptose et peut ainsi se diviser indéfiniment. C'est ainsi qu'intervient la troisième étape du processus de cancérisation, la progression. Cette étape finale se caractérise par la formation d'une tumeur maligne caractérisée par une multiplication anarchique des cellules et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins afin de vasculariser la tumeur. Un processus de néoplasie est alors engagé soit la formation d'un nouveau tissu détectable cliniquement puisque son organisation et ses fonctions diffèrent du tissu normal qui l'entoure (Pitot & Dragan, 1991). L'évolution du cancer est alors localisée, mais une invasion peut intervenir, lorsque le cancer se propage dans les ganglions lymphatiques via le système lymphatique, on parle alors d'extension régionale (Sleeman, 2015). Enfin, il peut se répandre à distance de la tumeur primitive via les tissus

qui l'entourent ou via la circulation sanguine, formant ainsi des cellules cancéreuses au sein d'autres organes, que l'on nomme métastase (Geiger & Peeper, 2009).

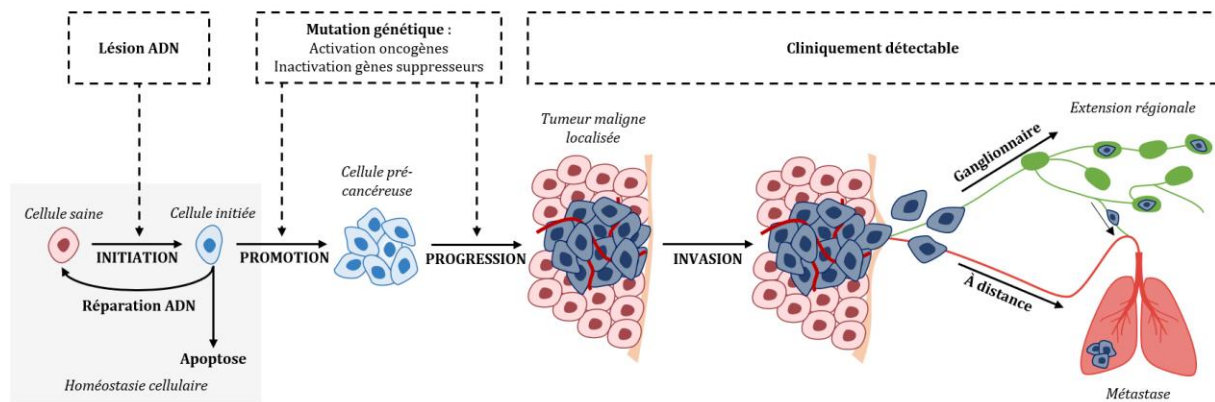


FIGURE 1: LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA CANCÉROGENÈSE.

I.1.3. LES TYPES DE CANCER

Le cancer regroupe différentes sortes de tumeurs malignes, nommées en fonction du tissu dans lequel elles prennent naissance. Elles peuvent être classifiées en deux grandes catégories : les tumeurs dites « solides » et les tumeurs dites « liquides ». Les cancers « solides » regroupent les carcinomes et les sarcomes. Un carcinome naît d'un tissu épithélial soit du tissu qui recouvre la surface externe (peau et muqueuse) ou interne (glande) des organes (Christiansen & Rajasekaran, 2006). Dans cette famille, on distingue les adénocarcinomes, issus de l'épithélium d'une glande. Ce sont les tumeurs les plus fréquentes. Un sarcome naît d'un tissu conjonctif, autrement appelé tissu de soutien de l'organisme (tissu adipeux, tissu dense, tissu osseux, *etc.*). On parle alors d'ostéosarcome pour les os, de liposarcome pour la graisse et de rhabdomyosarcome pour le muscle (Skubitz & D'Adamo, 2007). Les cancers dits « liquides », aussi appelés cancers hématologiques, regroupent les leucémies, les lymphomes et les myélomes (Nosaka & Kawaguchi, 2012). Une leucémie naît des cellules souches du sang c'est-à-dire dans la moelle osseuse, un lymphome naît d'un tissu lymphoïde c'est-à-dire au niveau des organes lymphatiques (ganglions, rate, *etc.*) et un myélome naît dans des cellules des globules blancs. On remarque donc que ces tumeurs, bien que regroupées sous l'appellation de « cancer » recouvrent des développements distincts, qu'il conviendra d'appréhender spécifiquement.

La tumeur peut ainsi se développer sur une multitude d'organes qui donnera donc son nom au cancer de manière globale (*e.g.* cancer du sein, cancer de la vessie, cancer de l'endomètre, leucémie, *etc.*). En 2020, l'observatoire global du cancer recensait 36 types de cancer, dont le cancer du sein qui est le plus fréquent tous sexes confondus (Sung *et al.*, 2021) et qui fera entièrement l'objet de cette thèse.

I.2. LES TYPES DE CANCER DU SEIN

I.2.1. L'ANATOMIE ET RÔLE DU SEIN

Les seins sont deux organes accessoires de l'appareil reproducteur féminin, ainsi présents sous une forme développée chez la femme et sous une forme atrophiée chez l'homme. Les seins ont pour fonction de produire du lait maternel afin de nourrir un nouveau-né. Chacun de ces organes pairs est situé en avant du muscle pectoral, est recouvert de peau où se situe en son centre et sur son extrémité antérieure une région pigmentée, l'aréole, qui contient en son centre le mamelon (Pandya & Moore, 2011). Chaque sein est constitué d'une glande mammaire et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, du tissu adipeux et des fibres. La glande mammaire est-elle même composée de plusieurs compartiments (entre quinze et vingt-cinq) appelés lobes séparés par du tissu adipeux, qui contiennent chacun entre vingt et quarante lobules qui servent à produire le lait lors de l'allaitement. Ce lait est acheminé des lobules vers le mamelon par des canaux, appelés canaux galactophores, qui composent également la glande. Le lait maternel sera donc excrété par le mamelon via son autre extrémité (Hassiotou & Geddes, 2013). En fonction de la localisation de la tumeur dans le sein (*i.e.* sur un lobe ou sur une glande), cela caractérisera la tumeur dont les détails sont donnés dans la partie suivante.

Le fonctionnement de la glande mammaire est possible grâce aux œstrogènes et à la progestérone, deux hormones sexuelles fabriquées par les ovaires. Les œstrogènes vont permettre la formation de cette glande alors que la progestérone prépare davantage à la production de lait lors d'une grossesse (Macias & Hinck, 2012). C'est ainsi que le cancer du sein peut être hormonodépendant ou non hormonodépendant.

Les seins sont compartimentés en quatre régions par deux lignes imaginaires perpendiculaires, une verticale et une horizontale, où le mamelon représente l'intersection. Ces régions sont appelées quadrants (supéro-interne, supéro-externe,

inféro-interne, inféro-externe) et servent notamment à localiser une éventuelle pathologie mammaire telle qu'une tumeur (Pandya & Moore, 2011).

Le réseau lymphatique du sein se compose en trois régions principales : les ganglions axillaires (au niveau de l'aisselle), les ganglions sus et sous-claviculaires (respectivement au-dessus et en dessous de la clavicule) et enfin les ganglions mammaires internes (à l'intérieur du thorax autour du sternum) (Hassiotou & Geddes, 2013).

Une représentation schématique du sein et de son anatomie est représentée dans la Figure 2 ci-dessous.

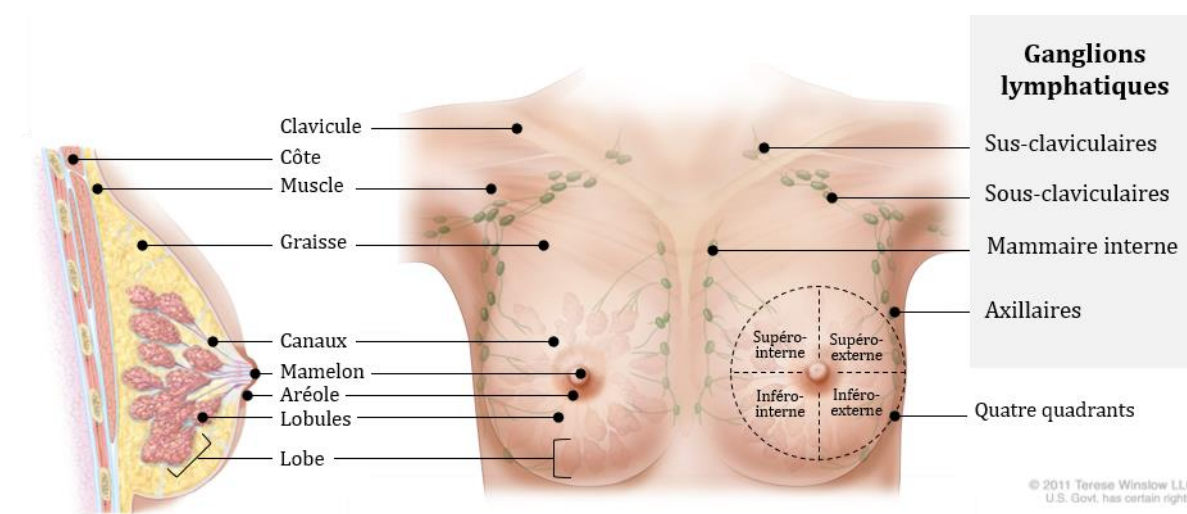


FIGURE 2 : ANATOMIE DU SEIN.

Extrait et adapté de Terese Winslow LLC avec autorisation.

Ainsi, en raison de son anatomie, le sein peut donner naissance à différentes formes de tumeurs.

I.2.2. CLASSIFICATION DES TUMEURS MAMMAIRES

On peut regrouper les cancers du sein sous trois catégories : les cancers *in situ*, les cancers infiltrants, et les cancers métastatiques. La forme de cancer du sein la plus fréquente (95%) est l'adénocarcinome (tumeur formée à partir de cellules épithéliales de la glande mammaire), sur lequel nous allons nous focaliser étant donné qu'il s'agit du type de cancer des patientes incluses dans cette thèse. Lorsque l'adénocarcinome se développe à l'intérieur des lobes ou des canaux de la glande mammaire, sans franchir leur

membrane, on parle alors de carcinome *in situ*. En fonction de sa localisation, d'une glande ou d'un lobule, on parlera respectivement de carcinome canalaire *in situ* (CCIS) ou de carcinome lobulaire *in situ* (CLIS), comme illustré dans la Figure 3. Si les cellules cancéreuses franchissent la membrane et infiltrent donc le tissu adipeux alentour, on parle alors de carcinome infiltrant (carcinome canalaire infiltrant – CCI ou carcinome lobulaire infiltrant – CLI) (Figure 3, World Health Organization, 1982). Le CCI est la forme la plus courante et représente 75% des cancers contre 15% pour les CLI (Li *et al.* 2003). Tout comme les autres formes de cancer, les cellules peuvent se diffuser via le réseau ganglionnaire voisin (extension locorégionale), voire créer des métastases dans d'autres organes, on se trouvera dans une forme de cancer du sein métastatique. Il semble important de noter qu'aucune des patientes incluses dans cette thèse ne présente une forme de cancer métastatique, dans un souci d'homogénéité de la population.

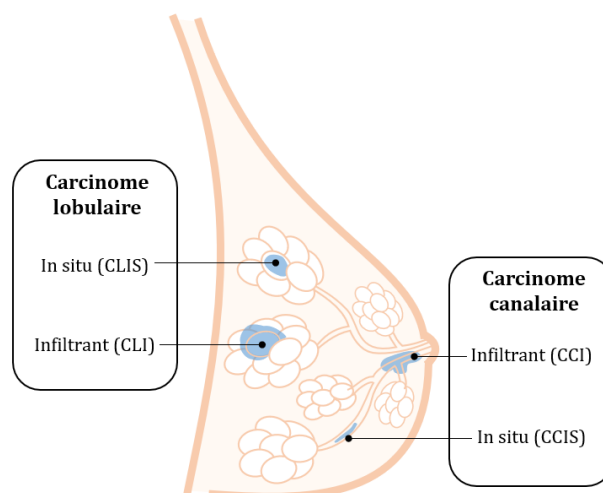


FIGURE 3 : SCHÉMA DES TUMEURS MALIGNES DANS LE CANCER DU SEIN.

Ces étapes font référence à la classification internationale TNM qui permet de rendre compte du stade du cancer (Giuliano *et al.*, 2017). La lettre T pour *tumor* (tumeur) fait référence à la taille de la tumeur et se caractérise entre 0 et 4 (T0 : pas de tumeur, Tis : in situ, T1 : très localisée, T2 : localisée ou faible invasion ganglionnaire, T3 : invasion ganglionnaire, T4 : métastatique). La lettre N pour *node* (ganglion) fait référence à l'envahissement ganglionnaire et se caractérise entre 0 et 3 (N0 : absence, N1 : lymphatique, N2 : lymphatique régional, N3 : sus/sous-claviculaires ou mammaire interne). Enfin, le M pour *metastasis* (métastases) se caractérise entre 0 et 1 et indique la présence (M1) ou non (M0) de métastases.

Le stade, qui représente l'avancement géographique, est à distinguer du grade du cancer qui correspond à l'agressivité de la tumeur déterminée en anatomopathologie. Dans le cadre d'un cancer du sein, le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) est utilisé (Rouëssé, 2002). Le grade I correspond aux tumeurs les moins agressives et le grade III aux tumeurs les plus agressives, avec un intermédiaire, le grade II.

Enfin, il existe une classification moléculaire des cancers selon quatre critères : les récepteurs des œstrogènes (RE), les récepteurs des progestérones (RP), le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*) et le taux de prolifération mesurée par l'antigène Ki67 (Rojas & Stuckey, 2016). Ces critères permettent de différencier les cancers hormonodépendants des cancers non-hormonodépendants. Un cancer est hormonodépendant lorsqu'une tumeur se forme dans un tissu régulé par les hormones, ce qui est le cas de la glande mammaire, c'est-à-dire que les hormones vont jouer un rôle dans la croissance des cellules cancéreuses. Certaines cellules cancéreuses vont posséder des récepteurs hormonaux et donc développer une hypersensibilité aux hormones (œstrogènes et/ou progestérone) et donc stimuler leur prolifération. Les cancers de types « Luminaux » sont des cancers hormonodépendants et caractérisés par l'expression des récepteurs à œstrogènes (RE+) et à progestérone (RP+). Le cancer de type « Luminal B » se différencie du « Luminal A » par l'expression du gène HER2 (HER+) ou par une prolifération élevée (Ki67+). Les cancers du sein hormonodépendants représentent environ 70% des cancers du sein (Waks & Winer, 2019). À l'inverse, le cancer peut être non-hormonodépendant, c'est-à-dire qu'il n'est pas réceptif aux récepteurs hormonaux (RE- et RP-). On distingue également le cancer de type « HER2+ » dit « HER2 positif » qui est caractérisé par une surexpression du gène HER2. Enfin, on caractérise un cancer de « Triple négatif » lorsqu'il n'y a pas de récepteur aux œstrogènes (RE-), ni à la progestérone (RP-), ni à la surexpression de HER2 (HER2-). Pour résumer, la classification moléculaire des cancers du sein est subdivisée en quatre catégories : Luminal A, Luminal B, HER2+ ou triple négatif.

Ainsi, le cancer du sein peut être classifié selon plusieurs critères : sa localisation, son stade qui caractérise son avancement géographique (TNM), son statut anatomopathologique (grade SBR) ou encore son statut moléculaire (Triple négative,

HER2+, Luminal A/B). Ces critères caractérisant notre population de patientes incluses dans cette thèse sont spécifiés dans *Chapitre 3 - Matériels et méthodes* (Tableau 3).

I.3. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent tous sexes confondus avec plus de 2,2 millions de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde en 2020 (Sung *et al.*, 2021). Chez la femme, le cancer du sein a une incidence de 24,5%, avec un âge moyen au diagnostic de 62 ans. Au cours d'une vie, environ une femme sur huit est touchée par un cancer du sein (Siegel *et al.*, 2022). Bien que très minoritaires, les hommes peuvent également être diagnostiqués d'un cancer du sein (1% des cancers du sein et moins de 0,5% des cancers chez l'homme) (Siegel *et al.*, 2022). En France, le cancer du sein touche près de 58000 femmes par an et est responsable de plus de 13000 décès, faisant du cancer du sein la première cause de décès par cancer (Defossez *et al.*, 2019). Si une baisse de l'incidence avait été observée au début des années 2000, une augmentation de celle-ci a été observée depuis 2010 (+0,6%) sur toutes les catégories d'âge à l'exception de celles de plus de 60 ans (Defossez *et al.*, 2019). Cette augmentation de l'incidence est associée à une diminution de la mortalité s'expliquant par des progrès thérapeutiques et/ou une baisse des diagnostics réalisés à un stade avancé de la maladie (Defossez *et al.*, 2019). En France, un cancer du sein présente une survie nette à 5 ans de 87% (Allemani *et al.*, 2018; Cowppli-Bony *et al.*, 2019). Ce taux de survie nette très favorable s'explique également par les campagnes de dépistages et d'informations qui ont pour but de présenter les facteurs de risques, dans un but de diagnostic précoce de la maladie, mais aussi les principes de prévention du cancer.

I.4. FACTEURS DE RISQUES ET PRÉVENTION

I.4.1. FACTEURS DE RISQUES

De nombreux facteurs de risques peuvent intervenir dans l'apparition d'un cancer du sein, bien que la proportion attribuable à chacun de ces facteurs de risques reste encore à définir. Après le sexe, l'avancée en âge est l'un des facteurs de risque les plus importants (Sun *et al.*, 2017). Environ 5 à 10% des cancers du sein sont d'origine génétique (Cohen *et al.*, 2007), c'est-à-dire liée à la transmission héréditaire de la mutation d'un gène lié au cancer du sein (BRCA1 ou BRCA2) (Sun *et al.*, 2017). Sur une cohorte de femmes vivant au Royaume-Uni, il a été montré que la probabilité de

développer un cancer du sein est 1,7 et 2,5 fois plus élevée lorsqu'un parent, ou deux parents respectivement, au premier degré sont porteurs de ce gène (Brewer *et al.*, 2017). Une exposition prolongée aux hormones, et particulièrement aux œstrogènes, peut également représenter un facteur de risque (*e.g.* règles précoces, avortement spontané ou provoqué, première grossesse tardive, stérilité, traitement contraceptif ou hormonal de substitution, ménopause tardive, *etc.*) (Clavel-Chapelon & Gerber, 2002). Les habitudes de vie quotidienne peuvent également favoriser le risque, comme une consommation excessive d'alcool, de tabac ou encore une alimentation riche en graisses (Sun *et al.*, 2017). L'obésité représente également un facteur de risque de développer un cancer du sein, particulièrement après la ménopause (Picon-Ruiz *et al.*, 2017). Associé à cela, un niveau d'activité physique insuffisant serait responsable d'une survenue plus importante de cancer du sein (*cf.* rôle préventif de l'activité physique dans la partie suivante) (Colditz & Bohlke, 2014). Ainsi, si un individu possède un ou plusieurs facteurs de risque, cela augmente sa probabilité de développer un cancer. Éviter l'apparition de ces facteurs de risques constitue un facteur de prévention.

I.4.2. FACTEURS DE PRÉVENTION

Il existe trois types de prévention : la prévention primaire, la prévention secondaire et la prévention tertiaire. Une prévention primaire est mise en place afin de diminuer la probabilité de développer un cancer. Cette prévention va avoir pour objectif de réduire l'exposition aux facteurs de risque. Néanmoins, s'il n'est pas possible d'agir sur les facteurs de risque comme le sexe, l'âge ou encore la génétique, des recommandations existent pour les facteurs hormonaux ou comportementaux. Concernant les facteurs hormonaux, la réduction d'exposition aux œstrogènes permet de réduire le risque d'apparition d'un cancer du sein comme l'allaitement ou une grossesse menée à terme (Clavel-Chapelon & Gerber, 2002). Par exemple, une grossesse menée à terme diminue le risque de développer un cancer de 3% par grossesse avant la ménopause et de 12% après. Concernant les facteurs comportementaux, la réduction de la consommation d'alcool, une alimentation équilibrée, un poids normal et la pratique d'une activité physique prévient le risque d'apparition d'un cancer du sein (Colditz & Bohlke, 2014). Particulièrement, au cours d'un suivi de 12 ans d'une cohorte de 65000 femmes américaines ménopausées, les femmes qui respectaient le mieux les recommandations de la société américaine du cancer sur ces quatre critères diminuaient leur risque de développer un cancer du sein de

22% contrairement aux femmes qui les respectaient moins ou qui ne les respectaient pas (Thomson *et al.*, 2014). Spécifiquement, le rôle protecteur de l'activité physique sur le développement d'un cancer du sein a été clairement établi au cours des années 2000 (Colditz & Bohlke, 2014). Les risques de développer un cancer du sein diminueraient d'environ 20% avec la pratique d'une activité physique de loisir, de 14% pour les déplacements réalisés à pied ou à vélo ainsi que pour les tâches ménagères (Friedenreich & Cust, 2008). Il semble important de préciser que cette réduction est d'autant plus importante quand l'exercice est réalisé à une intensité élevée. Outre la prévention primaire réalisée avant que la maladie apparaisse, la prévention secondaire va agir à un stade précoce de la maladie permettant de réduire sa gravité (Reigle, 2006). La prévention tertiaire interviendra quant à elle dans le risque de complications et de récurrences (Reigle, 2006). Des facteurs identiques à la prévention primaire telle qu'une prise en charge autour d'une alimentation équilibrée ou la mise en place d'une activité physique adaptée représentent également des facteurs de prévention secondaires et tertiaires (Reigle, 2006; Ligibel *et al.*, 2019). Ainsi, la mise en place des programmes de prévention secondaire et tertiaire est réalisée en parallèle des traitements.

I.5. TRAITEMENTS

Différents traitements sont utilisés dans le cadre du cancer du sein qui ont pour objectif de ralentir le développement de la tumeur, réduire ou retirer la tumeur, voire de réduire le risque de récurrence. Il en existe trois catégories : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées) (Matsen & Neumayer, 2013).

La chirurgie vise à retirer la tumeur par tumorectomie ou par mastectomie (Apantaku, 2002; Association of Breast Surgery at Baso, 2009). La tumorectomie est une chirurgie conservatrice du sein, c'est-à-dire qu'uniquement la tumeur et quelques tissus alentours sont enlevés. La mastectomie est une chirurgie non conservatrice du sein, c'est-à-dire qu'elle consiste à enlever la totalité du sein. Si le cancer s'est étendu régionalement, une intervention chirurgicale de retrait d'un ou plusieurs ganglions peut également être réalisée.

La radiothérapie consiste en l'utilisation de rayons ionisants sur la tumeur pour détruire les cellules cancéreuses empêchant ainsi leurs multiplications (Schaue &

McBride, 2015). Ces rayons sont ciblés très précisément sur la tumeur afin d'épargner les tissus environnants.

Les traitements médicamenteux sont des traitements généraux/systémiques, c'est-à-dire qu'ils ne différencient pas les cellules saines des cellules cancéreuses. La chimiothérapie agit sur les mécanismes de division cellulaire, elle est cytotoxique. On y trouve la famille des taxanes qui vont empêcher la division cellulaire ou encore la famille des anthracyclines qui vont s'intercaler entre les paires de bases de l'ADN et le détruire (Waks & Winer, 2019). Ces molécules sont notamment utilisées dans le traitement des patientes diagnostiquées à un stade précoce de la maladie, c'est pourquoi les patientes incluses dans cette thèse se verront administrer ces molécules (anthracyclines et/ou taxanes). Les thérapies ciblées vont avoir une action plus précise, car elles vont bloquer les sites spécifiques des cellules cancéreuses. On retrouve par exemple l'utilisation du trastuzumab qui va bloquer la protéine HER2 qui favorise la prolifération des cellules cancéreuses. Enfin, l'hormonothérapie, administrée dans le cadre de tumeur hormonodépendante, va bloquer la production d'hormone ou limiter leurs actions afin de ralentir la croissance cellulaire (Waks & Winer, 2019).

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans le choix de la stratégie thérapeutique comme les caractéristiques du cancer (*e.g.* type, taille, localisation, évolution) ou encore l'état de santé du patient. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou combinés, et sont qualifiés d'adjuvants ou de néoadjuvants. Nous allons prendre l'exemple de la chimiothérapie, étant donné qu'il s'agit du traitement d'intérêt de ce travail de thèse. Lorsque la chimiothérapie est administrée avant la chirurgie, on parle de chimiothérapie néoadjuvante dont l'objectif est dans un premier temps de réduire la tumeur. Dans le cas contraire, lorsque la chimiothérapie est administrée après la chirurgie, on parle alors de chimiothérapie adjuvante dont l'objectif est de prévenir le risque de récurrence (Carlson *et al.*, 2009). Ainsi plus globalement, lorsque la chirurgie est réalisée en premier, les traitements qui suivent (*e.g.* chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) sont qualifiés d'adjuvants, et de néoadjuvants dans le cas contraire (Carlson *et al.*, 2009). Quelle que soit la combinaison ou la durée des traitements, les molécules de chimiothérapie utilisées ou le type de chirurgie pratiquée, tous les traitements anticancéreux sont la cause de nombreux effets secondaires.

I.6. EFFETS SECONDAIRES

Les progrès thérapeutiques des traitements anticancéreux ont considérablement augmenté les chances de survie ces dernières années (Cowppli-Bony *et al.*, 2019). Si la survie est meilleure, l'enjeu est maintenant d'améliorer la qualité de vie des patientes. Cependant, les traitements du cancer du sein sont toujours la cause de nombreux effets secondaires. Différentes stratégies sont mises en place pour lutter contre ces effets secondaires, ce sont les soins de support. Ces soins et ces soutiens sont mis en place parallèlement aux traitements anticancéreux et proposent une multitude de supports pour améliorer la qualité de vie : un suivi psychologique, une prise en charge nutritionnelle, la pratique d'une activité physique adaptée, des conseils d'hygiène de vie, l'amélioration de l'image de soi, un accompagnement social, une préservation de la santé sexuelle, la prise en charge de la douleur, *etc.* (Zdenkowski *et al.*, 2016; Greenlee *et al.*, 2017).

Les effets secondaires dépendent du type de traitement et ne se manifestent pas de la même manière chez toutes les femmes. De premiers effets secondaires peuvent apparaître avant l'administration des traitements (*e.g.* symptômes dépressifs, sensations de fatigue, troubles cognitifs, insomnies ou douleurs), témoignant de la souffrance directe associée au cancer et à son diagnostic chez certaines femmes (Reinertsen *et al.*, 2017; Person *et al.*, 2020). Cependant, les traitements anticancéreux sont responsables de la majeure partie des effets secondaires. La chirurgie peut avoir des conséquences au niveau du bras (*e.g.* raideur, faiblesse, gonflement, lymphœdème, *etc.*) alors que la radiothérapie aura davantage de conséquences sur le sein en lui-même (rougeur ou brûlure au niveau de la zone irradiée). Les thérapies médicamenteuses sont quant à elles responsables des autres effets secondaires les plus indésirables : fatigue, nausées, vomissements, diarrhées, chute des cheveux, perte de la libido, mucites, sensations d'engourdissement ou de fourmillement dans les mains et les pieds, fragilisation des ongles, douleurs musculaires et/ou articulaires, troubles du cycle menstruel, perte de la mémoire, troubles cognitifs, bouffée de chaleur, *etc.* (Waks & Winer, 2019; Haidinger & Bauerfeind, 2019).

Certains auteurs ont mis en évidence des « *clusters* » de symptômes dans le cancer du sein (Ridner, 2005; Bender *et al.*, 2005; Glaus *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2008a; Fu *et al.*, 2009). Bien qu'une définition précise ne soit pas établie, il s'agirait de deux ou plusieurs

symptômes concomitants qui seraient liés entre eux et qui formeraient ainsi un groupe de symptômes (Xiao, 2010; Barsevick *et al.*, 2013). À titre d'exemple, une étude a recueilli des données massives sur les effets secondaires de femmes traitées pour un cancer du sein et a mis en évidence différentes possibilités de *clusters* de symptômes relatifs à la ménopause, à la fatigue, à la douleur, au système gastro-intestinal ou encore aux aspects psychologiques (Marshall *et al.*, 2016). Si l'association de certains symptômes comme les nausées/les vomissements, l'anxiété/la dépression, la toux/la dyspnée ont des mécanismes et une étiologie scientifiquement confirmés (Nguyen *et al.*, 2011), il semblerait tout de même que de nombreux symptômes s'influencent, mais ne partagent pas nécessairement une étiologie commune (Palesh *et al.*, 2018). Ainsi, il semble important d'étudier l'étiologie de chaque symptôme avant d'étudier leurs interactions.

Ces effets secondaires, aussi bien physiologiques que psychologiques, ont tendance à augmenter au cours des traitements, dont l'intensité est variable entre les patients, et s'atténueraient à la fin du traitement (Trudel-Fitzgerald *et al.*, 2013). Différentes études ont mis en évidence la persistance de certains de ces symptômes jusqu'à une décennie après l'arrêt des traitements, engendrant un impact considérable sur la qualité de vie des patientes à très long terme (Figure 4) (Beisecker *et al.*, 1997; Tao *et al.*, 2015; Haidinger & Bauerfeind, 2019).

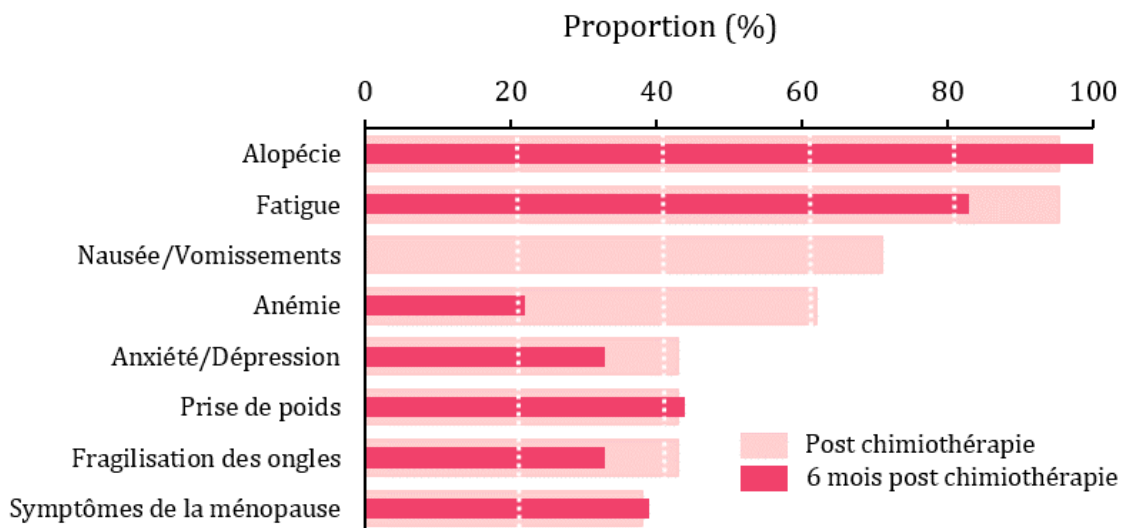


FIGURE 4 : PRÉVALENCE DES EFFETS SECONDAIRES CAUSÉS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE.

Les effets secondaires sont rapportés immédiatement après la chimiothérapie adjuvante (n=21) puis 6 mois après (n=18) chez des patientes traitées pour un cancer du sein. *Adapté de Beisecker et al. (1997).*

Si l'alopecie est reconnue comme un effet secondaire principal de la chimiothérapie (Beisecker *et al.*, 1997; Haidinger & Bauerfeind, 2019), il est classiquement rapporté depuis des décennies que la fatigue représente l'effet secondaire majeur tous traitements confondus (Tierney *et al.*, 1992; Beisecker *et al.*, 1997; Berger *et al.*, 2015b; Haidinger & Bauerfeind, 2019) (Figure 4). On parle alors de « *fatigue associée au cancer* ».

II. LA FATIGUE ASSOCIÉE AU CANCER

II.1. DÉFINITION

Le terme ‘fatigue’ est fréquemment employé dans de nombreuses situations quotidiennes, faisant communément référence à des sensations de faiblesse, de lassitude, de découragement ou encore de manque d’énergie. Son utilisation facile et courante rend ainsi son interprétation complexe. Globalement, on distingue deux formes de fatigue : la fatigue aiguë et la fatigue chronique (Chaudhuri & Behan, 2004; Jouteau-Neves, 2012). La fatigue aiguë est caractérisée comme une fatigue physiologique dite « normale » ou « passagère », survenant à la suite d’un effort physique ou intellectuel intense, d’un stress émotionnel, d’une brève infection ou encore d’un manque de sommeil (Jouteau-Neves, 2012). La fatigue chronique est quant à elle une fatigue pathologique dite « durable », c’est-à-dire qu’elle n’est pas réversible par le repos ou par le sommeil. Cette fatigue persistante peut être causée par une maladie chronique ou un état pathologique (Jouteau-Neves, 2012; Kluger *et al.*, 2013). Lorsque la fatigue est inhérente à une maladie, les cliniciens parlent alors d’asthénie comme dans le cancer (Berger *et al.*, 2015b), les maladies neurologiques (Lou *et al.*, 2010), la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (Saey *et al.*, 2003, 2006), la sclérose en plaques (Liepert *et al.*, 2005), l’accident vasculaire cérébral (Knorr *et al.*, 2011) ou encore l’insuffisance cardiaque (Minotti *et al.*, 1992). Si la fatigue a longtemps été banalisée dans le suivi de la maladie et « traitée » par du repos (Portenoy & Itri, 1999; McNeely & Courneya, 2010), sa prise en charge est désormais primordiale afin d’améliorer la qualité de vie des patients (Jouteau-Neves, 2012).

Indépendamment du cancer, la fatigue est retrouvée dans de nombreux objets d’études scientifiques (épidémiologiques, santé, cliniques, performances motrices, performances cognitives, blessures, sommeil, *etc.*), c’est pourquoi il n’existe pas de consensus concernant sa définition. La fatigue est ainsi étudiée selon de nombreux concepts (Kluger *et al.*, 2013; Gruet *et al.*, 2013a; Finsterer & Mahjoub, 2014; Enoka & Duchateau, 2016). Dans ces modèles, trois grandes catégories de fatigue ressortent : la fatigue subjective, la fatigue mentale et la fatigue physique (Figure 5).

D’une part, l’investigation des dimensions mentales et physiques, faisant référence à des mesures objectives, semble pertinente pour comprendre les mécanismes sous-

jacents de ce symptôme majeur. Si l'étude de la dimension mentale de la fatigue ne fait pas l'objet de travail de thèse et n'est ainsi pas abordée, l'étude de la fatigue physique est l'élément central et fait ainsi l'objet de la troisième grande partie de ce cadre théorique. Particulièrement, la fatigue physique fait référence à la fatigue neuromusculaire et se divise en facteurs dits périphériques ou centraux avec une origine corticale ou spinale.

D'autre part, l'investigation de la dimension subjective est nécessaire pour comprendre les sensations et les perceptions des patientes. Dans le cancer, la fatigue est connue sous le concept de « *cancer-related fatigue* » de sa traduction française « fatigue associée au cancer ». Cliniquement, ce concept est défini par le NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) comme un sentiment persistant de fatigue subjective lié à la maladie ou au traitement qui interfère avec le fonctionnement habituel et qui n'est pas réversible par le repos ou par le sommeil (Berger *et al.*, 2015a). Cette définition est reprise dans de nombreuses études scientifiques investiguant la fatigue associée au cancer (Servaes *et al.*, 2002; Barnes & Bruera, 2002; Ahlberg *et al.*, 2003; Watson & Mock, 2004; Mock *et al.*, 2005; van Weert *et al.*, 2006; Hofman *et al.*, 2007; Ryan *et al.*, 2007; Armes *et al.*, 2007; Jacobsen *et al.*, 2007; Jager *et al.*, 2008; Davis *et al.*, 2008; Yavuzsen *et al.*, 2009; Moraska *et al.*, 2010; Kilgour *et al.*, 2010; Siegel *et al.*, 2012; Berger *et al.*, 2015b; Adams *et al.*, 2018; Van Gessel *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020; Chovanec *et al.*, 2021). Ainsi, au vu de sa définition, la fatigue associée au cancer fait référence à la dimension subjective de la fatigue (Figure 5). En tant que symptôme majeur, la fatigue associée au cancer est donc un concept important que les cliniciens et les scientifiques cherchent à mesurer.

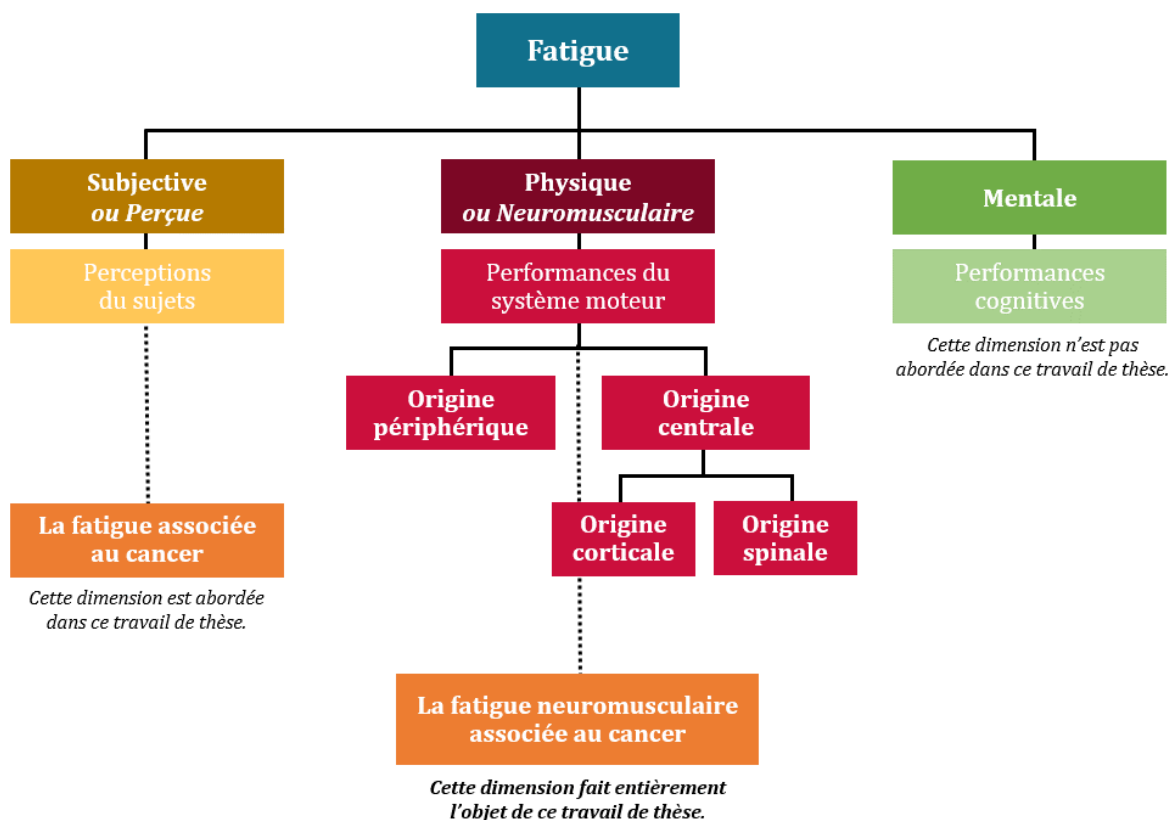


FIGURE 5 : MODÈLE TAXONOMIQUE DE LA FATIGUE.

II.2. MÉTHODE D'INVESTIGATION

Considérée comme une fatigue subjective, la fatigue associée au cancer a été ainsi massivement étudiée par une variété d'instruments mesurant la fatigue de manière unidimensionnelle ou multidimensionnelle (Jacobsen, 2004; Minton & Stone, 2008). Une mesure unidimensionnelle de fatigue peut être investiguée via un seul item intégré à une liste de symptômes (de Haes *et al.*, 1990) ou bien à l'aide d'échelles (échelle visuelle analogique ou échelle de Likert). Cependant, en raison de l'investigation via un seul item, l'utilisation de ce type d'instrument présente la limite de ne donner que de faibles informations sur le ressenti du patient et ainsi une faible fiabilité de mesure. Afin de s'affranchir de ce biais, il semble plus pertinent d'utiliser des questionnaires. En effet, ces derniers ont l'avantage de quantifier le symptôme de fatigue à partir de plusieurs items. Par exemple, l'échelle FACT-F est un outil unidimensionnel composé de 13 items (*e.g.* « Je me sens épuisée », « J'ai besoin de dormir dans la journée, « J'ai de l'énergie », *etc.*) auxquels le patient doit répondre en fonction de 5 degrés de réponses allant de « Pas du

tout » à « Énormément ». Cette échelle a été identifiée comme un instrument bref, fiable et valide afin de mesurer la fatigue chez des patients atteints de cancer (Yellen *et al.*, 1997; Cella *et al.*, 2011). Au-delà du score obtenu, les questionnaires peuvent également nous donner des informations complémentaires sur le symptôme de fatigue. Par exemple, certains questionnaires distinguent une fatigue sévère à l'aide d'un score seuil tels que l'EORTC-QLQC30 (score ≥ 39) (Giesinger *et al.*, 2016) ou le FACT-F (score ≤ 34) (Van Belle *et al.*, 2005). De plus, un changement du score de ce dernier questionnaire d'au minimum 4 points est considéré comme cliniquement significatif (Elting *et al.*, 2008). Ainsi, l'utilisation du questionnaire doit être appropriée selon le contexte de l'étude. Par exemple, en raison de son score seuil de sévérité de la fatigue et de la mise en évidence d'évolution significative en plus du score global obtenu, le FACT-F semble un questionnaire pertinent à utiliser dans le cadre d'étude transversale et longitudinale respectivement.

Dans une approche plus complète, des mesures multidimensionnelles de fatigue sont réalisées. Au-delà d'un score général de fatigue, ce type d'outil permet, comme son nom l'indique, d'investiguer plusieurs dimensions de la fatigue. Par exemple, le *Cancer Fatigue Scale* caractérise la dimension physique, cognitive et affective (Okuyama *et al.*, 2000) alors que le *Multidimensional Fatigue Inventory* caractérise la dimension générale, physique, mentale, l'activité réduite et enfin la motivation réduite (Smets *et al.*, 1995). L'utilisation de ce type de questionnaire semble particulièrement pertinente dans les domaines d'études souhaitant identifier les facteurs prédictifs de la fatigue associée au cancer. En effet, à travers une étude identifiant les facteurs neuromusculaires prédictifs de la fatigue associée au cancer, il a été identifié que les facteurs prédictifs de la dimension physique sont différents de ceux de la dimension émotionnelle ou cognitive (Veni *et al.*, 2019).

Ainsi, au vu du nombre conséquent d'échelles unidimensionnelles ou multidimensionnelles validées permettant de caractériser la fatigue perçue (Lorr *et al.*, 1982; Smets *et al.*, 1995; Yellen *et al.*, 1997; Hann *et al.*, 1998; Stein *et al.*, 1998; Mendoza *et al.*, 1999; Okuyama *et al.*, 2000; Schwartz *et al.*, 2002), le choix de mesure à utiliser dans une étude peut s'avérer difficile. Le choix peut notamment dépendre du type de population étudiée (patients fatigués vs non fatigués), de la période de mesure couverte par l'outil (24 heures précédentes vs semaine précédente), de la population sur laquelle

la mesure a été validée (cancer du sein vs cancer du poumon) ou encore des dimensions d'intérêts (physique vs mentale) (Jacobsen, 2004). L'ensemble de ces méthodes a permis d'investiguer en masse la fatigue associée au cancer, permettant une caractérisation précise de son épidémiologie.

II.3. ÉPIDÉMIOLOGIE

La fatigue est communément rapportée comme le symptôme le plus fréquent et impactant les patientes atteintes d'un cancer du sein depuis plusieurs décennies (Jacobsen *et al.*, 1999a; Bower *et al.*, 2000, 2006; De Jong *et al.*, 2004; Berger *et al.*, 2015b; Mao *et al.*, 2018; Ruiz-Casado *et al.*, 2021). Cependant, s'il est acquis que les femmes traitées pour un cancer du sein sont plus fatiguées que les femmes de la population générale et de la population en bonne santé (*i.e.* sans pathologie chronique) (Ahn *et al.*, 2009; Jacobsen *et al.*, 1999; Jones *et al.*, 2016; Servaes *et al.*, 2002), les chiffres concernant sa prévalence sont très variables. En effet, de nombreux paramètres entrent en compte dans la prise en charge d'un cancer du sein, faisant de ses effets secondaires et particulièrement de la fatigue, un symptôme très variable selon les parcours de soin. Ces variabilités interindividuelles (*i.e.* contexte, stade du cancer, traitement *etc.*) pour une même maladie expliquent pourquoi la prévalence est variable selon les études. De manière globale, il est rapporté que la prévalence de la fatigue est de ~12% avant l'administration de tout traitement (Reinertsen *et al.*, 2017), de 10% à 92% au cours des traitements adjuvants ou néoadjuvants (Servaes *et al.*, 2002; Haghghat *et al.*, 2003; Bender *et al.*, 2005; Andrykowski *et al.*, 2005, 2010; Kim *et al.*, 2008a; Goldstein *et al.*, 2012; Miura *et al.*, 2016; Reinertsen *et al.*, 2017; Peoples *et al.*, 2017; Mao *et al.*, 2018), et de 7% à 52% après les traitements (Abrahams *et al.*, 2016). Dans cette partie, nous aborderons la prévalence de la fatigue au cours des traitements. Une seconde partie traitera des facteurs de risque de la persistance de ce symptôme après les traitements. Enfin, un focus particulier sera réalisé sur la chimiothérapie, étant donné qu'il s'agit de la modalité de traitement qui induit le plus de fatigue.

II.3.1. PRÉVALENCE AU COURS ET APRÈS LES TRAITEMENTS

Les premiers symptômes de fatigue peuvent apparaître avant la chirurgie si elle est pratiquée en premier lieu (Person *et al.*, 2020) ou avant la chimiothérapie néoadjuvante (Reinertsen *et al.*, 2017). Dans ce dernier cas, les auteurs ont identifié une prévalence de

l'ordre de 12%. La prévalence de la fatigue après la chirurgie et avant l'administration des traitements adjuvants a été estimée à 59% dans une cohorte de 222 femmes présentant un cancer du sein tous stades confondus dont la fatigue a été estimée à l'aide d'une mesure unidimensionnelle (Kim *et al.*, 2008a). Ces résultats sont concordants avec l'étude de Miura *et al.* (2016) rapportant une prévalence relativement élevée (~41%), mais contradictoires avec les études menées par Andrykowski *et al.* (2005, 2010) rapportant une prévalence relativement faible (~10%). Cela pourrait s'expliquer par le type de chirurgie pratiqué. En effet, chez les patientes bénéficiant en premier lieu de la chirurgie (traitement adjuvant), les femmes étaient plus fatiguées après une mastectomie qu'après une tumorectomie (De Jong *et al.*, 2004). Après l'initiation du traitement adjuvant (deux séances de chimiothérapies ou six semaines de radiothérapie), l'étude de Kim *et al.* (2008a), précédemment cité, a identifié que la proportion de femmes souffrant de fatigue a augmenté à 74%. De façon similaire, mais chez des femmes ayant été diagnostiqué à un stade précoce (*i.e.* stade 1 à 3), une récente étude a mis en évidence qu'après trois mois de chimiothérapie (~ 4 séances), la fatigue augmente de façon très significative passant d'un score médian de 11,1 à 55,6 sur une échelle variant de 0 à 100 (Binotto *et al.*, 2020). De plus, il semblerait que la fatigue soit plus marquée au cours de la chimiothérapie que de la radiothérapie (Abrahams *et al.*, 2016; Schmidt *et al.*, 2012). En effet, sur une large cohorte d'environ 2000 femmes âgées de 50 à 75 ans ayant reçu les deux thérapies (chimiothérapie et radiothérapie), 61% rapportent que le niveau de fatigue était plus important, 30% qu'il était similaire et 9% qu'il était inférieur pendant la chimiothérapie par rapport à la radiothérapie (Schmidt *et al.*, 2012). L'ensemble de ces résultats souligne que la prévalence de la fatigue est très différente selon le parcours de soin de chaque patiente (*i.e.* stade du cancer, type de traitement) et suggère donc l'intérêt d'une homogénéité de la population étudiée lorsque l'on souhaite en établir les caractéristiques.

La cinétique du sentiment de fatigue à l'arrêt des traitements semble également très bien caractérisée dans la littérature. Goldstein *et al.* (2012) ont étudié la proportion de femmes souffrant de fatigue à l'aide d'un questionnaire unidimensionnel après la chirurgie, à la fin des traitements adjuvants puis 1, 3, 6, 9, 12 mois ainsi que 5 ans après l'arrêt des traitements. La prévalence de la fatigue augmente lorsque les patientes sont en cours de traitements, puis diminue et persiste après l'arrêt de ces derniers (Figure 6).

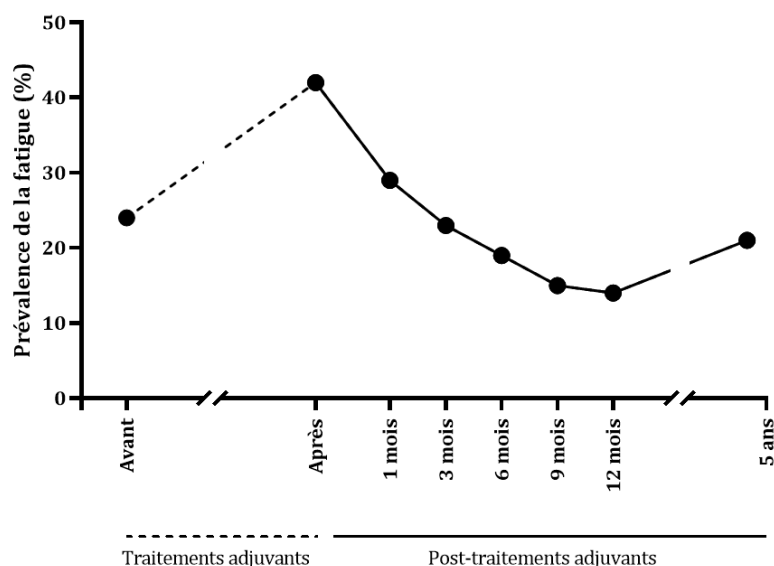


FIGURE 6 : PRÉVALENCE DE LA FATIGUE PENDANT ET APRÈS LES TRAITEMENTS ADJUVANTS.

Un suivi longitudinal a été réalisé sur 218 patientes atteintes d'un cancer du sein incluses entre la chirurgie et le début des traitements adjuvants. Ces patientes ont été suivies pendant 5 ans après la fin des traitements et l'investigation de la fatigue associée au cancer a été effectuée à différents moments : après les traitements adjuvants, et à un, trois, six, neuf et douze mois ainsi que cinq ans plus tard. Le score de fatigue a été calculé à partir de la sous-échelle SOMA du questionnaire SPHERE (Somatic and Psychological HEalth Report). *Adapté de Goldstein et al. (2012).*

Spécifiquement, cette étude rapporte que 21% de femmes souffrent encore de fatigue cinq ans après l'arrêt des traitements. Bower *et al.* (2006) ont réalisé un suivi longitudinal sur une cohorte de 763 patientes également diagnostiquées à un stade précoce. Les résultats rapportent qu'environ 34% des participantes ont signalé une fatigue importante 1 à 5 ans après le diagnostic, et 35% 5 à 10 ans après le diagnostic. Particulièrement, 21% d'entre elles ont signalé une fatigue significative à ces deux points de mesure, soulignant le caractère persistant de ce symptôme. Bien que les caractéristiques au diagnostic de la population étaient similaires dans les deux études précédemment citées, les patientes étaient évaluées plusieurs années après l'arrêt des traitements dans un cas (Goldstein *et al.*, 2012), mais après le diagnostic dans l'autre cas (Bower *et al.*, 2006). Ainsi, dans cette dernière étude, environ 40% des patientes étaient toujours sous hormonothérapie, ce qui pourrait expliquer pourquoi la prévalence de la fatigue est plus importante chez ces patientes (~35% vs ~21%) et renforce une nouvelle fois la nécessité de spécifier la population étudiée. La partie suivante détaille particulièrement les facteurs de risque de ressentir une fatigue importante après les traitements d'un cancer du sein.

II.3.2. FACTEURS DE RISQUES APRÈS LES TRAITEMENTS

Abrahams *et al.* (2016) ont mené une méta-analyse portant sur 12 327 patientes ayant terminé les traitements pour un cancer du sein et dont l'objectif était d'identifier les facteurs de risque d'éprouver une fatigue importante après les traitements selon trois critères : démographiques, liés à la maladie et liés au traitement. Premièrement, les résultats concernant les facteurs démographiques démontrent que les patientes avec un partenaire présentent un risque plus faible de développer une fatigue sévère que les patientes sans partenaire. Les facteurs comme l'ethnie ou le niveau d'éducation ne sont pas identifiés comme déterminants significatifs de facteurs de risque. Deuxièmement, les analyses concernant les facteurs liés à la maladie rapportent que les patientes diagnostiquées à un stade 2 ou 3 présentent un risque plus important de développer une fatigue importante que les patientes diagnostiquées à un stade 0 ou 1. À l'inverse, le statut ménopausique (préménopausée ou ménopausée) ou le statut des ganglions lymphatiques (positif ou négatif) n'a pas d'impact. Enfin, les dernières analyses soulignent que le type de traitement a un impact important sur le développement de la fatigue. Si l'on s'intéresse à chaque traitement individuellement, la chimiothérapie est identifiée comme le traitement induisant le plus de fatigue, alors que les traitements comme la radiothérapie, l'hormonothérapie ou encore la thérapie ciblée ne sont pas identifiés comme des facteurs de risque significatif. Cependant, dans la majorité des prises en charge thérapeutique, les patientes bénéficient de l'association de plusieurs traitements. Un risque bas est retrouvé lorsque les patientes subissaient uniquement une chirurgie associée ou non à de la radiothérapie. Avec l'ajout des autres types de traitements, le risque de développer une fatigue importante augmente. Particulièrement, les patientes traitées par association de *chirurgie – chimiothérapie – radiothérapie* présentent un risque plus élevé de développer une fatigue importante que les autres combinaisons (*chirurgie – chimiothérapie – hormonothérapie* ou *chirurgie – radiothérapie – hormonothérapie*). Lorsque l'hormonothérapie est associée à ces trois modalités de traitement, le risque de développer un sentiment de fatigue important augmente de 38%. Ainsi, dans un but de compréhension des mécanismes à l'origine de cette fatigue associée au cancer, il semble tout d'abord primordial de focaliser les recherches au cours de la chimiothérapie étant donné qu'il s'agit du traitement dont la prévalence de la fatigue associée au cancer est la plus élevée. Étant donné que ce type de traitement n'est jamais administré seul, l'étude de

la fatigue au cours des traitements associés dont la combinaison représente également une source de fatigue représente un objectif secondaire.

II.3.3. CAS PARTICULIER DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie est identifiée comme le traitement anticancéreux qui induit le plus de fatigue (Abrahams *et al.*, 2016). Dans cette partie, nous porterons une attention supplémentaire à la cinétique de la fatigue perçue observée au cours de la chimiothérapie étant donné que ce traitement fait entièrement l'objet de cette thèse. Premièrement, comme nous venons de le voir, il est observé une augmentation du sentiment de fatigue au cours de la chimiothérapie (Jacobsen *et al.*, 1999a; De Jong *et al.*, 2004; Binotto *et al.*, 2020) qui diminue ensuite après la dernière séance (De Jong *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2012). De plus, il semble également important de s'intéresser à l'effet aigu d'une séance de chimiothérapie sur la fatigue perçue. Le schéma de fatigue suivant l'administration de la chimiothérapie semble suivre une cinétique de « U inversé » (Figure 7). En effet, la fatigue augmente dans les 24h/48h pour atteindre un pic entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour post-administration, pour ensuite diminuer les jours suivants. Cette cinétique particulière est observée après une séance comprenant des taxanes combinées avec des anthracyclines (Schwartz, 2000; de Jong *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2008; Junghaenel *et al.*, 2015) ou non (Pusztai *et al.*, 2004; Jung *et al.*, 2018). Junghaenel *et al.*, (2015) ont mis en évidence que le sentiment de fatigue éprouvé par les patientes était supérieur après la séance comprenant des anthracyclines, probablement en raison de leurs actions cytotoxiques différentes. Il a également été montré que la cinétique d'évolution était similaire quel que soit le protocole d'administration (toutes les deux ou trois semaines) (de Jong *et al.*, 2006). Ces résultats illustrent que des différences de fatigue associée au cancer peuvent s'expliquer majoritairement par la molécule administrée plutôt que par le protocole réalisé, suggérant l'attention qu'il faut porter à ces informations dans le cadre de la mise en place d'étude scientifique. En plus de confirmer cette cinétique en « U inversé », Junghaenel *et al.*, (2015) ont identifié trois sous-groupes de patientes avec des trajectoires distinctes. Après l'administration, le score de fatigue des patientes du groupe « faible fatigue » a augmenté puis a rapidement diminué, alors celui des patientes du groupe « fatigue passagère » a fortement augmenté. Étant donné que les patientes du groupe « fatigue sévère » signalent une fatigue constamment élevée, l'augmentation post-séance était ainsi plus faible. Si cela souligne

une variabilité des trajectoires entre les patientes, il semble intéressant de noter que le pic de fatigue était observé entre 3 et 5 jours après la séance de chimiothérapie chez l'ensemble des patientes (Figure 7). Cela suggère que l'étude des mécanismes aigus de la fatigue associée au cancer peut se faire dans cette période.

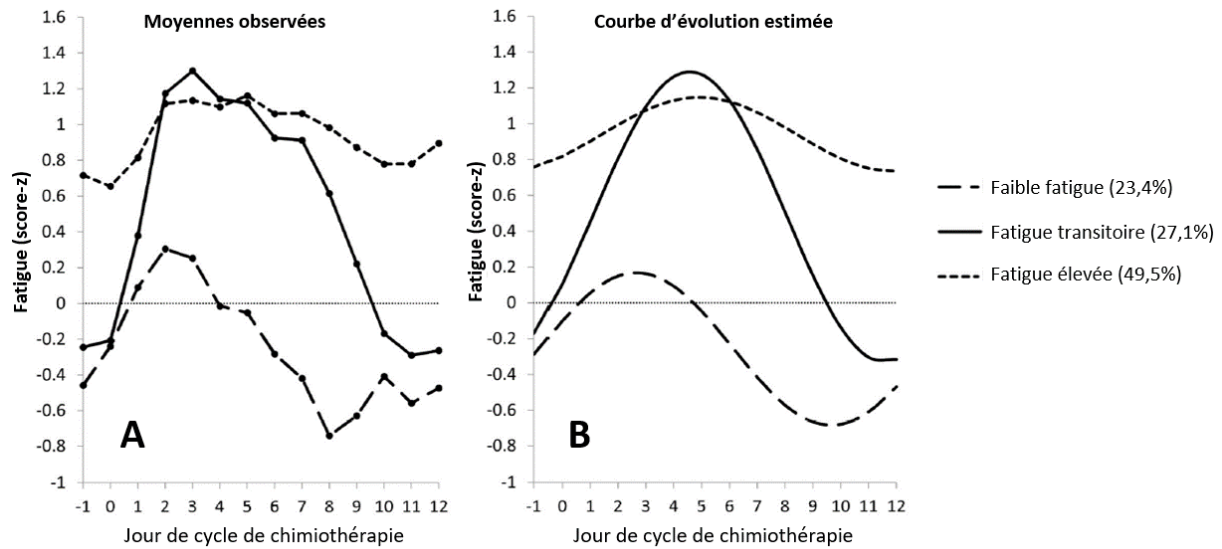


FIGURE 7 : CINÉTIQUE AIGUË DE LA FATIGUE PERÇUE APRÈS UNE SÉANCE DE CHIMIOTHÉRAPIE. Moyennes observées (A) et courbes de croissances estimées (B) de la fatigue associée au cancer chez 77 patientes atteintes d'un cancer du sein. La fatigue était évaluée quotidiennement de J-1 à J+12 de l'administration d'une séance de chimiothérapie adjuvante. Le score de fatigue a été calculé à partir de l'échelle de fatigue PROMIS (Patient Reported Outcome Measurement Information System) version courte (7-items) adaptée à des mesures quotidiennes. La ligne horizontale (score de 0) indique le niveau de fatigue moyen de la population générale. *Adapté de Junghaenel et al. (2015).*

II.4. CONSÉQUENCES

II.4.1. THÉRAPEUTIQUES

La fatigue associée au cancer est un symptôme ayant de nombreuses conséquences sur la prise en charge thérapeutique. Il est rapporté que le symptôme de fatigue a un impact négatif sur la concentration et l'attention, entravant ainsi la compréhension d'informations importantes concernant la maladie ou les options thérapeutiques (Cimprich, 1995), ce qui peut avoir un impact direct sur la décision de la patiente concernant son traitement. Cimprich (1992) a examiné les capacités d'attention chez 32 femmes âgées de 29 à 84 ans diagnostiquées à un stade 1 ou 2 au cours de la phase initiale de la maladie et ne présentant aucun trouble cognitif ni affectif avant la chirurgie. Les résultats de cette étude rapportent que plus la chirurgie était lointaine, plus la fatigue attentionnelle était diminuée. Cependant, l'attention portée par les patientes après la chirurgie devrait être très élevée afin de comprendre la rigueur des soins à pratiquer (*i.e.* pansements, hygiène, rééducation, *etc.*) et les exigences des futurs traitements adjuvants administrés (*i.e.* examens, analyses, assiduité, *etc.*). Il semblerait que ce déficit d'attention soit également plus marqué chez les patientes âgées (plus de 65 ans) (Cimprich, 1998). La fatigue peut également être à l'origine d'arrêt prématuré du traitement voire d'interruption (Mao *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2015), ce qui réduit considérablement les chances de guérison ou de rémission. De plus, il est également rapporté que certaines patientes refusent de participer à un protocole expérimental en raison d'une fatigue trop importante (Mijwel *et al.*, 2018). Ainsi, la fatigue associée au cancer peut d'une manière générale affecter la compliance thérapeutique et ainsi perturber le processus de guérison et de rémission (Morrow *et al.*, 2002; Groenvold *et al.*, 2007). En effet, un faible niveau de fatigue prédit une survie sans récurrence plus longue en comparaison à un niveau de fatigue élevé (Figure 8) (Groenvold *et al.*, 2007). En d'autres termes, les patientes atteintes de cancer du sein déclarant une fatigue intense ont un risque de récurrence accru, avec pour finalité une augmentation du risque de mortalité. Ainsi, la fatigue associée au cancer se présente comme un facteur clé dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

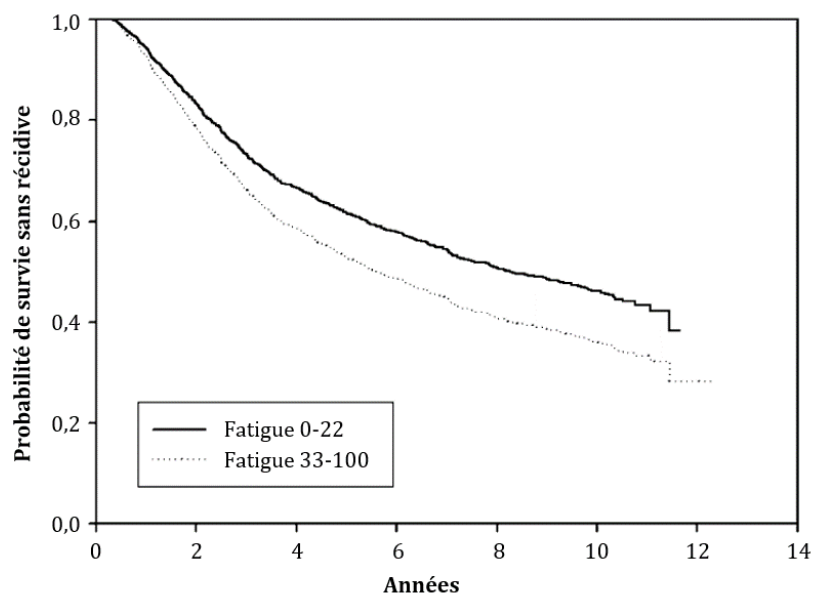


FIGURE 8 : COURBE DE SURVIE AVEC LA FATIGUE PERÇUE COMME FACTEUR PRÉDICTIF.

Courbes de survies stratifiées représentant la fatigue associée au cancer en tant que facteur prédictif de la survie sans récurrence chez 1588 patientes présentant un cancer du sein réparties en deux groupes de sévérité de fatigue (score 0-22 vs score 33-100). La fatigue associée au cancer a été investiguée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30, où plus le score de fatigue est élevé, plus le symptôme de fatigue est important. *Adapté de Groenvold et al. (2007).*

II.4.2. PHYSIQUES

La fatigue associée au cancer a également de nombreuses conséquences au niveau physique. Jones *et al.* (2016) rapportent que plus la perception de la fatigue est importante, plus l'incapacité fonctionnelle dans les tâches de la vie quotidienne est élevée. Dans une cohorte de patients composée à 62% de cancer du sein, il est rapporté que plus de la moitié d'entre eux éprouvent des difficultés à réaliser différentes activités quotidiennes en raison de la fatigue (Curt *et al.*, 2000). Par exemple, ~70% d'entre eux ont du mal à marcher sur une longue distance ou à réaliser des tâches ménagères, ~60% ont des difficultés à monter les escaliers, à soulever des objets ou à ranger la maison, et ~50% ont du mal à préparer à manger (Figure 9). Sur une cohorte composée exclusivement de femmes présentant un cancer du sein, Jacobsen *et al.* (1999a) rapportent que lorsque ces femmes ressentent de la fatigue, cette dernière interfère particulièrement avec l'activité générale, l'activité professionnelle, la capacité à se laver ou encore à s'habiller.

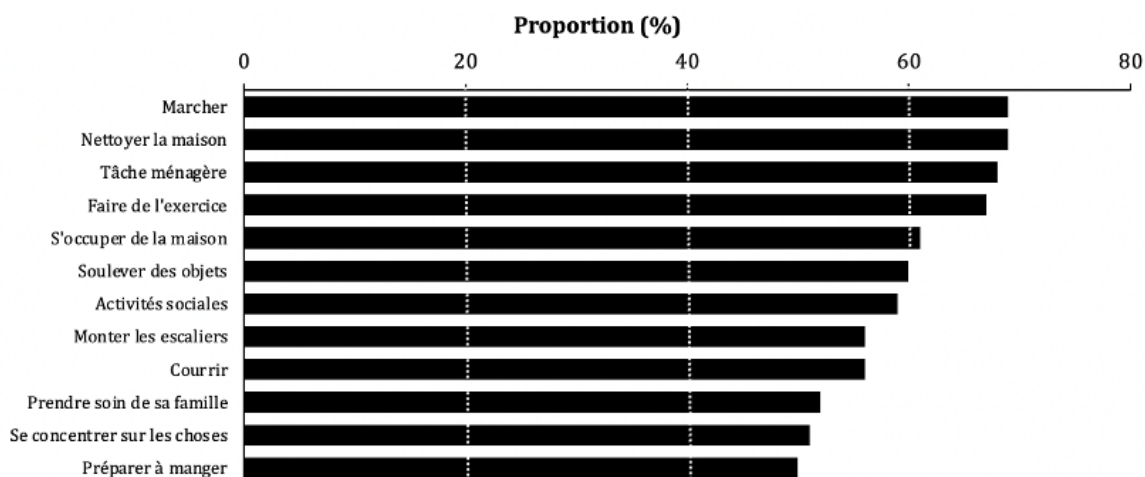


FIGURE 9 : PRÉVALENCE DES CONSÉQUENCES PHYSIQUES CAUSÉES PAR LA FATIGUE.

Prévalence des activités physiques et/ou fonctionnelles qui étaient « plus difficiles » à réaliser en raison de la fatigue chez des patients atteints de multiples cancers ($n=301$) dont 62% étaient des patientes atteintes d'un cancer du sein ($n=187$). *Adapté de Curt et al. (2000).*

De plus, il est bien admis que les traitements dans la prise en charge du cancer du sein peuvent engendrer une diminution de l'activité physique (Berger, 1998; Demark-Wahnefried *et al.*, 2001; Kwan *et al.*, 2012; Champ *et al.*, 2018; De Groef *et al.*, 2018). Spécifiquement, il semblerait que les activités physiques de loisirs soient les plus affectées (Kwan *et al.*, 2012) et que la diminution de l'activité physique soit plus marquée le jour même ainsi que les jours suivant l'administration de la chimiothérapie (Phillips *et al.*, 2020). De plus, il existe un lien fort entre la fatigue et l'inactivité physique. En effet, au cours du traitement, les femmes les plus actives étaient moins fatiguées que les femmes sédentaires (Canário *et al.*, 2016). De même, les patientes souffrant de fatigue sévère après les traitements correspondaient aux patientes sédentaires ou dont l'activité physique était diminuée au cours des traitements (Matias *et al.*, 2019). En plus d'être associée à une activité physique inférieure, Winters-Stone *et al.* (2008) ont mis en évidence qu'une fatigue plus élevée est également associée à une proportion de masse grasse plus importante et une force musculaire des membres inférieurs plus faibles. Ainsi, une réduction globale de l'activité physique est alors associée à une altération de la force musculaire, de la masse musculaire et de la tolérance à l'exercice, on parle alors de déconditionnement musculaire (Chopard *et al.*, 2009; Mallard *et al.*, 2021). Enfin, étant donné que le déconditionnement musculaire a un impact sur la fatigue (Ryan *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 2013; Powers *et al.*, 2016; Neefjes *et al.*, 2017), les patientes se trouvent

alors au centre d'un cercle vicieux dans lequel la fatigue induit un déconditionnement musculaire, tandis que le déconditionnement musculaire induit de la fatigue (Figure 10) (Mallard *et al.*, 2020; Piraux *et al.*, 2020). Plus spécifiquement, la fatigue associée au cancer entraîne une réduction de l'activité physique quotidienne et/ou une augmentation des comportements sédentaires entraînant le déconditionnement musculaire. Ce déconditionnement musculaire se traduira par une diminution de la masse et de la force musculaire renforçant ainsi le phénomène de fatigue associée au cancer. Ce cercle vicieux est ainsi responsable d'une diminution de la qualité de vie des patientes, renforçant la nécessité de comprendre les mécanismes de la fatigue associée au cancer.

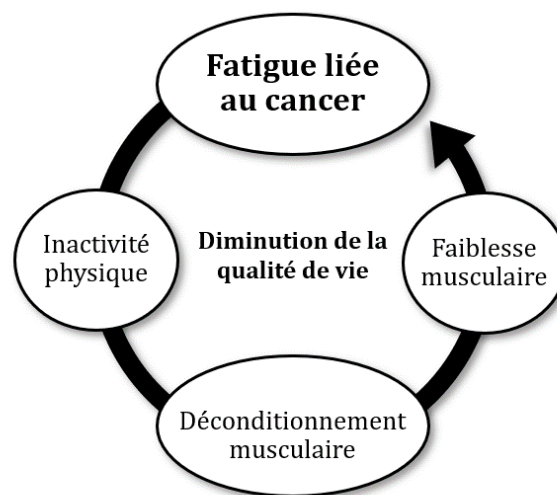


FIGURE 10 : CERCLE VICIEUX THÉORIQUE DE LA FATIGUE ET DU DÉCONDITIONNEMENT MUSCULAIRE.
Adapté de Mallard et al. (2020).

Enfin, il est important de souligner que certaines études ne rapportent pas de changement d'activité physique au cours du traitement (Johnsson *et al.*, 2013; Godinho-Mota *et al.*, 2021). Cela s'expliquerait en particulier grâce aux informations données par les professionnels de santé. Johnsson *et al.* (2013) rapporte que lorsque les patients ont été conseillés par un professionnel en matière de recommandations sur l'activité physique, la proportion de patients suivant ces recommandations était plus importante que la population de patients n'ayant pas reçu ces informations. Les bénéfices de l'activité physique au cours des traitements du cancer du sein sur la fatigue seront discutés dans la partie II.5. *Prise en charge.*

II.4.3. PSYCHOLOGIQUES ET COGNITIVES

Outre les aspects physiques, la fatigue associée au cancer engendre de nombreuses conséquences au niveau psychologique. En plus de rapporter les conséquences au niveau des activités de la vie quotidienne comme précisé dans le paragraphe précédent, Curt *et al.* (2000) ont également investigué l'effet de la fatigue sur les facteurs mentaux et émotionnels. Environ 60% des patients ont une diminution de la motivation ou de l'intérêt pour les activités, ~50% ressentent un sentiment d'épuisement mental et sont facilement irritables, frustrés ou encore tristes en raison de la fatigue, ~40% ont des difficultés à se concentrer et ~35% ont des difficultés de mémoire et sont en dépression ou en désespoir (Figure 11). Particulièrement, au sein d'une cohorte de 2000 patientes traitées pour un cancer du sein, la fatigue sévère était associée à des niveaux significativement plus élevés de dépression, de douleur et de troubles du sommeil (Bower *et al.*, 2000). La fatigue interfère également avec les relations sociales, les capacités de concentration, la joie de vivre ou encore l'humeur (Jacobsen *et al.*, 1999a). Particulièrement, à l'aide de régression linéaire, la fatigue associée au cancer a été identifiée comme un facteur prédictif de l'humeur dépressive, d'autant plus quand ce symptôme était associé à la variable d'activité physique et à l'image du corps (Galiano-Castillo *et al.*, 2014).

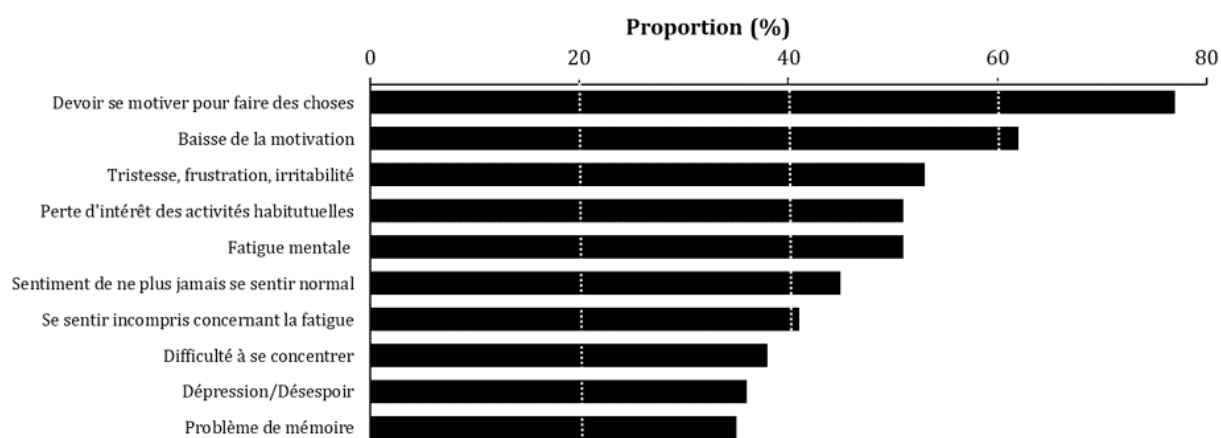


FIGURE 11 : PRÉVALENCE DES CONSÉQUENCES PSYCHOLOGIQUES CAUSÉES PAR LA FATIGUE.

Prévalence des effets mentaux et/ou émotionnels qui étaient « plus difficiles » à réaliser en raison de la fatigue chez des patients atteints de multiples cancers ($n=301$) dont 62% étaient des patientes atteintes d'un cancer du sein ($n=187$). Adapté de Curt *et al.* (2000).

Au vu des nombreuses conséquences mentionnées précédemment, la fatigue associée au cancer engendre une diminution de la qualité de vie, par l'intermédiaire de modifications thérapeutiques, d'altérations physiques ou bien psychologiques. Il a été scientifiquement prouvé que plus la fatigue associée au cancer du sein et à ses traitements est importante, moins la qualité de vie est bonne (Bower *et al.*, 2000). Cette relation entre fatigue et qualité de vie a été confirmée par une multitude de recherches (Byar *et al.*, 2006; Mehnert *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2008b; Garabeli Cavalli Kluthcovsky *et al.*, 2012; Binotto *et al.*, 2020; Oh & Cho, 2020; Amarsheda & Bhise, 2021). Ainsi, il convient de contrecarrer ce symptôme de fatigue au vu de ses liens étroits avec la qualité de vie des patientes. De plus, considérant le taux de survie très élevé (87%) dans les 5 ans suivant le diagnostic d'un cancer du sein (Allemani *et al.*, 2018), l'amélioration de la qualité de vie des patientes en rémission représente un réel enjeu de santé publique. Les méthodes mises en place afin de contrecarrer ce symptôme majeur seront développées dans la partie suivante.

II.5. PRISE EN CHARGE

Historiquement, les médecins préconisaient du repos pour lutter contre la fatigue associée à la maladie et aux traitements (Portenoy & Itri, 1999; McNeely & Courneya, 2010). Plus récemment, il a été rapporté par une étude menée en 2013 que 68% des patients déclarent n'avoir reçu aucune information pour traiter le symptôme de fatigue (Blaney *et al.*, 2013). Ces auteurs rapportent également que pour limiter la fatigue, 68% des patients réalisaient de l'exercice, 65% se reposaient et 57% avaient des activités rythmées (*i.e.* alterner des tâches quotidiennes avec des périodes de repos). Désormais, les progrès scientifiques ont identifié quatre types d'interventions ayant pour objectif de réduire ce symptôme de fatigue : l'exercice, l'intervention psychologique, la combinaison des deux ou bien le traitement pharmaceutique. Si une intervention par l'exercice et/ou un suivi psychologique s'avère efficace pour améliorer la fatigue pendant et après les traitements, ce n'est pas le cas du traitement pharmacologique (*e.g.* paroxétine, méthylphénidate chlorhydrate, méthylprednisolone, *etc.*) (Mustian *et al.*, 2017). Les effets d'une intervention psychologique seule et/ou combinée à de l'exercice seraient plus variables que lorsque l'exercice est réalisé seul. Ainsi il semblerait que l'exercice représente le moyen de traitement le plus efficace pour lutter contre la fatigue au cours d'un cancer, et ce, avant et pendant les traitements (Figure 12). Pour ces raisons-là, nous nous focaliserons sur ce type de prise en charge dans la suite de cette partie.

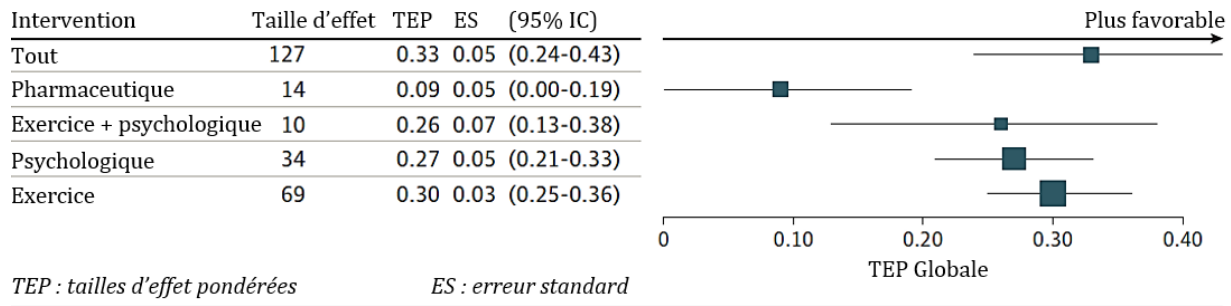


FIGURE 12 : INTERVENTIONS CONNUES POUR CONTRECARRER LA FATIGUE ASSOCIÉE AU CANCER. Graphique en forêt des tailles d'effets pondérés (TEP) de différentes interventions visant à contrecarrer la fatigue associée au cancer. Les marqueurs (carré) de tailles différentes indiquent le poids. *Adapté de Mustian et al. (2017).*

Tous cancers confondus, les revues systématiques de Kelley & Kelley (2017) et Belloni *et al.* (2021) rapportent qu'il existerait une vingtaine de méta-analyses sur la thématique exercice et fatigue combinant plus de 200 essais randomisés contrôlés (Jacobsen *et al.*, 2007; Kangas *et al.*, 2008; Velthuis *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2011; Duijts *et al.*, 2011; Fong *et al.*, 2012; Cramp & Byron-Daniel, 2012; Carayol *et al.*, 2013, 2015; van Haren *et al.*, 2013; Cramer *et al.*, 2014; Zou *et al.*, 2014; Meneses-Echávez *et al.*, 2015a, 2015b, 2015c; Tian *et al.*, 2016; van Vulpen *et al.*, 2016; Dennett *et al.*, 2016; Furmaniak *et al.*, 2016; Yang & Wang, 2017; Juvet *et al.*, 2017, 2017; Ehlers *et al.*, 2017, 2020). Sur l'ensemble de ces méta-analyses, neuf ont étudié des patientes atteintes de cancer du sein parmi une population de patients présentant d'autres types de cancer (Kangas *et al.*, 2008; Velthuis *et al.*, 2010; Brown *et al.*, 2011; Fong *et al.*, 2012; Meneses-Echávez *et al.*, 2015a, 2015b; Tian *et al.*, 2016; Dennett *et al.*, 2016; Furmaniak *et al.*, 2016) et sept se sont focalisées exclusivement sur cette population (Duijts *et al.*, 2011; Carayol *et al.*, 2013, 2015; Zou *et al.*, 2014; Meneses-Echávez *et al.*, 2015c; van Vulpen *et al.*, 2016; Juvet *et al.*, 2017; Ehlers *et al.*, 2020). De façon non exhaustive, ces méta-analyses rapportent ainsi une soixantaine d'études s'intéressant aux bénéfices de l'exercice sur la fatigue associée au cancer chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Il semble intéressant de noter que l'exercice pour plus de la moitié de ces méta-analyses était pratiqué au cours des traitements. En effet, il semble primordial de pratiquer de l'exercice au cours des traitements afin de limiter le développement de la fatigue associée au cancer, plutôt que de le pratiquer à la suite des traitements dans le but de la contrecarrer. Bien que le détail

de ces études ne fasse pas l'objet principal de cette thèse, il semble intéressant d'en résumer les points clés. Premièrement concernant les aspects cliniques, tout comme les études caractérisant le symptôme de fatigue, les bénéfices de l'exercice ont été investigués à différent temps et au cours de différents traitements. Deuxièmement, il est recensé une multitude de pratiques dont l'exercice aérobic (marche, rameur, vélo elliptique, tapis de course, vélo, *etc.*) et l'exercice en résistance (*i.e.* charge libre, machine guidée, élastique, *etc.*) sont majoritairement utilisés. Certaines étudient également l'effet de la danse, du yoga, du qi gong ou encore des étirements alors que ces types de pratique n'étaient pas considérés comme une « intervention par l'exercice » et ont ainsi été exclus de la méta-analyse de Belloni *et al.* (2021). De plus, de grandes divergences sont également rapportées selon l'intensité (faible à élevée) et la fréquence de la pratique (une à cinq fois par semaine). Pour certaines patientes, le programme devait être réalisé en autonomie alors qu'il était supervisé pour d'autres. L'ensemble de ces paramètres souligne la potentielle variabilité des résultats, mais toutes les méta-analyses rapportent que l'exercice permettrait de diminuer le ressenti de fatigue chez les patientes atteintes de cancer du sein lorsqu'il est réalisé pendant, voir même après les traitements. La plus récente méta-analyse (Ehlers *et al.*, 2020) ne remet pas en question l'effet bénéfique de l'exercice sur la fatigue, mais vient contraster ces conclusions. Ces auteurs ne rapporteraient qu'un effet modeste au cours des traitements d'un cancer du sein. En effet, ils ajoutent que des lacunes existent dans les connaissances, notamment sur les caractéristiques des patientes dans un objectif d'individualisation de la pratique grâce à la réalisation d'études de meilleure qualité apportant des preuves au sein du milieu clinique. D'un point de vue global, il est en effet nécessaire de prendre en considération les caractéristiques spécifiques des patients atteints de cancer selon leur cancer et traitement pour adapter et individualiser la pratique d'exercice selon leurs besoins (Lucía *et al.*, 2003; Kelley & Kelley, 2017; van der Leeden *et al.*, 2018; Twomey *et al.*, 2018; Belloni *et al.*, 2021).

Pour résumer, en oncologie, l'exercice est désormais considéré comme un traitement afin de lutter contre les effets secondaires (Schmitz *et al.*, 2019). Il est cependant rapporté des bénéfices contrastés et modérés de l'exercice sur des variables physiologiques comme psychologiques chez des femmes recevant un traitement adjuvant pour un cancer du sein (Furmaniak *et al.*, 2016). D'une part, cela pourrait s'expliquer par la diversité des pratiques en matière de modalité d'exercice, de durée, de fréquence ou encore d'intensité (Lahart *et al.*, 2018). En lien avec cette première explication, la

littérature rapporte, d'autre part, une absence de recommandations spécifiques concernant les patientes atteintes d'un cancer du sein (Olsson Möller *et al.*, 2019; del-Rosal-Jurado *et al.*, 2020; Lopez *et al.*, 2021). Une étude récente a mis en avant que les avancées scientifiques progressent plus vite que les mises à jour effectuées concernant les recommandations en matière d'exercice (del-Rosal-Jurado *et al.*, 2020). Ainsi, les recommandations sont rapidement dépassées et nécessitent d'être actualisées lorsqu'un haut niveau de preuve scientifique est apporté sur l'utilisation d'une stratégie thérapeutique efficace.

Désormais, les bénéfices de l'exercice sur l'amélioration de la fatigue ressentie par les patients traités pour un cancer ne font plus débat, mais les enjeux ont changé. La pratique d'une activité physique se doit d'être individualisée afin d'optimiser ses bénéfices. Les connaissances sur le symptôme de fatigue ne suffisent plus, il faut en déterminer l'étiologie de la fatigue (les causes/les mécanismes), nécessaire pour prescrire l'activité physique selon la bonne posologie (type d'effort, fréquence, durée, intensité, *etc.*).

II.6. ÉTIOLOGIE

Alors que la fatigue associée au cancer est reconnue comme une caractéristique majeure depuis plus de trois décennies, il est surprenant que la compréhension des mécanismes sous-jacents soit encore incomplète. Cependant, il est clair que la recherche scientifique a identifié la fatigue associée au cancer comme multifactorielle (Al-Majid & Gray, 2009; Barsevick *et al.*, 2013; Bower, 2014; Berger *et al.*, 2015b; Saligan *et al.*, 2015). Chaque étude classe ces facteurs selon plusieurs dimensions. Par exemple, Barsevick *et al.* (2013) rapportent cinq dimensions (biologique, démographique, médicale, fonctionnelle ou comportementale) alors qu'Al-Majid & Gray (2009) n'en rapporte que trois (biologique, psychocomportementale et fonctionnelle). Spécifiquement, chaque catégorie regroupe des facteurs pour lesquels il existerait un lien avec le développement de la fatigue associée au cancer. À titre d'exemple, au sein de la dimension biologique, il a été identifié que l'inflammation, mesurée par le marqueur TNF- α (*tumor necrosis factors* - α), était corrélée à la fatigue post-chimiothérapie chez des patientes traitées pour un cancer du sein (Bower *et al.*, 2011). Concernant la dimension psychologique, il est rapporté un lien étroit entre l'anxiété et la fatigue associée au cancer. En effet, deux études soulignent que l'anxiété mesurée avant d'initier les traitements pour un cancer du sein

était le facteur prédictif le plus fort de ressentir une fatigue au cours des traitements (De Vries *et al.*, 2009; Courtier *et al.*, 2013). Après ces quelques exemples et sur la base des études précédemment citées, nous proposerons dans cette thèse une classification des causes multifactorielles de la fatigue associée au cancer selon sept catégories d'après les études d'Al-Majid & Gray (2009), de Barsevick *et al.* (2013), de Bower (2014), de Berger *et al.* (2015) et de Saligan *et al.* (2015) (Figure 13).

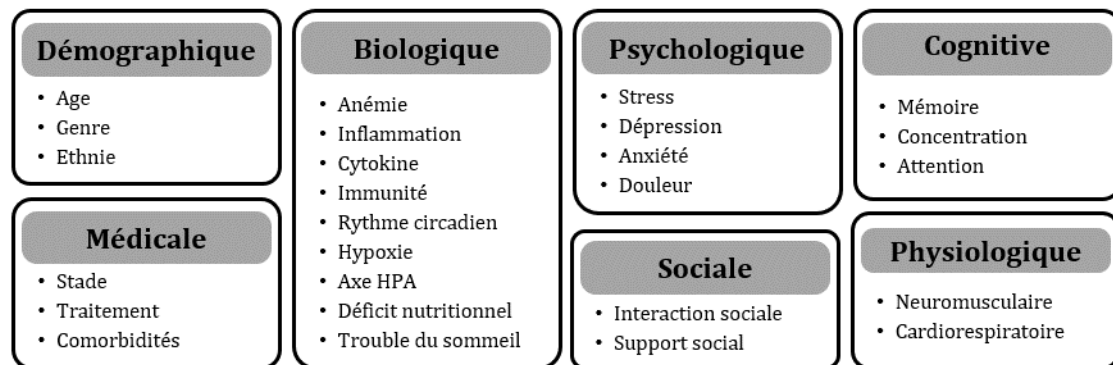


FIGURE 13 : FACTEURS CONTRIBUANT À LA FATIGUE ASSOCIÉE AU CANCER.

Au cours de ce travail de thèse, une attention particulière sera portée à la dimension physiologique et particulièrement à la fatigue neuromusculaire. Une altération de la fatigue neuromusculaire au cours d'un cancer pourrait ainsi entraîner des conséquences physiologiques accentuant le symptôme de fatigue associée au cancer. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de cette fatigue neuromusculaire est nécessaire dans le but de spécifier une stratégie thérapeutique efficace permettant de cibler les altérations observées, afin de réduire à terme la fatigue associée au cancer.

III. LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE

III.1. DÉFINITION

La fatigue neuromusculaire fait référence aux performances du système moteur, se caractérisant ainsi à l'exercice (Gruet *et al.*, 2013a). Depuis plus d'un siècle, la fatigue neuromusculaire a largement été étudiée, ce qui a contribué à l'évolution de sa définition. Initialement caractérisée comme « une impossibilité ou une défaillance à maintenir un niveau de force » (Asmussen, 1979; Edwards & Lippold, 1956; Simonson, 1971), la fatigue a ensuite été définie comme « un amoindrissement transitoire de la capacité d'un muscle à générer une force ou une puissance, que la tâche puisse être maintenue ou non » (Bigland-Ritchie & Woods, 1984). Si ces deux définitions font référence à une diminution ou à une réduction de la performance du système moteur, leur interprétation est différente. Dans la première situation, la fatigue de l'individu est caractérisée par l'échec de la tâche, l'incapacité à poursuivre l'exercice, alors que dans la seconde, l'individu éprouverait une fatigue dès lors qu'une réduction de ses capacités fonctionnelles serait observée. Désormais, il est communément admis que la fatigue intervient avant l'arrêt de la tâche (Gandevia *et al.*, 1996; Gandevia, 2001), soulignant le caractère inadéquat des définitions initiales caractérisant l'apparition de la fatigue uniquement au moment de l'épuisement. Ainsi, les notions d'épuisement et de réduction des performances (ou capacités d'exercice), ne sont plus à confondre d'autant que les mécanismes sous-jacents peuvent être différents.

Dans ce travail, nous définirons la fatigue neuromusculaire selon la définition de Bigland-Ritchie & Woods (1984) à savoir « une réduction de la capacité du muscle à générer une force, que la tâche puisse être maintenue ou non, et réversible par une période de récupération ». La fatigue neuromusculaire peut ainsi se produire à chaque étape de la contraction musculaire.

III.1.1. PRINCIPE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE

La capacité de production de force par un groupe musculaire est initiée par le système nerveux central. Les voies pyramidales descendantes (corticobulbaires et corticospinales) conduisent le potentiel d'action nerveux issu du cortex moteur aux différents motoneurones. La voie corticobulbaire est responsable de l'innervation des motoneurones situés dans le tronc cérébral qui auront pour finalité de contracter les

muscles du visage, de la tête et du cou via les nerfs crâniens. La voie corticospinale est quant à elle responsable de l'innervation des motoneurons situés dans la moelle épinière afin de contrôler les muscles des membres et du tronc (AbuHasan & Munakomi, 2021). La voie corticospinale est la commande volontaire de la motricité, c'est pourquoi nous nous focaliserons sur cette voie dans ce travail. Au niveau du bulbe rachidien, partie inférieure du tronc cérébral, la majorité des fibres de la voie corticospinales croisent la ligne médiane (elles se décussent), pour continuer leur descente dans la moelle épinière du côté opposé. Cette décussation pyramidale forme la voie corticospinale latérale, entraînant un contrôle des muscles par le site opposé du cortex moteur. Au niveau de la corne ventrale de la moelle épinière, les faisceaux corticospinaux projettent sur les motoneurons pour innervier les muscles distaux pour la voie latérale (muscles membres inférieurs et supérieurs) et les muscles proximaux pour la voie ventrale (muscles du tronc). Le potentiel d'action continue le long de l'axone jusqu'à la jonction neuromusculaire. À ce niveau-là, le potentiel d'action nerveux se transforme en potentiel d'action musculaire, il s'agit de la transmission neuromusculaire. Ensuite intervient la propagation neuromusculaire, le potentiel d'action musculaire se propage le long du sarcolemme, membrane de la cellule musculaire, par les tubules transverses. La dépolarisation de la membrane induit une libération de calcium du réticulum sarcoplasmique vers le sarcoplasme qui se lie à la troponine C. Enfin, cette liaison déplace le complexe troponine-tropomyosine, démasquant ainsi les sites de liaisons actine-myosine conduisant donc à la production de force musculaire. La baisse du calcium en intracellulaire (par recaptage du réticulum sarcoplasmique ou par expulsion du milieu intracellulaire) met fin à la contraction (Wan *et al.*, 2017).

Ainsi, la fatigue neuromusculaire peut potentiellement intervenir à chacune de ces étapes conduisant à la contraction musculaire.

III.1.2. LES SITES D'ALTÉRATIONS

L'investigation de la fatigue neuromusculaire peut ainsi se faire à plusieurs étages de la cascade d'évènements physiologiques de la contraction musculaire. Le premier niveau d'investigation rend compte des diminutions globales des performances de l'ensemble du système moteur, possible notamment par la quantification des capacités de production de force maximale avant et après l'exercice (Enoka & Duchateau, 2016).

Spécifiquement, la quantification de la fatigue neuromusculaire peut se faire à l'aide de l'Équation [1] suivante :

$$[1] \quad \Delta F (\%) = \frac{(Valeur\ Pré - Valeur\ Post)}{Valeur\ Pré} \times 100$$

Où $\Delta F(\%)$ représente le delta de fatigue exprimé en pourcentage, *Valeur Pré* représente la variable d'intérêt mesurée avant l'exercice fatigant, *Valeur Post* représente la variable d'intérêt mesurée après l'exercice fatigant.

Cette méthode de quantification est largement utilisée dans de nombreuses études investiguant la fatigue neuromusculaire chez des sujets sains (Karabulut *et al.*, 2010; Pearcy *et al.*, 2015; Wehbe *et al.*, 2015; Ratel *et al.*, 2015; Hureau *et al.*, 2016b; Husmann *et al.*, 2019; D'Emanuele *et al.*, 2021) comme pathologiques (Lenman *et al.*, 1989; Allman & Rice, 2002; Prinsen *et al.*, 2015; Klassen *et al.*, 2017).

Le deuxième étage permet de spécifier l'origine de la diminution de performance. Une altération située en amont de la jonction neuromusculaire (*i.e.* niveau supraspinal ou spinal) sera caractérisée de « fatigue centrale », alors qu'une altération au niveau ou en aval de la jonction neuromusculaire sera caractérisée de « fatigue périphérique » (Enoka & Duchateau, 2016). Les mécanismes spécifiques ainsi que les méthodes d'investigations de la fatigue centrale et de la fatigue périphérique font l'objet des deux parties suivantes.

III.2. LA FATIGUE CENTRALE

III.2.1. DÉFINITION

La fatigue centrale se caractérise par une altération des processus de contraction située en amont de la jonction neuromusculaire et se définit comme une altération de la capacité du système nerveux central à activer de manière volontaire le muscle sollicité lors d'une tâche (Gandevia *et al.*, 1996; Gandevia, 2001). La fatigue centrale peut s'expliquer par une origine supraspinale (*i.e.* au niveau cortical) et/ou par une origine spinale (*i.e.* au niveau de la moelle épinière). Une fatigue supraspinale se définit comme une altération de la commande nerveuse issue du cortex moteur à activer les motoneurones α , alors qu'une fatigue spinale se définit comme une altération de la sensibilité et/ou de l'excitabilité de ces mêmes motoneurones α (Gandevia *et al.*, 1996; Gandevia, 2001).

III.2.2. MÉTHODOLOGIE D'INVESTIGATION

La première évidence de l'implication du système nerveux central au cours d'un exercice de fatigue date des travaux de Mosso (Mosso, 1904). Ses hypothèses ont été confirmées par plusieurs auteurs au cours du début du 20^{ème} siècle et ont fait émerger différentes méthodologies d'investigation (*i.e.* contractions volontaires, contractions évoquées électriquement, stimulation nerveuse réflexe *ex-vivo* chez l'animal, électromyographie, *etc.*) (Reid, 1927; Denny-Brown & Sherrington, 1928; Adrian & Bronk, 1929).

III.2.2.1 *L'électromyographie de surface*

L'électromyographie de surface (EMG) représente une technique non invasive et fiable afin de recueillir l'activité électrique du muscle. Particulièrement, elle reflète le recrutement des unités motrices au niveau spatial (nombre d'unités motrices recrutées) et au niveau temporel (fréquence de décharge des unités motrices), mais ne permet pas de distinguer ces deux processus (Farina *et al.*, 2004). Une méthode classique est de quantifier l'amplitude de ce signal, sur un temps donné, par sa moyenne quadratique appelée Root Mean Square (RMS) (Fuglsang-Frederiksen, 2000). Une diminution de ce signal peut traduire d'une réduction de la commande motrice descendante via un recrutement spatial et/ou temporel des unités motrices diminué, témoignant donc de l'activation musculaire par le système nerveux central (Bigland-Ritchie *et al.*, 1983; Fuglsang-Frederiksen, 2000). Il est important de prendre en considération que l'amplitude du signal EMG varie en fonction de différents paramètres comme le placement des électrodes ou l'impédance de la peau (Luca, 1997). Pour pouvoir ainsi comparer l'activité électrique entre différents sujets ou différentes conditions, il est ainsi judicieux de normaliser l'EMG par une autre variable neuromusculaire (*e.g.* MVC, Onde M_{max}). Cependant, si cette méthode permet d'investiguer uniquement les chefs musculaires superficiels, l'investigation des chefs musculaires profonds nécessite d'insérer des aiguilles sous la peau dans le muscle étudié (électromyographie invasive).

III.2.2.2 *La neurostimulation*

L'évaluation de la fatigue centrale peut être investiguée via la technique de la secousse surimposée à la contraction volontaire développée par Merton (1954). Cette technique, validée quelques années plus tard par Belanger & McComas (1981), consiste

en l'utilisation d'une secousse surimposée lors du pic d'une contraction maximale volontaire (MVC, *maximal voluntary contraction*) via une stimulation électrique appliquée sur le trajet du nerf moteur du muscle considéré. Après avoir déterminé l'intensité maximale permettant un recrutement spatial complet des unités motrices (100%), cette dernière est augmentée de 20% correspondant à une intensité supramaximale (*i.e.* 120%) (Neyroud *et al.*, 2014). L'augmentation de l'intensité du courant de 20% garantit un recrutement spatial complet des unités motrices tout en limitant l'inconfort engendré par la stimulation électrique. Cela permet également de s'affranchir des conditions de pression exercée sur l'électrode de stimulation qui peuvent modifier l'efficacité de la stimulation. Cette stimulation surimposée permet d'identifier un éventuel déficit de la commande centrale en évaluant la capacité de recrutement des unités motrices. Si aucune réponse mécanique supplémentaire n'est observée lors de la stimulation surimposée, alors l'activation est maximale, c'est-à-dire que le système nerveux central a été capable de recruter l'ensemble des unités motrices. À l'inverse, si la stimulation engendre une incrémentation de la force, cela témoigne d'une activation spatiale incomplète des unités motrices du muscle considéré (Figure 14).

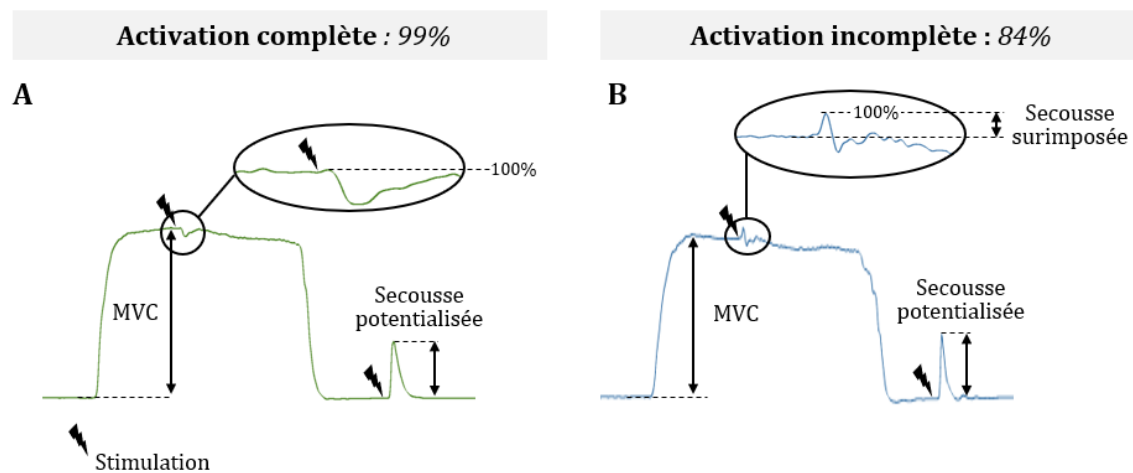


FIGURE 14 : ILLUSTRATION DE LA TECHNIQUE DE LA SECOUSSE SURIMPOSÉE À LA MVC.

La figure A représente une activation quasi complète, c'est-à-dire qu'une très légère incrémentation de la force est observée lors de la surimposition de la stimulation à la contraction maximale volontaire (MVC). La figure B représente une activation incomplète, c'est-à-dire qu'une incrémentation de la force est observée lors de la surimposition de la stimulation à la MVC. Le niveau d'activation volontaire est alors calculé selon l'équation de Gandevia (2001) détaillée ci-après, prenant en compte l'amplitude de la secousse surimposée et l'amplitude de la secousse potentialisée. *Figure créée à partir des données expérimentales de cette thèse.*

Cette technique est aujourd’hui reconnue comme la méthode de référence pour évaluer l’implication du système nerveux central via la mesure du niveau d’activation volontaire dans la contraction musculaire. Le niveau d’activation volontaire peut être quantifié à partir de plusieurs équations se rapportant soit au ratio d’activation centrale (CAR, *central activation ratio*) ou soit au niveau d’activation volontaire (VA, *voluntary activation*) (Tableau 1).

TABLEAU 1 : ÉQUATIONS PERMETTANT DE CALCULER LE NIVEAU D’ACTIVATION VOLONTAIRE.

	Équations (en %)	Auteurs
[2]	$CAR = \left[\frac{MVC}{MVC + S_{Sur}} \right] \times 100$	Allen <i>et al.</i> (1995)
[3]	$VA = \left[1 - \left(\frac{S_{Sur}}{S_{Pot}} \right) \right] \times 100$	Gandevia (2001)
[4]	$VA = \left[1 - \left(S_{Sur} \times \frac{MVC_{Stim}}{S_{Pot}} \right) \right] \times 100$	Strojnik & Komi (1998)

Où CAR : ratio d’activation centrale, MVC : force maximale développée lors de la contraction maximale volontaire, MVC_{Stim} : force développée lors de la contraction maximale volontaire à l’instant de la stimulation surimposée, S_{Sur} : amplitude de la secousse surimposée à la MVC, S_{Pot} : amplitude de la secousse potentialisée obtenue sur le muscle au repos, VA : niveau d’activation volontaire.

L’activation volontaire mesurée via la méthode CAR serait surestimée par rapport à la méthode VA (Behm *et al.*, 2001; Place *et al.*, 2007; Grindstaff & Threlkeld, 2014). Les auteurs expliquent cela par le fait que le calcul du CAR compare la surimposition de la force avec la force maximale du sujet où certains muscles synergistes ne sont pas recrutés par la stimulation surimposée, mais contribuent tout de même à l’augmentation de la force produite. Le résultat obtenu par le CAR est donc surestimé contrairement au VA où le ratio est réalisé entre la réponse surimposée d’un muscle et sa réponse potentialisée. De plus, il est important d’un point de vue méthodologique que la stimulation surimposée soit appliquée lors du pic de force de la MVC (activation volontaire maximale). Si la stimulation n’est pas appliquée au pic de force, l’amplitude de la secousse surimposée

augmente sous-estimant ainsi la VA. Afin de s'affranchir de ce biais méthodologique, Strojnik & Komi (1998) ont proposé une formule corrigée (Équation 3) prenant en compte la force à l'instant de la stimulation (MVC_{stim}) et la force maximale volontaire (MVC). Il semble intéressant de souligner que si cette correction prend en compte la force maximale, et représente ainsi les mêmes limites que la méthode CAR (*i.e.* certains muscles synergistes ne sont pas recrutés par la stimulation surimposée mais contribuent tout de même à l'augmentation de la force produite), elle inclue la secousse potentialisée ce qui en fait une équation plus pertinente.

III.2.2.3 *La stimulation du cortex moteur et de la jonction cervicomédullaire*

Cette technique de stimulation a ensuite été élargie à l'application de stimulation magnétique au niveau cortical (*i.e.* stimulation magnétique transcrânienne, TMS) (Barker *et al.*, 1985). Au cours d'une contraction musculaire, l'application d'une stimulation magnétique au niveau du cortex moteur, permet d'induire des potentiels évoqués moteurs (Onde MEP, *motor-evoked potentials*) du muscle étudié visible sur les signaux électromyographiques, afin de rendre compte de l'excitabilité de la voie corticospinale (Gruet *et al.*, 2014a). Cependant, cette technique ne permet pas de cibler l'origine des modulations (supraspinales et/ou spinales). Pour cela, l'utilisation couplée de stimulation cervicomédullaire (stimulation électrique appliquée au niveau de la jonction cervicomédullaire) est nécessaire (Ugawa *et al.*, 1991). Cette stimulation va engendrer sur les signaux électromyographiques du muscle considéré, des potentiels évoqués moteurs (CMEP, *cervicomedullary motor-evoked potentials*). L'étude de la surface de la CMEP témoignera de potentielles adaptations spinales, et le ratio MEP/CMEP de potentielles adaptations supraspinales (Gandevia *et al.*, 1999). Il semble important de souligner que les réponses MEP et CMEP doivent être normalisées par rapport à l'Onde M (*cf.* II.3.2. *Méthodologie d'investigation*) afin de s'affranchir de toute modification périphérique telle que l'excitabilité du sarcolemme.

La surimposition d'une stimulation magnétique au niveau du cortex moteur lors d'une contraction permet de localiser un éventuel déficit d'activation volontaire à l'étage cortical (*i.e.* mécanismes supraspinaux). Contrairement à l'activation volontaire mesurée par stimulation électrique du nerf moteur, la stimulation surimposée au niveau du cortex moteur est une mesure indirecte (Todd *et al.*, 2003). Lorsque le muscle est relâché, la secousse obtenue par TMS doit être estimée par extrapolation, car la stimulation

magnétique ne peut pas recruter l'ensemble des unités motrices. En effet, étant donné que l'excitabilité corticospinale est largement inférieure sur muscle relâché que sur muscle contracté, il n'est pas possible de comparer la réponse obtenue par TMS dans ces deux conditions. Étant donné que la relation est linéaire entre la force produite et l'amplitude de la secousse surimposée à la contraction à différents niveaux de force, il est ainsi possible d'estimer la secousse sur muscle relâché par extrapolation (Todd *et al.*, 2003; Gruet *et al.*, 2014a; Nuzzo *et al.*, 2018). Cette technique a été validée initialement sur les muscles fléchisseurs du coude (Todd *et al.*, 2003) puis élargi sur les muscles du membre supérieur (Todd *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2008) et inférieur comme le quadriceps (O'Brien *et al.*, 2008; Sidhu *et al.*, 2009; Goodall *et al.*, 2009). Cette technique semble intéressante, mais présente la limite d'être une méthode indirecte et non réalisable pendant la tâche de fatigue, contrairement à la méthode par stimulation électrique.

III.2.3. PREUVES À L'EXERCICE

III.2.3.1 *Activation volontaire*

L'utilisation de la technique de la secousse surimposée à la MVC (Merton, 1954), permettant de mesurer le niveau d'activation volontaire, a permis d'élargir les preuves de l'implication des mécanismes centraux dans les processus de fatigue neuromusculaire au cours de différentes modalités d'exercice, bien que les résultats ne fassent pas consensus. Lors d'une tâche isolée, il a été rapporté un déficit d'activation volontaire de ~10% et ~20% à l'issue de contraction maximale maintenue des muscles fléchisseurs dorsaux (Kent-Braun, 1999) ou sous maximale maintenue des muscles extenseurs de genoux (20%MVC) (Place *et al.*, 2005). Löscher *et al.* (1996) ont quant à eux mesuré la fatigue centrale par l'activité de la commande motrice centrale ($\text{RMS.M}_{\text{max}}^{-1}$). Ils rapportent également une défaillance à la suite de contraction sous maximale maintenue à 30% de la MVC sur les muscles fléchisseurs plantaires. Sur une tâche de fatigue intermittente sous maximale (50%MVC), Gruet *et al.* (2014b) rapportent un déficit d'activation central de ~10% à l'issue de contractions sous maximales (50%MVC) réalisées sur les quadriceps alors que Klass *et al.* (2004) ne rapporte aucun changement sur les fléchisseurs plantaires. Une première explication pourrait être le cycle de travail effort/récupération. En effet, Klass *et al.* (2004) ont effectué une période de récupération de 15 secondes contre 10 secondes dans l'étude de Gruet *et al.* (2014b) limitant ainsi les processus de récupération. Il est acquis que la fatigue centrale est plus prononcée lors d'une tâche comprenant des

contractions maintenues que des contractions intermittentes. En effet, lors d'une tâche intermittente, la fatigue centrale serait diminuée avec des temps de récupération entre les contractions plus longs (Gandevia, 2001). Plus spécifiquement, ces études ont montré un développement de la fatigue centrale en fin d'effort (Löscher *et al.*, 1996; Gruet *et al.*, 2014b), cinétique que l'on retrouve également lors d'efforts maximaux pratiqués sur le membre supérieur (Hunter *et al.*, 2006; Szubski *et al.*, 2007). Ainsi, il semblerait également que la durée de l'exercice influence le niveau de fatigue engendrée. À l'issue de contractions concentriques de durées variables (3, 10 et 40 min), Froyd *et al.* (2016) ont montré que la diminution de l'activité de la commande motrice centrale mesurée via l'indice $\text{RMS.M}_{\text{max}}^{-1}$ était plus marquée après l'effort de longue durée. Ces résultats ont été confirmés sur des tâches de pédalage. En effet, Ducrocq *et al.* (2021) ont identifié que la diminution du niveau d'activation volontaire est plus importante après un contre la montre de 10 minutes qu'un contre la montre d'une minute. Sur des distances plus longues de 4 km (~6 min), 20 km (32 min) et 40 km (66 min), Thomas *et al.* (2015) ont observé une diminution de l'activation volontaire de respectivement, 7%, 10% et 11%. Des diminutions de l'activation volontaire atteignant 24% et 32% ont même été observées après un ultra marathon de 65 km et 166 km respectivement (Millet *et al.*, 2002, 2011a), confirmant ainsi la relation entre la durée de l'effort et le niveau de fatigue centrale.

Enfin, il existerait une corrélation linéaire entre la fatigue neuromusculaire « globale » (mesurée à l'aide de la MVC) et la fatigue centrale (mesurée à l'aide de l'activation volontaire). Place *et al.* (2005) ont souligné que les sujets qui présentaient la plus grande réduction de MVC à la suite de l'exercice fatigant étaient également ceux qui présentaient la plus grande perte d'activation volontaire.

La cinétique de récupération de l'activation volontaire serait très rapide (Carroll *et al.*, 2017). En effet, après un exercice induisant une diminution de l'activation volontaire, cette dernière revient généralement au niveau de pré-fatigue dans les 30 secondes à deux minutes qui suivent l'arrêt de l'exercice mesurée par une méthode directe (Kennedy *et al.*, 2014, 2015, 2015; Gruet *et al.*, 2014b) ou indirecte (Gandevia *et al.*, 1996; Todd *et al.*, 2005; Kennedy *et al.*, 2013, 2014; Gruet *et al.*, 2014b). Par exemple, Kennedy *et al.* (2015) ont étudié la récupération du niveau d'activation volontaire après une MVC maintenue pendant deux minutes, suivie de 5 MVC réalisées sous ischémie sur les muscles extenseurs

et fléchisseurs du genou. Les résultats rapportent que malgré une diminution moyenne du niveau d'activation volontaire respectivement de ~53% et ~41%, ce paramètre retrouve des valeurs pré-exercice 30 secondes après l'arrêt de l'effort sur les deux groupes musculaires (Kennedy *et al.*, 2015). Si certaines études ne rapportent pas une récupération totale dès les 30 premières secondes suivant l'arrêt de l'effort, la récupération se fait tout de même en quelques minutes. Il a été montré, à l'aide de contractions intermittentes réalisées à 50% de la MVC réalisées jusqu'à épuisement, qu'après une chute de ~11% du niveau d'activation volontaire, ce paramètre avait retrouvé des valeurs semblables à celles mesurées en pré-exercice environ 1 minute 30 après l'arrêt de l'effort (Gruet *et al.*, 2014b). Similairement, après une tâche de sprints répétés sur ergocycle engendrant une diminution d'environ 11% de l'activation volontaire, une récupération totale était observée après 2 minutes de récupération (Hureau *et al.*, 2016b). Ces temps de récupération légèrement plus longs peuvent s'expliquer par la méthode utilisée et/ou la tâche de fatigue réalisée. Par conséquent, il semble important de souligner que les études ayant identifié des défaillances du niveau d'activation volontaire lorsqu'il était mesuré après ce délai aient probablement sous-estimé les défaillances d'activation volontaire (Sidhu *et al.*, 2009; Goodall *et al.*, 2012; Fernandez-del-Olmo *et al.*, 2013; Temesi *et al.*, 2013). Enfin, compte tenu de cette cinétique de récupération très rapide, cela peut expliquer pourquoi certains auteurs n'ont pas trouvé d'altération centrale à la suite d'un exercice fatigant, étant donné que les mesures neuromusculaires post-effort étaient réalisées après plusieurs minutes suivant l'arrêt de l'effort (Amann *et al.*, 2006; Amann & Dempsey, 2008; Fernandez-del-Olmo *et al.*, 2013).

III.2.3.2 *Excitabilité corticospinale*

Les techniques utilisées dans les études mentionnées ci-dessus (stimulation électrique appliquée sur le nerf moteur et/ou activité de la commande motrice centrale) permettent d'analyser le niveau d'activation volontaire du muscle par le système nerveux central. Si la cinétique du niveau d'activation volontaire au cours et à l'arrêt de l'effort semble établie, l'évolution de la MEP, indicateur de l'excitabilité corticospinale, ne fait quant à elle pas consensus. Certains auteurs rapportent une diminution de la MEP (Ross *et al.*, 2007, 2010), quand d'autres rapportent une augmentation (Temesi *et al.*, 2014; Garnier *et al.*, 2019b), voire aucun changement à la suite de l'effort (Garnier, Paizis,

Martin, *et al.*, 2019; Sidhu *et al.*, 2012; Thomas *et al.*, 2015, 2016). À la suite de contractions sous maximales ou maximales, on retrouve les mêmes divergences vers une augmentation de la MEP étudiée sur le membre supérieur (Søgaard *et al.*, 2006; Szubski *et al.*, 2007; Lévénéz *et al.*, 2008; Hunter *et al.*, 2008) alors qu'aucun changement n'a été identifié sur le membre inférieur (Gruet *et al.*, 2014b; Garnier *et al.*, 2019a; Ansdell *et al.*, 2019). Les protocoles de fatigue utilisés peuvent expliquer l'hétérogénéité des résultats, mais une des explications majeures résiderait dans la méthode utilisée pour mesurer la MEP. En effet, le niveau de force développé au moment de la stimulation influence la réponse de la MEP (Iguchi & Shields, 2012; Gruet *et al.*, 2013b; Aboodarda *et al.*, 2019). Particulièrement, l'application de la TMS lors d'une seule intensité de contraction musculaire ne serait pas suffisante afin de mettre en évidence l'implication de l'excitabilité corticospinale en réponse à la fatigue (Bachasson *et al.*, 2016b). Gruet *et al.* (2014b) se sont affranchis de ce biais en modulant le niveau de la contraction (repos, 50%MVC ou 100%MVC) lors de l'application de la TMS. Cependant, les auteurs ne rapportent pas de changement de MEP dans chacune des trois conditions, signifiant que l'excitabilité corticospinale à la suite de contractions isolées sous maximales ne serait probablement pas affectée. Cette expérimentation a également été appliquée à la suite d'un protocole de fatigue de 60 MVCs (Aboodarda *et al.*, 2019) avec des mesures post-fatigue réalisées lors de contractions à 100%, 75% et 50% de la MVC. Les résultats rapportent à l'arrêt de l'effort (0s post-fatigue), une augmentation de la MEP dans la condition 100%MVC, pas de changement dans la condition 75%MVC et une diminution dans la condition 50%MVC, soulignant le caractère variable des mesures d'excitabilité corticospinale. Ces auteurs ont également mesuré pour la première fois la cinétique de récupération des variables corticospinales. Tout comme l'activation volontaire, une cinétique de récupération très rapide est également rapportée dans la première minute qui suit la fin de l'exercice (Aboodarda *et al.*, 2019). Parmi les études ayant observé une augmentation de l'excitabilité corticospinale induite par un protocole de fatigue, les résultats rapportent une récupération totale de la MEP dans les minutes suivant l'arrêt de la tâche (Taylor *et al.*, 2000; Szubski *et al.*, 2007; Hunter *et al.*, 2008).

L'étude de l'excitabilité de la voie corticospinale à la suite d'une tâche de fatigue reste donc largement modulée par la méthodologie employée pour étudier la MEP comme souligné par l'ensemble des études mentionnées ci-dessus. Actuellement, la majorité des études applique la TMS pour évoquer une MEP lors d'une contraction musculaire basée

sur le niveau de force développé. Or, étant donné que la force à la suite d'une tâche de fatigue diminue, la commande centrale sera différente pour un même niveau de force pré vs post-effort (*e.g.* 20%MVC). Par exemple, chez un sujet développant 500 N en pré-effort, 20%MVC correspondra à une force de 100 N alors qu'en post-effort, si la MVC diminue à 200 N, 20%MVC correspondra à une force de 40 N. Il pourrait être intéressant de réajuster/recalculer le niveau de force post-effort, mais compte tenu du caractère de récupération très rapide de ces paramètres, des mesures immédiatement à l'arrêt de l'effort semblent nécessaires. Une alternative pourrait être d'évoquer une MEP lors d'une contraction basée sur l'activité électrique du muscle (McNeil *et al.*, 2011). Ainsi, l'activité électrique donnée (*e.g.* 20%EMG) serait ainsi constante en pré vs post-effort, même si une diminution de force est observée. Cette technique permet également de s'affranchir de l'augmentation de l'activité EMG lorsqu'il est demandé à un sujet de maintenir un niveau de force constant, induisant par conséquent une augmentation de l'excitabilité corticospinale (Lévénez *et al.*, 2008; Hoffman *et al.*, 2009). Il semble important de souligner que le maintien d'un EMG constant n'implique pas pour autant le recrutement des mêmes unités motrices à une fréquence de décharge identique tout au long de la contraction. Néanmoins, appliquer la stimulation lors d'une contraction basée sur un EMG constant, plutôt qu'une force constante, semble mieux adapté, particulièrement dans un contexte d'étude de la fatigue.

III.2.4. FATIGUE SUPRASPINALE

III.2.4.1 *Preuves à l'exercice*

Une fatigue supraspinale est caractérisée par une altération de la commande nerveuse issue du cortex moteur (Gandevia *et al.*, 1996). Particulièrement, elle correspond à une défaillance du cortex moteur à activer les motoneurones- α (Gandevia, 2001). Appliquée au niveau du cortex moteur, la TMS surimposée lors de contractions à différentes intensités permet d'extrapoler l'amplitude de la secousse sur muscle relâché et ainsi estimer l'activation volontaire corticale (Todd *et al.*, 2003; Gruet *et al.*, 2014b; Nuzzo *et al.*, 2018). Gruet *et al.* (2014a) ont quantifié l'activation volontaire corticale à l'aide de TMS surimposée lors de quatre contractions à différentes intensités (25%, 50%, 75% et 100% de la MVC). Ce protocole est ainsi possible à réaliser uniquement avant et après la tâche de fatigue. La tâche de fatigue, réalisée sur les muscles extenseurs du genou, était composée de contractions sous maximales intermittentes à 50% de la MVC de 15

secondes, suivie d'une MVC de 5 secondes puis de 10 secondes de récupération. Ainsi, les résultats rapportent une altération de l'activation volontaire corticale immédiatement après l'arrêt de l'effort, dont une récupération totale était observée après 1 minute 30. Ces auteurs ont également investigué le niveau d'activation volontaire à partir de la technique de neurostimulation électrique (*i.e.* fatigue centrale) ainsi que le ratio de la secousse surimposée à la contraction par TMS normalisé à la MVC (*i.e.* fatigue supraspinale). Si une fatigue supraspinale est retrouvée en même temps qu'une fatigue centrale, à savoir une diminution marquée sur la fin de l'effort, le développement de la fatigue centrale était progressif alors que la fatigue supraspinale était davantage marquée lors des dernières minutes conduisant à l'épuisement (Figure 15).

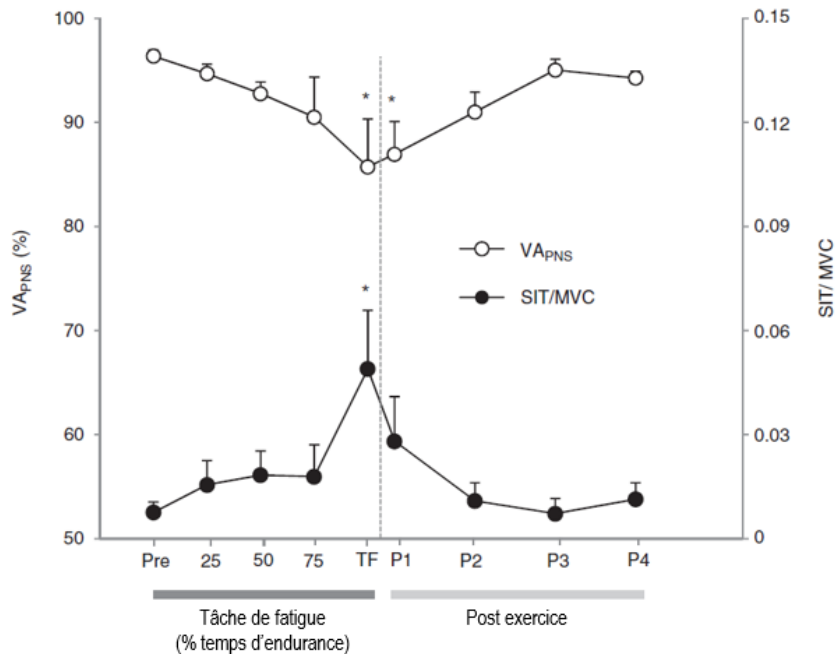


FIGURE 15 : CINÉTIQUE DE LA FATIGUE CENTRALE AU COURS ET APRÈS UNE TÂCHE DE FATIGUE.

La tâche de fatigue, réalisée sur les muscles extenseurs du genou, était composée de contractions sous maximales intermittentes à 50% de la MVC d'une durée de 15 secondes, suivie d'une MVC de 5 secondes puis de 10 secondes de récupération passive. La fatigue centrale a été quantifiée selon la mesure du niveau d'activation volontaire déterminé à partir de neurostimulation électrique (VA_{PNS} , rond blanc). La fatigue supraspinale a été quantifiée selon le ratio entre la secousse surimposée évoquée par stimulation magnétique transcrânienne et la contraction maximale volontaire (SIT/MVC , rond noir). Les mesures ont été réalisées en pré-exercice (Pré), au cours de la tâche de fatigue jusqu'à épuisement (TF) et après l'exercice (P1-P4). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. *Différence statistiquement significative par rapport au pré à $P < 0,05$. Adaptée de Gruet et al. (2014b).

Le protocole utilisé afin de quantifier l'activation volontaire corticale présente la limite d'être difficilement réalisable au cours de l'effort fatigant compte tenu de la nécessité de réaliser plusieurs points de mesures (*e.g.* 25%, 50%, 75% et 100% de la MVC) induisant ainsi une récupération. Ainsi, quelques années plus tard, Dekerle *et al.* (2019) ont repris le protocole de fatigue de (Gruet *et al.*, 2014b) afin de remettre en cause la méthodologie recommandée (Sidhu *et al.*, 2009; Goodall *et al.*, 2009) et utilisée plus récemment (Thomas *et al.*, 2015; Brownstein *et al.*, 2017) pour mesurer l'activation volontaire corticale dans une condition de fatigue. Les résultats ont indiqué que le modèle d'estimation utilisé (*i.e.* stimulations corticales appliquées lors de trois contractions réalisées à 50%, 75% et 100%MVC) serait fiable en condition pré-exercice mais que les résultats seraient plus contrastés en post-exercice lorsque le muscle est fatigué. En effet, une fatigue périphérique concomitante et/ou une coactivation des muscles antagonistes pourraient venir biaiser cette estimation. Un modèle basé sur davantage de contractions (*e.g.* six ou neuf) pourrait représenter une alternative fiable dans l'estimation de l'activation corticale, mais induit lui-même une fatigue neuromusculaire en pré-exercice et une période de récupération en post-exercice. Ainsi, la méthodologie utilisée pour déterminer l'activation volontaire corticale afin d'identifier les mécanismes d'origine supraspinale reste en débat.

L'excitabilité supraspinale peut également être évaluée par le ratio MEP/CMEP (Gandevia *et al.*, 1999), permettant ainsi d'isoler les changements au niveau cortical. À la suite de contractions sous maximales ou maximales des fléchisseurs du coude, différents auteurs ont observé une forte augmentation du ratio MEP/CMEP (~ de 60% à 200%) parallèlement à une augmentation concomitante de la MEP (Gandevia *et al.*, 1999; Aboodarda *et al.*, 2016, 2019; Copithorne *et al.*, 2020), traduisant une augmentation de l'excitabilité corticale. À l'issue d'un exercice de pédalage, Sidhu *et al.* (2017, 2018) rapportent quant à eux une diminution du ratio MEP/CMEP. La divergence entre ces résultats peut s'expliquer par des différences de contrôles nerveux selon l'appartenance du groupe musculaire au membre supérieur ou inférieur. De façon intéressante, il a été mis en évidence que l'activation de la voie corticospinale par TMS induit une augmentation de l'inhibition pré-synaptique des afférences Ia dans le membre supérieur alors qu'elle diminue cette inhibition pré-synaptique dans le membre inférieur (Meunier & Pierrot-Deseilligny, 1998; Meunier, 1999). Cela pourrait expliquer pourquoi une augmentation de l'excitabilité corticospinale est alors rapportée dans le membre

supérieur. Ces études soulignent les précautions à prendre dans l'interprétation des résultats selon le groupe musculaire investigué (*i.e.* membre supérieur ou inférieur).

III.2.4.2 Mécanismes supraspinaux

L'excitabilité des motoneurones- α est permise par des neurotransmetteurs présents au niveau du système nerveux central tels que la sérotonine ou la dopamine (Meeusen *et al.*, 2006). Depuis les années 1970, les variations de concentration des neurotransmetteurs induites par l'exercice ont été liées à une fatigue centrale agissant à l'étage supraspinal (Meeusen *et al.*, 2006). Romanowski & Grabiec (1974) ont identifié un lien entre la sérotonine et la fatigue centrale tandis que les études menées par Heyes *et al.* (1985) et Chaouloff *et al.* (1987) ont identifié le lien avec la dopamine. Depuis ces années, de nombreuses études ont utilisé des substances pharmacologiques modifiant les concentrations de ces neurotransmetteurs (Meeusen *et al.*, 2006). Par exemple, Blomstrand *et al.* (1991) ont observé après une supplémentation en BCAA (acide aminé), permettant d'inhiber la production de sérotonine, une augmentation des performances du temps au marathon. Ces résultats ont également été confirmés après supplémentation en BCAA sur une tâche d'endurance réalisée en environnement chaud (Mittleman *et al.*, 1998). À l'inverse, lorsque les sujets étaient supplémentés en paroxétine, une substance permettant d'augmenter la concentration en sérotonine, Wilson & Maughan (1992) ont identifié une diminution de la performance. Ainsi, l'ensemble de ces résultats illustre l'implication des neurotransmetteurs dans le développement de la fatigue centrale. Il semblerait ainsi qu'une augmentation de la concentration de certains neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, entraîne une inhibition de la commande motrice centrale. Spécifiquement, Meeusen *et al.* (2006) ont émis l'hypothèse que l'augmentation de la concentration de la sérotonine induirait une fatigue centrale d'origine supraspinale. Or, cette hypothèse est désormais remise en question parce que des études plus récentes témoigneraient en faveur d'une fatigue spinale (Cotel *et al.*, 2013; Perrier *et al.*, 2017; Kavanagh *et al.*, 2019) dont les détails seront abordés dans la partie s'intéressant spécifiquement aux mécanismes spinaux (*cf.* II.2.5.2. Mécanismes spinaux).

Un déficit d'oxygénation cérébrale peut également être à l'origine d'une fatigue supraspinale. Il est possible de mimer expérimentalement au niveau cérébral des conditions hypoxiques (*i.e.* diminution de la quantité d'O₂), normoxiques (*i.e.* quantité de dioxygène physiologique) ou hyperoxiques (*i.e.* augmentation de la quantité d'O₂) par

inhalation de gaz spécifique. L'oxygénation est alors mesurée à l'aide de spectroscopie du proche infrarouge (NIRS, *near-infrared spectroscopy*) au niveau cortical, mais également au niveau musculaire afin de s'assurer que l'oxygénation musculaire reste constante. À la suite d'une tâche de fatigue consistant en la réalisation de contractions sous-maximales isométriques intermittentes des quadriceps (~50%MVC), le déficit d'activation volontaire corticale a été nettement plus important lors de la condition d'hypoxie (~18%) que lors de la condition de normoxie (~10%) (Rupp *et al.*, 2015), soulignant une fatigue d'origine supraspinale. Inversement, une amélioration de la performance de 2% est observée en condition hyperoxique en comparaison à une condition normoxique lors d'une tâche aérobie (Nielsen *et al.*, 1999). À partir d'une tâche de 16 minutes composée de contractions intermittentes des muscles fléchisseurs du coude, Ruggiero *et al.* (2018) ont étudié la fatigue supraspinale d'individus vivant au niveau de la mer (*i.e.* normoxie) ainsi que dans une condition hypoxique aiguë (*i.e.* par chambre hypoxique ou en altitude). La fatigue supraspinale était plus importante en condition hypoxique aiguë qu'en condition normoxique. Ainsi, cela signifie que l'oxygénation est un facteur modulant la fatigue centrale et particulièrement la fatigue supraspinale.

III.2.5. FATIGUE SPINALE

III.2.5.1 Preuves à l'exercice

En aval de l'étage supraspinal (*i.e.* cortical) se situe l'étage spinal (*i.e.* moelle épinière). Une fatigue spinale est définie comme une diminution de la sensibilité et/ou de l'excitabilité des motoneurons α situés dans la moelle épinière (Gandevia, 2001). Un motoneurone α compose, avec les fibres musculaires qu'il innerve par son axone, l'unité motrice, dont le nombre varie selon la taille du groupe musculaire (~10 pour le long extenseur du pouce *vs* ~1000 pour le *biceps brachii*).

La CMEP, visible sur les signaux électromyographiques du muscle considéré, renseigne de l'excitabilité spinale. L'évolution de cette réponse peut être étudiée parallèlement à la MEP afin d'expliquer des modifications de l'excitabilité corticospinale par des mécanismes spinaux. Par exemple, lors de contractions sous maximales, une augmentation de la MEP associée à une faible augmentation de la CMEP traduira d'une faible implication des mécanismes spinaux (Hoffman *et al.*, 2009) alors qu'une augmentation similaire de ces deux variables traduira d'une forte implication spinale (Lévénez *et al.*, 2008). Cependant, après des contractions volontaires isolées sur le

membre supérieur, d'autres auteurs rapportent une diminution de la CMEP après l'exercice (Andersen *et al.*, 2003; Butler *et al.*, 2003; Martin *et al.*, 2006; Yacyshyn & McNeil, 2020). Enfin, au cours d'un exercice de pédalage corps entier, aucun changement de la CMEP n'est observé avant *vs* après l'exercice (Sidhu *et al.*, 2012; Weavil *et al.*, 2016). Une première explication de la divergence des résultats pourrait s'expliquer par le groupe musculaire (*i.e.* membre supérieur *vs* membre inférieur). Après avoir comparé l'excitabilité spinale à la suite d'une MVC isométrique fatigante des muscles extenseurs du coude et du genou, Vernillo *et al.* (2020) rapportent une diminution de la CMEP au niveau du membre supérieur sans changement au niveau du membre inférieur confirmant ainsi cette hypothèse. En effet, il est actuellement admis que le recrutement spatial et temporel des unités motrices est spécifique selon le groupe musculaire testé (position anatomique, fonction, type de fibre, *etc.*) (Kukulka & Clamann, 1981; De Luca *et al.*, 1982). Bien que cela ne soit qu'une hypothèse, il semblerait qu'en condition de fatigue, les motoneurones des muscles du membre supérieur subissent une diminution de l'excitabilité spinale plus marquée que celles des muscles du membre inférieur (Vernillo *et al.*, 2020). Ainsi, il semble important de prendre cela en considération dans des études combinant des investigations de fatigue neuromusculaire réalisées à la fois sur des muscles du membre inférieur et supérieur.

Le réflexe de Hoffman, appelé réflexe H, représente également un indicateur de l'excitabilité motoneuronale et/ou des inhibitions pré-synaptiques (Palmieri *et al.*, 2004; Knikou, 2008). Obtenu par stimulation électrique du nerf moteur, le réflexe H maximal (H_{\max}) est ainsi communément normalisé par l'onde M maximale (M_{\max}) obtenue par cette même méthode. En effet, le ratio H_{\max}/M_{\max} fournit des informations sur l'excitabilité des motoneurones, étant donné que H_{\max} renseigne des connexions synaptiques entre les afférences Ia et les motoneurones (estimation indirecte du nombre de motoneurones recrutés) et que M_{\max} renseigne de l'activation directe des fibres musculaires (quantité de motoneurones activés). Au cours de divers protocoles de fatigue se basant sur des contractions isolées du membre inférieur, il a été rapporté une diminution du ratio H_{\max}/M_{\max} au cours de l'effort (Garland & McComas, 1990; Nordlund *et al.*, 2004). Il semble intéressant de noter que ces résultats ont été également rapportés après un protocole d'électrostimulation réalisé sur le *triceps surae* (Papaiordanidou *et al.*, 2014). Inversement, d'autres études réalisées particulièrement sur le membre supérieur rapporteraient que ce ratio serait resté constant au cours de la tâche fatigante (Baudry *et*

al., 2011). Si des altérations spinales sont visibles sur le membre inférieur, cela semble moins le cas de manière générale comme expliqué auparavant pour la CMEP.

III.2.5.2 Mécanismes spinaux

Des mécanismes spinaux de fatigue se traduisent par une diminution du recrutement des unités motrices au niveau spatial (nombre de motoneurones recrutés) et/ou temporel (fréquence de décharge du motoneurone) (Gandevia, 2001). Durant une tâche fatigante, des changements de propriétés intrinsèques du motoneurone α au niveau synaptique sont médiés par les processus excitateurs (commande descendantes et fuseau neuromusculaire) et inhibiteurs (*i.e.* afférences musculaires de type Ia, III et IV) (Taylor *et al.*, 2016). Concernant les processus excitateurs, on retrouve la sérotonine. Ce neurotransmetteur, d'origine supraspinale, dont la quantité est augmentée au niveau central au cours d'un effort fatigant, a conduit aux premières hypothèses identifiant la sérotonine comme mécanisme d'origine supraspinale (Meeusen *et al.*, 2006). Cependant, ce neurotransmetteur est également facilitateur de l'excitabilité motoneuronale. Ainsi, avec une augmentation de la sérotonine au niveau central en condition de fatigue, on pourrait alors s'attendre à une augmentation des processus excitateurs/facilitateurs des motoneurones. Or, les résultats ne sont pas si évidents. Plus récemment, à l'aide d'expérimentations réalisées chez l'animal, il semblerait que l'augmentation de la sérotonine engendrerait une réduction de l'excitabilité des motoneurones (Perrier *et al.*, 2017). Ces résultats ont été confirmés plus récemment pour la première fois chez l'homme par l'étude de Kavanagh *et al.* (2019) à l'aide d'une condition expérimentale par supplémentation en paroxétine ayant pour but d'augmenter la concentration en sérotonine et d'une condition placebo. Ces auteurs ont identifié que la sérotonine serait facilitatrice lors de brèves contractions, mais que dans une condition de fatigue, elle serait responsable d'une réduction l'excitabilité des motoneurones jouant ainsi un rôle dans le développement de la fatigue centrale. Les neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, seraient donc responsables majoritairement d'une fatigue d'origine spinale plutôt que supraspinale particulièrement en raison de la quantité importante de ces récepteurs sur les motoneurones (Kavanagh *et al.*, 2019). D'une autre part, les afférences musculaires de type III et IV sont des processus inhibiteurs (réduction de l'excitabilité motoneuronale) en condition de fatigue bien que les mécanismes ne soient pas encore clairement établis (Taylor *et al.*, 2016). Ces mécanismes modifiant les propriétés intrinsèques des

motoneurones en condition de fatigue semblent ainsi en partie responsables d'une fatigue localisée au niveau spinal.

L'ensemble des mécanismes évoqués dans cette partie (*i.e.* supraspinaux et spinaux) semble ainsi à prendre en compte dans l'étude de la fatigue centrale à l'exercice, et particulièrement dans une optique de caractérisation des potentiels mécanismes impliqués.

III.3. LA FATIGUE PÉRIPHÉRIQUE

III.3.1. DÉFINITION

La fatigue périphérique se caractérise par une altération des processus de contraction située au niveau de la jonction neuromusculaire, ou en aval de celle-ci, et se définit comme une altération des capacités intrinsèques du muscle à produire une force (Bigland-Ritchie *et al.*, 1978; Allen *et al.*, 2008).

III.3.2. MÉTHODOLOGIE D'INVESTIGATION

L'utilisation de stimulation électrique appliquée sur le nerf moteur du muscle étudié est également utilisée afin de rendre de compte de la fatigue périphérique. Contrairement à l'application de la stimulation électrique sur un muscle contracté pour étudier le niveau d'activation volontaire (mécanismes centraux), appliquer cette même stimulation sur un muscle relâché permettra de s'affranchir de toute implication du système nerveux central, rendant ainsi compte des mécanismes périphériques. Cette technique mise en place par Desmedt (1958) permet ainsi d'évoquer une réponse mécanique (*i.e.* secousse musculaire) et une réponse électromyographique (*i.e.* onde M).

La stimulation appliquée sur le nerf moteur d'un muscle (neurostimulation) induit une dépolarisation de la membrane qui va se propager le long du nerf, générant un potentiel d'action musculaire au niveau de chaque fibre musculaire que l'on nomme *onde M* pour « onde musculaire ». L'onde M_{\max} correspond à la sommation synchrone des potentiels d'actions de toutes les unités motrices (*i.e.* recrutement spatial complet) et reflète ainsi la propagation neuromusculaire, c'est-à-dire l'excitabilité membranaire. Les paramètres classiquement étudiés de l'onde M sont : l'amplitude pic à pic et la durée pic à pic (Figure 16A). L'onde M par son amplitude témoignera de la sommation des

potentiels d'action alors que sa durée correspondra davantage à la vitesse de conduction des potentiels d'action (Fuglevand *et al.*, 1993).

Au niveau des signaux mécaniques, cette stimulation engendre une contraction musculaire qui va déclencher une réponse de force par ces mêmes unités motrices, c'est la secousse musculaire. Cette secousse musculaire renseignera particulièrement des propriétés intrinsèques contractiles du muscle et du couplage excitation-contraction. Les paramètres classiquement étudiés de la secousse musculaire sont : l'amplitude, le temps de contraction et le temps de demi-relaxation (Figure 16B). L'amplitude est liée au nombre de ponts actine-myosine et/ou à la force de ces ponts (Fitts, 2008), le temps de contraction est lié à la capacité du réticulum sarcoplasmique à libérer rapidement le calcium (Ca^{2+}) dans la zone interfibrillaire (Salviati *et al.*, 1982; Baylor & Hollingworth, 2003, 2012) et le temps de demi-relaxation à la capacité du réticulum sarcoplasmique à recapter le Ca^{2+} (Westerblad *et al.*, 1997).

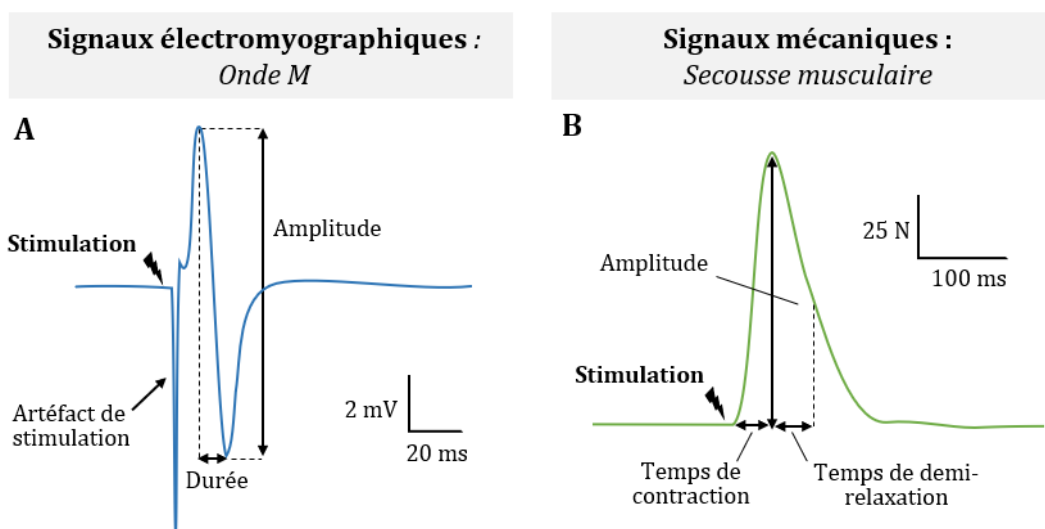


FIGURE 16 : CARACTÉRISTIQUES DE L'ONDE M ET DE LA SECOUSSE MUSCULAIRE CORRESPONDANTE. L'onde M (A) ainsi que la secousse musculaire correspondante (B) ont été obtenues à la suite d'une stimulation électrique supramaximale du nerf fémoral appliquée sur muscle relâché. *Figure créée à partir des données expérimentales de cette thèse.*

La secousse musculaire est soumise au processus de potentialisation (ou potentiation) post-activation musculaire. Cette potentialisation s'explique par un processus d'amélioration de la force lors de la contraction, et/ou de la secousse musculaire, lorsque celle-ci est précédée d'un pré-conditionnement musculaire (*e.g.*

stimulation répétée, contraction musculaire) (Sale, 2002; Tillin & Bishop, 2009; Blazevich & Babault, 2019). Elle s'explique comme un état transitoire d'augmentation de la force médiée par une interaction des ponts actine-myosine plus sensible au Ca^{2+} libéré par le réticulum sarcoplasmique. Les paramètres de la secousse musculaire sont ainsi influencés par les phénomènes de potentialisation liés à l'historique contractile du muscle (Kufel *et al.*, 2002). Le phénomène de potentialisation post-activation n'est pas à confondre avec les processus de fatigue neuromusculaire (Rassier & Macintosh, 2000). En effet, les changements de force pré vs post-effort peuvent traduire d'une augmentation de la force (potentialisation post-activation) ou d'une diminution de la force (fatigue neuromusculaire globale). Afin de normaliser l'effet de la potentialisation dans des conditions pré vs post-fatigue, la secousse potentialisée (*i.e.* précédée d'une MVC par exemple) a été identifiée comme reproductible et fiable pour mesurer des altérations au niveau périphérique (Kufel *et al.*, 2002).

Si l'utilisation d'une simple stimulation (secousse) du nerf moteur fait uniquement référence au recrutement spatial des unités motrices, l'application d'une stimulation double (doublet) fait intervenir l'aspect fréquence. Le doublet permet de différencier des paramètres de fatigue à basse et haute fréquence. Un doublet envoyé à une basse fréquence (10-20 Hz) (Millet *et al.*, 2011a) caractérisera d'une défaillance du couplage excitation-contraction par les processus de largage et recaptage du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique (Keeton & Binder-Macleod, 2006). Un doublet envoyé à une haute fréquence (80-100 Hz) (Millet *et al.*, 2011a) caractérisera une altération de la propagation des potentiels d'actions (Allen *et al.*, 2008). Le doublet à basse fréquence sera fortement sensible au phénomène de potentialisation post-activation, car la sensibilité au Ca^{2+} est plus importante lorsque la concentration en Ca^{2+} est relativement basse (tout comme la secousse musculaire), phénomène moins présent lorsque la concentration en Ca^{2+} est élevée (*i.e.* contraction à haute fréquence) (Persechini *et al.*, 1985). Enfin, afin d'atteindre un recrutement spatial et temporel complet, il est possible d'induire une contraction tétanique (ou tétanos) par évocation d'un train de stimulations (*i.e.* plus de deux stimulations). Cette méthode, déterminée comme la méthode de référence dans l'investigation de la fatigue périphérique (Millet *et al.*, 2003a; Froyd *et al.*, 2013), présente cependant certains inconvénients. En effet, la contraction tétanique peut être la cause de douleurs intenses (Millet *et al.*, 2011a), de crampes (Millet *et al.*, 2011a) ou même de blessures (Bigland-Ritchie *et al.*, 1978). Ainsi, en raison de l'inconfort supplémentaire

causé par l'augmentation du nombre de stimulations (Suter & Herzog, 2001; Millet *et al.*, 2011a; Grindstaff & Threlkeld, 2014), l'utilisation de simple ou double stimulations représente une bonne alternative. En effet, étant donné que la secousse musculaire et le doublet ont été identifiés comme reproductibles (Janecki *et al.*, 2016) et évoluent selon une même cinétique (Bachasson *et al.*, 2013, 2014; Hureau *et al.*, 2016b; Ducrocq *et al.*, 2021), cela justifie que ces deux paramètres ont été largement utilisés dans l'investigation de la fatigue périphérique chez des sujets sains (Millet *et al.*, 2003a, 2003b, 2009; Froyd *et al.*, 2013; Bachasson *et al.*, 2013; Hureau *et al.*, 2014; Vernillo *et al.*, 2018; Weavil *et al.*, 2018; Ansdell *et al.*, 2019, 2020; Ducrocq *et al.*, 2021) comme chez des sujets pathologiques (Saey *et al.*, 2003, 2006; Bachasson *et al.*, 2014; Lavigne *et al.*, 2020; Zorzissi *et al.*, 2020a, 2020b; Hureau *et al.*, 2021; Brownstein *et al.*, 2021).

III.3.3. PREUVES À L'EXERCICE

Une fatigue périphérique peut se caractériser par une diminution de la secousse musculaire, du doublet et/ou du tétanos à la suite d'une tâche de fatigue. Spécifiquement, la présence d'une fatigue périphérique a été confirmée par une réduction entre 40% et 60% de la secousse musculaire à la suite de contractions isolées intermittentes (Weavil *et al.*, 2018; Ansdell *et al.*, 2019) ou d'une tâche de pédalage (Weavil *et al.*, 2018; Ansdell *et al.*, 2020). Il est intéressant de noter que la durée d'effort dans ces études était modérément longue (~ 10 à 60 minutes), car lorsque l'on s'intéresse à des efforts plus court et intense, la fatigue périphérique semble plus marquée. En effet, à la suite d'une MVC maintenue de 2 minutes réalisées à la fois sur les muscles extenseurs du genou et fléchisseurs du coude, une réduction de la secousse musculaire de respectivement 74% et 86% est observée (Vernillo *et al.*, 2018). Ces résultats ont récemment été confirmés sur une tâche de pédalage (Thomas *et al.*, 2015, 2016; Ducrocq *et al.*, 2021). Ducrocq *et al.* (2021) rapportent une diminution plus importante de la secousse musculaire (+16%), du doublet basse fréquence (+7%) et du doublet haute fréquence (+31%) après un contre la montre d'une minute qu'après un contre la montre de dix minutes. L'ensemble des études mentionnées ci-dessus rapporte que plus l'effort est court et intense, plus la fatigue périphérique sera élevée et inversement, plus l'effort sera long et ainsi associé à une intensité plus faible, moins la fatigue périphérique sera affectée.

L'évolution de la fatigue périphérique suit une cinétique particulière. Hureau *et al.* (2016) ont investigué la cinétique d'évolution de la fatigue périphérique à l'aide de la

secousse musculaire et des doublets basse (10Hz) et haute fréquence (100Hz) au cours d'une tâche fatigante de sprints réalisés sur ergocycle. Ces auteurs ont mis en évidence une diminution significative de la fatigue périphérique au début de l'effort (après le 1^{er} sprint ainsi qu'après le 4^{ème} sprint), qui se stabilise ensuite sur les six derniers sprints (Figure 17). Cette cinétique est également retrouvée au cours d'un exercice de contractions concentriques et excentriques de la cuisse (Froyd *et al.*, 2013) ou de contractions évoquées électriquement sur le muscle adducteur du pouce (Edwards *et al.*, 1977). La cinétique spécifique d'apparition de la fatigue périphérique témoigne donc de l'apparition d'un seuil, caractérisé par l'atteinte d'un plateau pour les différentes variables (secousse ou doublet). Particulièrement, il a été montré qu'après deux tâches fatigantes identiques, dont l'une était précédée d'une fatigue, le niveau de fatigue périphérique atteint en fin d'effort était similaire (Amann & Dempsey, 2008; Hureau *et al.*, 2014). Ce concept de seuil critique de fatigue périphérique ainsi que ses mécanismes seront détaillés dans la partie III.4. *Mécanismes d'interaction : les afférences de type III/IV.*

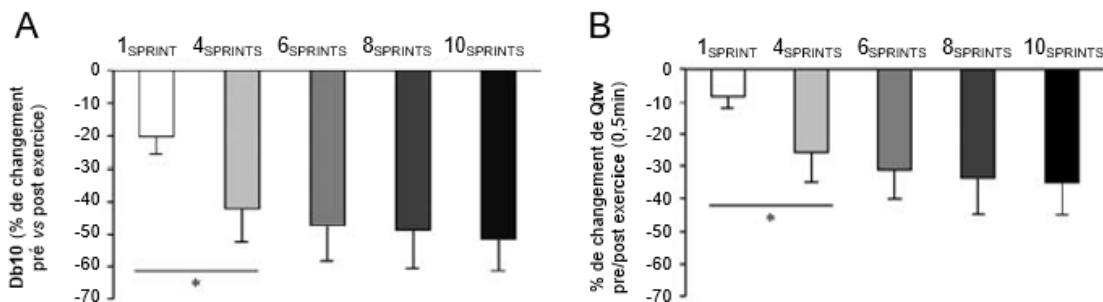


FIGURE 17 : CINÉTIQUE DE LA FATIGUE PÉRIPHÉRIQUE AU COURS D'UNE TÂCHE DE SPRINTS RÉPÉTÉS. Le développement de la fatigue périphérique du quadriceps est représenté par la secousse musculaire (A) et le doublet à 100Hz (B). La tâche de fatigue consistait en la répétition de dix sprints de 10 secondes entrecoupées de 30 secondes de récupération passive. Les données sont exprimées en pourcentage de réduction par rapport à la ligne de base. * Différence significative avec 10_{SPRINTS} ($P < 0,05$). *Adapté de Hureau et al. (2016).*

Contrairement aux facteurs centraux, la fatigue périphérique suivrait une cinétique de récupération plus lente. En effet, à la suite de contractions intermittentes réalisées à 50% de la MVC, la secousse musculaire mesurée cinq minutes après la fin de l'effort n'avait pas totalement récupéré, atteignant 73% de la valeur pré-exercice (Gruet *et al.*, 2014b). Une récupération incomplète de la secousse musculaire a également été

rapportée huit minutes après la réalisation d'une MVC maintenue pendant deux minutes des muscles extenseurs du genou et du coude (~60% et 75% de la valeur pré-exercice respectivement) (Vernillo *et al.*, 2018). Il apparaît que les facteurs périphériques pourraient même être altérés des heures après l'arrêt de l'effort. Après une tâche de course à pied intermittente réalisée à très haute intensité, une fatigue périphérique était encore marquée une heure après l'exercice (Lattier *et al.*, 2004). Edwards *et al.* (1977) ont étudié la cinétique de récupération de la fatigue périphérique à la suite de contractions évoquées sur le muscle adducteur du pouce à intervalles réguliers pendant 24h. Ces auteurs ont mis en évidence que la fatigue périphérique, mesurée par le doublet basse fréquence, était toujours altérée 24h après l'effort. En revanche, le doublet haute fréquence est retourné à des niveaux similaires aux valeurs de repos dans les 20 premières minutes, illustrant une cinétique différente entre ces deux paramètres. En effet, les processus de récupération de la secousse (ou du doublet basse fréquence) seraient liés aux mécanismes d'interaction du Ca^{2+} alors que le doublet haute fréquence serait d'avantage lié au fonctionnement des pompes à sodium (Na^+) et à potassium (K^+) (Allen *et al.*, 2008). Enfin, sur des efforts extrêmes, une altération des paramètres périphériques peut être retrouvée des jours après l'effort. Millet *et al.* (2011b) rapporte qu'après un ultra marathon de 166 km, la secousse musculaire mesurée sur les muscles extenseurs du genou est encore diminuée deux semaines après l'arrêt de l'effort (-5%). L'ensemble de ces études souligne que la récupération de la fatigue périphérique est plus lente que la fatigue centrale, et que plus l'effort sera long et intense, plus la récupération sera lente.

III.3.4. MÉCANISMES

III.3.4.1 *Altération de la propagation neuromusculaire*

Au niveau de la jonction neuromusculaire, le potentiel d'action nerveux se transforme en potentiel d'action musculaire à l'aide des canaux tensiodépendants Na^+/K^+ , c'est-à-dire sensibles au potentiel électrique, il s'agit de la transmission neuromusculaire. À l'initiation du potentiel d'action nerveux, les pompes Na^+/K^+ vont réguler les échanges d'ions entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire, pour entraîner selon le potentiel de la membrane, la dépolarisation suivie de la repolarisation membranaire. Au cours d'un exercice fatigant, une dégradation de ces pompes ATP-asiques Na^+/K^+ se traduit par une fuite du Na^+ en intracellulaire (initialement concentré de façon élevée au niveau extracellulaire) et du K^+ en extracellulaire (initialement concentré de façon élevée

au niveau intracellulaire) (Fowles *et al.*, 2002; Clausen, 2003). Une hyperpolarisation de la membrane va alors se créer et se traduire par une altération de l'excitabilité membranaire, de l'amplitude des potentiels d'action et donc de leurs propagations le long du sarcolemme (Hicks *et al.*, 1989).

L'onde M est l'indice mesurable sur les signaux électromyographiques du chef musculaire investigué qui reflète cette propagation neuromusculaire. Les études investiguant l'onde M à la suite d'une tâche fatigante rapportent des résultats divergents (Lepers, 2010). S'il semble que la propagation neuromusculaire ne soit pas affectée au cours d'un effort bref et intense (Amann *et al.*, 2006; Bachasson *et al.*, 2013; Hureau *et al.*, 2014; Weavil *et al.*, 2018; Ansdell *et al.*, 2020; Zarzissi *et al.*, 2020b; Ducrocq *et al.*, 2021), elle le serait lors d'un effort sous maximal (Sacco *et al.*, 1997; Duchateau *et al.*, 2002; Lepers, 2010). Cependant, à la suite de contraction isométrique sous-maximale du membre inférieur, certains auteurs ne rapportent pas de changement de l'onde M (Place *et al.*, 2007; Hwang *et al.*, 2008; Siegler *et al.*, 2015; Rodriguez-Falces & Place, 2021). L'ensemble des études mentionné ci-dessus rapportent une grande variabilité des résultats. Une des premières explications s'expliquerait par le fait que l'onde M serait dépendante de nombreux facteurs tels que le muscle étudié, la position des électrodes sur le complexe muscle-tendon (électrodes EMG et électrodes de stimulation), l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, le déplacement de l'électrode de stimulation sur le nerf, le type de contraction ou encore la température musculaire (Rodriguez-Falces & Place, 2018). De plus, il semblerait que l'onde M ne reflète pas seulement la propagation neuromusculaire et que ce terme n'est pas à confondre avec l'excitabilité membranaire (Rodriguez-Falces & Place, 2018). Ainsi, la propagation neuromusculaire regrouperait trois sites d'altérations : le seuil de recrutement des motoneurones, une altération de la transmission au niveau de la jonction neuromusculaire ou encore une altération de l'excitabilité membranaire du sarcolemme. Ainsi, certains auteurs suggèrent qu'une analyse séparée de la première phase et de la seconde phase de l'onde M est nécessaire en raison des mécanismes différents (Rodriguez-Falces & Place, 2017a, 2017b, 2018). En effet, au cours d'une contraction sous maximale des extenseurs du genou à 10% de la MVC maintenue pendant trois minutes, Rodriguez-Falces & Place (2021) ont observés une cinétique différente entre l'amplitude de la première et de la seconde phase de l'onde M. Premièrement, l'amplitude de la première phase, attribuée à des mécanismes relatifs aux propriétés de la membrane comme l'accumulation de K⁺ dans le milieu extracellulaire, a

diminué (-7%) dans les 30 premières secondes de la contraction. Considérant cette faible diminution et sans évidence de changement de la vitesse de conduction, témoignant indirectement de l'état de polarisation de la membrane, les auteurs suggèrent que l'excitabilité de la membrane n'a pas été altérée au cours de cette tâche. Ainsi, il semblerait qu'une altération de l'excitabilité de la membrane ne se traduirait pas par une diminution de l'onde M, mais par une augmentation (Rodriguez-Falces & Place, 2018). Cette hypothèse expliquerait pourquoi certains auteurs rapportent une augmentation de l'onde M à l'exercice (Hortobágyi *et al.*, 1996b; Racinais *et al.*, 2007; Rodriguez-Falces & Place, 2017b; Vernillo *et al.*, 2018). De façon concomitante à la diminution de l'amplitude de la première phase, Rodriguez-Falces & Place (2021) ont retrouvé une augmentation de l'amplitude de la seconde phase de l'onde M lors de contractions sous maximales (10%MVC). Cette seconde phase de l'onde M serait quant à elle liée à des propriétés mécaniques et/ou architecturales du complexe muscle tendon, et il semblerait que celle-ci soit davantage soumise à des fluctuations (Duchateau & Hainaut, 1985; Thomas *et al.*, 1989). Finalement, il semblerait donc qu'une analyse séparée de l'amplitude de la première phase et de la seconde phase de l'onde M soit recommandée en raison de leurs propriétés électriques et mécaniques respectivement, et que l'analyse de la première phase soit plus fiable, car elle n'est pas soumise aux variations architecturales lors de la contraction. Néanmoins, cette analyse est réalisée par un seul groupe de chercheur (Rodriguez-Falces & Place, 2017a, 2017b, 2018, 2021) et reste ainsi marginale dans le domaine d'étude de la fatigue neuromusculaire à l'heure actuelle. Davantage de preuves semblent nécessaires afin de conclure sur la pertinence de cette méthode dans diverses tâches de fatigue.

III.3.4.2 *Déplétion en substrats énergétiques : ATP, PCr, glycogène*

L'ATP est le seul substrat énergétique provoquant des réactions chimiques cellulaires directement utilisables par l'organisme. La molécule d'ATP est responsable de la contraction musculaire, ainsi que du relâchement. À l'initiation de la contraction musculaire par la présence de Ca^{2+} , le site de fixation de la myosine est libéré. La fixation de l'ATP sur la tête de la myosine va entraîner la rupture de la liaison actine-myosine (Fitts, 2008). Ensuite, l'enzyme contenu par la myosine (Phosphate inorganique - Pi) va hydrolyser l'ATP ($\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + \text{H}^+$) pour pouvoir s'accrocher sur l'actine. Le glissement des filaments d'actine et de myosine va ainsi créer un raccourcissement des

sarcomères, puis *in fine*, la contraction musculaire. La contraction prend fin lorsque l'ADP se détache de la tête de myosine. Ainsi, la diminution de l'ATP au sein des muscles actifs peut s'avérer comme un facteur limitant de la contraction musculaire.

La contribution de l'ATP dans les mécanismes de fatigue périphérique fait l'objet d'un débat. Bien que des diminutions d'ATP musculaire, mesurée à partir de biopsies musculaires, soient observées à l'exercice (Katz *et al.*, 1986; Ivy *et al.*, 1987; Cantarero-Villanueva *et al.*, 2012), il semble que la diminution de ses stocks ne soit pas suffisante pour induire un dysfonctionnement musculaire (Fitts, 1996). Certains auteurs affirment même que l'ATP peut rester constante lorsque la force diminue (Jones *et al.*, 2009; Karlsson *et al.*, 1975). Plus spécifiquement, il existerait des preuves selon lesquelles la diminution de l'ATP serait dépendante du type de fibre. Katz *et al.* (1986) ont identifié, au cours d'une contraction sous maximale des extenseurs du genou jusqu'à épuisement, que le renouvellement de l'ATP était positivement corrélé à la proportion de fibres rapides. En d'autres termes, plus les sujets avaient une proportion de fibre rapide importante, plus la déplétion en ATP était élevée. Ces résultats sont rapportés par d'autres études, identifiant que la concentration en ATP était diminuée dans une plus grande mesure dans les fibres de type IIx (>80%) que dans les fibres de type I (<25%) (Sant'ana Pereira *et al.*, 1995; Karatzaferi *et al.*, 1999, 2001). Cette plus grande déplétion d'ATP dans les fibres de types rapides (IIx) s'expliquerait probablement par leur plus grande proportion de filaments d'actine et de myosine et donc une plus grande activité ATPasique (Crow & Kushmerick, 1982).

Si l'ATP ne semble pas le facteur principal de la fatigue périphérique, la déplétion des substrats permettant sa resynthèse semblerait être un facteur limitant de la performance. En général, l'ATP est synthétisée par trois processus distincts : la conversion de la phosphocréatine (PCr) en créatine par la créatine kinase (voie anaérobie alactique), la glycolyse lors d'exercice court et intense (voie anaérobie lactique) et le système oxydatif lors d'exercice de plus longue durée (voie aérobie) (Korzeniewski, 2006).

Dans un premier temps, la PCr semble jouer un rôle important à l'exercice. Karlsson *et al.* (1975) ont étudié la cinétique de déplétion de PCr au cours de cinq contractions isométriques sous maximales réalisées à 20%, 30%, 50% et 80% de la MVC. Alors qu'aucun changement d'ATP n'est observé au cours de l'effort, les résultats rapportent

une déplétion presque complète de la PCr (> à 85%), excepté pour la contraction à 20% de la MVC (~ -60%) excluant ainsi la PCr comme facteur limitant dans une contraction à faible intensité. Ces résultats suggèrent que les fibres de type II seraient plus à même de subir une forte déplétion en PCr que les fibres de type I au cours d'un exercice intense, probablement en raison de leur quantité initiale de PCr plus élevée (~83 mmol/kg vs ~72mmol/kg) (Söderlund & Hultman, 1991). De plus, à l'aide d'un effort composé de trois MVC de 15 secondes au niveau d'un muscle de la main sous ischémie, les auteurs ont cherché à dépléter volontairement les stocks de PCr (de ~36.8 mmol/kg à 6.3 mmol/kg) afin d'en étudier la cinétique de récupération (Cady *et al.*, 1989). L'augmentation de la capacité de production de force était augmentée parallèlement à la régénération des stocks en PCr. L'ensemble de ces évidences témoigne de l'implication de la PCr dans le développement de la fatigue périphérique, particulièrement lorsque l'effort est intense.

La seconde voie de la resynthèse de l'ATP est le système glycolytique. Les glucides sont principalement stockés, sous forme de glycogène, dans les muscles squelettiques et dans le foie (Johnson *et al.*, 2004; Gonzalez *et al.*, 2016). Étant donné la proportion importante des muscles au sein de l'organisme en comparaison à celle du foie, cela explique pourquoi le muscle possède les réserves de glycogène les plus importantes (79%) (Sherman, 1995). Spécifiquement, cette filière énergétique (voie anaérobie lactique) utilise le glucose, stocké sous forme de glycogène au sein du muscle pour resynthétiser l'ATP, particulièrement lors d'exercices d'intensités modérées à élevées. La déplétion du stock de glycogène, mesurée à l'aide d'une biopsie musculaire, représente un facteur limitant de la performance à l'exercice. En effet, il a été rapporté une diminution du glycogène musculaire après de nombreux exercices comme des contractions intermittentes de longue durée (Bangsbo *et al.*, 1992), du pédalage intermittent (Fiorenza *et al.*, 2019), du pédalage de longue durée (Pernow & Saltin, 1971; Coyle *et al.*, 1986) ou encore d'un exercice en résistance (Wilburn *et al.*, 2020). De plus, ces évidences ont été confirmées lorsque les participants avaient ingéré du glucose avant l'exercice, ce qui a permis d'améliorer nettement leur performance en endurance (Coyle *et al.*, 1986; Jeukendrup, 2004) excepté lors de l'exercice en résistance (Wilburn *et al.*, 2020). Les mécanismes impliquant le glycogène dans la baisse de la performance pourraient s'expliquer d'une part via leur action directe sur la resynthèse de l'ATP et/ou via leur sensibilité au Ca²⁺ entraînant une dérégulation de la libération du Ca²⁺ altérant directement le couplage excitation-contraction (Alghannam *et al.*, 2021).

Enfin, l'augmentation de la concentration de lactate à l'exercice lors de la glycolyse peut également être un facteur limitant de la performance. Les mécanismes d'action du lactate seront détaillés dans la partie suivante.

III.3.4.3 *Altération du couplage excitation-contraction*

Une altération de la secousse musculaire (signaux mécaniques) peut être observée sans modification de l'onde M concomitante (signaux EMG) (Millet *et al.*, 2009; Gruet *et al.*, 2014b; Hureau *et al.*, 2016b). Dans cette situation, la fatigue périphérique ne s'expliquerait donc pas par une altération de la propagation neuromusculaire, mais par une altération du couplage excitation-contraction. Généralement, cette altération est causée par une modulation du cycle de libération et de recaptage du Ca^{2+} en raison de l'accumulation de métabolites au sein de la cellule musculaire, produits par des réactions chimiques métaboliques. On retrouve particulièrement les phosphates inorganiques (Pi), le lactate, les protons hydrogènes (H^+) et les espèces réactives de l'oxygène (RONS, *reactive oxygen and nitrogen species*) (Allen *et al.*, 2008; Ament & Verkerke, 2009).

À l'exercice, l'hydrolyse de l'ATP est permise grâce à la réaction chimique : $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + \text{H}^+$. Parallèlement, pour resynthétiser l'ATP, la PCr va être utilisée via la réaction : $\text{PCr} + \text{ADP} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Cr} + \text{ATP}$. En raison de la décomposition de la PCr en Cr et Pi, une accumulation de ce dernier va être observée au sein du sarcoplasme (Allen & Westerblad, 2001). Cette accumulation de Pi va entraîner une défaillance du système excitation-contraction par l'inhibition de la libération du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique et la réduction de la sensibilité des myofibrilles au Ca^{2+} . Par conséquent, moins de ponts actine-myosine seront formés se traduisant par une diminution de la force (Allen *et al.*, 2002; Ament & Verkerke, 2009; Fryer *et al.*, 1995). Les premières études sur des modèles animaux ont mis en évidence que l'accumulation de Pi a engendré une diminution de la force isométrique (Stienen *et al.*, 1990; Millar & Homsher, 1992) ou isocinétique (Potma & Stienen, 1996). Ces résultats ont été confirmés chez l'Homme au cours de divers exercices lorsque la concentration de Pi était investiguée via la spectroscopie par résonance magnétique (Burnley *et al.*, 2010; Chidnok *et al.*, 2013; Jones *et al.*, 2008; Vanhatalo *et al.*, 2010; Weiner *et al.*, 1990). Ainsi, il est communément admis que l'accumulation de Pi au sein du sarcoplasme représente un facteur majeur de développement de la fatigue périphérique.

Plus l'exercice est intense, plus l'hydrolyse de l'ATP est élevée entraînant également une accumulation des ions H^+ . La mitochondrie, initialement régulatrice du milieu par son système tampon sur les ions H^+ , n'est alors plus efficace. Le système glycolytique est alors trop élevé par rapport au système aérobie, l'excès d'ion H^+ ne peut pas être pris en charge par le métabolisme oxydatif. La concentration plus importante des ions H^+ est la cause d'une baisse du pH au sein du muscle. Cette acidose musculaire va réduire l'affinité du Ca^{2+} avec les sites de liaison, inhibant ainsi la formation des ponts actine-myosine réduisant ainsi la force. L'accumulation de H^+ peut aussi ralentir les processus de recapture du Ca^{2+} par le réticulum sarcoplasmique, ralentissant ainsi le temps de demi-relaxation (Ament & Verkerke, 2009) en condition de fatigue. Si l'augmentation des ions H^+ était historiquement mise en cause dans le développement de la fatigue périphérique (Mainwood & Renaud, 1985; Fitts, 1994), des études plus récentes contrediraient ces hypothèses. En effet, il semblerait que lorsque les expérimentations sur les fibres musculaires ont été réalisées à température physiologique, l'acidité du milieu n'ait pas un impact sur le développement de la force (Pate *et al.*, 1995; Westerblad *et al.*, 1997). Cependant, il semblerait que les ions H^+ jouent un rôle important dans le développement de la fatigue périphérique lorsqu'ils sont associés au Pi, particulièrement à l'exercice intense où la concentration de métabolites est très importante. Cette association ($Pi + H^+$) altérerait de façon plus importante la sensibilité des fibres musculaires au Ca^{2+} (Nelson *et al.*, 2014). Par ailleurs, une récente étude a étudié la relation entre ces deux métabolites dans le développement de la fatigue périphérique (Hureau *et al.*, 2022). Le Pi et les ions H^+ ont été quantifiés par spectroscopie par résonance magnétique à l'aide de deux protocoles de 60 MVCs espacées de 5 minutes de récupération. Les résultats confirment d'une part que la secousse musculaire était associée à la concentration intramusculaire de Pi et de H^+ , et que si le Pi avait totalement récupéré à l'initiation du second protocole, ce n'était pas le cas de la concentration de H^+ . Ainsi, les résultats rapportent qu'au cours du second protocole, si la relation entre la secousse et H^+ s'est déplacée vers la gauche après le second protocole témoignant d'un niveau de fatigue périphérique différent, la relation entre la secousse et le Pi était quant à elle similaire entre les deux protocoles témoignant de l'implication majeure de ce métabolite dans le développement de la fatigue périphérique à l'exercice.

Tout comme l'acidité du muscle induite par l'accumulation de H^+ , l'augmentation concomitante de lactate ne semble avoir que très peu d'effet sur la fatigue périphérique.

En effet, si le lactate a été initialement caractérisé comme facteur majeur limitant la performance (Hogan *et al.*, 1995; Spangenburg *et al.*, 1998), d'autres auteurs ont mis en évidence que l'accumulation intracellulaire de lactate n'avait que peu d'impact sur la production de force (Dutka & Lamb, 2000; Posterino *et al.*, 2001; Usher-Smith *et al.*, 2006). Ainsi, il est scientifiquement admis que l'accumulation concomitante de H⁺ et de lactate formant « l'acide lactique » ait été largement surestimée, mais ne représente pas un facteur majeur de la fatigue périphérique.

Enfin, il semblerait que les RONS aient aussi un rôle dans le développement de la fatigue périphérique. Les RONS, comme l'anion superoxyde (O₂^{•-}), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et le radical hydroxyle (OH[•]) (Allen *et al.*, 2008), sont produits dans le muscle presque exclusivement par la mitochondrie (Hyatt & Powers, 2021). La production de RONS est contrebalancée par les défenses antioxydantes qui permettent de maintenir une homéostasie au niveau de la mitochondrie. Il est communément admis une production de RONS plus importante à l'exercice et à l'augmentation de la température, deux facteurs interdépendants (Allen *et al.*, 2008). Cette accumulation de RONS, induite par une action insuffisante des défenses antioxydantes, va entraîner du stress oxydant au sein du milieu altérant la sensibilité des fibres musculaires au Ca²⁺. Ainsi, il est communément admis qu'une accumulation de RONS a un impact négatif sur le développement de la fatigue périphérique (Allen *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2016). Cependant, il semblerait que ces altérations ne soient présentes que lors d'efforts sous maximaux de durées modérées à longues (Andrade *et al.*, 1998; Barclay & Hansel, 1991; Matuszczak *et al.*, 2005; Moopanar & Allen, 2005; Powers *et al.*, 2011; Reid *et al.*, 1992) et non lors d'efforts maximaux (Matuszczak *et al.*, 2005; Reid *et al.*, 1992). En effet, la sensibilité des fibres musculaires au Ca²⁺ est plus importante lors d'une contraction sous maximale que lors d'une contraction maximale (Allen *et al.*, 2008; Cheng *et al.*, 2016). Afin de rendre compte de l'effet du stress oxydant sur la fatigue périphérique, il est possible de supplémenter les sujets en antioxydants (comme la N-acétylcystéine). La supplémentation a ainsi permis une augmentation des performances lors de contractions évoquées (Reid *et al.*, 1994) ou volontaires (Matuszczak *et al.*, 2005) et même lors d'exercice corps entier (Medved *et al.*, 2004; McKenna *et al.*, 2006). À l'inverse, à l'exercice intense, une courte exposition des fibres musculaires aux RONS n'aurait que peu d'impact sur la fatigue périphérique. En effet, bien que l'ingestion de l'antioxydant ait été efficace sur la balance redox, aucune amélioration de la performance n'a été observée lors d'un

exercice de pédalage réalisé à très haute intensité (*i.e.* 130% de la puissance mesurée à $\dot{V}O_{2max}$) (Medved *et al.*, 2003). Ces résultats ont également été mis en évidence au cours d'une MVC réalisée sur les muscles de la préhension (Matuszczak *et al.*, 2005). Bien que les mécanismes ne soient pas clairement établis, une première hypothèse identifierait qu'à l'exercice intense, le K^+ serait régulé par l'agent antioxydant, limitant ainsi le développement de la fatigue périphérique (Medved *et al.*, 2003). Si certains mécanismes contribuant au développement de la fatigue périphérique semblent bien établis, la contribution des RONS semble intuitive, mais des études supplémentaires semblent nécessaires afin d'établir leur rôle précis.

III.3.4.4 Restriction de l'apport en O_2 au niveau musculaire

Une augmentation du flux sanguin est observée à l'exercice, afin d'apporter les substrats énergétiques, d'éliminer les métabolites ou d'évacuer la chaleur. Si la fatigue périphérique peut s'expliquer par une altération du cycle de libération et de recaptage du Ca^{2+} , des mécanismes comme une diminution de l'apport en O_2 au niveau du muscle actif peuvent ainsi également jouer un rôle (Allen *et al.*, 2008). Cela peut être causé par une restriction du flux sanguin musculaire ou bien par une altération de la diffusion de l' O_2 au niveau des capillaires des fibres musculaires. Tout d'abord, il existe une relation entre la force et le flux sanguin musculaire. Particulièrement, il a été montré qu'une occlusion complète du flux sanguin musculaire est observée à partir d'une contraction réalisée à 40% de la MVC en condition isométrique (Zwarts & Arendt-Nielsen, 1988). Une restriction du flux sanguin et par conséquent de l'apport en O_2 des capillaires vers les fibres musculaires serait ainsi responsable d'une diminution de la performance conduisant ainsi à la fatigue. De plus, au cours d'un exercice, l'oxygénation musculaire a été mesurée à l'aide de la NIRS (Ferrari *et al.*, 2011). Au cours de contractions dynamiques concentriques ou excentriques des muscles extenseurs du genou jusqu'à épuisement, l'oxygénation tissulaire mesurée sur le chef *vastus lateralis* à l'arrêt de l'effort était diminuée de façon plus importante en condition excentrique qu'en condition concentrique (Denis *et al.*, 2011). Ces auteurs justifiaient cela par une pression musculaire plus importante lors de la contraction excentrique, se traduisant par une compression vasculaire qui a pour conséquence une désoxygénation plus importante au sein du muscle. De plus, certains auteurs ont également mis en évidence une forte corrélation positive entre l'activité électrique du muscle et l'oxygénation musculaire lors de

contractions isométriques ou dynamiques (Felici *et al.*, 2009; Taelman *et al.*, 2011). Ainsi, il semblerait que l'utilisation couplée de la NIRS et de l'EMG permettrait de donner des informations complémentaires sur le développement de la fatigue, c'est pourquoi de nombreux auteurs ont couplé ces méthodes au cours de l'exercice (Miura *et al.*, 2000b; Takaishi *et al.*, 2002; Burnley *et al.*, 2002; Praagman *et al.*, 2003). Cela permet de mettre en évidence l'état métabolique du muscle dans la stratégie de recrutement des unités motrices. Spécifiquement, au cours de contractions intermittentes, le flux sanguin augmente entre les contractions et cette autorégulation permettrait d'adapter les besoins métaboliques du muscle actif (Allen *et al.*, 2008). Pour résumer, une restriction de l'apport en O₂ au sein des muscles actifs est un facteur contribuant à la fatigue périphérique.

Les définitions, mécanismes, méthodes et paramètres investigués de la fatigue neuromusculaire sont résumés dans la Figure 18.

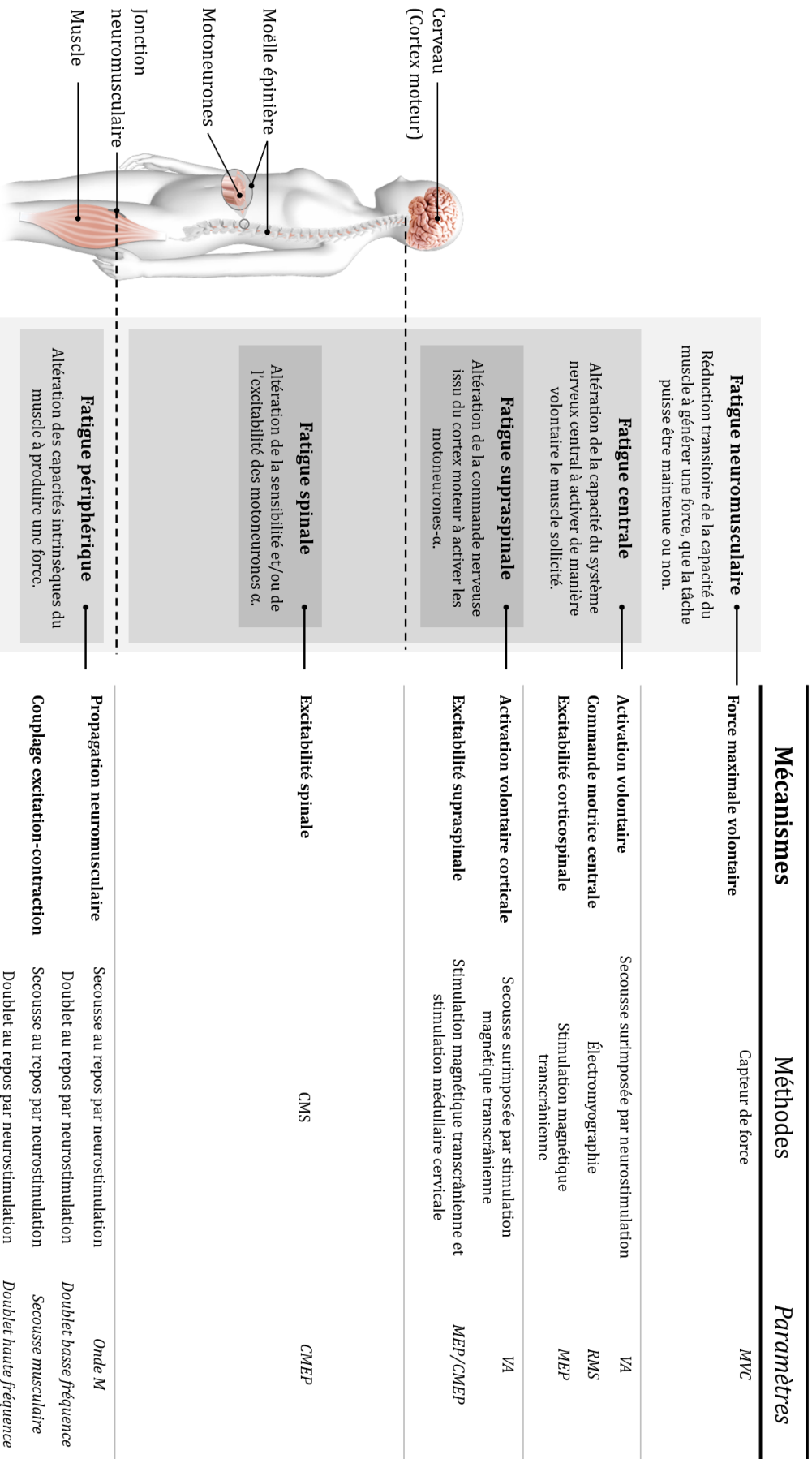


FIGURE 18 : RÉSUMÉ DES NOTIONS CLÉS DE LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE. Pour chaque notion clé, la définition, le mécanisme, la méthode d'investigation et le paramètre investigué sont rapportés.

III.4. MÉCANISMES D'INTERACTION : LES AFFÉRENCES DE TYPE III/IV

Classiquement, les mécanismes de fatigue neuromusculaire s'expliquent par une origine centrale ou périphérique, mais il semble important de préciser que des mécanismes d'interactions agissent. Au sein de l'organisme, il existe une voie ascendante, la voie afférente, qui en réponse aux informations émanant des récepteurs du système nerveux périphérique (*i.e.* douleur, métabolique, chaleur, *etc.*) transporte l'influx nerveux vers le système nerveux central. Au niveau musculaire, les récepteurs sensoriels vont projeter un message nerveux vers les centres nerveux, ce sont les afférences musculaires. D'une part, les afférences musculaires de type III/IV sont sensibles à la douleur grâce à leurs récepteurs nociceptifs (Kaufman & Rybicki, 1987). De plus, les afférences musculaires de type III sont davantage sensibles aux stimuli mécaniques tels que la tension ou l'étirement musculaire (*i.e.* mécanosensibles) alors que les afférences musculaires de type IV sont davantage sensible aux stimuli métaboliques (*i.e.* métabosensibles) (Kaufman & Rybicki, 1987). Ces afférences musculaires de type III/IV ont des effets sur la performance, que le stimulus soit mécanique, métabolique et/ou nociceptif (Amann & Dempsey, 2008; Amann *et al.*, 2009, 2010, 2011; Hureau *et al.*, 2018b; Aboodarda *et al.*, 2020; Laginestra *et al.*, 2022). Les mécanismes impliqués sont développés par la suite.

À l'exercice, de nombreux auteurs avancent les preuves de l'existence d'un « seuil de fatigue périphérique » comme mentionné précédemment. Le seuil de fatigue périphérique est un concept témoignant que le niveau de fatigue périphérique développé au cours d'un effort ne peut pas dépasser un seuil de manière volontaire (Amann *et al.*, 2007; Amann & Dempsey, 2008; Hureau *et al.*, 2014; Zarzissi *et al.*, 2020b). Afin de mettre en évidence ce seuil, Hureau *et al.* (2014) ont demandé à des sujets de réaliser des sprints sur ergocycle avec ou sans pré-fatigue induite par électromyostimulation. Le niveau de fatigue périphérique retrouvé en fin d'effort était similaire entre les deux conditions (~51%) bien que l'électromyostimulation ait induit une fatigue périphérique avant d'initier les sprints (~28%) et que l'effort était maximal dans les deux conditions. Avec une pré-fatigue induite de façon similaire, ces résultats ont été confirmés chez des sujets âgés réalisant 60 MVCs (Zarzissi *et al.*, 2020b). En effet, entre la condition pré-fatigue (électromyostimulation induisant une diminution de ~10% de la secousse musculaire suivie des 60 MVCs) et la condition contrôle (60 MVCs), le niveau de fatigue périphérique

à la fin de la tâche de fatigue était similaire (~25%) chez les sujets sains jeunes comme chez les sujets âgés. Ces résultats ont été initialement mis en évidence dans les travaux d'Amann & Dempsey (2008) sur trois contre la montre avec des niveaux de pré-fatigue différents induits par une tâche de pédalage (*i.e.* une tâche contrôle et deux tâches comprenant une pré-fatigue). Bien que dans les conditions pré-fatigue les sujets débutaient l'effort avec une secousse musculaire considérablement réduite (-20% et -36%), la fatigue périphérique atteinte en fin d'effort n'était pas différente entre les deux conditions pré-fatigue (-37% vs -35%) et la condition contrôle (-36%). Ces auteurs rapportent parallèlement que plus le niveau de pré-fatigue était élevé, plus la puissance développée et l'activation musculaire étaient réduites. Ces auteurs ont alors mis en évidence que le seuil de fatigue périphérique était régulé par des facteurs centraux, à l'aide des afférences musculaires de type III/IV. En effet, mécaniquement, les afférences III/IV sont particulièrement sensibles à l'accumulation combinée de plusieurs métabolites (Pollak *et al.*, 2014), ainsi fortement stimulées en condition de fatigue périphérique. Par conséquent, ces afférences musculaires projettent au niveau des centres nerveux afin de protéger l'organisme contre une perturbation trop forte de l'homéostasie musculaire. En réponse à cela, le système nerveux central restreint la commande motrice centrale (conduisant donc à une fatigue centrale), ce qui limite ainsi le développement de la fatigue périphérique (Amann & Dempsey, 2008).

Étant donné que les afférences musculaires III/IV se projettent au niveau spinal (Wilson & Hand, 1997) et supraspinal (Craig, 1995), elles jouent ainsi un rôle dans le développement de la fatigue centrale. Afin d'étudier ces effets, il est possible d'exacerber l'activité des afférences en stimulant le métaboréflexe, par exemple en induisant une ischémie (arrêt de la circulation sanguine), via une occlusion vasculaire appliquée en amont du groupe musculaire étudié, dans le but de maintenir les métabolites au niveau musculaire, afin d'exacerber l'activité des afférences III/IV en direction des centres nerveux (Kennedy *et al.*, 2015). Il a été demandé aux sujets de réaliser une MVC des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou pendant deux minutes suivies de brèves MVC réalisées avec ou sans ischémie pour étudier les effets sur la fatigue neuromusculaire (Kennedy *et al.*, 2015). Les résultats rapportent que le niveau d'activation volontaire mesuré sur les deux groupes musculaires était plus faible en condition d'ischémie (~47% et 59%, respectivement) qu'en condition contrôle (~87% et 79%, respectivement). Cela souligne que les afférences jouent un rôle important sur le développement de la fatigue

centrale. À l'inverse, il est possible de moduler les afférences musculaires, non par surstimulation, mais par inhibition à l'aide d'un opioïde analgésique. Cette technique, cette fois-ci invasive, consiste à réaliser une injection de fentanyl en intrathécale (Amann *et al.*, 2009). Si la commande afférente est en partie inhibée, la commande efférente n'est quant à elle pas affectée (Grant *et al.*, 1996; Standl *et al.*, 2001). Afin d'en étudier les effets lors d'une tâche de fatigue, un contre la montre de 5 km a été réalisé dans trois conditions : contrôle, placebo (injection d'une solution saline) ou injection de fentanyl. Les injections ont été réalisées avant l'effort dans l'espace intervertébral L3-L4 pour inhiber les afférences musculaires des muscles extenseurs du genou. Contrairement à la condition contrôle et à la condition placebo, l'activation musculaire, témoignant d'un plus grand recrutement des unités motrices, a été augmentée dans la condition fentanyl. Ainsi, l'inhibition des afférences musculaires III/IV a permis une augmentation de la commande motrice issue du système nerveux central, soulignant leurs implications dans les mécanismes centraux de la fatigue.

Par conséquent, l'ensemble des résultats présentés ci-dessus mettent en évidence qu'il existe des mécanismes d'interaction entre le développement de la fatigue centrale et de la fatigue périphérique à l'exercice, médiés par les afférences musculaires de type III/IV (Hureau *et al.*, 2018a). Il semble ainsi important de prendre en considération ces interactions lorsque l'on étudie l'étiologie de la fatigue neuromusculaire.

III.5. CONCEPT DE FORCE CRITIQUE

Au cours de différentes modalités d'exercices, certains auteurs ont mis en évidence une relation hyperbolique entre l'intensité (force, vitesse ou puissance) et le temps (Figure 19) (Monod & Scherrer, 1965; Poole *et al.*, 1988; Vanhatalo *et al.*, 2007, 2010; Burnley, 2009). L'asymptote de cette relation représente la « force critique » (ou « vitesse critique » ou « puissance critique ») c'est-à-dire le niveau de force atteint lors de la fin de l'effort (Figure 19). À partir de maintenant, nous parlerons uniquement de « force critique » par souci de clarté étant donné que c'est le paramètre étudié au cours de cette thèse. La force critique est définie comme la force pouvant être maintenue théoriquement indéfiniment dans le temps, quel que soit le niveau de fatigue (Poole & Jones, 2017). La quantité de travail maximale réalisée au-dessus de la force critique représente le W' (Jones *et al.*, 2010) (Figure 19). Ces deux concepts seront définis respectivement dans les deux parties suivantes.

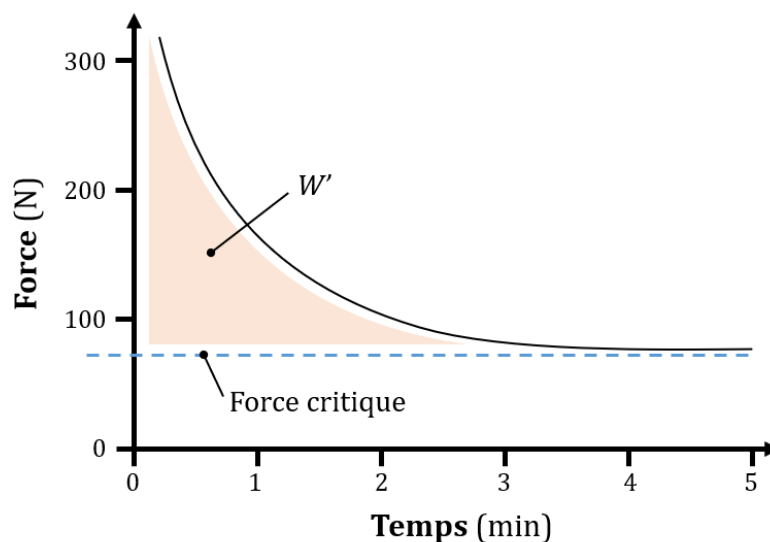


FIGURE 19 : SCHÉMA DE LA RELATION FORCE/TEMPS.

La force critique est déterminée comme l'asymptote de la relation force/temps et le W' est calculé comme la quantité de travail réalisée au-dessus de la force critique.

III.5.1. LA FORCE CRITIQUE

Les premières évidences de ce concept de force critique datent du début du 20^{ème} siècle (Hill, 1925), dont la méthodologie d'investigation a été mise en place quelques années plus tard (Monod & Scherrer, 1965). Ces auteurs ont retracé la relation hyperbolique entre l'intensité et le temps à l'aide d'exercices répétés d'intensités variables réalisés jusqu'à épuisement. Cette méthodologie a été reprise dans différentes modalités d'exercices (Hill, 1993), mais présente un inconvénient, car les efforts maximaux doivent être réalisés sur plusieurs jours compte tenu de la période de récupération. Afin de simplifier la méthodologie utilisée pour déterminer cette asymptote, Vanhatalo *et al.* (2007) ont validé l'utilisation d'un seul et unique test maximal appelé « *all-out* », c'est-à-dire sans gestion de l'effort. Pour cela, la puissance critique obtenue en fin d'effort sur trois minutes réalisées sur ergocycle a été comparée au protocole initial (*i.e.* répétitions de plusieurs efforts maximaux). La puissance critique s'est avérée stable lors des 45 dernières secondes du test, et n'était pas significativement différente de la puissance critique mesurée lors des tests indépendants. Cette méthodologie, validée sur un exercice de type pédalage, a ensuite été appliquée lors d'un test de cinq minutes sur les muscles extenseurs du genou (Burnley, 2009). En effet, à partir de 60 MVCs intermittentes des muscles extenseurs du genou d'une durée de trois

secondes entrecoupées de deux secondes de récupération passive, les auteurs ont également observé l'asymptote de la relation force-temps et ainsi, la force critique. Spécifiquement, la force critique est calculée à partir de la moyenne des six dernières contractions du test (*i.e.* 30 dernières secondes).

De plus, l'asymptote de la relation force/temps distingue le domaine d'intensité sévère (travail réalisé à une intensité supérieure à la force critique) au domaine d'intensité élevée (travail réalisé à une intensité inférieure à la force critique) (Burnley *et al.*, 2012) (Figure 20). Les auteurs s'intéressant à ce concept ont montré que la force critique représente le taux de travail constant le plus élevé sans qu'une accumulation rapide des métabolites soit observée (Jones *et al.*, 2008). Logiquement, lorsqu'un effort est réalisé en dessous de la force critique, des valeurs stables de PCr, de Pi et de pH sont observées. À l'inverse, lors d'un travail réalisé au-dessus de la force critique, des perturbations métabolites importantes sont observées (*i.e.* diminution de la PCr et augmentation du Pi et du pH) (Jones *et al.*, 2008). La déplétion des substrats énergétiques concomitante à l'accumulation de métabolites représente deux mécanismes associés au développement de la fatigue périphérique et sera ainsi majoritairement observée lors d'exercice réalisé à une intensité plus élevée que la force critique (intensité sévère). À l'inverse, en raison des faibles perturbations métaboliques à un effort réalisé en dessous de la force critique, la fatigue développée lors de la tâche s'expliquera majoritairement par des mécanismes centraux (Jones *et al.*, 2008).

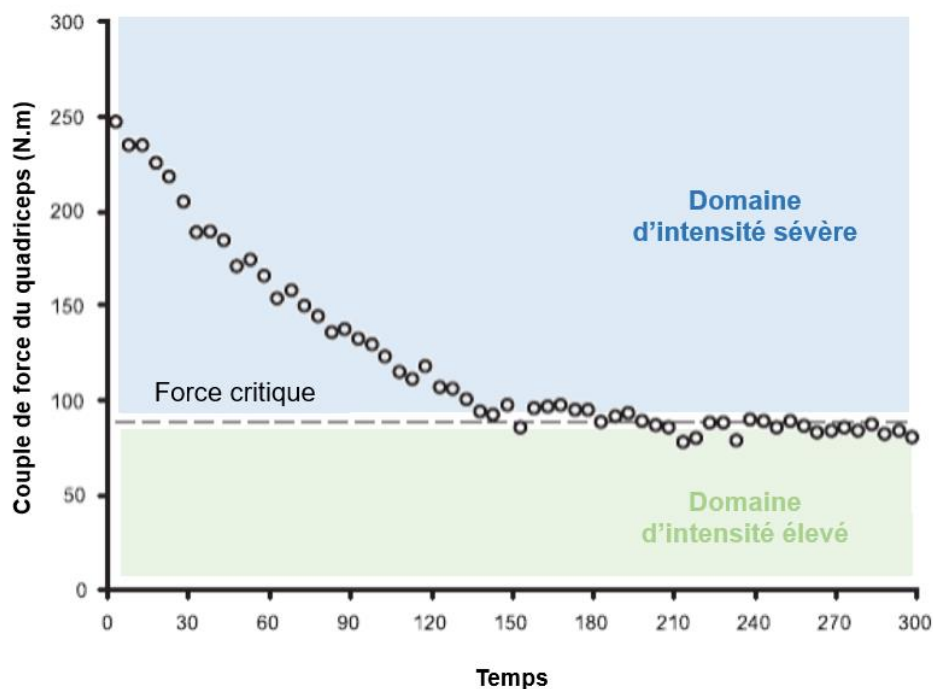


FIGURE 20 : DOMAINES D'INTENSITÉS (SÉVÈRE VS ÉLEVÉ) AU COURS D'UN PROTOCOLE DE 60 MVCs.

Illustration de la relation couple de force/temps d'un sujet représentatif au cours d'un protocole de 60 MVCs. La force critique distingue le domaine d'intensité sévère, soit le travail réalisé à une intensité supérieure à la force critique (zone bleue) au domaine d'intensité élevée, soit le travail réalisé à une intensité inférieure à la force critique (zone verte). *Adapté de Burnley (2009).*

Outre les paramètres physiologiques, la force critique est également reliée à des paramètres métaboliques et cardiorespiratoires. Particulièrement, lors d'un exercice corps entier où le système cardiovasculaire est davantage mis en jeu que lors d'un exercice isolé, des cinétiques différentes de la consommation d'O₂ sont observées en fonction du domaine d'intensité. Lorsque le travail est réalisé en dessous de la force critique, un état stable de $\dot{V}O_2$ est observé. La puissance critique est, quant à elle, déterminée comme la puissance de travail la plus élevée à laquelle le $\dot{V}O_2$ et le lactate sanguin peuvent être stabilisés. De façon logique, un exercice réalisé à une puissance supérieure à la puissance critique verra une dérive de la $\dot{V}O_2$ et du lactate sanguin pour atteindre $\dot{V}O_{2max}$ (Jones *et al.*, 2010). Il semble ainsi important de prendre en considération la tâche de fatigue réalisée dans l'interprétation de ces paramètres.

III.5.2. LE TRAVAIL AU-DESSUS DE LA FORCE CRITIQUE (W')

D'un point de vue mécanistique, l'utilisation de ce type de protocole de fatigue (trois minutes en pédalage ou cinq minutes en contractions isolées sans gestion de l'effort), permet également de quantifier le W' . Le W' représente la quantité de travail maximale qui peut être réalisée au-dessus de la force/puissance critique et reste constant, quelle que soit l'intensité de travail (Jones *et al.*, 2010) (Figure 19). Si la force critique est davantage liée au métabolisme aérobie comme précisé dans le paragraphe précédent (stabilisation de $\dot{V}O_2$ et du lactate), le W' était initialement déterminé par les stocks en PCr et glycogène et ainsi davantage lié à la capacité de travail anaérobie (Jones *et al.*, 2010). Miura *et al.*, (2000a) ont étudié la relation entre les stocks en glycogène et le W' à l'aide de tâches sur ergocycle réalisées à une intensité constante dans deux conditions : une condition physiologique de stock en glycogène et une condition appauvrie en glycogène à l'aide d'un effort pratiqué la veille de la session expérimentale. Les résultats rapportent que le W' était considérablement réduit dans la condition appauvrie en glycogène, soulignant que les stocks en glycogène musculaire semblent être un déterminant du W' . Cette même équipe de chercheurs a étudié la relation entre la quantité de PCr et le W' à l'aide d'une condition contrôle et d'une condition où les sujets étaient supplémentés en créatine (Miura *et al.*, 1999). Il est observé dans cette étude que le W' était significativement augmenté par la supplémentation en créatine. Cependant, il semblerait que la caractérisation du W' comme principalement déterminé par les stocks de glycogène et de la quantité de PCr soit quelque peu remise en cause. En effet, des études plus récentes suggèrent que le W' serait également lié aux disponibilités de l' O_2 (Jones *et al.*, 2010). En effet, Vanhatalo *et al.* (2010) ont étudié la relation entre l'oxygénation musculaire (mesurée à l'aide de la NIRS), la quantité de PCr (mesurée lors des 30 dernières secondes de l'effort à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique), et du W' (déterminé lors d'une tâche d'extension du genou de type temps-limite) en condition normoxique ou hyperoxique. En fin d'effort, si les résultats ne rapportent pas de relation entre la quantité de PCr et le W' , il semblerait que ce dernier ait été plus faible en condition hyperoxique, résultat d'une meilleure tolérance à l'exercice. Broxterman *et al.* (2015b) ont quant à eux réalisé une tâche de fatigue intermittente sur les muscles de la préhension avec des périodes d'occlusion appliquée pendant et/ou après l'exercice afin de déterminer l'influence de l'apport en O_2 sur le développement de la fatigue centrale, de la fatigue périphérique et du W' . Tout d'abord, les résultats rapportent que l'occlusion

du flux sanguin induisait un développement accru de la fatigue centrale et périphérique. De plus, le W' était significativement corrélé à la réduction de la MVC pré vs post-effort, témoignant que plus le développement de la fatigue neuromusculaire est important, plus la quantité de travail réalisée au-dessus de la force critique est élevée. Globalement, ces résultats soulignent donc que le W' plus élevé dans la condition ischémique serait dû au développement accru de la fatigue neuromusculaire. Ces résultats sont ainsi confirmés par l'étude de Broxterman *et al.* (2015a) démontrant un W' plus élevé en condition ischémique qu'en condition contrôle. Par conséquent, ces études apportent la preuve que le W' serait également caractérisé par une petite contribution du métabolisme aérobie provenant de l'O₂ lié à la myoglobine et l'hémoglobine veineuse (Jones *et al.*, 2010).

Compte tenu du lien entre le W' et les paramètres métaboliques, il semble évident que le W' est également un paramètre lié à la fatigue périphérique. L'étude de Broxterman *et al.* (2015b) mentionnée précédemment a aussi rapporté que le W' était significativement relié à la réduction pré vs post-exercice de la MVC (ΔMVC , $r = -0,92$), de la secousse musculaire (ΔQ_{tw} , $r = -0,92$), mais pas de l'activation volontaire (ΔVA , $r = -0,22$). Ces corrélations entre W' et la fatigue périphérique sont également retrouvées dans les études menées par Zarzissi et collaborateurs via le protocole de 60 MVCs sur les muscles extenseurs du genou (Zarzissi *et al.*, 2020a, 2020b). Particulièrement, en plus d'avoir identifié une relation entre le W' et le seuil de fatigue périphérique, ces auteurs ont également identifié ce lien lorsque le niveau de pré-fatigue était modulé par électromyostimulation avant l'initiation de la tâche (Zarzissi *et al.*, 2020a). Ces résultats signifient ainsi que le W' et la fatigue périphérique sont liés. Tout d'abord, nous avons vu précédemment que le seuil de fatigue périphérique est médié par les afférences musculaires de types III/IV (Amann & Dempsey, 2008). De plus, il a été identifié que ce seuil de fatigue périphérique et la force critique sont atteints en même temps (Hureau *et al.*, 2016b, 2022). Enfin, la fatigue périphérique se développe particulièrement à une intensité d'exercice supérieure à la force critique en raison d'une accumulation de métabolites importante (Jones *et al.*, 2008). Ainsi, ces afférences musculaires régulent l'effort par la limitation du développement de la fatigue périphérique. Ces explications mettent donc en évidence le potentiel rôle des afférences musculaires de type III/IV également sur le W' (Hureau *et al.*, 2016a).

En résumé, la force critique serait davantage liée à une source d'énergie issue du métabolisme aérobie alors que le W' est quant à lui davantage associé à une source de travail anaérobie (*i.e.* énergie issue de la PCr ou du système glycolytique) comprenant une faible composante du système aérobie (Jones *et al.*, 2008; Poole *et al.*, 2016). Il semble important de souligner que les mécanismes associés à ces paramètres se retrouvent plus particulièrement lors d'exercices de type corps entiers (*i.e.* puissance critique) où la demande cardiorespiratoire est plus importante que lors de contractions isolées (*i.e.* force critique). Ce concept de force critique permet ainsi de nous donner des informations mécanistiques supplémentaires permettant de caractériser physiologiquement l'étiologie de la fatigue neuromusculaire.

IV. FATIGUE NEUROMUSCULAIRE ET CANCER DU SEIN

La pathophysiologie exacte de la fatigue associée au cancer, en tant que mécanisme central et/ou périphérique, n'est pas encore bien établie, en raison de la quantité limitée de littérature existante sur la fatigue neuromusculaire associée au cancer (Yang *et al.*, 2019). Il est surprenant de constater qu'à la lumière des milliers d'études sur la dimension subjective de la fatigue (*i.e.* fatigue associée au cancer) comme détaillé dans la seconde grande partie de cette revue de littérature, les études s'intéressant à la fatigue neuromusculaire se font beaucoup plus rares. Cette dernière partie s'intéresse tout d'abord aux liens qu'il existerait entre la fatigue neuromusculaire et la fatigue associée au cancer dans le cancer du sein. Par la suite, elle vise à recenser l'ensemble des études ayant investigué la fatigue neuromusculaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein selon deux niveaux d'investigations : investigations neuromusculaires globales et investigations ayant distingué les paramètres centraux et/ou périphériques.

IV.1. LIEN AVEC LA FATIGUE ASSOCIÉE AU CANCER

Si nous avons identifié dans la seconde grande partie de ce cadre théorique que les études de la fatigue associée au cancer sont anciennes (de Haes *et al.*, 1990; Cimprich, 1995; Yellen *et al.*, 1997; Jacobsen *et al.*, 1999b; Curt *et al.*, 2000; Bower *et al.*, 2000; Morrow *et al.*, 2002; Haghghat *et al.*, 2003; Jacobsen, 2004), il semble surprenant de constater que l'étude de la fatigue associée au cancer conjointement à la fatigue neuromusculaire est très récente (Veni *et al.*, 2019; Chartogne *et al.*, 2021). En effet, à travers une étude pilote (Veni *et al.*, 2019) et de l'étude suivante (Chartogne *et al.*, 2021), ces auteurs avaient pour objectif de réaliser des modèles prédictifs de la fatigue associée au cancer à partir de variables neuromusculaires. Si uniquement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont été incluses dans l'étude pilote (Veni *et al.*, 2019), la seconde étude a été réalisée sur un plus grand nombre de patients présentant divers types de cancer bien que la majorité soit des femmes atteintes d'un cancer du sein (73%) (Chartogne *et al.*, 2021). Dans ces études, la fatigue a été mesurée à l'aide de 60 MVCs réalisées sur les muscles de la préhension selon un cycle de travail de quatre secondes de contractions entrecoupées de deux secondes de récupération passive. Cette tâche de fatigue, comme expliqué dans la revue de littérature, a permis d'extraire la force maximale, la force critique ainsi que la variabilité de la force. Ces auteurs ont par exemple

mis en évidence, par régression linéaire multiple, que la dimension physique de la fatigue associée au cancer s'expliquait majoritairement par la force maximale et la force critique ($r = 0,81$). La dimension émotionnelle s'expliquerait par la force maximale, la force critique et la variabilité de la force ($r = 0,83$) et la fatigue cognitive par la force critique et la variabilité de la force ($r = 0,62$) (Veni *et al.*, 2019). À travers leur étude suivante, cette équipe de chercheurs a souhaité tester si l'ajout de ces variables neuromusculaires à l'anxiété/la dépression et les perturbations du sommeil, prédicteurs de la fatigue associée au cancer, améliorerait la prédiction de cette dernière (Chartogne *et al.*, 2021). L'analyse par régression linéaire indique qu'un modèle incluant l'anxiété/la dépression et les perturbations du sommeil expliquent 47% de la variance de la fatigue associée au cancer. De plus, cette prédiction est augmentée de 8% avec l'ajout des variables neuromusculaires, expliquant ainsi 56% de la variance. Les résultats de ces deux études soulignent que les paramètres de fatigue neuromusculaire sont impliqués dans la fatigue associée au cancer et qu'ils permettent même d'améliorer sa prédiction. De plus, chacune de ces études identifie une corrélation significative entre une mesure de fatigue neuromusculaire globale et une mesure de la fatigue associée au cancer par questionnaire (Figure 21), témoignant d'un lien entre ces deux dimensions de la fatigue. Cela renforce ainsi la nécessité de mieux caractériser la fatigue neuromusculaire par l'étude de ses composantes centrales et périphériques.

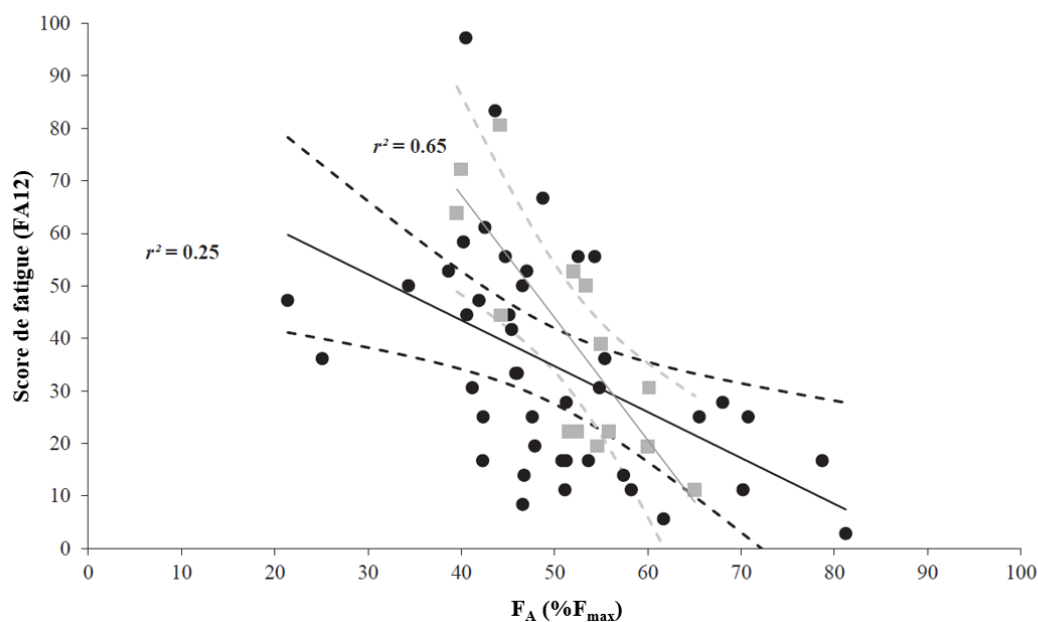


FIGURE 21 : CORRÉLATION ENTRE LA FATIGUE SUBJECTIVE ET LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE.

La fatigue neuromusculaire globale est exprimée selon l'indice de fatigabilité $F_A(\%F_{\max})$ qui représente la force critique (FA) exprimée en pourcentage de la force maximale (F_{\max}). La fatigue subjective est quantifiée par le score obtenu au questionnaire FA12. Les points noirs représentent les données de l'étude de Chartogne *et al.* (2021). Les points gris représentent les données de l'étude pilote de Veni *et al.* (2019). Les lignes pleines représentent la ligne de régression et les lignes pointillées l'intervalle de confiance à 95% pour chacune des études. *Adapté de Chartogne et al. (2021).*

Dans une démarche différente, mais avec un objectif similaire, Brownstein *et al.*, (2021) ont étudié les facteurs prédictifs de la fatigue associée au cancer à l'aide d'un groupe de patients fatigués et non fatigués, dont tous avaient terminé les traitements. Composée majoritairement de patientes atteintes d'un cancer du sein, cette étude a identifié des variables de fatigue neuromusculaire, mesurée par une tâche de pédalage incrémental, comme facteurs prédictifs de la fatigue associée au cancer. En effet, en plus de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2\max}$), de la concentration de TNF- α (marqueur de l'inflammation), du pourcentage de masse grasse et de l'indice de masse maigre, l'indice de fatigue neuromusculaire globale (mesuré par la réduction de force pendant l'effort) ainsi que le temps jusqu'à l'épuisement était associé à la sévérité de la fatigue associée au cancer. De plus, ces auteurs rapportent que l'indice de fatigue neuromusculaire globale, la concentration de TNF- α , l'âge et la consommation maximale d'oxygène expliquent 35% de la variance de la fatigue associée au cancer.

Les études mentionnées ci-dessus soulignent la diversité des paramètres utilisés dans les modèles prédictifs de la fatigue associée au cancer et les liens plus ou moins puissants qu'ils existent entre la fatigue neuromusculaire et la fatigue associée au cancer. Plusieurs explications sont à l'origine de ces divergences, telles que l'hétérogénéité de la population (*i.e.* type de cancer, type de traitement, *etc.*), le temps écoulé depuis la fin des traitements, la taille de l'échantillon, ou encore la tâche de fatigue réalisée. Spécifiquement, la modalité d'exercice utilisée pour induire la fatigue neuromusculaire (*i.e.* contraction isométrique isolée vs corps entier, mode de contraction, *etc.*) joue un rôle important dans l'ampleur et l'étiologie de la fatigue neuromusculaire (Twomey *et al.*, 2017). En effet, il a été récemment démontré chez des patients atteints de sclérose en plaques, que la fatigue neuromusculaire globale était davantage corrélée à la fatigue perçue après des contractions intermittentes concentriques, qu'après une contraction isométrique maintenue, bien que l'intensité (*i.e.* maximale) et la durée d'effort (*i.e.* 120 secondes) étaient similaires (Taul-Madsen *et al.*, 2020). Dans ce contexte, lorsque l'objectif est spécifiquement de corrélérer la fatigue neuromusculaire à la fatigue associée au cancer, il est plus intéressant d'utiliser une tâche de fatigue plus écologique, c'est-à-dire semblable aux habitudes de vie du patient. À l'inverse, des contractions isolées semblent davantage pertinentes dans une étude plus mécanistique de la fatigue neuromusculaire. Enfin, considérant l'implication du membre inférieur dans la locomotion, une activité de la vie quotidienne largement impactée par la fatigue associée au cancer (Winters-Stone *et al.*, 2008), une tâche de fatigue réalisée sur le membre inférieur semblerait ainsi plus adéquate dans l'étude de la fatigue associée au cancer.

IV.2. INVESTIGATIONS NEUROMUSCULAIRES

IV.2.1. FATIGUE NEUROMUSCULAIRE GLOBALE

Le premier niveau d'investigation correspond à l'évaluation de la fatigue neuromusculaire dite « globale » c'est-à-dire sans distinction des composantes centrales et/ou périphériques. Une méthodologie simple et fiable consiste par exemple à étudier la différence de force maximale pré vs post-effort fatigant (Enoka & Duchateau, 2016). À l'aide d'une étude transversale, Klassen *et al.* (2017) ont comparé la fatigue neuromusculaire des muscles extenseurs du genou, à l'aide de dix MVC intermittentes, dans un groupe de femmes en bonne santé et quatre groupes de patientes dont l'avancée dans les traitements était différente : après la chirurgie, après l'initiation de la

chimiothérapie (après le 1^{er} ou le 2^{ème} cycle), après la chimiothérapie adjuvante et enfin après la chimiothérapie néoadjuvante. Les résultats soulignent que la fatigue neuromusculaire était plus faible dans le groupe de femmes saines en comparaison à tous les groupes de patientes, excepté pour les femmes venant de commencer la chimiothérapie. Ils ont également identifié que la fatigue neuromusculaire était plus importante avec l'avancée du traitement. De plus, une étude longitudinale a investigué la fatigue neuromusculaire de 50 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à trois temps de la chimiothérapie adjuvante : après la chirurgie et avant le début de la chimiothérapie, environ 3-4 semaines après la dernière administration de chimiothérapie et enfin six mois après (Gadéa *et al.*, 2018). Il semble important de noter que ces auteurs ont quantifié la fatigue neuromusculaire de façon indirecte à l'aide d'un indicateur des capacités d'exercice qui a été déterminé comme le temps jusqu'à l'échec de la tâche (contraction à 75% de la MVC maintenue jusqu'à épuisement au niveau des muscles extenseurs du genou), ce qui représente une limite. Si une augmentation de la fatigue neuromusculaire a été identifiée à la fin du traitement (+30%), la fatigue était revenue à la valeur initiale (pré-chimiothérapie) six mois plus tard. Ces résultats vont dans le sens de l'étude transversale de Neil *et al.* (2013) qui ne rapporte également pas de différence de fatigue neuromusculaire, mesurée à l'aide d'une contraction maintenue à 30% de la MVC jusqu'à épuisement, entre les patientes fatiguées et les patientes non fatiguées dont les investigations ont été réalisées entre 3 mois et 5 ans après les traitements (temps moyen depuis l'arrêt des traitements : 21 mois). Enfin, une étude transversale a étudié la fatigue neuromusculaire du muscle adducteur du pouce par électrostimulation chez 61 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant terminé les traitements comparés à 20 femmes contrôles en bonne santé (Bruera *et al.*, 1988). La fatigue neuromusculaire a été induite par électrostimulation pendant 30 secondes et a été exprimée en pourcentage de la valeur pré vs post-effort. Les résultats rapportent une fatigue neuromusculaire plus importante chez les patientes que chez les sujets contrôles ($67 \pm 22\%$ vs $79 \pm 17\%$). Globalement, ces études vont dans le sens d'une fatigue neuromusculaire exacerbée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie. Néanmoins, ces études se font très rares et présentent quelques limites (*e.g.* mesure de la fatigue neuromusculaire indirectement), ce qui renforce la nécessité de futures études dans ce domaine.

L'étude de Veni *et al.* (2019), précédemment citée pour ses modèles prédictifs, a également comparé la fatigue neuromusculaire entre les patientes et les sujets contrôles. Cette étude a été menée sur 14 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (encore sous chimiothérapie ou ayant reçu une chimiothérapie dans les trois mois précédents) dont les performances ont été comparées à 11 femmes contrôles en bonne santé. Pour rappel, il a été demandé à chacune de ces femmes de réaliser 60 MVCs sur les muscles de la préhension (*i.e.* handgrip). Cette tâche de fatigue a permis aux auteurs d'en extraire la force critique et le W' , deux paramètres dérivés de la relation force/temps (*cf.* III.5. *Concept de force critique*). Les résultats soulignent une force maximale ($4,0 \pm 0,9 \text{ N.kg}^{-1}$ vs $6,0 \pm 0,9 \text{ N.kg}^{-1}$) et une force critique absolue ($1,9 \pm 0,4 \text{ N.kg}^{-1}$ vs $2,4 \pm 0,5 \text{ N.kg}^{-1}$) inférieure chez les patientes comparées aux contrôles associées à un W' similaire entre les groupes. Étant donné que la force critique démarque deux domaines d'intensité (sévère vs élevé), les résultats de cette étude suggèrent donc que les patientes sont susceptibles de réaliser des tâches de la vie quotidienne dans le domaine d'intensité sévère en raison de leur force critique plus faible, pouvant ainsi contribuer drastiquement au développement d'une fatigue chronique. Si ces résultats témoignent globalement d'une réduction des capacités d'exercice, l'investigation des paramètres de force critique et de W' a mis en évidence la dissociation entre ces paramètres et renforce l'idée de les investiguer en plus de la fatigue neuromusculaire globale afin d'apporter des mécanismes supplémentaires.

L'ensemble des résultats rapportés dans les études précédemment citées illustrent que l'investigation de la fatigue neuromusculaire dans son ensemble donne de premières informations concernant la pathophysiologie de la fatigue associée au cancer. De plus, cette mesure a l'avantage de facilement pouvoir être réalisée en milieu clinique. Dans la partie suivante, nous allons détailler les études ayant distingué les paramètres centraux des paramètres périphériques de la fatigue neuromusculaire dans le cancer.

IV.2.2. INVESTIGATIONS CENTRALES ET PÉRIPHÉRIQUES

Un niveau d'investigation plus précis dans l'évaluation de la fatigue neuromusculaire résulte en la distinction des paramètres centraux et périphériques à l'origine de cette fatigue. Aujourd'hui, tous cancers confondus, uniquement neuf études ont investigué les composantes centrales et/ou périphériques de la fatigue neuromusculaire chez les patients atteints de cancer (Tableau 2).

TABLEAU 2 : ÉTUDES AYANT INVESTIGUÉ LES PARAMÈTRES CENTRAUX ET/OU PÉRIPHÉRIQUES DE LA FATIGUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER.

ÉTUDE	TYPE DE CANCER	TEMPS DE TRAITEMENT	MESURES			RÉSULTATS		
			EMG	FC	FP	FNM	FC	FP
TRANSVERSALE								
<i>Patients vs sujets contrôles en bonne santé</i>								
Cai <i>et al.</i> (2014)						X		
Kisiel-Sajewicz <i>et al.</i> (2012)	Multiple (6% sein)	> 4 semaines post-C ± RT ± CT				X		
Kisiel-Sajewicz <i>et al.</i> (2013)			X	X		+	+	=
Yavuzsen <i>et al.</i> (2009)			X	X				
<i>Patients fatigués vs non fatigués</i>								
Brownstein <i>et al.</i> (2022)	Multiple (45% sein)	Post-traitement	X	X	X	+	=	+
Neil <i>et al.</i> (2013)	Sein	≥3 mois et <5 ans post RT ± CT		X	X	=	=	=
Prinsen <i>et al.</i> (2015)	Multiple (20% sein)	> 1 an post C ± RT ± CT ± IT ± HT	X	X	X	=	=	=
LONGITUDINALE								
<i>Patients vs sujets contrôles en bonne santé</i>								
Alt <i>et al.</i> (2011)	Prostate	Pré vs post-RT (+ 6 semaines)	X	X	X	+	=	=
<i>Patients</i>								
Lavigne <i>et al.</i> (2020)	Tête et cou	Pré vs post-traitement (~56 jours)	X	X	X	+	-	+

C : chirurgie ; CT : chimiothérapie ; FC : fatigue centrale investiguée selon la technique de la secousse surimposée à la MVC ; FP : fatigue périphérique investiguée selon la technique de la secousse délivrée au repos ; HT : hormonothérapie ; IT : immunothérapie RT : radiothérapie.

À travers ce tableau, deux limites majeures apparaissent pour comprendre l'étiologie de la fatigue neuromusculaire. Premièrement, il ressort de cela que très peu d'études se sont focalisées sur un type de cancer ou un type de traitement. Deuxièmement, la majorité a été réalisée des semaines voire des mois après l'arrêt des traitements. Cette grande variabilité méthodologique explique probablement pourquoi les résultats ne font pas consensus. En effet, étant donné qu'il existe 36 types de cancer (Sung *et al.*, 2021), et considérant que chaque type de cancer a des options thérapeutiques très différentes (Lin, 2019), cela engendre des conséquences physiologiques et psychologiques différentes selon les patients (Baracos *et al.*, 2018; Gegechkori *et al.*, 2017; Hickok *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2016). Ainsi, il serait intéressant de diriger les futures investigations au cours des traitements sur un cancer spécifique. Enfin, nous pouvons également observer dans le tableau que certaines études n'ont investigué que les facteurs périphériques, mais conclus

tout de même sur des altérations centrales. Afin de confirmer ces hypothèses, il semble plus judicieux d'investiguer à la fois les facteurs centraux et périphériques pour supporter une telle conclusion.

À ce jour, on ne dénombre aucune autre étude ayant exploré les composantes centrales et périphériques exclusivement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, laissant la littérature dépourvue d'information sur les mécanismes de fatigue au cours des traitements.

Pour résumer et conclure, il est important dans un premier temps de diriger les futures recherches sur la fatigue neuromusculaire au cours des traitements, étant donné que les premiers symptômes de fatigue sont ressentis par les patientes dès l'initiation des traitements, voire avant. De plus, étant donné le lien existant entre les paramètres objectifs et subjectifs de fatigue, cela permettrait d'apporter des informations complémentaires aux mesures subjectives, évaluées quant à elle massivement.

CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS

La fatigue est reconnue comme l'effet secondaire majeur du cancer du sein et de ses traitements aussi bien par les cliniciens que les scientifiques. Communément, ce concept de « *fatigue associée au cancer* » fait référence à la fatigue subjective en raison de sa définition clinique. Désormais, le point de vue général de ce projet de thèse, comme il a été souligné dans la revue de littérature, est d'étudier la fatigue neuromusculaire des patientes atteintes de cancer du sein pour mieux caractériser, et comprendre, la fatigue associée au cancer et ses conséquences sur la capacité d'exercice. Si la dimension subjective de la fatigue est largement relatée dans la littérature, pendant comme après les traitements, la dimension neuromusculaire est encore mal connue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Spécifiquement, il est primordial de déterminer l'étiologie de la fatigue neuromusculaire (*i.e.* fatigue centrale et/ou fatigue périphérique) afin d'individualiser les pratiques d'exercice selon les besoins des patientes. En effet, l'exercice est aujourd'hui considéré comme l'intervention la plus efficace pour contrecarrer la fatigue associée au cancer (Kelley & Kelley, 2017).

Dans ce contexte, l'objectif général de ce projet de thèse de physiologie visait à étudier la pathoplasticité de la fatigue neuromusculaire à l'exercice chez des patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie. La chimiothérapie était considérée comme le traitement d'intérêt dans ce travail étant donné qu'il s'agit du traitement du cancer du sein qui induit le plus de fatigue (Abrahams *et al.*, 2016). Les trois études menées dans cette thèse se sont focalisées sur les patientes diagnostiquées à cancer du sein de stade précoce selon trois arguments :

- *L'homogénéité de la population* : la prise en charge d'un cancer du sein de stade précoce diffère fortement de la prise en charge d'un cancer du sein métastatique.
- *Meilleurs taux de survie, meilleure qualité de vie* : le taux de survie à 5 ans d'un diagnostic précoce est plus élevé qu'un diagnostic métastatique, ce qui représente une réelle nécessité d'améliorer leur qualité de vie.
- *Enjeu clinique au sein de l'ICANS* : Les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce sont la catégorie de patients la plus représentée à l'ICANS, ce qui constitue un réel enjeu d'adapter les pratiques cliniques au sein de cet établissement sur cette population dans un premier temps.

La première partie de ce projet de thèse visait à caractériser l'évolution de la fatigue neuromusculaire au cours de la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce à travers une étude longitudinale (**Étude I**). Pour cela, nous avons investigué la fonction et la fatigue neuromusculaire globale d'une cohorte de patientes avant la chimiothérapie, à huit semaines et à la fin de la chimiothérapie.

Dans la continuité de ce premier travail, une étude transversale (**Étude II**) a été menée pour identifier les mécanismes sous-jacents de la fatigue neuromusculaire. Au cours de cette étude mécanistique, les composantes centrales et périphériques de la fatigue ont été dissociées. Cette étude a été menée sur deux groupes de femmes : des patientes évaluées dans les deux semaines suivant la fin de la chimiothérapie et des femmes saines servant de groupe contrôle.

La mise en place de l'exercice comme stratégie préventive de la fatigue neuromusculaire, déjà connu pour ses bénéfices sur la fatigue associée au cancer, a donc fait l'objet de la troisième et dernière partie de cette thèse. En ayant mis en évidence les mécanismes de la fatigue neuromusculaire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein dans les deux premières études (**Étude I et II**), ainsi que les mécanismes du déconditionnement musculaire dans les deux études supplémentaires (**Étude A1-A2**), les résultats ont permis de cibler une modalité d'exercice adaptée, le pédalage excentrique. Un cadre théorique spécifique de l'excentrique sera réalisé dans le *Chapitre 4* au regard des résultats apportés par les premières études. Pour cela, nous avons ainsi mené une étude interventionnelle (**Étude III**) qui visait à étudier les réponses physiologiques (*i.e.* neuromusculaires et cardiorespiratoires) aiguës de ce type de pédalage. Cette étude a été menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ayant terminé la chimiothérapie.

CHAPITRE 3 : MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. PARTICIPANTES

L'ensemble des investigations menées dans le cadre de ces travaux de thèse ont été réalisées sur deux populations de femmes : des patientes et des femmes sans pathologie chronique (groupe contrôle) (tableau 3). Concernant les patientes (**Étude I, II et III**), il s'agissait de femmes majeures présentant un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce (stade 1, 2 ou 3), avec un OMS inférieur ou égal à 2. L'ensemble de ces patientes ont été traitées par une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante comprenant des Taxanes. Les patientes de l'**Étude I** ont été incluses avant le début de la chimiothérapie, les patientes de l'**Étude II** dans les deux semaines suivant la fin de la chimiothérapie et les patientes de l'**Étude III** dans l'année suivant la fin de la chimiothérapie. Concernant les femmes saines (**Étude II**), il s'agissait de femmes majeures sans pathologie chronique. Aucune des participantes n'était enceinte au moment des investigations.

TABLEAU 3 : CARACTÉRISTIQUES DES PARTICIPANTES À L'INCLUSION.

	Étude I	Étude II		Étude III
	N = 100 (Patientes)	N = 15 (Patientes)	N = 15 (Contrôles)	N = 9 (Patientes)
Caractéristiques (moy ± ET)				
Age (années)	52 ± 11	47 ± 9	47 ± 8	53 ± 13
Poids (kg)	71 ± 16	72 ± 13	73 ± 14	76 ± 25
IMC (kg/m ²)	27 ± 6	26 ± 4	26 ± 5	28 ± 8
OMS (n)				
0	77	9	15	3
1	22	6	0	6
2	1	0	0	0
Stade (n)				
2	47	9	-	3
3	53	6	-	6
Tumeur (n)				
Triple négative	19	7	-	0
Luminal (A/B)	57	7	-	6
HER2+++	24	1	-	3
Chimiothérapie (n)				
Adjuvante	53	5	-	5
Néoadjuvante	47	10	-	4
Régime de chimiothérapie (n)				
Taxanes avec anthracyclines	76	15	-	8
Taxanes sans anthracyclines	24	0	-	1
Taxanes avec trastuzumab	28	1	-	3

HER 2 : *human epidermal growth factor receptor 2* ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

II. PARAMÈTRES OBJECTIFS

II.1. PARAMÈTRES NEUROMUSCULAIRES

II.1.1. FORCE

Au cours de l'**Étude I**, la force des muscles fléchisseurs des doigts (force de préhension) a été investiguée à l'aide d'un dynamomètre à main (*i.e. handgrip*) (Takeï, TK200, Takeï Scientific Instruments, Tokyo, Japon) (Figure 22A). La force a été mesurée sur la main dominante. Les participantes étaient en position assise avec le bras le long du corps, l'avant-bras et la main en position neutre sur une table. Les participantes étaient positionnées sur une chaise réglable en hauteur afin que l'angle du coude soit fixé à 90°. Le bras non dominant était placé en position neutre avec la main sur la cuisse. Pour des raisons de standardisation, la position du cran de l'appareil était standardisée à 5,1 cm correspondant à la position standard pour les tests de préhension (Mathiowetz, 1990; Fess EE, 1992).

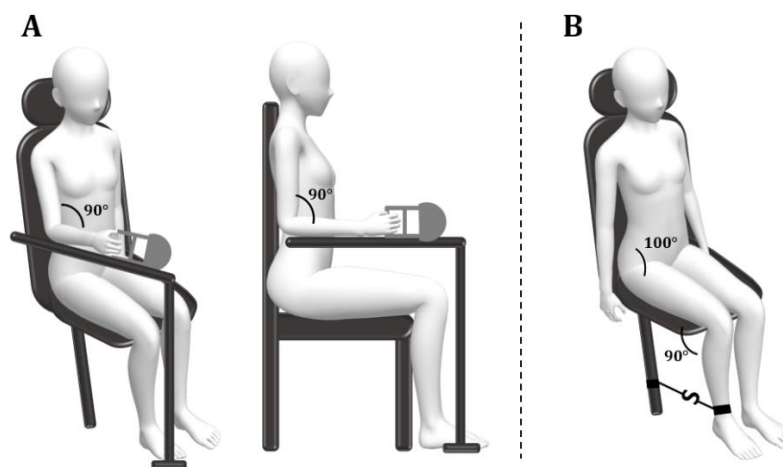


FIGURE 22 : SCHÉMA DE LA POSITION DES PARTICIPANTES LORS DES MESURES DE FORCE.

L'investigation des muscles de la préhension (A) est réalisée à l'aide d'un dynamomètre à main (*i.e. handrip*). L'investigation des muscles extenseurs du genou (B) est réalisée à l'aide d'un capteur de force reliant la cheville du sujet à un point fixe à l'aide d'un système non déformable.

Au cours des trois études (**Étude I, II et III**), la force développée par les muscles extenseurs du genou a été investiguée (Figure 22B). Les participantes étaient placées sur un ergomètre en position assise. L'angle de la hanche était fixé à 100° et celui du genou à 90° (où 180° correspond à l'extension complète). À l'aide d'une sangle non élastique

positionnée juste au-dessus de la cheville, la partie inférieure de la jambe était attachée à un dispositif non déformable relié à un capteur de force (Kit de capteur de force, Chronojump, Barcelone, Espagne). L'ensemble des expérimentations ont été réalisées sur la jambe droite et l'unité de mesure était le Newton. Lors des MVC d'une durée de trois secondes, les participantes avaient pour consigne de tenir les poignées de l'ergomètre et l'absence d'extension du tronc était vérifiée visuellement.

II.1.2. ÉLECTROMYOGRAPHIE DE SURFACE

Au cours des **Études II** et **III**, l'activité électrique des muscles a été recueillie par EMG de surface. Dans chacune des études, les trois chefs musculaires superficiels du quadriceps (*vastus lateralis*, *vastus medialis*, et *rectus femoris*) ainsi qu'un chef musculaire des ischiojambiers (*biceps femoris*) ont été investigués (Figure 23). Avant de placer les électrodes à la surface de la peau, cette dernière a été rasée puis nettoyée à l'aide d'alcool afin de réduire l'impédance cutanée ($<5k\Omega$), vérifiée à l'aide d'un ohmmètre. Deux électrodes (Ag-AgCl, Ø 32mm, Contrôle Graphique Medical, Brie-Comte-Robert, France) ont été placées sur chaque chef musculaire étudié suivant les recommandations SENIAM (Hermens *et al.*, 2000), et déplacées si nécessaire pour obtenir une onde M maximale. Enfin, une électrode de référence a été placée sur une zone électriquement neutre (*c.-à-d.* tendon ou os). Au cours de l'**Étude III**, la position finale des électrodes était dessinée sur la peau à l'aide d'un marqueur chirurgical afin d'optimiser la reproductibilité entre les sessions d'expérimentation.

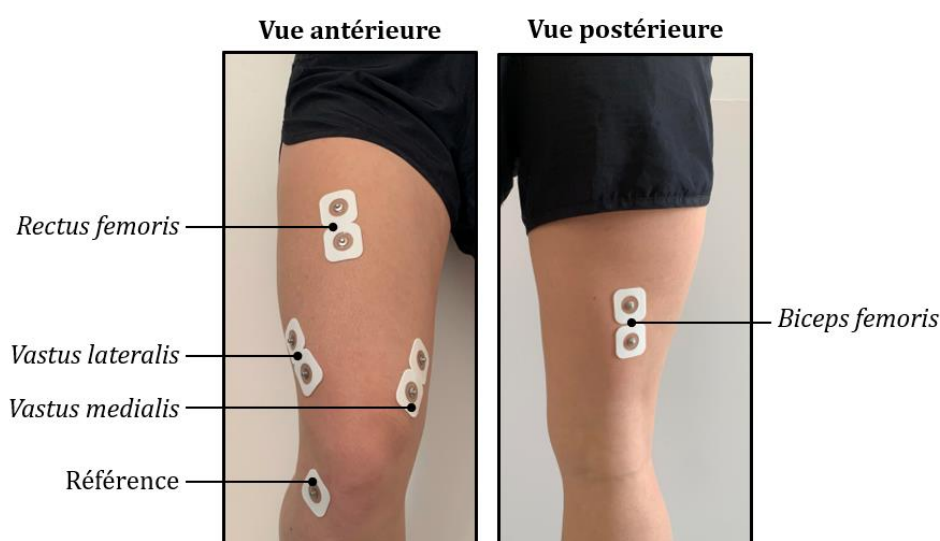


FIGURE 23 : PLACEMENT DES ÉLECTRODES EMG.

II.1.3. NEUROSTIMULATION ÉLECTRIQUE

Au cours des **Études II** et **III**, les paramètres centraux et périphériques de la fatigue neuromusculaire ont été investigués sur les muscles extenseurs du genou via la technique non invasive de stimulation électrique appliquée sur le nerf moteur. Deux électrodes de stimulation ont été positionnées sur la participante : la cathode (\varnothing 32 mm, Valu Trode, modèle CF3200, Danemark) a été positionnée sous le creux inguinal sur le nerf fémoral et l'anode (90x50 mm, Valu Trode, 895240 models, Danemark) dans la partie latérale du sillon sous-fessier. Un neurostimulateur de type Digitimer DS7AH (Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK) a été utilisé pour délivrer des stimulations électriques rectangulaires d'une durée de 1 ms et à voltage de 400 V. Une courbe de recrutement (intensité initiale de 60mA et incrémentation de 10 mA) a été réalisée afin de déterminer l'intensité de stimulation optimale. Cette dernière était validée lorsqu'aucune augmentation de l'amplitude de la secousse (réponse mécanique) et de l'onde M (réponse électromyographique) n'a été observée avec l'augmentation de l'intensité (Bampouras *et al.*, 2012). L'intensité de stimulation était alors fixée à 120% de l'intensité minimale de stimulation afin de garantir un recrutement spatial complet des unités motrices (Neyroud *et al.*, 2014). Lors de l'**Étude III**, l'intensité était vérifiée au début de chaque session expérimentale.

II.1.4. STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE

Au cours des **Études II** et **III**, la stimulation magnétique transcrânienne, technique non invasive et indolore, a été utilisée afin de rendre compte de l'excitabilité corticospinale. Un stimulateur magnétique transcrânien Magstim 200² (The Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) a été utilisé pour générer les stimulations magnétiques via une bobine à double cône (\varnothing 130 mm). L'intensité de stimulation est exprimée en pourcentage de l'intensité maximale délivrée par la bobine (1,4 Tesla). La stimulation a été appliquée au niveau du cortex moteur gauche afin d'évoquer une onde MEP dans le quadriceps droit. Tout d'abord, le site de stimulation a été déterminé en appliquant une stimulation à une intensité de 50% lors d'une contraction sous-maximale (*i.e.* 20% de l'activité EMG/RMS mesurée lors d'une MVC) réalisée avec un feedback visuel. Le site de stimulation optimal a été déterminé comme l'endroit où l'amplitude de la MEP était maximale sur le muscle *vastus lateralis* et minimale sur le muscle *biceps femoris* (<15% de l'amplitude de la MEP sur le *vastus lateralis*). Le site de stimulation optimal était marqué sur le cuir chevelu afin

d'optimiser la reproductibilité au cours de la session. Ensuite, l'intensité de stimulation a été déterminée selon la méthode du seuil moteur (AMT, *active motor threshold*). Le seuil moteur a été déterminé comme l'intensité minimale de stimulation utilisée pour évoquer une MEP de plus de 50 mV dans 50% des cas au cours d'une contraction sous-maximale (*i.e.* 20% de l'activité EMG/RMS mesurée lors d'une MVC) réalisée avec un feedback visuel. Tout comme la neurostimulation électrique, l'intensité optimale était fixée à 120% du seuil moteur pour évoquer des MEP fiables (Gruet *et al.*, 2014a).

La figure ci-dessous (Figure 24) résume l'ensemble des techniques utilisées pour l'investigation des paramètres neuromusculaires réalisés sur les muscles extenseurs du genou droit lors des **Études II** et **III**. Les techniques de stimulation magnétique transcrânienne et de neurostimulation électrique ont été utilisées. Les signaux électromyographiques ont été enregistrés parallèlement aux signaux mécaniques.

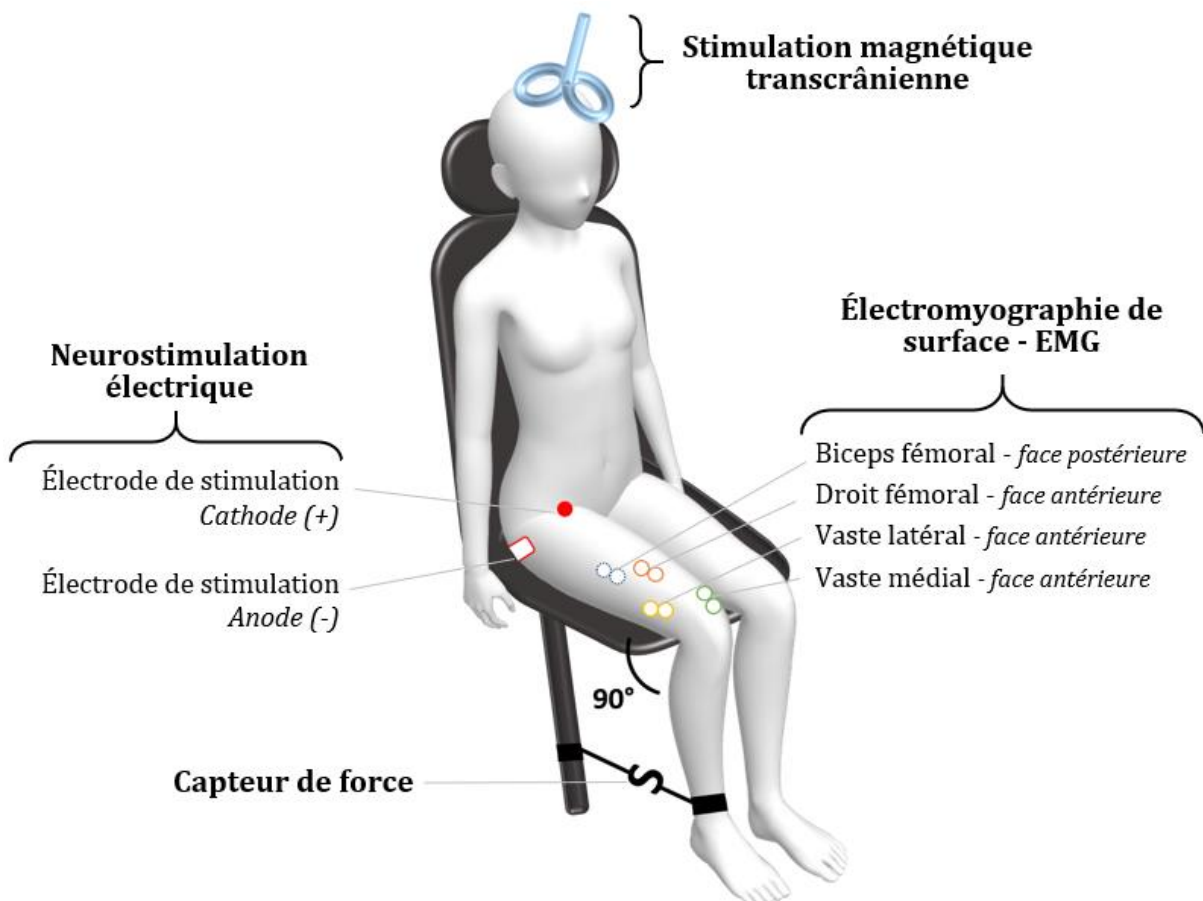


FIGURE 24 : SCHÉMA DES INVESTIGATIONS NEUROMUSCULAIRES.

II.1.5. PROTOCOLE NEUROMUSCULAIRE

Au cours de l'**Étude I** la fatigue neuromusculaire a été induite par la répétition de 10 MVCs intermittentes. Ces contractions étaient réalisées selon un cycle de travail de trois secondes entrecoupées de deux secondes de récupération passive dictées par un feedback sonore. Ce protocole de fatigue a été au préalable réalisé chez des patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiquées à un stade précoce afin d'investiguer les paramètres de fatigue neuromusculaire (Klassen *et al.*, 2017). Aucune autre mesure neuromusculaire n'a été réalisée.

Au cours des **Études II** et **III**, le protocole d'investigations neuromusculaires, comprenant les techniques de stimulation et l'investigation de l'activité musculaire, a été réalisé comme suit :

En pré-exercice, les paramètres neuromusculaires ont été quantifiés à l'aide de six MVCs afin de maximiser le phénomène de potentialisation. Au cours de chaque MVC, une première stimulation électrique était délivrée durant le plateau de force isométrique de la MVC (*i.e.* secousse surimposée - paramètres centraux) et une seconde était délivrée dans des conditions de repos une seconde après la fin de la MVC (*i.e.* secousse potentialisée - paramètres périphériques). Par la suite, l'excitabilité corticospinale a été investiguée au cours de trois contractions sous maximales (*i.e.* 20% de l'activité EMG/RMS mesurée lors d'une MVC) surimposée de trois stimulations magnétiques transcrâniennes.

La tâche de fatigue de l'**Étude II** était composée de 60 MVCs dictées par un feedback sonore. Ces contractions intermittentes étaient réalisées selon le même cycle de travail que la tâche de fatigue de l'**Étude I** (3 secondes de contractions - 2 secondes de récupération passive). Des stimulations électriques (*i.e.* secousse surimposée et secousse potentialisée) étaient administrées toutes les 10 MVCs.

La tâche de fatigue de l'**Étude III** était composée de trois blocs de pédalage de six minutes entrecoupées de 3 minutes de récupération passive. L'intensité des blocs de pédalage est détaillée dans le chapitre de l'**Étude III**. Entre les blocs de pédalage, un protocole de contractions standardisé (Figure 25) était réalisé 30 secondes et 2 minutes après l'arrêt de l'effort. Pour cela, une MVC avec stimulation surimposée et potentialisée suivie de la contraction sous maximale surimposée de trois stimulations magnétiques transcrâniennes étaient réalisées.

En post-exercice, le protocole de contractions standardisé (Figure 25) était réalisé à différents temps post-effort : 30 secondes (**Étude III**) ou une minute (**Étude II**), deux minutes, trois minutes, cinq minutes et enfin dix minutes.

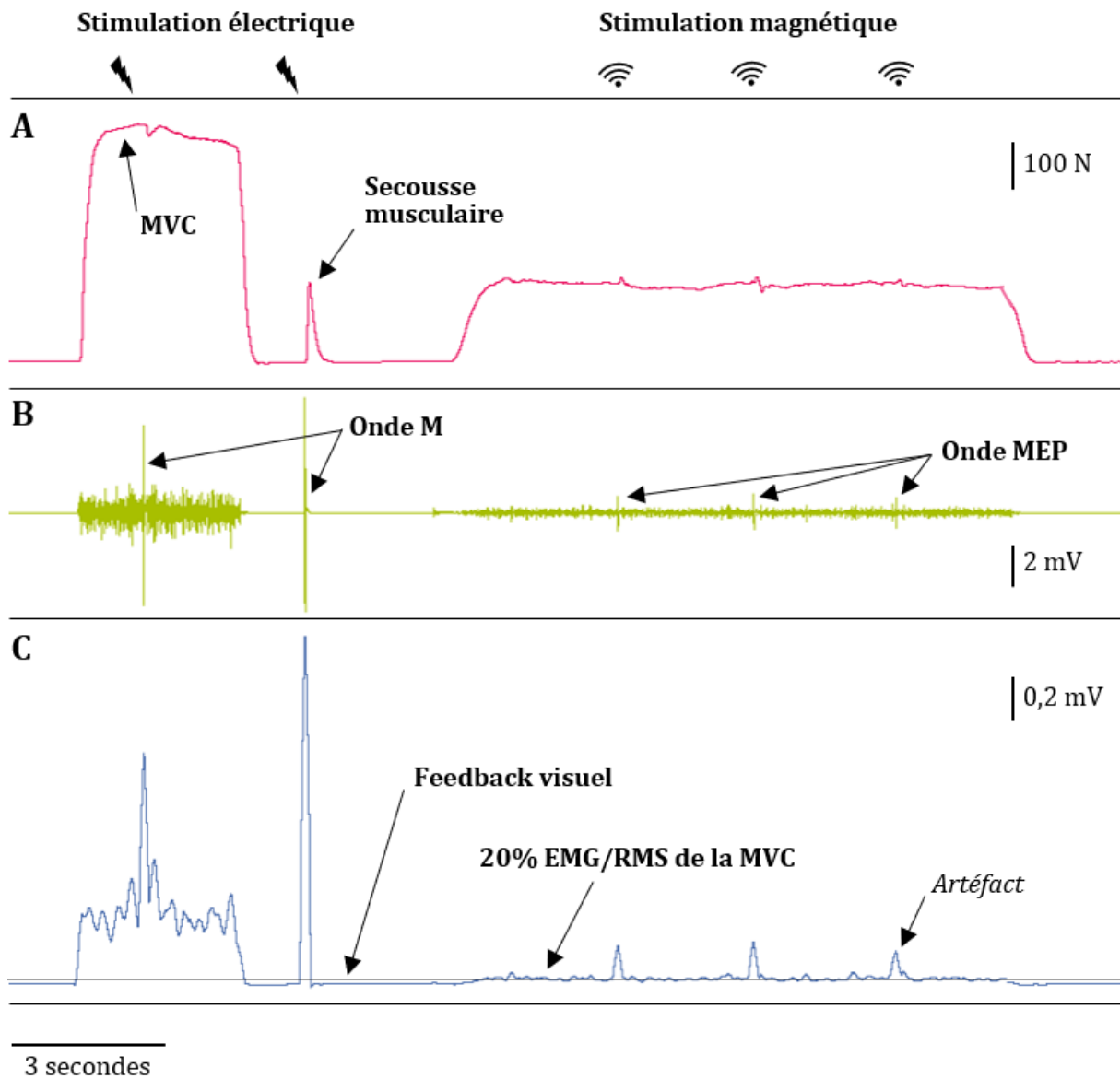


FIGURE 25 : ILLUSTRATION DU PROTOCOLE DE CONTRACTIONS STANDARDISÉ.

Une MVC avec stimulation surimposée et potentialisée est réalisée, suivie d'une contraction sous maximale (*i.e.* 20% de l'activité EMG/RMS mesurée lors d'une MVC) avec trois stimulations magnétiques transcrâniennes. Le signal A représente les signaux mécaniques, le signal B les signaux électromyographiques enregistrés sur le muscle *vastus lateralis* et le signal C la RMS du signal B. Figure créée à partir des données expérimentales de cette thèse.

La Figure 26, ci-dessous, résume le protocole neuromusculaire utilisé dans chacune des études.

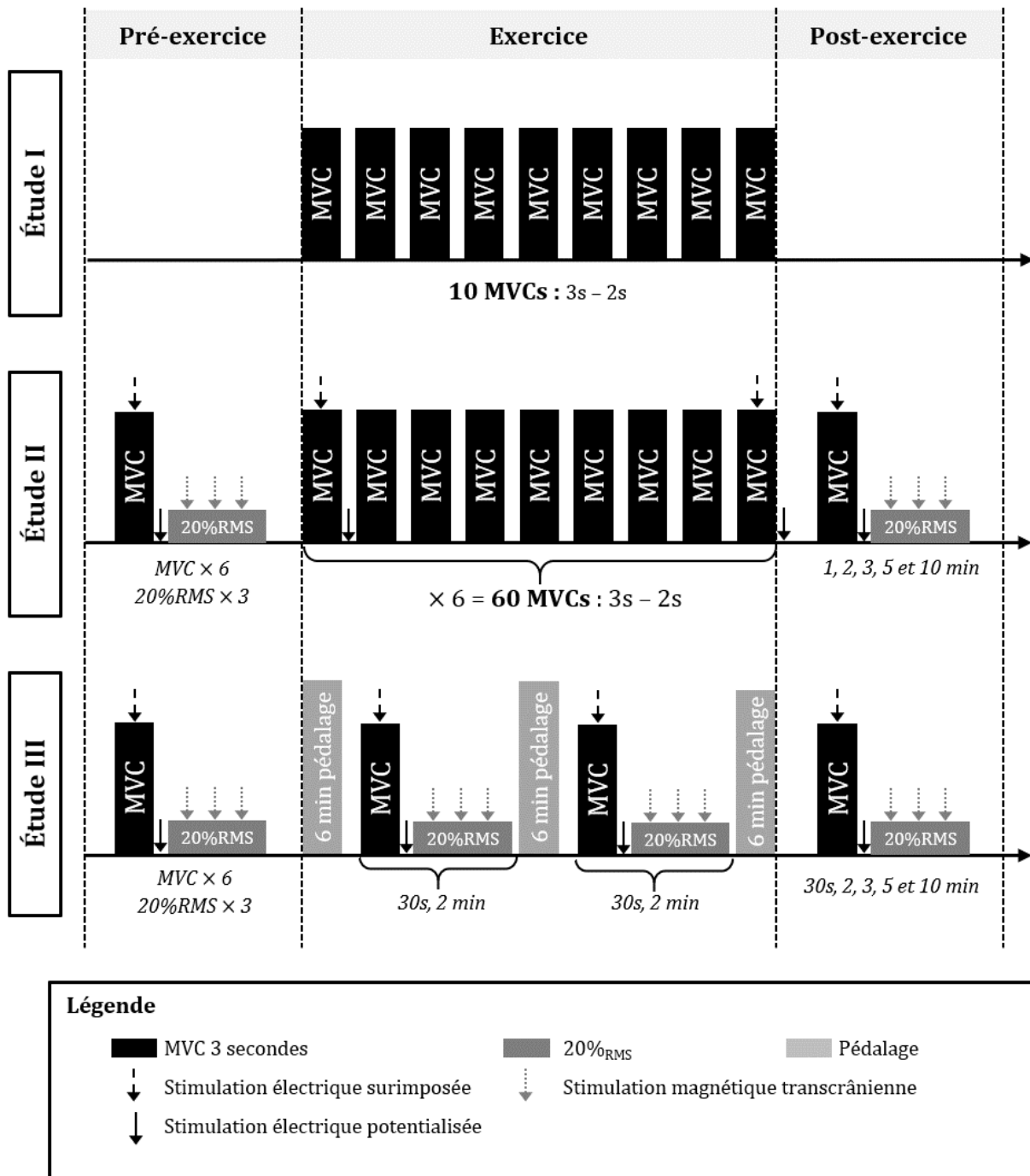


FIGURE 26 : SCHÉMA DES PROTOCOLES NEUROMUSCULAIRES UTILISÉS.

II.1.6. RECUEIL DES DONNÉES

Les signaux mécaniques ont été amplifiés à l'aide d'un amplificateur (Bridge Amplifier – modèle FE221, AD Instruments, Bella Vista, New South Wales, Australie). Les signaux EMG ont été filtrés en bande passante (10 Hz – 1kHz) et amplifiés à l'aide d'un amplificateur (Octal Bio Amp – modèle FE234, AD Instruments, Bella Vista, New South Wales, Australie). Ces deux amplificateurs étaient connectés à un boîtier PowerLab 8/35 afin d'enregistrer simultanément les signaux à une fréquence d'échantillonnage de 2000 Hz à l'aide d'un boîtier d'acquisition (PowerLab 8/35 – modèle PL3508/P, ADInstruments, Bella Vista, New South Wales, Australie) et visualisés à l'aide de son système d'acquisition *LabChart* version 8 (AD Instruments, Bella Vista, New South Wales, Australie).

II.1.7. ANALYSE DES DONNÉES

Le traitement des données a été réalisé grâce à un programme *Matlab* (version R2019b, The Mathworks, Natick, USA). La fatigue neuromusculaire du quadriceps a été quantifiée par des changements pré vs post-exercice des variables rapportées dans le tableau 4 dont l'analyse est détaillée après.

TABLEAU 4 : RÉSUMÉS DES VARIABLES NEUROMUSCULAIRES ÉTUDIÉES DANS CETTE THÈSE.

VARIABLES	PARAMÈTRES	SIGNAL	STIMULATION
<i>Altérations neuromusculaires</i>			
MVC	Contraction maximale volontaire	Mécanique	-
<i>Altérations centrales</i>			
RMS.M_{max}⁻¹	Activité musculaire	EMG	-
RMS_{%MVC}	Activité musculaire	EMG	-
VA	Niveau d'activation volontaire	Mécanique	Électrique
MEP.cM_{max}⁻¹	Excitabilité corticospinale	EMG	Magnétique
<i>Altérations périphériques</i>			
M_{max}	Amplitude onde M maximale	EMG	Électrique
Paramètres de la secousse potentialisée :			
Q_{tw}	Amplitude	Mécanique	Électrique
CT	Temps de contraction	Mécanique	Électrique
HRT	Temps de demi-relaxation	Mécanique	Électrique
MRFD	Taux de montée en force maximal	Mécanique	Électrique

EMG : électromyographie. Les stimulations électriques ont été obtenues à partir de neurostimulation électrique du nerf fémoral et les stimulations magnétiques à partir de stimulations magnétiques transcrâniennes appliquées sur le cortex moteur.

À partir des données mécaniques, les paramètres de la MVC ont été analysés selon : la **MVC** (amplitude de force maximale) ainsi que l'amplitude de la secousse surimposée et l'amplitude de la secousse potentialisée pour mesurer le niveau d'activation volontaire (**VA**) selon l'équation suivante (Gandevia, 2001) :

$$[4] \quad \mathbf{VA} (\%) = \left[1 - \frac{\text{Secousse Surimposée}}{\text{Secousse potentialisée (Q}_{tw})} \right] \times 100$$

De plus, les paramètres de la secousse musculaire ont été analysés selon :

- **L'amplitude** : pic de force (Q_{tw}).
- **Le temps de contraction** : temps entre le début de la réponse mécanique et Q_{tw} .
- **Le temps de demi-relaxation** : temps entre Q_{tw} et la réduction de Q_{tw} de moitié.
- **Le taux de montée en force maximal** : taux de développement de force le plus élevée sur un intervalle de 10 ms au cours de la montée en force.

À partir des données électromyographiques, l'amplitude pic à pic de l'onde M (**Onde M_{max}**) et de l'onde MEP (Onde MEP_{max}) sur les trois chefs musculaires superficiels du quadriceps (*vastus lateralis*, *vastus medialis* et *rectus femoris*) ont été calculées. L'onde MEP était normalisée à l'onde M_{max} concomitante ($MEP \cdot cM_{max}^{-1}$) pour s'affranchir de tout changement périphérique tel que l'excitabilité du sarcolemme. L'activité musculaire des trois chefs superficiels du quadriceps au cours des MVC a été calculée selon la RMS déterminée sur un intervalle de 500 ms autour du pic de force maximale. La RMS a ensuite été normalisée par rapport à l'onde M_{max} ($RMS \cdot M_{max}^{-1}$) ou à la RMS de la MVC pré-exercice ($RMS\%MVC$) selon les études. Ces variables ont été calculées sur les trois chefs musculaires du quadriceps à savoir : le *vastus lateralis*, le *vastus medialis* et le *rectus femoris*.

Les analyses statistiques des **Études I et II** ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 8 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Les analyses statistiques de l'**Étude III** ont été réalisées à l'aide du logiciel Statistica 10 (Stat-Soft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). L'ensemble des graphiques a été réalisé à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 8 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

II.2. PARAMÈTRES ARCHITECTURAUX

Au cours de l'**Étude II**, l'architecture musculaire du muscle *vastus lateralis* a été étudiée à l'aide d'un échographe (Toshiba Aplio XV; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japon) et d'une sonde linéaire de 58 mm (PLT-805AT 8.0-MHz). Les participantes étaient allongées sur le dos avec la jambe relâchée. Un gel de transmission hydrosoluble a été appliqué sur la sonde. La sonde a été placée perpendiculairement à la peau et longitudinalement à 62,5 % de la distance entre l'épine iliaque antérosupérieure et le condyle latéral du fémur (Selva Raj *et al.*, 2017). Cinq images échographiques ont été prises et enregistrées.

Les images ont été analysées avec le logiciel ImageJ (version 1.8.0, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Les paramètres d'épaisseur musculaire, d'angle de pennation et de longueur des fascicules ont été mesurés (Figure 27). L'épaisseur musculaire a été déterminée comme la distance entre le bord supérieur de l'aponévrose superficielle et le bord supérieur de l'aponévrose profonde. L'angle de pennation a été déterminé comme l'angle formé entre une fibre musculaire et l'aponévrose profonde. La

longueur des fibres a été déterminée comme la distance d'une fibre entre son insertion sur l'aponévrose superficielle et son insertion sur l'aponévrose profonde. Pour chaque image, une moyenne sera effectuée à partir de trois valeurs (épaisseur musculaire : extrémité gauche, milieu, extrémité droite ; angle de pennation : cinq mesures réalisées puis exclusion de la valeur minimale et maximale ; longueur des fascicules par projection : trois mesures aléatoires) (Mairet *et al.*, 2006; Ando *et al.*, 2014). Sur les cinq images, les valeurs minimales et maximales de chaque variable ont été exclues, pour calculer une moyenne sur les trois valeurs restantes.

Ces analyses ont été réalisées par deux investigateurs indépendants (dont j'ai fait partie). Pour chaque variable, le coefficient intra-investigateur et inter-investigateur ne devait pas excéder 5%, en quel cas les analyses devaient être réitérées.

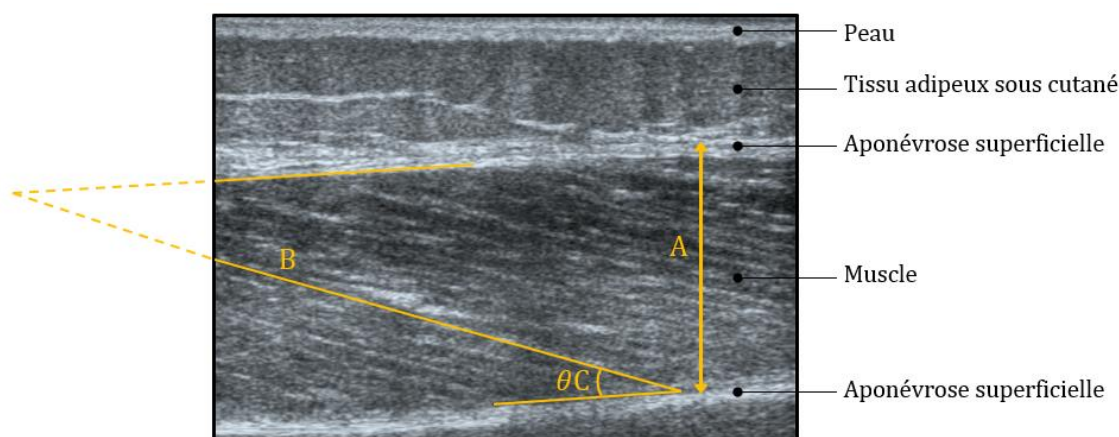


FIGURE 27 : ARCHITECTURE MUSCULAIRE DU MUSCLE *VASTUS LATERALIS* OBTENUE PAR ÉCHOGRAPHIE. Exemple d'une image échographique représentative d'une patiente incluse dans l'Étude II illustrant les analyses de l'épaisseur musculaire (A), de la longueur des fascicules (B) et de l'angle de pennation (C).

II.3. PARAMÈTRES CARDIORESPIRATOIRES

Au cours de l'Étude III, des analyses cardiorespiratoires ont été réalisées à l'aide d'un analyseur de gaz, l'appareil portable Cortex Metamax 3B (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). Les échanges gazeux ont été enregistrés au cours de l'épreuve d'effort maximale et au cours des tâches de pédalage. La fréquence cardiaque a été relevée et

synchronisée aux échanges gazeux à l'aide d'une ceinture cardio (Polar T31 transmitter and Advantage receiver, Polar Electro, Finlande) positionnée en dessous de la poitrine.

L'épreuve d'effort maximal cardiorespiratoire ($\dot{V}O_{2max}$) consistait en un test incrémental sur ergocycle en position semi-couchée (Ergoline GmbH, Ergoselect 600, Bitz, Allemagne). La cadence était fixée à 60 révolutions par minutes (rpm) et la puissance de départ à 40 W avec une incrémentation de 10 W par minute (Vincent *et al.*, 2013). Le test était réalisé jusqu'à épuisement et/ou lorsque la participante n'était pas capable de maintenir la cadence (± 10 rpm) pendant 5 secondes consécutives (Saynor *et al.*, 2013). Les critères de maximalité ($QR \geq 1,1$; atteinte de la fréquence cardiaque maximale (FC_{max}) théorique ; plateau de $\dot{V}O_2$) ont été également vérifiés. La puissance maximale aérobie (PMA) a été déterminée comme la plus petite intensité d'exercice induisant un plafonnement de la consommation d' O_2 . Afin de s'assurer qu'il s'agissait bien de la $\dot{V}O_{2max}$, un test de validation était réalisé. Toujours à 60 rpm, ce test constant était réalisé à 105% de la PMA jusqu'à épuisement selon les mêmes critères que le test incrémental (Rossiter *et al.*, 2006; Poole & Jones, 2017). La $\dot{V}O_{2max}$ développée pendant ce test de validation était relevée et comparée à la $\dot{V}O_{2max}$ du test incrémental.

Au cours des tâches de pédalage, la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) ainsi que la fréquence cardiaque (FC) ont été enregistrées en continu.

II.4. PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

Étant donné que les contractions excentriques induisent des dommages musculaires (Proske & Morgan, 2001), ces derniers ont été quantifiés au niveau systémique cours de l'**Étude III**. Des échantillons de sang ont été prélevés dans une veine du bras au niveau du pli du coude dans des conditions de repos avant la séance de pédalage excentrique et 24h après. Les échantillons sanguins ont été collectés dans des tubes d'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA) de 4 mL. La mesure de l'anion superoxyde a été immédiatement effectuée sur du sang total frais par résonance paramagnétique électronique. Le reste des échantillons de sang a été immédiatement centrifugé (10 minutes à 2000g), et le plasma a été collecté et conservé à $-80^{\circ}C$. Le kit de dosage de l'activité de la créatine kinase (CK) (Sigma-Aldrich, MAK116) et le kit de dosage de l'activité du lactate déshydrogénase (LDH) (Sigma-Aldrich, MAK066) ont ensuite été réalisés dans des plaques de 96 puits selon les instructions du fabricant.

II.5. PARAMÈTRES ANNEXES

Pour l'ensemble des participantes (**Étude I, II et III**), la composition corporelle a été évaluée à l'aide d'une balance à impédancemétrie cliniquement validée (SECA mBCA 515, SECA GmbH & Co. KG, Hamburg, Allemagne) (Bosy-Westphal *et al.*, 2013). Le poids, la masse maigre, la masse grasse et la masse musculaire squelettique ont été relevés.

Au cours de l'**Étude I**, les capacités d'exercice ont été évaluées à l'aide du test de marche de 6 minutes selon des recommandations scientifiquement validées (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002). Le test était réalisé dans un couloir de 20 mètres, plat, rectiligne, délimité et non fréquenté avec des consignes standards. La distance totale de marche était relevée.

III. PARAMÈTRES SUBJECTIFS

III.1. QUESTIONNAIRES

III.1.1. QUALITÉ DE VIE ET FATIGUE

Les questionnaires EORTC QLQ-C30 version 3 (**Étude I**) (Aaronson *et al.*, 1993), le FACT-G version 4 (**Étude I et II**) (Butt *et al.*, 2013) ont été utilisés pour évaluer la qualité de vie. Concernant le QLQ-C30, l'échelle comporte cinq échelles fonctionnelles (physique, psychologique, cognitive, émotionnelle et sociale), neuf échelles symptomatiques (fatigue, douleur, nausée/vomissement, diarrhée, constipation, dyspnée, insomnie, perte d'appétit et difficultés financières) et une échelle de qualité de vie/santé globale. Les échelles fonctionnelles et symptomatiques se cotent de 1 (pas du tout) à 4 (beaucoup), alors que l'échelle de la santé globale se cote de 1 (très mauvais) à 7 (excellent). Un score global allant de 0 à 100 est ensuite calculé pour chaque composante évaluée. Plus le score est élevé, plus les perceptions de la participante sont bonnes, excepté pour les symptômes où plus le score est élevé, plus le sujet perçoit les symptômes. Le FACT-G est composé de 27 items qui regroupent quatre échelles de bien être (physique, familial et social, émotionnel et fonctionnel). Les échelles sont cotées de 0 (pas du tout) à 4 (énormément). Les femmes saines (**Étude II**) ont été évaluées à l'aide du FACT-GP composé de 21 items, soit le même questionnaire que le FACT-G où les six items faisant référence à la maladie ont été supprimés. La sous-échelle FACT-F composée de 13 items a également été utilisée pour

investiguer la fatigue perçue (**Étude I et II**). Pour chaque échelle, des scores plus élevés indiquent une meilleure qualité de vie ou moins de fatigue.

III.1.2. NIVEAU D'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Le niveau d'activité physique des participantes de l'**Étude I** et de l'**Étude II** a été relevé à l'aide du questionnaire GPAQ version 2 composé de 16 items (Armstrong & Bull, 2006). Ce questionnaire recueille des informations sur trois domaines d'activités au cours d'une semaine typique : activité au travail, déplacements et activités de loisirs. Un score par domaine d'activité ainsi qu'un score global a été calculé en MET-min/semaine, où plus le score est élevé, meilleur est le niveau d'activité physique.

III.2. ÉCHELLES

III.2.1. PERCEPTION DE L'EFFORT

La perception de l'effort au cours de la tâche de pédalage lors de l'**Étude III** a été quantifiée selon l'échelle CR10 (Borg, 1998).

III.2.2. DOULEURS MUSCULAIRES

Étant donné que les contractions excentriques induisent des douleurs musculaires (Wilke & Behringer, 2021), ces dernières ont été quantifiées au cours de l'**Étude III**. Les douleurs musculaires localisées au niveau des muscles extenseurs du genou ont été quantifiées à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 10 cm. Suite à trois relevés de chaise, il a été demandé au patient de graduer entre 0 et 10 le niveau de douleur ressenti au niveau des cuisses, 0 correspondant à aucune douleur et 10 à une douleur insupportable (Peñailillo *et al.*, 2013).

L'ensemble des paramètres mesurés dans cette thèse sont résumés dans le tableau 5 ci-après.

TABLEAU 5 : RÉSUMÉ DES VARIABLES ÉTUDIÉES DANS CETTE THÈSE SELON LES ÉTUDES.

Paramètres	Méthode	Étude I	Étude II	Étude III
<i>Paramètres objectifs</i>				
Neuromusculaires				
Force de préhension	Dynamomètre	X		
Force extenseurs du genou	Capteur de force	X	X	X
Activité musculaire	Électromyographie		X	X
Niveau d'activation volontaire			X	X
Onde M	Stimulation électrique		X	X
Secousse potentialisée			X	X
Excitabilité corticospinale	Stimulation magnétique		X	X
Architecturaux				
Épaisseur musculaire			X	
Longueur des fascicules	Échographie		X	
Angle de pennation			X	
Cardiorespiratoires				
Consommation d'O ₂	Analyseur de gaz		X	
Fréquence cardiaque	Cardiofréquence-mètre		X	
Biologiques				
Créatine Kinase				X
Lactate déshydrogénase	Activité enzymatique			X
Anion superoxyde	RPE			X
<i>Paramètres subjectifs</i>				
Questionnaires				
Qualité de vie	EORTC QLQ-C30	X		
	FACT-G	X	X	
	FACT-GP		X	
Fatigue perçue	FACT-F	X	X	
Niveau d'activité physique	GPAQ	X	X	
Échelles				
Perception de l'effort	Échelle de Borg			X
Douleurs musculaires	EVA			X

EORTC QLQ-C30 : *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life core questionnaire 30 items (QLQ-C30)* ; EVA : échelle visuelle analogique ; FACT-G : *functional assessment of cancer therapy – general* ; FACIT, *functional assessment of chronic illness therapy – fatigue* ; GPAQ : *global physical activity questionnaire* ; RPE : *résonance paramagnétique électronique*.

CHAPITRE 4 : ÉTUDES

ÉTUDE I

Déconditionnement musculaire et réduction des capacités d'exercice précoce au cours de la chimiothérapie (néo)adjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce

IMPLICATIONS PERSONNELLES

En tant que co-investigatrice principale, j'ai participé à la conception de l'étude et à la rédaction de la demande d'autorisation auprès du comité de protection des personnes. J'ai été chargée de recruter l'ensemble des participantes et j'ai réalisé chacune des investigations. Je me suis occupée de la gestion du cahier d'observation électronique (e-CRF) et de l'analyse des données. J'ai également participé à la rédaction de l'article protocole et de l'article original dont je suis co-première auteur.

ARTICLE PROTOCOLE PUBLIÉ

Mallard J*, **Hucteau E***, Schott R, Petit T, Demarchi M, Belletier C, Ben Abdelghani M, Carinato, H, Chiappa P, Fischbach C, Kalish-Weindling M, Bousinière A, Dufour P, Favret F, Pivot X, Hureau, TJ, & Pagano AF (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.

ARTICLE ORIGINAL PUBLIÉ

Mallard J*, **Hucteau E***, Schott R, Trens P, Pflumio C, Kalish Weindling M, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF (2023). Early skeletal muscle deconditioning and reduced exercise capacity during (neo)adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer*, 129(2):215-225.

* Auteurs ayant contribué de manière égale.

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Le traitement par chimiothérapie utilisé dans la prise en charge d'un cancer du sein induit une fatigue supérieure aux autres traitements (Abrahams *et al.*, 2016). En étant considérée comme le symptôme le plus fréquent pendant (de Jong *et al.*, 2002) et après la chimiothérapie (Ruiz-Casado *et al.*, 2021), la fatigue associée au cancer est l'effet secondaire ayant le plus d'impact sur la qualité de vie des patientes (Ruiz-Casado *et al.*, 2021).

Comme souligné dans la revue de littérature, l'étude de la fatigue doit se faire aussi selon sa dimension physique, faisant référence à la fatigue neuromusculaire. Depuis peu, des études s'intéressant à la fatigue neuromusculaire au cours d'un cancer du sein ont émergé mettant en évidence une augmentation de la fatigue neuromusculaire globale en fin de chimiothérapie (Klassen *et al.*, 2017; Gadéa *et al.*, 2018). Cependant, si ces études fournissent des informations intéressantes sur la fatigue neuromusculaire de patientes atteintes d'un cancer du sein, aucune étude n'a étudié son évolution au cours de la chimiothérapie. Il semble pertinent d'identifier si ces altérations interviennent rapidement au cours du traitement, afin d'envisager par la suite une prise en charge par l'activité physique précoce au cours du traitement, en prévention et non en réaction, des potentielles altérations observées.

Cette première étude longitudinale avait ainsi pour objectif de caractériser l'évolution de la fatigue neuromusculaire globale au cours de la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce.

*L'étude I de cette thèse fait partie d'une étude de plus grande envergure menée sur trois cohortes de patients : cancer du sein, cancer du côlon et cancer du poumon dont le protocole a été publié (**Étude I Protocole** présentée en annexe). Particulièrement, la cohorte sein a fait l'objet de cette première étude de thèse également portée par Joris Mallard qui s'est intéressé spécifiquement au déconditionnement musculaire dont l'ensemble des résultats sont présentés dans la publication (**Étude I**).*

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE

DÉCONDITIONNEMENT MUSCULAIRE ET RÉDUCTION DE LA CAPACITÉ D'EXERCICE PRÉCOCE AU COURS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN DE STADE PRÉCOCE

INTRODUCTION : La fatigue est l'effet secondaire majeur ressenti par les patientes atteintes d'un cancer du sein, et a été associée au déconditionnement musculaire. Si la fatigue associée au cancer se développe précocement au cours de la chimiothérapie, l'évolution du déconditionnement musculaire et ses conséquences sur la capacité d'exercice restent à déterminer. Cette étude visait ainsi à caractériser l'évolution du déconditionnement musculaire et de la capacité d'exercice au cours de la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce.

MÉTHODE : Cent patientes atteintes d'un cancer du sein ont réalisé trois visites : avant, à huit semaines et à la fin de la chimiothérapie. La composition corporelle a été évaluée par impédancemétrie, la force et la fatigue musculaire des muscles extenseurs du genou et de la préhension via des contractions maximales volontaires, et la capacité d'exercice à l'aide du test de marche de 6 minutes. Le niveau d'activité physique, la qualité de vie et la fatigue perçue ont été quantifiés par questionnaires.

RÉSULTATS : Une diminution de la masse musculaire (-2,3%, $P=0,002$), de la tolérance à l'effort (-6,7% ; $P<0,001$) et de la force des muscles extenseurs du genou (-4,9% ; $P<0,001$), est apparue dès les huit premières semaines de traitement ($P<0,001$; $P=0,021$; $P=0,050$, respectivement). Uniquement la tolérance à l'effort a continué à diminuer sur la fin du traitement (-6,7% ; $P<0,001$). La force des muscles de préhension n'a été diminuée qu'en fin de chimiothérapie (-2,5 %, $P=0,001$). Aucun changement de fatigue neuromusculaire n'a été rapporté en fin de chimiothérapie sur les deux groupes musculaires. Enfin, la qualité de vie et la fatigue associée au cancer ont été également altérées dès huit semaines de traitement ($P<0,001$), sans changement par la suite. Aucune modification du niveau d'activité physique n'a été rapportée.

CONCLUSION : Tout comme la fatigue associée au cancer, le déconditionnement musculaire et la réduction de la capacité d'exercice sont apparus dès les huit premières semaines de chimiothérapie. Leurs apparitions précoces au cours du traitement suggèrent la nécessité de contrecarrer leur apparition par la mise en place de l'exercice dès l'initiation de la chimiothérapie.


MOTS CLÉS : fatigue associée au cancer ; atrophie musculaire ; capacité d'exercice ; force musculaire ; fatigue musculaire ; déconditionnement musculaire.

Received: 11 August 2022 | Revised: 17 September 2022 | Accepted: 6 October 2022

DOI: 10.1002/cncr.34533

ORIGINAL ARTICLE

Early skeletal muscle deconditioning and reduced exercise capacity during (neo)adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer

Joris Mallard MSc^{1,2,3} | Elyse Hucteau MSc^{1,2,3} | Roland Schott MD³ |
 Philippe Trenz MD³ | Carole Pflumio MD³ | Michal Kalish-Weindling MD³ |
 Fabrice Favret PhD^{1,2} | Xavier Pivot MD, PhD³ | Thomas J. Hureau PhD^{1,2} |
 Allan F. Pagano PhD^{1,2} 

¹Biomedicine Research Centre of Strasbourg (CRBS), Mitochondria, oxidative stress, and muscular protection laboratory (UR 3072), Strasbourg, France

²Faculty of Sport Sciences, European Centre for Education, Research and Innovation in Exercise Physiology (CEERIPE), University of Strasbourg, Strasbourg, France

³Institute of Cancerology Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France

Correspondence

Allan F. Pagano, Faculté des Sciences du Sport - Le Portique, bureau 310 - 14 rue René Descartes 67084 Strasbourg Cedex, France. Email: allan.pagano@unistra.fr

Funding information

Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS); Université de Strasbourg

Abstract

Background: Fatigue is a hallmark of breast cancer and is associated with skeletal muscle deconditioning. If cancer-related fatigue occurs early during chemotherapy (CT), the development of skeletal muscle deconditioning and its effect on exercise capacity remain unclear. The aim of this study was to investigate the evolution of skeletal muscle deconditioning and exercise capacity in patients with early-stage breast cancer during CT.

Methods: Patients with breast cancer had a visit before undergoing CT, at 8 weeks, and at the end of chemotherapy (post-CT). Body composition was determined through bioelectrical impedance analysis. Knee extensor, handgrip muscle force and fatigue was quantified by performing maximal voluntary isometric contractions and exercise capacity using the 6-min walking test. Questionnaires were also administered to evaluate quality of life, cancer-related fatigue, and physical activity level.

Results: Among the 100 patients, reductions were found in muscle mass (−2.3%, $p = .002$), exercise capacity (−6.7%, $p < .001$), and knee extensor force (−4.9%, $p < .001$) post-CT, which occurred within the first 8 weeks of treatment with no further decrease thereafter. If muscle fatigue did not change, handgrip muscle force decreased post-CT only (−2.5%, $p = .001$), and exercise capacity continued to decrease between 8 weeks and post-CT (−4.6%, $p < .001$). Quality of life and cancer-related fatigue were impaired after 8 weeks ($p < .001$) and remained stable thereafter, whereas the physical activity level remained stable during chemotherapy.

Joris Mallard and Elyse Hucteau contributed equally to this work.

Thomas J. Hureau and Allan F. Pagano contributed equally to this work.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2022 The Authors. Cancer published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Cancer Society.

Conclusions: Similar to cancer-related fatigue, skeletal muscle deconditioning and reduced exercise capacity occurred early during breast cancer CT. Thus, it appears essential to prevent these alterations through exercise training implemented during CT.

KEYWORDS

cancer-related fatigue, exercise capacity, muscle atrophy, muscle fatigue, muscle force

INTRODUCTION

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer worldwide,¹ and chemotherapy (CT) is extensively administered to treat this disease. However, CT is not devoid of side effects such as chronic fatigue,² defined as a persistent, subjective sense of tiredness related to cancer or cancer treatment that interferes with usual functioning and is not fully reversed by rest.^{3,4} Specifically, cancer-related fatigue is a highly prevalent symptom⁵ that is frequently experienced from CT initiation^{6,7} and can persist for years after treatment completion.⁸

Mechanistically, cancer-related fatigue is associated with skeletal muscle deconditioning, which is defined as a direct consequence of global muscle homeostasis perturbation, leading to a decrease in muscle mass and/or force, as well as an increase in muscle fatigue.^{9,10} It is known that both cancer-related fatigue and skeletal muscle deconditioning represent major actors in a vicious cycle in which cancer-related fatigue leads to a reduction in daily physical activity, resulting in skeletal muscle deconditioning that reinforces fatigue again.^{11,12} This vicious cycle leads to a decrease in exercise capacity⁹ and diminishes the quality of life⁶ of patients with breast cancer. However, although cancer-related fatigue increased quickly after the start of the CT (ie, between 2 and 7 days),^{13,14} alterations in the previously mentioned parameters were only documented post-CT or even later in cancer survivors.¹⁵⁻²⁰

A better characterization of skeletal muscle deconditioning development in patients with breast cancer undergoing CT will help in determining the optimal timing to implement efficient prevention strategies, such as exercise training interventions. In this context, the aim of the present study was to investigate the development of cancer-related fatigue, skeletal muscle deconditioning, and exercise capacity. We hypothesized that patients with breast cancer would experience, in parallel to the well-described increase in cancer-related fatigue, early skeletal muscle deconditioning and reduced exercise capacity during CT treatment.

METHODS

Participants and study design

We previously published the full description of the study design and assessments used in this cohort clinical study.¹¹ Patients with breast cancer from the Institut de Cancérologie Strasbourg Europe were

included in the PROTECT-01 study (NCT03956641). All patients provided written informed consent before enrollment, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and ethics approval received from the national ethics committee (2019-A00848-49). The patients had three visits: (1) before the first CT administration (pre-CT), (2) 8 weeks after, and (3) within 2 weeks after CT completion (post-CT). All assessments are detailed here.

The eligibility criteria included nonpregnant women at least 18 years old with a World Health Organization performance status of 0 to 2 who were diagnosed with early-stage breast cancer and treated with (neo)adjuvant CT. Patients were excluded if they had psychiatric, musculoskeletal, or neurological disorders. Note that it was initially planned to include patient cohorts of lung and colorectal metastatic cancer²¹ but they were withdrawn because we were not able to recruit them in our hospital.

Body composition

Body composition was determined using a bioelectrical impedance analysis device (SECA mBCA 515, SECA, Germany).²² Body mass, lean mass, fat mass, extracellular water, and skeletal muscle mass (total, arm, trunk, leg) were measured. For the arms and legs, the mean between the right and left limbs was calculated. Body composition assessment was performed at the same time of day, in underwear and without water consumption 1 hour before.

Muscle force

Knee extensor muscle force was assessed in a seated position with the hip and knee joints fixed at 100° and 90°, respectively (where 180° represents a full knee extension) and aligned with the frontal axis. An ergometer connected to a force transducer (Force sensor kit, Chronojump, Spain) was strapped above the ankle to the lower right leg.

The handgrip muscle force was measured using a handgrip dynamometer (Takei, TK200, Takei Scientific Instruments, Japan).²³ Patients sat upright in a chair with their feet touching the ground. The dominant arm was placed with the elbow flexed at 90° on a table, and the forearm and hand were placed in a neutral position.

For each muscle group, after a familiarization and a standardized warm-up, patients were asked to perform three 3-s maximal voluntary

isometric contractions under verbal encouragement.^{24,25} There was a 30-s rest period between each contraction. The mean value of the three trials was used for further analysis.

Muscle fatigue

Patients were placed in the same position as in the muscle force assessment. For both knee extensors and handgrip muscles, muscle fatigue was assessed by performing ten 3-s maximal voluntary isometric contractions under verbal encouragement with a 2-s rest period between each contraction. Muscle fatigue was calculated as the percent difference in peak force between the first and the last contraction.²⁶

Exercise capacity

Exercise capacity was assessed using the 6-min walking test.²⁷ Patients walked alone with no disturbance in a covered, flat, straight, well-delineated, 20-m corridor. Instructions were systematically given to the patient, and the total distance walked during the test (in meters) was used to assess exercise capacity.

Questionnaires

Quality of life and perceived fatigue

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life core questionnaire 30 items (EORTC QLQ-C30) version 3²⁸ and the functional assessment of chronic illness therapy - fatigue (FACIT-F) version 4²⁹ were used to assess the quality of life. For the EORTC QLQ-C30, the questionnaire includes five functioning scales and three symptom scales. Additional cancer symptoms and financial difficulties were also reported by separate items. Higher scores on the global and functioning scales were considered to be better, and a lower score on the symptom scale was considered to be better. A score for each subdomain of the FACIT-F was calculated. Additionally, the fatigue subscale was used to reflect self-reported fatigue. For every scale, higher scores indicate better functioning or less fatigue.

Physical activity level

Physical activity level was assessed using the 16-item global physical activity questionnaire (GPAQ) version 2.³⁰ The GPAQ was used to collect information on sedentary behavior and physical activity in three domains (activity at work, travel to and from places, and recreational activities during a typical week). A global score was calculated in metabolic equivalents (min/week), in which the higher the score, the better the patient's physical activity level.

Sample size calculation and statistical analysis

The sample size calculation, fully described in Mallard et al.,²¹ was based on a reduction in 6-min walking test and resulted in 300 patients being included, equally divided into three groups of interest: 100 patients with breast cancer, 100 patients with lung metastatic cancer, and 100 patients with colorectal metastatic cancer. However, as mentioned previously, metastatic cohorts were cancelled, and we

TABLE 1 Participant characteristics at baseline

Participant characteristics	n = 100
Characteristic (mean ± SD)	
Age (year)	52 ± 11
Body mass (kg)	71 ± 16
Body mass index (kg/m ²)	27 ± 6
Physical activity level (n)	
Inactive/low	51
Moderate	43
High	6
Performance status WHO (n)	
0	77
1	22
2	1
Grading SBR (n)	
II	46
II to III	13
III	41
Tumor type (n)	
Triple negative	19
Luminal (A/B)	57
HER2-positive	24
Treatment setting (n)	
Adjuvant	53
Neoadjuvant	47
Chemotherapy regimen (n)	
Anthracycline-cyclophosphamide followed by paclitaxel	53
Anthracycline-cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab	18
Paclitaxel followed by anthracycline-cyclophosphamide	5
Paclitaxel	9
Paclitaxel + trastuzumab	2
Docetaxel-cyclophosphamide	13

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 2; SBR, Scarff-Bloom-Richardson; WHO, World Health Organization performance status.

consequently performed a calculation of the effect size posteriori. Based on the decrease in the 6-min walking test observed post-CT in our cohort of patients with breast cancer, the effect size calculated was 0.95.

Normal distribution of the data was visually checked through QQ plots and was found to be normally distributed for each variable. Homogeneity of variances was then checked with the Levene test. A mixed model analysis of variance (ANOVA) with repeated measures was used to assess the time-course (pre-CT, 8 weeks, and post-CT) of each outcome. Two-way mixed-design ANOVAs with repeated measures (muscle [handgrip vs knee extensors] × time [pre-CT, 8 weeks and post-CT]) were used to compare the decline of muscle force according to each muscle group. To compare the effect of the CT administration (adjuvant vs neoadjuvant) and CT regimens (Table 1) on the same outcomes, a two-way mixed design ANOVA (condition × time) with repeated measures was used. In case of deviation from sphericity, a Greenhouse-Geisser correction was applied to meet requirements of compound symmetry.

If significant differences were found, multiple comparison analysis was performed with the Tukey post hoc test. Statistical significance was set at $p < .05$. Statistical analyses and graphs were made with GraphPad Prism 6 software, and all values are expressed as the mean ± SD.

RESULTS

Patient characteristics

A total of 147 patients were screened and 100 patients were included in the study (Figure 1). All patients were assessed pre-CT (-1 ± 1 week before the first chemotherapy administration); their baseline characteristics are shown in Table 1. Eighty-six patients

had a second visit after 8 weeks of CT (8 ± 1 weeks), and 79 patients had a third visit post-CT (1 ± 1 week after CT completion). More precisely, two patients declined the second visit only, nine declined the third visit only and 12 declined both. Reasons justifying dropouts are reported in Figure 1. The mean CT duration was 17 ± 5 weeks. For all data, there was no specific effect of the CT administrations (ie, adjuvant vs neoadjuvant) or the chemotherapy regimen (Table 1). Consequently, the following results are presented as the mean ± SD for all patients regardless of treatment options.

Skeletal muscle mass

Despite the lack of change in body mass ($p = .150$; Figure 2A), lean mass ($p = .065$; Figure 2B), and fat mass ($p = .545$; Figure 2C) during CT, we found a significant decrease in skeletal muscle mass (-2.3% , $p = .002$; Figure 2D) post-CT, which occurred within the first 8 weeks of CT treatment ($p < .001$) with no further decrease thereafter ($p = .964$). Specifically, this decrease in skeletal muscle mass was mainly located at the trunk level (-2.9% , $p < .001$; Figure 2E), with no change in the arms ($p = .647$; Figure 2F) or legs ($p = .758$; Figure 2G). Finally, an increase in water retention was reported, as evidenced by an increase in extracellular water post-CT ($+4.4\%$, $p < .001$; Figure 2H), which occurred within the first 8 weeks of treatment ($+2.7\%$, $p < .001$).

Muscle force

As illustrated in Figure 3, the knee extensor force decreased and reached -4.9% post-CT (318 ± 84 N vs 297 ± 80 N, $p < .001$; Figure 3A). This decrease occurred during the first 8 weeks of treatment ($p = .049$) with no further decrease thereafter ($p = .071$).

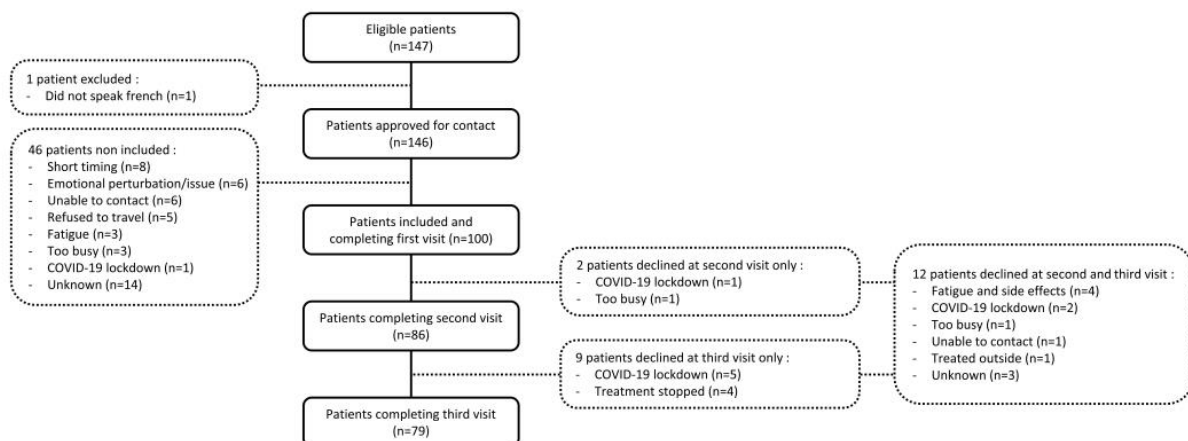


FIGURE 1 Flow chart of the participants

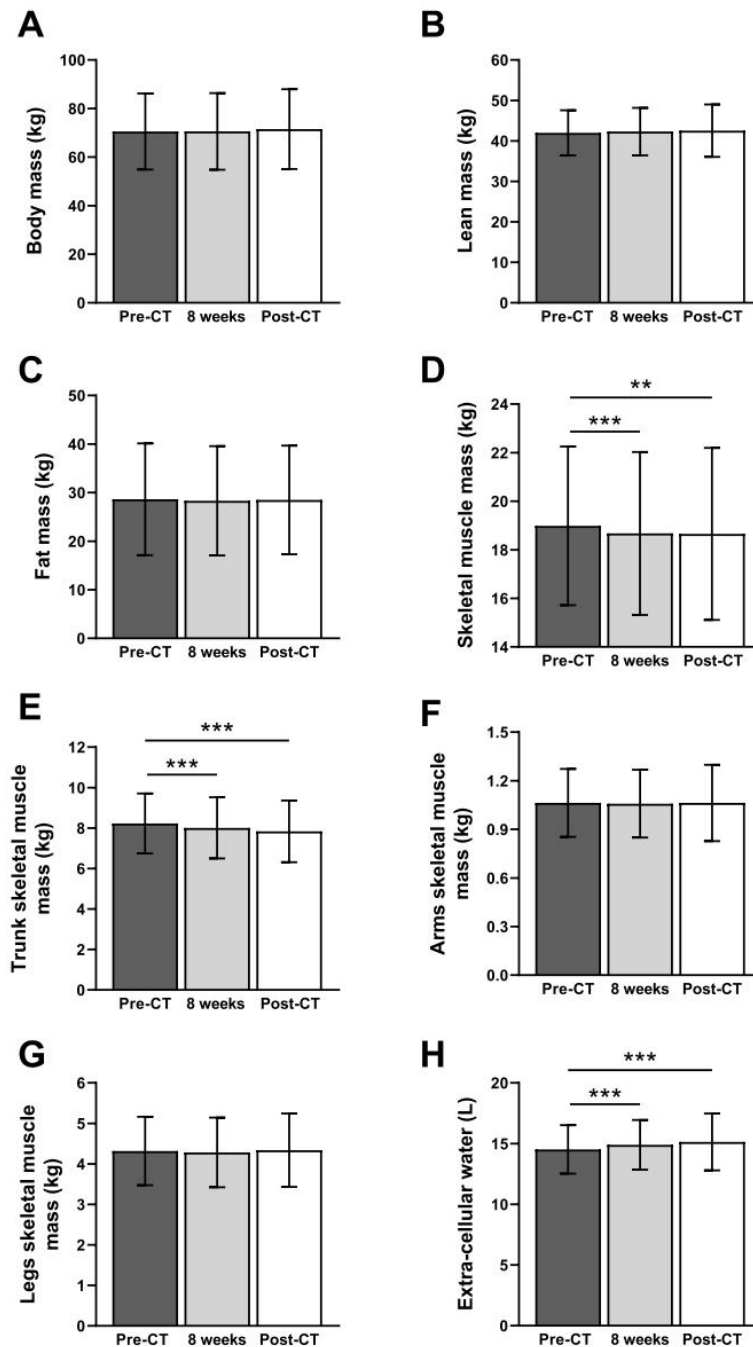


FIGURE 2 Body composition during chemotherapy. Body mass (A), lean mass (B), fat mass (C), skeletal muscle mass (D), trunk skeletal muscle mass (E), arm skeletal muscle mass (F), leg skeletal muscle mass (G), and extracellular water (H) assessed before (pre-CT, n = 100), after 8 weeks (8 weeks, n = 86), and at the end (post-CT, n = 79) of breast cancer CT. All values are expressed as the mean ± SD. **p* < .05, ***p* < .01, ****p* < .001. CT, chemotherapy

Handgrip muscle force decreased by 2.5% post-CT only (251 ± 53 N vs 241 ± 50 N, $p = .001$; Figure 3B). The two-way mixed-design ANOVAs showed significant muscle ($p < .001$) and time ($p < .001$) effect, without interaction effect ($p = .176$).

Muscle fatigue

No change in muscle fatigue was found post-CT for the knee extensors ($p = .543$, Figure 3C), whereas handgrip muscle fatigue

(Figure 3D) increased by 3.6% at 8 weeks ($p = .019$) and returned to baseline values at post-CT measurements ($p = .745$).

Exercise capacity

As documented in Figure 4, according to the distance achieved during the 6-min walking test, exercise capacity decreased after 8 weeks of CT (-2.8% , 540 ± 88 m vs 525 ± 81 m, $p = .021$) and continued to decrease to reach -6.7% post-CT (499 ± 77 m, $p < .001$).

Questionnaires: Physical activity level, perceived fatigue, and quality of life

The questionnaire scores and p values are reported in Table 2. The EORTC QLQ-C30 indicated substantial impairments after 8 weeks of

treatment in the global health status, all functional scales, and in the multiple symptom scales (including fatigue and dyspnea), with no further alteration thereafter. Pain increased post-CT, whereas constipation and loss of appetite increased after 8 weeks and then decreased post-CT. The FACIT-F showed alterations in quality of life after 8 weeks of CT, with no further alteration thereafter. More specifically, physical and social well-being decreased after 8 weeks of treatment, whereas emotional well-being improved compared with pre-CT. Using the GPAQ, no change was found in the total physical activity level throughout the treatment.

DISCUSSION

Thanks to measurements obtained pre-CT, during, and post-CT in patients with early-stage breast cancer, we showed different patterns in the development of cancer-related fatigue, skeletal muscle

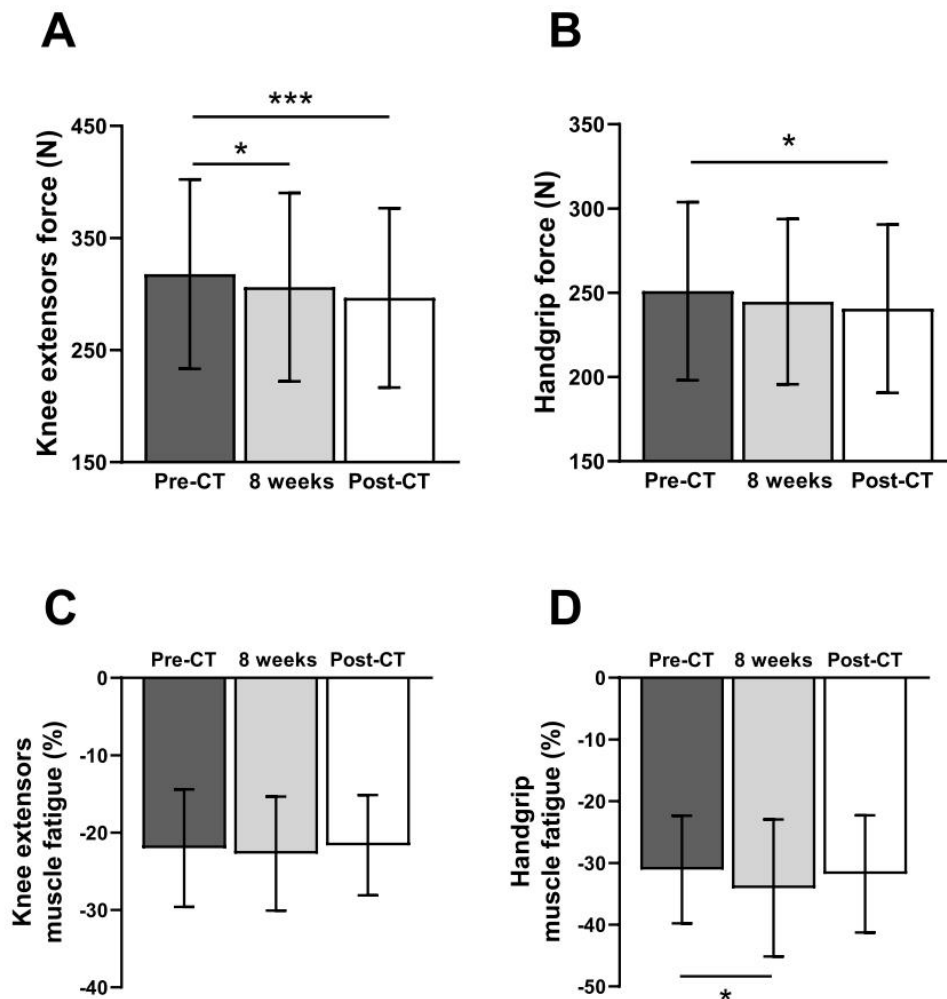


FIGURE 3 Muscle force and fatigue during chemotherapy. Knee extensor (A) and handgrip muscle (B) force and knee extensor (C) and handgrip (D) muscle fatigue assessed before (pre-CT, $n = 100$), after 8 weeks (8 weeks, $n = 86$), and at the end (post-CT, $n = 79$) of breast cancer CT. All values are expressed as the mean \pm SD. $*p < .05$, $***p < .001$. CT, chemotherapy

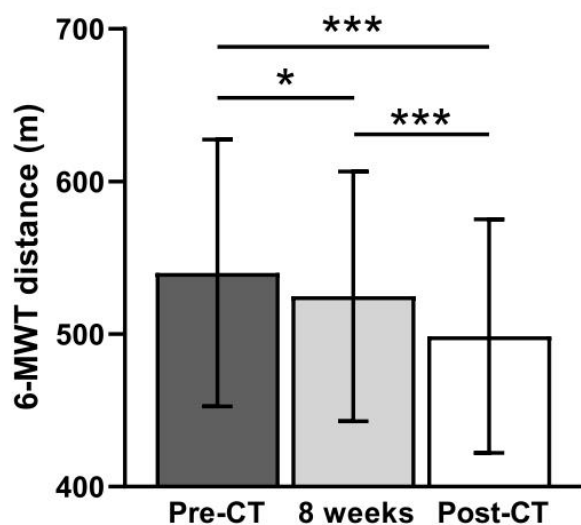


FIGURE 4 Exercise capacity during CT. Assessments were performed before (pre-CT, $n = 100$), after 8 weeks (8 weeks, $n = 86$), and at the end (post-CT, $n = 79$) of breast cancer CT. All values are expressed as the mean \pm SD. * $p < .05$, *** $p < .001$. 6-MWT, 6-min walking test; CT, chemotherapy.

deconditioning, and exercise capacity. Similar to the questionnaire scores used to assess cancer-related fatigue and quality of life, skeletal muscle mass, knee extensor muscle force, and exercise capacity decreased within the first 8 weeks of treatment, indicating early skeletal muscle deconditioning during CT. Interestingly, only exercise capacity continued to decrease from 8 weeks to the end of treatment, whereas handgrip muscle force was only reduced post-CT, indicating a dissociation between these variables.

Early skeletal muscle deconditioning during CT

Although previous investigations showed a decrease in skeletal muscle mass post-CT in patients with breast cancer,^{19,20} the present study reported that this decrease occurred within the first 8 weeks of treatment with no further changes up to the end of CT. This result highlights the nonlinearity of skeletal muscle atrophy in patients with breast cancer, which is consistent with observations in human models of physical inactivity.^{31,32} Of note, the 2.3% reduction in skeletal muscle mass found in the present study at the end of the CT treatment was equivalent to a 12-fold acceleration of the aging process,³³ illustrating the potent toxicity of CT.

In the present study, skeletal muscle mass was quantified by bioelectrical impedance analysis, which dissociated trunk and limb skeletal muscle mass. Our results showed a reduction in trunk muscle mass after 8 weeks of CT and are supported by previous studies conducted in patients with breast cancer.^{19,20} Surprisingly, no change in leg muscle mass was observed, whereas it described, using muscle biopsies, a striking reduction in the cross-sectional area of the *vastus lateralis* muscle fibers in patients with breast cancer.³⁴ Chemotherapy

treatment drastically affects tissue hydration,³⁵ and it is important to note that the skeletal muscle mass was calculated in our study with the conduction of an electrical signal in skeletal muscle (a water-composed tissue) using bioelectrical impedance analysis. Given the increase in extracellular water observed in our patients, this represents a limitation to the assessment of skeletal muscle mass that we might have overestimated in this specific context.

If a decrease in muscle force is classically observed in patients with breast cancer post-CT,^{36,37} we demonstrated that the reduction in knee extensor muscle force occurred within the first 8 weeks of treatment, emphasizing early skeletal muscle deconditioning. With no reduction in leg skeletal muscle mass during CT, the reduction in muscle force is likely explained by neural alterations.²⁶ In contrast, handgrip muscle force was only decreased post-CT and the decline was lower than that of knee extensors. Together, these results indicate that CT did not similarly affect the upper and lower limb muscle force capacity. Therefore, caution should be taken when using handgrip muscle force as an index of skeletal muscle deconditioning³⁸ or exercise capacity,³⁹ whereas knee extensor muscle force might be more insightful as a consequence of their involvement in exercise capacity in older people⁴⁰ or patients with cancer.⁴¹

In contrast to skeletal muscle mass and force, which decreased within the first 8 weeks of treatment and leveled off thereafter, exercise capacity assessed with the 6-min walking test distance decreased linearly throughout CT. If the decrease in knee extensor muscle force contributes to the decrease in exercise capacity within the first 8 weeks, we did not find a correlation between these two variables. In addition, we⁴² and others⁴³ reported a decrease in mitochondrial content post-CT and, given the strong relationship between aerobic capacity and skeletal muscle mitochondrial content,⁴⁴ it may also explain the decrease we observed in exercise capacity post-CT. In the absence of change in total physical activity level during the treatment (Table 2), the decrease in muscle mass, muscle force, and exercise capacity was attributed to the CT and its consequences, but likely not to behavioral changes. That said, it is important to note that total physical activity level was assessed using questionnaires and not directly with accelerometry and therefore needs to be interpreted with caution.

Muscle and perceived fatigue

Similar to the decrease in muscle mass and knee extensor muscle force, perceived fatigue increased drastically within the first 8 weeks of treatment and remained stable thereafter. Consistent with studies in which researchers highlight the relationship between perceived fatigue and quality of life,⁷ we also found a reduction in quality of life within the first 8 weeks of treatment. Although our results showed that the development of skeletal muscle deconditioning, cancer-related fatigue and quality of life degradation occurred concomitantly, we also found a linear reduction in exercise capacity throughout chemotherapy. This discrepancy shows the importance of measuring exercise capacity in clinical settings.

TABLE 2 Cancer-related fatigue, quality of life, and physical activity level during chemotherapy

Outcome variables	Pre-CT (n = 100) Mean ± SD	8 weeks (n = 86) Mean ± SD	Post-CT (n = 79) Mean ± SD	p Values		
				Pre-CT vs 8 wk	8 wk vs post-CT	Pre-CT vs post-CT
EORTC QLQ-C30 questionnaire score						
Functional scales						
Physical functioning	89 ± 14	81 ± 18	79 ± 19	<.001	.634	<.001
Role functioning	91 ± 15	81 ± 21	84 ± 17	<.001	.553	<.004
Emotional functioning	71 ± 21	77 ± 18	74 ± 20	.017	.306	.226
Cognitive functioning	89 ± 18	80 ± 23	79 ± 21	<.001	.936	<.001
Social functioning	88 ± 20	76 ± 27	77 ± 26	<.001	.868	<.001
Symptom scales						
Fatigue	27 ± 21	47 ± 24	50 ± 26	<.001	.523	<.001
Nausea and vomiting	3 ± 8	15 ± 20	10 ± 18	<.001	.171	<.001
Pain	20 ± 24	26 ± 25	32 ± 29	.066	.174	<.001
Dyspnea	12 ± 23	28 ± 29	31 ± 30	<.001	.550	<.001
Insomnia	33 ± 31	36 ± 34	38 ± 34	.539	.911	.376
Loss of appetite	8 ± 18	22 ± 29	14 ± 25	<.001	.016	.074
Constipation	8 ± 20	18 ± 25	16 ± 27	.008	<.001	.053
Diarrhea	7 ± 17	17 ± 26	18 ± 30	.003	.929	.009
Financial difficulties	7 ± 22	11 ± 23	12 ± 25	.143	.671	.072
Global health status	72 ± 15	62 ± 19	61 ± 19	<.001	.973	<.001
FACIT-F questionnaire score						
Quality of life						
Physical well-being	25 ± 3	19 ± 6	19 ± 5	<.001	.999	<.001
Social well-being	22 ± 4	21 ± 4	20 ± 5	.028	.051	<.001
Emotional well-being	17 ± 4	19 ± 4	19 ± 4	<.001	.578	<.001
Functional well-being	19 ± 4	17 ± 4	17 ± 5	<.001	.545	<.001
FACT-G total score	83 ± 11	77 ± 12	75 ± 14	<.001	.316	<.001
Fatigue subscale	43 ± 7	34 ± 10	34 ± 11	<.001	.954	<.001
FACIT-F total score	126 ± 15	111 ± 20	108 ± 23	<.001	.609	<.001
GPAQ questionnaire score						
Physical activity	1080 ± 1181	976 ± 991	1080 ± 1171	.593	.727	.999
Activity at work	139 ± 951	19 ± 181	0 ± 0	.043	.626	.437
Travel to and from places	309 ± 544	166 ± 314	275 ± 452	.034	.121	.885
Recreational activity	632 ± 684	791 ± 933	805 ± 1028	.223	.992	.293
Sedentary behavior	391 ± 157	416 ± 184	422 ± 180	.438	.941	.216

Note: The EORTC QLQ-C30, FACIT-F, and GPAQ questionnaires were administered before (pre-CT, n = 100), after 8 weeks (8 weeks, n = 86), and at the end (post-CT, n = 79) of breast cancer chemotherapy. All values are expressed as the mean ± SD.

Abbreviations: CT, chemotherapy; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life core questionnaire 30 items (QLQ-C30); FACIT, functional assessment of chronic illness therapy - fatigue; FACT-G, functional assessment of cancer therapy - general; GPAQ, global physical activity questionnaire.

In contrast with perceived fatigue, muscle fatigue remained stable post-CT. However, the observation of similar muscle fatigue with respect to lower force capacity post-CT suggests that our patients with breast cancer are not devoid of alterations in muscle fatigue. Indeed, it is a classic observance that weaker individuals develop less muscle fatigue during exercise than their stronger counterparts.^{45,46} Therefore, although patients displayed a decrease in maximal force capacity for a given exercise task from pre- to post-CT, they developed similar, and not less, muscle fatigue post-CT. Mechanistically, muscle fatigue has a central and a peripheral origin,⁴⁷ and it has already been reported in other contexts that no change in "global" muscle fatigue can still be associated with alterations in central fatigue.^{48,49} Using noninvasive measurement methods,⁵⁰ further studies investigating central and peripheral fatigue in patients with breast cancer are needed.

Perspectives for clinical rehabilitation

Based on the early skeletal muscle deconditioning and the decrease in exercise capacity we have documented, preventive strategies such as exercise should be initiated from the beginning of CT treatment and not after, which is how it has been commonly performed.⁵¹ Indeed, it might be more interesting to prevent these side effects and to preserve patients' quality of life⁵² with exercise interventions during CT, instead of trying to recover from these side effects afterward.

In the present study, we assessed the consequences of both the disease and the associated side effects of the treatment. Therefore, it was not possible to isolate the effects of the disease vs the treatments on our measures. Regardless, it was more important to characterize the combined effect of these two stressors on the physical function of patients with breast cancer because this is ultimately what rehabilitation programs will have to counteract simultaneously.

Conclusion

Although the focus of many oncology studies has been on exercise training interventions in cancer survivors with the intention of reversing the negative side effects of treatment, we highlight that skeletal muscle deconditioning and decrease in exercise capacity appeared early in (neo)adjuvant CT treatment in patients with breast cancer. Thus, these findings suggest that it might be interesting to prevent these side effects from occurring rather than trying to recover from them afterward.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Joris Mallard: Conceptualization, methodology, software, validation, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing – original draft preparation, writing – review and editing, visualization, and funding acquisition. **Elyse Hucteau:** Conceptualization, methodology, software, validation, formal analysis, investigation, resources,

data curation, writing – original draft preparation, writing – review and editing, visualization, and funding acquisition. **Roland Schott:** Conceptualization, validation, investigation, writing – review and editing, supervision, project administration, and funding acquisition. **Philippe Trens:** Investigation and writing – review and editing. **Carole Pflumio:** Investigation and writing – review and editing. **Michal Kalish-Weindling:** Investigation and writing – review and editing. **Fabrice Favret:** Methodology, writing – review and editing, and supervision. **Xavier Pivot:** Conceptualization, validation, investigation, writing – review and editing, supervision, project administration, and funding acquisition. **Thomas J. Hureau:** Conceptualization, methodology, validation, writing – original draft preparation, writing – review and editing, visualization, supervision, and funding acquisition. **Allan F. Pagano:** Conceptualization, methodology, validation, writing – original draft preparation, writing – review and editing, visualization, supervision, and funding acquisition.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the ICANS Clinical Research Department for their administrative and organizational support. We also thank our patients for their participation. This work was supported by the Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) and has been published under the framework of the IdEx Unistra, which is supported by investments in the future program of the French government.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study.

ORCID

Allan F. Pagano  <https://orcid.org/0000-0003-0717-2377>

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, Verhagen CAHHVM, Rovers MM, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(6):965-974. doi:10.1093/annonc/mdw099
3. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet Lond Engl.* 2003;362(9384):640-650. doi:10.1016/s0140-6736(03)14186-4
4. Berger AM, Abernethy AP, Atkinson A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Cancer-related fatigue. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2010;8:904-931. doi:10.6004/jnccn.2010.0067
5. Mao H, Bao T, Shen X, et al. Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. 2018;101(101):47-54. doi:10.1016/j.ejca.2018.06.009
6. Kim SH, Son BH, Hwang SY, et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manag.* 2008;35(6):644-655. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.08.012

7. Binotto M, Reinert T, Werutsky G, Zaffaroni F, Schwartzmann G. Health-related quality of life before and during chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2020; 14:1007. doi:10.3332/ecancer.2020.1007
8. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(15):1805-1812. doi:10.1200/jco.2011.34.6148
9. Mallard J, Hucteau E, Hureau TJ, Pagano AF. Skeletal muscle deconditioning in breast cancer patients undergoing chemotherapy: current knowledge and insights from other cancers. *Front Cell*. 2021;9:2550. doi:10.3389/fcell.2021.719643
10. Chopard A, Hillock S, Jasmin BJ. Molecular events and signalling pathways involved in skeletal muscle disuse-induced atrophy and the impact of countermeasures. *J Cell Mol Med*. 2009;13(9b):3032-3050. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00864.x
11. Mallard J, Hucteau E, Schott R, et al. 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. *Front Oncol Frontiers*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.01304
12. Piroux E, Caty G, Aboubakar Nana F, Reyckler G. Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE Open Med*. 2020;8. doi:10.1177/2050312120922657
13. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symp Manag*. 1999;18(4):233-242. doi:10.1016/s0885-3924(99)00082-2
14. Kim H-J, Barsevick AM, Tulman L, McDermott PA. Treatment-related symptom clusters in breast cancer: a secondary analysis. *J Pain Symp Manag*. 2008;36(5):468-479. doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.11.011
15. Klassen O, Schmidt ME, Ulrich CM, et al. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(2):305-316. doi:10.1002/jcsm.12165
16. Gadéa E, Thivat E, Dubray-Longeras P, et al. Prospective study on body composition, energy balance and biological factors changes in post-menopausal women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy including taxanes. *Nutr Cancer*. 2018;70(7):997-1006. doi:10.1080/01635581.2018.1502330
17. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000432. doi:10.1161/jaha.113.000432
18. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(17):1918-1927. doi:10.1200/jco.2014.59.1081
19. Rossi F, Torri L, Lambertini M, De Giorgis S, Calabrese M, Tagliafico AS. Muscle mass loss after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: estimation on breast magnetic resonance imaging using pectoralis muscle area. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4234-4241. doi:10.1007/s00330-020-06799-5
20. Wiederin J, Gu C, Jewett P, Blaes AH. Pectoralis muscle wasting during chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):e24069-e24069. doi:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.e24069
21. Mallard J, Hucteau E, Schott R, et al. 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. *Front Oncol*. 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.01304
22. Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Müller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(Suppl 1):S14-S21. doi:10.1038/ejcn.2012.160
23. Cadenas-Sanchez C, Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, et al. Reliability and validity of different models of TKK hand dynamometers. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc*. 2016;70(4):7004300010p1-7004300010p9. doi:10.5014/ajot.2016.019117
24. Millet GY, Martin V, Martin A, Vergès S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(10):2489-2500. doi:10.1007/s00421-011-1996-y
25. Hureau TJ, Weavil JC, Thurston TS, et al. Pharmacological attenuation of group III/IV muscle afferents improves endurance performance when oxygen delivery to locomotor muscles is preserved. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2019;127(5):1257-1266. doi:10.1152/jappphysiol.00490.2019
26. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1725-1789. doi:10.1152/physrev.2001.81.4.1725
27. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-117.
28. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a Quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376. doi:10.1093/jnci/85.5.365
29. Butt Z, Lai J, Rao D, Heinemann AW, Bill A, Cella D. Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the functional assessment of chronic illness therapy - Fatigue (FACIT-F) Scale. *J Psychosom Res [Internet]*. 2013;74(1):64-68. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.10.011 [cité 27 mars 2019] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534851/>
30. Armstrong T, Bull F. Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *J Public Health*. 2006;14(2):66-70. doi:10.1007/s10389-006-0024-x
31. Kawashima S, Akima H, Kuno S-Y, Gunji A, Fukunaga T. Human adductor muscles atrophy after short duration of unweighting. *Eur J Appl Physiol*. 2004;92(4-5):602-605. doi:10.1007/s00421-004-1184-4
32. Seynnes OR, Maganaris CN, de Boer MD, di Prampero PE, Narici MV. Early structural adaptations to unloading in the human calf muscles. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2008;193(3):265-274. doi:10.1111/j.1748-1716.2008.01842.x
33. Auyeung TW, Lee SWJ, Leung J, Kwok T, Woo J. Age-associated decline of muscle mass, grip strength and gait speed: a 4-year longitudinal study of 3018 community-dwelling older Chinese. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(Suppl 1):76-84. doi:10.1111/ggi.12213
34. Mijwel S, Cardinale DA, Norrbom J, et al. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2018;32(10):5495-5505. doi:10.1096/fj.201700968r
35. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Pavlakis N, Levi JA. Changes in body composition during breast cancer chemotherapy with the CMF-regimen. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;57(3):285-290. doi:10.1023/a:1006220510597
36. 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 Off J Multinat Assoc Support Care Cancer*. 2019; 27(1):229-238. doi:10.1007/s00520-018-4320-0
37. Kim DY, Kim J-H, Park S-W. Aerobic capacity correlates with health-related quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(4):e13050. doi:10.1111/ecc.13050
38. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):16-31. doi:10.1093/ageing/afz046

39. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Fernández-de-las-Peñas C, Ruiz JR, Arroyo-Morales M. The handgrip strength test as a measure of function in breast cancer survivors: relationship to cancer-related symptoms and physical and physiologic parameters. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(9):774-782. doi:10.1097/pbm.0b013e31825f1538
40. Martien S, Delecluse C, Boen F, et al. Is knee extension strength a better predictor of functional performance than handgrip strength among older adults in three different settings? *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(2):252-258. doi:10.1016/j.archger.2014.11.010
41. Norman K, Stobäus N, Smoliner C, et al. Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2010;29(5):586-591. doi:10.1016/j.clnu.2010.02.007
42. Mallard J, Hucteau E, Charles A-L, et al. Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(3):1896-1907. doi:10.1002/jcsm.12991
43. Guigni BA, Callahan DM, Tourville TW, et al. Skeletal muscle atrophy and dysfunction in breast cancer patients: role for chemotherapy-derived oxidant stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018;315(5):C744-C756. doi:10.1152/ajpcell.00002.2018
44. Weibel ER, Bacigalupe LD, Schmitt B, Hoppeler H. Allometric scaling of maximal metabolic rate in mammals: muscle aerobic capacity as determinant factor. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;140(2):115-132. doi:10.1016/j.resp.2004.01.006
45. Enoka RM, Stuart DG. Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1992;72(5):1631-1648. doi:10.1152/jappl.1992.72.5.1631
46. Lindström B, Lexell J, Gerdle B, Downham D. Skeletal muscle fatigue and endurance in young and old men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52(1):B59-B66. doi:10.1093/gerona/52a.1.b59
47. Enoka RM, Duchateau J. Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(11):2228-2238. doi:10.1249/mss.0000000000000929
48. Huang Y-Z, Chang F-Y, Liu W-C, Chuang Y-F, Chuang L-L, Chang Y-J. Fatigue and muscle strength involving walking speed in parkinson's disease: insights for developing rehabilitation strategy for pd. *Neural Plast*. 2017;2017:e1941980.
49. Stackhouse SK, Stevens JE, Lee SC, Pearce KM, Snyder-Mackler L, Binder-Macleod SA. Maximum voluntary activation in nonfatigued and fatigued muscle of young and elderly individuals. *Phys Ther*. 2001;81(5):1102-1109. doi:10.1093/ptj/81.5.1102
50. Millet GY, Martin V, Martin A, Vergès S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(10):2489-2500. doi:10.1007/s00421-011-1996-y
51. Olsson Möller U, Beck I, Rydén L, Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment – a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2019;19(1):472. doi:10.1186/s12885-019-5648-7
52. van der Leeden M, Huijsmans RJ, Geleijn E, et al. Tailoring exercise interventions to comorbidities and treatment-induced adverse effects in patients with early stage breast cancer undergoing chemotherapy: a framework to support clinical decisions. *Disabil Rehabil*. 2018;40(4):486-496. doi:10.1080/09638288.2016.1260647

How to cite this article: Mallard J, Hucteau E, Schott R, et al. Early skeletal muscle deconditioning and reduced exercise capacity during (neo)adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer*. 2022;1-11. doi:10.1002/cncr.34533

ÉTUDE II

Exacerbation de la fatigue centrale et réduction des capacités d'exercice en fin de chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce

IMPLICATIONS PERSONNELLES

En tant que co-investigatrice principale, j'ai participé à la conception de l'étude et à la rédaction de la demande d'autorisation auprès du comité de protection des personnes. J'ai été chargée de recruter l'ensemble des participantes et j'ai réalisé chacune des investigations neuromusculaires et des échographies musculaires. Je me suis occupée du traitement et de l'analyse des données. J'ai participé à la rédaction de l'article dont je suis première auteur.

ARTICLE EN RÉVISION

Hucteau E, Mallard J, Pivot X, Schott R, Pflumio C, Trenz P, Favret F, Pagano AF, Hureau TJ. Exacerbated central fatigue and reduced exercise capacity in early-stage breast cancer patients treated with chemotherapy. *European Journal of Applied Physiology*.

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Au cours de l'**Étude I**, nous avons trouvé une augmentation de la fatigue associée au cancer en parallèle d'une fatigue neuromusculaire globale similaire au cours de la chimiothérapie et d'une diminution de la force des muscles extenseurs du genou de 4,9%. Bien que cela semble contre-intuitif, l'observation d'une fatigue neuromusculaire similaire face à des capacités de production de force inférieure en fin de traitement suggère que nos patientes ne sont pas dépourvues d'altérations. En effet, en l'absence de pathologie, un niveau de force inférieur est classiquement associé à une fatigue neuromusculaire inférieure (Karlsson *et al.*, 1975; Enoka & Stuart, 1992). Par conséquent, nos patientes devraient avoir développé une fatigue neuromusculaire inférieure en fin de chimiothérapie. Ainsi, nous pouvons supposer une altération neuromusculaire consécutive à la maladie et/ou à la chimiothérapie.

Concernant les mécanismes neuromusculaires, nous avons détaillé dans la revue de littérature que la fatigue neuromusculaire globale, quantifiée par une réduction de la capacité du muscle à générer une force, peut être liée à une incapacité du système nerveux central à activer volontairement le muscle (*i.e.* fatigue centrale) et/ou à des changements biochimiques au sein du muscle actif conduisant à une atténuation de la capacité de production de force (*i.e.* fatigue périphérique) (Enoka & Duchateau, 2016).

Quelques études menées chez des patients en rémission ne font pas consensus quant à l'origine centrale ou périphérique de la fatigue neuromusculaire (Yavuzsen *et al.*, 2009; Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012, 2013; Cai *et al.*, 2014; Brownstein *et al.*, 2022), suggérant que le type de cancer ou le type de traitement joue un rôle majeur dans l'ampleur et l'étiologie de la fatigue neuromusculaire. Ainsi, il est désormais primordial de se focaliser sur une option thérapeutique au regard d'un cancer spécifique. À ce jour, aucune étude n'a étudié les mécanismes de la fatigue neuromusculaire induite par la chimiothérapie au cours d'un cancer du sein de stade précoce.

Au cours de l'**Étude I**, nous avons également mis en évidence que la chimiothérapie entraînait une diminution des capacités d'exercice chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Dans ce contexte, les paramètres clés dérivés de la relation force/temps, à savoir la force critique et le W' dont les mécanismes sont détaillés dans la revue de littérature, semblent pertinent à étudier conjointement aux mécanismes de la fatigue

neuromusculaire et des capacités d'exercice (Poole *et al.*, 2016). À ce jour, ces paramètres ont été investigués uniquement lors d'une tâche de fatigue réalisée sur les muscles de la préhension (Veni *et al.*, 2019; Chartogne *et al.*, 2021). Or, compte tenu des résultats de notre **Étude I** témoignant de cinétique d'évolution différente entre les muscles du membre supérieur et inférieur, et de l'implication des muscles extenseurs du genou dans les activités de la vie quotidienne, il semble ainsi pertinent de se focaliser sur ce groupe musculaire dans l'étude de la fatigue neuromusculaire.

Cette seconde étude transversale avait ainsi pour objectif de caractériser l'étiologie de la fatigue neuromusculaire induite par un exercice réalisé sur les muscles extenseurs du genou et de déterminer les paramètres de la relation force/temps chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en comparaison à des femmes sans pathologie chronique.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE

EXACERBATION DE LA FATIGUE CENTRALE ET RÉDUCTION DE LA CAPACITÉ D'EXERCICE EN FIN DE CHIMIOTHÉRAPIE D'UN CANCER DU SEIN DE STADE PRÉCOCE

INTRODUCTION : Cette étude avait pour objectif de caractériser l'étiologie de la fatigue neuromusculaire induite par l'exercice et d'étudier ses conséquences sur la relation force-temps afin d'apporter des connaissances mécanistiques sur la réduction de la capacité d'exercice qui caractérise les patientes au cours d'un cancer du sein.

MÉTHODE : Quinze patientes ayant terminé la chimiothérapie pour un cancer du sein de stade précoce ont été comparées à quinze femmes contrôles en bonne santé. Les participantes ont réalisé 60 contractions maximales volontaires isométriques (MVCs) sur les muscles extenseurs du genou. La force critique a été déterminée comme la force moyenne mesurée sur les six dernières contractions, et le W' a été calculé comme le travail effectué au-dessus de la force critique. L'activation musculaire du quadriceps a été enregistrée au niveau du *vastus lateralis*, *vastus medialis* et *rectus femoris*. Les niveaux de fatigue centraux et périphériques ont été quantifiés respectivement par des changements pré vs post-exercice de l'activation volontaire (ΔVA) et de la secousse musculaire (ΔQ_{tw}) du quadriceps évoqué par stimulation électrique supramaximale du nerf fémoral. La stimulation magnétique transcrânienne a été utilisée pour rendre compte de l'excitabilité corticospinale.

RÉSULTATS : Les patientes développent moins de force que les contrôles en pré-exercice (-15% ; $P=0,022$) et au cours des 60 MVCs (-21% ; $P=0,002$). La force critique absolue était inférieure chez les patientes (144 N vs 201 N, respectivement, $P < 0,001$), tandis que le W' était similaire ($P=0,546$), résultat d'un travail total inférieur (-23% ; $P < 0,001$). Ces résultats étaient associés à une activation musculaire plus faible chez les patientes ($P < 0,01$). Après l'exercice, ΔVA a montré une plus grande réduction chez les patientes (-21,6% vs -12,6% ; $P=0,040$), alors que ΔQ_{tw} était similaire (-60,2% vs -52,8% ; $P=0,196$). Aucune différence d'excitabilité corticospinale n'a été mise en évidence entre les groupes ($P=0,410$).

CONCLUSION : Ces résultats démontrent que la fatigue centrale est le facteur déterminant de la réduction de la capacité d'exercice qui caractérise les patientes traitées par chimiothérapies pour un cancer du sein de stade précoce.

MOTS CLÉS : fatigue neuromusculaire ; fatigue centrale et périphérique ; fonction neuromusculaire ; intolérance à l'effort ; force critique.

Exacerbated central fatigue and reduced exercise capacity in early-stage breast cancer patients treated with chemotherapy

Elyse Hueteau^{1,2,3}, Joris Mallard^{1,2,3}, Xavier Pivot³, Roland Schott³, Carole Pflumio³, Philippe Trenszt³, Fabrice Favret^{1,2}, Allan F Pagano^{1,2}, Thomas J Hureau^{1,2}

¹University of Strasbourg, Faculty of Medicine, Mitochondria, oxidative stress, and muscular protection laboratory (UR 3072), Strasbourg, France.

²University of Strasbourg, Faculty of Sport Sciences, European Centre for Education, Research and Innovation in Exercise Physiology (CEERIPE), Strasbourg, France.

³Institute of Cancerology Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France.

Running head Neuromuscular fatigue in early-stage breast cancer patients

Corresponding author

Thomas J. Hureau

Faculté des Sciences du Sport

4 rue Blaise Pascal, CS 90032

FR-67081 Strasbourg Cedex

Email: t.hureau@unistra.fr

ABSTRACT

Purpose The present study aimed to characterize the etiology of exercise-induced neuromuscular fatigue and its consequences on the force-duration relationship to provide mechanistic insights into the reduced exercise capacity characterizing early-stage breast cancer patients.

Methods Fifteen early-stage breast cancer patients and fifteen healthy women performed 60 maximal voluntary isometric quadriceps contractions (MVCs, 3s of contraction, 2s of relaxation). The critical force was determined as the mean force of the last six contractions, while W' was calculated as the force impulse generated above the critical force. Quadriceps muscle activation during exercise was estimated from vastus lateralis, vastus medialis and rectus femoris EMG. Central and peripheral fatigue were quantified via changes in pre- to postexercise quadriceps voluntary activation (ΔVA) and quadriceps twitch force (ΔQ_{tw}) evoked by supramaximal electrical stimulation, respectively.

Results Early-stage breast cancer patients demonstrated lower MVC than controls preexercise (-15%, $P=0.022$), and this reduction persisted throughout the 60-MVC exercise (-21%, $P=0.002$). The absolute critical force was lower in patients than in controls ($144\pm 29\text{N}$ vs. $201\pm 47\text{N}$, respectively, $P<0.001$), while W' was similar ($P=0.546$), resulting in lower total work done (-23%, $P=0.001$). This was associated with lower muscle activation in the vastus lateralis ($P<0.001$), vastus medialis ($P=0.003$) and rectus femoris ($P=0.003$) in patients. Immediately following exercise, ΔVA showed a greater reduction in patients compared to controls ($-21.6\pm 13.3\%$ vs. $-12.6\pm 7.7\%$, $P=0.040$), while ΔQ_{tw} was similar ($-60.2\pm 13.2\%$ vs. $-52.8\pm 19.4\%$, $P=0.196$).

Conclusion These findings support central fatigue as a primary cause of the reduction in exercise capacity characterizing early-stage breast cancer patients treated with chemotherapy.

Clinical Trials registration no. NCT04639609 - November 20, 2020.

Keywords neuromuscular fatigue; central and peripheral fatigue; neuromuscular function; exercise tolerance; critical force.

Abbreviations

ANOVA Analysis of variance; BF Biceps femoris; CT Contraction time; EMG Electromyography; HRT Half relaxation time; MEP motor evoked potentials; M_{\max} Maximal M-wave; MRFD Maximal rate of force development; MVC Maximal voluntary contraction; Q_{tw} Maximal single twitch peak force; RF Rectus femoris; RMS Root mean square; VA Voluntary activation; VL Vastus lateralis; VM Vastus medialis.

INTRODUCTION

Cancer-related fatigue is defined as a subjective sense of tiredness related to cancer or its treatment that interferes with normal functions [1], and is assessed using self-report questionnaires [2,3]. In breast cancer, it has been documented that cancer-related fatigue reached a 75% prevalence following the first cycle of chemotherapy [4], increased significantly during the first three months of adjuvant chemotherapy [5], and can persist for years after treatment completion [6]. Importantly, cancer-related fatigue is directly associated with an impairment of the quality of life in patients with breast cancer [5,7]. While the 5-year survival rate is currently 87% in patients with breast cancer [8], understanding and alleviating cancer-related fatigue is of particular interest to improve the quality of life of these patients.

Identified as a multifactorial symptom, cancer-related fatigue is determined by biological, demographic, psychosocial, behavioral and physiological factors [9,10]. Among physiological factors, neuromuscular fatigue has been recently identified as a predictor of cancer-related fatigue in patients with breast cancer [11–13]. Neuromuscular fatigue is quantified by the reduction of the muscle's ability to generate a force [14] that can be related to a failure of the central nervous system to voluntarily activate the muscle (*i.e.*, central fatigue) [15] and/or to biochemical changes within the active muscle leading to an attenuated response to neural output (*i.e.*, peripheral fatigue) [16].

Previous studies conducted on various cancer survivors found contrasting results with exacerbated fatigue from central or peripheral origin [17–24]. However, if studies performed on cancer survivors are insightful in prescribing exercise or other interventions to improve their quality of life after treatment, it is also crucial to characterize patients' maladaptations to prescribe such interventions during treatment. Moreover, it is important to specifically target a cancer type, as cancers have very different symptoms, treatment options, and outcomes [25–27]. To date, there is no study investigating neuromuscular fatigue immediately at treatment completion in patients with breast cancer.

In addition to neuromuscular alterations, a reduction in exercise capacity has also been associated with cancer-related fatigue [22,28]. In this context, key parameters derived from the force–duration relationship, namely critical force and W' , provide a cohesive framework within which to investigate the mechanistic bases of neuromuscular fatigue and exercise capacity [29]. Mathematically, critical force is defined as the asymptote of the hyperbolic force-duration relationship, whereas the curvature constant (W') represents the fixed amount of force impulse

that can be performed above critical force [30]. Physiologically, critical force is associated with the greatest oxidative metabolic rate that can be sustained without a continuous reduction in W' [29]. The magnitude of W' depletion is associated with the development of neuromuscular fatigue [29,31] and the loss of muscular efficiency [32]. Of note, these parameters have only been investigated during handgrip exercise in cancer patients/survivors [11,12] but not exercising locomotor muscles such as the quadriceps, which would be more relevant to locomotion and activities of daily living [33].

Therefore, the present study aimed to characterize the etiology of exercise-induced quadriceps neuromuscular fatigue and to determine the parameters of the force-duration relationship in early-stage breast cancer patients at chemotherapy completion compared to well-matched healthy controls. It was hypothesized that patients would develop exacerbated neuromuscular fatigue compared to their healthy counterparts due to elevated cancer-related fatigue. Consequently, exercise capacity (*i.e.*, total work done) would be lower in patients than in controls, and characterized by a reduction in both W' and absolute critical force.

METHODS

Participants

Fifteen patients with breast cancer were included in the study (patient group). Eligibility criteria included French-speaking, nonpregnant, ≥ 18 years old, women with Scarff-Bloom-Richardson grade I – III and early-stage breast cancer (1-3), WHO performance status between 0-2, within two weeks after completion of anthracycline-cyclophosphamide and taxane-based (neo)adjuvant chemotherapy. Women were excluded if they had psychiatric, musculoskeletal, or neurological disorders.

Fifteen healthy volunteer women (control group) were matched to the characteristics of the breast cancer group regarding age, weight, height, and physical activity level. Eligibility and exclusion criteria were the same as those identified in the patient group except for criteria related to breast cancer status. Indeed, participants from the control group had no history of cancer or another chronic disease.

The characteristics of the participants included in the present study (NCT04639609) are presented in Table 1. All participants provided written informed consent before enrollment, and the study was conducted in accordance with both the Declaration of Helsinki and the ethics approval received from the national ethics committee (2020-A01272-37).

Table 1 Participants' characteristics.

	Patients (<i>n</i> =15)	Controls (<i>n</i> =15)	<i>P</i> value
Characteristic (mean ± SD)			
Age, year	47 ± 9	47 ± 8	0.948
Body mass, kg	72 ± 13	73 ± 14	0.839
Height, cm	165 ± 6	167 ± 5	0.399
Body mass index, kg/m ²	26 ± 4	26 ± 5	0.830
Physical activity level, MET-min/week	1191 ± 504	1108 ± 530	0.573
Tumor stage (n)			
2	9	-	-
3	6	-	-
Tumor SBR grade (n)			
I	1	-	-
II	9	-	-
III	5	-	-
Tumor type (n)			
Triple negative	7	-	-
Luminal (A/B)	7	-	-
HER2+++	1	-	-
Treatment setting (n)			
Adjuvant	6	-	-
Neo-adjuvant	9	-	-

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; SBR, Scarff-Bloom-Richardson grade.

Experimental protocol

All participants carried out the experimental protocol, conducted as follows: (1) familiarization with isometric knee extensor contractions and the associated experimental procedures, (2) neuromuscular function evaluation (*i.e.*, preexercise), (3) the exercise task, (4) neuromuscular function evaluation throughout 10 min of recovery (*i.e.*, postexercise) (Figure 1).

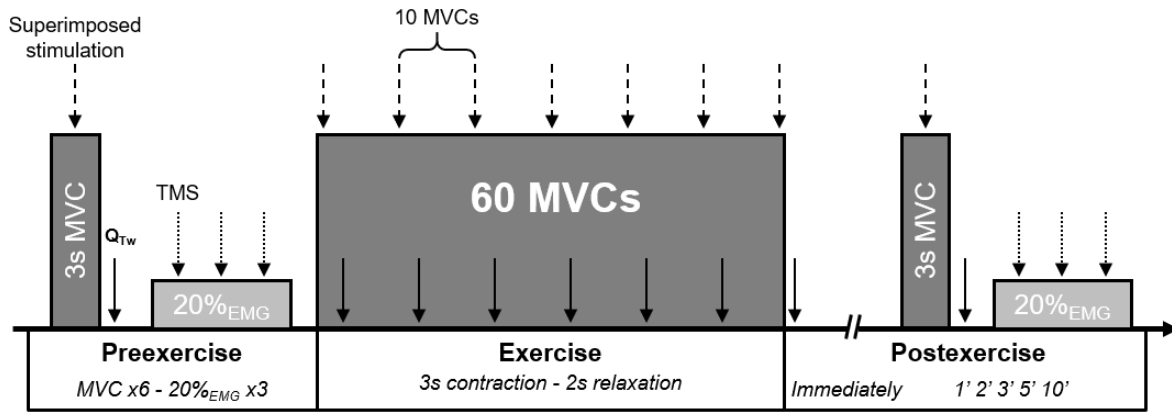


Fig. 1 Schematic illustration of the experimental protocol. Neuromuscular assessments were performed on knee extensors. Electrical femoral nerve stimulations were delivered during (dashed arrow) and after maximal voluntary contractions (MVCs) (solid arrow, Q_{tw}). Transcranial magnetic stimulations (TMS) were delivered during a 20% EMG-RMS submaximal contraction (dotted arrow) to quantify corticospinal excitability.

Neuromuscular function was investigated with femoral electrical nerve and transcranial magnetic stimulations. After a standardized warm-up including submaximal isometric knee extensor contractions, participants were asked to perform six 3 s-MVCs, separated by 30 s recovery to ensure full potentiation. Further attempts were made if the variability in MVC exceeded 5%. Stimulations were applied both during (superimposed twitch) and 1 s after (potentiated resting twitch, Q_{tw}) each MVC to assess voluntary quadriceps activation and muscle contractile properties, respectively. For all attempts, strong verbal encouragement was given. Corticospinal excitability was measured during submaximal voluntary isometric contraction corresponding to 20% of each participant's maximal EMG root mean square (EMG-RMS) output (obtained from MVC). Three sets of 3 transcranial magnetic stimulations were performed.

Participants were then required to perform a fatiguing task consisting of 60 MVCs over a 5 min period (3 s contraction, 2 s relaxation) with strong verbal encouragement. A target line was set on the computer screen at 100% MVC to maximize performance, and an audio recording cued the start and stop of each MVC to follow the required duty cycle. Superimposed and potentiated resting electrical stimulations were elicited at first and every ten contractions to investigate neuromuscular fatigue development throughout exercise. No magnetic stimulation was applied during the 60-MVC protocol.

After the fatiguing task, neuromuscular function was assessed immediately and at 1, 2, 3, 5, and 10 min to quantify recovery. MVC was performed with superimposed and potentiated resting twitches for each set, followed by a 20% EMG-RMS submaximal contraction with 3 superimposed transcranial magnetic stimulations.

Experimental procedures

Force and electromyogram recording

Participants were tested in a seated position. The lower right leg was strapped above the ankle to an ergometer connected to a force transducer. The quadriceps force of the right leg obtained from both evoked and voluntary contractions was collected using a calibrated force transducer (Force sensor kit, Chronojump, Barcelona, Spain). Surface electromyogram (EMG) recording electrodes (Ag-AgCl, 32x32 mm) were placed bilaterally over the vastus lateralis (VL), vastus medialis (VM), rectus femoris (RF), and biceps femoris (BF) according to the SENIAM-recommended guidelines. EMG recordings were bandpass filtered (1 kHz – 10 Hz) and amplified with an isolated differential amplifier (Octal Bio Amp, AD Instruments, Bella Vista, New South Wales, Australia). Electromyographic and mechanical signals were collected simultaneously at a sampling rate of 2000 Hz in LabChart Software (AD Instruments, Bella Vista, New South Wales, Australia, Version 8). During the 60-MVC protocol, VL, VM, and RF muscle activation was calculated with RMS on EMG signals. RMS was determined for each contraction over a 500-ms interval corresponding to the peak force.

Electrical femoral nerve stimulation

A high-voltage (400 V) Digitimer stimulator (Model DS7-AH, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK) was used to generate single electrical stimulations (rectangular pulses of 200 μ s duration). Electrical stimulations were applied to the femoral nerve to evoke quadriceps contractions. The cathode (32 mm diameter, Valu Trode, CF3200 models, Denmark) was positioned over the inguinal space on the femoral nerve and the anode (90x50 mm, Valu Trode, 895240 models, Denmark) in the gluteal fold. A recruitment curve was performed to determine the optimum stimulation intensity with increasing intensity at 10 mA initiated from 50 mA until maximal single twitch peak force (Q_{tw}) and compound muscle action potential (M-wave) were achieved. The maximal intensity was reached when no increase in Q_{tw} and M-wave (M_{max}) was observed between the two stimulation intensities. A supramaximal stimulation intensity (*i.e.*, 120% of the maximal stimulation intensity) was used to guarantee the complete recruitment of motor units.

Transcranial magnetic stimulation

A transcranial magnetic stimulator (Magstim 200², The Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) was used to generate magnetic stimulation via a double-cone coil (diameter of 130 mm). Intensities are expressed as a percentage and function of the maximum output intensity (1.4 T). Stimulations were applied to the left motor cortex to evoke motor evoked potentials (MEPs) in the right quadriceps with the current flowing posterior to anterior direction. Coil position was determined by applying stimulations at 50% during 20% EMG-RMS isometric contraction registered from the quadriceps MVC. The optimal position, where the greatest possible MEP in the VL and the lowest in the BF (<15% of raw VL MEP amplitude), was marked directly on the scalp for reproducibility during the experimental session. Then, the stimulation intensity was determined by the active motor threshold. Thus, the motor threshold was the minimum stimulus intensity required to elicit a MEP (more than 50 μ V in 50% of trials) during 20% EMG-RMS isometric contraction. The stimulator intensity was set to 120% of the active motor threshold to ensure a clear MEP.

Complementary assessments

Muscle architecture

The muscle architecture of the VL was investigated using an ultrasound scanner (Toshiba Aplio XV; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) with a 58 mm linear probe (PLT-805AT 8.0-MHz). The participant was lying down with the knee in the extended position and muscles relaxed. A water-soluble transmission gel was applied to the scanning head of the probe. The probe was placed perpendicular and longitudinally to the skin at 62.5% of the distance between the anterior superior iliac spine and the lateral condyle of the femur. Five ultrasound images were taken and stored. Images were then analyzed using ImageJ (version 1.8.0, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Muscle thickness, pennation angle, and fascicle length were determined using a validated methodology [34]. For each variable, five different images were analyzed by two independent investigators, and these data were averaged to ensure reliability.

Body composition

Body mass, body mass index, fat-free mass, fat mass, and skeletal muscle mass were quantified using a validated bioelectrical impedance meter (SECA mBCA 515, SECA, Hamburg, Germany) [35].

Physical activity level, quality of life and cancer-related fatigue

Physical activity level was assessed using the GPAQ questionnaire version 2. Quality of life was self-assessed using the FACT-G in patients and the FACT-GP in controls (items related to illness or treatment were removed for healthy participants). Cancer-related fatigue was specifically assessed using the FACIT-F subscale.

Data analysis

The critical force during the 60-MVC protocol was the mean force recorded over the last six MVCs, while W' was calculated as the total force impulse generated above the critical force [30]. The total work done was also determined and calculated as the total force impulse generated during the 60-MVC protocol. Q_{tw} was calculated as the force amplitude between the baseline signal and the highest force value of the evoked potentiated twitch. Moreover, the following parameters of potentiated resting twitch, as indicators of muscle contractile properties, were also calculated: contraction time (CT), which is the time from the start of the contraction to Q_{tw} ; half relaxation time (HRT), which is the time from Q_{tw} to 50% decline in Q_{tw} ; maximal rate of force development (MRFD), which is the steepest rate of torque development (*i.e.*, highest positive derivative of the torque for an interval of 10 ms between two cursors placed on either side of the torque rise). Voluntary activation was calculated using the twitch interpolation method [36], with the amplitude of the superimposed twitch (SIT) and Q_{tw} , using the following formula: Voluntary activation (%) = $[1 - (SIT \div Q_{tw}) \times 100]$. The peak-to-peak amplitudes of M_{max} and MEP were measured between maximum and minimum values for the electromyographic signals. To account for any alteration of muscle sarcolemma excitability and variability associated with EMG measurements [37], the amplitude of each MEP was normalized to concomitant M_{max} ($MEP \cdot cM_{max}^{-1}$), and RMS data were then normalized to the root mean square recorded during pre-exercise MVCs ($RMS_{\%MVC}$).

Statistical analysis

The sample size calculation was based on a previous investigation documenting MVC in breast cancer patients at the end of the adjuvant treatment compared to healthy controls [38]. Assuming an effect size of 0.96, $\alpha = 0.05$, and $\beta = 0.8$, the minimum number of participants required to establish a significant difference in maximal voluntary force between groups was calculated at fifteen per group (G*power, version 3.1.9.4).

All statistical tests and graphs were generated with GraphPad Prism version 8 software (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Data are presented as the means \pm SD. The Shapiro–Wilk test and the Levene test were used to check for normality and variance homogeneity of the data, respectively. Paired-samples t-tests were used to compare participants' characteristics (age, height, body mass, body mass index, fat-free mass, fat mass, and skeletal muscle mass), muscle architecture (muscle thickness, pennation angle, and fascicle length), questionnaires scores (*i.e.*, GPAQ, FACT-G, and FACIT-F), mechanical parameters (critical force, W' , and total work done) and neuromuscular function parameters (*i.e.*, MVC, $\text{RMS}_{\%MVC}$, Q_{tw} , voluntary activation, M_{max} , $\text{MEP} \cdot cM_{max}^{-1}$) between groups. Two-way ANOVAs with repeated measures (group \times time) were used to compare fatigue parameters (*i.e.*, MVC, $\text{RMS}_{\%MVC}$, Q_{tw} , voluntary activation, CT, HRT, MRFD, M_{max} , $\text{MEP} \cdot cM_{max}^{-1}$). Multiple comparison analysis was performed with the Sidak post hoc test when a significant difference was found. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

Patients and healthy controls were matched for age, weight, height, and physical activity level (Table 1). Moreover, fat-free mass ($P = 0.539$), fat mass ($P = 0.838$) and skeletal muscle mass ($P = 0.262$) were not different between the two groups.

Preexercise neuromuscular function

Preexercise MVC values did not differ from the first MVC of the exercise (patients: 303 ± 54 N vs. 297 ± 56 N, $P = 0.732$; controls: 368 ± 89 N vs. 365 ± 87 N, $P = 0.919$), indicating no pacing strategy by the participants at the start of the 60-MVC protocol. Preexercise, MVC was lower in patients than in controls ($-15 \pm 18\%$, $P = 0.022$). Preexercise VA was not different between groups ($P = 0.589$), as well as $\text{RMS}_{\%MVC}$ for the three muscle groups (VL: $P = 0.853$; VM: $P = 0.407$; RF: $P = 0.504$). Q_{tw} ($P = 0.523$) and its associated mechanics (CT, $P = 0.782$; HRT, $P = 0.179$; and MRFD, $P = 0.637$) were not different between groups, while M-wave amplitudes were lower in patients than controls. VL and RF $\text{MEP} \cdot \text{cM}_{\max}^{-1}$ were higher ($P = 0.043$ and $P = 0.045$, respectively), and VM $\text{MEP} \cdot \text{cM}_{\max}^{-1}$ was similar ($P = 0.283$) in patients compared to controls.

Table 2 Neuromuscular function of the quadriceps pre- and postexercise in patients and healthy controls.

	Patients (<i>n</i> =15)		Controls (<i>n</i> =15)		<i>Effects</i>
	Preexercise	Postexercise	Preexercise	Postexercise	
CT , ms	110 ± 10	109 ± 14	105 ± 7	101 ± 10	Time <i>P</i> = 0.006 Group <i>P</i> = 0.152 Interaction <i>P</i> = 0.133
HRT , ms	60 ± 21	55 ± 25	83 ± 14	59 ± 19	Time <i>P</i> = 0.016 Group <i>P</i> = 0.902 Interaction <i>P</i> = 0.581
MRFD , N.s ⁻¹	4185 ± 1042	1387 ± 667	4303 ± 942	1831 ± 1339	Time <i>P</i> < 0.001 Group <i>P</i> = 0.166 Interaction <i>P</i> = 0.734
M_{max}					
VL M_{max} , mV	7.7 ± 2.1	7.9 ± 2.2	11.4 ± 2.8	11.7 ± 3.1	Time <i>P</i> = 0.572 Group <i>P</i> < 0.001 Interaction <i>P</i> = 0.999
VM M_{max} , mV	6.7 ± 3.3	6.7 ± 3.5	10.9 ± 3.7	10.4 ± 4.8	Time <i>P</i> = 0.464 Group <i>P</i> = 0.008 Interaction <i>P</i> = 0.776
RF M_{max} , mV	3.2 ± 1.1	3.3 ± 1.1	4.4 ± 1.4	4.8 ± 1.9	Time <i>P</i> = 0.049 Group <i>P</i> = 0.024 Interaction <i>P</i> = 0.829
MEP.cM_{max}⁻¹					
VL MEP.cM_{max}⁻¹	0.25 ± 0.12	0.26 ± 0.10	0.18 ± 0.08	0.20 ± 0.14	Time <i>P</i> = 0.035 Group <i>P</i> = 0.410 Interaction <i>P</i> = 0.907
VM MEP.cM_{max}⁻¹	0.25 ± 0.16	0.25 ± 0.14	0.20 ± 0.12	0.25 ± 0.23	Time <i>P</i> = 0.002 Group <i>P</i> = 0.562 Interaction <i>P</i> = 0.929
RF MEP.cM_{max}⁻¹	0.39 ± 0.17	0.44 ± 0.19	0.27 ± 0.16	0.32 ± 0.19	Time <i>P</i> = 0.012 Group <i>P</i> = 0.519 Interaction <i>P</i> = 0.859

Data are presented as means ± SD. CT, contraction time; HRT, half-relaxation time, MRFD, maximal rate of force development, VL, vastus lateralis; VM, vastus medialis; RF, rectus femoris; MEP: motor evoked potential; MEP.cM_{max}⁻¹, MEP normalized to concomitant M_{max}.

60-MVC protocol

Force

The profile of quadriceps force output during the 60 MVCs and the subsequent 10 min recovery period is shown in Figure 2. When expressed as absolute values (Figure 2A), a significant group effect was found, indicating lower MVCs in patients than in controls throughout the exercise ($-21 \pm 24\%$, $P = 0.002$). No interaction (group \times time) effect was found, indicating that MVCs were shifted downward in patients compared to controls. When MVC data were normalized to preexercise (Figure 2B), no group or interaction (group \times time) effects were observed, indicating that patients and controls displayed similar neuromuscular fatigue development (Δ MVCs: $-51.6 \pm 11.1\%$ vs. $-46.4 \pm 7.5\%$, respectively, $P = 0.126$). Similar to the results during exercise, no group or interaction effect was observed for MVCs during recovery when data were normalized to preexercise (Figure 2B), indicating similar recovery capacity between patients and controls. However, while absolute MVCs were lower throughout exercise, they remained lower during recovery in patients than in controls (Figure 2A). In both groups, MVC remained lower preexercise than 10 min postexercise (patients: $-13.6 \pm 11.8\%$, $P = 0.003$; controls: $-15.6 \pm 12.1\%$, $P = 0.018$) (Figure 2B).

Electromyography

Changes in VL, VM, and RF $\text{RMS}_{\%MVC}$ during exercise are shown in Figure 2. Similar to the force output, $\text{RMS}_{\%MVC}$ decreased during the exercise protocol in both groups ($P < 0.001$). A significant group effect was found, indicating lower muscle activation in patients than controls throughout exercise for VL (Figure 2C), VM (Figure 2D), and RF (Figure 2E) $\text{RMS}_{\%MVC}$. During recovery, no between-group differences were found in $\text{RMS}_{\%MVC}$. Pre- and postexercise VL, VM, and RF M_{\max} amplitudes are shown in Table 2. During the 60-MVC protocol, no alteration in VL and VM M_{\max} amplitudes was observed, while RF M_{\max} amplitude increased ($P = 0.049$). There was a group effect for the three muscle groups (VL: $P < 0.001$; VM: $P < 0.008$; RF: $P = 0.024$), indicating that M_{\max} amplitudes remained lower throughout exercise in patients than in controls (Table 2).

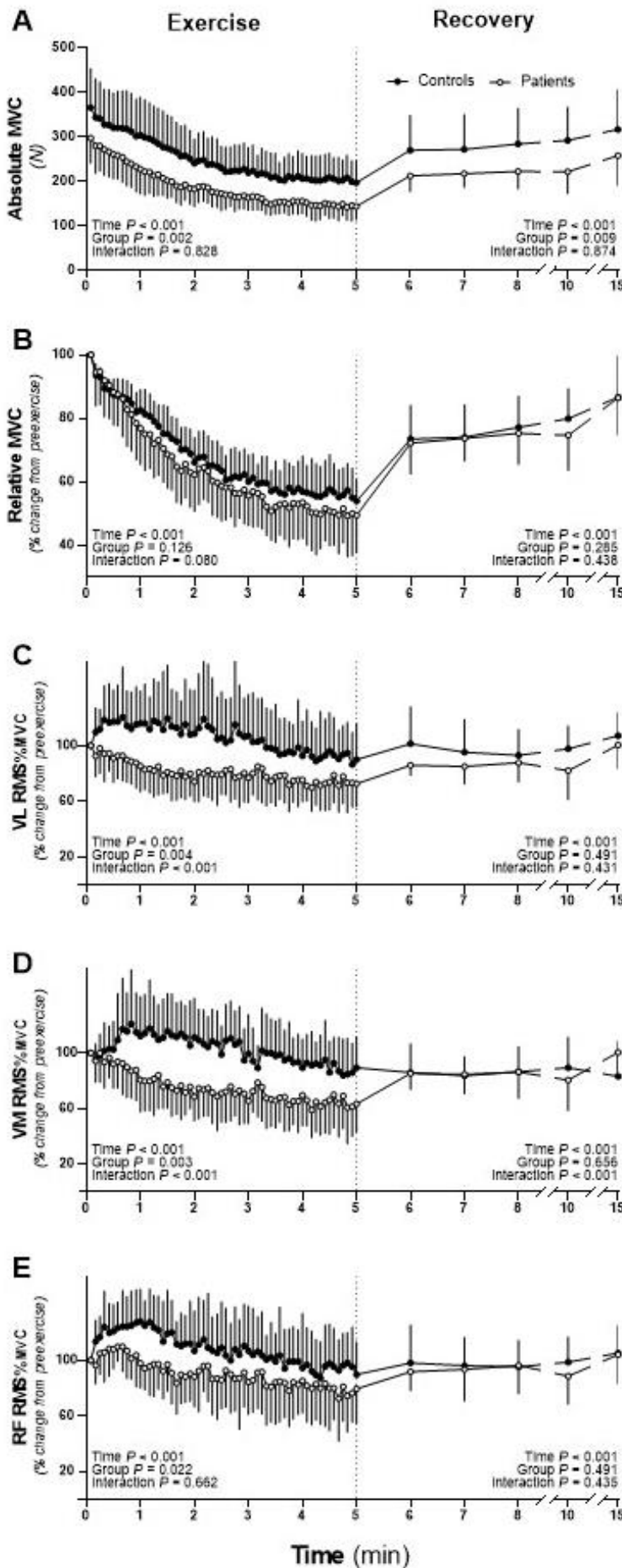


Fig. 2 Quadriceps maximal voluntary force (MVC) and muscle activation during the 60-MVC protocol and during recovery. MVC is expressed in absolute units (A) and as a percentage of preexercise (B). Vastus lateralis (C), vastus medialis (D) and rectus femoris (E) muscle activation are expressed as a percentage from preexercise. Data are presented as the means \pm SD. Patients are presented in white circles (n=15), and controls are presented in black circles (n=15). Significant time, group and interaction effects are indicated on the graphs for both exercise and recovery.

Central fatigue

During exercise, voluntary activation significantly decreased over time in both groups ($P < 0.001$). Moreover, significant group and interaction (group \times time) effects were found for voluntary activation (Figure 3A). Specifically, the decrease in voluntary activation was greater in patients than in controls ($-21.6 \pm 13.3\%$ vs. $-12.6 \pm 7.7\%$, respectively, $P = 0.041$), indicating exacerbated central fatigue in patients. During recovery, a significant interaction (group \times time) effect was found, indicating different recovery kinetics in voluntary activation between patients and controls (Figure 3A). In particular, voluntary activation returned to preexercise levels after 10 min of recovery in controls ($P = 0.122$), while it did not return to preexercise values after 10 min of recovery in patients ($-5.4 \pm 5.6\%$, $P = 0.029$). VL, VM, and RF MEP.cM_{max}⁻¹ increased following exercise in both groups, with no group or interaction effect, indicating no difference in corticospinal excitability between patients and controls (Table 2).

Peripheral fatigue

During exercise, Q_{tw} significantly decreased over time ($P < 0.001$), but there was no group or interaction (*i.e.*, group \times time) effect found (Figure 3B), indicating a similar level of peripheral fatigue between patients and controls (ΔQ_{tw} : $-60.2 \pm 13.2\%$ vs. $-52.8 \pm 19.4\%$, respectively, $P = 0.196$). That said, Q_{tw} gradually decreased from the first to the 20th MVC in patients and from the first to the 30th MVC in controls. Thereafter, Q_{tw} plateaued for both groups until the last MVC of the trial. Similarly, the contractile properties of Q_{tw} (*i.e.*, CT, HRT, and MRFD) decreased during exercise, with no difference between patients and controls (Table 2). Similar to MVCs, Q_{tw} recovery was not different between groups and remained lower compared to preexercise 10 min postexercise (patients: $-43.3 \pm 6.8\%$, $P < 0.001$; controls: $-43.1 \pm 8.0\%$, $P < 0.001$) (Figure 3B).

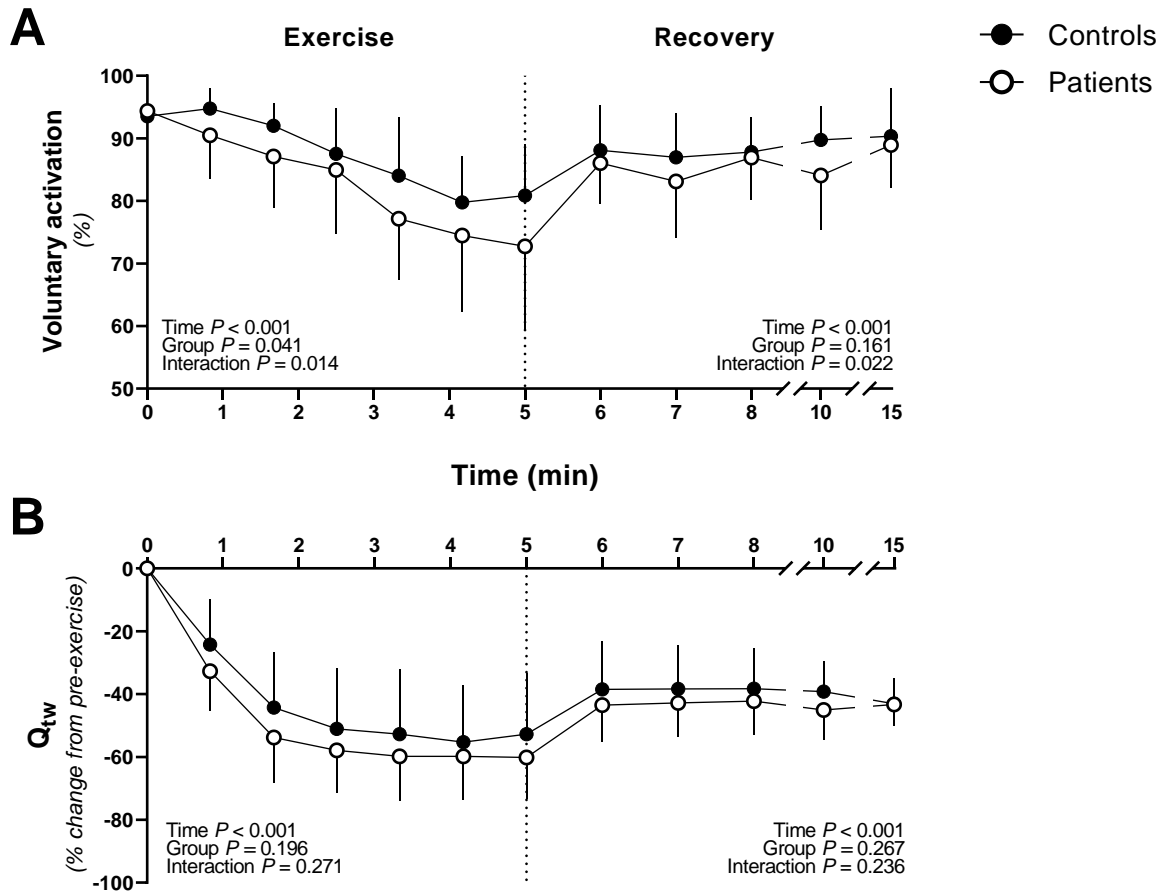


Fig. 3 The development of peripheral and central fatigue during the 60-MVC protocol and during recovery. Panels A and B show changes in voluntary activation and Q_{tw} throughout exercise and recovery, respectively. Data are presented as the means \pm SD. Patients are presented in white circles (n=15), and controls are presented in black circles (n=15). Significant time, group and interaction effects are indicated on the graphs for both exercise and recovery. Q_{tw} : quadriceps twitch force.

Parameters associated with the force-duration relationship

As displayed in Figure 4A, the absolute critical force was $24 \pm 24\%$ lower in patients than in controls (144 ± 29 N vs. 201 ± 47 N, respectively, $P < 0.001$) and represented $50 \pm 12\%$ and $56 \pm 8\%$ of the MVC, respectively ($P = 0.116$, Figure 4B). As illustrated in Figure 4C, W' was not different between groups (patients: 4869 ± 3122 N.s; controls: 5590 ± 3331 N.s, $P = 0.546$). As shown in Figure 4D, total work done was $23 \pm 22\%$ lower in patients than in controls (25972 ± 5199 N.s vs. 36244 ± 8497 N.s, respectively, $P = 0.001$).

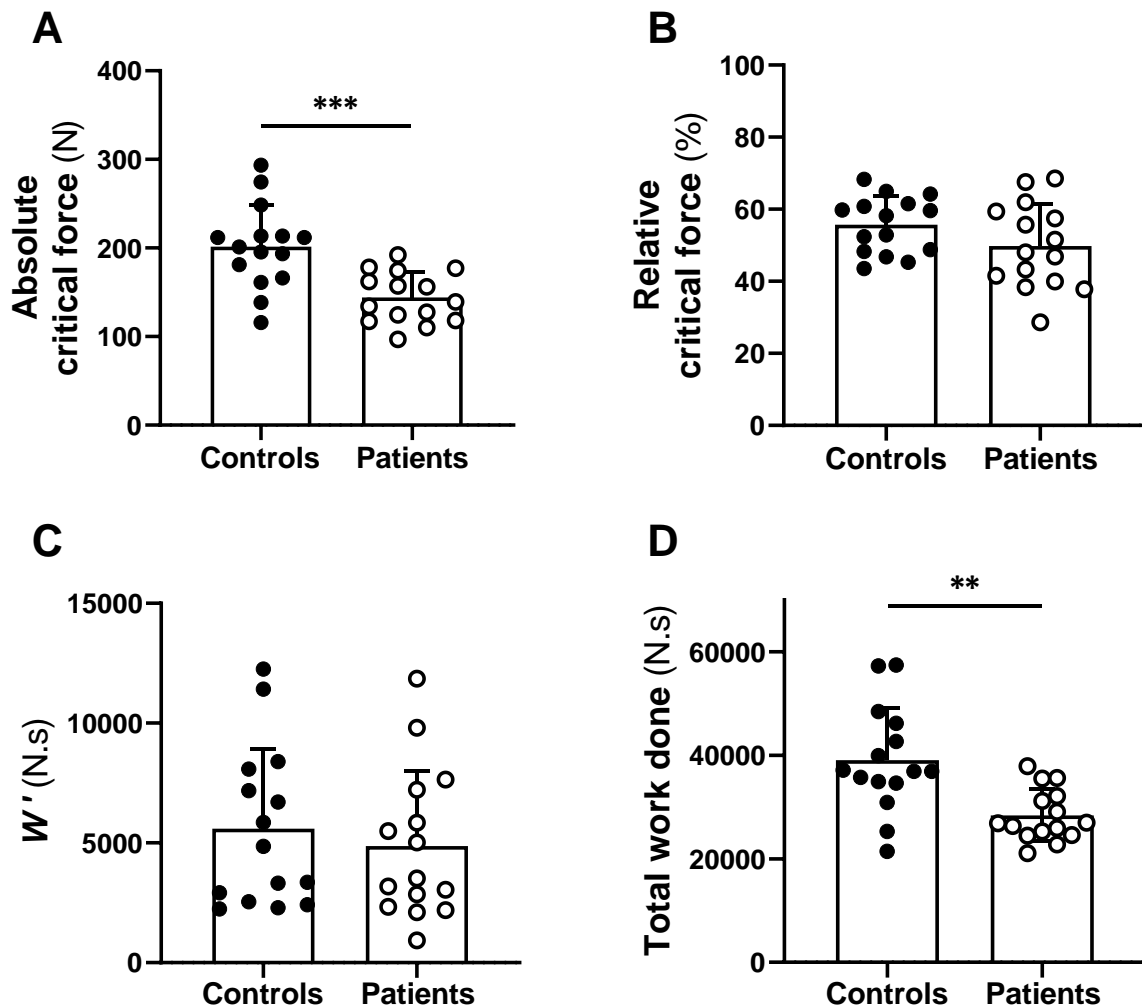


Fig. 4 Parameters of the force-duration relationship. Critical force is expressed in absolute units (A) and normalized as a percent of preexercise (B). W' is the work performed above critical force (C) and total work done (D) is the total work of the task. Data are presented as the means \pm SD. Patients are presented in white circles ($n=15$), and controls are presented in black circles ($n=15$). ** Significant difference between groups ($P < 0.01$); *** Significant difference between groups ($P < 0.001$).

Muscle architecture

As illustrated in Figure 5, muscle thickness was lower in patients than controls ($-13.4 \pm 14.8\%$, $P = 0.004$, Figure 5A), while no difference was observed between groups for pennation angle ($P = 0.515$, Figure 5B) and fascicle length ($P = 0.362$, Figure 5C).

Cancer-related fatigue and quality of life

Scores of cancer-related fatigue and quality of life are reported in Table 3. The FACIT-F score was significantly lower in patients than in controls ($P < 0.001$). Each item for quality of life was lower in patients than controls (all $P < 0.01$), except for social well-being.

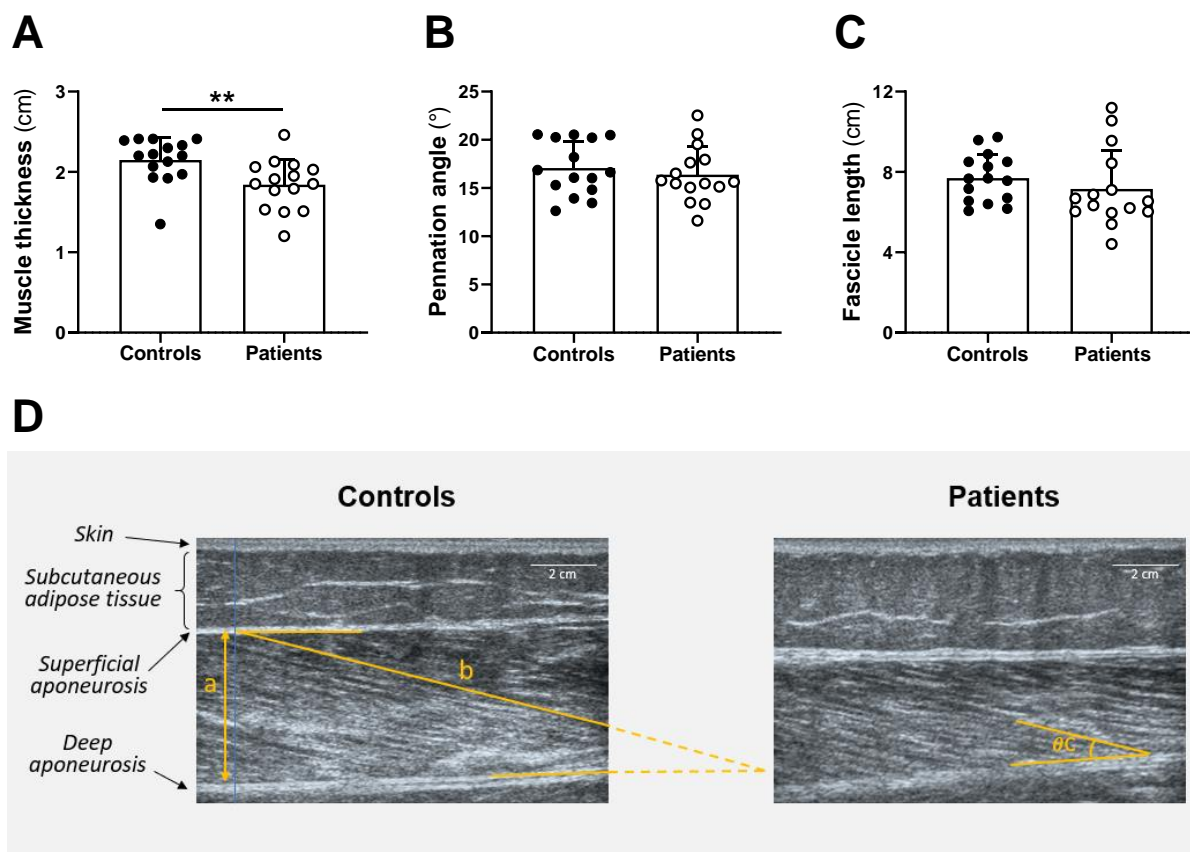


Fig. 5 Muscle architecture of the vastus lateralis investigated by ultrasonography. Muscle thickness (A), fascicle length (B), and pennation angle (C) were measured in controls (black circles) and patients (white circles). Example of ultrasound images of the vastus lateralis in a representative patient and her matched healthy control (D) showing analyses of muscle architecture (a, muscle thickness; b, fascicle length; c, pennation angle). Data are presented as the means \pm SD. Patients are presented in white circles (n=15), and controls are presented in black circles (n=15). ** Significant difference between groups ($P < 0.01$).

Table 3 Quality of life and perceived fatigue in patients and healthy controls.

	Patients (n=15)	Controls (n=15)	P value
FACT-G	78 \pm 12	101 \pm 12	< 0.001
Physical well-being	19 \pm 6	32 \pm 1	0.001
Social well-being	22 \pm 6	22 \pm 5	0.660
Emotional well-being	20 \pm 3	26 \pm 5	0.001
Functional well-being	17 \pm 3	21 \pm 5	0.007
FACIT-F	32 \pm 11	47 \pm 4	< 0.001
Total Score	110 \pm 21	148 \pm 15	< 0.001

Data are presented as means \pm SD. FACT-G, functional assessment of cancer therapy – general; FACIT-F, functional assessment of chronic illness therapy – fatigue.

DISCUSSION

The present study aimed to characterize the etiology of exercise-induced neuromuscular fatigue and its consequences on the force-duration relationship to provide new mechanistic insights into the reduced exercise capacity characterizing patients with early-stage breast cancer at chemotherapy completion. Compared to well-matched healthy controls, patients displayed a ~23% reduction in total work done at chemotherapy completion as a consequence of a lower maximal force and absolute critical force but similar W' . Importantly, this substantial impairment in exercise capacity was associated with exacerbated central fatigue during exercise in patients compared to their healthy counterparts, while peripheral fatigue was similar. Therefore, the current findings support central fatigue as a primary cause of the reduction in exercise capacity characterizing early-stage breast cancer patients treated with chemotherapy.

Exacerbated central fatigue in breast cancer patients

The present study demonstrated that central fatigue, as evidenced by the reduction in voluntary activation measured immediately at exercise cessation, was exacerbated in patients with breast cancer compared to their healthy counterparts. This result is supported by previous research suggesting, through deductive inferences (*i.e.*, central fatigue was not directly measured), that neuromuscular fatigue was from central origin in solid cancer survivors [17–20]. Mechanistically, greater central fatigue was not explained in the present study by reduced corticospinal excitability, as evidenced by no difference between groups (Table 2). However, it is important to note that several studies documented a dissociation between voluntary activation and corticospinal excitability [39,40]. Therefore, the lack of a net effect on corticospinal excitability does not necessarily designate the absence of change but a counterbalance of excitatory and inhibitory influences on the corticospinal pathway [41].

Importantly, greater central fatigue was observed in patients, while peripheral fatigue was similar compared to controls. Taken together, and given the tight relationship between intramuscular metabolic perturbation and peripheral fatigue [42], these results suggest overactive group III/IV muscle afferent feedback in patients with breast cancer, a phenomena that has already been evidenced in other chronic diseases [43,44]. Indeed, metabo- and mechanosensitive group III/IV sensory neurons project from skeletal muscles to the central nervous system and promote central fatigue during intense exercise to restrict peripheral fatigue and protect the exercising muscles from severe threats to muscle homeostasis [45,46]. Moreover, we also found late recovery in central fatigue in patients, as shown by the incomplete

voluntary activation recovery 10 min postexercise, which might also be related to impairments in group III/IV muscle afferents [47]. Further studies specifically investigating group III/IV muscle afferent feedback in patients with breast cancer are needed to evaluate whether this mechanism is involved in the central maladaptations observed in the present study.

Peripheral fatigue in breast cancer patients

The observation of similar peripheral fatigue between patients and controls does not rule out the presence of peripheral alterations subsequent to chemotherapy. First, patients with breast cancer displayed a ~15% reduction in MVC at baseline compared to their healthy counterparts, indicating significant skeletal muscle deconditioning. Indeed, our results showed reduced skeletal muscle mass, as evidenced by lower vastus lateralis muscle thickness measured via ultrasonography, which is supported by a previous study showing a reduced muscle cross-sectional area in breast cancer patients compared to healthy controls via vastus lateralis muscle biopsies [48]. In addition to this lower muscle quantity, impairments in muscle quality have been previously identified in breast cancer patients, such as a reduction in mitochondrial content [48–50]. Therefore, profound changes in both muscle quantity and quality are likely responsible for the reduction in MVC observed in patients compared to controls. Second, observation of similar peripheral fatigue in the face of lower force capacity (MVC) in patients compared to controls suggests that they are not devoid of peripheral alterations. Indeed, in the absence of disease, the weaker an individual is, the lower his or her neuromuscular fatigue [51,52]. Therefore, for a given task, such as the 60-MVC exercise protocol selected in the present study, where relative intensity and exercise duration are matched between groups, our weak patients should have developed less peripheral fatigue than their stronger healthy counterparts. Interestingly, a recent study investigated the determinants of cancer-related fatigue by separating fatigued and nonfatigued cancer survivors into two groups based on a clinical cutoff point [21]. This study documented that clinically fatigued patients experienced more peripheral fatigue during cycling exercise than those reporting no clinical fatigue. In support of the present study, this investigation demonstrates the existence of peripheral alterations in breast cancer survivors. However, those results contrast with those of the present study, as they report no difference in central fatigue between groups. This discrepancy between studies might be explained by the difference in the populations investigated (*i.e.*, fatigued and nonfatigued patients vs. patients and healthy controls) and/or the exercise modality utilized to induce neuromuscular fatigue (whole-body cycling vs. single-leg extension).

Exercise capacity in breast cancer patients

Patients showed a substantial reduction in exercise capacity at chemotherapy completion compared to their healthy counterparts. In this context, the 60-MVC exercise protocol was selected to provide a cohesive framework within which to investigate the mechanistic bases of this impairment in exercise capacity. Indeed, the reduced exercise capacity observed in early breast cancer patients, evidenced by a ~23% reduction in total work done, was characterized by lower maximal force and absolute critical force but similar W' . In other words, we observed a downward shift in the MVC curve in patients (Figure 2). As a consequence, when expressed relative to maximal force (*i.e.*, preexercise MVC), the critical force was similar in patients and controls, indicating that early breast cancer led to a proportional reduction in exercise capacity in the severe and the heavy intensity domains [29]. However, we also documented a ~24% reduction in absolute critical force in patients compared to controls (Figure 4), which highlights the magnitude of the reduction of the greatest metabolic rate that results in wholly oxidative energy provision [29]. In contrast, we found a similar magnitude of W' between groups, a parameter that has been associated with the development of neuromuscular fatigue [29,31] and the loss of muscular efficiency [32]. Therefore, these results provide novel insights from a bioenergetics perspective into the reduction in exercise capacity characterizing patients with early breast cancer.

Conclusion

The present study provides new mechanistic insights into the etiology of exercise-induced neuromuscular fatigue and its consequences on the force-duration relationship in early-stage breast cancer patients at chemotherapy completion. Patients demonstrated a substantial reduction in exercise capacity, evidenced by a lower total work done, and characterized by a lower maximal force and absolute critical force but similar W' . Importantly, this impaired exercise capacity was associated with exacerbated central fatigue during exercise in patients compared to their healthy counterparts, while peripheral fatigue was similar. Therefore, the current findings support central fatigue as a primary cause of the reduced exercise capacity characterizing early-stage breast cancer patients treated with chemotherapy. Further studies are needed to elucidate the specific mechanisms responsible for the development of this exacerbated level of central fatigue. Moreover, studies focusing on supportive care to counteract this maladaptation are also of interest to alleviate, at least in part, cancer-related fatigue, the most common symptom in cancer patients.

DECLARATIONS

Fundings

This work was supported by the Institute of Cancerology Strasbourg Europe (ICANS) and by the initiative of excellence IdEx Unistra (ANR-10-IDEX-0002-02) from the French national program ‘investment for the future’.

Competing Interests

The authors report no conflicts of interest.

Ethics approval

The protocol was approved by the French Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Ile de France IV, number ID-RCB: 2020-A01272-37).

Consent to participate

All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Author contributions

EH, JM, XP, TJH and AFP conceived and designed research; EH, JM, TJH performed experiments; EH, JM and TJH analyzed data; EH, JM, XP, RS, CP, PT, FF, AFP and TJH interpreted results of experiments; EH and JM prepared figures; EH, JM and TJH drafted manuscript; EH, JM, XP, FF, AFP and TJH edited and revised manuscript; EH, JM, XP, RS, CP, PT, FF, AFP and TJH approved final version of manuscript.

REFERENCES

1. Mock V. Fatigue management: evidence and guidelines for practice. *Cancer*. 2001;92:1699–707.
2. Al Maqbali M, Hughes C, Gracey J, Rankin J, Dunwoody L, Hacker E. Quality assessment criteria: psychometric properties of measurement tools for cancer related fatigue. *Acta Oncol*. 2019;58:1286–97.
3. Jacobsen PB. Assessment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monographs*. 2004;93–7.
4. Peoples AR, Roscoe JA, Block RC, Heckler CE, Ryan JL, Mustian KM, et al. Nausea and disturbed sleep as predictors of cancer-related fatigue in breast cancer patients: a multicenter NCORP study. *Support Care Cancer*. 2017;25:1271–8.
5. Binotto M, Reinert T, Werutsky G, Zaffaroni F, Schwartzmann G. Health-related quality of life before and during chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1007.
6. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, Boyle F, de Souza PL, Wilcken NRC, et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2012;30:1805–12.
7. 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.
8. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391:1023–75.
9. Al-Majid S, Gray DP. A biobehavioral model for the study of exercise interventions in cancer-related fatigue. *Biol Res Nurs*. 2009;10:381–91.
10. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:597–609.
11. Veni T, Boyas S, Beaune B, Bourgeois H, Rahmani A, Landry S, et al. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2019;27:229–38.
12. Chartogne M, Rahmani A, Landry S, Bourgeois H, Peyrot N, Morel B. Neuromuscular, Psychological, and Sleep Predictors of Cancer-Related Fatigue in Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2021;21:425–32.
13. Brownstein CG, Twomey R, Temesi J, Wrightson JG, Martin T, Medysky ME, et al. Physiological and psychosocial correlates of cancer-related fatigue. *J Cancer Surviv*. 2021;
14. Enoka RM, Duchateau J. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. *J Physiol (Lond)*. 2008;586:11–23.
15. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81:1725–89.

16. Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP, Edwards RH. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clin Sci Mol Med*. 1978;54:609–14.
17. Cai B, Alexandre D, Rajagopalan V, Jiang Z, Siemionow V, Ranganathan VK, et al. Evidence of Significant Central Fatigue in Patients with Cancer-Related Fatigue during Repetitive Elbow Flexions till Perceived Exhaustion. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 29];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274034/>
18. Kisiel-Sajewicz K, Davis MP, Siemionow V, Seyidova-Khoshknabi D, Wyant A, Walsh D, 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.
19. Kisiel-Sajewicz K, Siemionow V, Seyidova-Khoshknabi D, Davis MP, Wyant A, Ranganathan VK, et al. Myoelectrical Manifestation of Fatigue Less Prominent in Patients with Cancer Related Fatigue. *PLOS ONE* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 29];8:e83636. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083636>
20. Yavuzsen T, Davis MP, Ranganathan VK, Walsh D, Siemionow V, Kirkova J, et al. Cancer-related fatigue: central or peripheral? *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:587–96.
21. Brownstein CG, Twomey R, Temesi J, Medysky ME, Culos-Reed SN, Millet GY. Mechanisms of Neuromuscular Fatigability in People with Cancer-related Fatigue. *Med Sci Sports Exerc*. 2022;
22. 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.
23. Prinsen H, van Dijk JP, Zwartz MJ, Leer JWH, Bleijenberg G, van Laarhoven HWM. The role of central and peripheral muscle fatigue in postcancer fatigue: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49:173–82.
24. Lavigne C, Lau H, Francis G, Culos-Reed SN, Millet GY, Twomey R. Neuromuscular function and fatigability in people diagnosed with head and neck cancer before versus after treatment. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 7];120:1289–304. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04362-0>
25. Lin JJ. *Caring for Patients Across the Cancer Care Continuum: Essentials for Primary Care*. Springer; 2019.
26. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Mustian K, Okunieff P, Bole CW. Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer*. 2005;104:1772–8.
27. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:17105.
28. Jung AR, Roh J-L, Kim JS, Kim S-B, Choi S-H, Nam SY, et al. Prognostic value of body composition on recurrence and survival of advanced-stage head and neck cancer. *Eur J Cancer*. 2019;116:98–106.
29. Poole DC, Burnley M, Vanhatalo A, Rossiter HB, Jones AM. Critical Power: An Important Fatigue Threshold in Exercise Physiology. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48:2320–34.

30. Burnley M. Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106:975–83.
31. Zarzissi S, Bouzid MA, Zghal F, Rebai H, Hureau TJ. Aging reduces the maximal level of peripheral fatigue tolerable and impairs exercise capacity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020;319:R617–25.
32. Murgatroyd SR, Wylde LA. The power–duration relationship of high-intensity exercise: from mathematical parameters to physiological mechanisms. *J Physiol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 1];589:2443–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3115817/>
33. Winters-Stone KM, Bennett JA, Nail L, Schwartz A. Strength, physical activity, and age predict fatigue in older breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2008;35:815–21.
34. Ando R, Taniguchi K, Saito A, Fujimiya M, Katayose M, Akima H. Validity of fascicle length estimation in the vastus lateralis and vastus intermedius using ultrasonography. *J Electromyogr Kinesiol*. 2014;24:214–20.
35. Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Müller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67 Suppl 1:S14-21.
36. Merton PA. Voluntary strength and fatigue. *The Journal of Physiology* [Internet]. 1954 [cited 2019 Nov 15];123:553. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1366225/>
37. Lepers R, Maffiuletti NA, Rochette L, Brugniaux J, Millet GY. Neuromuscular fatigue during a long-duration cycling exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2002;92:1487–93.
38. Gomes PRL, Freitas Junior IF, da Silva CB, Gomes IC, Rocha APR, Salgado ASI, et al. Short-term changes in handgrip strength, body composition, and lymphedema induced by breast cancer surgery. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36:244–50.
39. Gandevia SC, Allen GM, Butler JE, Taylor JL. Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *The Journal of physiology*. 1996;490 (Pt 2):529–36.
40. Kalmar JM, Cafarelli E. Central excitability does not limit postfatigue voluntary activation of quadriceps femoris. *Journal of Applied Physiology* [Internet]. American Physiological Society; 2006 [cited 2022 Jun 1];100:1757–64. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.01347.2005>
41. Weavil JC, Amann M. Corticospinal excitability during fatiguing whole body exercise. *Prog Brain Res*. 2018;240:219–46.
42. Hureau TJ, Broxterman RM, Weavil JC, Lewis MT, Layec G, Amann M. On the role of skeletal muscle acidosis and inorganic phosphates as determinants of central and peripheral fatigue: A 31 P-MRS study. *J Physiol*. 2022;
43. Gagnon P, Bussi eres JS, Ribeiro F, Gagnon SL, Saey D, Gagn e N, et al. Influences of spinal anesthesia on exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:606–15.

44. Amann M, Venturelli M, Ives SJ, Morgan DE, Gmelch B, Witman MAH, et al. Group III/IV muscle afferents impair limb blood in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;174:368–75.
45. Blain GM, Mangum TS, Sidhu SK, Weavil JC, Hureau TJ, Jessop JE, et al. Group III/IV muscle afferents limit the intramuscular metabolic perturbation during whole body exercise in humans. *J Physiol.* 2016;594:5303–15.
46. Hureau TJ, Romer LM, Amann M. The “sensory tolerance limit”: A hypothetical construct determining exercise performance? *European journal of sport science.* 2018;18:13–24.
47. Carroll TJ, Taylor JL, Gandevia SC. Recovery of central and peripheral neuromuscular fatigue after exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2017;122:1068–76.
48. Guigni BA, Callahan DM, Tourville TW, Miller MS, Fiske B, Voigt T, et al. Skeletal muscle atrophy and dysfunction in breast cancer patients: role for chemotherapy-derived oxidant stress. *Am J Physiol Cell Physiol [Internet].* 2018 [cited 2021 Mar 31];315:C744–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293050/>
49. Mallard J, Hucteau E, Charles A-L, Bender L, Baeza C, Péliissie M, et al. Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;
50. Mijwel S, Cardinale DA, Norrbom J, Chapman M, Ivarsson N, Wengström Y, et al. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *FASEB J.* 2018;32:5495–505.
51. Lindström B, Lexell J, Gerdle B, Downham D. Skeletal muscle fatigue and endurance in young and old men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52:B59-66.
52. Enoka RM, Stuart DG. Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol.* 1992;72:1631–48.

CADRE THÉORIQUE DE L'ÉTUDE III

Les **Études I** et **II** de ce travail de thèse visaient à caractériser puis identifier les mécanismes de fatigue neuromusculaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce traité par chimiothérapie. Deux études menées en parallèle de cette thèse sur la même population (**Étude A1** et **A2**), auxquelles j'ai participé, visaient à caractériser les altérations cellulaires sur le muscle *vastus lateralis* au cours de la chimiothérapie. Suite à l'ensemble de ces résultats, le troisième objectif de ce travail de thèse était de déterminer une modalité d'exercice adaptée afin de contrecarrer ces altérations causées par la chimiothérapie. C'est ainsi que le pédalage excentrique a été identifié et fera l'objet de l'**Étude III**. Avant d'introduire le contexte de cette troisième et dernière étude, un cadre théorique particulier de l'excentrique est réalisé.

I. CARACTÉRISTIQUE DE L'EXCENTRIQUE

I.1. PRINCIPE DE LA CONTRACTION EXCENTRIQUE

Lorsqu'un muscle produit de la force, cette dernière est plus importante lors d'une contraction excentrique, que lors d'une contraction concentrique ou isométrique (Kraemer *et al.*, 2002). Précisément lors de la contraction excentrique, la charge externe appliquée sur le muscle est supérieure à la force produite par le muscle en lui-même entraînant par conséquent un allongement forcé du complexe muscle tendon (Lindstedt *et al.*, 2001). Physiologiquement, contrairement à la contraction concentrique ou isométrique où la production de force est permise par le glissement des filaments formant ainsi les ponts actine-myosine, lors de la contraction excentrique, les ponts actine-myosine ne produisent pas assez de force pour résister à l'étirement et se détachent ce qui augmente la longueur du sarcomère. Ainsi, l'augmentation de la production de force pendant la contraction peut être attribuable au recrutement d'une seconde tête de myosine (Brunello *et al.*, 2007), mais s'explique majoritairement par l'ajout d'une force passive de la composante élastique série (Powers *et al.*, 2014; Schappacher-Tilp *et al.*, 2015). Cette dernière se compose d'une fraction active au sein du système contractile et d'une fraction passive au sein des tissus tendineux présents en grande quantité. Lors de la phase d'étirement de la contraction (phase passive), une augmentation de la raideur du tendon va se produire afin de résister à l'allongement musculaire forcé. Cette rigidité engendre un meilleur stockage d'énergie qui sera ainsi restitué plus efficacement à la composante active diminuant ainsi la compliance du système contractile (Hill, 1950). Ainsi, étant donné que la force produite par une fibre musculaire sera plus importante, le

mode de contraction excentrique se caractérise par un plus faible recrutement des unités motrices (Komi *et al.*, 1987; Duchateau & Baudry, 2014) et ainsi une demande énergétique moindre (Abbott *et al.*, 1952). Par exemple, lors d'une tâche de pédalage pratiquée à la même contrainte mécanique, la consommation d'oxygène lors du pédalage excentrique est trois à sept fois inférieure, selon les études, lorsqu'il est comparé au pédalage concentrique (Bigland-Ritchie & Woods, 1976; Perrey *et al.*, 2001; Dufour *et al.*, 2004). Cette demande métabolique inférieure est également retrouvée dans la course en descente (impliquant une contribution importante des muscles en mode excentrique) comparée à la course en montée (impliquant une contribution des muscles davantage en mode concentrique) (Lemire *et al.*, 2018). Ainsi, quelle que soit la tâche pratiquée, le mode excentrique présente ainsi un coût métabolique plus faible que le mode concentrique (Bigland-Ritchie & Woods, 1976; Lastayo *et al.*, 1999; Dufour *et al.*, 2004, 2007; Chasland *et al.*, 2017; Peñailillo *et al.*, 2017).

Outre les spécificités musculaires de la contraction excentrique, ce mode présente également des spécificités nerveuses.

I.3. SPÉCIFICITÉS CENTRALES DE LA CONTRACTION EXCENTRIQUE

Dans un premier temps, il est admis que lors de contractions sous-maximales, l'activité EMG est inférieure en excentrique qu'en concentrique ou en isométrique (Westing *et al.*, 1991; Amiridis *et al.*, 1996; Pinniger *et al.*, 2000; Duchateau & Baudry, 2014). Cela s'explique par le fait que moins d'unités motrices sont nécessaires pour produire une force donnée (Herzog, 2014). Le recrutement des unités motrices peut s'effectuer selon deux paramètres : le recrutement spatial ou le recrutement temporel. Les études s'accorderaient pour affirmer que l'ordre de recrutement ne serait pas modifié entre les différentes modalités de contractions, mais que la fréquence de décharge serait quant à elle diminuée lors de la contraction excentrique (Duchateau & Baudry, 2014). De plus, la littérature rapporte également que le niveau d'activation volontaire est réduit pendant une contraction excentrique (Amiridis *et al.*, 1996; Babault *et al.*, 2001; Beltman *et al.*, 2004; Duchateau & Baudry, 2014; Doguet *et al.*, 2017). En effet, Doguet *et al.*, (2017) ont mesuré le niveau d'activation volontaire à l'aide du ratio CAR au cours de contractions des muscles extenseurs du genou concentriques, isométriques et excentriques réalisées à différents angles articulaires (50°, 75° ou 100°, où 0° correspond à l'extension complète). Ces auteurs montrent que le niveau d'activation volontaire était inférieur pendant les

contractions excentriques par rapport aux contractions isométriques et concentriques à 75° et à 100°, mais pas lors de la contraction à 50° (Figure 28). Ces résultats illustrent que la capacité à activer le muscle de façon maximale est altérée pendant les contractions excentriques à de grandes longueurs musculaires, mais ne vérifie pas à de courtes longueurs musculaires.

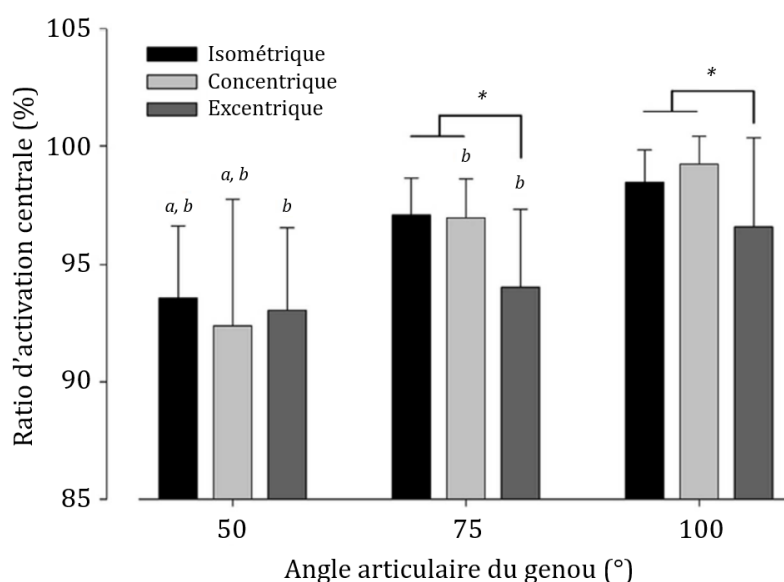


FIGURE 28 : RATIO D'ACTIVATION CENTRALE MESURÉE LORS D'EXTENSION DE GENOU.

Les contractions maximales volontaires ont été réalisées en isométrique, concentrique ou excentrique à différents angles articulaires du genou : 50°, 75° et 100° où 0° correspond à l'extension complète. *a*, Différence significative par rapport à 75° ($P < 0,05$). *b*, Différence significative par rapport à 100° ($P < 0,05$). * Différence significative par rapport à la condition concentrique et isométrique ($P < 0,05$). Adapté de Doguet et al. (2017).

Une réduction de l'activité EMG et du niveau d'activation volontaire lors de la contraction excentrique peut provenir soit de facteurs supraspinaux (étage cortical), soit de facteurs spinaux (moelle épinière). À l'aide de stimulations magnétiques transcrâniennes, des auteurs ont observé une diminution de la période de silence de la MEP, indicateur reflétant les inhibitions intracorticales (Inghilleri *et al.*, 1993), après des contractions excentriques réalisées sur ergomètre isocinétique (Duclay *et al.*, 2011, 2014). Une autre méthode, visant à étudier l'inhibition ou la facilitation corticale, consiste à utiliser de doubles stimulations par TMS. Par application d'une seconde stimulation dans un intervalle très court (1 à 5 ms), la réponse corticale est inhibée, on mesure alors l'inhibition intracorticale à intervalle court. À l'inverse, la réponse corticale est facilitée à

un intervalle plus long (7 à 20 ms), on mesure alors la facilitation intracorticale à intervalle court (Kujirai *et al.*, 1993). À l'aide de cette méthode, des auteurs rapportent une diminution de l'inhibition intracorticale associée à une augmentation de la facilitation intracorticale au cours d'une contraction excentrique (Howatson *et al.*, 2011). L'ensemble de ces résultats soulignent donc une augmentation de l'excitabilité corticale lors de contractions excentriques.

De plus, il semble que des adaptations spinales expliquent également les spécificités de la contraction excentrique. En effet, il a été observé une diminution de la MEP à la suite de contractions excentriques (Gruber *et al.*, 2009; Duclay *et al.*, 2011). Des mécanismes pré ou post-synaptiques peuvent expliquer cette réduction, quantifiable par le ratio H_{max}/M_{max} qui permet de fournir des informations sur l'excitabilité des motoneurones. En excentrique, on observe une inhibition pré-synaptique (Duclay & Martin, 2005; Duclay *et al.*, 2011) qui se traduit par une diminution du ratio H_{max}/M_{max} (Duclay *et al.*, 2011, 2014). Cela pourrait s'expliquer par les modulations spinales qui induiraient une modification de l'activité des afférences Ia (Rudomin & Schmidt 1999), devenant moins facilitatrices conduisant ainsi à une fatigue centrale. De plus, des mécanismes post-synaptiques peuvent également contribuer à une diminution du signal nerveux en excentrique telles que l'inhibition induite par les afférences Ib issues des Organes Tendineux de Golgi (Jami, 1992), l'inhibition réciproque induite par les afférences Ia des muscles antagonistes (Crone *et al.*, 1990) ou encore l'inhibition récurrente du motoneurone via les Cellules de Renshaw (Bussel & Pierrot-Deseilligny, 1977). Si les deux premiers mécanismes ne semblent pas impliqués (Pinniger *et al.*, 2000; Duclay *et al.*, 2011), l'inhibition récurrente du motoneurone via les Cellules de Renshaw pourrait l'être. En effet, ce dernier mécanisme peut être amené à limiter la fréquence de décharge des unités motrices. Étant donné que la fréquence de décharge par unités motrices est plus faible en excentrique, ce processus pourrait ainsi augmenter l'inhibition spinale (Westing *et al.*, 1991; Amiridis *et al.*, 1996; Pinniger *et al.*, 2000; Stotz & Bawa, 2001; Pasquet *et al.*, 2006).

Ces spécificités de la contraction excentrique, tant sur l'aspect musculaire que central, peuvent être la cause de dommages musculaires.

I.2. MODALITÉ EXCENTRIQUE ET DOMMAGES MUSCULAIRES

La modalité de contraction excentrique présente tout de même un inconvénient, celui d'induire des effets indésirables. En effet, l'allongement forcé des structures du complexe muscle-tendon engendre une dégradation du cytosquelette qui se caractérise par des microlésions structurelles, une inflammation locale et une accumulation de métabolites. Ces perturbations sont ainsi la cause de douleurs musculaires (Wilke & Behringer, 2021) et de dommages musculaires (Proske & Morgan, 2001). Les douleurs musculaires, faisant communément référence aux courbatures, sont mesurées subjectivement à l'aide d'une échelle visuelle analogique après palpation et contraction musculaire (Nosaka *et al.*, 2002). Les dommages musculaires sont quant à eux communément mesurés indirectement au niveau systémique par l'activité de la créatine kinase (Dierking *et al.*, 2000; Brancaccio *et al.*, 2010). De façon aiguë, il est montré que ces deux paramètres (*i.e.* douleurs et dommages musculaires) augmentent dans les 24h à 72h post-exercice, atteignant particulièrement un pic post-48h pour les douleurs musculaires (Nosaka *et al.*, 2002; Coratella *et al.*, 2015). Cependant, il est important de noter que leur évolution n'est pas parfaitement corrélée et que les dommages musculaires ne sont pas nécessairement accompagnés de douleurs musculaires (Nosaka *et al.*, 2002). Ces auteurs expliqueraient cela par le fait qu'en plus d'être liée à l'inflammation, et donc à des facteurs chimiques reflétant les dommages musculaires, la douleur musculaire pourrait également provenir de facteurs mécaniques comme les lésions du tissu conjonctif ou le gonflement, stimulant ainsi les nocicepteurs.

Ces douleurs et ces dommages musculaires induits par les contractions excentriques entraînent une altération de la fonction musculaire. En effet, il a été rapporté que la réduction de la force maximale après une séance d'excentrique était plus importante qu'après une séance concentrique (Hubal *et al.*, 2007; Hyldahl & Hubal, 2014). Physiologiquement, l'étirement excessif des sarcomères va causer une rupture de la membrane et des tubules T, entraînant une libération accrue non contrôlée de la quantité de Ca^{2+} dans le milieu intracellulaire qui va entraîner une lyse des protéines structurelles et contractiles altérant directement le couplage excitation-contraction (Proske & Morgan, 2001; Hyldahl & Hubal, 2014).

Cette altération des capacités de production de force causée par les dommages musculaires n'est pas à confondre avec l'altération des capacités de production de force

causée par la fatigue neuromusculaire. En effet, comme souligné dans la revue de littérature de ce travail de thèse, la fatigue neuromusculaire globale se caractérise par « un amoindrissement de la capacité du muscle à générer une force » (Bigland-Ritchie & Woods, 1984). Si les dommages musculaires conduisent à une perturbation structurelle de la cellule musculaire (Proske & Morgan, 2001; Hyldahl & Hubal, 2014), ce n'est pas le cas de la fatigue neuromusculaire et particulièrement de la fatigue périphérique (Allen *et al.*, 2008). Pour ne pas porter à confusion lors d'étude combinant exercice excentrique et fatigue neuromusculaire, il semble ainsi important d'étudier les dommages musculaires par un marqueur spécifique tel que la créatine kinase, conjointement aux capacités de production de force.

Il est possible de minimiser voire empêcher l'apparition des douleurs et dommages musculaires. Dans notre contexte, limiter ces dommages musculaires présente un intérêt double. Physiologiquement, cela permettra de ne pas confondre ces deux processus (*i.e.* dommages musculaires et fatigue neuromusculaire) étant donné que tous deux conduisent à une réduction des capacités de production de force. Cliniquement, la présence de douleurs musculaires pourrait sédentariser notre population. Chez des sujets sains, il a été identifié qu'une deuxième séance d'excentrique réalisée quatre semaines après la première séance d'exercice excentrique entraîne une atténuation voire une réduction des douleurs et des dommages musculaires sur le membre inférieur (Coratella *et al.*, 2016). En effet, ces auteurs montrent que si l'activité de la créatine kinase a été augmentée significativement dans les jours suivant la première session, la répétition de ce même exercice quatre semaines après n'a pas engendré d'augmentation significative de ce marqueur (Figure 29).

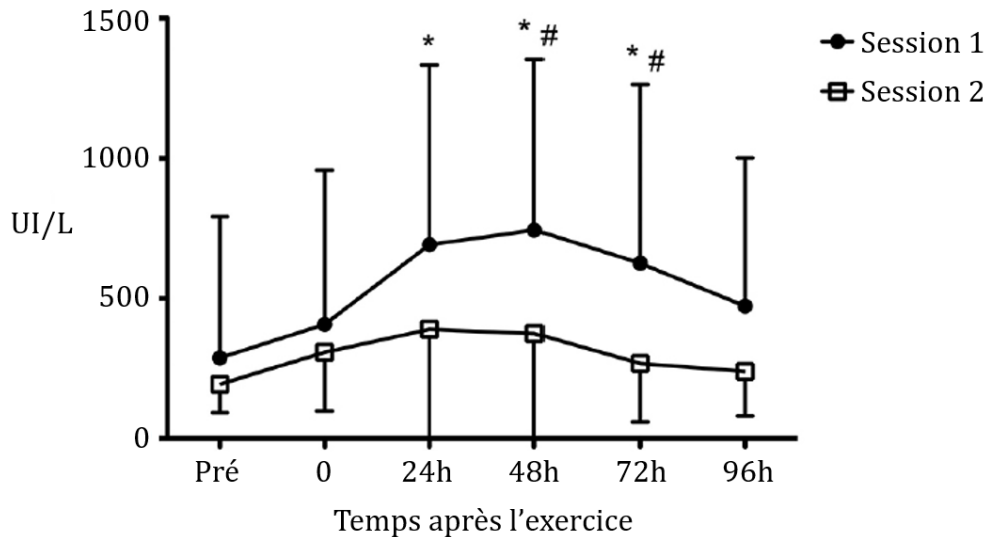


FIGURE 29 : CINÉTIQUE DE LA CRÉATINE KINASE APRÈS DEUX SESSIONS D'EXCENTRIQUE.

L'activité de la créatine kinase a été mesurée au niveau systémique afin de refléter les dommages musculaires présents après deux sessions d'excentrique réalisées à quatre semaines d'intervalles. Les mesures ont été réalisées avant (pré) et juste après (T0) l'exercice puis à 24h, 48h, 72h et 96h. * Différence significative par rapport au pré-exercice ($P < 0,05$). # Différence significative avec la deuxième session ($P < 0,05$). Adapté de Coratella *et al.* (2015).

Ce processus est également observé sur le membre supérieur (Hirose *et al.*, 2004). Plus spécifiquement, ces auteurs rapportent que la répétition d'un exercice excentrique quatre semaines après atténue les dommages et les douleurs musculaires, mais n'a pas d'impact sur l'inflammation. On parle alors d'effet protecteur, c'est-à-dire qu'un exercice traumatisant induit une protection si l'exercice est réalisé une nouvelle fois. Il a été montré que cet effet protecteur pouvait même être bénéfique sur le membre controlatéral (Hyldahl *et al.*, 2017) et perdurer plusieurs mois (Nosaka *et al.*, 2001). Les mécanismes à l'origine de cet effet répété s'expliqueraient notamment par des adaptations nerveuses, une réorganisation du cytosquelette telle qu'une augmentation du nombre de sarcomères en série ou encore un remodelage de la matrice extracellulaire (Hyldahl *et al.*, 2017). Pour conclure, à la fois des adaptations centrales et périphériques sont à l'origine de cet effet protecteur.

Par ailleurs, Margaritelis *et al.*, (2021) se sont questionnés si les dommages musculaires résultaient de la contraction excentrique en elle-même ou de la réalisation d'un exercice inhabituel. Pour cela, deux groupes de sujets modérément actifs (~1,3h d'activité physique par semaine) ont réalisé un protocole d'entraînement concentrique ou

excentrique de 10 semaines (une séance par semaine) à intensité maximale afin d'engendrer des contractions inhabituelles. Les résultats rapportent que ce ne serait pas nécessairement la contraction excentrique qui induirait des dommages musculaires, mais l'inaccoutumance à l'effort. Étant donné que la contraction excentrique représente en général un effort inhabituel et intense, cela explique pourquoi de nombreux dommages sont rapportés à la suite de cette modalité de contraction. Ainsi, quelle que soit la modalité d'exercice utilisée chez nos patientes (*i.e.* concentrique, isométrique ou excentrique), si l'effort réalisé est inhabituel ou trop intense, il semble judicieux de prévoir une période de familiarisation adéquate.

Compte tenu des spécificités neuromusculaires de la contraction excentrique, un protocole d'entraînement basé sur ce mode de contraction peut ainsi induire des adaptations intéressantes.

I.4. ADAPTATIONS NEUROMUSCULAIRES À L'EXERCICE EXCENTRIQUE

La littérature rapporte qu'un programme d'entraînement en excentrique améliore la force maximale produite lors d'une contraction excentrique, isométrique ou même concentrique (Hortobágyi *et al.*, 1996a; Colson *et al.*, 1999; Pensini *et al.*, 2002; Duclay *et al.*, 2008; Barrué-Belou *et al.*, 2016). Par exemple, après un programme d'entraînement excentrique isocinétique de quatre semaines à raison de quatre séances par semaine des muscles fléchisseurs plantaires, Pensini *et al.* (2002) rapportent une augmentation de la force isométrique de 29%, concentrique de 16% et excentrique de 16%. De plus, ces modifications de force s'accompagnent d'une augmentation de l'activité musculaire dans les différentes modalités (Hortobágyi *et al.*, 1996a; Colson *et al.*, 1999; Pensini *et al.*, 2002; Duclay *et al.*, 2008; Barrué-Belou *et al.*, 2016). Par exemple, une de ces études illustre que lors d'une contraction isométrique, cette amélioration de l'activation musculaire s'accompagne d'une amélioration relative de 17% du niveau d'activation volontaire (Pensini *et al.*, 2002). Ces résultats sont confirmés par une autre étude soulignant qu'un programme excentrique de cinq semaines a induit une amélioration du niveau d'activation volontaire lors d'une contraction excentrique comme concentrique (Ekblom, 2010). Si les auteurs mentionnés ci-dessus ont conclu que l'amélioration des capacités de production de force s'expliquerait majoritairement par des adaptations centrales, des adaptations périphériques ont tout de même été observées. Bien qu'aucun changement de l'onde M n'ait été rapporté, Pensini *et al.* (2002) souligne une augmentation de

l'amplitude de la secousse musculaire de 19% à la suite du protocole en excentrique, justifiant de potentielles adaptations du couplage excitation-contraction.

Un programme d'entraînement excentrique s'est avéré également être plus efficace qu'un protocole d'entraînement concentrique sur différents paramètres de la fonction neuromusculaire. Tout d'abord concernant la surface de section transversale (CSA, *cross sectional area*) du quadriceps, il est rapporté dans certaines études qu'uniquement la modalité excentrique a permis d'induire une augmentation de ce paramètre (Seger *et al.*, 1998; Maeo *et al.*, 2018). Parallèlement, Higbie *et al.*, (1996) rapportent que si les deux modalités (*i.e.* concentrique et excentrique) ont permis une amélioration de la CSA, les bénéfices étaient plus importants après le programme excentrique. L'ensemble de ces résultats témoignent donc que le mode excentrique serait plus avantageux dans un but d'augmentation de la CSA au niveau musculaire. De plus, Maeo *et al.* (2018) ont réalisé un protocole concentrique sur une jambe et un protocole excentrique sur l'autre. Les résultats rapportent que la force et l'activation musculaire mesurée lors d'une contraction isométrique étaient augmentées de manière plus importante sur la jambe « excentrique », mais que les changements de secousse musculaire ne différaient pas. Enfin, une autre étude a identifié qu'un protocole excentrique de six semaines s'est avéré plus efficace pour améliorer la force maximale isométrique qu'un protocole concentrique de durée identique (Cadore *et al.*, 2014). Par ailleurs, les effets sur la force maximale concentrique ou excentrique, ainsi que l'épaisseur musculaire, la vitesse de conduction mesurée au niveau musculaire ou encore le taux de montée en force n'étaient cependant pas différents entre le programme excentrique ou concentrique. Il semble intéressant de noter que ces résultats, en faveur de la modalité excentrique, ont également été retrouvés chez une population âgée (Mueller *et al.*, 2009).

II. LE PÉDALAGE EXCENTRIQUE

II.1. INTRODUCTION

L'exercice excentrique peut être réalisé à vitesse constante (*i.e.* isocinétique), à poids de corps (*i.e.* isopoids) ou enfin à charge constante (*i.e.* isoinertiel). Si chacune de ces modalités fait intervenir la contraction excentrique, il est important de les différencier d'un point de vue de l'utilisation, de l'équipement, du fonctionnement ou encore des effets attendus (Franchi & Maffiuletti, 2019). Récemment, les modalités isoinertielles ont émergé, car elles permettent de générer des charges excentriques plus importantes que lors d'exercice de musculation classique (Tesch *et al.*, 2017). Parmi elles, il existe le pédalage excentrique. Lors du pédalage excentrique, la force externe est appliquée par les pédales qui sont entraînées par un moteur, sur lesquelles l'individu doit résister afin de freiner le mouvement en faisant travailler les muscles extenseurs et fléchisseurs du genou (Elmer *et al.*, 2010) (Figure 30).

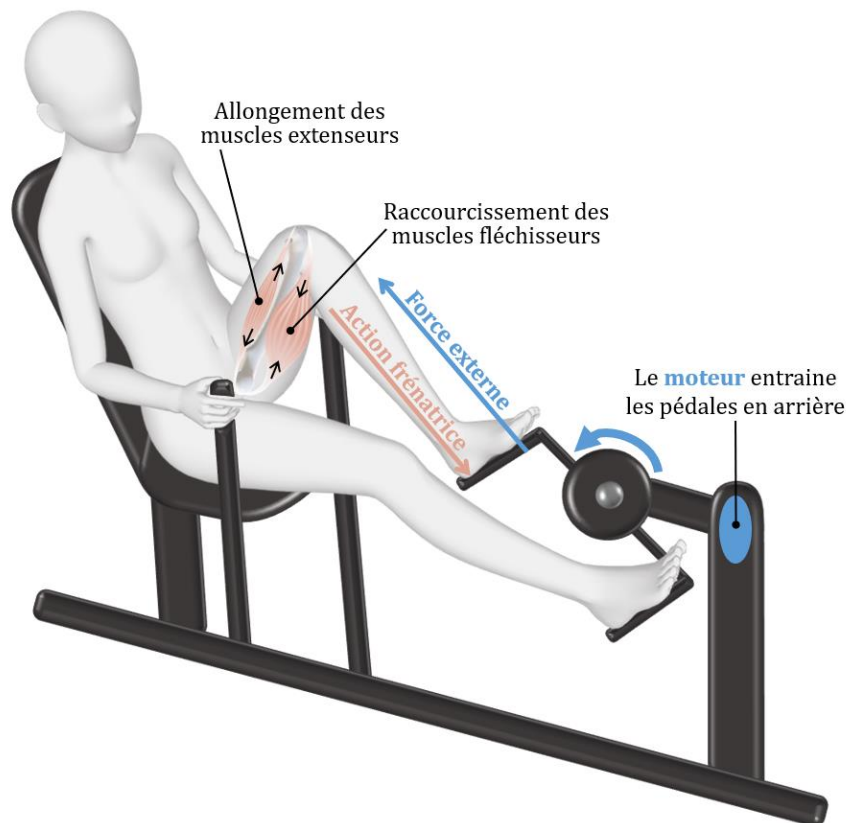


FIGURE 30 : SCHÉMA REPRÉSENTATIF DU PÉDALAGE EXCENTRIQUE.

Le pédalage excentrique représente une modalité d'exercice prometteuse, car elle garantit une sécurité dans la pratique en limitant les impacts au niveau des articulations tout en contrôlant la charge de travail contrairement à une contraction excentrique qui implique la manipulation de charge importante et souvent non guidée (Barreto *et al.*, 2021). De plus, réalisée à la même puissance mécanique que le pédalage concentrique, la perception d'effort est inférieure en excentrique (Perrey *et al.*, 2001; Elmer *et al.*, 2010; Peñailillo *et al.*, 2018; Lewis *et al.*, 2018). Ainsi, pour toutes ces raisons, et compte tenu de la contrainte mécanique importante et du coût métabolique plus faible permis grâce à la modalité de contractions, c'est ainsi que cette modalité d'exercice s'est développée au cours des dernières années. On la retrouve notamment au sein de programme d'entraînement en force ou de réhabilitation chez des sujets sains (Leong *et al.*, 2014; Clos *et al.*, 2019; Mavropalias *et al.*, 2022) comme pathologiques (Lastayo *et al.*, 2010; LaStayo *et al.*, 2011; Clos *et al.*, 2019; Bourbeau *et al.*, 2020). Compte tenu du déconditionnement neuromusculaire et cardiorespiratoire dont souffrent nos patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie, cette modalité d'exercice semblerait ainsi adaptée à leurs profils.

II.2. RÉPONSES ET ADAPTATIONS NEUROMUSCULAIRES

De façon logique, les réponses neuromusculaires du pédalage excentrique partagent des similitudes avec la contraction excentrique. Tout d'abord, l'activation musculaire au cours du pédalage excentrique, particulièrement au niveau du muscle *vastus lateralis*, a été rapportée comme étant environ deux fois inférieures à celle du pédalage concentrique lorsqu'il est pratiqué à la même puissance mécanique (Bigland-Ritchie & Woods, 1976; Perrey *et al.*, 2001; Peñailillo *et al.*, 2013, 2017; Lechauve *et al.*, 2014). Une de ces études rapporte également qu'à la même demande métabolique, aucune différence d'activation musculaire n'est rapportée entre les deux modalités de pédalage (Lechauve *et al.*, 2014). De plus, après 30 min de pédalage réalisé à 60% de la PMA, la diminution de la MVC isométrique est deux fois plus importante après le pédalage excentrique (de -11 à 25%) qu'après le pédalage concentrique (de -2 à 12%) (Peñailillo *et al.*, 2015). Il est intéressant de noter qu'une réduction significative de la force après le pédalage excentrique était toujours présente 24h et 48h après (Figure 31). Ces résultats soulignent que le pédalage excentrique induit une contrainte neuromusculaire supérieure au pédalage concentrique.

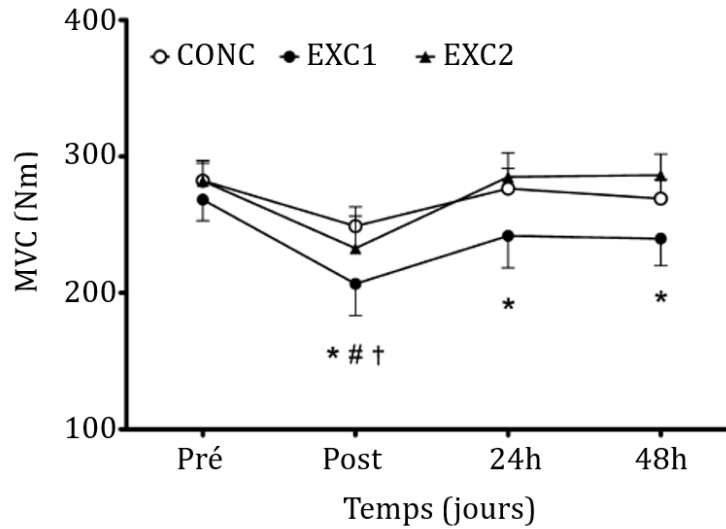


FIGURE 31 : ÉVOLUTION DE LA MVC APRÈS LE PÉDALAGE CONCENTRIQUE OU EXCENTRIQUE.

La MVC a été mesurée avant (Pré) et après (Post) l'exercice ainsi que 24h et 48h après. Les trois modalités d'exercice consistaient en une modalité de pédalage concentrique (CONC), une modalité de pédalage excentrique (EXC1) et une seconde modalité de pédalage excentrique réalisée deux semaines après l'EXC1 (EXC2) et démontrant l'effet protecteur de l'excentrique discuté auparavant. Différence significative ($P < 0,05$) par rapport au pré-exercice pour la condition CONC (†), EXC1 (*) et EXC2 (#). Adapté de Peñailillo *et al.* (2015).

Tout comme les réponses aiguës, le pédalage excentrique présente des adaptations similaires à un protocole de musculation excentrique. Chez des sujets sains, un programme de pédalage excentrique permet d'améliorer la force, la puissance et la masse musculaire (Leong *et al.*, 2014; Mavropalias *et al.*, 2022). En effet, un programme de huit semaines (2 séances/semaine ; 5-10 min ; 20-55% PMA) a permis d'améliorer de 5% la PMA, de respectivement 24% et 13% l'épaisseur musculaire des muscles *rectus femoris* et *vastus lateralis* et de 31% et 13% l'angle de pennation (Leong *et al.*, 2014). Chez des patients âgés en rémission d'un cancer, des bénéfices ont également été rapportés sur la MVC (+11%) ainsi que la CSA (+4%) des muscles extenseurs du genou après 12 semaines de pédalage excentrique (LaStayo *et al.*, 2011).

Le pédalage excentrique s'avère également supérieur au pédalage concentrique sur certaines adaptations. Chez des sujets sains, il a été réalisé un programme de pédalage concentrique ou excentrique de huit semaines réalisé à la même fréquence cardiaque (54-65% de la FC_{max}) (LaStayo *et al.*, 2000). Ces auteurs rapportent qu'uniquement la modalité excentrique a permis d'améliorer la MVC isométrique des muscles extenseurs du genou

(+26%) ainsi que la CSA des fibres musculaires du *vastus lateralis* (+47%) soulignant qu'aucun changement significatif n'a été rapporté après le pédalage concentrique. Lors d'un protocole similaire (12 semaines ; 50 à 70% de la $\dot{V}O_{2max}$) réalisé chez des adolescents obèses, uniquement le groupe excentrique a amélioré significativement la MVC isométrique (+28%), concentrique (+16%) ou excentrique (+21%) (Julian *et al.*, 2019). Cette amélioration s'est accompagnée d'une augmentation plus importante de la masse maigre à la suite du programme excentrique (+3.8%) qu'à la suite du programme concentrique (+1.5%). Enfin, des résultats similaires sont également rapportés chez des patients souffrant de BPCO (MacMillan *et al.*, 2017; Bourbeau *et al.*, 2020). Réalisé cette fois-ci à la même puissance, il est rapporté une amélioration similaire de la MVC isométrique après le pédalage excentrique (+19%) qu'après le pédalage concentrique (+13%) réalisé à 60% de la PMA concentrique chez des sujets sains (Lewis *et al.*, 2018). Cependant, contrairement aux réponses et adaptations neuromusculaires identifiées dans les contractions excentriques, aucune étude ne s'est intéressée à étudier l'impact du pédalage excentrique sur le niveau d'activation volontaire (*i.e.* facteur central) ou la secousse musculaire (*i.e.* facteur périphérique). La caractérisation de ces réponses neuromusculaires aiguës est nécessaire pour envisager de potentielles adaptations chroniques (Rooney *et al.*, 1994; Flück, 2006; Burtin *et al.*, 2012). En effet, le stimulus de la séance d'entraînement induit un stimulus physiologique qui se caractérise par une fatigue neuromusculaire aiguë (*i.e.* phase de désadaptation). Suite à l'effort, on observe tout d'abord une période de récupération nécessaire pour induire les adaptations pour ensuite observer la phase de progression. La répétition de ces cycles (désadaptation – adaptation – progression) induit ainsi des bénéfices chroniques. Le phénomène de progression est proportionnel au stimulus d'entraînement signifiant que plus le stimulus sera élevé, plus la progression sera importante. De ce fait, il semble primordial d'étudier dans un premier temps la fatigue neuromusculaire induite de façon aiguë par le pédalage excentrique, pour envisager de potentielles adaptations neuromusculaires à la suite d'un programme d'entraînement.

II.3. RÉPONSES ET ADAPTATIONS CARDIORESPIRATOIRES

Outre les réponses et adaptations neuromusculaires qui sont l'élément central de cette thèse, il semble intéressant de souligner que le pédalage excentrique possède, tout comme les contractions excentriques, des spécificités concernant la réponse

cardiorespiratoire. Tout d'abord, il est communément admis que lorsque le pédalage excentrique est pratiqué à la même puissance mécanique que le pédalage concentrique, la demande cardiorespiratoire est largement inférieure. En effet, chez des sujets sains, la $\dot{V}O_2$ du pédalage excentrique est environ trois fois inférieure à celle du pédalage concentrique et la fréquence cardiaque environ une fois et demie inférieure (Dufour *et al.*, 2004). Ces résultats ont été confirmés chez des patients atteints de BPCO témoignant d'une $\dot{V}O_2$ et d'une fréquence cardiaque respectivement de 52% et 14% inférieure en excentrique (Nickel *et al.*, 2020). De façon surprenante, si les résultats sur la $\dot{V}O_2$ sont retrouvés chez des patients souffrants d'insuffisance cardiaque, Chasland *et al.* (2017) rapportent une fréquence cardiaque similaire entre le pédalage concentrique et excentrique réalisé à 70% de la PMA concentrique, témoignant de résultats variables selon les pathologies.

Concernant les adaptations, LaStayo *et al.* (2011) ont identifié chez les patients âgés en rémission pour un cancer que le protocole de pédalage excentrique a permis d'améliorer la distance au test de marche de six minutes de 12%. De plus, réalisé à la même demande d'oxygène (de 50% à 70% de la $\dot{V}O_{2max}$), le pédalage excentrique a induit une amélioration similaire de la $\dot{V}O_{2max}$ que le pédalage concentrique (+15.4% vs +10.3%, respectivement) chez des adolescents obèses (Julian *et al.*, 2019, 2020). Ces résultats semblent également confirmé chez des patients atteints de BPCO soulignant que les capacités d'endurance sont améliorées de manière similaire après le programme d'entraînement excentrique ou concentrique (Bourbeau *et al.*, 2020).

Pour résumer, comparé au pédalage concentrique conventionnel, le pédalage excentrique permet de générer une force plus importante (Kraemer *et al.*, 2002), il présente un cout métabolique inférieur à puissance équivalente (Dufour *et al.*, 2007; Chasland *et al.*, 2017; Nickel *et al.*, 2020), il garantit une sécurité dans la pratique (Barreto *et al.*, 2021) et enfin il induit une perception d'effort inférieure à travail égal (Peñailillo *et al.*, 2018). Par conséquent, la modalité de contraction excentrique semble plus efficace pour induire des adaptations neuromusculaires telle qu'une amélioration de la force musculaire (Maeo *et al.*, 2018; Lewis *et al.*, 2018; Julian *et al.*, 2019). Ainsi, un programme d'entraînement basé sur du pédalage excentrique semble particulièrement intéressant chez nos patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par chimiothérapie. En effet, nos différentes études ont mis en évidence que nos patientes présentent des altérations

neuromusculaires, des altérations cellulaires, et plus globalement d'une altération des capacités d'exercice. Dans le but de contrecarrer cela, le pédalage excentrique semble pertinent, car il permet de réduire la contrainte métabolique dans le but d'augmenter la contrainte mécanique afin de créer un stimulus neuromusculaire très élevé. Cependant, les réponses neuromusculaires (centrales et périphériques) de cette modalité d'exercice n'ont encore jamais été étudiées et restent ainsi à déterminer.

ÉTUDE III

Effet du pédalage excentrique comparé au pédalage concentrique sur la fatigue neuromusculaire et les dommages musculaires chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

IMPLICATIONS PERSONNELLES

En tant que co-investigatrice principale, j'ai participé à la conception de l'étude et à la rédaction de la demande d'autorisation auprès du comité de protection des personnes. J'ai été chargée de recruter l'ensemble des participantes et j'ai réalisé chacune des investigations. Je me suis occupée du traitement et de l'analyse des données. J'ai participé à la rédaction de l'article dont je suis première auteur.

ARTICLE EN PRÉPARATION

Hucteau E, Mallard J, Barbi C, Venturelli M, Schott R, Pivot X, Favret F, Ducrocq GP, Dufour SP, Pagano AF, Hureau TJ. Effects of eccentric versus concentric cycling exercise on neuromuscular fatigue and muscle damage in patients with breast cancer.

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Au cours des deux premières études, nous avons mis en évidence l'évolution et les mécanismes de la fatigue neuromusculaire, parallèlement au déconditionnement musculaire, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Tout d'abord au cours de l'**Étude I**, nous avons mis en évidence une altération de la masse musculaire, de la force musculaire et de la capacité d'exercice, résultats confirmés dans l'**Étude II**. Concernant la fatigue, si les résultats de l'**Étude I** suggèrent de potentielles altérations de fatigue neuromusculaire, les résultats de l'**Étude II** ont confirmé cela, identifiant une exacerbation de la fatigue centrale chez les patientes. Après avoir identifié et caractérisé ces mécanismes neuromusculaires, le troisième objectif de ce travail de thèse était de déterminer une modalité d'exercice adaptée afin de contrecarrer ces altérations causées par la chimiothérapie. C'est ainsi que le pédalage excentrique a été identifié. Il semble important de souligner que cette modalité d'exercice semble également pertinente afin de contrecarrer les altérations cellulaires observées dans les études **A1** et **A2** menées en parallèle de ce travail de thèse dont les résultats rapportent une diminution de la CSA et une augmentation de la quantité d'infiltrations graisseuses.

Lors du pédalage excentrique, la réduction des contraintes métaboliques permet d'augmenter la contrainte mécanique. Par conséquent, cela va engendrer une forte stimulation neuromusculaire, nécessaire dans le but de contrecarrer les altérations observées au cours de la chimiothérapie. Néanmoins, le pédalage excentrique n'a encore jamais été réalisé chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et les réponses neuromusculaires centrales et périphériques du pédalage excentrique sont encore inconnues chez des sujets sains, comme pathologiques. Comme expliqué dans le cadre théorique spécifique de l'**Étude III**, les réponses neuromusculaires aiguës nécessitent d'être explorées afin d'envisager de potentielles adaptations chroniques (Rooney *et al.*, 1994; Flück, 2006; Burtin *et al.*, 2012). Enfin, la réponse de fatigue neuromusculaire ne doit pas être confondue avec les dommages musculaires, car tous deux se caractérisent par une réduction des capacités de production de force (Enoka & Stuart, 1992; Hubal *et al.*, 2007). En effet, nous avons spécifié dans la revue de littérature que la modalité de contraction excentrique était associée à des douleurs (Wilke & Behringer, 2021) et des dommages musculaires (Proske & Morgan, 2001) en raison de l'allongement forcé des structures du complexe muscle-tendon. Chez des sujets sains, il est bien identifié que ces

dommages musculaires peuvent être prévenus par des séances de familiarisation (Hirose *et al.*, 2004; Coratella *et al.*, 2015). Il semble ainsi primordial de limiter ces dommages musculaires pour deux raisons. D'une part, d'un point de vue fondamental afin d'isoler l'effet de la fatigue neuromusculaire, car bien que tous deux conduisent à une diminution de la force, les mécanismes sont différents (Allen *et al.*, 1994; Proske & Morgan, 2001). D'autre part, d'un point de vue clinique, limiter ces douleurs musculaires permettrait de préserver les patientes souffrant déjà d'une multitude d'effets secondaires impactant leur qualité de vie afin de ne pas les sédentariser davantage.

Enfin, compte tenu de la réduction de la capacité d'exercice dont souffrent les patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie, il semble également intéressant de ne pas négliger ce déconditionnement cardiorespiratoire. Il est important de noter que malgré un stimulus métabolique plus faible que le pédalage concentrique, le pédalage excentrique peut tout de même engendrer une amélioration des capacités cardiorespiratoires (LaStayo *et al.*, 2011; Julian *et al.*, 2019, 2020; Bourbeau *et al.*, 2020).

Cette troisième et dernière étude de ce travail de thèse avait ainsi pour objectif d'étudier les réponses neuromusculaires et cardiorespiratoires induites par une séance de pédalage excentrique en comparaison au pédalage concentrique, le pédalage conventionnel, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Pour cela, le pédalage excentrique était comparé au pédalage concentrique, d'une part, réalisé à la même puissance mécanique afin d'en étudier les effets métaboliques, et d'autre part, réalisé à la même demande métabolique afin d'en étudier les effets mécaniques. De plus, nous avons quantifié les dommages musculaires induits par le pédalage excentrique précédé de séances de familiarisation.

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE

EFFET DU PÉDALAGE EXCENTRIQUE COMPARÉ AU PÉDALAGE CONCENTRIQUE SUR LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE ET LES DOMMAGES MUSCULAIRES CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

INTRODUCTION : Cette étude avait pour objectif de caractériser l'étiologie de la fatigue neuromusculaire induite par le pédalage excentrique, en comparaison au pédalage concentrique conventionnel, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

MÉTHODE : Neuf patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce ont effectué des séances de familiarisation au pédalage excentrique et des sessions expérimentales composées de trois blocs de pédalage de six minutes. Le pédalage excentrique (EXC) et le pédalage concentrique ont été effectués à la même puissance (CON_{PUISS}) ou à la même $\dot{V}O_2$ (CON_{VO2}). À l'aide de stimulation électrique supramaximale du nerf fémoral, les diminutions de Q_{tw} et de l'activation volontaire au cours de l'exercice ont été utilisées pour déterminer la fatigue centrale et la fatigue périphérique, respectivement. Les activités de la créatine kinase (CK) et du lactate déshydrogénase (LDH), deux biomarqueurs des dommages musculaires, ont été quantifiés dans le sang et 24h après l'exercice.

RÉSULTATS : EXC a entraîné une diminution plus importante de la MVC (-25±12%) par rapport au CON_{PUISS} (-11±9%) ou au CON_{VO2} (-5±5%) après l'exercice ($P < 0,001$). L'activation volontaire a diminué uniquement en EXC ($P < 0,001$). La diminution de Q_{tw} était similaire entre EXC et CON_{PUISS} après l'exercice ($P > 0,99$), mais était plus faible en CON_{VO2} ($P < 0,001$). CON_{PUISS} a entraîné une consommation d'oxygène plus élevée que EXC et CON_{VO2} ($P < 0,001$). Aucun changement d'activités de la CK et du LDH n'a été rapporté entre les mesures réalisées avant l'exercice et 24h après.

CONCLUSION : Le pédalage excentrique a induit une plus grande fatigue neuromusculaire que le pédalage concentrique réalisé à la même puissance ou à la même consommation d'oxygène, et pourrait représenter une modalité d'exercice intéressante pour contrecarrer les altérations neuromusculaires observées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. De plus, cette étude a montré que les séances de familiarisation au pédalage excentrique permettraient probablement de prévenir l'apparition des dommages musculaires, démontrant ainsi sa faisabilité et sa sécurité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

MOTS CLÉS : fatigue centrale et périphérique ; capacités d'exercice ; pédalage excentrique ; consommation d'oxygène ; douleurs musculaires.

Effects of eccentric versus concentric cycling exercise on neuromuscular fatigue and muscle damage in patients with breast cancer

Elyse Hucteau^{1,2,3}, Joris Mallard^{1,2,3}, Chiara Barbi⁴, Massimo Venturelli⁴, Roland Schott³, Xavier Pivot³, Fabrice Favret^{1,2}, Guillaume P Ducrocq^{1,2}, Stéphane P Dufour^{1,2}, Allan F Pagano^{1,2}, Thomas J Hureau^{1,2}

¹ University of Strasbourg, Faculty of Medicine, Mitochondria, oxidative stress, and muscular protection laboratory (UR 3072), Strasbourg, France.

² University of Strasbourg, Faculty of Sport Sciences, European Centre for Education, Research and Innovation in Exercise Physiology (CEERIPE), Strasbourg, France.

³ Institute of Cancerology Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France.

⁴ Department of Neurosciences, Biomedicine, and Movement, University of Verona, Italy

Running title: Neuromuscular fatigue and eccentric cycling in breast cancer patients

Key words: central and peripheral fatigue; exercise intolerance; eccentric cycling; oxygen uptake; muscle soreness.

Corresponding author:

Thomas J. Hureau

Faculté des Sciences du Sport

4 rue Blaise Pascal, CS 90032

FR-67081 Strasbourg Cedex

Email: t.hureau@unistra.fr

DECLARATIONS

Funding

This work was supported by the Institute of Cancerology Strasbourg Europe (ICANS) and by the initiative of excellence IdEx Unistra (ANR-10-IDEX-0002-02) from the French national program ‘investment for the future’.

Conflicts of Interest

The authors report no conflicts of interest.

Availability of data and material

Not applicable.

Ethics approval

The protocol was approved by the French Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer II, number ID-RCB: 2021-A01624-37).

Consent to participate

All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

Not applicable.

Code availability

Not applicable.

Author contributions

EH, JM, XP, SPD, TJH and AFP conceived and designed research; EH, JM, CB, TJH performed experiments; EH, JM, GPD and TJH analyzed data; EH, JM, CB, MV, RS, XP, FF, GPD, SPD, AFP and TJH interpreted results of experiments; EH and JM prepared figures; EH, JM and TJH drafted manuscript; EH, JM, CB, VM, RS, XP, FF, GPD, SPD, AFP and TJH edited and revised manuscript; EH, JM, CB, MV, RS, XP, FF, QPD, SPD, AFP and TJH approved final version of manuscript.

Acknowledgements

We would like to thank Anne-Catherine Schaettel for the collection of blood samples, Anne-Laure Charles for her assistance with superoxide anion production measurements, and Werner Brard for his assistance during experimental sessions.

ABSTRACT

Background. The present study aimed to investigate the magnitude and etiology of neuromuscular fatigue induced by eccentric cycling, compared to conventional concentric cycling, in patients with breast cancer.

Methods. Nine early-stage breast cancer patients performed eccentric cycling familiarization sessions and experimental sessions consisting of three cycling bouts of 6-min. Eccentric (ECC) and concentric cycling were performed at similar power output (CON_{power}) or at similar $\dot{V}O_2$ (CON_{VO2}). Using electrical femoral nerve stimulation, decreases in Q_{TW} and VA from baseline were used to determine peripheral and central fatigue, respectively. Creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH) activities, two biomarkers of muscle damage, were quantified in the blood pre- and 24h post-exercise.

Results. ECC resulted in a greater decrease in MVC ($-25\pm 12\%$) compared to CON_{power} ($-11\pm 9\%$) and CON_{VO2} ($-5\pm 5\%$) post-exercise ($P<0.001$). Voluntary activation decreased only in ECC ($P<0.001$). The decrease in Q_{TW} was similar between ECC and CON_{power} post-exercise ($P>0.99$) but was lower in CON_{VO2} ($P<0.001$). CON_{power} resulted in a higher oxygen consumption compared to ECC and CON_{VO2} ($P<0.001$). No change in CK or LDH activities were reported from pre- to 24h post-exercise.

Conclusion. ECC induced greater neuromuscular fatigue than both concentric cycling conditions (CON_{power} or CON_{VO2}) and might be therefore an interesting exercise modality to counteract neuromuscular maladaptation occurring in patients with breast cancer. Moreover, the present study documented that familiarization protocol likely prevented muscle damage from ECC sessions, and demonstrated its feasibility and safety, in patients with breast cancer.

INTRODUCTION

In oncology, exercise is medicine to fight against treatment-related side effects [1] such as skeletal muscle deconditioning [2], a well-admitted consequence of breast cancer chemotherapy that reduces patients quality of life [3] and increases mortality risk [4,5]. More precisely, skeletal muscle deconditioning is characterized by a substantial muscle atrophy [6,7], a decrease in muscle force [8,9], an alteration in neuromuscular fatigue [8], which collectively leads to exercise intolerance [10]. However, it was reported contrasting and moderate benefits of exercise on these variables in patients with breast cancer [11-13]. These discrepancies are mainly explained by the absence of specific exercise guidelines [14-15] and the diversity of exercise modalities, intensities, durations and frequencies used in clinical studies [16].

Given the need to counteract severe neuromuscular alterations in the face of documented exercise intolerance from breast cancer diagnosis [17] to the end of chemotherapy treatment [17], eccentric cycling might be an exercise modality of particular interest in this population. Indeed, eccentric cycling offers an opportunity to induce high muscle mechanical demand for a drastically lower metabolic demand than conventional concentric cycling [18-20]. This low metabolic cost of contraction is related to the higher force production per muscle fiber in eccentric, resulting in a lower muscle activation for a given power output [21].

Interestingly, previous studies found that eccentric cycling resulted in greater increase in skeletal muscle mass and force after training in COPD patients [22,23]. However, there is no study to date investigating the effects of eccentric cycling in patients with breast cancer. Overall, if the cardiorespiratory and circulatory responses to eccentric versus concentric cycling exercise were previously described in healthy participants [18,24], the subsequent neuromuscular responses remain unknown. Given the pivotal role of neuromuscular fatigue in the consecutive neuromuscular adaptations observed from a training program [25-27], it is necessary to identify the magnitude and etiology of neuromuscular fatigue. Neuromuscular fatigue involves alterations from central (i.e., a failure of the central nervous system to voluntarily activate the muscle) and/or peripheral (i.e., biochemical changes within the active muscle leading to an attenuated response to neural output) origin.

Importantly, muscle damage is commonly reported following eccentric exercise [28-30] and can merge into neuromuscular fatigue, given that muscle damage also lead to a reduction in muscle force [31,32], although underlying mechanisms are different [33,34]. Indeed, forced lengthening muscle structures during eccentric contractions are responsible for a cytoskeleton degradation characterized by structural micro-lesions, local inflammation and metabolites accumulation, thus resulting in muscle soreness [35] and muscle damage [34]. In healthy

population, it has been demonstrated that muscle damage can be prevented by familiarization sessions [36,37]. This is critical to limit muscle damage from a methodological purpose in order to isolate the effect of eccentric contractions on neuromuscular fatigue, but also from a clinical purpose to limit muscle pain and damages in this vulnerable population. Thus, the prevention of muscle damage thanks to gradual familiarization sessions to eccentric cycling needs to be investigated in patients with breast cancer.

The present study aimed to assess the magnitude and etiology of neuromuscular fatigue induced by eccentric cycling exercise, compared to conventional concentric cycling, in patients with breast cancer. In order to achieve these goals, eccentric and concentric cycling exercises were performed at either similar power output, matching mechanical stimulus but leading to different metabolic stimulus, or at similar $\dot{V}O_2$, matching metabolic stimulus but leading to different mechanical stimulus. Peripheral and central fatigue were quantified using electrical nerve stimulations and subsequent muscle damage were also quantified using blood biomarkers. We hypothesized that eccentric cycling induced a higher neuromuscular fatigue than concentric performed at similar power output or $\dot{V}O_2$, with a lower metabolic demand when performed at similar power. We also hypothesized that familiarizations to eccentric cycling sessions would prevent the patients from muscle damage.

METHODS

Patients

Nine patients from the Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) were included in the present study (NCT05166148). All patients provided written informed consent prior to enrolment, and the study was conducted in accordance with both the Declaration of Helsinki and the ethics approval received from the national ethics committee (2021-A01624-37). Eligibility criteria included: French-speaking, nonpregnant, ≥ 18 years old, women with Scarff-Bloom-Richardson grade I – III and early-stage breast cancer, WHO performance status 0-2, within one year after the completion of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy. Women were excluded if they had psychiatric, musculoskeletal, or neurological disorders. Patients' characteristics are shown in Table 1.

Table 1: Participants characteristics.

Participants characteristics	Patient ($n=9$)
Characteristics (mean \pm SD)	
Age. year	53 \pm 13
Body mass. kg	76 \pm 25
Height. cm	165 \pm 1
Body mass index. kg/m ²	28 \pm 8
$\dot{V}O_{2max}$. mL.min.kg ⁻¹	23 \pm 6
HR _{max} . bpm	167 \pm 13
PPO. W	121 \pm 25
Tumor stage (n)	
2	3
3	6
Tumor SBR grade (n)	
II	7
III	2
Tumor type (n)	
Luminal (A/B)	6
HER2+++	3
Treatment setting (n)	
Adjuvant	5
Neo-adjuvant	4

HER2. human epidermal growth factor receptor 2; HR. heart rate; PPO. concentric peak power output. SBR. Scarff-Bloom-Richardson.

Experimental design

The design of the study is represented in Figure 1. Each patient performed 10 visits, during a period of five weeks. The visits included: one $\dot{V}O_{2max}$ assessment followed by four eccentric familiarization sessions to acquire the specific coordination of eccentric cycling and minimize muscle damage, and six experimental sessions.

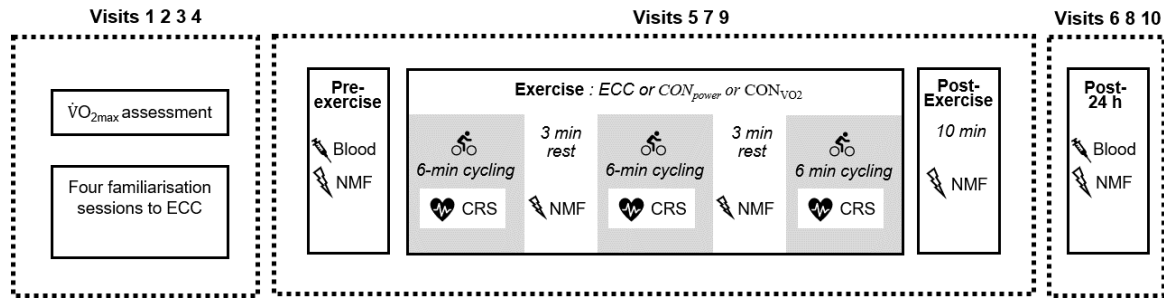


Figure 1: Study design.

CRS: cardiorespiratory system; MVC: maximal voluntary contraction; NMF: neuromuscular function.

Visit 1: $\dot{V}O_{2max}$ assessment and first familiarization session

During the first visit, patients performed an incremental cycle ergometer test until exhaustion, validated in breast cancer patients [38], in order to determine maximal oxygen uptake ($\dot{V}O_{2max}$) and concentric peak power. After a 2-min warm-up stage at 25W and 60 rpm, the intensity of the workload was fixed at 40W and then increased by 10W every minute until patients were not able to maintain cadence (± 10 rpm) for five seconds. The following maximal criteria were verified: 1) plateau of $\dot{V}O_2$ despite further increase in mechanical power output, 2) respiratory exchange ratio greater than 1.15 and 3) maximal HR higher than 95% of the theoretical maximal value [39]. After a 10-min recovery period, a second constant test (105% of peak power at 60 rpm) was then performed to ensure that the patients reached $\dot{V}O_{2max}$ [40]. For every patient, the differences in peak $\dot{V}O_2$ between the incremental test and the constant test was not different (23.4 ± 6.0 mL.min.kg⁻¹ vs. 23.8 ± 5.7 mL.min.kg⁻¹, $P = 0.888$). At the end, patients also performed the first familiarization session to eccentric cycling consisting of 3 bouts of 2 min of cycling. The cadence was fixed from 40 to 60 rpm and patients were asked to apply a low resistance to discover the specific coordination.

Visit 2, 3 and 4: familiarization sessions

The second, third and fourth visit were dedicated to familiarization within the two weeks following the $\dot{V}O_{2\max}$ assessment and were separated by 2 or 3 days of recovery. During these sessions, the patients were asked to maintain 60 rpm at a fixed power. Specifically, the second session consisted of 2 min at 50% of concentric peak power, 3 min at 50% of concentric peak power, and 3 min at 60% of concentric peak power. The third session consisted of 6 min at 60% of concentric peak power, 3 min at 65% of concentric peak power, and 3 min at 70% of concentric peak power. The fourth and last session consisted of 6 min at 70% of concentric peak power, 6 min at 75% of concentric peak power, and 4 min at 80% of concentric peak power. The between-bouts recovery period was free but not exceeded 3 min. After each familiarization session (post-24 h and post-48 h), patients reported thigh muscle soreness (detailed below).

Visit 5, 6, 7, 8, 9, 10: experimental cycling sessions and post-24 h assessments

During experimental sessions, patients performed exercise consisting of eccentric, high concentric, or low concentric cycling (visit 5, 7 and 9) and the associated post-24 h assessments (visit 6, 8 and 10). To address the aim of the study, eccentric (ECC) and high concentric sessions were performed at similar power output, fixed to 80% of concentric peak power (CON_{power}). ECC and low concentric sessions were performed at similar $\dot{V}O_2$, determined after the eccentric session (CON_{VO_2}). The session orders were pseudo-randomized among the patients, given that CON_{VO_2} was always performed after ECC.

Experimental cycling protocol

All patients carried out the experiment protocol, conducted as follows: (1) pre-exercise assessments, (2) exercise task, (3) post-exercise assessments and (4) post-24 h assessments. Before exercise, blood samples were collected and neuromuscular testing was performed (detailed below). Patients were then required to perform the exercise task consisting of three 6 min cycling bouts at 60 rpm, separated by 3 min of recovery. During the 3 min recovery, neuromuscular testing was performed at 30 s and 2 min post-exercise. At the end of each bout, rate of perceived exertion (RPE) were asked to the patient using the Borg CR-10 scale [41]. After the third bout, neuromuscular testing was performed at 30 s and 2, 3, 5, and 10 min post-exercise. During the post-24 h visit, blood samples were collected and neuromuscular testing was performed.

All patients performed cycling in a semi-recumbent ergometer both for eccentric (Cyclus II – Recumbent, RBM Electronics, Leipzig, Germany) and concentric (Ergoline GmbH, Ergoselect 600, Bitz, Germany) cycling. The seat position in each ergometer was adjusted to each patient's morphology and kept constant during each session.

Experimental assessments and analysis

Neuromuscular function

Force and electromyogram

Patients were tested in a seated position with the lower right leg strapped above the ankle to an ergometer connected to a force transducer. Knee extensors force of the right leg obtained from both evoked and voluntary contractions were collected using a calibrated force transducer (Force sensor kit, Chronojump, Barcelona, Spain). Surface electromyogram (EMG) recording electrodes (Ag-AgCl, 32x32mm) were placed bilaterally over the vastus lateralis (VL), vastus medialis (VM), rectus femoris (RF), and biceps femoris (BF) according to the SENIAM-recommended guidelines [42]. EMG recordings were bandpass filtered (1 kHz – 10 Hz) and amplified with an isolated differential amplifier (Octal Bio Amp, AD Instruments, Colorado Springs CO). Electromyographic and mechanical signals were collected simultaneously at a sampling rate of 2000 Hz in LabChart Software (AD Instruments, Colorado Springs CO, Version 8). Electromyographic muscle activity was recorded during maximal voluntary isometric contractions (MVCs) and during cycling. During MVC, VL, VM, and RF muscle activation was calculated with RMS on EMG signals and RMS was determined for each contraction over a 500-ms interval corresponding to the peak force. During cycling, VL, VM and RF muscle activation was calculated by detecting each burst using a custom-made Matlab software algorithm (Matlab R2019b, Mathworks, Natick, MA, USA). The RMS of each burst was calculated then averaged every 30-s and normalized to the root mean square recorded during pre-exercise MVCs (VL_{%MVC}, VM_{%MVC}, and RF_{%MVC}, respectively).

Electrical femoral nerve stimulation

A high-voltage (400 V) Digitimer stimulator (Model DS7-AH, Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK) was used to generate single electrical stimulations (rectangular pulses of 200 μ s duration). Electrical stimulations were applied to the femoral nerve to evoke knee extensors contractions. The cathode (32 mm diameter, Valu Trode, CF3200 models, Denmark) was positioned over the inguinal space on the femoral nerve and the anode (90 \times 50 mm, Valu Trode, 895240 models, Denmark) in the gluteal fold. A recruitment curve was performed to

determine the optimum stimulation intensity with increasing intensity at 10 mA initiated from 50 mA until maximal single twitch peak force (Q_{tw}) and compound muscle action potential (M-wave) were achieved. The maximal intensity was reached when no improvement in Q_{tw} and M-wave (M_{max}) was observed between the two stimulation intensities. A supramaximal stimulation intensity (i.e., 120% of the maximal stimulation intensity) was used to guarantee the complete recruitment of motor units.

Q_{tw} was calculated as the force amplitude between the baseline signal and the highest force value of the evoked potentiated twitch. Moreover, the following parameters of potentiated resting twitch, as indicators of muscle contractile properties, were also calculated: contraction time (CT), which is the time from the start of the contraction to Q_{tw} ; half relaxation time (HRT), which is the time from Q_{tw} to 50 % decline in Q_{tw} ; maximal rate of force development (MRFD), which is the steepest rate of torque development (i.e., highest positive derivative of the torque for an interval of 10 ms between two cursors placed either side of the torque rise). Voluntary activation was calculated using the twitch interpolation method [43], with the amplitude of the superimposed twitch (SIT) and Q_{tw} , using the following formula: Voluntary activation (%) = $[1 - (SIT \div Q_{tw}) \times 100]$.

Transcranial magnetic stimulation

A transcranial magnetic stimulator (Magstim 200², The Magstim Company Ltd, Dyfed, UK) was used to generate magnetic stimulation via a double-cone coil (diameter of 130 mm). Intensities are expressed as a percentage and function of the maximum output intensity (1.4 T). Stimulations were applied to the left motor cortex to evoke motor evoked potentials (MEPs) in the right knee extensors with the current flowing posterior to anterior direction. Coil position was determined by applying stimulations at 50% during 20% EMG-RMS isometric contraction registered from knee extensors MVC. The optimal position, where the greatest possible MEP in the VL and the lowest in the BF (<15% of raw VL MEP amplitude), was marked directly on the scalp for reproducibility during the experimental session. Then, the stimulation intensity was determined by the active motor threshold. Thus, the motor threshold was the minimum stimulus intensity to elicit a MEP (more than 50 μ V in 50% of trials) during 20% EMG-RMS isometric contraction. The stimulator intensity was set to 120% of the active motor threshold to ensure a clear MEP. The MEP peak-to-peak amplitude were measured between maximum and minimum values and normalized to concomitant M_{max} ($MEP \cdot cM_{max}^{-1}$) for VL, VM and RF.

Neuromuscular protocol

Patients were first familiarized with the isometric knee extensors contractions and the associated experimental procedures. Neuromuscular assessment of the knee extensors was conducted at pre-exercise, between, and after the cycling bouts using a standardized set of contractions. In each set, patients performed a 3 s-MVC and stimulations were applied both during (superimposed twitch) and 1 s after (potentiated resting twitch, Q_{tw}) each MVC to assess knee extensors voluntary activation and muscle contractile properties, respectively. For all attempts, strong verbal encouragement was given. Corticospinal excitability was measured immediately after the potentiated twitch. Three TMS stimulations were delivered during a submaximal voluntary isometric contraction corresponding to 20% of each patient's maximal EMG root mean square (EMG-RMS) output (obtained from MVC). At pre-exercise, six sets separated by 30 s recovery to ensure potentiation were realized. Further attempts were realized if the variability of MVC exceeded 5%. Between bouts and post-exercise, the standardized set was used for the neuromuscular testing.

Cardiorespiratory assessments

Gas exchange and heart rate were measured concomitantly at rest and during each bout of cycling using the portable system Cortex Metamax 3B (Cortex Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). Before each exercise session, the pneumotachograph was calibrated with a 3-L calibration syringe (model 5530, Hans Rudolph, Kansas City, MO). The gas analyzers were calibrated with reference gases of known O_2 and CO_2 concentrations (12% O_2 and 5% CO_2). $\dot{V}O_2$ and heart rate were averaged every 30 s.

Muscle soreness

Thigh muscle soreness was quantified using a visual analogue scale (VAS) based on 0-10 score (0 indicates "no pain" and 10 to "worst pain imaginable") after three phases of sitting and standing from a chair.

Blood parameters

Venous blood samples were drawn at rest and before each exercise protocol session and post-24 h visit. Blood samples were collected in 2×4 mL ethylenediaminetetraacetic acid tubes. Superoxide anion measurement was immediately performed on fresh whole-blood using electron paramagnetic resonance as previously described [44]. The rest of blood samples was immediately centrifuged (10 min at 2000g), and the plasma was collected and stored at -80°C.

Creatine kinase (CK) activity assay kit (Sigma-Aldrich, MAK116) and lactate dehydrogenase (LDH) activity assay kit (Sigma-Aldrich, MAK066) were then performed in 96 well-plates according to the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

All statistical tests were performed with Statistica 10 (Stat-Soft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA) and graphs were designed with GraphPad Prism version 8 Software (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Data are presented as means \pm SD. The Shapiro-Wilk test and the Levene test were used to check for the normality and variance homogeneity of the data, respectively. Two-way ANOVAs with repeated measures [condition (ECC, CON_{VO2}, CON_{power}) \times time (pre-exercise, 30s and 2 min post-first bout, 30s and 2 min post-second bout, post-30 s, 2, 3, 5, 10 min and 24 h)] were used to compare neuromuscular indices (i.e., MVC, voluntary activation, Q_{tw} , CT, HRT, MRFD, M_{max} , $MEP \cdot cM_{max}^{-1}$), biomarkers of muscle damage (superoxide anion production, CK and LDH activities) and subjective parameters (Borg RPE, muscle soreness). Three-way ANOVAs with repeated measures [condition ECC, CON_{VO2}, CON_{power}) \times bout (first, second, third) \times time (each 30 second per bout)] were used to compare muscle activation (VL, VM and RF_{%MVC}) and cardiorespiratory parameters ($\dot{V}O_2$ and heart rate) during cycling. Particularly, statistical analysis for the cardiorespiratory parameters were performed during the steady state (i.e., last 3 min of each cycling bout). Multiple comparison analysis was performed with the Tukey post-hoc test, when a significant difference was found in the ANOVA. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

Resting neuromuscular function, cardiorespiratory response and blood biomarkers

At rest, there was no difference between the three experimental cycling conditions in neuromuscular indices (MVC, voluntary activation, Q_{tw} , CT, HRT, MRFD, M_{max} , $MEP \cdot cM_{max}^{-1}$; Figure 2, Table 2), cardiorespiratory indices ($\dot{V}O_2$ and heart rate; Figure 4), and blood biomarkers (superoxide anion, CK and LDH; Figure 5).

Neuromuscular fatigue

Neuromuscular indices are presented in Figure 2 and Table 2. A significant condition \times time interaction effect was found for MVC ($P < 0.001$). MVC remained unchanged compared to pre-exercise throughout CON_{VO_2} while significant reductions were evidenced in ECC and CON_{power} (Figure 2A). ECC resulted in a greater decrease in MVC compared to CON_{power} ($-25 \pm 12\%$ vs. $-11 \pm 9\%$ 30s post-exercise, respectively, $P < 0.001$). This difference in MVC between ECC and CON_{power} persisted during recovery ($P < 0.001$). MVC 24 h post-exercise was still lower than pre-exercise in ECC ($-17 \pm 8\%$, $P < 0.001$) while it fully recovered in CON_{power} ($P = 0.376$).

A significant condition \times time interaction effect was found for voluntary activation ($P < 0.001$, Figure 2B). Voluntary activation decreased only in ECC, reaching $-9 \pm 6\%$ at 30 s post-exercise and $-16 \pm 9\%$ at 3 min post-exercise ($P < 0.001$). Voluntary activation fully recovered 24 h post-exercise in ECC ($P = 0.981$).

Q_{tw} decreased during exercise in the three cycling conditions ($P < 0.001$) and a significant condition \times time interaction effect was found ($P < 0.001$, Figure 2C). ECC resulted in a lower decrease in Q_{tw} compared to CON_{power} 30s after the first bout ($-17 \pm 10\%$ vs. $36 \pm 13\%$, respectively, $P < 0.001$) but the two conditions merged together from measurements performed 30 s after the second exercise bout to 10 min post-exercise, ($P > 0.889$). ECC resulted in a greater decrease in Q_{tw} compared to CON_{VO_2} after the third exercise bout ($P < 0.001$) that persisted during recovery ($P < 0.001$). While Q_{tw} fully recovered 24 h post-exercise in CON_{power} ($P = 0.940$) and CON_{VO_2} ($P = 0.999$), it was still lower than pre-exercise values in ECC ($-14 \pm 7\%$, $P < 0.001$). Q_{tw} mechanics (i.e., CT, HRT and MRFD) are reported in Table 2.

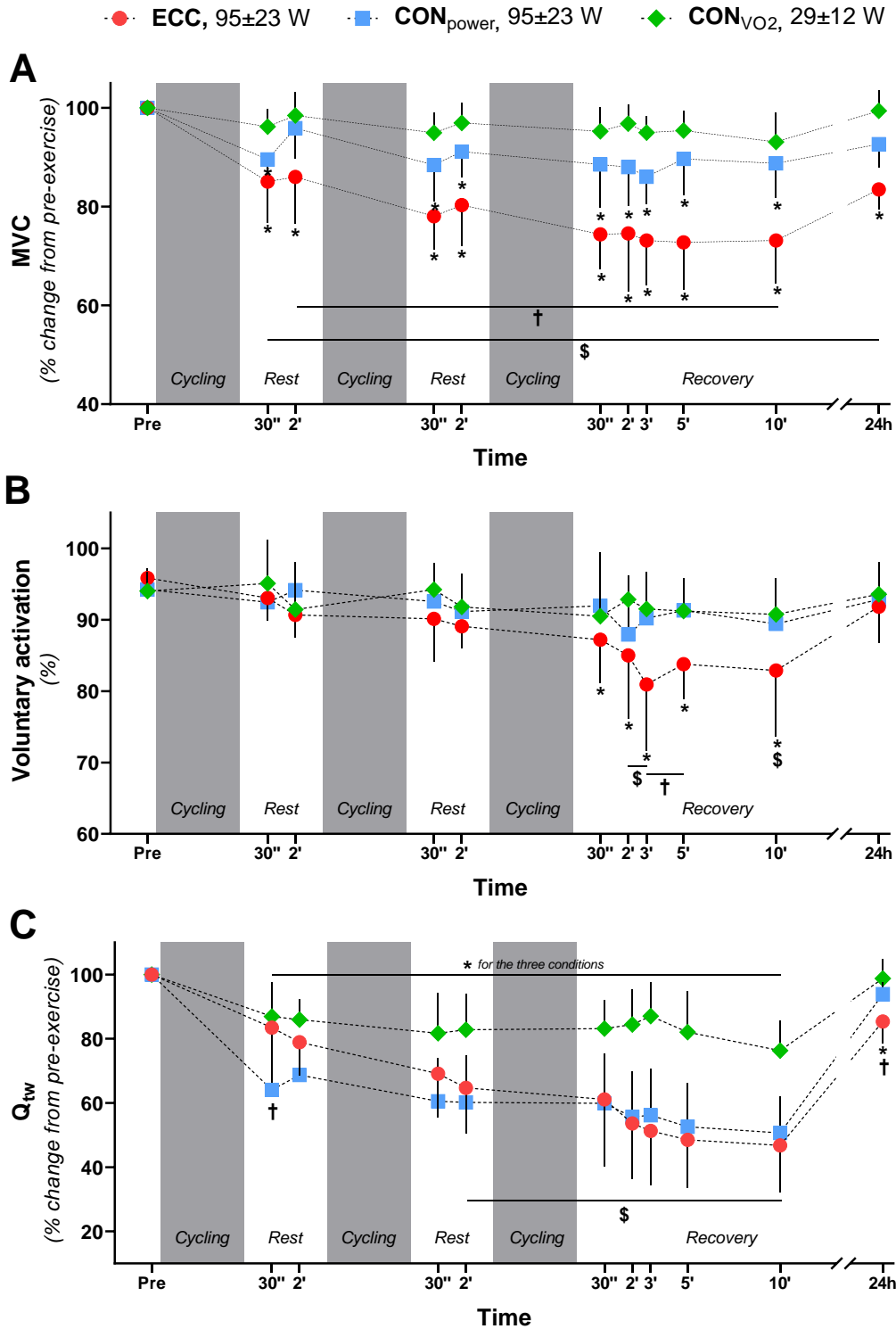


Figure 2: Evolution of the neuromuscular indices during and after exercise. Maximal voluntary contraction (MVC) expressed in relative unit (A), voluntary activation (B) and Q_{tw} expressed in relative unit (C) assessed during recovery between bouts and post-exercise recovery. Data are presented as mean \pm SD. * Significant difference from pre-exercise, $P < 0.05$. † Significant difference between ECC and CON_{power}, $P < 0.05$. § Significant difference between ECC and CON_{VO₂}, $P < 0.05$.

Table 2: Neuromuscular function of quadriceps pre-, during and post-exercise in eccentric, high concentric and low concentric cycling session.

	Pre-exercise	Post-bout 1		Post-bout 2		Post-bout 3					
		30 s	2 min	30 s	2 min	30 s	2 min	3 min	5 min	10 min	24 h
CT. ms											
ECC	109 ± 10	112 ± 13	112 ± 15	109 ± 13	106 ± 8	110 ± 12	107 ± 7	112 ± 14	112 ± 11	122 ± 30	103 ± 11
CON _{power}	108 ± 11	113 ± 14	113 ± 16	114 ± 15	114 ± 15	117 ± 21	115 ± 15	118 ± 16	119 ± 23	116 ± 17	110 ± 10
CON _{VO2}	109 ± 10	113 ± 12	115 ± 11	112 ± 11	114 ± 8	110 ± 11	114 ± 9	113 ± 11	111 ± 12	114 ± 11	104 ± 6
HRT. ms											
ECC	75 ± 20	36 ± 10 [†]	38 ± 8 [†]	32 ± 6 ^{†§}	35 ± 9 [*]	28 ± 8 [§]	35 ± 8 [*]	33 ± 7 [§]	32 ± 7 [*]	34 ± 12 [*]	76 ± 14
CON _{power}	74 ± 27	88 ± 46	64 ± 34	65 ± 30	54 ± 28	43 ± 27 [*]	45 ± 27	39 ± 23 [*]	49 ± 50	38 ± 20 [*]	70 ± 33
CON _{VO2}	83 ± 21	56 ± 26 [*]	55 ± 19 [*]	61 ± 29	55 ± 23 [*]	63 ± 36	51 ± 22 [*]	57 ± 28	57 ± 16	55 ± 14 [*]	85 ± 22
MRFD. N.s⁻¹											
ECC	4241 ± 973	3856 ± 1136 [§]	3579 ± 1209 [*]	3173 ± 1168 [*]	2913 ± 1156 [*]	2899 ± 1365 [*]	2428 ± 985 [§]	2267 ± 1006 [§]	2032 ± 827 [§]	1963 ± 809 [§]	3598 ± 927 [†]
CON _{power}	4752 ± 1521	2558 ± 1135 [*]	2799 ± 1181 [*]	2471 ± 1143 [*]	2475 ± 1152 [*]	2558 ± 1172 [*]	2203 ± 1087 [*]	2322 ± 1162 [*]	2205 ± 1047 [*]	2062 ± 874 [*]	4423 ± 1070
CON _{VO2}	4322 ± 1547	3646 ± 1248	3676 ± 1153	3428 ± 1121	3416 ± 1103	3442 ± 1019	3247 ± 1156	3444 ± 1012 [*]	3341 ± 1182 [*]	3031 ± 981 [*]	4114 ± 1148
VL M_{max}. mV											
ECC	11.5 ± 3.7	10.7 ± 3.3	10.3 ± 3.3 ^{††}	10.5 ± 3.0 [†]	10.4 ± 3.0 ^{††}	10.4 ± 3.0 [*]	10.3 ± 3.0 [*]	10.4 ± 3.1 [*]	10.2 ± 3.1 [*]	10.2 ± 3.2 [*]	11.3 ± 4.5
CON _{power}	11.3 ± 4.2	12.1 ± 4.0	12.1 ± 4.0	12.3 ± 4.1	12.2 ± 4.1	12.0 ± 4.7	11.8 ± 4.2	11.7 ± 4.2	11.3 ± 4.2	10.9 ± 4.1	10.9 ± 4.3
CON _{VO2}	11.3 ± 4.3	11.1 ± 4.0	11.1 ± 4.0	11.3 ± 4.1	11.1 ± 4.1	11.2 ± 3.9	11.1 ± 3.9	11.2 ± 3.9	11.0 ± 3.9	10.8 ± 3.9	11.0 ± 4.3
VM M_{max}. mV											
ECC	12.8 ± 4.1	11.3 ± 3.3	10.6 ± 3.8 ^{††}	10.5 ± 3.3 [†]	11.0 ± 3.0 ^{††}	10.5 ± 3.2 [*]	10.7 ± 3.0 [*]	10.8 ± 3.1 [*]	10.6 ± 3.2 [*]	10.6 ± 3.2 [*]	12.7 ± 4.2
CON _{power}	12.2 ± 4.0	12.0 ± 5.1	12.4 ± 5.2	12.0 ± 4.8	12.1 ± 4.3	11.5 ± 5.5	10.8 ± 5.1	11.1 ± 4.9	10.5 ± 5.0	10.3 ± 4.6	11.9 ± 4.5
CON _{VO2}	12.3 ± 5.0	11.6 ± 5.0	11.6 ± 4.8	11.3 ± 5.2	11.6 ± 4.7	11.8 ± 4.6	11.7 ± 4.4	11.7 ± 4.5	11.8 ± 4.2	11.5 ± 4.3	12.6 ± 4.3
RF M_{max}. mV											
ECC	3.9 ± 1.3	3.5 ± 1.1	3.4 ± 1.0	3.3 ± 1.0 ^{††}	3.3 ± 1.1 [†]	3.3 ± 1.1 [*]	3.3 ± 0.9	3.3 ± 1.0	3.4 ± 1.0	3.3 ± 1.0 [*]	3.9 ± 1.1
CON _{power}	3.9 ± 1.3	3.8 ± 1.5	3.8 ± 1.3	3.9 ± 1.1	3.9 ± 1.1	3.7 ± 1.2	3.6 ± 1.1	3.7 ± 1.1	3.5 ± 1.2	3.5 ± 1.2	3.7 ± 1.4
CON _{VO2}	4.0 ± 1.3	3.7 ± 1.1	3.8 ± 1.2	3.7 ± 1.2	3.7 ± 1.3	3.7 ± 1.2	3.7 ± 1.2	3.7 ± 1.2	3.6 ± 1.2	3.6 ± 1.2	4.2 ± 1.3
VL MEP.cM_{max}⁻¹											
ECC	0.19 ± 0.07	0.20 ± 0.07	0.20 ± 0.07	0.20 ± 0.10	0.23 ± 0.08	0.23 ± 0.08	0.24 ± 0.09	0.23 ± 0.09	0.26 ± 0.09	0.25 ± 0.11	0.21 ± 0.11
CON _{power}	0.24 ± 0.10	0.20 ± 0.08	0.22 ± 0.08	0.19 ± 0.08	0.22 ± 0.08	0.25 ± 0.09	0.27 ± 0.07	0.27 ± 0.09	0.28 ± 0.08	0.29 ± 0.07	0.22 ± 0.08
CON _{VO2}	0.22 ± 0.07	0.21 ± 0.07	0.22 ± 0.09	0.22 ± 0.09	0.23 ± 0.13	0.24 ± 0.10	0.26 ± 0.08	0.25 ± 0.08	0.24 ± 0.09	0.26 ± 0.10	0.21 ± 0.06
VM MEP.cM_{max}⁻¹											
ECC	0.20 ± 0.10	0.22 ± 0.11	0.23 ± 0.11	0.21 ± 0.12	0.24 ± 0.10	0.24 ± 0.12	0.26 ± 0.12	0.24 ± 0.11	0.27 ± 0.13	0.27 ± 0.13	0.22 ± 0.11
CON _{power}	0.26 ± 0.11	0.31 ± 0.26	0.28 ± 0.14	0.27 ± 0.17	0.25 ± 0.10	0.45 ± 0.52	0.45 ± 0.37	0.44 ± 0.42	0.43 ± 0.27	0.44 ± 0.35	0.25 ± 0.11
CON _{VO2}	0.31 ± 0.18	0.41 ± 0.18	0.30 ± 0.20	0.34 ± 0.25	0.30 ± 0.17	0.31 ± 0.14	0.32 ± 0.14	0.31 ± 0.12	0.27 ± 0.11	0.31 ± 0.14	0.24 ± 0.08
RF MEP.cM_{max}⁻¹											
ECC	0.31 ± 0.12	0.31 ± 0.09	0.31 ± 0.09	0.29 ± 0.12	0.34 ± 0.15	0.33 ± 0.17	0.34 ± 0.16	0.34 ± 0.12	0.37 ± 0.16	0.35 ± 0.18	0.30 ± 0.12
CON _{power}	0.35 ± 0.14	0.32 ± 0.14	0.34 ± 0.10	0.30 ± 0.08	0.32 ± 0.10	0.34 ± 0.09	0.42 ± 0.12	0.43 ± 0.13	0.42 ± 0.14	0.44 ± 0.13	0.38 ± 0.23
CON _{VO2}	0.33 ± 0.10	0.31 ± 0.12	0.31 ± 0.15	0.33 ± 0.12	0.34 ± 0.15	0.36 ± 0.14	0.38 ± 0.15	0.38 ± 0.12	0.36 ± 0.13	0.38 ± 0.14	0.32 ± 0.12

Data are presented as means ± SD. CT, contraction time; HRT, half-relaxation time, MRFD, maximal rate of force development, VL, vastus lateralis; VM, vastus medialis; RF, rectus femoris; MEP: motor evoked potential; MEP.cM_{max}⁻¹, normalize MEP to concomitant M_{max}. *Significant difference from pre-exercise, $P < 0.05$. †Significant difference from CON_{power}, $P < 0.05$. ‡Significant difference from CON_{VO2}, $P < 0.05$.

Muscle activation and corticospinal excitability

VL, VM and RF muscle activations are presented in Figure 3. A significant condition \times time interaction effect was found for muscle activation of the three muscle groups ($P < 0.001$). ECC resulted in a lower muscle activation compared to CON_{power} in the three muscle groups (VL: $P = 0.008$, VM: $P = 0.006$ and RF: $P = 0.026$), and a higher muscle activation compared to CON_{VO2} in VM and RF muscle ($P < 0.001$). VL and VM muscle activation significantly increased in ECC between the first and the third bout ($P < 0.001$).

A significant condition \times time interaction effect was found for M_{\max} in VL, VM and RF ($P < 0.001$, Table 2). M_{\max} decreased only in ECC and recovered 24 h post-exercise. For corticospinal excitability ($\text{MEP} \cdot \text{cM}_{\max}^{-1}$, Table 2), only a significant time effect was found in VL ($P < 0.001$) and RF ($P = 0.019$).

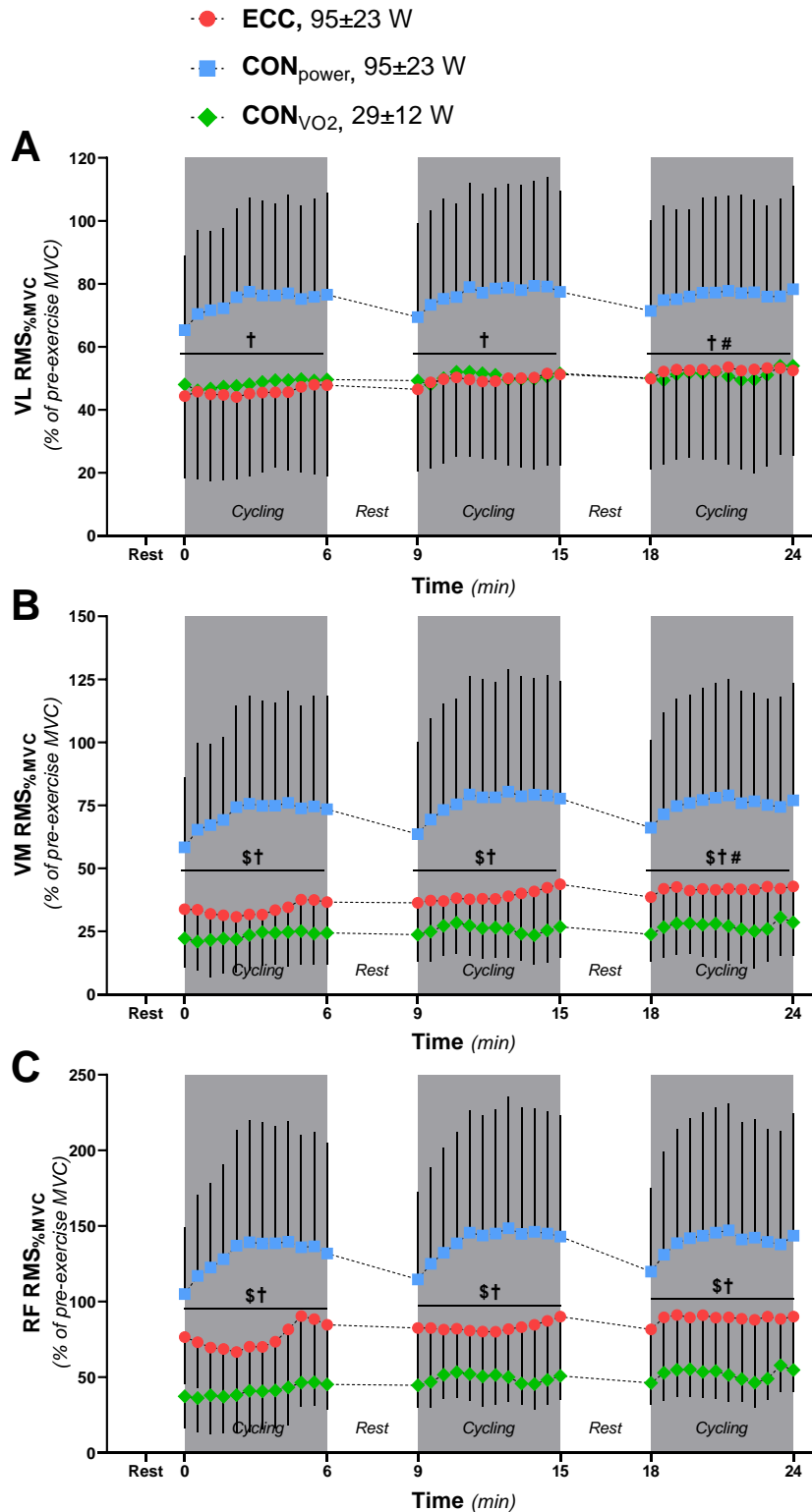


Figure 3: Evolution of muscle activation during exercise. Vastus lateralis (A), vastus medialis (B) and rectus femoris (C) muscle activation are normalized to the root mean square recorded during pre-exercise MVCs and expressed as a percentage from pre-exercise. Data are presented as mean \pm SD. † Significant difference between ECC and CON_{power}, $P < 0.05$. § Significant difference between ECC and CON_{VO₂}, $P < 0.05$. # Significant difference from bout one, $P < 0.05$.

Cardiorespiratory responses to exercise

Cardiorespiratory indices are presented in Figure 4. A significant condition \times time interaction effect was found for $\dot{V}O_2$ ($P < 0.001$, Figure 4A). CON_{power} resulted in a higher oxygen consumption compared to ECC and CON_{VO_2} ($81 \pm 7\%$ vs. $46 \pm 8\%$ vs. $44 \pm 9\%$ of $\dot{V}O_{2max}$, respectively). There was no difference between ECC and CON_{VO_2} ($P = 0.940$), indicating that these two conditions were, as expected by design, well-matched for $\dot{V}O_2$. $\dot{V}O_2$ in ECC and CON_{power} increased over time between the first and the third bout ($P < 0.001$).

A significant condition \times bout \times time interaction effect was found for heart rate ($P = 0.032$, Figure 4B). ECC resulted in a lower heart rate during exercise compared to CON_{power} ($67 \pm 5\%$ vs. $94 \pm 3\%$ of HR_{max}), and a higher heart rate compared to CON_{VO_2} ($59 \pm 4\%$ of HR_{max}). Heart rate in the three conditions increased over time between the first, the second and the third bout ($P < 0.001$).

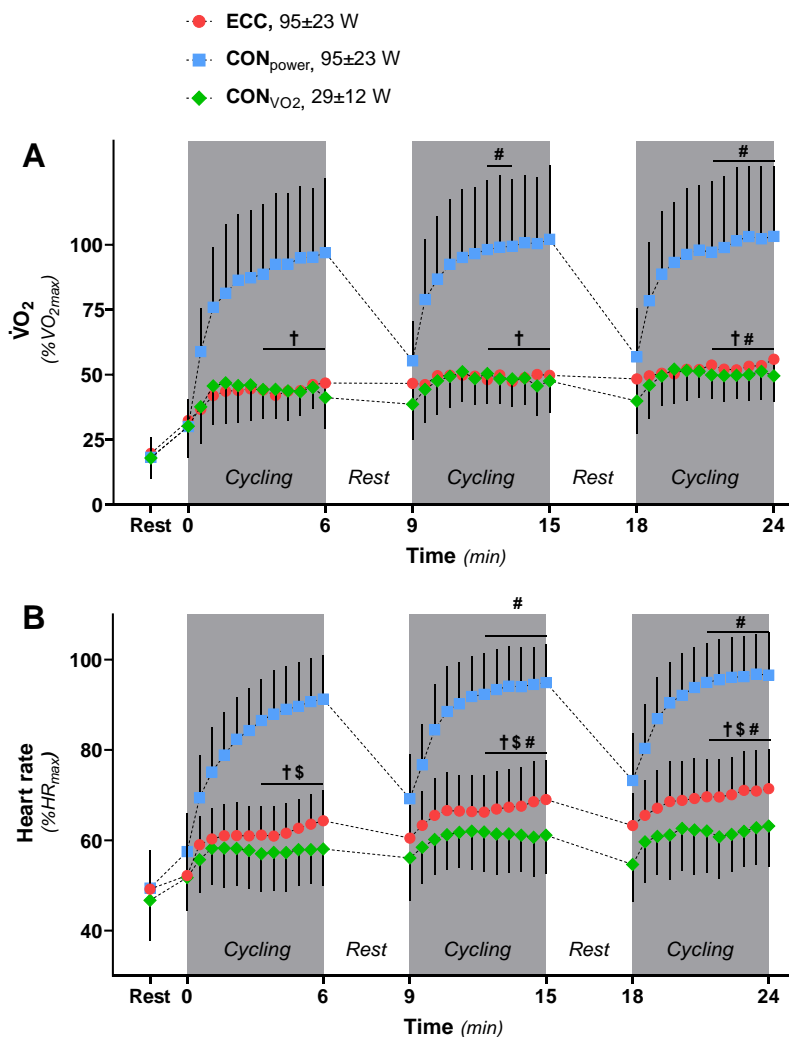


Figure 4: Evolution of the cardiorespiratory indices during exercise. $\dot{V}O_2$ (A) and heart rate (B) recorded during each bout of cycling. Statistical analysis were performed during the steady state (i.e. last 3 min of each cycling bout). Data are presented as mean \pm SD (N=9).

†Significant difference between ECC and CON_{power} , $P < 0.05$.

§Significant difference between ECC and CON_{VO_2} , $P < 0.05$.

#Significant difference from bout one, $P < 0.05$.

Rate of perceived exertion and muscle damage

A significant time ($P < 0.001$) and condition ($P < 0.001$) effect was found for the rate of perceived exertion (Table 3). Compared to ECC, the rate of perceived exertion was greater in CON_{power} ($P = 0.042$), but lower in CON_{VO2} ($P < 0.001$).

Table 3: Rate of perceived exertion assessed with a visual analog scale at the end of each cycling bout in eccentric, high concentric and low concentric conditions.

	Exercise		
	Bout 1	Bout 2	Bout 3
ECC	2.9 ± 1.6 ^{†\$}	3.5 ± 1.6 ^{\$}	4.0 ± 1.7 ^{†\$#}
CON _{power}	4.5 ± 1.8	4.9 ± 1.2	5.7 ± 1.3
CON _{VO2}	0.6 ± 0.6	0.9 ± 0.9	1.2 ± 0.8

Data are presented as mean ± SD. [†]Significant difference from CON_{power}, $P < 0.05$. ^{\$}Significant difference from CON_{VO2}, $P < 0.05$. [#]Significant difference from bout one, $P < 0.05$.

A significant condition effect was found for thigh muscle soreness ($P = 0.002$, Table 4). ECC thigh muscle soreness was greater compared to CON_{power} ($P = 0.002$) and CON_{VO2} ($P < 0.001$).

Table 4: Thigh muscle soreness assessed with a visual analog scale 24 h and 48 h after familiarization sessions and experimental cycling sessions.

Familiarizations to eccentric				
	Session 1	Session 2	Session 3	Session 4
Post-24 h	1.2 ± 0.9	1.6 ± 1.5	2.1 ± 1.9	2.0 ± 2.2
Post-48 h	1.0 ± 1.5	1.2 ± 1.6	2.3 ± 2.1	1.1 ± 1.5
Experimental sessions				
	24h	48h	Mean	
ECC	2.1 ± 2.1 ^{†\$}	2.0 ± 1.8 ^{†\$}	2.1 ± 1.8 ^{†\$}	
CON _{power}	0.2 ± 0.6	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.6	
CON _{VO2}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	

Data are presented as mean ± SD. [†]Significant difference from CON_{power}, $P < 0.05$. ^{\$}Significant difference from CON_{VO2}, $P < 0.05$.

Blood biomarkers are presented in Figure 5. The two-way ANOVA did not reveal any significant effect for creatine kinase and LDH activities, indicating the absence of muscle damage. A time effect was reported in the production of superoxide anion ($P = 0.033$).

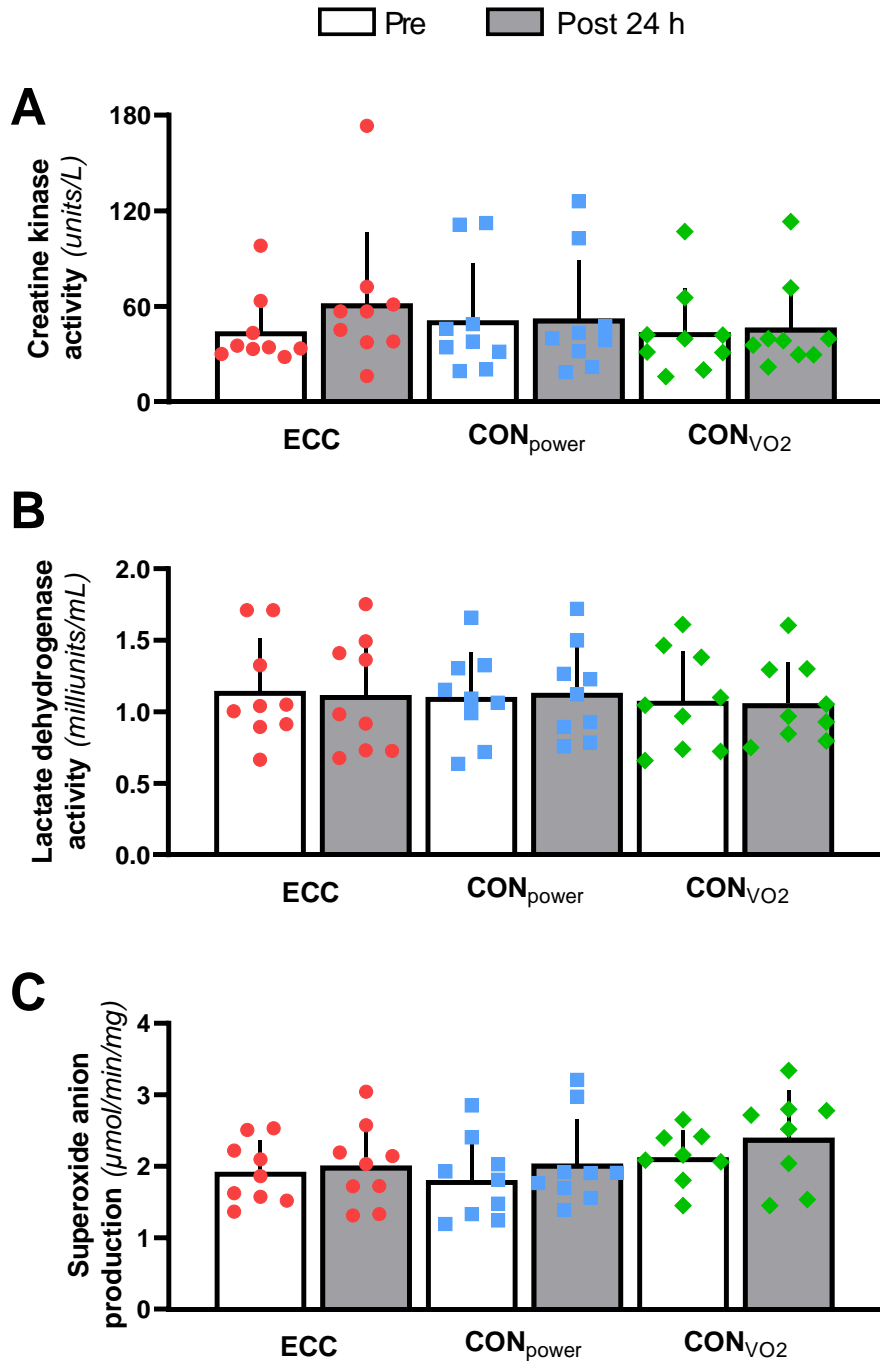


Figure 5: Changes in blood biomarkers from pre-exercise to post-24 h. Creatine kinase activity (A), lactate dehydrogenase activity (B) and superoxide anion production (C) assessed before cycling session and post-24 h. Data are presented as mean \pm SD (For superoxide anion production in CON_{VO2}, n=8 due to a measurement issue).

DISCUSSION

The present study investigated the magnitude and etiology of neuromuscular fatigue induced by eccentric *vs.* concentric cycling exercise performed at either similar power output, matching mechanical stimulus but leading to different metabolic stimulus, or at similar $\dot{V}O_2$, matching metabolic stimulus but leading to different mechanical stimulus, in patients with breast cancer. Using blood biomarkers, we also quantified subsequent muscle damage induced by these exercise sessions. As hypothesized, eccentric cycling induced greater neuromuscular fatigue than concentric cycling performed at similar power output (CON_{power}) or $\dot{V}O_2$ (CON_{VO_2}). While matched for $\dot{V}O_2$, concentric exercise did not induce neuromuscular fatigue throughout the sessions, leading to large differences compared to the eccentric session that induced both central and peripheral fatigue. While matched for power output, eccentric exercise still induced greater neuromuscular fatigue due to preserved voluntary activation (i.e., no central fatigue) in concentric mode. No muscle damage was evidenced in any experimental condition, indicating the efficacy of the familiarization protocol to avoid such ‘side effects’ in patients with breast cancer.

Neuromuscular responses to eccentric versus concentric cycling

Our results demonstrated that ECC induced greater neuromuscular fatigue throughout exercise and up to 24h post-exercise than concentric cycling sessions, including when conditions were matched for power output. While neuromuscular fatigue is a key stimulus for chronic adaptations to training [25-27], our eccentric cycling session seems particularly appropriate to counteract the skeletal muscle deconditioning characterizing patients with breast cancer treated with chemotherapy [10,45]. Moreover, ECC is associated with higher mechanical constraints per skeletal muscle fiber as evidenced by the lower muscle activation for a given power output in ECC than CON_{power} (Figure 3). Interestingly, muscle growth is driven by protein synthesis, a cellular process stimulated by the mechanical constraint per fiber [46]. Therefore, it was demonstrated that eccentric exercise led to greater development of muscle mass and force than concentric exercise [47-49], which is why this exercise modality is of particular interest in patients with breast cancer characterized by skeletal muscle deconditioning [10,45].

While the difference in ‘global’ neuromuscular fatigue (ΔMVC) between ECC and CON was explained by mechanisms from central origin from 0.5 to 10 min post-exercise (discussed

in the next paragraph), this difference persisted 24h post-exercise in ECC, but not in the two CON conditions, and was explained by peripheral factors (Figure 2). Given that M-waves fully recovered at that time, a failure in membrane excitability is excluded, which indicates that factors located beyond the sarcolemma were responsible for reduction in power output [33]. More precisely, the reduction in MRFD evidenced 24h post-exercise in ECC suggests alterations in the excitation–contraction coupling.

Why is central fatigue exacerbated during eccentric cycling compared to power-matched concentric cycling?

The present study showed that voluntary activation decreased only in ECC, which is supported by a previous study showing central fatigue following eccentric, but not concentric, knee extensor contractions in healthy participants [50]. Of note, if an exercise-induced decrease in voluntary activation classically recovers within 2 minutes post-exercise in concentric or isometric mode [51-53], here, voluntary activation was still decreased 10 minutes after ECC completion. This result is consistent with previous studies that reported a decrease in voluntary activation after eccentric contractions up to 30 min [54] and even 24 h [55] post-exercise.

Several mechanisms could explain why central fatigue is exacerbated in ECC. First, this exercise modality requires a higher cognitive demand compared to concentric cycling, as a consequence of the specific coordination and skill to resisting backward of the drive rotation, which could ultimately lead to mental fatigue [56]. However, mental fatigue is not associated with central fatigue [57,58], which rule out this hypothesis.

Second, a greater stimulation of group III/IV muscle afferent feedback, projecting from skeletal muscles to the central nervous system and promoting central fatigue during intense exercise to restrict peripheral fatigue [59,60], might explain the difference in central fatigue between eccentric and concentric cycling. However, given the tight relationship between intramuscular metabolic perturbation and peripheral fatigue [61] in the face of similar peripheral fatigue documented between ECC and CON_{power} at exercise termination, this hypothesis is unlikely. However, it has been identified that presynaptic inhibition caused by eccentric contractions [62-63] resulted in a decrease in H-reflex [63]. This might be explained by spinal modulations that alter Ia afferent activity and therefore increase central fatigue. In the present study, if there was no change in corticospinal excitability in any exercise condition, it is important to consider that the lack of a net effect on corticospinal excitability does not necessarily designate the absence of change [65].

The feasibility and safety of eccentric cycling in patients with breast cancer

While eccentric cycling is often associated with severe muscle damage [28,30,66], the present study found that gradual familiarization sessions can minimize this undesirable consequence, as evidenced by the very low thigh muscle pain we reported 24h and 48h post-exercise (2/10 on a visual analogue scale). This result is supported by a previous study performed in healthy participants with muscle soreness assessments performed 24h and 48h after eccentric cycling exercise [67]. Moreover, these findings were supported by the absence of change in the activity of the CK and LDH, two biomarkers of muscle damage [68], from pre to 24h post ECC. There was also no change in the superoxide anion production, a reactive oxygen species involved in muscle damage-related oxidative stress [69]. Taken together, familiarization sessions likely prevented muscle damage, given that repetitions of eccentric contractions have been identified to reduce the CK activity in a following session and to protect the muscle against lesions induced by the eccentric contraction mode [37].

Moreover, the observation of no adverse event combined with the low to moderate ratings of perceived exertion following ECC support its feasibility and safety in patients with breast cancer.

Conclusion

The present study conducted in patients with breast cancer demonstrated that eccentric cycling induced greater neuromuscular fatigue than concentric cycling performed either at similar power output or at similar $\dot{V}O_2$. While matched for power output, the metabolic demand was 44% lower in eccentric than concentric cycling. Taken together, eccentric cycling might be an interesting exercise modality to provide a strong neuromuscular stimulus while limiting the implication of the impaired cardiorespiratory / metabolic function in patients with breast cancer. Moreover, the present study documented that familiarization protocol likely prevented muscle damage from ECC sessions, and demonstrated its feasibility and safety, in patients with breast cancer.

REFERENCES

1. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, Pinto BM, Schwartz AL, Morris GS, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:468–84.
2. Mallard J, Hucteau E, Hureau TJ, Pagano AF. Skeletal Muscle Deconditioning in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Current Knowledge and Insights From Other Cancers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 17];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2021.719643>
3. Mallard J, Hucteau E, Schott R, Petit T, Demarchi M, Belletier C, et al. 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. *Front Oncol* [Internet]. Frontiers; 2020 [cited 2020 Aug 26];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01304/full>
4. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer*. 2018;26:861–8.
5. Huh J, Park B, Lee H, An Y-S, Jung Y, Kim JY, et al. Prognostic Value of Skeletal Muscle Depletion Measured on Computed Tomography for Overall Survival in Patients with Non-Metastatic Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer*. 2020;23:80–92.
6. Guigni BA, Callahan DM, Tourville TW, Miller MS, Fiske B, Voigt T, et al. Skeletal muscle atrophy and dysfunction in breast cancer patients: role for chemotherapy-derived oxidant stress. *Am J Physiol, Cell Physiol*. 2018;315:C744–56.
7. Mijwel S, Cardinale DA, Norrbom J, Chapman M, Ivarsson N, Wengström Y, et al. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *The FASEB Journal*. 2018;fj.201700968R.
8. Klassen O, Schmidt ME, Ulrich CM, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K, et al. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8:305–16.
9. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Olofsson E, Norrbom J, Bergh J, et al. Highly favorable physiological responses to concurrent resistance and high-intensity interval training during chemotherapy: the OptiTrain breast cancer trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169:93–103.
10. Mallard J, Hucteau E, Hureau TJ, Pagano AF. Skeletal Muscle Deconditioning in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Current Knowledge and Insights From Other Cancers. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 21];9:2550. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2021.719643>
11. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD005001.

12. Lopez P, Galvão DA, Taaffe DR, Newton RU, Souza G, Trajano GS, et al. Resistance training in breast cancer patients undergoing primary treatment: a systematic review and meta-regression of exercise dosage. *Breast Cancer*. 2021;28:16–24.
13. Bland KA, Kouw IWK, van Loon LJC, Zopf EM, Fairman CM. Exercise-Based Interventions to Counteract Skeletal Muscle Mass Loss in People with Cancer: Can We Overcome the Odds? *Sports Med*. 2022;52:1009–27.
14. Clarkson PM, Kaufman SA. Should resistance exercise be recommended during breast cancer treatment? *Med Hypotheses*. 2010;75:192–5.
15. del-Rosal-Jurado A, Romero-Galisteo R, Trinidad-Fernández M, González-Sánchez M, Cuesta-Vargas A, Ruiz-Muñoz M. Therapeutic Physical Exercise Post-Treatment in Breast Cancer: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 3];9:1239. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230832/>
16. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD011292.
17. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000432.
18. Dufour SP, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Lampert E, Hirth C, Piquard F, et al. Deciphering the metabolic and mechanical contributions to the exercise-induced circulatory response: insights from eccentric cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R1641-1648.
19. Dufour SP, Lampert E, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Billat VL, Piquard F, et al. Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:1900–6.
20. Isner-Horobeti M-E, Dufour SP, Vautravers P, Geny B, Coudeyre E, Richard R. Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports Med*. 2013;43:483–512.
21. Duchateau J, Baudry S. Insights into the neural control of eccentric contractions. *J Appl Physiol*. 2014;116:1418–25.
22. Bourbeau J, De Sousa Sena R, Taivassalo T, Richard R, Jensen D, Baril J, et al. Eccentric versus conventional cycle training to improve muscle strength in advanced COPD: A randomized clinical trial. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;276:103414.
23. Inostroza M, Valdés O, Tapia G, Núñez O, Kompfen MJ, Nosaka K, et al. Effects of eccentric vs concentric cycling training on patients with moderate COPD. *Eur J Appl Physiol*. 2022;122:489–502.
24. Dufour SP, Lampert E, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Billat VL, Piquard F, et al. Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:1900–6.

25. Burtin C, Saey D, Saglam M, Langer D, Gosselink R, Janssens W, et al. Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue. *Eur Respir J*. 2012;40:338–44.
26. Flück M. Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *Journal of Experimental Biology*. 2006;209:2239–48.
27. Rooney KJ, Herbert RD, Balnave RJ. Fatigue contributes to the strength training stimulus. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26:1160–4.
28. Proske U, Morgan DL. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol*. 2001;537:333–45.
29. Nosaka K, Newton M, Sacco P. Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Scand J Med Sci Sports*. 2002;12:337–46.
30. Coratella G, Chemello A, Schena F. Muscle damage and repeated bout effect induced by enhanced-eccentric squat exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 2015;56:1540–6.
31. Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48:2228–38.
32. Hubal MJ, Rubinstein SR, Clarkson PM. Mechanisms of variability in strength loss after muscle-lengthening actions. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:461–8.
33. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev*. 2008;88:287–332.
34. Proske U, Morgan DL. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol*. 2001;537:333–45.
35. Wilke J, Behringer M. Is “Delayed Onset Muscle Soreness” a False Friend? The Potential Implication of the Fascial Connective Tissue in Post-Exercise Discomfort. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9482.
36. Peñailillo L, Blazeovich A, Numazawa H, Nosaka K. Metabolic and muscle damage profiles of concentric versus repeated eccentric cycling. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:1773–81.
37. Coratella G, Chemello A, Schena F. Muscle damage and repeated bout effect induced by enhanced eccentric squats. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016;56:1540–6.
38. Vincent F, Labourey JL, Leobon S, Antonini MT, Lavau-Denes S, Tubiana-Mathieu N. Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49:319–29.
39. Howley ET, Bassett DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:1292–301.

40. Rossiter HB, Kowalchuk JM, Whipp BJ. A test to establish maximum O₂ uptake despite no plateau in the O₂ uptake response to ramp incremental exercise. *J Appl Physiol*. 2006;100:764–70.
41. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14:377–81.
42. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol*. 2000;10:361–74.
43. Merton PA. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol [Internet]*. 1954 [cited 2019 Nov 15];123:553. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1366225/>
44. Mallard J, Hucteau E, Charles A-L, Bender L, Baeza C, Péliissie M, et al. Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;
45. Mallard J, Hucteau E, Bender L, Charlot A, Debrut L, Pflumio C, et al. Development of skeletal muscle atrophy and intermuscular adipose tissue in patients with early breast cancer treated with chemotherapy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323:C1325–32.
46. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013;17:162–84.
47. Maeo S, Shan X, Otsuka S, Kanehisa H, Kawakami Y. Neuromuscular Adaptations to Work-matched Maximal Eccentric versus Concentric Training. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50:1629–40.
48. Higbie EJ, Cureton KJ, Warren GL, Prior BM. Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation. *J Appl Physiol*. 1996;81:2173–81.
49. Cadore EL, González-Izal M, Pallarés JG, Rodríguez-Falces J, Häkkinen K, Kraemer WJ, et al. Muscle conduction velocity, strength, neural activity, and morphological changes after eccentric and concentric training. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24:e343-352.
50. Souron R, Nosaka K, Jubeau M. Changes in central and peripheral neuromuscular fatigue indices after concentric versus eccentric contractions of the knee extensors. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118:805–16.
51. Carroll TJ, Taylor JL, Gandevia SC. Recovery of central and peripheral neuromuscular fatigue after exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 2017;122:1068–76.
52. Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S, Millet GY %J EP. Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. 2014;99:1053–64.
53. Hureau TJ, Ducrocq GP, Blain GM. Peripheral and Central Fatigue Development during All-Out Repeated Cycling Sprints. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48:391–401.
54. Pethick J, Whiteaway K, Winter SL, Burnley M. Prolonged depression of knee-extensor torque complexity following eccentric exercise. *Exp Physiol*. 2019;104:100–11.

55. Prasartwuth O, Taylor JL, Gandevia SC. Maximal force, voluntary activation and muscle soreness after eccentric damage to human elbow flexor muscles. *The Journal of Physiology*. 2005;567:337–48.
56. Kan B, Speelman C, Nosaka K. Cognitive demand of eccentric versus concentric cycling and its effects on post-exercise attention and vigilance. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119:1599–610.
57. Kowalski KL, Tierney BC, Christie AD. Mental fatigue does not substantially alter neuromuscular function in young, healthy males and females. *Physiol Behav*. 2022;253:113855.
58. Silva-Cavalcante MD, Couto PG, Azevedo R de A, Silva RG, Coelho DB, Lima-Silva AE, et al. Mental fatigue does not alter performance or neuromuscular fatigue development during self-paced exercise in recreationally trained cyclists. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118:2477–87.
59. Blain GM, Mangum TS, Sidhu SK, Weavil JC, Hureau TJ, Jessop JE, et al. Group III/IV muscle afferents limit the intramuscular metabolic perturbation during whole body exercise in humans. *J Physiol*. 2016;594:5303–15.
60. Hureau TJ, Romer LM, Amann M. The “sensory tolerance limit”: A hypothetical construct determining exercise performance? *European journal of sport science*. 2018;18:13–24.
61. Hureau TJ, Broxterman RM, Weavil JC, Lewis MT, Layec G, Amann M. On the role of skeletal muscle acidosis and inorganic phosphates as determinants of central and peripheral fatigue: A 31 P-MRS study. *J Physiol*. 2022;
62. Duclay J, Martin A. Evoked H-reflex and V-wave responses during maximal isometric, concentric, and eccentric muscle contraction. *J Neurophysiol*. 2005;94:3555–62.
63. Duclay J, Pasquet B, Martin A, Duchateau J. Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions in synergist muscles. *J Physiol*. 2011;589:2901–16.
64. Vangsgaard S, Nørgaard LT, Flaskager BK, Søgaard K, Taylor JL, Madeleine P. Eccentric exercise inhibits the H reflex in the middle part of the trapezius muscle. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113:77–87.
65. Weavil JC, Amann M. Corticospinal excitability during fatiguing whole body exercise. *Prog Brain Res*. 2018;240:219–46.
66. Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev*. 2004;10:75–90.
67. Peñailillo L, Blazevich A, Numazawa H, Nosaka K. Metabolic and muscle damage profiles of concentric versus repeated eccentric cycling. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:1773–81.
68. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:757–67.

69. González-Bartholin R, Mackay K, Valladares D, Zbinden-Foncea H, Nosaka K, Peñailillo L. Changes in oxidative stress, inflammation and muscle damage markers following eccentric versus concentric cycling in older adults. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119:2301–12.

CHAPITRE 5 : DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

La littérature ne rapportait que très peu d'études ayant caractérisées la fatigue neuromusculaire chez les patients atteints de cancer se focalisant majoritairement sur l'après traitement et ne dissociant pas les types de cancer, laissant peu d'information sur l'étiologie de la fatigue neuromusculaire au cours des traitements au regard d'un cancer spécifique. L'objectif de ce projet de thèse était ainsi de caractériser la pathoplasticité de la fatigue neuromusculaire à l'exercice chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce traité par chimiothérapie. Plus spécifiquement, l'**Étude I** visait à caractériser l'évolution de la fatigue neuromusculaire globale au cours de la chimiothérapie, l'**Étude II** à identifier l'étiologie de cette fatigue neuromusculaire à travers l'identification des composantes centrales et périphériques de la fatigue, et l'**Étude III** a étudié l'effet d'une contre-mesure, le pédalage excentrique, sur ces réponses neuromusculaires. Chacune de ces expérimentations est détaillée dans le *Chapitre 4*. Ce dernier chapitre composant ce travail de thèse a pour objectif de mettre en lien les résultats obtenus dans les trois études, de les discuter et d'en apporter les perspectives.

I. RÉFLEXION GLOBALE AUTOUR DES RÉSULTATS CLÉS

Tout d'abord, si les résultats de l'**Étude I** suggèrent de potentielles altérations de fatigue neuromusculaire « globale », l'**Étude II** a confirmé cela, identifiant une exacerbation de la fatigue centrale chez les patientes. En effet, nous avons mis en évidence dans ces deux études que les patientes avaient des capacités de production de force inférieures au regard d'une fatigue neuromusculaire globale similaire (selon l'indice global calculé sur les MVCs). En l'absence de pathologie, il existe une relation étroite entre ces deux paramètres, puisque que plus un individu est faible, plus sa fatigue neuromusculaire induite par l'exercice est faible (Enoka & Stuart, 1992; Lindström et al., 1997). Ainsi, étant donné que nos patientes étaient plus faibles en fin de chimiothérapie par rapport au début (**Étude I**) ou par rapport aux sujets contrôles (**Étude II**), il serait attendu, en l'absence de pathologie, qu'elles développent une fatigue neuromusculaire globale inférieure. Or, nous avons mis en évidence un niveau de fatigue similaire aux sujets contrôles, nos patientes étaient donc plus fatigables que ce que l'on pourrait attendre, témoignant d'altérations neuromusculaires consécutives à la maladie et aux traitements. En ayant dissocié les composantes centrales et périphériques de la fatigue neuromusculaire au cours de l'**Étude II**, nous avons confirmé ces hypothèses puisque

nous avons identifié une exacerbation de la fatigue centrale chez nos patientes en comparaison aux sujets contrôles appareillés, bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas encore élucidés (*cf.* Perspectives). Étant donné que le développement de la fatigue neuromusculaire est dépendant du niveau de fatigue centrale et du niveau de fatigue périphérique (Enoka & Duchateau, 2016), on aurait pu s'attendre à une fatigue neuromusculaire globale également plus importante chez les patientes. Si nos résultats peuvent ainsi paraître surprenants, à savoir une baisse de MVC similaire entre les groupes face à une baisse d'activation volontaire plus marquée chez les patientes, de telles observations ont été retrouvées dans d'autres contextes. En effet, il a été identifié chez des sujets âgés (Stackhouse et al., 2001) ou chez des patients Parkinson (Huang et al., 2017) comparé à des sujets contrôles, que le niveau de fatigue neuromusculaire globale similaire entre les groupes était associé à une fatigue centrale plus prononcée dans la population d'intérêt. Une de ces deux études présente d'ailleurs des résultats très similaires aux nôtres, car les sujets âgés développaient également moins de force que les sujets contrôles (*i.e.* sujets jeunes) en pré-exercice (Stackhouse *et al.*, 2001), rejoignant les résultats de l'**Étude II**. Au cours de cette étude, si nous rapportons en effet que les patientes ont des capacités de production de force inférieures au cours de la chimiothérapie via la MVC, ni l'activation volontaire ni la secousse musculaire n'était différente entre patientes et les contrôles. Ces méthodes d'investigations possèdent ainsi quelques limites bien que définies comme des méthodes de référence. D'autre part, concernant les composantes centrales, si la stimulation n'est pas appliquée sur le plateau de force, soit lorsque le recrutement volontaire du sujet n'est pas maximal (*i.e.* au niveau spatial et temporel), l'incrémentation involontaire de la force par la stimulation est ainsi plus importante ce qui conduit à sous-estimer la mesure du niveau d'activation volontaire. De plus, si elle permet de refléter l'état de la commande nerveuse, elle ne permet pas de dissocier les altérations supraspinales des altérations spinales, possibles grâce à l'utilisation couplée de la TMS et de la stimulation cervicomédullaire. Enfin, concernant les composantes périphériques, l'utilisation de la secousse musculaire représente quant à elle une alternative fiable à l'utilisation du doublet ou du train de stimulation (Bachasson *et al.*, 2013, 2014; Hureau *et al.*, 2016b; Janecki *et al.*, 2016; Ducrocq *et al.*, 2021), car elle diminue l'inconfort (Suter & Herzog, 2001; Millet *et al.*, 2011a; Grindstaff & Threlkeld, 2014). Ainsi l'absence de différences sur la secousse musculaire entre nos patientes et les sujets contrôles ne reflète pas nécessairement l'absence de modifications périphériques,

car elle peut tout de même impliquer une défaillance de recrutement temporel et doit ainsi être interprétée avec précaution. Cependant, il semble intéressant de noter que l'amplitude de l'onde M des patientes était significativement inférieure à celle des sujets contrôles (**Étude II**), soulignant une altération de l'excitabilité membranaire. Ce résultat, couplé aux résultats des différentes études, met en évidence des altérations périphériques.

Les investigations menées dans l'**Étude I** sur la cohorte de 100 patientes soulignent une diminution de la masse musculaire mesurée par impédancemétrie de 2,3% au cours du traitement par chimiothérapie. Nous avons quantifié la composition corporelle de nos patientes à l'aide d'une balance à impédancemétrie validée (Bosy-Westphal *et al.*, 2013) puisqu'il s'agit d'une mesure facilement réalisable en routine clinique. Si cette diminution peut paraître faible, cela s'expliquerait probablement par le fait que la mesure par impédancemétrie ait potentiellement surestimé la quantité de masse musculaire en raison de la rétention d'eau dont souffrent les patientes traitées pour un cancer du sein. Compte tenu de cette limite, une alternative pourrait être d'utiliser les techniques d'imagerie. Le scanner est une méthode validée pour quantifier la masse musculaire (Engelke *et al.*, 2018), mais représente un examen onéreux et sera ainsi difficile à mettre en place en routine chez les patientes. L'utilisation de l'échographie semble ainsi pertinente, c'est pourquoi nous nous sommes dirigés vers cette méthode dans l'**Étude II** qui a rapporté une réduction de l'épaisseur musculaire (-13%) du muscle *vastus lateralis* chez nos patientes par rapport aux sujets contrôles appareillés. Dans une des études menées en parallèle de cette thèse (**Étude A1**), nous avons réalisé des échographies musculaires avant et après la chimiothérapie. Nous avons identifié une réduction de l'épaisseur musculaire (-8%) et de la longueur des fascicules (-15%) au cours du traitement. Si l'utilisation de balance à impédancemétrie dans notre contexte nous donne des résultats potentiellement sous-estimés en raison de la rétention d'eau dont souffrent nos patientes, l'échographie musculaire semble être une bonne alternative afin de s'affranchir de ce biais et a l'avantage d'être facilement réalisable en routine clinique. Outre les techniques non invasives, il est également possible de mettre en évidence une atrophie musculaire à l'aide de biopsies musculaires. Au cours de l'**Étude A1**, nous avons réalisé en parallèle des mesures par échographie, des biopsies musculaires du muscle *vastus lateralis*. Les résultats révèlent une réduction de la CSA des fibres musculaires de 21%. Ainsi, l'ensemble de nos résultats s'accorde pour souligner des altérations de

quantité musculaire. L'**Étude A1** a également mis en évidence une accumulation d'infiltrations graisseuses au cours de la chimiothérapie. Les infiltrations graisseuses sont des amas d'adipocytes retrouvés entre les fibres ou les faisceaux musculaires, et ont été associées à une altération des capacités de production de force (Biltz *et al.*, 2020). Nous pouvons ainsi conclure que des changements de qualité musculaire, mais également de quantité, sont responsables de l'altération des capacités de production de force observée au cours de la chimiothérapie, induisant *in fine*, une altération des capacités d'exercice.

Les trois études composant cette thèse justifient d'une réduction des capacités d'exercice. Si nos deux premières études identifient une altération des capacités d'exercice à l'aide de la répétition de MVCs intermittentes, un questionnement apparaît au vu de la différence de réduction des capacités d'exercice via l'étude longitudinale (**Étude I** : ~4%, résultats non présentés) et via l'étude transversale (**Étude II** : ~23%). Cela peut s'expliquer par le fait que dans l'**Étude I**, nos patientes, comparées à elle-même, soient déjà déconditionnées à l'initiation de la chimiothérapie. Si environ la moitié d'entre elles (47%) n'ont encore bénéficié d'aucun traitement, l'autre moitié (53%) a subi une tumorectomie ou une mastectomie. Une étude récente a identifié que les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire ont un niveau d'activité physique inférieur à des femmes contrôles (Fontes *et al.*, 2019). D'autre part, la revue de littérature menée par Peel *et al.* (2014) souligne que les patientes souffrent d'un déconditionnement cardiorespiratoire avant l'initiation des traitements adjuvants, justifiée par une $\dot{V}O_{2max}$ 17% inférieure à des femmes sédentaires en bonne santé. Outre le potentiel déconditionnement engendré par la chirurgie mammaire, la condition physique de nos patientes avant le diagnostic, voire avant la maladie, peut également expliquer ces différences. Il est bien admis qu'un niveau d'activité physique insuffisant représente un facteur de risque de développer un cancer du sein (Colditz & Bohlke, 2014), signifiant qu'une partie de notre population était probablement plus déconditionnée que la moyenne au moment de la première évaluation qui a été réalisée avant l'initiation de la chimiothérapie. L'**Étude II** approfondit les résultats de l'**Étude I**, puisqu'elle visait à apporter des connaissances mécanistiques, à travers les paramètres de force critique et de W' , sur les capacités d'exercice (Poole *et al.*, 2016). Nous avons identifié une force critique absolue inférieure chez les patientes en comparaison aux sujets contrôles associée à un W' similaire. Étant donné que la force critique est davantage liée à une source d'énergie issue du métabolisme aérobie alors que le W' est quant à lui davantage

associé à une source de travail anaérobie (Jones *et al.*, 2008; Poole *et al.*, 2016), les patientes souffrent particulièrement d'une réduction des capacités oxydatives du muscle. Ces résultats sont en concordance avec les résultats de l'épreuve d'effort maximal réalisée dans l'**Étude III**. Nous avons montré que les patientes incluses dans cette étude, d'un âge moyen de 53 ans, avaient une $\dot{V}O_{2\max}$ moyenne de 23,8 mL.min.kg⁻¹, corroborant la littérature (Peel *et al.*, 2014). Ces capacités cardiorespiratoires étaient environ 22% inférieures à des femmes actives du même âge en bonne santé (30,7 mL.min.kg⁻¹), ce qui correspond aux capacités cardiorespiratoires maximales d'une femme en bonne santé active d'environ 69 ans (Fitzgerald *et al.*, 1997), témoignant de l'important déconditionnement. Par ailleurs, il a été avancé qu'une $\dot{V}O_{2\max}$ élevée était modérément à fortement corrélée à une distance au test de marche de 6 minutes élevée (Schmidt *et al.*, 2013). Au cours de l'**Étude I**, la distance au test de marche de 6 minutes mesurées en fin de chimiothérapie était environ 23% inférieure à la distance de marche théorique quantifiée à l'aide de l'équation de Troosters *et al.* (1999). Finalement, nos deux études rapportent une réduction des capacités d'exercice similaires en fin de chimiothérapie (**Étude I** : -23% vs **Étude III** : -22%), soulignant que l'utilisation du test de marche de 6 minutes chez les patientes atteintes d'un cancer du sein semble un bon reflet des capacités cardiorespiratoires maximales. En raison de cela et de sa facilité de mise en place, il semblerait pertinent de réaliser le test de marche de 6 minutes de façon systématique en routine clinique afin de diagnostiquer un potentiel déconditionnement. En revanche, la réalisation d'un test d'effort maximal semble plus appropriée quand l'objectif est de quantifier de façon précise les capacités cardiorespiratoires. Cela s'applique par exemple dans le cadre d'un protocole d'entraînement, car l'extraction des paramètres de $\dot{V}O_{2\max}$ ou de PMA est nécessaire pour calibrer de façon très précise l'intensité de l'effort. Concernant les mécanismes à l'origine de ce déconditionnement cardiorespiratoire, une explication a été avancée dans une étude parallèle à ce travail de thèse menée sur la même population (**Étude A2**). En effet, à l'aide de biopsies musculaires du *vastus lateralis* réalisées avant et après la chimiothérapie (néo)adjuvante, nous avons mis en évidence une diminution du contenu mitochondrial à la fin du traitement en raison d'une biogénèse mitochondriale diminuée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. En effet, étant donné que le contenu mitochondrial est corrélé à la $\dot{V}O_{2\max}$ (Weibel *et al.*, 2004), la perturbation de l'homéostasie mitochondriale pourrait expliquer la diminution des capacités du système cardiorespiratoire observées chez nos patientes. Pour résumer, l'ensemble de nos

résultats témoignent d'une altération des capacités d'exercice du système neuromusculaire et du système cardiorespiratoire. Il semble important de spécifier que les capacités d'exercice sont très dépendantes de la modalité d'effort utilisée.

II. CHOIX DE L'EXERCICE DANS LE DESIGN EXPÉRIMENTAL : EFFET DU GROUPE MUSCULAIRE ET DE LA MODALITÉ D'EFFORT

Si les deux premières études témoignent d'une réduction des capacités de production de force, il est important de souligner que la chimiothérapie a affecté de façon plus importante les muscles extenseurs du genou que les muscles de préhension (**Étude I**). Il a été montré que la force des muscles extenseurs du genou était davantage impliquée dans la prédiction des capacités d'exercice que les muscles de la préhension chez des populations âgées (Martien *et al.*, 2015) comme chez des patients atteints de cancer (Norman *et al.*, 2010). Enfin, la force des muscles extenseurs du genou a été identifiée comme un facteur prédictif de la mortalité chez des patients atteints de cancer (Dankel *et al.*, 2018). Par conséquent, cela souligne l'importance de focaliser les investigations prioritairement sur ce groupe musculaire. D'un point de vue clinique, si la force des muscles de la préhension peut se faire de manière directe, l'investigation de la force sur le membre inférieur nécessite une installation plus spécifique (*e.g.* installation du capteur de force, sangle, *etc.*). Néanmoins, l'investigation des muscles extenseurs du genou en milieu clinique reste une méthode facile à mettre en place et représente également une mesure très reproductible (Allen *et al.*, 1995). Pour ces raisons-là, nous avons fait le choix de focaliser nos investigations suivantes (**Étude II** et **Étude III**) sur les muscles extenseurs du genou.

L'investigation de la fatigue neuromusculaire sur les muscles extenseurs du genou a été réalisée dans nos deux premières études à l'aide de la répétition de MVCs intermittentes pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il semble intéressant de spécifier que la tâche de fatigue a été réalisée sur muscle isolé, correspondant au muscle où ont été effectuées les investigations neuromusculaires, permettant ainsi d'être spécifique sur notre mesure de fatigue. En effet, il a été mis en évidence qu'une tâche de fatigue réalisée sur un groupe musculaire impacte le niveau de fatigue d'autres groupes musculaires en raison de l'activité des afférences musculaires qui restreignent ainsi la commande motrice centrale afin de prévenir de perturbations importantes de l'homéostasie musculaire

(Hureau *et al.*, 2018a). Dans notre cas, nous sommes ainsi certains que la fatigue neuromusculaire que nous avons mesurée était induite par la tâche spécifique réalisée sur les muscles extenseurs du genou. De plus, la réalisation de MVCs permet d'obtenir une cinétique de la fatigue neuromusculaire globale et d'appliquer des stimulations électriques afin de quantifier les composantes centrales et périphériques au cours de l'effort sans l'interrompre. Enfin, en ayant réalisé 60 MVCs dans notre **Étude II**, cela nous a permis d'extraire les paramètres mécanistiques clés de la relation force-temps (force critique et W') qui nous apportent des informations supplémentaires sur l'aspect bioénergétique. Ce choix a ainsi été fait dans le but d'apporter des connaissances mécanistiques sur la fatigue neuromusculaire chez nos patientes atteintes d'un cancer du sein.

Néanmoins, notre tâche de fatigue peut tout de même expliquer les divergences avec la littérature. Si nos résultats de l'étude longitudinale (**Étude I**) rejoignent les résultats observés dans l'étude transversale (**Étude II**), à savoir un niveau de fatigue neuromusculaire global similaire, ils diffèrent de la littérature antérieure. En effet, les études tendent à mettre en évidence que le traitement induit une augmentation de la fatigue neuromusculaire globale (Klassen *et al.*, 2017; Gadéa *et al.*, 2018). Les caractéristiques de la population étudiée dans ces deux études étaient très semblables aux patientes incluses dans nos études (*i.e.* âge, stade, traitement, *etc.*) c'est pourquoi les divergences ne s'expliquent pas par ce paramètre. Il semble plus probable que la tâche de fatigue réalisée dans ces expérimentations explique que les résultats ne fassent pas consensus étant donné que l'étiologie de la fatigue neuromusculaire est influencée par de nombreux paramètres. Par exemple, la modalité d'exercice (Tomazin *et al.*, 2017), le groupe musculaire (Neyroud *et al.*, 2013), le type de contraction (Baudry *et al.*, 2007) ou encore l'intensité (Ansdell *et al.*, 2017), mais également des caractéristiques propres à l'individu tel que son niveau d'entraînement (Bachasson *et al.*, 2016a) ou son sexe (Ansdell *et al.*, 2017) sont des facteurs ayant un effet sur le développement de la fatigue neuromusculaire. Ainsi, étant donné que la tâche de fatigue dans les deux études précédemment citées, a été quantifiée à l'aide d'une contraction sous maximale maintenue (*i.e.* 75% de la MVC) (Gadéa *et al.*, 2018) ou de la répétition de 10 MVCs concentrique dans l'autre (Klassen *et al.*, 2017), cela semble expliquer les divergences. En effet, ces deux tâches de fatigue semblent plus écologiques et proches des activités de la vie quotidienne que celle que nous avons réalisée, et peuvent ainsi expliquer pourquoi

une fatigue neuromusculaire globale plus importante serait retrouvée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et traitée par chimiothérapie dans ces investigations.

Si notre objectif avait été de comprendre les mécanismes de la fatigue associée au cancer, un design d'étude différent aurait probablement été adopté. Dans ce contexte, il a été récemment démontré que la fatigue neuromusculaire globale mesurée en réponse à un exercice intermittent concentrique était davantage corrélée à la fatigue perçue qu'un exercice isométrique maintenu chez des patients atteints de sclérose en plaques (Taul-Madsen *et al.*, 2020). Si nous avons choisi une telle tâche de fatigue dans la présente étude pour des raisons scientifiques évoquées auparavant, il semblerait intéressant de quantifier la fatigue neuromusculaire à l'aide d'un exercice engageant plus de groupes musculaires, soit une tâche plus écologique, si l'on souhaite étudier spécifiquement le lien entre la fatigue associée au cancer et la fatigue neuromusculaire. Néanmoins, ici, l'objectif principal était de caractériser l'étiologie de la fatigue neuromusculaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

III. CHOIX DE L'ÉCHANTILLON DE LA POPULATION CIBLE ET DE LA POPULATION « CONTRÔLE »

Le design de chacune de nos études a été réfléchi afin de répondre à notre objectif global de caractériser l'étiologie de la fatigue neuromusculaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Nous avons fait le choix d'étudier la population de patientes dans son ensemble, mais nous aurions également pu faire le choix d'étudier la fatigue neuromusculaire uniquement sur les patientes ressentant une fatigue associée au cancer cliniquement significative. Cette démarche a par exemple été adoptée par d'autres études en comparant des patients fatigués à des patients non fatigués selon un score obtenu par questionnaire (Neil *et al.*, 2013; Prinsen *et al.*, 2015; Brownstein *et al.*, 2022). Il est notamment rapporté que les patients cliniquement fatigués souffrent d'une fatigue neuromusculaire globale plus importante que les patients non fatigués, principalement en raison de perturbations périphériques (Brownstein *et al.*, 2022). Le choix de la population de comparaison répond ainsi à des objectifs distincts. Si le but de ces études était de comprendre la fatigue associée au cancer par la comparaison de patients fatigués à des patients non fatigués, le nôtre était de caractériser l'étiologie de la fatigue

neuromusculaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein : c'est pourquoi nous avons comparé nos patientes à des sujets contrôles en bonne santé et appareillés selon l'âge, la taille, le poids et le niveau d'activité physique. Il est important de préciser que les patientes incluses dans nos études souffraient de fatigue associée au cancer. Nous avons utilisé le questionnaire FACT-F dans nos deux premières études parce qu'il était adapté i) à l'étude longitudinale (**Étude I**), car il permet de mettre en évidence un changement clinique du score de fatigue (Elting *et al.*, 2008) et ii) à l'étude transversale (**Étude II**), car son score seuil permet de mettre en évidence une fatigue clinique sévère à un instant du traitement (Van Belle *et al.*, 2005). Ainsi, nous avons identifié au cours de l'étude de cohorte (**Étude I**) que deux tiers des patientes ressentent une augmentation significative de la fatigue associée au cancer au cours de la chimiothérapie (*i.e.* à huit semaines et en fin de traitement par rapport à l'évaluation initiale réalisée avant l'initiation). Concernant la prévalence, la proportion de patientes souffrant d'une fatigue clinique sévère était de 13% avant l'initiation de la chimiothérapie, de 45% à huit semaines et de 54% à la fin du traitement. Ces résultats sont parfaitement en accord avec notre **Étude II** puisque la prévalence d'une fatigue sévère était de 54% dans cette étude à la fin de la chimiothérapie. Cette prévalence plus faible que certaines études (> 70%, Bender *et al.*, 2005b; Kim *et al.*, 2008a; Miura *et al.*, 2016) peut s'expliquer par le refus des patientes trop fatiguées, ou souffrant d'effets secondaires importants, à participer à nos études de recherche, sous-estimant ainsi la prévalence réelle. Par ailleurs, nous avons souligné dans nos études que les patientes qui ressentaient une fatigue associée au cancer importante selon la mesure par questionnaires n'étaient pas nécessairement celles dont la fatigue neuromusculaire était exacerbée. En d'autres termes, nous avons observé au cours de l'**Étude II** que plusieurs patientes souffraient d'une fatigue centrale plus importante que leur sujet contrôle, mais ne ressentaient pas pour autant une fatigue cliniquement significative, soulignant la dissociation entre les perceptions et les altérations neuromusculaires. Ainsi, aucune corrélation n'a été observée entre la fatigue associée au cancer et la fatigue neuromusculaire au sein de l'**Étude II**, dans la population entière (*i.e.* patientes et contrôles), mais également uniquement au sein des patientes. Ces résultats rejoignent également l'**Étude I**, où nous n'avons pas trouvé de corrélation entre ces deux paramètres à un instant du traitement (*i.e.* début, huit semaines ou fin du traitement), mais également sur leur évolution. Si l'objectif est de caractériser la fatigue neuromusculaire chez des patients atteints de cancer, il semble ainsi important d'étudier la population de patients

dans son ensemble (*i.e.* patient cliniquement fatigué et non fatigué) afin de ne pas sous-estimer de potentielles altérations neuromusculaires présentes indépendamment du ressenti de chacune des patientes.

Pour répondre à ce dernier objectif (*i.e.* caractériser l'étiologie de la fatigue neuromusculaire), un autre paradigme apparaît quant à la population cible. Une équipe de chercheurs a également mis en évidence une fatigue centrale exacerbée chez des patients atteints de cancer en rémission à travers quelques études (Yavuzsen *et al.*, 2009; Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012, 2013; Cai *et al.*, 2014). Si ces investigations possèdent en premier lieu la limite de ne pas avoir investigué la fatigue centrale selon la méthode de référence, il semble intéressant de spécifier que la population incluse dans ces études était très hétérogène d'un point de vue du type de cancer. Par exemple, l'étude pilote de Yavuzsen *et al.* (2009) a inclus 16 patients représentant 14 types de cancers différents. En ce sens, il a été récemment rapporté que l'étude de la fatigue pourrait se faire selon une approche transdiagnostique (Menting *et al.*, 2018). Ces auteurs soulignent notamment que les effets secondaires associés à la maladie et communs à plusieurs pathologies (*e.g.* âge, douleurs, perturbations du sommeil), expliqueraient davantage la fatigue chronique que la maladie en elle-même (*e.g.* sclérose en plaques, diabète, insuffisance rénale, AVC, *etc.*), suggérant que la prise en charge de ce symptôme se ferait au regard de ses facteurs associés plutôt que la maladie initiale. Cependant, il est important de noter que si cette méta-analyse recense une multitude de pathologies neurologiques, musculaires ou encore métaboliques, aucun patient atteint d'un cancer n'a été inclus, remettant en cause cette approche en oncologie. Compte tenu du nombre de cancers (Sung *et al.*, 2021) et de la multitude d'options thérapeutiques (Lin, 2019) engendrant une diversité de conséquences physiologiques et psychologiques (Hickok *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2016; Gegechkori *et al.*, 2017; Baracos *et al.*, 2018), et considérant également que la prévalence de la fatigue est différente selon les types de cancers (Hickok *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2016), nous postulons qu'il reste préférable d'étudier spécifiquement chaque type de cancer. Cela permettra notamment par la suite de spécifier la modalité d'exercice selon le type de cancer. Ainsi, l'**Étude II** de ce travail de thèse souligne spécifiquement que les patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie souffrent d'une exacerbation de la fatigue centrale mise en évidence à l'aide de la technique de référence.

Enfin, nous pouvons également cibler notre population sur les patients en cours de traitement ou les patients en rémission. L'ensemble des études mentionnées dans cette partie ont réalisé les investigations chez des patients ayant terminé les traitements (Yavuzsen *et al.*, 2009; Kisiel-Sajewicz *et al.*, 2012, 2013; Neil *et al.*, 2013; Cai *et al.*, 2014; Prinsen *et al.*, 2015; Brownstein *et al.*, 2022). Si les résultats de ces études sont intéressants pour comprendre les effets différés du traitement, nous avons pour objectif de caractériser les altérations au cours du traitement. En effet, notre objectif n'est pas de mettre en place de l'exercice après les traitements pour contrecarrer les altérations, mais bien de prévenir leurs apparitions. Pour cela, nous avons notamment mis en évidence au cours de l'**Étude I** que le déconditionnement musculaire et la réduction des capacités d'exercice apparaissent de façon précoce, soit dès les huit premières semaines de traitement. À l'aide de nos études réalisées au cours de la chimiothérapie ou à l'arrêt de celle-ci, nous postulons ainsi que l'exercice doit être mis en place dès son initiation.

IV. ORIGINE DES ALTÉRATIONS OBSERVÉES : EFFET DU CANCER, DE LA CHIMIOTHÉRAPIE OU D'UNE MODIFICATION DU NIVEAU D'ACTIVITÉ PHYSIQUE ?

Plusieurs questions émergent à la suite de nos travaux : est-ce que les altérations observées dans nos différentes études émergent du cancer en lui-même ou de ses traitements ? D'un point de vue clinique, il est compliqué de dissocier l'effet du cancer, de l'effet des traitements, hormis sur des modèles animaux (*i.e.* études précliniques). En effet, chez la patiente, il n'est pas envisageable de retarder l'initiation des traitements pour n'étudier que l'effet de la maladie en elle-même, puisqu'il est admis que plus le délai pour débiter les traitements est long, plus les chances de survie sont réduites (Raphael *et al.*, 2016; Bleicher, 2018). À titre d'exemple, une augmentation de quatre semaines du délai entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie adjuvante réduit en moyenne les chances de survie de 2% (Raphael *et al.*, 2016). D'autre part, il n'est pas possible d'administrer un traitement anti-cancéreux telle que la chimiothérapie, induisant de nombreux effets secondaires (Waks & Winer, 2019; Haidinger & Bauerfeind, 2019), chez des femmes qui n'ont pas de cancer dans le but de servir de groupe contrôle. Ainsi, la démarche que nous avons adoptée dans ce travail de thèse vise à étudier la patiente dans son ensemble, comprenant ainsi la maladie et ses traitements, pour les raisons suivantes. D'abord, il semble intéressant de spécifier qu'environ la moitié de nos patientes incluses

ont bénéficié en premier lieu de la chirurgie et n'ont ainsi plus de « cancer », au sens de « tumeur », au moment des investigations. On peut ainsi conclure, dans notre cas, que les altérations engendrées sont causées majoritairement par la chimiothérapie. Par ailleurs, d'un point de vue clinique, chaque patiente bénéficie d'un schéma de traitement individualisé et adapté déterminé en réunion de concertation disciplinaire regroupant des professionnels de santé de différentes disciplines (*e.g.* oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes, *etc.*). Ainsi, chaque patiente bénéficie d'un traitement optimisé qui vise à traiter de la meilleure des façons sa maladie. Enfin, le but de ce travail de thèse est de mettre en place de l'exercice au cours des traitements, afin de contrecarrer les altérations observées par le cancer et la chimiothérapie dans leur ensemble, c'est pourquoi nous adoptons cette démarche globale.

Une seconde question découle de cette première réflexion : les altérations sont-elles causées uniquement par la chimiothérapie ou également par une réduction du niveau d'activité physique ? Il semble important de souligner que l'**Étude I** ne rapporte pas de changement de niveau d'activité physique à huit semaines comme à la fin de la chimiothérapie. Bien que cela puisse paraître étrange étant donné que les traitements anticancéreux au cours d'un cancer du sein induisent des comportements sédentaires (Berger, 1998; Demark-Wahnefried *et al.*, 2001; Kwan *et al.*, 2012; Champ *et al.*, 2018; De Groef *et al.*, 2018), il est désormais montré dans des études relativement récentes que ce n'est plus toujours le cas (Johnsson *et al.*, 2013; Godinho-Mota *et al.*, 2021). En effet, les patients recevraient davantage de conseils du corps médical afin de pratiquer de l'exercice au cours des traitements dans le but de lutter contre les effets secondaires (Johnsson *et al.*, 2013). De plus, en appariant chaque femme contrôle incluse dans l'**Étude II** selon des critères spécifiques, dont le niveau d'activité physique, nous avons également pour but de nous affranchir de ce biais. En effet, le niveau de sédentarité, le niveau d'entraînement ou encore le type de pratique impactent de manière considérable l'étiologie de la fatigue neuromusculaire (Garrandes *et al.*, 2007; Bachasson *et al.*, 2016b; El-Ashker *et al.*, 2019). Nous avons conscience que la mesure subjective du niveau d'activité physique représente des limites, mais nous avons fait le choix de nous diriger vers cette méthode de mesure qui reste néanmoins valide (Armstrong & Bull, 2006). Bien que subjective, le questionnaire GPAQ utilisé a permis de mettre en évidence que les altérations identifiées dans ce travail de thèse sont attribuables au traitement par chimiothérapie et à ses conséquences, et non pas à une réduction de l'activité physique

ou une augmentation du comportement sédentaire. Ainsi, la mise en place d'une activité physique adaptée semble pertinente dans le but de contrecarrer l'ensemble des altérations observées dans l'**Étude I** et l'**Étude II** de ce travail de thèse.

V. LE PÉDALAGE EXCENTRIQUE, UNE MODALITÉ D'EXERCICE ADAPTÉE POUR CONTRECARRER LES ALTÉRATIONS NEUROMUSCULAIRES OBSERVÉES

L'objectif de l'**Étude III** de ce travail de thèse était ainsi d'identifier une pratique d'exercice adaptée aux besoins des patientes traitées pour un cancer du sein par chimiothérapie afin de contrecarrer les altérations neuromusculaires. Après avoir identifié le pédalage excentrique, nous avons tout d'abord confirmé la réduction des contraintes cardiorespiratoires de ce type de pédalage comparé au pédalage concentrique réalisée à la même puissance (Dufour *et al.*, 2007; Chasland *et al.*, 2017; Nickel *et al.*, 2020). Ce plus faible stimulus cardiorespiratoire semble bénéfique face à une augmentation des contraintes mécaniques permettant une forte stimulation neuromusculaire, nécessaire afin de contrecarrer les altérations neuromusculaires, sans être limitées par les faibles capacités cardiorespiratoires de ces patientes. Les résultats de notre troisième étude dépassent la littérature existante puisque nous avons identifié que la plus grande fatigue neuromusculaire globale induite au cours du pédalage excentrique, comme le montre la baisse de MVC 14% supérieure en pédalage excentrique qu'en pédalage concentrique réalisé à la même puissance, s'explique par des facteurs centraux. Nous avons pour objectif, au sein de cette étude, d'utiliser la NIRS afin de mettre en évidence une potentielle restriction du flux sanguin musculaire afin de préciser les mécanismes périphériques du pédalage excentrique étant donné que Denis *et al.* (2011) ont identifié que l'oxygénation tissulaire du *vastus lateralis* à l'arrêt de l'effort était diminuée de façon plus importante en condition excentrique qu'en condition concentrique. Or, pour des raisons pratiques, l'utilisation de la NIRS n'a pas été possible chez nos patientes en raison d'un trop important tissu adipeux sous-cutané. La NIRS fonctionne selon une technique d'optique dont l'espace inter-optodes détermine la profondeur de pénétration de la lumière au sein du tissu (Chance, Dait, Zhang, Hamaoka, & Hagerman, 1992; Cui, Kumar, & Chance, 1991). Dans le cas de notre dispositif, la profondeur des signaux lumineux était de 15, 17,5 et 20 mm, trop faible pour pénétrer dans le tissu musculaire chez la majorité de nos patientes. En effet, bien qu'il ne s'agisse

pas exactement des mêmes patientes, l'épaisseur moyenne du tissu adipeux sous-cutané mesuré au niveau du muscle *vastus lateralis* par échographie des patientes incluses dans l'**Étude II** était d'environ $15,6 \pm 0,4$ mm pour un IMC moyen de 26 kg/m^2 . Au cours de l'**Étude III** où l'IMC moyen des patientes était de 28 kg/m^2 , nous pouvons donc supposer un tissu adipeux moyen similaire, voire supérieur, justifiant la non-faisabilité de l'utilisation de la NIRS dans notre population. Ainsi, afin d'investiguer l'oxygénation musculaire à l'exercice chez nos patientes, il pourrait être intéressant d'opter pour un système NIRS où la distance inter-optodes peut être fixé librement. Une autre alternative serait l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant de quantifier la concentration en métabolites, tels que les ions H^+ et le Pi , afin d'étudier leur contribution à la fatigue périphérique selon le mode de contraction. À titre d'exemple, il a été rapporté une concentration supérieure en Pi à la suite d'un exercice excentrique qu'à la suite d'un exercice de type concentrique (Hughes *et al.*, 2010). L'utilisation de l'IRM, et particulièrement de la spectroscopie par résonance magnétique, serait pertinente dans le but d'approfondir les connaissances scientifiques actuelles sur les mécanismes contribuant à la fatigue périphérique au cours du pédalage excentrique. Cette investigation pourrait également être utilisée en tant que mesure complémentaire dans l'**Étude II** afin d'étudier si le niveau de fatigue périphérique similaire retrouvé entre les patientes et les sujets contrôles s'expliquerait par des mécanismes identiques.

Quoi qu'il en soit, en raison de son fort stimulus mécanique, le pédalage excentrique apparait comme une modalité adaptée pour contrecarrer les altérations neuromusculaires observées chez nos patientes. Le choix du pédalage excentrique aux dépens d'un programme de musculation excentrique s'est fait pour deux raisons. D'une part, l'excentrique pratiqué dans une modalité de pédalage semble plus faisable et sécuritaire que lors de la manipulation de charge en musculation (Barreto *et al.*, 2021). En effet, le pédalage excentrique ne requiert que l'apprentissage de la coordination spécifique alors qu'un exercice de musculation requiert, en plus de la coordination, une posture et des placements spécifiques afin de ne pas traumatiser l'organisme. En ce sens, s'il semble faisable de superviser plusieurs patientes lors du pédalage excentrique, ce n'est pas le cas lors d'un exercice de musculation où un réel accompagnement est nécessaire (*e.g.* parade, correction de la posture, *etc.*). D'autre part, nous avons choisi la modalité de pédalage excentrique, car nous souhaitions agir principalement sur le déconditionnement neuromusculaire des muscles locomoteurs, mais cette modalité a

également l'avantage d'induire un stimulus cardiorespiratoire. Bien que ce stimulus soit plus faible que le pédalage concentrique, un programme d'entraînement basé sur du pédalage excentrique peut tout de même engendrer une amélioration des capacités cardiorespiratoires (LaStayo *et al.*, 2011; Julian *et al.*, 2019, 2020; Bourbeau *et al.*, 2020). Nous souhaitons ainsi tester si cette modalité d'exercice serait suffisante pour contrecarrer le déconditionnement cardiorespiratoire. Si ce n'est pas le cas, il n'est pas exclu qu'une autre modalité d'exercice, davantage ciblé sur le système cardiorespiratoire, soit réalisée dans la séance d'APA, en parallèle du pédalage excentrique. Néanmoins, cela fera l'objet d'études futures davantage ciblées sur le système cardiorespiratoire.

Pour résumer, après avoir mesuré les réponses aiguës du pédalage excentrique, nous souhaitons mettre en place un entraînement avec du pédalage excentrique au cours de la chimiothérapie dans le but de contrecarrer les altérations observées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Si l'objectif principal est de tester si le pédalage excentrique contrecarre les altérations neuromusculaires, l'objectif secondaire sera de tester si le stimulus cardiorespiratoire est suffisant pour contrecarrer les altérations cardiorespiratoires. Ces perspectives font l'objet des deux parties suivantes.

VI. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Les trois études menées dans le cadre de ce travail de thèse ouvrent de nombreuses perspectives de recherche que nous allons détailler dans cette partie. Ces perspectives scientifiques découleront sur des perspectives d'application au sein du milieu clinique, détaillées dans la partie suivante.

Une première perspective émerge quant à la production de nouvelles connaissances mécanistiques caractérisant l'exacerbation de la fatigue centrale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce traité par chimiothérapie. Nous avons stipulé qu'une exacerbation de l'activité des afférences musculaires pourrait être à l'origine de cette fatigue centrale. Afin de tester cette hypothèse, il est dans un premier temps possible d'exacerber l'activité des afférences musculaires via le métaboréflexe. En effet, à l'aide d'un brassard, une ischémie va être créée à la suite de l'effort dans le but de maintenir le tonus de décharge des afférences III/IV en direction des centres nerveux, et ainsi de stimuler l'activité de ces afférences (Kennedy *et al.*, 2015; Grotle *et al.*, 2020). Les

réponses neuromusculaires seront alors étudiées conjointement aux réponses cardiovasculaires. En effet, les projections de ces afférences au niveau des systèmes centraux favorisent l'activation du système nerveux sympathique et limite l'activation du système parasympathique (Murphy *et al.*, 2011; Grotle *et al.*, 2020). Le métaboréflexe entraîne ainsi une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, et sera ainsi testé afin d'identifier une activité exacerbée pour un même stimulus métabolique donné. Dans un second temps, il est possible d'inhiber les afférences musculaires à l'aide d'une injection de fentanyl en intrathécale (Amann *et al.*, 2009, 2010, 2011; Hureau *et al.*, 2018b). Cette technique, inhibant la voie afférente tout en laissant la commande efférente intacte (Grant *et al.*, 1996; Standl *et al.*, 2001), permettra également d'étudier l'impact sur les systèmes neuromusculaires et cardiorespiratoires. Grâce à cette technique, nous pourrions conclure sur l'implication ou non des afférences musculaires de type III/IV dans l'exacerbation de la fatigue centrale à l'exercice chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Cette étude sera faite dans un second temps, si la première étude non invasive présente des résultats positifs.

Par ailleurs, au cours de l'**Étude I** nous avons mis en évidence des altérations physiologiques (*i.e.* diminution de la masse et de la force musculaire, altérations des capacités d'exercice), mais également psychologiques (*i.e.* fatigue associée au cancer, qualité de vite) précoces au cours de la chimiothérapie. Hormis les capacités d'exercice, l'ensemble de ces altérations n'ont pas été davantage altérées entre la 8^{ème} semaine de chimiothérapie et la fin du traitement. Au cours de l'**Étude II**, les altérations neuromusculaires ont été mises en évidence à la fin de la chimiothérapie, et questionnent ainsi sur de potentielles altérations précoces. Il pourrait être intéressant d'étudier si cette exacerbation de la fatigue centrale semble également altérée précocement, d'autant que la fatigue associée au cancer est augmentée après trois mois de chimiothérapie soit environ 3 ou 4 administrations (Binotto *et al.*, 2020), ce qui correspond environ au nombre d'administrations réalisées chez les patientes de l'**Étude I** lors de la seconde visite. Une étude dont les investigations neuromusculaires seraient réalisées au cours du traitement, voire dès la première administration de la chimiothérapie, permettrait de renseigner de potentielles altérations précoces de fatigue neuromusculaire. De plus, après avoir identifié ces altérations précoces au cours de l'**Étude I**, cela oriente les futures pratiques à initier l'exercice dès le début du traitement afin de limiter les altérations, voire même empêcher leurs apparitions, plutôt que d'intervenir à la fin du traitement dans le

but de les contrecarrer comme c'est le cas dans de nombreuses études (Olsson Möller *et al.*, 2019).

Nous avons identifié le pédalage excentrique comme modalité d'exercice prometteuse afin de contrecarrer les altérations neuromusculaires observées au cours de la chimiothérapie d'un cancer du sein. Particulièrement, nous avons identifié, dans l'**Étude III**, que le pédalage excentrique a induit une fatigue neuromusculaire globale plus importante que la modalité concentrique, et que seul le pédalage excentrique a induit une fatigue centrale. Ainsi, ce stimulus neuromusculaire élevé permettrait potentiellement de contrecarrer les altérations neuromusculaires observées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce traité par chimiothérapie. Afin de tester cette hypothèse, nous souhaitons mettre en place, dans les perspectives de cette thèse, un essai randomisé contrôlé au cours de la chimiothérapie permettant de comparer l'effet du pédalage excentrique comparé au pédalage concentrique. Il s'agira de mettre en place un programme d'entraînement basé sur du pédalage concentrique ou excentrique de façon chronique en parallèle des traitements anticancéreux. Le protocole sera mis en place dès l'initiation du traitement afin de contrecarrer le déconditionnement apparaissant dès les huit premières semaines de traitement mis en évidence dans l'**Étude I**. S'il est admis que le pédalage excentrique engendre des bénéfices plus importants sur les paramètres de force maximale ou de composition corporelle lorsqu'il est appareillé selon un stimulus cardiorespiratoire (LaStayo *et al.*, 2000; MacMillan *et al.*, 2017; Julian *et al.*, 2019; Bourbeau *et al.*, 2020), cela tend à être confirmé lorsqu'il est appareillé selon la puissance développée, comme démontré sur un protocole de musculation en excentrique (Maeo *et al.*, 2018).

VII. PERSPECTIVES D'APPLICATION AU SEIN DU MILIEU CLINIQUE

Depuis mars 2019, je suis embauchée par l'ICANS afin de répondre à une demande clinique précise, c'est pourquoi ces études de recherche ne se limitent pas à ce travail de thèse, mais ont de réelles perspectives au sein du milieu hospitalier. Ma mission générale est de mettre en place une activité physique adaptée permettant de contrecarrer les effets secondaires physiologiques induits par les traitements anticancéreux. Pour mener à bien cette mission, la démarche globale que nous avons adoptée était dans un premier temps

de caractériser la population pour ensuite identifier une modalité d'exercice pertinente pour contrecarrer les altérations observées. Comme précisé dans la discussion de cette thèse, nous postulons qu'il est plus pertinent d'étudier spécifiquement une population compte tenu des diversités qui se cache sous le terme « cancer ».

Pour cela, nous nous sommes focalisés dans un premier temps sur les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce étant donné que la filière sénologie est la filière la plus représentée à l'ICANS, permettant ainsi de répondre à une demande importante. L'ICANS est un institut régional situé au cœur de l'Alsace dont les patientes traitées en son sein proviennent de tout le territoire. Si les patientes viennent très régulièrement à l'ICANS pendant qu'elles sont en traitement, ce n'est plus le cas dès que ces derniers sont terminés étant donné que la politique de l'Institut est de les accompagner vers la reprise d'une vie « normale ». C'est pourquoi ma mission au sein de l'ICANS est de mettre en place d'une activité physique adaptée à chaque patient selon son parcours de soin pendant les traitements. De plus, scientifiquement, notre but est bien de limiter voire d'empêcher les altérations afin d'agir en prévention, et non en réaction, une fois que les altérations se sont installées au cours des traitements. Il est important de noter que la grande majorité des femmes traitées par chimiothérapie pour un cancer (>90%) sont en arrêt de travail pendant la chimiothérapie, ou à minima sur la journée de traitement, laissant du temps disponible pour pratiquer une activité physique. Pour inclure l'ensemble des patientes, même celles dont le domicile est très lointain, nous allons voir en quoi la réalisation d'une séance de pédalage excentrique par semaine, réalisée avant l'administration de la chimiothérapie, semble parfaitement adaptée à la demande clinique.

Tout d'abord, il a été montré que les femmes atteintes d'un cancer du sein auraient une préférence à pratiquer les exercices de musculation plutôt que les exercices de type « aérobie » (Courneya *et al.*, 2008a, 2008b). Cela s'expliquerait d'une part par des croyances sur des bénéfices plus importants, sur le plaisir engendré par la pratique et enfin sur une moindre perception de l'effort (Courneya *et al.*, 2008b). Ainsi, étant donné que le pédalage excentrique induit une réduction importante de la demande cardiorespiratoire face à une forte augmentation des contraintes mécaniques associées à une perception d'effort plus faible, cette modalité semble parfaitement satisfaire les envies des patientes. Cela permettrait ainsi d'augmenter leur motivation identifiée

comme un facteur limitant dans la pratique d'exercice au cours des traitements (Olsson Möller *et al.*, 2019). En effet, la motivation, associée à l'emplacement du lieu de pratique, les antécédents sportifs et les effets secondaires représentent les facteurs prédictifs de l'adhérence des patientes au protocole d'entraînement. S'il est difficile de jouer sur ces deux derniers facteurs, il semble possible de prendre en compte le fait que le déplacement aux sessions d'entraînement représente un facteur limitant de la pratique chez des patients atteints de cancer (Olsson Möller *et al.*, 2019; Ijsbrandy *et al.*, 2019). Au vu du fort stimulus mécanique induit par le pédalage excentrique qui induit une augmentation de l'intensité, cela permettrait à la fois de réduire la durée, mais également la fréquence des séances d'entraînement. Il a été rapporté chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, qu'en règle générale, plus la fréquence des séances est élevée, plus l'adhérence au protocole d'entraînement diminue (Lopez *et al.*, 2021). Ainsi, il pourrait être envisageable de combiner séance d'entraînement et administration de la chimiothérapie afin de limiter tous déplacements supplémentaires aux patientes à l'hôpital, stratégie qui satisferait bon nombre de patientes (Ijsbrandy *et al.*, 2019). Étant donné que la présence des patientes à l'hôpital pour l'administration de la chimiothérapie représente un temps conséquent (*i.e.* de 2 heures à 5 heures), une séance d'entraînement plus courte présente également un intérêt étant donné que les patients souhaitent en général limiter le temps passé à l'hôpital (Ijsbrandy *et al.*, 2019; Guay *et al.*, 2022). Une première alternative pourrait être de pratiquer l'exercice durant l'administration de la chimiothérapie. Si cela a déjà été pratiqué chez des patients atteints de cancer de la prostate (Thomas *et al.*, 2020), cela ne serait pas possible dans notre cas étant donné que les patientes reçoivent des agents vésicants, c'est-à-dire que si le médicament fuit dans les tissus voisins en raison du mouvement imposé par l'exercice, cela peut entraîner des conséquences très graves (*e.g.* irritation intravasculaire, nécrose ou encore ulcération). Une autre alternative pourrait être de faire pratiquer les patientes en autonomie (*e.g.* à domicile). Or, il est compliqué d'équiper chaque patiente d'un vélo (excentrique ou concentrique) en raison des coûts associés. De plus, il est rapporté que lorsque l'exercice est pratiqué en autonomie, l'adhérence aux séances d'entraînement (Courneya *et al.*, 2012) mais également l'intensité de l'exercice (Westphal *et al.*, 2018) est plus faible que lorsque l'exercice est supervisé. Probablement en raison de cela, et du respect de l'intensité, Schuler *et al.* (2017) rapporte que les bénéfices sont meilleurs après un entraînement supervisé par un professionnel que lorsque les patients réalisent ce même entraînement en autonomie.

Pour toutes les raisons que nous venons d'évoquer, nous allons tester si la pratique du pédalage excentrique de façon chronique en parallèle de la chimiothérapie permet de contrecarrer les altérations neuromusculaires et le déconditionnement cardiorespiratoire et s'adapte au contexte clinique.

Cette démarche s'inscrit plus globalement dans les soins de support (*i.e.* accompagnement social, suivi psychologique, santé sexuelle, prise en charge de la douleur, hygiène de vie, *etc.*) mis en place à l'ICANS. Nous souhaitons à court terme développer un pôle « APA - Activité Physique Adaptée » comprenant à la fois des études de recherche et la pratique d'une activité physique adaptée en routine sur le site de l'ICANS selon le parcours de soin du patient. En effet, il a été avancé qu'il semble primordial d'adapter les recommandations pratiques au regard des avancées scientifiques (del-Rosal-Jurado *et al.*, 2020). Cette réflexion s'inscrit dans le concept de « *Evidenced-based practice* » qui postule que la pratique clinique fondée sur des données probantes devrait être un élément moteur dans la mise en place de pratiques cliniques optimales dans le milieu hospitalier (Ahrens, 2005). Pour cela, il semble bien évidemment primordial de dupliquer la démarche initiée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sur d'autres types de cancers et d'autres types de traitements afin d'optimiser la prise en charge de l'ensemble des patients traités à l'institut. Cette démarche parallèle a notamment été initiée chez les patients atteints d'un cancer du poumon ou du côlon métastatique dans les cohortes parallèles à l'**Étude I (Étude I – Protocole)**.

L'ensemble de ces perspectives énoncées dans ces deux dernières parties seront développées à la suite de ma thèse au sein de l'ICANS puisque je vais poursuivre mes recherches au sein de cet institut en tant que chercheuse. Plus globalement, ce projet de thèse et les perspectives qui en découlent s'inscrivent pleinement dans la politique de l'ICANS dont les objectifs s'articulent autour du soin, de l'enseignement et de la recherche.

CONCLUSION GÉNÉRALE

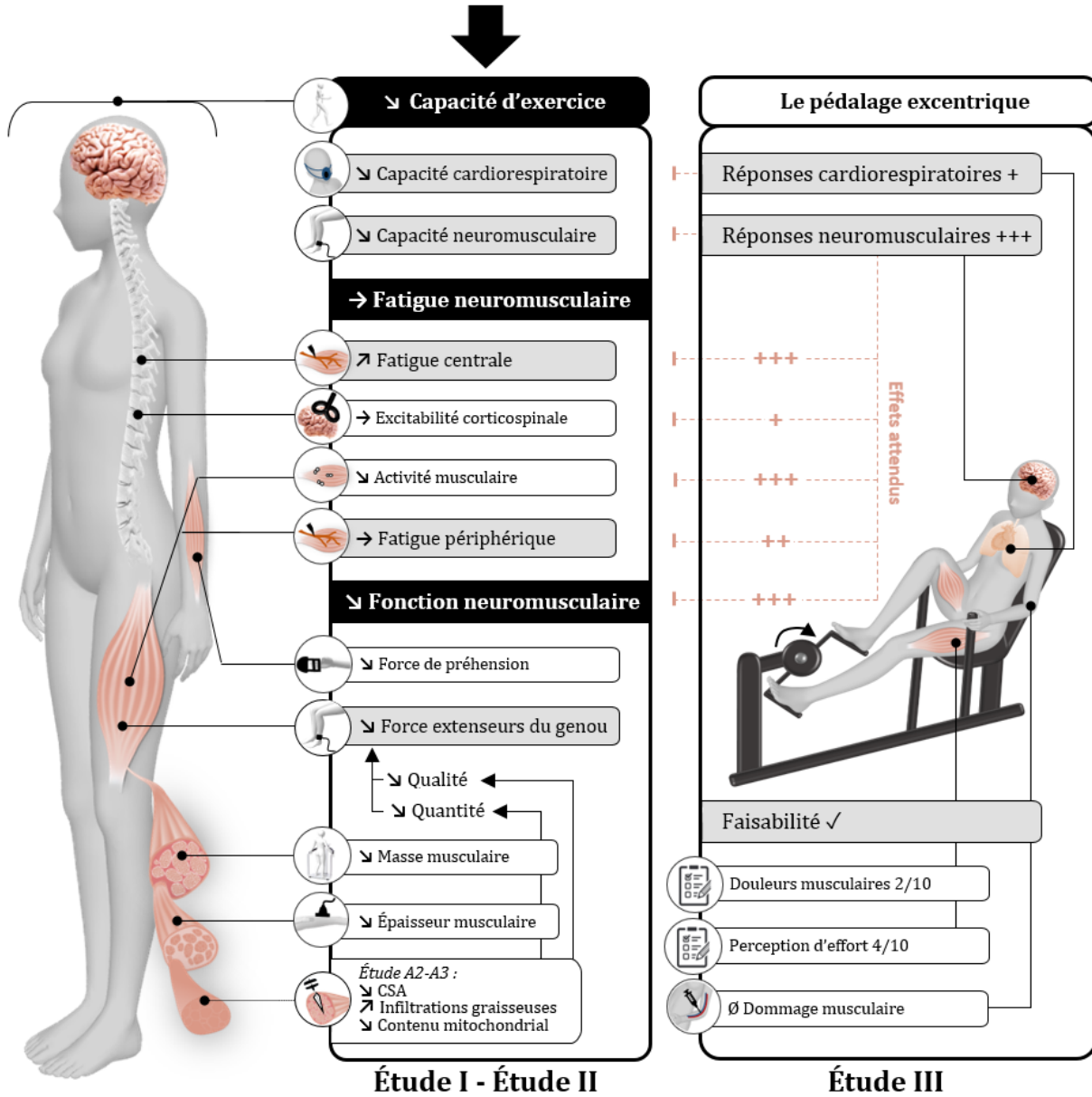
L'objectif général de ce projet de thèse était de caractériser la pathoplasticité de la fatigue neuromusculaire à l'exercice chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par chimiothérapie. À travers trois investigations aux approches complémentaires (*i.e.* étude longitudinale, étude transversale, étude interventionnelle), menées sur un total de 124 patientes à différents temps de la chimiothérapie et 15 femmes contrôles, les données obtenues dans ce travail ont permis de mieux caractériser la pathoplasticité de la fatigue neuromusculaire à l'exercice induite par la chimiothérapie d'un cancer du sein (Figure 32).

Nous avons tout d'abord identifié que les patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie présentaient une fatigue centrale exacerbée à l'exercice, c'est-à-dire une diminution des capacités du système nerveux central à activer volontairement le muscle. Nos résultats rapportent également que les patientes présentent une réduction des capacités de production de force au cours du traitement, s'expliquant à la fois par une moindre quantité et qualité musculaire. L'ensemble de ces altérations expliquent en partie la réduction des capacités d'exercice mis en évidence dans nos trois études.

Après avoir caractérisé l'étiologie de la fatigue neuromusculaire à l'exercice suite à un traitement par chimiothérapie, complété par les études cellulaires de notre équipe de recherche, le pédalage excentrique est apparu comme une modalité pertinente pour contrecarrer les altérations neuromusculaires observées. Nous avons ainsi caractérisé les réponses neuromusculaires et cardiorespiratoires du pédalage excentrique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et identifié que la mise en place de cette modalité d'exercice au cours de la chimiothérapie serait pertinente dans cette population dans le but de contrecarrer les altérations neuromusculaires.

L'ensemble de ces résultats ouvre de nombreuses perspectives de recherches. Une première visera à élucider les mécanismes sous-jacents à l'origine de l'exacerbation de la fatigue centrale. Parallèlement, nous souhaitons étudier de façon chronique l'effet du pédalage excentrique au cours de la chimiothérapie afin d'en étudier les potentiels bénéfiques. Outre les perspectives scientifiques, les résultats apportés par l'ensemble de ces études vont permettre d'adapter les pratiques cliniques, afin d'améliorer *in fine* la qualité de vie des patientes traitées pour un cancer du sein.

Cancer du sein de stade précoce traité par chimiothérapie



TECHNIQUES MAÎTRISÉES

Analyseur de gaz Système cardiorespiratoire	Échographie Architecture musculaire	Neurostimulation électrique Mécanismes centraux/périphériques
Capteurs de force Mécanismes neuromusculaires	EMG de surface Recrutement unités motrices	TMS Excitabilité corticospinale
Échelle Douleurs, Perception de l'effort	Impédancemétrie Composition corporelle	Test de marche de 6 minutes Capacités d'exercice
Ces techniques ont été réalisées par un médecin et je n'ai fait qu'assister aux analyses.		
Biopsie musculaire Mécanismes cellulaires	Prise de sang Dommages musculaires	

FIGURE 32 : SCHÉMA BILAN DES DIFFÉRENTS RÉSULTATS OBTENUS DANS CE TRAVAIL DE THÈSE. EMG : électromyographie, TMS : stimulation magnétique transcrânienne. Les traits pointillés sont hypothétiques et seront testés dans les perspectives de cette thèse.

BIBLIOGRAPHIE

A

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JCJM de, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M & Takeda F (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *J Natl Cancer Inst* **85**, 365–376.
- Abbott BC, Bigland B & Ritchie JM (1952). The physiological cost of negative work. *J Physiol* **117**, 380–390.
- Aboodarda SJ, Fan S, Coates K & Millet GY (2019). The short-term recovery of corticomotor responses in elbow flexors. *BMC Neurosci* **20**, 9.
- Aboodarda SJ, Iannetta D, Emami N, Varesco G, Murias JM & Millet GY (2020). Effects of pre-induced fatigue vs. concurrent pain on exercise tolerance, neuromuscular performance and corticospinal responses of locomotor muscles. *J Physiol* **598**, 285–302.
- Aboodarda SJ, Šambaher N & Behm DG (2016). Unilateral elbow flexion fatigue modulates corticospinal responsiveness in non-fatigued contralateral biceps brachii. *Scand J Med Sci Sports* **26**, 1301–1312.
- Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, Verhagen C a. HHVM, Rovers MM & Knoop H (2016). Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol* **27**, 965–974.
- AbuHasan Q & Munakomi S (2021). Neuroanatomy, Pyramidal Tract. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S & Courneya KS (2018). Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer* **118**, 1313–1321.
- Adrian ED & Bronk DW (1929). The discharge of impulses in motor nerve fibres: Part II. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions. *J Physiol* **67**, i3-151.
- Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F & Mock V (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* **362**, 640–650.
- Ahn SH, Park BW, Noh DY, Nam SJ, Lee ES, Lee MK, Kim SH, Lee KM, Park SM & Yun YH (2009). Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. *Ann Oncol* **20**, 1753–1754.
- Ahrens T (2005). Evidenced-based practice: priorities and implementation strategies. *AACN Clin Issues* **16**, 36–42.

- Alghannam AF, Ghaith MM & Alhussain MH (2021). Regulation of Energy Substrate Metabolism in Endurance Exercise. *Int J Environ Res Public Health* **18**, 4963.
- Allemani C et al. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* **391**, 1023–1075.
- Allen DG, Kabbara AA & Westerblad H (2002). Muscle fatigue: the role of intracellular calcium stores. *Can J Appl Physiol* **27**, 83–96.
- Allen DG, Lamb GD & Westerblad H (2008). Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* **88**, 287–332.
- Allen DG & Westerblad H (2001). Role of phosphate and calcium stores in muscle fatigue. *J Physiol* **536**, 657–665.
- Allen GM, Gandevia SC & McKenzie DK (1995). Reliability of measurements of muscle strength and voluntary activation using twitch interpolation. *Muscle Nerve* **18**, 593–600.
- Allen GM, Gandevia SC, Neering IR, Hickie I, Jones R & Middleton J (1994). Muscle performance, voluntary activation and perceived effort in normal subjects and patients with prior poliomyelitis. *Brain* **117 (Pt 4)**, 661–670.
- Allman BL & Rice CL (2002). Neuromuscular fatigue and aging: central and peripheral factors. *Muscle Nerve* **25**, 785–796.
- Al-Majid S & Gray DP (2009). A biobehavioral model for the study of exercise interventions in cancer-related fatigue. *Biol Res Nurs* **10**, 381–391.
- Alt CA, Gore EM, Montagnini ML & Ng AV (2011). Muscle endurance, cancer-related fatigue, and radiotherapy in prostate cancer survivors. *Muscle Nerve* **43**, 415–424.
- Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF & Dempsey JA (2010). Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. *J Appl Physiol* **109**, 966–976.
- Amann M & Dempsey JA (2008). Locomotor muscle fatigue modifies central motor drive in healthy humans and imposes a limitation to exercise performance. *J Physiol* **586**, 161–173.
- Amann M, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF & Dempsey JA (2009). Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *J Physiol* **587**, 271–283.
- Amann M, Romer LM, Pegelow DF, Jacques AJ, Hess CJ & Dempsey JA (2006). Effects of arterial oxygen content on peripheral locomotor muscle fatigue. *J Appl Physiol* **101**, 119–127.

- Amann M, Romer LM, Subudhi AW, Pegelow DF & Dempsey JA (2007). Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *J Physiol* **581**, 389–403.
- Amann M, Runnels S, Morgan DE, Trinity JD, Fjeldstad AS, Wray DW, Reese VR & Richardson RS (2011). On the contribution of group III and IV muscle afferents to the circulatory response to rhythmic exercise in humans. *J Physiol* **589**, 3855–3866.
- Amarsheda SB & Bhise AR (2021). Association of Fatigue, Quality of Life and Functional Capacity in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Care* **6**, 59–64.
- Ament W & Verkerke GJ (2009). Exercise and fatigue. *Sports Med* **39**, 389–422.
- Amiridis IG, Martin A, Morlon B, Martin L, Cometti G, Pousson M & van Hoecke J (1996). Co-activation and tension-regulating phenomena during isokinetic knee extension in sedentary and highly skilled humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **73**, 149–156.
- Andersen B, Westlund B & Krarup C (2003). Failure of activation of spinal motoneurons after muscle fatigue in healthy subjects studied by transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* **551**, 345–356.
- Ando R, Taniguchi K, Saito A, Fujimiya M, Katayose M & Akima H (2014). Validity of fascicle length estimation in the vastus lateralis and vastus intermedius using ultrasonography. *J Electromyogr Kinesiol* **24**, 214–220.
- Andrade FH, Reid MB, Allen DG & Westerblad H (1998). Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from the mouse. *J Physiol* **509 (Pt 2)**, 565–575.
- Andrykowski MA, Donovan KA, Laronga C & Jacobsen PB (2010). Prevalence, predictors, and characteristics of off-treatment fatigue in breast cancer survivors. *Cancer* **116**, 5740–5748.
- Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM, Beacham AO & Jacobsen PB (2005). Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* **23**, 6613–6622.
- Ansdell P, Brownstein CG, Škarabot J, Hicks KM, Simoes DCM, Thomas K, Howatson G, Hunter SK & Goodall S (2019). Menstrual cycle-associated modulations in neuromuscular function and fatigability of the knee extensors in eumenorrhic women. *J Appl Physiol* **126**, 1701–1712.
- Ansdell P, Škarabot J, Atkinson E, Corden S, Tygart A, Hicks KM, Thomas K, Hunter SK, Howatson G & Goodall S (2020). Sex differences in fatigability following exercise normalised to the power–duration relationship. *J Physiol* **598**, 5717–5737.
- Ansdell P, Thomas K, Howatson G, Hunter S & Goodall S (2017). Contraction intensity and sex differences in knee-extensor fatigability. *J Electromyogr Kinesiol* **37**, 68–74.

- Apantaku LM (2002). Breast-conserving surgery for breast cancer. *Am Fam Physician* **66**, 2271–2278.
- Armes J, Chalder T, Addington-Hall J, Richardson A & Hotopf M (2007). A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a brief, behaviorally oriented intervention for cancer-related fatigue. *Cancer* **110**, 1385–1395.
- Armstrong T & Bull F (2006). Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *J Public Health* **14**, 66–70.
- Asmussen E (1979). Muscle fatigue. *Med Sci Sports* **11**, 313–321.
- Association of Breast Surgery at Baso (2009). Surgical guidelines for the management of breast cancer. **35**, S1–S22.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* **166**, 111–117.

B

- Babault N, Pousson M, Ballay Y & Van Hoecke J (2001). Activation of human quadriceps femoris during isometric, concentric, and eccentric contractions. *J Appl Physiol* **91**, 2628–2634.
- Bachasson D, Decorte N, Wuyam B, Millet GY & Verges S (2016a). Original Research: Central and peripheral quadriceps fatigue in young and middle-aged untrained and endurance-trained men: A comparative study. *Exp Biol Med* **241**, 1844–1852.
- Bachasson D, Millet GY, Decorte N, Wuyam B, Levy P & Verges S (2013). Quadriceps function assessment using an incremental test and magnetic neurostimulation: a reliability study. *J Electromyogr Kinesiol* **23**, 649–658.
- Bachasson D, Temesi J, Bankole C, Lagrange E, Boutte C, Millet GY, Verges S, Levy P, Feasson L & Wuyam B (2014). Assessment of quadriceps strength, endurance and fatigue in FSHD and CMT: benefits and limits of femoral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* **125**, 396–405.
- Bachasson D, Temesi J, Gruet M, Yokoyama K, Rupp T, Millet GY & Verges S (2016b). Transcranial magnetic stimulation intensity affects exercise-induced changes in corticomotoneuronal excitability and inhibition and voluntary activation. *Neuroscience* **314**, 125–133.
- Bampouras TM, Reeves ND, Baltzopoulos V, Jones DA & Maganaris CN (2012). Is maximum stimulation intensity required in the assessment of muscle activation capacity? *J Electromyogr Kinesiol* **22**, 873–877.
- Bangsbo J, Graham TE, Kiens B & Saltin B (1992). Elevated muscle glycogen and anaerobic energy production during exhaustive exercise in man. *J Physiol* **451**, 205–227.

- Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC & Fearon KCH (2018). Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers* **4**, 17105.
- Barclay JK & Hansel M (1991). Free radicals may contribute to oxidative skeletal muscle fatigue. *Can J Physiol Pharmacol* **69**, 279–284.
- Barker AT, Jalinous R & Freeston IL (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* **1**, 1106–1107.
- Barnes EA & Bruera E (2002). Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* **12**, 424–428.
- Barreto RV, de Lima LCR & Denadai BS (2021). Moving forward with backward pedaling: a review on eccentric cycling. *Eur J Appl Physiol* **121**, 381–407.
- Barrué-Belou S, Amarantini D, Marque P & Duclay J (2016). Neural adaptations to submaximal isokinetic eccentric strength training. *Eur J Appl Physiol* **116**, 1021–1030.
- Barsevick AM, Irwin MR, Hinds P, Miller A, Berger A, Jacobsen P, Ancoli-Israel S, Reeve BB, Mustian K, O'Mara A, Lai J-S, Fisch M, Cella D, & National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting (2013). Recommendations for high-priority research on cancer-related fatigue in children and adults. *J Natl Cancer Inst* **105**, 1432–1440.
- Barthelmé E (1981). Histoire de la notion du cancer. **15**, 167–172.
- Baudry S, Klass M, Pasquet B & Duchateau J (2007). Age-related fatigability of the ankle dorsiflexor muscles during concentric and eccentric contractions. *Eur J Appl Physiol* **100**, 515–525.
- Baudry S, Maerz AH, Gould JR & Enoka RM (2011). Task- and time-dependent modulation of Ia presynaptic inhibition during fatiguing contractions performed by humans. *J Neurophysiol* **106**, 265–273.
- Baylor SM & Hollingworth S (2003). Sarcoplasmic reticulum calcium release compared in slow-twitch and fast-twitch fibres of mouse muscle. *J Physiol (Lond)* **551**, 125–138.
- Baylor SM & Hollingworth S (2012). Intracellular calcium movements during excitation-contraction coupling in mammalian slow-twitch and fast-twitch muscle fibers. *J Gen Physiol* **139**, 261–272.
- Behm D, Power K & Drinkwater E (2001). Comparison of interpolation and central activation ratios as measures of muscle inactivation. *Muscle Nerve* **24**, 925–934.
- Beisecker A, Cook MR, Ashworth J, Hayes J, Brecheisen M, Helmig L, Hyland S & Selenke D (1997). Side effects of adjuvant chemotherapy: perceptions of node-negative breast cancer patients. *Psychooncology* **6**, 85–93.
- Belanger AY & McComas AJ (1981). Extent of motor unit activation during effort. *J Appl Physiol* **51**, 1131–1135.

- Belloni S, Arrigoni C & Caruso R (2021). Effects from physical exercise on reduced cancer-related fatigue: a systematic review of systematic reviews and meta-analysis. *Acta Oncol* **60**, 1678–1687.
- Beltman JGM, Sargeant AJ, van Mechelen W & de Haan A (2004). Voluntary activation level and muscle fiber recruitment of human quadriceps during lengthening contractions. *J Appl Physiol* **97**, 619–626.
- Bender CM, Ergyn FS, Rosenzweig MQ, Cohen SM & Sereika SM (2005). Symptom clusters in breast cancer across 3 phases of the disease. *Cancer Nurs* **28**, 219–225.
- Berger AM (1998). Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* **25**, 51–62.
- Berger AM et al. (2015a). Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* **13**, 1012–1039.
- Berger AM, Mitchell SA, Jacobsen PB & Pirl WF (2015b). Screening, evaluation, and management of cancer-related fatigue: Ready for implementation to practice? *CA Cancer J Clin* **65**, 190–211.
- Bigland-Ritchie B, Johansson R, Lippold OC & Woods JJ (1983). Contractile speed and EMG changes during fatigue of sustained maximal voluntary contractions. *J Neurophysiol* **50**, 313–324.
- Bigland-Ritchie B, Jones DA, Hosking GP & Edwards RH (1978). Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clin Sci Mol Med* **54**, 609–614.
- Bigland-Ritchie B & Woods JJ (1976). Integrated electromyogram and oxygen uptake during positive and negative work. *J Physiol* **260**, 267–277.
- Bigland-Ritchie B & Woods JJ (1984). Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve* **7**, 691–699.
- Biltz NK, Collins KH, Shen KC, Schwartz K, Harris CA & Meyer GA (2020). Infiltration of intramuscular adipose tissue impairs skeletal muscle contraction. *J Physiol* **598**, 2669–2683.
- Binotto M, Reinert T, Werutsky G, Zaffaroni F & Schwartzmann G (2020). Health-related quality of life before and during chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *Ecancermedicalscience* **14**, 1007.
- Blaney JM, Lowe-Strong A, Rankin-Watt J, Campbell A & Gracey JH (2013). Cancer survivors' exercise barriers, facilitators and preferences in the context of fatigue, quality of life and physical activity participation: a questionnaire-survey. *Psychooncology* **22**, 186–194.
- Blazevich AJ & Babault N (2019). Post-activation Potentiation Versus Post-activation Performance Enhancement in Humans: Historical Perspective, Underlying Mechanisms, and Current Issues. *Front Physiol* **10**, 1359.

- Bleicher RJ (2018). Timing and Delays in Breast Cancer Evaluation and Treatment. *Ann Surg Oncol* **25**, 2829–2838.
- Blomstrand E, Hassmén P, Ekblom B & Newsholme EA (1991). Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise--effects on performance and on plasma concentration of some amino acids. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **63**, 83–88.
- Borg G (1998). *Borg's Perceived exertion and pain scales*. Human Kinetics, Champaign, IL.
- Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D & Müller MJ (2013). What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr* **67 Suppl 1**, S14–21.
- Bourbeau J, De Sousa Sena R, Taivassalo T, Richard R, Jensen D, Baril J, Rocha Vieira DS & Perrault H (2020). Eccentric versus conventional cycle training to improve muscle strength in advanced COPD: A randomized clinical trial. *Respir Physiol Neurobiol* **276**, 103414.
- Bower JE (2014). Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol* **11**, 597–609.
- Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE & Belin TR (2006). Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* **106**, 751–758.
- Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE & Belin TR (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* **18**, 743–753.
- Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Kwan L, Breen EC & Cole SW (2011). Inflammation and Behavioral Symptoms After Breast Cancer Treatment: Do Fatigue, Depression, and Sleep Disturbance Share a Common Underlying Mechanism? *J Clin Oncol* **29**, 3517–3522.
- Brancaccio P, Lippi G & Maffulli N (2010). Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* **48**, 757–767.
- Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A & Swerdlow AJ (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat* **165**, 193–200.
- Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA & Johnson BT (2011). Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **20**, 123–133.
- Brownstein CG, Dent JP, Parker P, Hicks KM, Howatson G, Goodall S & Thomas K (2017). Etiology and Recovery of Neuromuscular Fatigue following Competitive Soccer Match-Play. *Front Physiol* **8**, 831.

- Brownstein CG, Twomey R, Temesi J, Medysky ME, Culos-Reed SN & Millet GY (2022). Mechanisms of Neuromuscular Fatigability in People with Cancer-related Fatigue. *Med Sci Sports Exerc* **54**, 1355–1363.
- Brownstein CG, Twomey R, Temesi J, Wrightson JG, Martin T, Medysky ME, Culos-Reed SN & Millet GY (2021). Physiological and psychosocial correlates of cancer-related fatigue. *J Cancer Surviv*.
- Broxterman RM, Ade CJ, Craig JC, Wilcox SL, Schlup SJ & Barstow TJ (2015a). Influence of blood flow occlusion on muscle oxygenation characteristics and the parameters of the power-duration relationship. *J Appl Physiol* **118**, 880–889.
- Broxterman RM, Craig JC, Smith JR, Wilcox SL, Jia C, Warren S & Barstow TJ (2015b). Influence of blood flow occlusion on the development of peripheral and central fatigue during small muscle mass handgrip exercise. *J Physiol* **593**, 4043–4054.
- Bruera E, Brenneis C, Michaud M, Jackson PI & MacDonald RN (1988). Muscle electrophysiology in patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **80**, 282–285.
- Brunello E, Reconditi M, Elangovan R, Linari M, Sun Y-B, Narayanan T, Panine P, Piazzesi G, Irving M & Lombardi V (2007). Skeletal muscle resists stretch by rapid binding of the second motor domain of myosin to actin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 20114–20119.
- Burke D, Hagbarth KE & Löfstedt L (1978). Muscle spindle activity in man during shortening and lengthening contractions. *J Physiol* **277**, 131–142.
- Burnley M (2009). Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. *J Appl Physiol* **106**, 975–983.
- Burnley M, Doust JH, Ball D & Jones AM (2002). Effects of prior heavy exercise on VO₂ kinetics during heavy exercise are related to changes in muscle activity. *J Appl Physiol* **93**, 167–174.
- Burnley M, Vanhatalo A, Fulford J & Jones AM (2010). Similar metabolic perturbations during all-out and constant force exhaustive exercise in humans: a ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *Exp Physiol* **95**, 798–807.
- Burnley M, Vanhatalo A & Jones AM (2012). Distinct profiles of neuromuscular fatigue during muscle contractions below and above the critical torque in humans. *J Appl Physiol* **113**, 215–223.
- Burtin C, Saey D, Saglam M, Langer D, Gosselink R, Janssens W, Decramer M, Maltais F & Troosters T (2012). Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue. *Eur Respir J* **40**, 338–344.
- Bussel B & Pierrot-Deseilligny E (1977). Inhibition of human motoneurons, probably of Renshaw origin, elicited by an orthodromic motor discharge. *J Physiol* **269**, 319–339.

- Butler JE, Taylor JL & Gandevia SC (2003). Responses of human motoneurons to corticospinal stimulation during maximal voluntary contractions and ischemia. *J Neurosci* **23**, 10224–10230.
- Butt Z, Lai J, Rao D, Heinemann AW, Bill A & Cella D (2013). Measurement of Fatigue in Cancer, Stroke, and HIV Using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) Scale. *J Psychosom Res* **74**, 64–68.
- Byar KL, Berger AM, Bakken SL & Cetak MA (2006). Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncol Nurs Forum* **33**, E18-26.

C

- Cadore EL, González-Izal M, Pallarés JG, Rodríguez-Falces J, Häkkinen K, Kraemer WJ, Pinto RS & Izquierdo M (2014). Muscle conduction velocity, strength, neural activity, and morphological changes after eccentric and concentric training. *Scand J Med Sci Sports* **24**, e343-352.
- Cady EB, Jones DA, Lynn J & Newham DJ (1989). Changes in force and intracellular metabolites during fatigue of human skeletal muscle. *J Physiol* **418**, 311–325.
- Cai B, Allexandre D, Rajagopalan V, Jiang Z, Siemionow V, Ranganathan VK, Davis MP, Walsh D, Dai K & Yue GH (2014). Evidence of Significant Central Fatigue in Patients with Cancer-Related Fatigue during Repetitive Elbow Flexions till Perceived Exhaustion. *PLOS ONE* **9**, e115370.
- Canário ACG, Cabral PUL, de Paiva LC, Florencio GLD, Spyrides MH & Gonçalves AK da S (2016). Physical activity, fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras* **62**, 38–44.
- Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L, Fernández-de-las-Peñas C, Ruiz JR & Arroyo-Morales M (2012). The Handgrip Strength Test as a Measure of Function in Breast Cancer Survivors: Relationship to Cancer-Related Symptoms and Physical and Physiologic Parameters. *Am J Phys Med Rehabil* **91**, 774.
- Carayol M, Bernard P, Boiché J, Riou F, Mercier B, Cousson-Gélie F, Romain AJ, Delpierre C & Ninot G (2013). Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed? *Ann Oncol* **24**, 291–300.
- Carayol M, Delpierre C, Bernard P & Ninot G (2015). Population-, intervention- and methodology-related characteristics of clinical trials impact exercise efficacy during adjuvant therapy for breast cancer: a meta-regression analysis. *Psychooncology* **24**, 737–747.
- Carlson RW et al. (2009). Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* **7**, 122–192.

- Carroll TJ, Taylor JL & Gandevia SC (2017). Recovery of central and peripheral neuromuscular fatigue after exercise. *J Appl Physiol* **122**, 1068–1076.
- Cella D, Lai J-S & Stone A (2011). Self-reported fatigue: one dimension or more? Lessons from the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy--Fatigue (FACIT-F) questionnaire. *Support Care Cancer* **19**, 1441–1450.
- Champ CE, Ohri N, Klement RJ, Cantor M, Beriwal S, Glaser SM & Smith RP (2018). Assessing Changes in the Activity Levels of Breast Cancer Patients During Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer* **18**, e1–e6.
- Chaouloff F, Laude D, Merino D, Serrurier B, Guezennec Y & Elghozi JL (1987). Amphetamine and alpha-methyl-p-tyrosine affect the exercise-induced imbalance between the availability of tryptophan and synthesis of serotonin in the brain of the rat. *Neuropharmacology* **26**, 1099–1106.
- Chartogne M, Rahmani A, Landry S, Bourgeois H, Peyrot N & Morel B (2021). Neuromuscular, Psychological, and Sleep Predictors of Cancer-Related Fatigue in Cancer Patients. *Clin Breast Cancer* **21**, 425–432.
- Chasland LC, Green DJ, Maiorana AJ, Nosaka K, Haynes A, Dembo LG & Naylor LH (2017). Eccentric Cycling: A Promising Modality for Patients with Chronic Heart Failure. *Med Sci Sports Exerc* **49**, 646–651.
- Chaudhuri A & Behan PO (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet* **363**, 978–988.
- Cheng AJ, Yamada T, Rassier DE, Andersson DC, Westerblad H & Lanner JT (2016). Reactive oxygen/nitrogen species and contractile function in skeletal muscle during fatigue and recovery. *J Physiol* **594**, 5149–5160.
- Chidnok W, DiMenna FJ, Fulford J, Bailey SJ, Skiba PF, Vanhatalo A & Jones AM (2013). Muscle metabolic responses during high-intensity intermittent exercise measured by ³¹P-MRS: relationship to the critical power concept. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **305**, R1085-1092.
- Chopard A, Hillock S & Jasmin BJ (2009). Molecular events and signalling pathways involved in skeletal muscle disuse-induced atrophy and the impact of countermeasures. *J Cell Mol Med* **13**, 3032–3050.
- Chovanec M, Lauritsen J, Bandak M, Oing C, Kier GG, Kreiberg M, Rosenvilde J, Wagner T, Bokemeyer C & Daugaard G (2021). Late adverse effects and quality of life in survivors of testicular germ cell tumour. *Nat Rev Urol* **18**, 227–245.
- Christiansen JJ & Rajasekaran AK (2006). Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res* **66**, 8319–8326.
- Cimprich B (1992). Attentional fatigue following breast cancer surgery. *Res Nurs Health* **15**, 199–207.

- Cimprich B (1995). Symptom management: loss of concentration. *Semin Oncol Nurs* **11**, 279–288.
- Cimprich B (1998). Age and extent of surgery affect attention in women treated for breast cancer. *Res Nurs Health* **21**, 229–238.
- Clausen T (2003). Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev* **83**, 1269–1324.
- Clavel-Chapelon F & Gerber M (2002). Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* **72**, 107–115.
- Clos P, Laroche D, Stapley PJ & Lepers R (2019). Neuromuscular and Perceptual Responses to Sub-Maximal Eccentric Cycling. *Front Physiol* **10**, 354.
- Coffman JA (2004). Cell cycle development. *Dev Cell* **6**, 321–327.
- Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE & Hu H (2007). Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* **15**, 497–503.
- Colditz GA & Bohlke K (2014). Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin* **64**, 186–194.
- Colson S, Pousson M, Martin A & Van Hoecke J (1999). Isokinetic elbow flexion and coactivation following eccentric training. *J Electromyogr Kinesiol* **9**, 13–20.
- Copithorne DB, Rice CL & McNeil CJ (2020). Effect of blood flow occlusion on corticospinal excitability during sustained low-intensity isometric elbow flexion. *J Neurophysiol* **123**, 1113–1119.
- Coratella G, Chemello A & Schena F (2016). Muscle damage and repeated bout effect induced by enhanced-eccentric squat exercise. *J Sports Med Phys Fitness* **56**, 1540–1546.
- Cotel F, Exley R, Cragg SJ & Perrier J-F (2013). Serotonin spillover onto the axon initial segment of motoneurons induces central fatigue by inhibiting action potential initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 4774–4779.
- Courneya KS, Karvinen KH, McNeely ML, Campbell KL, Brar S, Woolcott CG, McTiernan A, Ballard-Barbash R & Friedenreich CM (2012). Predictors of adherence to supervised and unsupervised exercise in the Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial. *J Phys Act Health* **9**, 857–866.
- Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, Ladha AB, Proulx C, Vallance JK, Lane K, Yasui Y & Segal RJ (2008a). Moderators of the effects of exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled trial. *Cancer* **112**, 1845–1853.

- Courneya KS, Reid RD, Friedenreich CM, Gelmon K, Proulx C, Vallance JK, McKenzie DC & Segal RJ (2008b). Understanding breast cancer patients' preference for two types of exercise training during chemotherapy in an unblinded randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act* **5**, 52.
- Courtier N, Gambling T, Enright S, Barrett-Lee P, Abraham J & Mason MD (2013). Psychological and immunological characteristics of fatigued women undergoing radiotherapy for early-stage breast cancer. *Support Care Cancer* **21**, 173–181.
- Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, le Réseau Francim, & Réseau des registres de cancer Francim (2019). [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer* **106**, 617–634.
- Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK & Ivy JL (1986). Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J Appl Physiol* **61**, 165–172.
- Craig AD (1995). Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and the monkey. *J Comp Neurol* **361**, 225–248.
- Cramer H, Lauche R, Klose P, Dobos G & Langhorst J (2014). A systematic review and meta-analysis of exercise interventions for colorectal cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* **23**, 3–14.
- Cramp F & Byron-Daniel J (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **11**, CD006145.
- Crone C, Hultborn H, Mazières L, Morin C, Nielsen J & Pierrot-Deseilligny E (1990). Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. *Exp Brain Res* **81**, 35–45.
- Crow MT & Kushmerick MJ (1982). Chemical energetics of slow- and fast-twitch muscles of the mouse. *J Gen Physiol* **79**, 147–166.
- Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK & Vogelzang NJ (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* **5**, 353–360.

D

- Dankel SJ, Loenneke JP & Loprinzi PD (2018). Cancer-Specific Mortality Relative to Engagement in Muscle-Strengthening Activities and Lower Extremity Strength. *J Phys Act Health* **15**, 144–149.
- Davis KM, Lai J-S, Hahn EA & Cella D (2008). Conducting routine fatigue assessments for use in clinical oncology practice: patient and provider perspectives. *Support Care Cancer* **16**, 379–386.

- De Groef A, Geraerts I, Demeyer H, Van der Gucht E, Dams L, de Kinkelder C, Dukers-van Althuis S, Van Kampen M & Devoogdt N (2018). Physical activity levels after treatment for breast cancer: Two-year follow-up. *Breast* **40**, 23–28.
- De Jong N, Candel MJJM, Schouten HC, Abu-Saad HH & Courtens AM (2004). Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* **15**, 896–905.
- De Luca CJ, LeFever RS, McCue MP & Xenakis AP (1982). Behaviour of human motor units in different muscles during linearly varying contractions. *J Physiol* **329**, 113–128.
- De Vries J, Van der Steeg AF & Roukema JA (2009). Trait anxiety determines depressive symptoms and fatigue in women with an abnormality in the breast. *Br J Health Psychol* **14**, 143–157.
- Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Delafosse P, Molinié F, Woronoff A-S, Bouvier A-M, Bossard N, Remontet L & Monnereau A (2019). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France. 372 p.
- Dekerle J, Ansdell P, Schäfer L, Greenhouse-Tucknott A & Wrightson J (2019). Methodological issues with the assessment of voluntary activation using transcranial magnetic stimulation in the knee extensors. *Eur J Appl Physiol* **119**, 991–1005.
- D'Emanuele S, Maffiuletti NA, Tarperi C, Rainoldi A, Schena F & Boccia G (2021). Rate of Force Development as an Indicator of Neuromuscular Fatigue: A Scoping Review. *Front Hum Neurosci* **15**, 701916.
- Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, Blackwell K & Rimer BK (2001). Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* **19**, 2381–2389.
- Denis R, Bringard A & Perrey S (2011). Vastus lateralis oxygenation dynamics during maximal fatiguing concentric and eccentric isokinetic muscle actions. *J Electromyogr Kinesiol* **21**, 276–282.
- Dennett AM, Peiris CL, Shields N, Prendergast LA & Taylor NF (2016). Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors: a systematic review and meta-regression. *J Physiother* **62**, 68–82.
- Denny-Brown D & Sherrington CS (1928). On inhibition as a reflex accompaniment of the tendon jerk and of other forms of active muscular response. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing Papers of a Biological Character* **103**, 321–336.

- Desmedt JE (1958). [Methods of studying neuromuscular function in humans: isometric myogram, excitation electromyogram, and topography of terminal innervation]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* **58**, 977–1017.
- Dierking JK, Bembem MG, Bembem DA & Anderson MA (2000). Validity of diagnostic ultrasound as a measure of delayed onset muscle soreness. *J Orthop Sports Phys Ther* **30**, 116–122; discussion 123–125.
- Doguet V, Rivière V, Guével A, Guilhem G, Chauvet L & Jubeau M (2017). Specific joint angle dependency of voluntary activation during eccentric knee extensions. *Muscle Nerve* **56**, 750–758.
- Duchateau J, Balestra C, Carpentier A & Hainaut K (2002). Reflex regulation during sustained and intermittent submaximal contractions in humans. *J Physiol* **541**, 959–967.
- Duchateau J & Baudry S (2014). Insights into the neural control of eccentric contractions. *J Appl Physiol* **116**, 1418–1425.
- Duchateau J & Hainaut K (1985). Electrical and mechanical failures during sustained and intermittent contractions in humans. *J Appl Physiol* **58**, 942–947.
- Duclay J & Martin A (2005). Evoked H-reflex and V-wave responses during maximal isometric, concentric, and eccentric muscle contraction. *J Neurophysiol* **94**, 3555–3562.
- Duclay J, Martin A, Robbe A & Pousson M (2008). Spinal reflex plasticity during maximal dynamic contractions after eccentric training. *Med Sci Sports Exerc* **40**, 722–734.
- Duclay J, Pasquet B, Martin A & Duchateau J (2011). Specific modulation of corticospinal and spinal excitabilities during maximal voluntary isometric, shortening and lengthening contractions in synergist muscles. *J Physiol* **589**, 2901–2916.
- Duclay J, Pasquet B, Martin A & Duchateau J (2014). Specific modulation of spinal and cortical excitabilities during lengthening and shortening submaximal and maximal contractions in plantar flexor muscles. *J Appl Physiol* **117**, 1440–1450.
- Ducrocq GP, Hureau TJ, Bøgseth T, Meste O & Blain GM (2021). Recovery from Fatigue after Cycling Time Trials in Elite Endurance Athletes. *Med Sci Sports Exerc* **53**, 904–917.
- Dufour SP, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Lampert E, Hirth C, Piquard F, Lonsdorfer J, Geny B, Mettauer B & Richard R (2007). Deciphering the metabolic and mechanical contributions to the exercise-induced circulatory response: insights from eccentric cycling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **292**, R1641–1648.
- Dufour SP, Lampert E, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Billat VL, Piquard F & Richard R (2004). Eccentric cycle exercise: training application of specific circulatory adjustments. *Med Sci Sports Exerc* **36**, 1900–1906.

- Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, van Beurden M & Aaronson NK (2011). Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis. *Psychooncology* **20**, 115–126.
- Dutka TL & Lamb GD (2000). Effect of lactate on depolarization-induced Ca(2+) release in mechanically skinned skeletal muscle fibers. *Am J Physiol Cell Physiol* **278**, C517-525.

E

- Edwards RG & Lippold OC (1956). The relation between force and integrated electrical activity in fatigued muscle. *J Physiol* **132**, 677–681.
- Edwards RH, Hill DK, Jones DA & Merton PA (1977). Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *J Physiol* **272**, 769–778.
- Ehlers DK, Aguiñaga S, Cosman J, Severson J, Kramer AF & McAuley E (2017). The effects of physical activity and fatigue on cognitive performance in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* **165**, 699–707.
- Ehlers DK, DuBois K & Salerno EA (2020). The effects of exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients during primary treatment: a meta-analysis and systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* **20**, 865–877.
- Eklblom MMN (2010). Improvements in dynamic plantar flexor strength after resistance training are associated with increased voluntary activation and V-to-M ratio. *J Appl Physiol* **109**, 19–26.
- El-Ashker S, Chaabene H, Prieske O, Abdelkafy A, Ahmed MA, Muaidi QI & Granacher U (2019). Effects of Neuromuscular Fatigue on Eccentric Strength and Electromechanical Delay of the Knee Flexors: The Role of Training Status. *Front Physiol* **10**, 782.
- Elmer SJ, Madigan ML, LaStayo PC & Martin JC (2010). Joint-specific power absorption during eccentric cycling. *Clin Biomech* **25**, 154–158.
- Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FKL, Barasch A, Tishler RB, Canty TP, Kudrimoti MK, Vera-Llonch M, & for the Burden of Illness Head and Neck Writing Committee (2008). Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer* **113**, 2704–2713.
- Engelke K, Museyko O, Wang L & Laredo J-D (2018). Quantitative analysis of skeletal muscle by computed tomography imaging-State of the art. *J Orthop Translat* **15**, 91–103.
- Enoka RM & Duchateau J (2016). Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 2228–2238.

Enoka RM & Stuart DG (1992). Neurobiology of muscle fatigue. *J Appl Physiol* **72**, 1631–1648.

F

Fabre A-J (2008). Le cancer dans l'Antiquité: Les enseignements de Celse. *Histoire des sciences médicales (Colombes)* **42**, 63–70.

Farina D, Merletti R & Enoka RM (2004). The extraction of neural strategies from the surface EMG. *J Appl Physiol* **96**, 1486–1495.

Felici F, Quaresima V, Fattorini L, Sbriccoli P, Filligoi GC & Ferrari M (2009). Biceps brachii myoelectric and oxygenation changes during static and sinusoidal isometric exercises. *J Electromyogr Kinesiol* **19**, e1-11.

Fernandez-del-Olmo M, Rodriguez FA, Marquez G, Iglesias X, Marina M, Benitez A, Vallejo L & Acero RM (2013). Isometric knee extensor fatigue following a Wingate test: peripheral and central mechanisms. *Scand J Med Sci Sports* **23**, 57–65.

Ferrari M, Muthalib M & Quaresima V (2011). The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* **369**, 4577–4590.

Fess EE (1992). Grip strength. In: American Society of Hand Therapists, ed. Clinical assessment recommendations. 2nd ed. Garner, NC: American Society of Hand Therapists; 41–45.

Finsterer J & Mahjoub SZ (2014). Fatigue in healthy and diseased individuals. *Am J Hosp Palliat Care* **31**, 562–575.

Fiorenza M, Hostrup M, Gunnarsson TP, Shirai Y, Schena F, Iaia FM & Bangsbo J (2019). Neuromuscular Fatigue and Metabolism during High-Intensity Intermittent Exercise. *Med Sci Sports Exerc* **51**, 1642–1652.

Fitts RH (1994). Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* **74**, 49–94.

Fitts RH (1996). Muscle fatigue: the cellular aspects. *Am J Sports Med* **24**, S9-13.

Fitts RH (2008). The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol* **104**, 551–558.

Fitzgerald MD, Tanaka H, Tran ZV & Seals DR (1997). Age-related declines in maximal aerobic capacity in regularly exercising vs. sedentary women: a meta-analysis. *J Appl Physiol* **83**, 160–165.

Flück M (2006). Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *J Exp Biol* **209**, 2239–2248.

- Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, Cerin E, Chan WYY, Leung IPF, Lam SHS, Taylor AJ & Cheng K (2012). Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **344**, e70.
- Fontes KP, Veiga DF, Naldoni AC, Sabino-Neto M & Ferreira LM (2019). Physical activity, functional ability, and quality of life after breast cancer surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **72**, 394–400.
- Fowles JR, Green HJ, Tupling R, O'Brien S & Roy BD (2002). Human neuromuscular fatigue is associated with altered Na⁺-K⁺-ATPase activity following isometric exercise. *J Appl Physiol* **92**, 1585–1593.
- Franchi MV & Maffiuletti NA (2019). Distinct modalities of eccentric exercise: different recipes, not the same dish. *J Appl Physiol* **127**, 881–883.
- Friedenreich CM & Cust AE (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* **42**, 636–647.
- Froyd C, Beltrami FG, Millet GY & Noakes TD (2016). Central Regulation and Neuromuscular Fatigue during Exercise of Different Durations. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 1024–1032.
- Froyd C, Millet GY & Noakes TD (2013). The development of peripheral fatigue and short-term recovery during self-paced high-intensity exercise. *J Physiol* **591**, 1339–1346.
- Fryer MW, Owen VJ, Lamb GD & Stephenson DG (1995). Effects of creatine phosphate and P(i) on Ca²⁺ movements and tension development in rat skinned skeletal muscle fibres. *J Physiol* **482 (Pt 1)**, 123–140.
- Fu OS, Crew KD, Jacobson JS, Greenlee H, Yu G, Campbell J, Ortiz Y & Hershman DL (2009). Ethnicity and persistent symptom burden in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* **3**, 241–250.
- Fuglevand AJ, Zackowski KM, Huey KA & Enoka RM (1993). Impairment of neuromuscular propagation during human fatiguing contractions at submaximal forces. *J Physiol (Lond)* **460**, 549–572.
- Fuglsang-Frederiksen A (2000). The utility of interference pattern analysis. *Muscle Nerve* **23**, 18–36.
- Furmaniak AC, Menig M & Markes MH (2016). Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **9**, CD005001.

G

- Gadéa E, Thivat E, Dubray-Longeras P, Arbre M, Van-Praagh I, Mouret-Reynier M-A, Herviou P, Dohou J, Ginzac A, Duclos M, Morio B & Durando X (2018). Prospective Study on Body Composition, Energy Balance and Biological Factors Changes in Post-menopausal Women with Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy Including Taxanes. *Nutr Cancer* **70**, 997–1006.
- Galiano-Castillo N, Ariza-García A, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Díaz-Rodríguez L & Arroyo-Morales M (2014). Depressed mood in breast cancer survivors: associations with physical activity, cancer-related fatigue, quality of life, and fitness level. *Eur J Oncol Nurs* **18**, 206–210.
- Gandevia SC (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* **81**, 1725–1789.
- Gandevia SC, Allen GM, Butler JE & Taylor JL (1996). Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex. *J Physiol* **490 (Pt 2)**, 529–536.
- Gandevia SC, Petersen N, Butler JE & Taylor JL (1999). Impaired response of human motoneurons to corticospinal stimulation after voluntary exercise. *J Physiol* **521 Pt 3**, 749–759.
- Garabeli Cavalli Kluthcovsky AC, Urbanetz AA, de Carvalho DS, Pereira Maluf EMC, Schlickmann Sylvestre GC & Bonatto Hatschbach SB (2012). Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support Care Cancer* **20**, 1901–1909.
- Garland SJ & McComas AJ (1990). Reflex inhibition of human soleus muscle during fatigue. *J Physiol* **429**, 17–27.
- Garnier YM, Paizis C & Lepers R (2019a). Corticospinal changes induced by fatiguing eccentric versus concentric exercise. *Eur J Sport Sci* **19**, 166–176.
- Garnier YM, Paizis C, Martin A & Lepers R (2019b). Corticospinal excitability changes following downhill and uphill walking. *Exp Brain Res* **237**, 2023–2033.
- Garrandes F, Colson SS, Pensini M, Seynnes O & Legros P (2007). Neuromuscular fatigue profile in endurance-trained and power-trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 149–158.
- Gegechkori N, Haines L & Lin JJ (2017). Long Term and Latent Side Effects of Specific Cancer Types. *Med Clin North Am* **101**, 1053–1073.
- Geiger TR & Peeper DS (2009). Metastasis mechanisms. *Biochim Biophys Acta* **1796**, 293–308.

- Giesinger JM, Kuijpers W, Young T, Tomaszewski KA, Friend E, Zabernigg A, Holzner B & Aaronson NK (2016). Thresholds for clinical importance for four key domains of the EORTC QLQ-C30: physical functioning, emotional functioning, fatigue and pain. *Health Qual Life Outcomes* **14**, 87.
- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ & Hortobagyi GN (2017). Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* **67**, 290–303.
- Glaus A, Boehme CH, Thürlimann B, Ruhstaller T, Schmitz SH, Morant R, Senn H-J & von Moos R (2006). Fatigue and menopausal symptoms in women with breast cancer undergoing hormonal cancer treatment. *Ann Oncol* **17**, 801–806.
- Godinho-Mota JCM, Mota JF, Gonçalves LV, Soares LR, Schincaglia RM, Prado CM, Martins KA & Freitas-Junior R (2021). Chemotherapy negatively impacts body composition, physical function and metabolic profile in patients with breast cancer. *Clin Nutr* **40**, 3421–3428.
- Goldstein D, Bennett BK, Webber K, Boyle F, de Souza PL, Wilcken NRC, Scott EM, Toppler R, Murie P, O'Malley L, McCourt J, Friedlander M, Hickie IB & Lloyd AR (2012). Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol* **30**, 1805–1812.
- Gonzalez JT, Fuchs CJ, Betts JA & van Loon LJC (2016). Liver glycogen metabolism during and after prolonged endurance-type exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **311**, E543-553.
- Goodall S, González-Alonso J, Ali L, Ross EZ & Romer LM (2012). Supraspinal fatigue after normoxic and hypoxic exercise in humans. *J Physiol* **590**, 2767–2782.
- Goodall S, Romer LM & Ross EZ (2009). Voluntary activation of human knee extensors measured using transcranial magnetic stimulation. *Exp Physiol* **94**, 995–1004.
- Grant GJ, Susser L, Cascio M, Moses M & Zakowski MI (1996). Hemodynamic effects of intrathecal fentanyl in nonlaboring term parturients. *J Clin Anesth* **8**, 99–103.
- Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D & Zick SM (2017). Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin* **67**, 194–232.
- Grindstaff TL & Threlkeld AJ (2014). Optimal stimulation parameters to detect deficits in quadriceps voluntary activation. *J Strength Cond Res* **28**, 381–389.
- Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM & Mouridsen HT (2007). Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* **105**, 209–219.

- Grotle A-K, Macefield VG, Farquhar WB, O'Leary DS & Stone AJ (2020). Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease. *Auton Neurosci* **228**, 102698.
- Gruber M, Linnamo V, Strojnik V, Rantalainen T & Avela J (2009). Excitability at the motoneuron pool and motor cortex is specifically modulated in lengthening compared to isometric contractions. *J Neurophysiol* **101**, 2030–2040.
- Gruet M, Temesi J, Brisswalter J, Millet G & Verges S (2014a). Stimulation magnétique transcrânienne : application à la physiologie de l'exercice. *Science & Sports* **29**, 137–187.
- Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Millet GY & Verges S (2013a). Stimulation of the motor cortex and corticospinal tract to assess human muscle fatigue. *Neuroscience* **231**, 384–399.
- Gruet M, Temesi J, Rupp T, Levy P, Verges S & Millet GY (2014b). Dynamics of corticospinal changes during and after high-intensity quadriceps exercise. *Exp Physiol* **99**, 1053–1064.
- Gruet M, Temesi J, Rupp T, Millet GY & Verges S (2013b). Effect of different approaches to target force on transcranial magnetic stimulation responses. *Muscle Nerve* **48**, 430–432.
- Guay E, Cordeiro E & Roberts A (2022). Time to treatment and hospital visits for patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in a single payer system. *J Surg Oncol* **125**, 824–830.

H

- de Haes JC, van Knippenberg FC & Neijt JP (1990). Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer* **62**, 1034–1038.
- Haghighat S, Akbari ME, Holakouei K, Rahimi A & Montazeri A (2003). Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support Care Cancer* **11**, 533–538.
- Haidinger R & Bauerfeind I (2019). Long-Term Side Effects of Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer Patients: Results of a Web-Based Survey. *Breast Care (Basel)* **14**, 111–116.
- Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, Martin SC, Curran SL, Fields KK, Greenberg H & Lyman G (1998). Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res* **7**, 301–310.
- van Haren IEPM, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NMA, Staal JB & Nijhuis-van der Sanden MWG (2013). Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther* **93**, 514–528.

- Hassiotou F & Geddes D (2013). Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *J Clinical anatomy* **26**, 29–48.
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C & Rau G (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* **10**, 361–374.
- Herzog W (2014). Mechanisms of enhanced force production in lengthening (eccentric) muscle contractions. *J Appl Physiol* **116**, 1407–1417.
- Heyes MP, Garnett ES & Coates G (1985). Central dopaminergic activity influences rats ability to exercise. *Life Sci* **36**, 671–677.
- Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Mustian K, Okunieff P & Bole CW (2005). Frequency, severity, clinical course, and correlates of fatigue in 372 patients during 5 weeks of radiotherapy for cancer. *Cancer* **104**, 1772–1778.
- Hicks A, Fenton J, Garner S & McComas AJ (1989). M wave potentiation during and after muscle activity. *J Appl Physiol* **66**, 2606–2610.
- Higbie EJ, Cureton KJ, Warren GL & Prior BM (1996). Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation. *J Appl Physiol* **81**, 2173–2181.
- Hill AV (1925). The Physiological Basis of Athletic Records1. *Nature* **116**, 544–548.
- Hill AV (1950). Mechanics of the contractile element of muscle. *Nature* **166**, 415–419.
- Hill DW (1993). The critical power concept. A review. *Sports Med* **16**, 237–254.
- Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J & Suzuki K (2004). Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev* **10**, 75–90.
- Hoffman BW, Oya T, Carroll TJ & Cresswell AG (2009). Increases in corticospinal responsiveness during a sustained submaximal plantar flexion. *J Appl Physiol* **107**, 112–120.
- Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P & Morrow GR (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* **12 Suppl 1**, 4–10.
- Hogan MC, Gladden LB, Kurdak SS & Poole DC (1995). Increased [lactate] in working dog muscle reduces tension development independent of pH. *Med Sci Sports Exerc* **27**, 371–377.
- Hortobágyi T, Hill JP, Houmard JA, Fraser DD, Lambert NJ & Israel RG (1996a). Adaptive responses to muscle lengthening and shortening in humans. *J Appl Physiol* **80**, 765–772.
- Hortobágyi T, Tracy J, Hamilton G & Lambert J (1996b). Fatigue effects on muscle excitability. *Int J Sports Med* **17**, 409–414.

- Howatson G, Taylor MB, Rider P, Motawar BR, McNally MP, Solnik S, DeVita P & Hortobágyi T (2011). Ipsilateral motor cortical responses to TMS during lengthening and shortening of the contralateral wrist flexors. *Eur J Neurosci* **33**, 978–990.
- Huang Y-Z, Chang F-Y, Liu W-C, Chuang Y-F, Chuang L-L & Chang Y-J (2017). Fatigue and Muscle Strength Involving Walking Speed in Parkinson's Disease: Insights for Developing Rehabilitation Strategy for PD. *Neural Plasticity* **2017**, e1941980.
- Hubal MJ, Rubinstein SR & Clarkson PM (2007). Mechanisms of variability in strength loss after muscle-lengthening actions. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 461–468.
- Hughes JD, Johnson NA, Brown SJ, Sachinwalla T, Walton DW & Stannard SR (2010). Effects of eccentric exercise-induced muscle damage on intramyocellular lipid concentration and high energy phosphates. *Eur J Appl Physiol* **110**, 1135–1141.
- Hulliger M, Nordh E & Vallbo AB (1985). Discharge in muscle spindle afferents related to direction of slow precision movements in man. *J Physiol* **362**, 437–453.
- Hunter SK, Butler JE, Todd G, Gandevia SC & Taylor JL (2006). Supraspinal fatigue does not explain the sex difference in muscle fatigue of maximal contractions. *J Appl Physiol* **101**, 1036–1044.
- Hunter SK, Todd G, Butler JE, Gandevia SC & Taylor JL (2008). Recovery from supraspinal fatigue is slowed in old adults after fatiguing maximal isometric contractions. *J Appl Physiol* **105**, 1199–1209.
- Hureau TJ, Broxterman RM & Weavil JC (2016a). The mechanistic basis of the power-time relationship: potential role of the group III/IV muscle afferents. *J Physiol* **594**, 7165–7166.
- Hureau TJ, Broxterman RM, Weavil JC, Lewis MT, Layec G & Amann M (2022). On the role of skeletal muscle acidosis and inorganic phosphates as determinants of central and peripheral fatigue: A ³¹P-MRS study. *J Physiol*.
- Hureau TJ, Ducrocq GP & Blain GM (2016b). Peripheral and Central Fatigue Development during All-Out Repeated Cycling Sprints. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 391–401.
- Hureau TJ, Olivier N, Millet GY, Meste O & Blain GM (2014). Exercise performance is regulated during repeated sprints to limit the development of peripheral fatigue beyond a critical threshold. *Exp Physiol* **99**, 951–963.
- Hureau TJ, Romer LM & Amann M (2018a). The “sensory tolerance limit”: A hypothetical construct determining exercise performance? *European journal of sport science* **18**, 13–24.
- Hureau TJ, Weavil JC, Sidhu SK, Thurston TS, Reese VR, Zhao J, Nelson AD, Birgenheier NM, Richardson RS & Amann M (2021). Ascorbate attenuates cycling exercise-induced neuromuscular fatigue but fails to improve exertional dyspnea and exercise tolerance in COPD. *J Appl Physiol* **130**, 69–79.

- Hureau TJ, Weavil JC, Thurston TS, Broxterman RM, Nelson AD, Bledsoe AD, Jessop JE, Richardson RS, Wray DW & Amann M (2018b). Identifying the role of group III/IV muscle afferents in the carotid baroreflex control of mean arterial pressure and heart rate during exercise. *J Physiol* **596**, 1373–1384.
- Husmann F, Bruhn S, Mittlmeier T, Zschorlich V & Behrens M (2019). Dietary Nitrate Supplementation Improves Exercise Tolerance by Reducing Muscle Fatigue and Perceptual Responses. *Front Physiol* **10**, 404.
- Hwang I-S, Huang C-Y, Wu P-S, Chen Y-C & Wang C-H (2008). Assessment of H reflex sensitivity with M wave alternation consequent to fatiguing contractions. *Int J Neurosci* **118**, 1317–1330.
- Hyatt HW & Powers SK (2021). Mitochondrial Dysfunction Is a Common Denominator Linking Skeletal Muscle Wasting Due to Disease, Aging, and Prolonged Inactivity. *Antioxidants (Basel)* **10**, 588.
- Hyldahl RD, Chen TC & Nosaka K (2017). Mechanisms and Mediators of the Skeletal Muscle Repeated Bout Effect. *Exerc Sport Sci Rev* **45**, 24–33.
- Hyldahl RD & Hubal MJ (2014). Lengthening our perspective: morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. *Muscle Nerve* **49**, 155–170.

I

- Iguchi M & Shields RK (2012). Cortical and segmental excitability during fatiguing contractions of the soleus muscle in humans. *Clin Neurophysiol* **123**, 335–343.
- Ijsbrandy C, Hermens RPMG, Boerboom LWM, Gerritsen WR, van Harten WH & Ottevanger PB (2019). Implementing physical activity programs for patients with cancer in current practice: patients' experienced barriers and facilitators. *J Cancer Surviv* **13**, 703–712.
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G & Manfredi M (1993). Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* **466**, 521–534.
- Ivy JL, Chi MM, Hintz CS, Sherman WM, Hellendall RP & Lowry OH (1987). Progressive metabolite changes in individual human muscle fibers with increasing work rates. *Am J Physiol* **252**, C630-639.

J

- Jacobsen PB (2004). Assessment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monographs* **2004**, 93–97.

- Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST & Small BJ (2007). Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol* **26**, 660–667.
- Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L & Lyman GH (1999a). Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* **18**, 233–242.
- Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L & Lyman GH (1999b). Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* **18**, 233–242.
- Jager A, Sleijfer S & van der Rijt CCD (2008). The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? *Eur J Cancer* **44**, 175–181.
- Jami L (1992). Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: functional properties and central actions. *Physiol Rev* **72**, 623–666.
- Janecki D, Jaskólska A, Marusiak J & Jaskólski A (2016). Low-Frequency Fatigue Assessed as Double to Single Twitch Ratio after Two Bouts of Eccentric Exercise of the Elbow Flexors. *J Sports Sci Med* **15**, 697–703.
- Jeukendrup AE (2004). Carbohydrate intake during exercise and performance. *Nutrition* **20**, 669–677.
- Johnson NA, Stannard SR & Thompson MW (2004). Muscle triglyceride and glycogen in endurance exercise: implications for performance. *Sports Med* **34**, 151–164.
- Johnsson A, Johnsson A & Johansson K (2013). Physical activity during and after adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Physiotherapy* **99**, 221–227.
- Jones AM, Vanhatalo A, Burnley M, Morton RH & Poole DC (2010). Critical power: implications for determination of $\dot{V}O_{2max}$ and exercise tolerance. *Med Sci Sports Exerc* **42**, 1876–1890.
- Jones AM, Wilkerson DP, DiMenna F, Fulford J & Poole DC (2008). Muscle metabolic responses to exercise above and below the “critical power” assessed using ^{31}P -MRS. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**, R585–593.
- Jones DA, Turner DL, McIntyre DB & Newham DJ (2009). Energy turnover in relation to slowing of contractile properties during fatiguing contractions of the human anterior tibialis muscle. *J Physiol* **587**, 4329–4338.
- Jones JM, Olson K, Catton P, Catton CN, Fleshner NE, Krzyzanowska MK, McCready DR, Wong RKS, Jiang H & Howell D (2016). Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors. *J Cancer Surviv* **10**, 51–61.
- de Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH & Schouten HC (2002). Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature. *Cancer Nurs* **25**, 283–297; quiz 298–299.

- de Jong N, Kester ADM, Schouten HC, Abu-Saad HH & Courtens AM (2006). Course of Fatigue Between Two Cycles of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Cancer Nurs* **29**, 467–477.
- Jouteau-Neves C (2012). Fatigue. In *Monique Formarier et al., Les concepts en sciences infirmières (2ème édition)*, pp. 195–197. Association de Recherche en Soins Infirmiers (ARSI), Hors collection.
- Julian V, Thivel D, Miguet M, Pereira B, Costes F, Coudeyre E, Duclos M & Richard R (2019). Eccentric cycling is more efficient in reducing fat mass than concentric cycling in adolescents with obesity. *Scand J Med Sci Sports* **29**, 4–15.
- Julian V, Thivel D, Miguet M, Pereira B, Lambert C, Costes F, Richard R & Duclos M (2020). Eccentric Cycling Training Improves Health-Related Quality of Life in Adolescents with Obesity. *Obes Facts* **13**, 548–559.
- Jung JY, Lee JM, Kim MS, Shim YM, Zo JI & Yun YH (2018). Comparison of fatigue, depression, and anxiety as factors affecting posttreatment health-related quality of life in lung cancer survivors. *Psychooncology* **27**, 465–470.
- Junghaenel DU, Cohen J, Schneider S, Neerukonda AR & Broderick JE (2015). Identification of distinct fatigue trajectories in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer* **23**, 2579–2587.
- del-Rosal-Jurado A, Romero-Galisteo R, Trinidad-Fernández M, González-Sánchez M, Cuesta-Vargas A & Ruiz-Muñoz M (2020). Therapeutic Physical Exercise Post-Treatment in Breast Cancer: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *J Clin Med* **9**, 1239.
- Juvet LK, Thune I, Elvsaas IKØ, Fors EA, Lundgren S, Bertheussen G, Leivseth G & Oldervoll LM (2017). The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. *Breast* **33**, 166–177.

K

- Kangas M, Bovbjerg DH & Montgomery GH (2008). Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol Bull* **134**, 700–741.
- Karabulut M, Cramer JT, Abe T, Sato Y & Bembem MG (2010). Neuromuscular fatigue following low-intensity dynamic exercise with externally applied vascular restriction. *J Electromyogr Kinesiol* **20**, 440–447.
- Karatzaféri C, De Haan A, Offringa C & Sargeant AJ (1999). Improved high-performance liquid chromatographic assay for the determination of “high-energy” phosphates in mammalian skeletal muscle. Application to a single-fibre study in man. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* **730**, 183–191.

- Karatzafieri C, de Haan A, Ferguson RA, van Mechelen W & Sargeant AJ (2001). Phosphocreatine and ATP content in human single muscle fibres before and after maximum dynamic exercise. *Pflugers Arch* **442**, 467–474.
- Karlsson J, Funderburk CF, Essen B & Lind AR (1975). Constituents of human muscle in isometric fatigue. *J Appl Physiol* **38**, 208–211.
- Katz A, Sahlin K & Henriksson J (1986). Muscle ATP turnover rate during isometric contraction in humans. *J Appl Physiol* **60**, 1839–1842.
- Kaufman MP & Rybicki KJ (1987). Discharge properties of group III and IV muscle afferents: their responses to mechanical and metabolic stimuli. *Circ Res* **61**, 160–65.
- Kavanagh JJ, McFarland AJ & Taylor JL (2019). Enhanced availability of serotonin increases activation of unfatigued muscle but exacerbates central fatigue during prolonged sustained contractions. *J Physiol* **597**, 319–332.
- Keeton RB & Binder-Macleod SA (2006). Low-frequency fatigue. *Phys Ther* **86**, 1146–1150.
- Kelley GA & Kelley KS (2017). Exercise and cancer-related fatigue in adults: a systematic review of previous systematic reviews with meta-analyses. *BMC Cancer* **17**, 693.
- Kennedy DS, Fitzpatrick SC, Gandevia SC & Taylor JL (2015). Fatigue-related firing of muscle nociceptors reduces voluntary activation of ipsilateral but not contralateral lower limb muscles. *J Appl Physiol* **118**, 408–418.
- Kennedy DS, McNeil CJ, Gandevia SC & Taylor JL (2013). Firing of antagonist small-diameter muscle afferents reduces voluntary activation and torque of elbow flexors. *J Physiol* **591**, 3591–3604.
- Kennedy DS, McNeil CJ, Gandevia SC & Taylor JL (2014). Fatigue-related firing of distal muscle nociceptors reduces voluntary activation of proximal muscles of the same limb. *J Appl Physiol* **116**, 385–394.
- Kent-Braun JA (1999). Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **80**, 57–63.
- Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Hornby L, Lucar E, Bacon SL & Morais JA (2010). Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **1**, 177–185.
- Kim H-J, Barsevick AM, Tulman L & McDermott PA (2008a). Treatment-related symptom clusters in breast cancer: a secondary analysis. *J Pain Symptom Manage* **36**, 468–479.
- Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang J-H, Lee S & Yun YH (2008b). Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage* **35**, 644–655.

- Kisiel-Sajewicz K, Davis MP, Siemionow V, Seyidova-Khoshknabi D, Wyant A, Walsh D, Hou J & Yue GH (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. *J Pain Symptom Manage* **44**, 351–361.
- Kisiel-Sajewicz K, Siemionow V, Seyidova-Khoshknabi D, Davis MP, Wyant A, Ranganathan VK, Walsh D, Yan JH, Hou J & Yue GH (2013). Myoelectrical Manifestation of Fatigue Less Prominent in Patients with Cancer Related Fatigue. *PLOS ONE* **8**, e83636.
- Klass M, Guissard N & Duchateau J (2004). Limiting mechanisms of force production after repetitive dynamic contractions in human triceps surae. *J Appl Physiol* **96**, 1516–1521.
- Klassen O, Schmidt ME, Ulrich CM, Schneeweiss A, Potthoff K, Steindorf K & Wiskemann J (2017). Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **8**, 305–316.
- Kluger BM, Krupp LB & Enoka RM (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* **80**, 409–416.
- Knikou M (2008). The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods* **171**, 1–12.
- Knorr S, Ivanova TD, Doherty TJ, Campbell JA & Garland SJ (2011). The origins of neuromuscular fatigue post-stroke. *Exp Brain Res* **214**, 303–315.
- Komi PV, Kaneko M & Aura O (1987). EMG activity of the leg extensor muscles with special reference to mechanical efficiency in concentric and eccentric exercise. *Int J Sports Med* **8 Suppl 1**, 22–29.
- Korzeniewski B (2006). AMP deamination delays muscle acidification during heavy exercise and hypoxia. *J Biol Chem* **281**, 3057–3066.
- Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, Fleck SJ, Franklin B, Fry AC, Hoffman JR, Newton RU, Potteiger J, Stone MH, Ratamess NA, Triplett-McBride T, & American College of Sports Medicine (2002). American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* **34**, 364–380.
- Kufel TJ, Pineda LA & Mador MJ (2002). Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue. *Muscle Nerve* **25**, 438–444.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P & Marsden CD (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* **471**, 501–519.
- Kukulka CG & Clamann HP (1981). Comparison of the recruitment and discharge properties of motor units in human brachial biceps and adductor pollicis during isometric contractions. *Brain Res* **219**, 45–55.

Kwan ML, Sternfeld B, Ergas IJ, Timperi AW, Roh JM, Hong C-C, Quesenberry CP & Kushi LH (2012). Change in physical activity during active treatment in a prospective study of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* **131**, 679–690.

L

Laginestra FG, Cavicchia A, Vanegas-Lopez JE, Barbi C, Martignon C, Giuriato G, Pedrinolla A, Amann M, Hureau TJ & Venturelli M (2022). Prior Involvement of Central Motor Drive Does Not Impact Performance and Neuromuscular Fatigue in a Subsequent Endurance Task. *Med Sci Sports Exerc* **54**, 1751–1760.

Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM & Carmichael AR (2018). Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev* **1**, CD011292.

Lastayo PC, Larsen S, Smith S, Dibble L & Marcus R (2010). The feasibility and efficacy of eccentric exercise with older cancer survivors: a preliminary study. *J Geriatr Phys Ther* **33**, 135–140.

LaStayo PC, Marcus RL, Dibble LE, Smith SB & Beck SL (2011). Eccentric exercise versus Usual-care with older cancer survivors: The impact on muscle and mobility- an exploratory pilot study. *BMC Geriatr* **11**, 5.

LaStayo PC, Pierotti DJ, Pifer J, Hoppeler H & Lindstedt SL (2000). Eccentric ergometry: increases in locomotor muscle size and strength at low training intensities. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **278**, R1282-1288.

Lastayo PC, Reich TE, Urquhart M, Hoppeler H & Lindstedt SL (1999). Chronic eccentric exercise: improvements in muscle strength can occur with little demand for oxygen. *Am J Physiol* **276**, R611-615.

Lattier G, Millet GY, Martin A & Martin V (2004). Fatigue and recovery after high-intensity exercise. Part II: Recovery interventions. *Int J Sports Med* **25**, 509–515.

Lavigne C, Lau H, Francis G, Culos-Reed SN, Millet GY & Twomey R (2020). Neuromuscular function and fatigability in people diagnosed with head and neck cancer before versus after treatment. *Eur J Appl Physiol* **120**, 1289–1304.

Lechauve JB, Perrault H, Aguilaniu B, Isner-Horobeti ME, Martin V, Coudeyre E & Richard R (2014). Breathing patterns during eccentric exercise. *Respir Physiol Neurobiol* **202**, 53–58.

Lee M, Gandevia SC & Carroll TJ (2008). Cortical voluntary activation can be reliably measured in human wrist extensors using transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* **119**, 1130–1138.

- van der Leeden M, Huijsmans RJ, Geleijn E, de Rooij M, Konings IR, Buffart LM, Dekker J & Stuiver MM (2018). Tailoring exercise interventions to comorbidities and treatment-induced adverse effects in patients with early stage breast cancer undergoing chemotherapy: a framework to support clinical decisions. *Disabil Rehabil* **40**, 486–496.
- Lemire M, Lonsdorfer-Wolf E, Isner-Horobeti M-E, Kouassi BYL, Geny B, Favret F & Dufour SP (2018). Cardiorespiratory Responses to Downhill Versus Uphill Running in Endurance Athletes. *Res Q Exerc Sport* **89**, 511–517.
- Lenman AJ, Tulley FM, Vrbova G, Dimitrijevic MR & Towle JA (1989). Muscle fatigue in some neurological disorders. *Muscle Nerve* **12**, 938–942.
- Leong CH, McDermott WJ, Elmer SJ & Martin JC (2014). Chronic eccentric cycling improves quadriceps muscle structure and maximum cycling power. *Int J Sports Med* **35**, 559–565.
- Lepers R (2010). Intérêts et limites de la neurostimulation percutanée dans l'évaluation de la fatigue musculaire. *Science & Motricité* **70**, 31–37.
- Lévênez M, Garland SJ, Klass M & Duchateau J (2008). Cortical and spinal modulation of antagonist coactivation during a submaximal fatiguing contraction in humans. *J Neurophysiol* **99**, 554–563.
- Lewis MC, Peoples GE, Groeller H & Brown MA (2018). Eccentric cycling emphasising a low cardiopulmonary demand increases leg strength equivalent to workload matched concentric cycling in middle age sedentary males. *J Sci Med Sport* **21**, 1238–1243.
- Liepert J, Mingers D, Heesen C, Bäumer T & Weiller C (2005). Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult Scler* **11**, 316–321.
- Ligibel JA, Basen-Engquist K & Bea JW (2019). Weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* **39**, e22–e33.
- Lin JJ (2019). Cancer Treatment. In *Caring for Patients Across the Cancer Care Continuum: Essentials for Primary Care*, ed. Nekhlyudov L, Goel MS, Lin JJ, Overholser L & Peairs KS, pp. 93–123. Springer International Publishing, Cham.
- Lindstedt SL, LaStayo PC & Reich TE (2001). When active muscles lengthen: properties and consequences of eccentric contractions. *News Physiol Sci* **16**, 256–261.
- Lindström B, Lexell J, Gerdle B & Downham D (1997). Skeletal muscle fatigue and endurance in young and old men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **52**, B59–66.

- Lopez P, Galvão DA, Taaffe DR, Newton RU, Souza G, Trajano GS & Pinto RS (2021). Resistance training in breast cancer patients undergoing primary treatment: a systematic review and meta-regression of exercise dosage. *Breast Cancer* **28**, 16–24.
- Lorr M, McNair DM & Fisher SU (1982). Evidence for bipolar mood states. *J Pers Assess* **46**, 432–436.
- Löscher WN, Cresswell AG & Thorstensson A (1996). Central fatigue during a long-lasting submaximal contraction of the triceps surae. *Exp Brain Res* **108**, 305–314.
- Lou J-S, Weiss MD & Carter GT (2010). Assessment and management of fatigue in neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care* **27**, 145–157.
- Luca CJD (1997). The Use of Surface Electromyography in Biomechanics. *J Appl Biomech* **13**, 135–163.
- Lucía A, Earnest C & Pérez M (2003). Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol* **4**, 616–625.

M

- Macias H & Hinck L (2012). Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* **1**, 533–557.
- MacMillan NJ, Kapchinsky S, Konokhova Y, Gouspillou G, de Sousa Sena R, Jagoe RT, Baril J, Carver TE, Andersen RE, Richard R, Perrault H, Bourbeau J, Hepple RT & Taivassalo T (2017). Eccentric Ergometer Training Promotes Locomotor Muscle Strength but Not Mitochondrial Adaptation in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Physiol* **8**, 114.
- Maeo S, Shan X, Otsuka S, Kanehisa H & Kawakami Y (2018). Neuromuscular Adaptations to Work-matched Maximal Eccentric versus Concentric Training. *Med Sci Sports Exerc* **50**, 1629–1640.
- Mainwood GW & Renaud JM (1985). The effect of acid-base balance on fatigue of skeletal muscle. *Can J Physiol Pharmacol* **63**, 403–416.
- Mairet S, Maisetti O & Portero P (2006). Homogeneity and reproducibility of in vivo fascicle length and pennation determined by ultrasonography in human vastus lateralis muscle. *Science & Sports* **21**, 268–272.
- Mallard J, Hucteau E, Hureau TJ & Pagano AF (2021). Skeletal Muscle Deconditioning in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Current Knowledge and Insights From Other Cancers. *Front Cell Dev Biol* **9**, 2550.

- Mallard J, Hucteau E, Schott R, Petit T, Demarchi M, Belletier C, Ben Abdelghani M, Carinato H, Chiappa P, Fischbach C, Kalish-Weindling M, Bousinière A, Dufour S, Favret F, Pivot X, Hureau TJ & Pagano AF (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. *Front Oncol*; DOI: 10.3389/fonc.2020.01304.
- Mao D, Hachem H, Chang H, Dima D, Dower J, Wismer M, Erban JK, Freund KM & Parsons SK (2020). Treatment interruption and discontinuation of hormonal therapy in hormone receptor-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* **184**, 665–674.
- Mao H, Bao T, Shen X, Li Q, Seluzicki C, Im E-O & Mao JJ (2018). Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur J Cancer* **101**, 47–54.
- Margaritelis NV, Theodorou AA, Chatzinikolaou PN, Kyparos A, Nikolaidis MG & Paschalis V (2021). Eccentric exercise per se does not affect muscle damage biomarkers: early and late phase adaptations. *Eur J Appl Physiol* **121**, 549–559.
- Marshall SA, Yang CC, Ping Q, Zhao M, Avis NE & Ip EH (2016). Symptom clusters in women with breast cancer: an analysis of data from social media and a research study. *Qual Life Res* **25**, 547–557.
- Martien S, Delecluse C, Boen F, Seghers J, Pelssers J, Van Hoecke A-S & Van Roie E (2015). Is knee extension strength a better predictor of functional performance than handgrip strength among older adults in three different settings? *Arch Gerontol Geriatr* **60**, 252–258.
- Martin PG, Smith JL, Butler JE, Gandevia SC & Taylor JL (2006). Fatigue-sensitive afferents inhibit extensor but not flexor motoneurons in humans. *J Neurosci* **26**, 4796–4802.
- Mathiowetz V (1990). Grip and pinch strength measurements. In Amundsen L (ed): *Muscle Strength Testing*. New York, Churchill Livingstone.
- Matias M, Baciarello G, Neji M, Di Meglio A, Michiels S, Partridge AH, Bendiane MK, Fizazi K, Ducreux M, Andre F & Vaz-Luis I (2019). Fatigue and physical activity in cancer survivors: A cross-sectional population-based study. *Cancer Med* **8**, 2535–2544.
- Matsen CB & Neumayer LA (2013). Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA surgery* **148**, 971–980.
- Matuszczak Y, Farid M, Jones J, Lansdowne S, Smith MA, Taylor AA & Reid MB (2005). Effects of N-acetylcysteine on glutathione oxidation and fatigue during handgrip exercise. *Muscle Nerve* **32**, 633–638.
- Mavropalias G, Wu Y-F, Boppart MD, Blazevich AJ & Nosaka K (2022). Increases in Integrin-ILK-RICTOR-Akt Proteins, Muscle Mass, and Strength after Eccentric Cycling Training. *Med Sci Sports Exerc* **54**, 89–97.

- McKenna MJ, Medved I, Goodman CA, Brown MJ, Bjorksten AR, Murphy KT, Petersen AC, Sostaric S & Gong X (2006). N-acetylcysteine attenuates the decline in muscle Na⁺,K⁺-pump activity and delays fatigue during prolonged exercise in humans. *J Physiol* **576**, 279–288.
- McNeely ML & Courneya KS (2010). Exercise programs for cancer-related fatigue: evidence and clinical guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* **8**, 945–953.
- McNeil CJ, Giesebrecht S, Gandevia SC & Taylor JL (2011). Behaviour of the motoneurone pool in a fatiguing submaximal contraction. *J Physiol* **589**, 3533–3544.
- Medved I, Brown MJ, Bjorksten AR, Leppik JA, Sostaric S & McKenna MJ (2003). N-acetylcysteine infusion alters blood redox status but not time to fatigue during intense exercise in humans. *J Appl Physiol* **94**, 1572–1582.
- Medved I, Brown MJ, Bjorksten AR & McKenna MJ (2004). Effects of intravenous N-acetylcysteine infusion on time to fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise. *J Appl Physiol* **96**, 211–217.
- Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B & Piacentini MF (2006). Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sports Med* **36**, 881–909.
- Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Petersen C, Schulz-Kindermann F, Zander AR & Koch U (2007). The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* **66**, 108–118.
- Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK & Huber SL (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* **85**, 1186–1196.
- Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E & Ramírez-Vélez R (2015a). Effects of Supervised Multimodal Exercise Interventions on Cancer-Related Fatigue: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* **2015**, 328636.
- Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E & Ramírez-Vélez R (2015b). Supervised exercise reduces cancer-related fatigue: a systematic review. *J Physiother* **61**, 3–9.
- Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E & Ramírez-Vélez R (2015c). Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* **15**, 77.
- Menting J, Tack CJ, Bleijenberg G, Donders R, Droogleever Fortuyn HA, Fransen J, Goedendorp MM, Kalkman JS, Strik-Albers R, van Alfen N, van der Werf SP, Voermans NC, van Engelen BG & Knoop H (2018). Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? *Health Psychol* **37**, 530–543.
- Merton PA (1954). Voluntary strength and fatigue. *J Physiol* **123**, 553.

- Meunier S (1999). Modulation by corticospinal volleys of presynaptic inhibition to Ia afferents in man. *J Physiol Paris* **93**, 387–394.
- Meunier S & Pierrot-Deseilligny E (1998). Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. *Exp Brain Res* **119**, 415–426.
- Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, Browall M, Rundqvist H & Wengström Y (2018). Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* **168**, 79–93.
- Millar NC & Homsher E (1992). Kinetics of force generation and phosphate release in skinned rabbit soleus muscle fibers. *Am J Physiol* **262**, C1239–1245.
- Millet GY, Aubert D, Favier FB, Busso T & Benoît H (2009). Effect of acute hypoxia on central fatigue during repeated isometric leg contractions. *Scand J Med Sci Sports* **19**, 695–702.
- Millet GY, Lepers R, Maffiuletti NA, Babault N, Martin V & Lattier G (2002). Alterations of neuromuscular function after an ultramarathon. *J Appl Physiol* **92**, 486–492.
- Millet GY, Martin V, Lattier G & Ballay Y (2003a). Mechanisms contributing to knee extensor strength loss after prolonged running exercise. *J Appl Physiol* **94**, 193–198.
- Millet GY, Martin V, Maffiuletti NA & Martin A (2003b). Neuromuscular fatigue after a ski skating marathon. *Can J Appl Physiol* **28**, 434–445.
- Millet GY, Martin V, Martin A & Vergès S (2011a). Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol* **111**, 2489–2500.
- Millet GY, Tomazin K, Verges S, Vincent C, Bonnefoy R, Boisson RC, Gergelé L, Féasson L & Martin V (2011b). Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultramarathon. *PloS one* **6**, e17059.
- Minotti JR, Pillay P, Chang L, Wells L & Massie BM (1992). Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. *Circulation* **86**, 903–908.
- Minton O & Stone P (2008). How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* **112**, 5–13.
- Mittleman KD, Ricci MR & Bailey SP (1998). Branched-chain amino acids prolong exercise during heat stress in men and women. *Med Sci Sports Exerc* **30**, 83–91.
- Miura A, Kino F, Kajitani S, Sato H & Fukuba Y (1999). The effect of oral creatine supplementation on the curvature constant parameter of the power-duration curve for cycle ergometry in humans. *Jpn J Physiol* **49**, 169–174.

- Miura A, Sato H, Sato H, Whipp BJ & Fukuba Y (2000a). The effect of glycogen depletion on the curvature constant parameter of the power-duration curve for cycle ergometry. *Ergonomics* **43**, 133–141.
- Miura H, Araki H, Matoba H & Kitagawa K (2000b). Relationship among oxygenation, myoelectric activity, and lactic acid accumulation in vastus lateralis muscle during exercise with constant work rate. *Int J Sports Med* **21**, 180–184.
- Miura K, Ando S & Imai T (2016). The association of cognitive fatigue with menopause, depressive symptoms, and quality of life in ambulatory breast cancer patients. *Breast Cancer* **23**, 407–414.
- Mock V, Frangakis C, Davidson NE, Ropka ME, Pickett M, Poniatoski B, Stewart KJ, Cameron L, Zawacki K, Podewils LJ, Cohen G & McCorkle R (2005). Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology* **14**, 464–477.
- Monod H & Scherrer J (1965). The Work Capacity of a Synergic Muscular Group. *Ergonomics* **8**, 329–338.
- Moopanar TR & Allen DG (2005). Reactive oxygen species reduce myofibrillar Ca²⁺ sensitivity in fatiguing mouse skeletal muscle at 37 degrees C. *J Physiol* **564**, 189–199.
- Moraska AR, Sood A, Dakhil SR, Sloan JA, Barton D, Atherton PJ, Suh JJ, Griffin PC, Johnson DB, Ali A, Silberstein PT, Duane SF & Loprinzi CL (2010). Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol* **28**, 3673–3679.
- Morrow GR, Andrews PLR, Hickok JT, Roscoe JA & Matteson S (2002). Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* **10**, 389–398.
- Mosso A (1904). *Fatigue*, London: Swan Sonnenschein & Co.
- Mueller M, Breil FA, Vogt M, Steiner R, Lippuner K, Popp A, Klossner S, Hoppeler H & Däpp C (2009). Different response to eccentric and concentric training in older men and women. *Eur J Appl Physiol* **107**, 145–153.
- Murphy MN, Mizuno M, Mitchell JH & Smith SA (2011). Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **301**, H1191-1204.
- Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, Mohr D, Palesh OG, Peppone LJ, Piper BF, Scarpato J, Smith T, Sprod LK & Miller SM (2017). Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* **3**, 961–968.

N

- Neefjes ECW, van den Hurk RM, Blauwhoff-Buskermolen S, van der Vorst MJDL, Becker-Commissaris A, de van der Schueren MAE, Buffart LM & Verheul HMW (2017). Muscle mass as a target to reduce fatigue in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **8**, 623–629.
- Neil SE, Klika RJ, Garland SJ, McKenzie DC & Campbell KL (2013). Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Support Care Cancer* **21**, 873–881.
- Nelson CR, Debold EP & Fitts RH (2014). Phosphate and acidosis act synergistically to depress peak power in rat muscle fibers. *Am J Physiol Cell Physiol* **307**, C939–950.
- Neyroud D, Rüttimann J, Mannion AF, Millet GY, Maffiuletti NA, Kayser B & Place N (2013). Comparison of neuromuscular adjustments associated with sustained isometric contractions of four different muscle groups. *J Appl Physiol* **114**, 1426–1434.
- Neyroud D, Vallotton A, Millet GY, Kayser B & Place N (2014). The effect of muscle fatigue on stimulus intensity requirements for central and peripheral fatigue quantification. *Eur J Appl Physiol* **114**, 205–215.
- Nguyen J, Cramarossa G, Bruner D, Chen E, Khan L, Leung A, Lutz S & Chow E (2011). A literature review of symptom clusters in patients with breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* **11**, 533–539.
- Nickel R, Troncoso F, Flores O, Gonzalez-Bartholin R, Mackay K, Diaz O, Jalon M & Peñailillo L (2020). Physiological response to eccentric and concentric cycling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Appl Physiol Nutr Metab* **45**, 1232–1237.
- Nielsen HB, Boushel R, Madsen P & Secher NH (1999). Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation. *Am J Physiol* **277**, H1045–1052.
- Nordlund MM, Thorstensson A & Cresswell AG (2004). Central and peripheral contributions to fatigue in relation to level of activation during repeated maximal voluntary isometric plantar flexions. *J Appl Physiol* **96**, 218–225.
- Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H & Pirlich M (2010). Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin Nutr* **29**, 586–591.
- Nosaka K & Kawaguchi T (2012). [Hematopoietic malignancy (leukemia, malignant lymphoma, multiple myeloma)]. *Nihon Rinsho* **70**, 835–839.
- Nosaka K, Newton M & Sacco P (2002). Delayed-onset muscle soreness does not reflect the magnitude of eccentric exercise-induced muscle damage. *Scand J Med Sci Sports* **12**, 337–346.

Nosaka K, Sakamoto K, Newton M & Sacco P (2001). How long does the protective effect on eccentric exercise-induced muscle damage last? *Med Sci Sports Exerc* **33**, 1490–1495.

Nuzzo JL, Taylor JL & Gandevia SC (2018). CORP: Measurement of upper and lower limb muscle strength and voluntary activation. *J Appl Physiol* **126**, 513–543.

O

O'Brien TD, Reeves ND, Baltzopoulos V, Jones DA & Maganaris CN (2008). Assessment of voluntary muscle activation using magnetic stimulation. *Eur J Appl Physiol* **104**, 49–55.

Oh P-J & Cho J-R (2020). Changes in Fatigue, Psychological Distress, and Quality of Life After Chemotherapy in Women with Breast Cancer: A Prospective Study. *Cancer Nurs* **43**, E54–E60.

Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Shima Y, Maruguchi M, Hosaka T & Uchitomi Y (2000). Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* **19**, 5–14.

Olsson Möller U, Beck I, Rydén L & Malmström M (2019). A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment - a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer* **19**, 472.

P

Palesh O, Scheiber C, Kesler S, Mustian K, Koopman C & Schapira L (2018). Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *Breast J* **24**, 167–175.

Palmieri RM, Ingersoll CD & Hoffman MA (2004). The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train* **39**, 268–277.

Pandya S & Moore RG (2011). Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol* **54**, 91–95.

Papaiordanidou M, Billot M, Varray A & Martin A (2014). Neuromuscular fatigue is not different between constant and variable frequency stimulation. *PLoS One* **9**, e84740.

Pasquet B, Carpentier A & Duchateau J (2006). Specific modulation of motor unit discharge for a similar change in fascicle length during shortening and lengthening contractions in humans. *J Physiol* **577**, 753–765.

- Pate E, Bhimani M, Franks-Skiba K & Cooke R (1995). Reduced effect of pH on skinned rabbit psoas muscle mechanics at high temperatures: implications for fatigue. *J Physiol* **486** (Pt 3), 689–694.
- Pearcey GEP, Murphy JR, Behm DG, Hay DC, Power KE & Button DC (2015). Neuromuscular fatigue of the knee extensors during repeated maximal intensity intermittent-sprints on a cycle ergometer. *Muscle Nerve* **51**, 569–579.
- Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW & Lakoski SG (2014). Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc* **3**, e000432.
- Peñailillo L, Blazevich A, Numazawa H & Nosaka K (2013). Metabolic and muscle damage profiles of concentric versus repeated eccentric cycling. *Med Sci Sports Exerc* **45**, 1773–1781.
- Peñailillo L, Blazevich A, Numazawa H & Nosaka K (2015). Rate of force development as a measure of muscle damage. *Scand J Med Sci Sports* **25**, 417–427.
- Peñailillo L, Blazevich AJ & Nosaka K (2017). Factors contributing to lower metabolic demand of eccentric compared with concentric cycling. *J Appl Physiol* **123**, 884–893.
- Peñailillo L, Mackay K & Abbiss CR (2018). Rating of Perceived Exertion During Concentric and Eccentric Cycling: Are We Measuring Effort or Exertion? *Int J Sports Physiol Perform* **13**, 517–523.
- Pensini M, Martin A & Maffiuletti NA (2002). Central versus peripheral adaptations following eccentric resistance training. *Int J Sports Med* **23**, 567–574.
- Peoples AR, Roscoe JA, Block RC, Heckler CE, Ryan JL, Mustian KM, Janelins MC, Peppone LJ, Moore DF, Coles C, Hoelzer KL, Morrow GR & Dozier AM (2017). Nausea and disturbed sleep as predictors of cancer-related fatigue in breast cancer patients: a multicenter NCORP study. *Support Care Cancer* **25**, 1271–1278.
- Pernow B & Saltin B (1971). Availability of substrates and capacity for prolonged heavy exercise in man. *J Appl Physiol* **31**, 416–422.
- Perrey S, Betik A, Candau R, Rouillon JD & Hughson RL (2001). Comparison of oxygen uptake kinetics during concentric and eccentric cycle exercise. *J Appl Physiol* **91**, 2135–2142.
- Perrier J-F, Rasmussen HB, Jørgensen LK & Berg RW (2017). Intense Activity of the Raphe Spinal Pathway Depresses Motor Activity via a Serotonin Dependent Mechanism. *Front Neural Circuits* **11**, 111.
- Persechini A, Stull JT & Cooke R (1985). The effect of myosin phosphorylation on the contractile properties of skinned rabbit skeletal muscle fibers. *J Biol Chem* **260**, 7951–7954.

- Person H, Guillemin F, Conroy T, Velten M & Rotonda C (2020). Factors of the evolution of fatigue dimensions in patients with breast cancer during the 2 years after surgery. *Int J Cancer* **146**, 1827–1835.
- Peters JM & Gonzalez FJ (2018). The evolution of carcinogenesis. *Toxicol Sci* **165**, 272–276.
- Phillips SM, Welch WA, Fanning J, Santa-Maria CA, Gavin KL, Auster-Gussman LA, Solk P, Lu M, Cullather E, Khan SA, Kulkarni SA, Gradishar W & Siddique J (2020). Daily Physical Activity and Symptom Reporting in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: An Intensive Longitudinal Examination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **29**, 2608–2616.
- Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER & Slingerland JM (2017). Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* **67**, 378–397.
- Pinniger GJ, Steele JR, Thorstensson A & Cresswell AG (2000). Tension regulation during lengthening and shortening actions of the human soleus muscle. *Eur J Appl Physiol* **81**, 375–383.
- Piroux E, Caty G, Aboubakar Nana F & Reychler G (2020). Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE Open Med* **8**, 2050312120922657.
- Pitot HC & Dragan YP (1991). Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB J* **5**, 2280–2286.
- Place N, Maffiuletti NA, Ballay Y & Lepers R (2005). Twitch potentiation is greater after a fatiguing submaximal isometric contraction performed at short vs. long quadriceps muscle length. *J Appl Physiol* **98**, 429–436.
- Place N, Maffiuletti NA, 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**, 486–495.
- Pollak KA, Swenson JD, Vanhaitsma TA, Huguen RW, Jo D, White AT, Light KC, Schweinhardt P, Amann M & Light AR (2014). Exogenously applied muscle metabolites synergistically evoke sensations of muscle fatigue and pain in human subjects. *Exp Physiol* **99**, 368–380.
- Poole DC, Burnley M, Vanhatalo A, Rossiter HB & Jones AM (2016). Critical Power: An Important Fatigue Threshold in Exercise Physiology. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 2320–2334.
- Poole DC & Jones AM (2017). Measurement of the maximum oxygen uptake $\dot{V}O_{2max}$: $\dot{V}O_{2peak}$ is no longer acceptable. *J Appl Physiol* **122**, 997–1002.
- Poole DC, Ward SA, Gardner GW & Whipp BJ (1988). Metabolic and respiratory profile of the upper limit for prolonged exercise in man. *Ergonomics* **31**, 1265–1279.

- Portenoy RK & Itri LM (1999). Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* **4**, 1–10.
- Posterino GS, Dutka TL & Lamb GD (2001). L(+)-lactate does not affect twitch and tetanic responses in mechanically skinned mammalian muscle fibres. *Pflugers Arch* **442**, 197–203.
- Potma EJ & Stienen GJ (1996). Increase in ATP consumption during shortening in skinned fibres from rabbit psoas muscle: effects of inorganic phosphate. *J Physiol* **496 (Pt 1)**, 1–12.
- Powers K, Schappacher-Tilp G, Jinha A, Leonard T, Nishikawa K & Herzog W (2014). Titin force is enhanced in actively stretched skeletal muscle. *J Exp Biol* **217**, 3629–3636.
- Powers SK, Ji LL, Kavazis AN & Jackson MJ (2011). Reactive oxygen species: impact on skeletal muscle. *Compr Physiol* **1**, 941–969.
- Powers SK, Lynch GS, Murphy KT, Reid MB & Zijdewind I (2016). Disease-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Fatigue. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 2307–2319.
- Praagman M, Veeger HEJ, Chadwick EKJ, Colier WNJM & van der Helm FCT (2003). Muscle oxygen consumption, determined by NIRS, in relation to external force and EMG. *J Biomech* **36**, 905–912.
- Prinsen H, van Dijk JP, Zwarts MJ, Leer JWH, Bleijenberg G & van Laarhoven HWM (2015). The role of central and peripheral muscle fatigue in postcancer fatigue: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* **49**, 173–182.
- Proske U & Morgan DL (2001). Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* **537**, 333–345.
- Pusztai L, Mendoza TR, Reuben JM, Martinez MM, Willey JS, Lara J, Syed A, Fritsche HA, Bruera E, Booser D, Valero V, Arun B, Ibrahim N, Rivera E, Royce M, Cleeland CS & Hortobagyi GN (2004). Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine* **25**, 94–102.

R

- Racinais S, Bishop D, Denis R, Lattier G, Mendez-Villaneuva A & Perrey S (2007). Muscle deoxygenation and neural drive to the muscle during repeated sprint cycling. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 268–274.
- Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, Mates M, Booth CM & Mackillop WJ (2016). The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* **160**, 17–28.
- Rassier DE & Macintosh BR (2000). Coexistence of potentiation and fatigue in skeletal muscle. *Braz J Med Biol Res* **33**, 499–508.

- Ratel S, Kluka V, Vicencio SG, Jegu A-G, Cardenoux C, Morio C, Coudeyre E & Martin V (2015). Insights into the Mechanisms of Neuromuscular Fatigue in Boys and Men. *Med Sci Sports Exerc* **47**, 2319–2328.
- Reid C (1927). The Mechanism of Voluntary Muscular Fatigue. *Br Med J* **2**, 545–546.
- Reid MB, Haack KE, Franchek KM, Valberg PA, Kobzik L & West MS (1992). Reactive oxygen in skeletal muscle. I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol* **73**, 1797–1804.
- Reid MB, Stokić DS, Koch SM, Khawli FA & Leis AA (1994). N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J Clin Invest* **94**, 2468–2474.
- Reigle BS (2006). The prevention of disablement: a framework for the breast cancer trajectory. *Rehabil Nurs* **31**, 174–179.
- Reinertsen KV, Engebraaten O, Loge JH, Cvancarova M, Naume B, Wist E, Edvardsen H, Wille E, Bjørro T & Kiserud CE (2017). Fatigue During and After Breast Cancer Therapy-A Prospective Study. *J Pain Symptom Manage* **53**, 551–560.
- Ridner SH (2005). Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* **13**, 904–911.
- Roberts BM, Frye GS, Ahn B, Ferreira LF & Judge AR (2013). Cancer cachexia decreases specific force and accelerates fatigue in limb muscle. *Biochem Biophys Res Commun* **435**, 488–492.
- Rodriguez-Falces J & Place N (2017a). New insights into the potentiation of the first and second phases of the M-wave after voluntary contractions in the quadriceps muscle. *Muscle Nerve* **55**, 35–45.
- Rodriguez-Falces J & Place N (2017b). Muscle excitability during sustained maximal voluntary contractions by a separate analysis of the M-wave phases. *Scand J Med Sci Sports* **27**, 1761–1775.
- Rodriguez-Falces J & Place N (2018). Determinants, analysis and interpretation of the muscle compound action potential (M wave) in humans: implications for the study of muscle fatigue. *Eur J Appl Physiol* **118**, 501–521.
- Rodriguez-Falces J & Place N (2021). Sarcolemmal Excitability, M-Wave Changes, and Conduction Velocity During a Sustained Low-Force Contraction. *Front Physiol* **12**, 732624.
- Rojas K & Stuckey A (2016). Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* **59**, 651–672.
- Romanowski W & Grabiec S (1974). The role of serotonin in the mechanism of central fatigue. *Acta Physiol Pol* **25**, 127–134.
- Rooney KJ, Herbert RD & Balnave RJ (1994). Fatigue contributes to the strength training stimulus. *Med Sci Sports Exerc* **26**, 1160–1164.

- Ross EZ, Gregson W, Williams K, Robertson C & George K (2010). Muscle contractile function and neural control after repetitive endurance cycling. *Med Sci Sports Exerc* **42**, 206–212.
- Ross EZ, Middleton N, Shave R, George K & Nowicky A (2007). Corticomotor excitability contributes to neuromuscular fatigue following marathon running in man. *Exp Physiol* **92**, 417–426.
- Rossiter HB, Kowalchuk JM & Whipp BJ (2006). A test to establish maximum O₂ uptake despite no plateau in the O₂ uptake response to ramp incremental exercise. *J Appl Physiol* **100**, 764–770.
- Rouëssé J (2002). *Cancer du sein: étape pré-thérapeutique*. John Libbey Eurotext.
- Rudomin P & Schmidt RF (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp Brain Res* **129**, 1–37.
- Ruggiero L, Yacyshyn AF, Nettleton J & McNeil CJ (2018). UBC-Nepal expedition: acclimatization to high-altitude increases spinal motoneurone excitability during fatigue in humans. *J Physiol* **596**, 3327–3339.
- Ruiz-Casado A, Álvarez-Bustos A, de Pedro CG, Méndez-Otero M & Romero-Elías M (2021). Cancer-related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Review. *Clin Breast Cancer* **21**, 10–25.
- Rupp T, Mallouf TLR, Perrey S, Wuyam B, Millet GY & Verges S (2015). CO₂ Clamping, Peripheral and Central Fatigue during Hypoxic Knee Extensions in Men. *Med Sci Sports Exerc* **47**, 2513–2524.
- Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K & Morrow GR (2007). Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* **12 Suppl 1**, 22–34.

S

- Sacco P, Thickbroom GW, Thompson ML & Mastaglia FL (1997). Changes in corticomotor excitation and inhibition during prolonged submaximal muscle contractions. *Muscle Nerve* **20**, 1158–1166.
- Saey D, Côté CH, Mador MJ, Laviolette L, LeBlanc P, Jobin J & Maltais F (2006). Assessment of muscle fatigue during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* **34**, 62–71.
- Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J & Maltais F (2003). Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 425–430.
- Sale DG (2002). Postactivation potentiation: role in human performance. *Exerc Sport Sci Rev* **30**, 138–143.

- Saligan LN, Olson K, Filler K, Larkin D, Cramp F, Sriram Y, Escalante CP, del Giglio A, Kober KM, Kamath J, Palesh O & Mustian K (2015). The Biology of Cancer-Related Fatigue: A Review of the Literature. *Support Care Cancer* **23**, 2461–2478.
- Salviati G, Sorenson MM & Eastwood AB (1982). Calcium accumulation by the sarcoplasmic reticulum in two populations of chemically skinned human muscle fibers. Effects of calcium and cyclic AMP. *J Gen Physiol* **79**, 603–632.
- Sant'ana Pereira JA, Wessels A, Nijtmans L, Moorman AF & Sargeant AJ (1995). New method for the accurate characterization of single human skeletal muscle fibres demonstrates a relation between mATPase and MyHC expression in pure and hybrid fibre types. *J Muscle Res Cell Motil* **16**, 21–34.
- Saynor ZL, Barker AR, Oades PJ & Williams CA (2013). Reproducibility of maximal cardiopulmonary exercise testing for young cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* **12**, 644–650.
- Schappacher-Tilp G, Leonard T, Desch G & Herzog W (2015). A novel three-filament model of force generation in eccentric contraction of skeletal muscles. *PLoS One* **10**, e0117634.
- Schaue D & McBride WH (2015). Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat Rev Clin Oncol* **12**, 527–540.
- Schmidt K, Vogt L, Thiel C, Jäger E & Banzer W (2013). Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *Int J Sports Med* **34**, 631–636.
- Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D & Steindorf K (2012). Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv* **6**, 11–19.
- Schmitz KH et al. (2019). Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA Cancer J Clin* **69**, 468–484.
- Schuler MK, Hentschel L, Kisel W, Kramer M, Lenz F, Hornemann B, Hoffmann J, Richter S, Ehniger G, Bornhäuser M & Kroschinsky F (2017). Impact of Different Exercise Programs on Severe Fatigue in Patients Undergoing Anticancer Treatment- A Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage* **53**, 57–66.
- Schwartz AL (2000). Daily fatigue patterns and effect of exercise in women with breast cancer. *Cancer Pract* **8**, 16–24.
- Schwartz AL, Thompson JA & Masood N (2002). Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum* **29**, E85-90.
- Seger JY, Arvidsson B & Thorstensson A (1998). Specific effects of eccentric and concentric training on muscle strength and morphology in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **79**, 49–57.

- Selva Raj I, Bird SR & Shield AJ (2017). Ultrasound Measurements of Skeletal Muscle Architecture Are Associated with Strength and Functional Capacity in Older Adults. *Ultrasound Med Biol* **43**, 586–594.
- Servaes P, Verhagen C & Bleijenberg G (2002). Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer* **38**, 27–43.
- Sherman WM (1995). Metabolism of sugars and physical performance. *Am J Clin Nutr* **62**, 228S-241S.
- Sidhu SK, Bentley DJ & Carroll TJ (2009). Cortical voluntary activation of the human knee extensors can be reliably estimated using transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* **39**, 186–196.
- Sidhu SK, Cresswell AG & Carroll TJ (2012). Motor cortex excitability does not increase during sustained cycling exercise to volitional exhaustion. *J Appl Physiol* **113**, 401–409.
- Sidhu SK, Weavil JC, Mangum TS, Jessop JE, Richardson RS, Morgan DE & Amann M (2017). Group III/IV locomotor muscle afferents alter motor cortical and corticospinal excitability and promote central fatigue during cycling exercise. *Clin Neurophysiol* **128**, 44–55.
- Sidhu SK, Weavil JC, Thurston TS, Rosenberger D, Jessop JE, Wang E, Richardson RS, McNeil CJ & Amann M (2018). Fatigue-related group III/IV muscle afferent feedback facilitates intracortical inhibition during locomotor exercise. *J Physiol* **596**, 4789–4801.
- Siegel K, Lekas H-M & Maheshwari D (2012). Causal attributions for fatigue by older adults with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* **44**, 52–63.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE & Jemal A (2022). Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* **72**, 7–33.
- Siegler JC, Marshall P, Pouslen MK, Nielsen N-PB, Kennedy D & Green S (2015). The effect of pH on fatigue during submaximal isometric contractions of the human calf muscle. *Eur J Appl Physiol* **115**, 565–577.
- Simonson E (1971). *Physiology of work capacity and fatigue*. Thomas.
- Skubitz KM & D'Adamo DR (2007). Sarcoma. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier.
- Sleeman JP (2015). The lymph node pre-metastatic niche. *J Mol Med (Berl)* **93**, 1173–1184.
- Smets EM, Garssen B, Bonke B & De Haes JC (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* **39**, 315–325.
- Söderlund K & Hultman E (1991). ATP and phosphocreatine changes in single human muscle fibers after intense electrical stimulation. *Am J Physiol* **261**, E737-741.

- Søgaard K, Gandevia SC, Todd G, Petersen NT & Taylor JL (2006). The effect of sustained low-intensity contractions on supraspinal fatigue in human elbow flexor muscles. *J Physiol* **573**, 511–523.
- Spangenburg EE, Ward CW & Williams JH (1998). Effects of lactate on force production by mouse EDL muscle: implications for the development of fatigue. *Can J Physiol Pharmacol* **76**, 642–648.
- Stackhouse SK, Stevens JE, Lee SC, Pearce KM, Snyder-Mackler L & Binder-Macleod SA (2001). Maximum voluntary activation in nonfatigued and fatigued muscle of young and elderly individuals. *Phys Ther* **81**, 1102–1109.
- Standl TG, Horn E, Luckmann M, Burmeister M, Wilhelm S & Schulte am Esch J (2001). Subarachnoid sufentanil for early postoperative pain management in orthopedic patients: a placebo-controlled, double-blind study using spinal microcatheters. *Anesthesiology* **94**, 230–238.
- Stein KD, Martin SC, Hann DM & Jacobsen PB (1998). A multidimensional measure of fatigue for use with cancer patients. *Cancer Pract* **6**, 143–152.
- Stienen GJ, Roosemalen MC, Wilson MG & Elzinga G (1990). Depression of force by phosphate in skinned skeletal muscle fibers of the frog. *Am J Physiol* **259**, C349–357.
- Stotz PJ & Bawa P (2001). Motor unit recruitment during lengthening contractions of human wrist flexors. *Muscle Nerve* **24**, 1535–1541.
- Strojnik V & Komi PV (1998). Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol* **84**, 344–350.
- Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, Shi W, Jiang J, Yao P-P & Zhu H-P (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci* **13**, 1387.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A & Bray F (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **71**, 209–249.
- Suter E & Herzog W (2001). Effect of number of stimuli and timing of twitch application on variability in interpolated twitch torque. *J Appl Physiol* **90**, 1036–1040.
- Szubski C, Burtscher M & Löscher WN (2007). Neuromuscular fatigue during sustained contractions performed in short-term hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 948–954.

T

- Taelman J, Vanderhaegen J, Robijns M, Naulaers G, Spaepen A & Van Huffel S (2011). Estimation of muscle fatigue using surface electromyography and near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* **701**, 353–359.

- Takaishi T, Sugiura T, Katayama K, Sato Y, Shima N, Yamamoto T & Moritani T (2002). Changes in blood volume and oxygenation level in a working muscle during a crank cycle. *Med Sci Sports Exerc* **34**, 520–528; discussion 529.
- Tao JJ, Visvanathan K & Wolff AC (2015). Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *The Breast* **24**, S149–S153.
- Taul-Madsen L, Dalgas U, Kjølhed T, Hvid LG, Petersen T & Riemenschneider M (2020). A Head-to-Head Comparison of an Isometric and a Concentric Fatigability Protocol and the Association With Fatigue and Walking in Persons With Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* **34**, 523–532.
- Taylor JL, Allen GM, Butler JE & Gandevia SC (2000). Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. *J Appl Physiol* **89**, 305–313.
- Taylor JL, Amann M, Duchateau J, Meeusen R & Rice CL (2016). Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 2294–2306.
- Temesi J, Arnal PJ, Davranche K, Bonnefoy R, Levy P, Verges S & Millet GY (2013). Does central fatigue explain reduced cycling after complete sleep deprivation? *Med Sci Sports Exerc* **45**, 2243–2253.
- Temesi J, Rupp T, Martin V, Arnal PJ, Féasson L, Verges S & Millet GY (2014). Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation in ultratrail running. *Med Sci Sports Exerc* **46**, 1166–1175.
- Tesch PA, Fernandez-Gonzalo R & Lundberg TR (2017). Clinical Applications of Iso-Inertial, Eccentric-Overload (YoYo™) Resistance Exercise. *Front Physiol* **8**, 241.
- Thomas CK, Woods JJ & Bigland-Ritchie B (1989). Impulse propagation and muscle activation in long maximal voluntary contractions. *J Appl Physiol* **67**, 1835–1842.
- Thomas K, Elmeua M, Howatson G & Goodall S (2016). Intensity-Dependent Contribution of Neuromuscular Fatigue after Constant-Load Cycling. *Med Sci Sports Exerc* **48**, 1751–1760.
- Thomas K, Goodall S, Stone M, Howatson G, St Clair Gibson A & Ansley L (2015). Central and peripheral fatigue in male cyclists after 4-, 20-, and 40-km time trials. *Med Sci Sports Exerc* **47**, 537–546.
- Thomas VJ, Seet-Lee C, Marthick M, Cheema BS, Boyer M & Edwards KM (2020). Aerobic exercise during chemotherapy infusion for cancer treatment: a novel randomised crossover safety and feasibility trial. *Support Care Cancer* **28**, 625–632.
- Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, Chlebowski RT, Martinez ME, Stefanick ML, Rohan TE, Manson JE, Tindle HA & Ockene J (2014). Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. *Cancer prevention research* **7**, 42–53.

- Tian L, Lu HJ, Lin L & Hu Y (2016). Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* **24**, 969–983.
- Tierney AJ, Taylor J & Closs SJ (1992). Knowledge, expectations and experiences of patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Scand J Caring Sci* **6**, 75–80.
- Tillin NA & Bishop D (2009). Factors modulating post-activation potentiation and its effect on performance of subsequent explosive activities. *Sports Med* **39**, 147–166.
- Todd G, Butler JE, Taylor JL & Gandevia SC (2005). Hyperthermia: a failure of the motor cortex and the muscle. *J Physiol* **563**, 621–631.
- Todd G, Taylor JL & Gandevia SC (2003). Measurement of voluntary activation of fresh and fatigued human muscles using transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* **551**, 661–671.
- Todd G, Taylor JL & Gandevia SC (2004). Reproducible measurement of voluntary activation of human elbow flexors with motor cortical stimulation. *J Appl Physiol* **97**, 236–242.
- Tomazin K, Morin J-B & Millet GY (2017). Etiology of Neuromuscular Fatigue After Repeated Sprints Depends on Exercise Modality. *Int J Sports Physiol Perform* **12**, 878–885.
- Troosters T, Gosselink R & Decramer M (1999). Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* **14**, 270–274.
- Trudel-Fitzgerald C, Savard J & Ivers H (2013). Evolution of cancer-related symptoms over an 18-month period. *J Pain Symptom Manage* **45**, 1007–1018.
- Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, Culos-Reed SN, Temesi J & Millet GY (2017). Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin* **47**, 95–110.
- Twomey R, Martin T, Temesi J, Culos-Reed SN & Millet GY (2018). Tailored exercise interventions to reduce fatigue in cancer survivors: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* **18**, 757.

U

- Ugawa Y, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD & Marsden CD (1991). Percutaneous electrical stimulation of corticospinal pathways at the level of the pyramidal decussation in humans. *Ann Neurol* **29**, 418–427.
- Usher-Smith JA, Fraser JA, Bailey PSJ, Griffin JL & Huang CL-H (2006). The influence of intracellular lactate and H⁺ on cell volume in amphibian skeletal muscle. *J Physiol* **573**, 799–818.

V

- Van Belle S, Paridaens R, Evers G, Kerger J, Bron D, Foubert J, Ponnet G, Vander Steichel D, Heremans C & Rosillon D (2005). Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: proposal for use as a screening tool. *Support Care Cancer* **13**, 246–254.
- Van Gessel LD, Abrahams HJG, Prinsen H, Bleijenberg G, Heins M, Twisk J, Van Laarhoven HWM, Verhagen SCAHHVM, Gielissen MFM & Knoop H (2018). Are the effects of cognitive behavior therapy for severe fatigue in cancer survivors sustained up to 14 years after therapy? *J Cancer Surviv* **12**, 519–527.
- Vanhatalo A, Doust JH & Burnley M (2007). Determination of critical power using a 3-min all-out cycling test. *Med Sci Sports Exerc* **39**, 548–555.
- Vanhatalo A, Fulford J, DiMenna FJ & Jones AM (2010). Influence of hyperoxia on muscle metabolic responses and the power-duration relationship during severe-intensity exercise in humans: a ³¹P magnetic resonance spectroscopy study. *Exp Physiol* **95**, 528–540.
- Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G & Wittink HM (2010). The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **22**, 208–221.
- Veni T, Boyas S, Beaune B, Bourgeois H, Rahmani A, Landry S, Bochereau A, Durand S & Morel B (2019). Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Support Care Cancer* **27**, 229–238.
- Vernillo G, Temesi J, Martin M, Krüger RL & Millet GY (2020). Spinal contribution to neuromuscular recovery differs between elbow-flexor and knee-extensor muscles after a maximal sustained fatiguing task. *J Neurophysiol* **124**, 763–773.
- Vernillo G, Temesi J, Martin M & Millet GY (2018). Mechanisms of Fatigue and Recovery in Upper versus Lower Limbs in Men. *Med Sci Sports Exerc* **50**, 334–343.
- Vincent F, Labourey JL, Leobon S, Antonini MT, Lavau-Denes S & Tubiana-Mathieu N (2013). Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med* **49**, 319–329.
- van Vulpen JK, Peeters PHM, Velthuis MJ, van der Wall E & May AM (2016). Effects of physical exercise during adjuvant breast cancer treatment on physical and psychosocial dimensions of cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Maturitas* **85**, 104–111.

W

- Waks AG & Winer EP (2019). Breast cancer treatment: a review. *Jama* **321**, 288–300.
- Wan J-J, Qin Z, Wang P-Y, Sun Y & Liu X (2017). Muscle fatigue: general understanding and treatment. *Exp Mol Med* **49**, e384.
- Wang B, Thapa S, Zhou T, Liu H, Li L, Peng G & Yu S (2020). Cancer-related fatigue and biochemical parameters among cancer patients with different stages of sarcopenia. *Support Care Cancer* **28**, 581–588.
- Watson T & Mock V (2004). Exercise as an Intervention for Cancer-Related Fatigue. *Physical Therapy* **84**, 736–743.
- Weavil JC, Hureau TJ, Thurston TS, Sidhu SK, Garten RS, Nelson AD, McNeil CJ, Richardson RS & Amann M (2018). Impact of age on the development of fatigue during large and small muscle mass exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **315**, R741–R750.
- Weavil JC, Sidhu SK, Mangum TS, Richardson RS & Amann M (2016). Fatigue diminishes motoneuronal excitability during cycling exercise. *J Neurophysiol* **116**, 1743–1751.
- van Weert E, Hoekstra-Weebers J, Otter R, Postema K, Sanderman R & van der Schans C (2006). Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation. *Oncologist* **11**, 184–196.
- Wehbe G, Gabett TJ, Dwyer D, McLellan C & Coad S (2015). Monitoring neuromuscular fatigue in team-sport athletes using a cycle-ergometer test. *Int J Sports Physiol Perform* **10**, 292–297.
- Weibel ER, Bacigalupe LD, Schmitt B & Hoppeler H (2004). Allometric scaling of maximal metabolic rate in mammals: muscle aerobic capacity as determinant factor. *Respir Physiol Neurobiol* **140**, 115–132.
- Weiner MW, Moussavi RS, Baker AJ, Boska MD & Miller RG (1990). Constant relationships between force, phosphate concentration, and pH in muscles with differential fatigability. *Neurology* **40**, 1888–1893.
- Westerblad H, Lännergren J & Allen DG (1997). Slowed relaxation in fatigued skeletal muscle fibers of *Xenopus* and Mouse. Contribution of $[Ca^{2+}]_i$ and cross-bridges. *J Gen Physiol* **109**, 385–399.
- Westing SH, Cresswell AG & Thorstensson A (1991). Muscle activation during maximal voluntary eccentric and concentric knee extension. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **62**, 104–108.
- Westphal T, Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Niebauer J, Thaler J, Pfob M, Fuchs D, Riedmann M, Mayr B, Reich B, Melchardt T, Mlineritsch B, Pleyer L & Greil R (2018). Supervised versus autonomous exercise training in breast cancer patients: A multicenter randomized clinical trial. *Cancer Med* **7**, 5962–5972.

- Wilburn DT, Machek SB, Cardaci TD, Hwang PS & Willoughby DS (2020). Acute Maltodextrin Supplementation During Resistance Exercise. *J Sports Sci Med* **19**, 282–288.
- Wilke J & Behringer M (2021). Is “Delayed Onset Muscle Soreness” a False Friend? The Potential Implication of the Fascial Connective Tissue in Post-Exercise Discomfort. *Int J Mol Sci* **22**, 9482.
- Wilson LB & Hand GA (1997). The pressor reflex evoked by static contraction: neurochemistry at the site of the first synapse. *Brain Res Brain Res Rev* **23**, 196–209.
- Wilson WM & Maughan RJ (1992). Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. *Exp Physiol* **77**, 921–924.
- Winters-Stone KM, Bennett JA, Nail L & Schwartz A (2008). Strength, physical activity, and age predict fatigue in older breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* **35**, 815–821.
- World Health Organization G (1982). Histological typing of breast tumors. **68**, 181–198.
- Wu H-S, Dodd M & Cho M (2008). Patterns of Fatigue and Effect of Exercise in Patients Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. *Oncology Nursing Forum* **35**, E90–E99.

X

- Xiao C (2010). The state of science in the study of cancer symptom clusters. *Eur J Oncol Nurs* **14**, 417–434.

Y

- Yacyshyn AF & McNeil CJ (2020). The Sexes Do Not Differ for Neural Responses to Submaximal Elbow Extensor Fatigue. *Med Sci Sports Exerc* **52**, 1992–2001.
- Yang B & Wang J (2017). Effects of Exercise on Cancer-related Fatigue and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med Sci J* **32**, 13–21.
- Yang S, Chu S, Gao Y, Ai Q, Liu Y, Li X & Chen N (2019). A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells* **8**, 738.
- Yavuzsen T, Davis MP, Ranganathan VK, Walsh D, Siemionow V, Kirkova J, Khoshknabi D, Lagman R, LeGrand S & Yue GH (2009). Cancer-related fatigue: central or peripheral? *J Pain Symptom Manage* **38**, 587–596.

Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C & Kaplan E (1997). Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* **13**, 63–74.

Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, Dang CT & Steingart RM (2015). Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **149**, 489–495.

Z

Zarzissi S, Bouzid MA, Zghal F, Rebai H & Hureau TJ (2020a). Aging reduces the maximal level of peripheral fatigue tolerable and impairs exercise capacity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **319**, R617–R625.

Zarzissi S, Zghal F, Bouzid MA, Hureau TJ, Sahli S, Ben Hassen H & Rebai H (2020b). Centrally-mediated regulation of peripheral fatigue during knee extensor exercise and consequences on the force-duration relationship in older men. *Eur J Sport Sci* **20**, 641–649.

Zdenkowski N, Tesson S, Lombard J, Lovell M, Hayes S, Francis PA, Dhillon HM & Boyle FM (2016). Supportive care of women with breast cancer: key concerns and practical solutions. *The Medical Journal of Australia* **205**, 471–475.

Zou L-Y, Yang L, He X-L, Sun M & Xu J-J (2014). Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a meta-analysis. *Tumour Biol* **35**, 5659–5667.

Zwarts MJ & Arendt-Nielsen L (1988). The influence of force and circulation on average muscle fibre conduction velocity during local muscle fatigue. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **58**, 278–283.

ANNEXES

ÉTUDE I – Protocole

Évolution de la condition physique au cours de la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, du côlon et du poumon : protocole de l'étude Protect 01

IMPLICATIONS PERSONNELLES

En tant que co-investigatrice principale, j'ai participé à la conception de l'étude et à la rédaction de la demande d'autorisation auprès du comité de protection des personnes. J'ai également participé à la rédaction de l'article protocole dont je suis co-première auteur.

ARTICLE PROTOCOLE PUBLIÉ

Mallard J*, **Hucteau E***, Schott R, Petit T, Demarchi M, Belletier C, Ben Abdelghani M, Carinato H, Chiappa P, Fischbach C, Kalish-Weindling M, Bousinière A, Dufour P, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, & Pagano AF. (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.



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

Joris Mallard^{1,2†}, Elyse Hucteau^{1,2†}, Roland Schott¹, Thierry Petit¹, Martin Demarchi¹, Christine Belletier¹, Meher Ben Abdelghani¹, Hélène Carinato¹, Pascale Chiappa¹, Cathie Fischbach¹, Michal Kalish-Weindling¹, Audren Bousinière¹, Stéphane Dufour², Fabrice Favret², Xavier Pivot¹, Thomas J. Hureau^{2†} and Allan F. Pagano^{2*†}

OPEN ACCESS

Edited by:

Yun Dai,
Peking University First Hospital, China

Reviewed by:

Antonio Macciò,
Ospedale Oncologico Armando
Businco, Italy
Moritz Schumann,
German Sport University
Cologne, Germany

*Correspondence:

Allan F. Pagano
allan.pagano@unistra.fr

[†] These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Gastrointestinal Cancers,
a section of the journal
Frontiers in Oncology

Received: 02 December 2019

Accepted: 23 June 2020

Published: 07 August 2020

Citation:

Mallard J, Hucteau E, Schott R,
Petit T, Demarchi M, Belletier C, Ben
Abdelghani M, Carinato H, Chiappa P,
Fischbach C, Kalish-Weindling M,
Bousinière A, Dufour S, Favret F,
Pivot X, Hureau TJ and Pagano AF
(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.
Front. Oncol. 10:1304.
doi: 10.3389/fonc.2020.01304

¹Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France, ²EA 3072: Mitochondria, Oxidative Stress and Muscular Protection Laboratory, Faculty of Medicine, Faculty of Sports Sciences, University of Strasbourg, Strasbourg, France

Background: Cancer cachexia and exacerbated fatigue represent two hallmarks in cancer patients, negatively impacting their exercise tolerance and ultimately their quality of life. However, the characterization of patients' physical status and exercise tolerance and, most importantly, their evolution throughout cancer treatment may represent the first step in efficiently counteracting their development with prescribed and tailored exercise training. In this context, the aim of the PROTECT-01 study will be to investigate the evolution of physical status, from diagnosis to the end of first-line treatment, of patients with one of the three most common cancers (i.e., lung, breast, and colorectal).

Methods: The PROTECT-01 cohort study will include 300 patients equally divided between lung, breast and colorectal cancer. Patients will perform a series of assessments at three visits throughout the treatment: (1) between the date of diagnosis and the start of treatment, (2) 8 weeks after the start of treatment, and (3) after the completion of first-line treatment or at the 6-months mark, whichever occurs first. For each of the three visits, subjective and objective fatigue, maximal voluntary force, body composition, cachexia, physical activity level, quality of life, respiratory function, overall physical performance, and exercise tolerance will be assessed.

Discussion: The present study is aimed at identifying the nature and severity of maladaptation related to exercise intolerance in the three most common cancers. Therefore, our results should contribute to the delineation of the needs of each group of patients and to the determination of the most valuable exercise interventions in order to counteract these maladaptations. This descriptive and comprehensive approach is a prerequisite in order to elaborate, through future interventional research projects, tailored exercise strategies to counteract specific symptoms that are potentially cancer type-dependent and, *in fine*, to improve the health and quality of life of cancer patients. Moreover, our concomitant focus on fatigue and cachexia will provide

insightful information about two factors that may have substantial interaction but require further investigation.

Trial registration: This prospective study has been registered at ClinicalTrials.gov (NCT03956641), May, 2019.

Keywords: cachexia-fatigue vicious cycle, cachexia, cancer-related fatigue, exercise intolerance, muscle wasting, tumor

INTRODUCTION

Hallmark symptoms in patients with cancer include exacerbated fatigue (1, 2) and muscle wasting (3, 4) which impair their quality of life (2, 5, 6). Importantly, these are due to both the disease and the antineoplastic treatments (2, 4, 6–8), resulting in substantial differences across cancer types (3, 8–12). The characterization of these key parameters and, most importantly, their evolution throughout cancer treatment may represent the first step in finding ways of efficiently counteracting their development.

Cancer-related fatigue (CRF) is considered the main symptom in cancer patients and can be defined by clinicians as a chronic sensation of tiredness that is not fully reversed by rest, unlike common fatigue experienced by healthy individuals (1, 2), and is assessed subjectively with questionnaires. Moreover, as a multi-factorial symptom, CRF is also documented by objective measurements of neuromuscular fatigue, such as changes in force output (13). Previous studies report that 60–96% of cancer patients experience CRF (14), a symptom that persists even after treatments conclude (8, 15). As a consequence, daily activities are affected (16) and physical activity levels are largely decreased (17, 18), affecting, in turn, skeletal muscle mass and function.

Skeletal muscle plays a major function in daily activity and possesses the ability to adapt according to applied stresses. This characteristic plasticity expresses itself through both structural and metabolic adaptations, and it is well-known that a decrease in muscle activity will lead to muscle deconditioning (19–23). In the context of cancer patients, the combination of a decrease in muscle mass and strength, an increase in fatigue, and a perturbation of identified biomarkers (i.e., inflammation, albumin, and hemoglobin) is known as cachexia (3, 24–26). It is a multifactorial syndrome characterized by ongoing loss of skeletal muscle mass (with or without loss of fat mass) that cannot be fully reversed by conventional nutritional support, leading to progressive functional impairment (4). Cachexia is considered a major public health problem and another important symptom in cancer patients (27). Indeed, a high level of cachexia is known to be associated with poor quality of life (6), reduced survivability (28), and massive public health costs (29). Cachexia also negatively impacts both perceived and/or objective CRF (5, 30–32), thus placing cancer patients in the center of a vicious cycle with fatigue inducing cachexia and cachexia inducing fatigue (Figure 1). This cachexia–fatigue vicious cycle suggests a strong interconnection between CRF and cachexia.

Exercise interventions have been investigated for improving CRF in many studies (33), with positive effects and a widespread agreement that they represent some of the most efficient

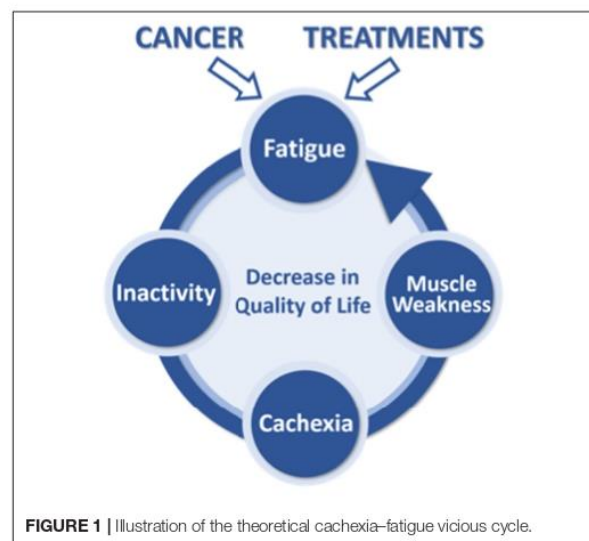


FIGURE 1 | Illustration of the theoretical cachexia–fatigue vicious cycle.

interventions in cancer patients (34, 35). Exercise interventions also appear to be the best interventions to counteract cachexia specifically (36–38). For example, several studies have shown that exercise interventions in cancer patients are able to increase anti-inflammatory cytokine expression (IL-10, IL-15) and therefore decrease systemic pro-inflammatory factors (TNF- α , IL-6) responsible, at least in part, for the unbalanced protein turnover signaling and muscle deconditioning observed in this population (36–38). Today, exercise interventions are increasingly being recognized as an efficient strategy in counteracting both CRF and cachexia in cancer patients. Indeed, the implementation of supportive care with adapted physical activity in cancer patients is part of current and future political recommendations in France (39, 40) and elsewhere (41–43).

However, despite a great number of studies showing the positive effects of exercise interventions on many different health parameters (44–46); the literature also highlights the significant variability of patient adaptation to exercise programs (33, 47, 48). This variability appears to be accountable for the lack of tailored exercise interventions (49) and occurs due to the large number of parameters that influence the effects of exercise prescribed to patients: the type and stage of cancer, the type of treatment, and the physical status at the time of diagnosis. For example, lung cancer patients present a higher risk of cachexia, whereas breast cancer patients present a higher risk of heart

TABLE 1 | Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> • First-line cancer treatment • Breast cancer, Stage II or III, treated by taxane-based CT • Colorectal cancer, stage IV, treated by CT, RT, IT, or TT • Non-small cell lung cancer, stage III or IV, treated by CT, RT, IT, or TT • Age \geq 18 years • Performance status WHO 0–2 • Life expectancy $>$6 months • Ability to speak, understand and read French • No contraindication to physical assessments • Affiliate to social security system • Give written informed consent 	<ul style="list-style-type: none"> • Psychiatric, musculoskeletal, or neurological disorders • Pregnant or nursing women

CT, chemotherapy; IT, immunotherapy; RT, radiation therapy; TT, targeted therapy; WHO, World Health Organization performance status.

failure (9, 50). All these different parameters, and their evolution throughout treatment, should be considered in prescribing the best exercise strategies on an individual basis, as opposed to generic exercise programs.

In this context, the aim of our study will be to describe, in cancer patients, the evolution of their physical status from diagnosis until the end of first-line treatment. This prospective cohort study will include patients with lung, colorectal, and breast cancer as they represent \sim 30% of all newly diagnosed cancers (51).

MATERIALS AND METHODS

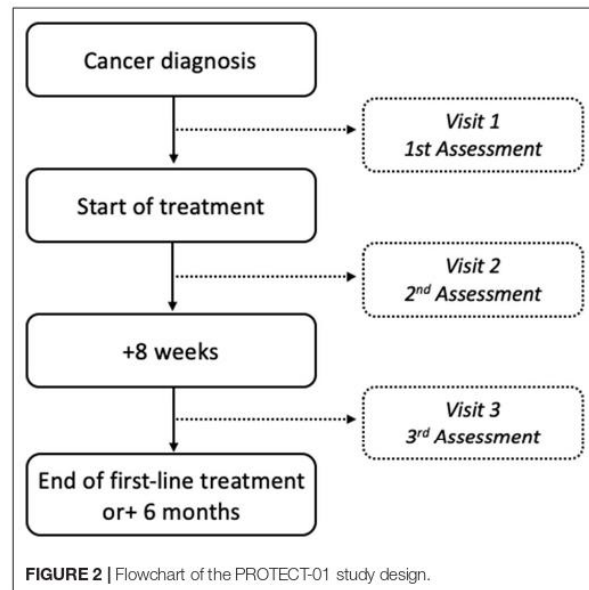
Study Population

As they represent \sim 30% of all newly diagnosed cancers (51), this cohort study will focus on three different cancer types: breast, lung, and colorectal. The detailed inclusion and exclusion criteria are summarized in **Table 1**.

Patients newly diagnosed with cancer by an oncologist and satisfying inclusion and exclusion criteria described in **Table 1** will be informed of the study protocol. If interested, the patient will contact one of the study coordinators for full information about the study as well as to discuss any questions pertaining to it. Once the patient has provided the written consent form to participate in this study, the visits will be scheduled.

Study Design

This cohort study aims to investigate the evolution of physical status from diagnosis to the end of first-line treatment. Therefore, after signing the written consent form, three visits will be scheduled. All assessments, detailed hereafter, will be performed at inclusion (Visit 1, between the time of diagnosis and the beginning of the treatment), 8 weeks after the beginning of the

**FIGURE 2** | Flowchart of the PROTECT-01 study design.

treatment (Visit 2), and either during the week after completion of first-line treatment or at the 6-months mark (Visit 3), whichever occurs first. The PROTECT-01 enrolment time is 18 months, and the study design is detailed in **Figure 2**.

Study Assessments

In order to assess the evolution of our different measurements throughout cancer treatment, all assessments will be performed via the same methods and under the same conditions across the three visits. All of the assessments will be performed chronologically in the order that they appear in the description provided hereafter. All parameters analyzed in this study are displayed in **Table 2**.

Clinical Data

Age, gender, tobacco consumption, significant health history (e.g., disease, surgery), type of cancer, and date of diagnosis will be collected via the medical file at the first visit. The presence of metastases and their sites, type of treatment (chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, radiotherapy) for lung and colorectal cancer patients, disease stage, performance status WHO, and significant concomitant treatments (e.g., corticosteroids, analgesics, antidepressants, antihypertensives) will also be collected and tracked throughout the study.

Questionnaires

Perceived cancer-related fatigue will be reflected by the score of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F) scale version 4 (52). The FACIT-F is a subscale of the FACIT scales, a collection of health-related quality of life questionnaires targeted to the management of chronic illness. Patients will answer a 13-item scale to report their fatigue and its impact on their daily life during the previous week. Items

TABLE 2 | Study time points.

	Before the start of treatment	8 weeks after the start of treatment	End of treatment or 6 months
	Visit 1 1st assessment	Visit 2 2nd assessment	Visit 3 3rd assessment
Inclusion criteria check-up	X		
Informed consent	X		
Clinical data			
Participant information	X		
Disease history	X		
Cancer record	X	X	X
Cancer treatment	X	X	X
Performance status WHO	X	X	X
Concurrent treatments	X	X	X
Questionnaires			
FACIT-F	X	X	X
GPAQ	X	X	X
EORTC QLQ-C30	X	X	X
Physical assessments			
Body composition	X	X	X
Cachexia		X	X
Respiratory function	X	X	X
Maximal voluntary force	X	X	X
Fatigability	X	X	X
Physical performance	X	X	X
Exercise tolerance	X	X	X

Visit 1, between the time of diagnosis and the beginning of the treatment; Visit 2, 8 weeks after the beginning of the treatment; Visit 3, at the end of first-line treatment or at the 6-months mark; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GPAQ, Global Physical Activity Questionnaire; WHO, World Health Organization performance status.

are rated on a 0–4 intensity scale (0: not at all, 1: a little bit, 2: somewhat, 3: quite a bit, 4: very much). After performing reversal scores for appropriate items, scores will be analyzed through two specific subscales (health-related quality of life and fatigue) and the global score obtained from the FACIT-F, where higher scores indicate less fatigue or better functioning.

Physical activity level will be assessed using the 16-item Global Physical Activity Questionnaire version 2 (GPAQ-2) (53). GPAQ-2 collects information on sedentary behavior and physical activity in three domains: (1) activity at work, (2) travel to and from places, and (3) recreational activities during a typical week. Patient engagement in moderate and vigorous physical activity level is assessed based on dichotomous response (i.e., “yes” or “no”). Intensity of activities are classified using MET (Metabolic Equivalent of Task) as follows: inactivity (1 MET), moderate (4 METs), and vigorous (8 METs). For patients performing moderate and/or vigorous activities, they will also have to report their frequency (number of days per week) and duration. Then, a score will be calculated based on the characteristics (i.e.,

MET, frequency, and duration) of activities in the moderate and vigorous domains. The higher the score, the better the patient’s physical activity level.

Quality of life will be evaluated by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30), version 3, with 30 items (54). The self-administered EORTC QLQ-C30 is specifically designed for cancer patients, and version 3 is intended for all patients with cancer regardless of tumor site. The questionnaire includes five functioning scales (physical, role, cognitive, emotional, and social functioning) and three symptom scales (fatigue, pain, and nausea/vomiting). Additional cancer symptoms (dyspnea, sleep disturbance, loss of appetite, diarrhea, and constipation) and financial difficulties due to cancer and treatments are also reported by separate items. Patients will score intensity of symptoms during the past week for each item on a scale of 1–4 (1: not at all, 2: a little, 3: quite a bit, 4: very much). Patient overall global health and quality of life will be assessed, ranging from 1 to 7 (1 for very poor to 7 for excellent). A total score between 0 and 100 will be calculated for each scale. For global and functioning scales, a higher score is considered better, while for symptom scales a lower score is better.

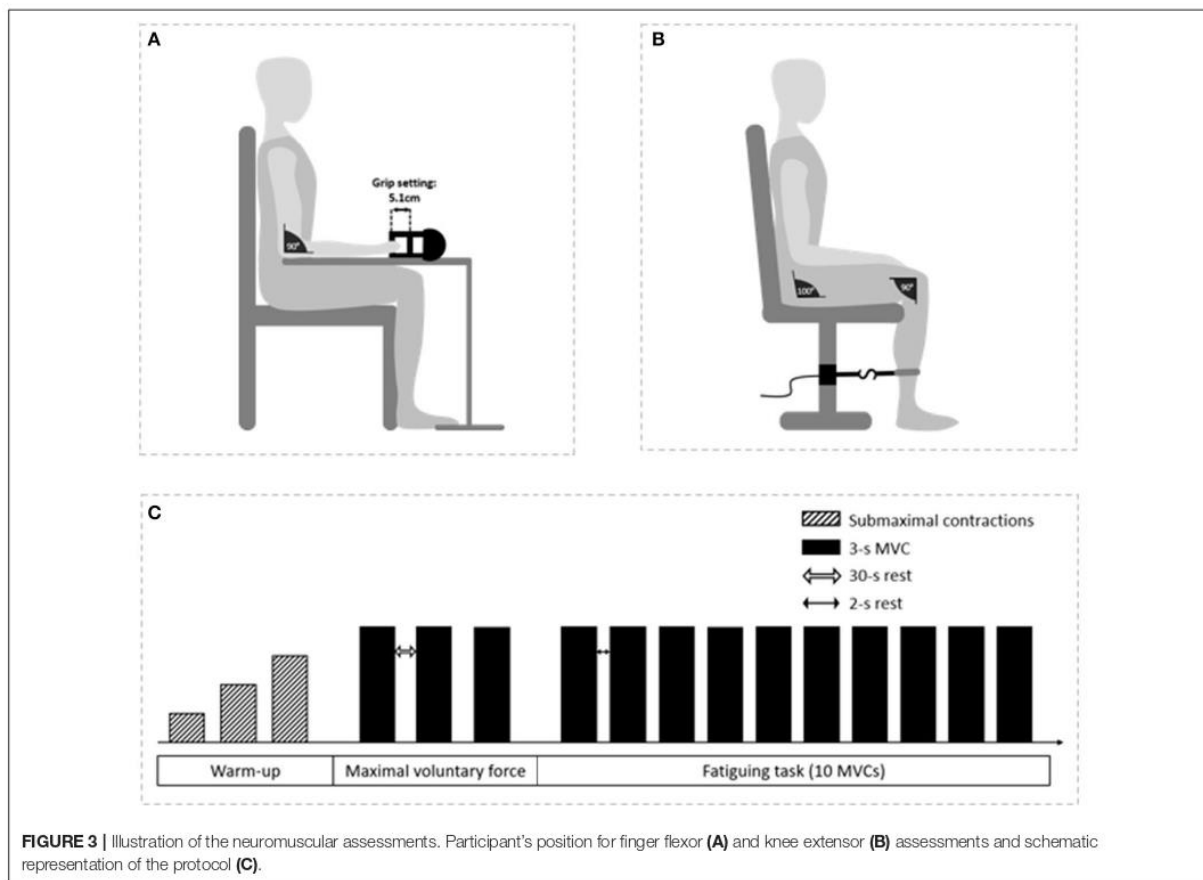
Body Composition and Cachexia

Body mass and composition analyses will be performed using a bioelectrical impedance meter (SECA mBCA 515, SECA, Hamburg, Germany), validated in comparison to different robust methods assessing body composition, such as air-displacement plethysmography, dual-energy X-ray absorptiometry, and deuterium dilution (55). The bioelectrical impedance meter is also regularly used in studies investigating body composition in cancer patients (56–59). We will quantify body mass, fat free mass, fat mass, skeletal muscle mass, visceral fat, and body water repartition. Patient height will be measured to calculate body mass index (BMI, body mass/height²).

In accordance with Fearon et al. (4), cachexia will be diagnosed using fat-free mass index cut-off (i.e., <14.6 kg/m² for men and <11.4 kg/m² for women) assessed by a bioelectrical impedance meter (4). Furthermore, the severity of the cancer-related body mass loss (i.e., cachexia) will be investigated using the Martin score (28) at the second and third visit. Martin score is a robust grading system incorporating the independent prognostic significance of both BMI and percentage of body mass loss based on a correlation matrix from a cohort of more than 8,000 cancer patients (28). A severity stage of body mass loss between 0 and 4 is attributed to each patient according to their BMI at cancer diagnosis (28), with stage 0 being the lowest severity stage of cachexia, and stage 4, the highest. Importantly, each score is associated with a specific cumulative survival curve: the lower the score, the greater the survival probability (28).

Respiratory Function

Respiratory function will be assessed using a portable spirometer (USB Electronique Portable *Spirobank II* Smart MIR, Rome, Italy). Patients will have to take maximum inspiration and blow to maximum exhalation. The mouthpiece on the device will be changed between each patient. The measured parameters will be:



forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), Tiffeneau index or FEV1% (FEV1/FVC), peak expiratory flow (PEF), mean forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC (FEF 25–75%), inspiratory vital capacity (IVC), expiratory vital capacity (EVC), inspiratory capacity (IC), expiratory reserve volume (ERV), and tidal volume (TV).

Maximal Voluntary Force

Finger flexors force will be measured using a handgrip dynamometer (Takei, TK200, Takei Scientific Instruments, Tokyo, Japan). Patients will sit upright in a chair with their feet touching the ground. The dominant arm will be placed with the elbow flexed at 90° on a table, while the forearm and the hand will be placed in a neutral position (Figure 3A). The non-dominant arm will be relaxed in a neutral position. For standardization, grip settings will be set at 5.1 cm (Figure 3A), corresponding to the standard position for grip testing (60, 61). Knee extensors force will be measured with a force transducer (Force sensor kit, Chronojump, Barcelona, Spain) positioned on a leg extension device (ProForma—Bodytone Evolution Extensions, Barcelona, Spain) (Figure 3B). Patients will be assessed in a seated position with the hip and knee joints fixed at 100 and 90°, respectively

(where 180° represents a full knee extension), and aligned in the frontal axis. The lower leg will be attached with a non-compliant strap right above the malleoli. All participants will be familiarized with the maximal voluntary isometric contractions until the observation of a force plateau, indicating the ability to maintain the maximal contraction over 3 s and consistent peak values ($\leq 5\%$ difference) between trials. After a standardized warm-up (three contractions at 25, 50, and 75% of the estimated maximal voluntary contraction [MVC] torque), patients will be asked to perform three 3-s maximal voluntary isometric contractions under verbal encouragement. A 30-s rest period will be given between each MVC. The maximal value measured during the three trials will be used for further analysis.

Fatigability

Patients will be placed in the same position as the maximal voluntary force assessment. For both finger flexors and knee extensors, fatigability will be assessed by performing ten 3-s maximal voluntary isometric contractions under verbal encouragement with a 2-s rest period between each contraction. Fatigability will be calculated as the percent difference in peak force between the first and the last contraction (62).

Physical Performance

Physical performance will be assessed using the Short Physical Performance Battery (SPPB), a validated and reproducible test (interclass correlation coefficient of 0.86), indicating the risk of skeletal muscle force and mass loss in older adults (i.e., sarcopenia) (19, 63, 64). The SPPB test includes balance tests (joint feet, semi-tandem feet, and tandem feet), a 4-m walking speed test, and a 5-times-sit-to-stand test. For the balance tests, patients will be timed over a 10-s period and stopped if they lose their balance during this time. For the walking speed test, patients will have to walk spontaneously over 4 m, two times, and the fastest trial, in $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, will be used for further analysis. For the 5-times-sit-to-stand test, a chair (height, 43–45 cm; depth, 47.5 cm) will be used. With their arms crossed over their chest, patients will have to sit and stand five times as fast as possible on two different trials. Here again, the best performance will be used for analysis.

Exercise Tolerance

Exercise tolerance will be assessed using the classical 6-min walking test (6-MWT), following the American Thoracic Society (ATS) Statement recommendations (65). The 6-MWT is a validated and reproducible test (interclass correlation coefficient of 0.85), associated with mortality in cancer patients (66, 67). Patients will walk in a covered, flat, straight, well-delineated (marked every 3 m) and with no disturbance, 20-m corridor. A starting line will be marked, and two cones will represent the location of the U-turns. Physiological measurements (mean arterial pressure, oxygen saturation, and heart rate) will be performed at rest, at least 10 min before the beginning of the test, and again immediately at the end of the 6-MWT. Instructions will systematically be given to the patient as recommended in the ATS Statement (65). The total distance covered during the test (in meters) will be used to assess exercise tolerance.

Sample Size

An *a priori* sample size estimation was performed using the following sample size calculation formula (68):

$$\text{Sample size} = \frac{Z_{-a/2}^2 SD^2}{d^2}$$

Where: $Z_{-a/2}$ is a standard normal variate (at 5% type 1 error i.e., $P < 0.05$, it is 1.96); SD is the standard deviation of the main variable based on previous study; and d is the absolute error or precision based on previous study.

The primary outcome of this study is to investigate the evolution of exercise tolerance using the 6-MWT distance. According to Granger et al. (69), a 9.5% decline in the walking distance (i.e., exercise performance) during the 6-MWT test is sufficient to show a clinical decrease in exercise tolerance. Thus, based on the evolution of 6-MWT distances between the first and the second visit in our study, the hypothesis was that cancer patients will reduce, by at least 9.5%, their 6-MWT performance, and thus exhibit signs of exercise intolerance. We also determined the expected baseline 6-MWT results (659 ± 62 m) from the results observed in a healthy subjects group aged 55–75 years old (70), and a 7-m precision was calculated according to a test-retest

reliability performed by Demers et al. (67). Using an α level of 0.05 and a power ($1-\beta$) of 0.95, the total sample size was calculated as follows:

$$\text{Sample size} = \frac{1.96^2(62)^2}{7^2} = 301$$

Our sample ($n = 301$) will be equally divided into our three groups of interest: 100 lung cancer patients, 100 breast cancer patients, and 100 colorectal cancer patients.

Statistical Analysis

Normality and variance homogeneity will be investigated on all collected data using the Shapiro-Wilk test and the Levene test, respectively. Appropriate parametric or non-parametric analyses will then be performed. Statistical significance will be set at $P < 0.05$. All values will be expressed as mean \pm standard deviation or median \pm range.

A multivariate analysis of variance (MANOVA) will be used on our primary outcome (i.e., exercise tolerance) and secondary outcomes (i.e., quality of life, fatigue, physical activity level, strength, fatigability, body composition, cachexia, physical performance, and respiratory function) to protect against Type I errors arising from multiple comparisons. A two-way mixed-design ANOVA will be used (group [lung cancer – colorectal cancer – breast cancer] \times time [first visit – second visit – third visit]). Finally, if a significant difference is found, a multiple-comparison analysis will be performed using an appropriate *post-hoc* test.

Finally, interaction between specific variables will be tested with Pearson's correlation coefficients (r^2). For example, we plan to test the possible correlation between subjective and objective fatigue, or between exercise tolerance/quality of life and body composition.

Ethics and Dissemination

This prospective three-armed cohort study has been approved by the national ethics committee (2019-A00848-49). All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. Any amendment to the protocol will require the formal modification and approval by the same local ethics committee that approved the study prior to implementation and will be described transparently in subsequent reports. This study is also registered at ClinicalTrials.gov (NCT03956641, first posted in May 2019). Patient recruitment and data collection began in September 2019 and are being conducted at Paul Strauss Center Strasbourg and Cancer Institute Strasbourg Europe, Strasbourg, France.

DISCUSSION

The aim of the PROTECT-01 study will be to investigate the evolution of the physical status, from diagnosis to the end of first-line treatment, of patients with one of the three most common cancers, namely lung, breast, and colorectal (51). Therefore, the present investigation will identify the nature and severity of maladaptation related to exercise intolerance in these three types of cancer. Our results should contribute to identifying

the needs of each group of patients and to determining the most valuable exercise interventions to prescribe (i.e., modality, intensity, etc.) in order to counteract major disease-related physical and physiological alterations.

Rationale and Novelty

Although the consequences of the disease and the associated treatments on physical and physiological function are not completely unknown, the present study protocol is original in several aspects. First, this study is not dedicated to one specific physiological function or organ but is instead focused on assessments of respiratory and muscular functions, cachexia, muscle fatigue, exercise tolerance, perceived fatigue, and quality of life, in order to better prioritize what to target in future exercise prescriptions (e.g., resistance training). Importantly, the relationship between objective (i.e., neuromuscular) and subjective (i.e., perceived) measures of fatigue is insightful (71, 72) and has been clearly identified as a priority (73). Moreover, objective measurements of fatigue are requisite to investigate mechanistically cancer-related fatigue, while the majority of CRF research is, to date, questionnaire-based (2, 74–78). Indeed, while CRF is the major symptom of the disease, which can last despite clinical remission (15), muscle fatigue has not been as extensively investigated in cancer as it has been in other diseases associated with chronic fatigue, such as multiple sclerosis (62, 79) or heart failure (80).

Another strength of the “global” approach of our study is the concomitant interest in CRF and cachexia, two major symptoms (81) that may have substantial interaction (5, 30–32), as suggested in the vicious cycle presented in **Figure 1**. CRF has been shown to promote inactivity (17, 18), leading to muscle deconditioning (19–23) mainly characterized by a loss in muscle force and mass (4). These rapid muscle alterations are in turn increasing fatigue and fueling this vicious cycle (31). The potential link between these two symptoms seems strong but requires further investigation (72). The PROTECT-01 cohort study is designed to investigate this relationship between CRF and cancer cachexia in cancer patients using repeated measures from diagnosis to the end of first-line treatment. Moreover, the combination of iso-time and iso-status measurements between the three cancers investigated (i.e., after 8 weeks of treatment and after the first-line treatment, respectively) will be important in comparing the specific maladaptation associated with the type of cancer investigated despite differences in treatment durations. The iso-time comparison will be performed to identify the rate of change for each physical and physiological parameter assessed, while the iso-status comparison will be performed to compare the consequences of first-line treatment on our series of assessments across the three cancers investigated.

Expected Impact and Perspectives

The PROTECT-01 study is expected to bring to light the nature and severity of maladaptation related to exercise intolerance in the three most common cancers. This descriptive and comprehensive study is requisite in order to design interventional research projects with exercise interventions to target a major symptom or maladaptation observed. Importantly, if “exercise

is medicine” (82), it is essential to note that it works, to make an analogy, like a pill. Exercise needs to be prescribed with the appropriate “active principle” (i.e., exercise modality) and “dose” (i.e., exercise intensity and duration) to be effective (83). For example, the prevalence of cachexia is high (~50%) and greater in lung or colorectal cancers compared to breast cancer (3). Therefore, resistance training may be of particular interest for lung or colorectal cancer patients, while breast cancer patients may get more health benefits from aerobic exercise to focus on cardiovascular outcomes (9, 50). However, it should be emphasized that this speculation is done without a global and comparative approach, which is needed for such a conclusion. The goal of the PROTECT-01 cohort study will be to provide this approach and initiate future randomized control trials with specific exercise interventions for various cancer patients according to their circumstances. In a context where the suggestion of a unique exercise modality (i.e., resistance, aerobic, or combined training) as the best strategy for all cancer patients may not be convincing (84), we and others (49, 73, 83) believe that tailored exercise interventions are necessary to optimize cancer patient health outcomes and substantially improve their quality of life.

Methodological Considerations

In order to assess the evolution of the physical status of the patients, this study will require multiple visits from diagnosis to the end of first-line treatment. Thus, at the first visit, newly diagnosed cancer patients will be tested before starting any treatment, indicating that we will be able to assess effects of the disease at this time. However, subsequent visits will be performed during and at the end of first-line treatment, indicating that our measurements will assess the consequences of both the disease and the associated side effects of the treatment (18, 85, 86). Therefore, it will not be possible to isolate the effects of the disease vs. the treatments on our measures in this study. Regardless, it is more important to characterize the combined effect of these two stressors on the physical function of cancer patients, as we actually want to counteract them simultaneously in order to ultimately improve the survival and quality of life of these patients.

Cancer is a complex disease with various stages and a multitude of available antineoplastic treatments. As a consequence, the patient population can be heterogeneous. In order to avoid high variability between our participants, we decided to limit our inclusion criteria (**Table 1**) to the most frequent stages encountered at diagnosis in our clinical setup. There are still substantial differences in the treatment between participants; however, what matters in our experimental context is to assess the potential maladaptations of the disease with the treatment that is supposed to be the most optimal to their individual condition. This approach is driven by the end goal of our research projects, which is to determine the best-tailored exercise interventions for cancer patients, and not to assess the net efficacy of one specific treatment.

Finally, the physical activity level will likely differ between patients as well as individually throughout the

experiment. As we will be able to control for this variable using the GPAQ score, this will be a great opportunity to provide preliminary insights on the effect of physical activity on our measurements prior to interventional training studies.

ETHICS STATEMENT

The protocol was approved by the French Ethics Committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III, number ID RCB: 2019-A00848-49). All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JM, EH, RS, TP, MD, CB, MB, HC, PC, CF, MK-W, AB, SD, FE, XP, TH, and AP contributed to the study design as well as writing and/or editing the manuscript and approved the final

version of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

This work was supported by the Institut de Cancérologie Strasbourg Europe. This work has been published under the framework of the IdEx Unistra supported by the investments for the future program of the French Government.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Valérie Sartori, Alexandre Bernard, Manon Voegelin, Elodie Magisson, Dorette Goetz, and Anais Robert from the Clinical Research Department for their administrative and organizational support. We also want to greatly thank Nadine Adam for her very helpful support with English revisions.

REFERENCES

- Barnes EA, Bruera E. Fatigue in patients with advanced cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* (2002) 12:424–8. doi: 10.1136/ijgc-00009577-200209000-00002
- Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet Lond Engl.* (2003) 362:640–50. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14186-4
- Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primer.* (2018) 4:17105. doi: 10.1038/nrdp.2017.105
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* (2011) 12:489–95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Neefjes ECW, van den Hurk RM, Blauwhoff-Buskermolen S, van der Vorst MJD, Becker-Commissaris A, de van der Schueren MAE, et al. Muscle mass as a target to reduce fatigue in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2017) 8:623–9. doi: 10.1002/jcsm.12199
- Bye A, Sjøblom B, Wentzel-Larsen T, Grønberg BH, Baracos VE, Hjermstad MJ, et al. Muscle mass and association to quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2017) 8:759–67. doi: 10.1002/jcsm.12206
- Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol.* (2015) 1:778–84. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2378
- Jones JM, Olson K, Catton P, Catton CN, Fleshner NE, Krzyzanowska MK, et al. Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors. *J Cancer Surviv Res Pract.* (2016) 10:51–61. doi: 10.1007/s11764-015-0450-2
- Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French comprehensive cancer centres. *Br J Cancer.* (2010) 102:966–71. doi: 10.1038/sj.bjc.6605578
- Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, Lertzman M, Clement K. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. *J Pain Symptom Manage.* (2001) 21:95–102. doi: 10.1016/S0885-3924(00)00258-X
- Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MAG, Ringash J, Gotay C, et al. A global analysis of multiracial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer.* (2014) 120:302–11. doi: 10.1002/cncr.28382
- Raoof A, Yacoub S, Asaad Y, Hadithi TA. Quality of life among cancer patients treated with chemotherapy or radiotherapy in erbil city an evaluation study. *Cancer Clin Oncol.* (2015) 4:19. doi: 10.5539/cco.v4n1p19
- Enoka RM, Duchateau J. Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc.* (2016) 48:2228–38. doi: 10.1249/MSS.0000000000000929
- Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer.* (2004) 91:822–28. doi: 10.1038/sj.bjc.6602012
- 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. doi: 10.1200/JCO.2001.19.14.3385
- Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist.* (2000) 5:353–60. doi: 10.1634/theoncologist.5-5-353
- Ferrioli E, Skipworth RJE, Hendry P, Scott A, Stensteth J, Dahele M, et al. Physical activity monitoring: a responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy? *J Pain Symptom Manage.* (2012) 43:1025–35. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.06.013
- Christensen JF, Jones LW, Andersen JL, Dugaard G, Rorth M, Hojman P. Muscle dysfunction in cancer patients. *Ann Oncol.* (2014) 25:947–58. doi: 10.1093/annonc/mdt551
- Brioche T, Pagano AF, Py G, Chopard A. Muscle wasting and aging: experimental models, fatty infiltrations, and prevention. *Mol Aspects Med.* (2016) 50:56–87. doi: 10.1016/j.mam.2016.04.006
- Bodine SC. Disuse-induced muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.* (2013) 45:2200–8. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.011
- Chopard A, Hillock S, Jasmin BJ. Molecular events and signalling pathways involved in skeletal muscle disuse-induced atrophy and the impact of countermeasures. *J Cell Mol Med.* (2009) 13:3032–50. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00864.x
- Demangel R, Treffel L, Py G, Brioche T, Pagano AF, Bareille M-P, et al. Early structural and functional signature of 3-day human skeletal muscle disuse using the dry immersion model. *J Physiol.* (2017) 595:4301–15. doi: 10.1113/JP273895
- Oikawa SY, Holloway TM, Phillips SM. The impact of step reduction on muscle health in aging: protein and exercise as countermeasures. *Front Nutr.* (2019) 6:75. doi: 10.3389/fnut.2019.00075
- Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* (2008) 27:793–99. doi: 10.1016/j.cnu.2008.06.013
- Madeddu C, Mantovani G, Gramignano G, Astara G, Macciò A. Muscle wasting as main evidence of energy impairment in cancer cachexia: future therapeutic approaches. *Future Oncol Lond Engl.* (2015) 11:2697–710. doi: 10.2217/fo.15.195

26. Macciò A, Busquets S, Madeddu C, Argilés JM. Editorial: biological mechanism-based and patient-centered management of cancer-related symptoms and syndromes. *Front Physiol.* (2018) 9:1819. doi: 10.3389/fphys.2018.01819
27. Farkas J, von Haehling S, Kalantar-Zadeh K, Morley JE, Anker SD, Lainscak M. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2013) 4:173–8. doi: 10.1007/s13539-013-0105-y
28. Martin L, Senese P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol.* (2015) 33:90–9. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894
29. Arthur ST, Noone JM, Van Doren BA, Roy D, Blanchette CM. One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA. *Drugs Context.* (2014) 3:212265. doi: 10.7573/dic.212265
30. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist.* (2007) 12:22–34. doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-22
31. Powers SK, Lynch GS, Murphy KT, Reid MB, Zijdewind I. Disease-induced skeletal muscle atrophy and fatigues in limb muscle. *Biomed Biophys Res Commun.* (2013) 435:488–92. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.018
32. Kelley GA, Kelley KS. Exercise and cancer-related fatigue in adults: a systematic review of previous systematic reviews with meta-analyses. *BMC Cancer.* (2017) 17:693. doi: 10.1186/s12885-017-3687-5
33. Mustian KM, Peppone L, Darling TV, Palesh O, Heckler CE, Morrow GR. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. *J Support Oncol.* (2009) 7:158–167.
34. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* (2008) 11:CD006145. doi: 10.1002/14651858.CD006145.pub2
35. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2015) 6:197–207. doi: 10.1002/jcsm.12043
36. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* (2013) 4:111–24. doi: 10.1007/s13539-012-0096-0
37. Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the role of exercise in cancer cachexia therapy. *Am J Lifestyle Med.* (2019) 13:46–60. doi: 10.1177/1559827617725283
38. INCa. *Plan Cancer 2014–2019* (2015).
39. INSERM. *Activité Physique: Prévention et Traitement des Maladies Chroniques.* Collection Expertise collective. Montrouge: EDP Sciences. (2019).
40. Hayes SC, Newton RU, Spence RR, Galvão DA. The exercise and sports science Australia position statement: exercise medicine in cancer management. *J Sci Med Sport.* (2019) 22:1175–99. doi: 10.1016/j.jsams.2019.05.003
41. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American college of sports medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* (2010) 42:1409–26. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
42. Stefani L, Galanti G, Klika R. Clinical implementation of exercise guidelines for cancer patients: adaptation of ACSM's guidelines to the Italian model. *J Funct Morphol Kinesiol.* (2017) 24. doi: 10.3390/jfink2010004
43. Stout NL, Baima J, Swisher AK, Winters-Stone KM, Welsh J. A systematic review of exercise systematic reviews in the cancer literature (2005–2017). *PM R.* (2017) 9:S347–84. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074
44. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev.* (2017) 52:91–104. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.010
45. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol.* (2009) 10:598–605. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70031-2
46. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* (2011) 20:123–33. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0988
47. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The impact of exercise on cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. *Epidemiol Rev.* (2017) 39:71–92. doi: 10.1093/epirev/mxx007
48. van der Leeden M, Huijsmans RJ, Geleijn E, de Rooij M, Konings IR, Buffart LM, et al. Tailoring exercise interventions to comorbidities and treatment-induced adverse effects in patients with early stage breast cancer undergoing chemotherapy: a framework to support clinical decisions. *Disabil Rehabil.* (2018) 40:486–96. doi: 10.1080/09638288.2016.1260647
49. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, et al. The risk of heart failure and other cardiovascular hospitalizations after early stage breast cancer: a matched cohort study. *J Natl Cancer Inst.* (2019) 111:854–62. doi: 10.1093/jnci/djy218
50. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* (2018) 68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
51. Butt Z, Lai J, Rao D, Heinemann AW, Bill A, Cella D. Measurement of fatigue in cancer, stroke, and HIV using the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) scale. *J Psychosom Res.* (2013) 74:64–8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.10.011
52. Armstrong T, Bull F. Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *J Public Health.* (2006) 14:66–70. doi: 10.1007/s10389-006-0024-x
53. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* (1993) 85:365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365
54. Bosy-Westphal A, Schautz B, Later W, Kehayias JJ, Gallagher D, Müller MJ. What makes a BIA equation unique? Validity of eight-electrode multifrequency BIA to estimate body composition in a healthy adult population. *Eur J Clin Nutr.* (2013) 67:S14–21. doi: 10.1038/ejcn.2012.160
55. Benavides-Rodríguez L, García-Hermoso A, Rodrigues-Bezerra D, Izquierdo M, Correa-Bautista JE, Ramírez-Vélez R. Relationship between handgrip strength and muscle mass in female survivors of breast cancer: a mediation analysis. *Nutrients.* (2017) 9:695. doi: 10.3390/nu9070695
56. Freitag N, Weber PD, Sanders TC, Schulz H, Bloch W, Schumann M. High-intensity interval training and hyperoxia during chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* (2018) 97:e11068. doi: 10.1097/MD.00000000000011068
57. Lundberg M, Dickinson A, Nikander P, Orell H, Mäkitie A. Low-phase angle in body composition measurements correlates with prolonged hospital stay in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol (Stockh).* (2019) 139:383–7. doi: 10.1080/00016489.2019.1566779
58. Ferrario C, Cosentino D, Lines H, Cross T, Dixon S. Factors influencing the length of stay for breast cancer patients undergoing mastectomy: an independent sector perspective. *Eur J Surg Oncol.* (2016) 42:S23. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.094
59. Mathiowetz V. Grip and pinch strength measurements. In: Amundsen LR, ed. *Muscle Strength Testing: Instrumented and Non-Instrumented Systems.* New York, NY: Churchill Livingstone (1990). p. 163–7.
60. Fess EE. Grip strength. In: American Society of Hand Therapists, ed. *Clinical Assessment Recommendations.* 2nd ed. Garner, NC: American Society of Hand Therapists (1992). p. 41–5.
61. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* (2001) 81:1725–89. doi: 10.1152/physrev.2001.81.4.1725
62. Freire AN, Guerra RO, Alvarado B, Guralnik JM, Zunzunegui MV. Validity and reliability of the short physical performance battery in two diverse older adult populations in Quebec and Brazil. *J Aging Health.* (2012) 24:863–78. doi: 10.1177/0898264312438551
63. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* (2000) 55:M221–31. doi: 10.1093/gerona/55.4.M221
64. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* (2002) 166:111–7. doi: 10.1164/ajrcm.166.1.at1102
65. Jones LW, Hornsby WE, Goetzinger A, Forbes LM, Sherrard EL, Quist M, et al. Prognostic significance of functional capacity and exercise behavior

- in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. (2012) 76:248–52. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.10.009
67. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S, RESOLVD Pilot Study Investigators. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J*. (2001) 142:698–703. doi: 10.1067/mhj.2001.118468
 68. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med*. (2013) 35:121–6. doi: 10.4103/0253-7176.116232
 69. Granger CL, Holland AE, Gordon IR, Denehy L. Minimal important difference of the 6-minute walk distance in lung cancer. *Chron Respir Dis*. (2015) 12:146–54. doi: 10.1177/1479972315575715
 70. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med*. (2006) 100:658–65. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.003
 71. Veni T, Boyas S, Beaune B, Bourgeois H, Rahmani A, Landry S, et al. Handgrip fatiguing exercise can provide objective assessment of cancer-related fatigue: a pilot study. *Support Care Cancer*. (2019) 27:229–38. doi: 10.1007/s00520-018-4320-0
 72. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Hornby L, Lucar E, Bacon SL, et al. Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. (2010) 1:177–85. doi: 10.1007/s13539-010-0016-0
 73. 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. doi: 10.1186/s12885-018-4668-z
 74. Abrahams HJ, Gielissen ME, Schmits IC, Verhagen CA, Rovers MM, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol*. (2016) 27:965–74. doi: 10.1093/annonc/mdw099
 75. Zick SM, Sen A, Wyatt GK, Murphy SL, Arnedt JT, Harris RE. Investigation of 2 types of self-administered acupressure for persistent cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. (2016) 2:1470–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1867
 76. Molassiotis A, Bardy J, Finnegan-John J, Mackereth P, Ryder DW, Filshie J, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. (2012) 30:4470–6. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6222
 77. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol*. (2017) 3:961–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6914
 78. Storey DJ, McLaren DB, Atkinson MA, Butcher I, Frew LC, Smyth JF, et al. Clinically relevant fatigue in men with hormone-sensitive prostate cancer on long-term androgen deprivation therapy. *Ann Oncol*. (2012) 23:1542–9. doi: 10.1093/annonc/mdr447
 79. Steens A, Heersema DJ, Maurits NM, Renken RJ, Zijdwind I. Mechanisms underlying muscle fatigue differ between multiple sclerosis patients and controls: a combined electrophysiological and neuroimaging study. *NeuroImage*. (2012) 59:3110–8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.038
 80. Harridge SD, Magnusson G, Gordon A. Skeletal muscle contractile characteristics and fatigue resistance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. (1996) 17:896–901. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014971
 81. Stewart GD, Skipworth RJE, Fearon KCH. Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med Lond Engl*. (2006) 6:140–3. doi: 10.7861/clinmedicine.6-2-140
 82. Lobelo F, Stoutenberg M, Hutber A. The exercise is medicine global health initiative: a 2014 update. *Br J Sports Med*. (2014) 48:1627–33. doi: 10.1136/bjsports-2013-093080
 83. Lucia A, Earnest C, Pérez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol*. (2003) 4:616–25. doi: 10.1016/S1470-2045(03)01221-X
 84. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen II, Kaasa S, Oldervoll LM. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. (2013) 88:573–93. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.001
 85. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. (2001) 30:135–42. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003451
 86. Mustian KM, Sprod LK, Palesh OG, Peppone LJ, Janelins MC, Mohile SG, et al. Exercise for the management of side effects and quality of life among cancer survivors. *Curr Sports Med Rep*. (2009) 8:325–30. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181c22324
- Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Copyright © 2020 Mallard, Hucteau, Schott, Petit, Demarchi, Belletier, Ben Abdelghani, Cavinato, Chiappa, Fischbach, Kalish-Weindling, Bousinière, Dufour, Favret, Pivot, Hureau and Pagano. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ÉTUDE A1

Développement d'une atrophie musculaire et d'infiltrations graisseuses chez des patientes atteintes d'un cancer du sein traité par chimiothérapie

IMPLICATIONS PERSONNELLES

En tant que co-investigatrice principale, j'ai participé à la conception de l'étude et à la rédaction de la demande d'autorisation auprès du comité de protection des personnes. J'ai participé au recrutement des patientes. J'ai assisté le médecin lors des biopsies musculaires et j'ai participé aux échographies musculaires. J'ai aidé à la réalisation des western blots et j'ai réalisé les scripts des quantifications histologiques. J'ai participé à la relecture de l'article dont je suis deuxième auteur.

ARTICLE PUBLIÉ

Mallard J, **Hucteau E**, Bender L, Charlot A, Debrut L, Pflumio C, Trenszt P, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. (2022). Development of skeletal muscle atrophy and intermuscular adipose tissue in early breast cancer patients treated with chemotherapy. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 323(4):C1325-C1332.



RAPID REPORT

Development of skeletal muscle atrophy and intermuscular adipose tissue in patients with early breast cancer treated with chemotherapy

Joris Mallard,^{1,2,3} Elyse Hucteau,^{1,2,3} Laura Bender,³ Anouk Charlot,¹ Léa Debrut,¹ Carole Pflumio,³ Philippe Trenzsz,³ Roland Schott,³ Fabrice Favret,^{1,2} Xavier Pivot,³ Thomas J. Hureau,^{1,2} and Allan F. Pagano^{1,2}

¹Faculté de médecine, maïeutique et sciences de la santé, “Mitochondrie, Stress oxydant, Protection musculaire,” Université de Strasbourg, Strasbourg, France; ²Faculté des Sciences du Sport, Centre Européen d’Enseignement de Recherche et d’Innovation en Physiologie de l’Exercice (CEERIPE), Université de Strasbourg, Strasbourg, France; and ³Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France

Abstract

Chemotherapy is a common therapy to treat patients with breast cancer but also leads to skeletal muscle deconditioning. Skeletal muscle deconditioning is multifactorial and intermuscular adipose tissue (IMAT) accumulation is closely linked to muscle dysfunction. To date, there is no clinical study available investigating IMAT development through a longitudinal protocol and the underlying mechanisms remain unknown. Our study was dedicated to investigating IMAT content in patients with early breast cancer who were treated with chemotherapy and exploring the subsequent cellular mechanisms involved in its development. We included 13 women undergoing chemotherapy. Muscle biopsies and ultrasonography assessment were performed before and after chemotherapy completion. Histological and Western blotting analyses were conducted. We found a substantial increase in protein levels of three mature adipocyte markers (perilipin, +901%; adiponectin, +135%; FABP4, +321%; $P < 0.05$). These results were supported by an increase in oil red O-positive staining (+358%; $P < 0.05$). A substantial increase in PDGFR α protein levels was observed (+476%; $P < 0.05$) highlighting an increase in fibro-adipogenic progenitors (FAPs) content. The cross-sectional area of the vastus lateralis muscle fibers substantially decreased (–21%; $P < 0.01$), and muscle architecture was altered, as shown by a decrease in fascicle length (–15%; $P < 0.05$) and a decreasing trend in muscle thickness (–8%; $P = 0.08$). We demonstrated both IMAT development and muscle atrophy in patients with breast cancer who were treated with chemotherapy. FAPs, critical stem cells inducing both IMAT development and skeletal muscle atrophy, also increased, suggesting that FAPs likely play a critical role in the skeletal muscle deconditioning observed in patients with breast cancer who were treated with chemotherapy.

fatty infiltrations; fibro-adipogenic progenitors (FAPs); IMAT; muscle architecture; skeletal muscle deconditioning

INTRODUCTION

Chemotherapy is a common therapy to treat patients with early breast cancer that leads to severe off-target side effects that profoundly affect the patients’ quality of life and treatment tolerance. Among these side effects, skeletal muscle deconditioning is a significant adverse event in patients with breast cancer treated by chemotherapy and is characterized by a substantial decrease in muscle mass and force, ultimately leading to reduced exercise tolerance (1). If structural alterations such as a decrease in myofiber cross-sectional area (CSA) play a critical role in muscle atrophy, impairment in muscle quality drastically affects exercise tolerance (1, 2). In a previous study (3), we documented severe mitochondrial alterations in patients with breast cancer that may explain the decrease in cardiorespiratory fitness (4). Nevertheless, other factors should be

studied, such as intermuscular adipose tissue (IMAT) development (1, 2, 5).

IMAT is characterized by the presence of adipocytes between muscle fibers and groups (2). An exacerbated accumulation is considered as a characteristic of skeletal muscle deconditioning, leading to a decrease in muscle force and exercise tolerance (2, 5, 6). Interestingly, a preclinical study reported that even if IMAT accumulation occurs concomitantly with muscle atrophy, it has an independent impact on muscle contraction (7). To date, two cross-sectional studies compared patients with breast cancer to healthy subjects and showed, through magnetic resonance imagery, an increase in thigh IMAT content. In a recent study conducted in patients with breast cancer, it was concluded that IMAT was a significant prognostic factor of survival outcomes, highlighting the importance of IMAT development in patients’ health evolution (8).



Correspondence: A. F. Pagano (allan.pagano@unistra.fr).
Submitted 18 August 2022 / Revised 7 September 2022 / Accepted 7 September 2022

http://www.ajpcell.org

0363-6143/22 Copyright © 2022 The Authors. Licensed under Creative Commons Attribution CC-BY 4.0.

Published by the American Physiological Society
Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajpcell (130.079.820.097) on October 12, 2022.



C1325

As reported in our recent review (1), we did not find any study exploring the cellular mechanisms involved in IMAT development in breast cancer. Previous studies in muscle disease or pathological conditions consensually identified that fibro-adipogenic progenitors (FAPs) could differentiate into adipose and fibrotic tissue (9–11). FAPs represent a population of muscle-specific mesenchymal stem cells located in the interstitial space of muscle fibers (12). They are the primary cells expressing the cell surface receptor PDGFR α and trigger the development of IMAT (2, 13). In the context of patients with cancer, only one study reported that patients with cachectic pancreatic cancer displayed an increase in FAP content with exacerbated fibrotic tissue and lipids deposits (14).

To date, although patients with breast cancer experience increased IMAT content compared with healthy subjects (15, 16), there is no study investigating IMAT content through a longitudinal clinical study protocol. The underlying mechanisms remain unknown, and a more comprehensive understanding of the cellular processes is needed. Thus, our study was dedicated to investigating IMAT content in patients with early breast cancer who were treated with chemotherapy and exploring the subsequent cellular mechanisms involved in its development.

MATERIAL AND METHODS

Participants and Study Design

As fully described previously (3), 13 patients (56 \pm 12 yr; 76 \pm 15 kg) from the Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) were included in this study (NCT04638712). The eligibility criteria included nonpregnant women at least 18 yr old with early breast cancer treated with chemotherapy including an epirubicin-cyclophosphamide regimen followed by weekly paclitaxel. All patients provided written informed consent before enrollment, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the ethics approval received from the national ethics committee (Registration Number 2020-A01266-33). Two visits were performed: before the first chemotherapy (CT) administration (pre-CT) and within 1 wk after the last CT administration (post-CT).

Skeletal Muscle Biopsies

Skeletal muscle biopsies were obtained pre- and post-CT from the left vastus lateralis muscle using a 5-mm Bergström biopsy needle under local anesthesia (3). Tissue for histological analyses was embedded in small silicone casts filled with a cryoprotectant agent (OCT, Sakura, Finetek), immediately cooled in 2-methylbutane immersed in liquid nitrogen and stored at -80°C . Muscle tissue for Western blotting analysis was immediately frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C .

Cryosectioning and Histological Analyses

Transverse serial cross sections (7 μm) were obtained using a cryostat maintained at -20°C . Sections were then blocked (1 \times PBS/5% normal serum/0.3% Triton X-100), and laminin primary antibody (Thermo Fisher Scientific, MA1-06100, 1:100) was diluted in dilution buffer (1 \times PBS/1% BSA/0.3% Triton X-100) and incubated overnight at 4°C . Three washes

with PBS were performed before applying secondary antibody (Abcam, ab175476, 1:1,000) at room temperature for 1 h, and ProLong diamond antifade mountant was used (Thermo Fisher Scientific, 36961). Stained slides were digitalized with the Zeiss Apotome.2 microscope with a $\times 20$ objective (Hamamatsu), and myofiber CSA was semiautomatically quantified using SMASH application on MATLAB software (v. R2021b) (17). In addition, we investigated the lipid content through oil red O staining. Only lipids outside muscle fibers were quantified (MATLAB software v. R2021b) to exclude myocellular triglyceride content and then reflect IMAT deposits. Finally, collagen area was investigated through modified Masson's trichrome staining (18) and quantified with MATLAB software (v. R2021b).

Western Blotting and Antibodies

Procedures of Western blotting were fully described previously (3). Primary antibodies from Cell Signaling were used: anti-adiponectin (No. 2789, 1:500), anti-C/EBP α (No. 8178S, 1:1,000), anti-PDGFR α (No. 3174S, 1:1,000), anti-perilipin (No. 9349S, 1:1,000); from Thermo Fisher Scientific: anti-collagen I (PA5-95137, 1:1,000), anti-FAPB4 (No. 710189; 1:500), anti-fibronectin (PA5-29578, 1:1,000); and from Santa Cruz: anti-PPAR γ (Sc-150, 1:200). Anti-rabbit (Cell Signaling, 1:4,000, No. 7074S) or anti-mouse (Cell Signaling, 1:4,000, No. 7076S) were used as secondary antibodies and protein ladder from Thermo Fisher Scientific was used (26620). Proteins were visualized by enhanced chemiluminescence (iBright 1500 Imaging System, Invitrogen) and quantified with ImageJ Software (v.1.8.0). Ponceau coloration was used as the loading control.

Ultrasonography

The muscle architecture of the right vastus lateralis muscle was investigated using an ultrasound scanner (Toshiba Aplio XV; Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan) with a 58-mm linear probe (PLT-805AT 8.0-MHz). Patients were lying down, and their knees were extended and relaxed. A water-soluble transmission gel was applied to the scanning head of the probe, placed perpendicular to the skin and longitudinally at 62.5% between the anterior superior iliac spine and the lateral condyle of the femur. Muscle thickness and fascicle length (through extrapolation of the visible part of the fascicle) were calculated as previously described (19). Echogenicity was used as an indirect reflection of muscle quality and IMAT content (20) and was determined based on the grayscale analysis of each pixel contained in three squares with similar length. Five different images were analyzed by two independent investigators using ImageJ software (v.1.8.0) and the mean was calculated and used for statistical analyses.

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

As described previously (3), we conducted a sample size calculation and enrolled 13 patients. The Shapiro-Wilk test was used to test the normality of the data. Appropriate parametric or nonparametric analyses were then performed (*t* test or Wilcoxon tests, respectively) to compare pre- and post-CT variables. Statistical significance was set at $P < 0.05$, and all values are expressed as the means \pm standard

deviation (SD). Statistical analyses and graphs were made with GraphPad Prism 8 software.

RESULTS

The data collected in this study were part of the same experimental protocol as Mallard et al. (3). There is no overlap in the data presented apart from patient characteristics.

Patient Characteristics

We found no variation between the pre- and post-CT measurements for body weight (76 ± 15 kg vs. 75 ± 14 kg; $P = 0.7$). Two patients were unwilling to undergo the second muscle biopsy, and one patient declined the second ultrasonography procedure, resulting in $n = 11$ for muscle biopsy analyses and $n = 12$ for muscle architecture analyses.

IMAT, Adipogenesis, and Fibro-Adipogenic Progenitor Content

We found a substantial increase in mature adipocyte markers post-CT, reaching +901% for perilipin protein

levels ($P < 0.05$; Fig. 1A), +135% for adiponectin protein levels ($P < 0.05$; Fig. 1B), and +321% for FABP4 protein levels ($P < 0.05$; Fig. 1C). These results were supported by an increase in oil red O-positive staining quantified only between the muscle fibers (+358%; $P < 0.05$, Fig. 1D). Altogether, these results highlighted an increase in IMAT content. We therefore investigated late adipogenic transcription factors, and despite no change in PPAR γ protein levels ($P = 0.6$; Fig. 2A), an increase in C/EBP α protein levels was found (+114%; $P < 0.05$; Fig. 2B). Finally, a substantial increase in PDGFR α protein levels was observed post-CT, reaching +476% ($P < 0.05$; Fig. 2C) and highlighting an increase in FAP content following CT.

Fibrosis Markers Expression

Considering that FAPs are also able to differentiate into fibrotic tissue, we investigated key fibrosis markers. We did not report any changes in fibronectin protein levels ($P = 0.6$; Fig. 3A) or collagen I protein levels ($P = 0.5$; Fig. 3B). These results were further supported by the absence of change in collagen area ($P = 0.5$; Fig. 3C).

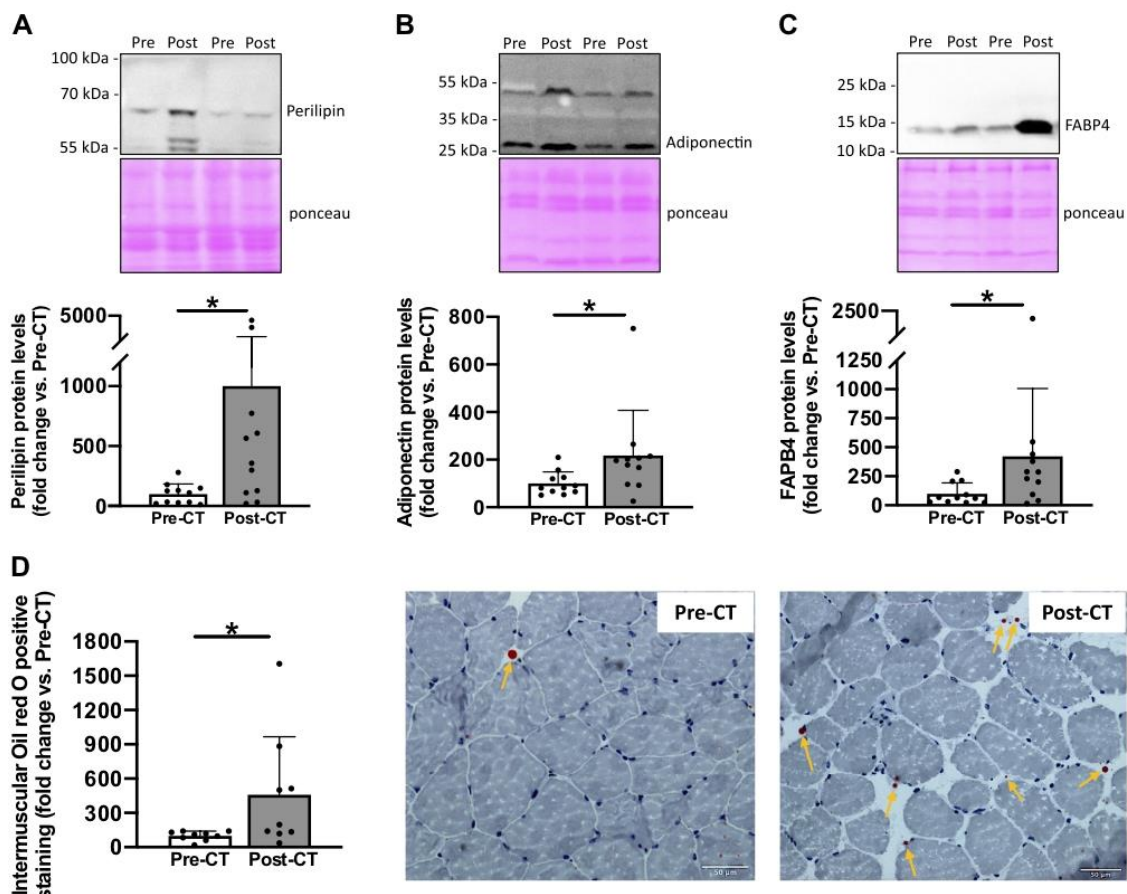


Figure 1. Changes in key markers of intermuscular adipose tissue content. Perilipin (A), adiponectin (B), and FABP4 (C) protein levels from vastus lateralis muscle biopsies taken before (Pre) and after (Post) chemotherapy (CT) ($n = 11$). For each Western blot, two representative subjects are displayed. Oil red O staining from transverse cross sections of vastus lateralis muscle biopsies pre- and post-CT and representative images of muscle transversal sections (D). Biopsy samples from two patients were of poor quality and were excluded from histological analysis ($n = 9$). All values are expressed as the means \pm SD. * $P < 0.05$.

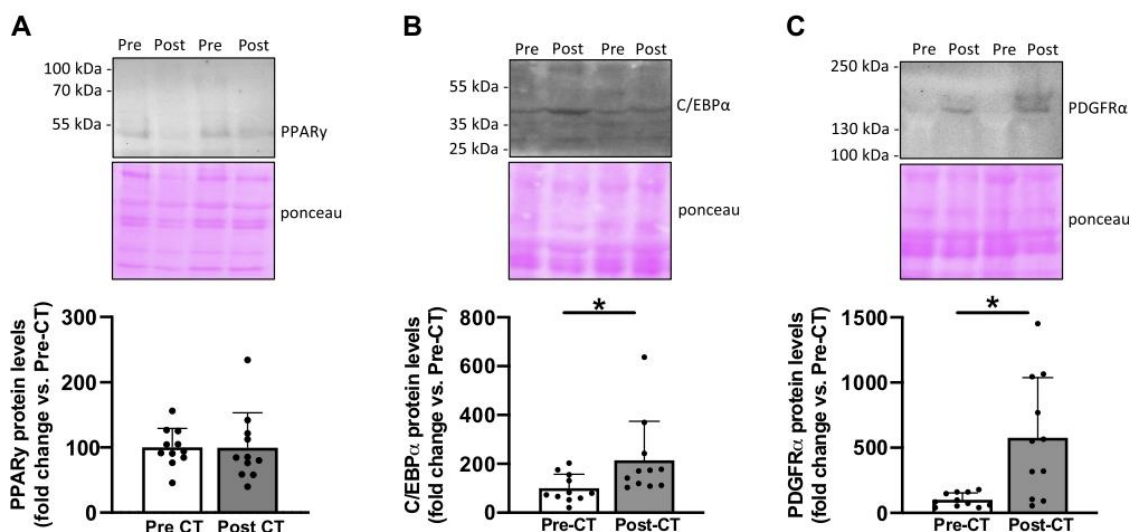


Figure 2. Changes in key markers of adipogenesis and fibro-adipogenic progenitor content. PPAR γ (A), C/EBP α (B), and PDGFR α (C) protein levels from vastus lateralis muscle biopsies taken before (Pre) and after (Post) chemotherapy (CT) ($n = 11$). For each Western blots, two representative subjects are displayed. All values are expressed as the means \pm SD. * $P < 0.05$.

Muscle Atrophy, Architecture, and Echogenicity

The CSA of the vastus lateralis muscle fibers substantially decreased post-CT ($3,830 \pm 648 \mu\text{m}^2$ vs. $3,031 \pm 508 \mu\text{m}^2$; -21% ; $P < 0.01$; Fig. 4A), showing muscle atrophy. Muscle architecture was also altered after CT treatment, as shown by a decrease in fascicle length (6.57 ± 0.62 vs. 5.61 ± 0.42 cm; -15% ; $P < 0.05$; Fig. 4B) and a decreasing trend in muscle thickness (1.85 ± 0.15 vs. 1.71 ± 0.35 cm; -8% ; $P = 0.08$; Fig. 4C). Echogenicity was not affected, suggesting no change in muscle quality over time ($P = 0.14$; Fig. 4D).

DISCUSSION

This longitudinal clinical study aimed to investigate IMAT content in patients with early breast cancer who were treated with chemotherapy (CT) and explore the subsequent cellular mechanisms. We concomitantly reported a skeletal muscle atrophy and an increase in IMAT content, probably as a consequence of FAP accumulation, as evidenced by the increase in PDGFR α protein levels. Importantly, our study design does not allow us to dissociate the specific effect of the cancer or the chemotherapy treatment, and the development of both skeletal muscle IMAT and atrophy may be the consequence of a delicate combination of physiological stressors, including the disease and its treatment.

Increase in Vastus Lateralis IMAT Content following Chemotherapy

We showed an increase in IMAT content, as evidenced by a substantial increase in protein levels of key mature adipocyte markers, such as perilipin, adiponectin, and FABP4 (5, 13). If their function is different, they represent commonly used markers of adipocytes (10, 13, 21). It should be noted that these mature adipocytes markers allow us to come to

the conclusion of increased IMAT content, but do not allow us to understand the exact role that these proteins might have in this IMAT development. The increase in IMAT content was also supported by the increase in intermuscular lipids content, as shown by the increase in oil red O positive staining quantified between the muscle fibers. Altogether, these results indicate an increase in IMAT content at the cellular level in the vastus lateralis muscle of patients with breast cancer who were treated with CT, and extend previous results from cross-sectional studies comparing patients with healthy controls (15, 16).

We next investigated key adipogenesis markers and found that C/EBP α slightly increased post-CT whereas PPAR γ remained unchanged. These results appear paradoxical as given the large increase in mature adipocyte markers post-CT, one could expect to observe an increase in adipogenesis markers. However, by drawing a parallel between the widely studied cellular mechanisms driving muscle atrophy and those of IMAT development, we could also hypothesize that adipogenesis markers might have been upregulated earlier during CT. Indeed, cellular processes triggering muscle atrophy usually return to “normal” expression values when muscle atrophy is established (22–24). In our study, following the completion of 18 wk of CT treatment, the mature adipocytes were well established without any residual upregulation of adipogenesis markers driving adipocyte differentiation. The knowledge that IMAT development mechanisms occur within days of muscle disuse further supports this interpretation (5).

IMAT Development and Fibro-Adipogenic Progenitor Accumulation: An Unwelcome Combination

Although the implication of FAPs in IMAT development was consensually admitted in various conditions (2, 9, 13, 21), we highlighted FAPs accumulation in patients with

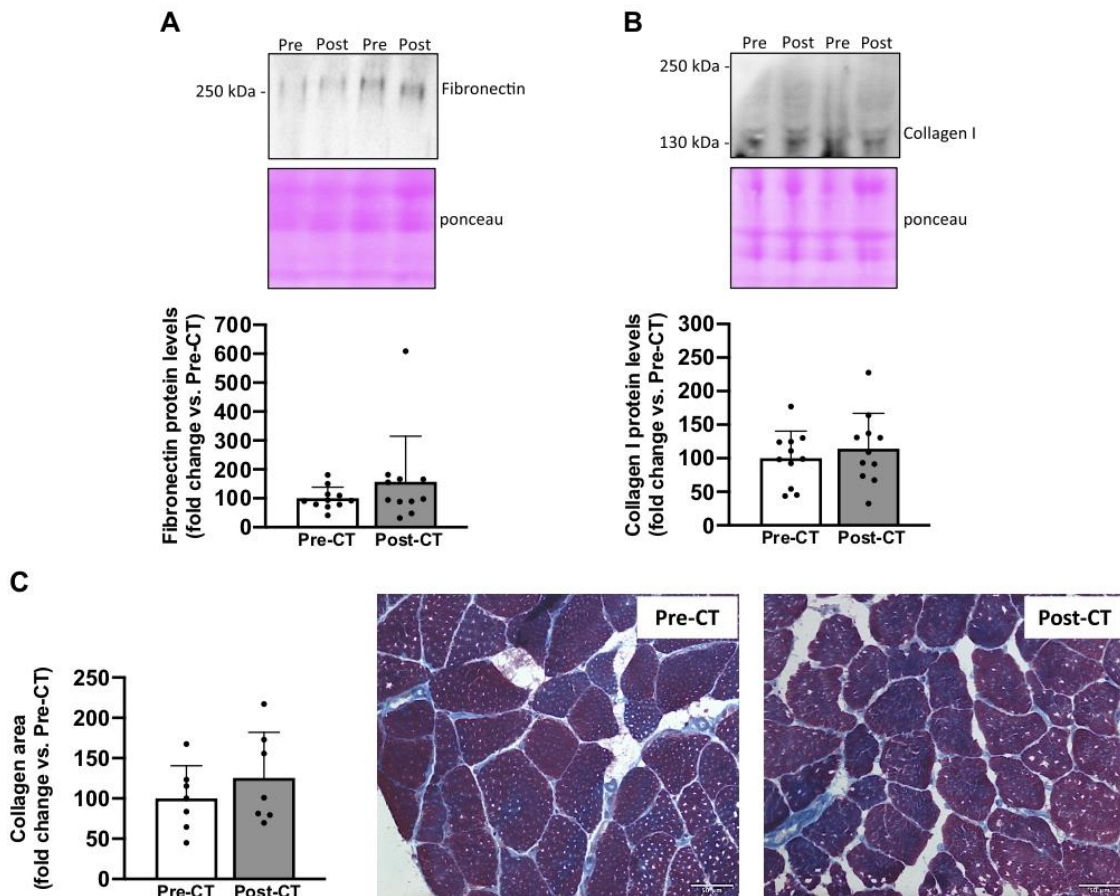


Figure 3. Changes in markers of fibrosis. Fibronectin (A) and collagen I (B) protein levels from vastus lateralis muscle biopsies taken before (Pre) and after (Post) chemotherapy (CT) ($n = 11$). For each Western blot, two representative subjects are displayed. Modified Masson's trichrome staining from transverse cross sections of vastus lateralis muscle biopsies pre- and post-CT and representative images of muscle transversal sections with collagen stained in blue (C). Biopsy samples from four patients were of poor quality and were excluded from histological analysis ($n = 7$). All values are expressed as the means \pm SD. * $P < 0.05$.

breast cancer. Indeed, we established a substantial increase in PDGFR α protein levels post-CT, and FAPs represent the primary cells expressing the cell surface receptor PDGFR α . Thus, our results may indicate that FAPs are implicated in IMAT accumulation in patients with breast cancer undergoing CT but preclinical investigations are necessary to highlight a direct mechanistic link.

Although FAPs essentially promote more fibrotic tissue formation than adipose tissue in various myopathies (10, 11, 25, 26), we did not observe changes in collagen area as well as fibrosis markers such as protein levels of fibronectin and collagen I. Our results suggest that FAPs differentiate into adipose tissue rather than fibrotic tissue in patients with breast cancer who were treated with CT. It will be of interest to determine whether CT directly promotes FAP differentiation into adipocytes, whether an unfavorable cellular microenvironment mediates it, or whether it could be a combination of both (13, 27). Isolation of FAPs from muscle biopsies would allow us to investigate, through in vitro experiments, whether the

chemotherapy, the tumor or the combination of both play a direct role in FAP differentiation into adipocytes.

Are Fibro-Adipogenic Progenitors Responsible for Both IMAT Accumulation and Muscle Atrophy?

We reported substantial muscle atrophy characterized by a decrease in the CSA of vastus lateralis muscle fibers, reaching -21% post-CT. This result is supported by previous studies showing a similar decrease in patients with breast cancer (28) and in preclinical models (29, 30). Undoubtedly, muscle atrophy appears to be a strong maladaptation consecutive to breast cancer treatment, and it negatively influences both treatment tolerance and disease-free survival (1). Using ultrasonography to investigate vastus lateralis muscle architecture, we found a significant reduction in fascicle length, combined with a trend for a decrease in muscle thickness ($P = 0.08$) post-CT. Notably, the decrease in vastus lateralis muscle fiber CSA was comparable with the considerable effect of 60 years of healthy aging (31), whereas the muscle

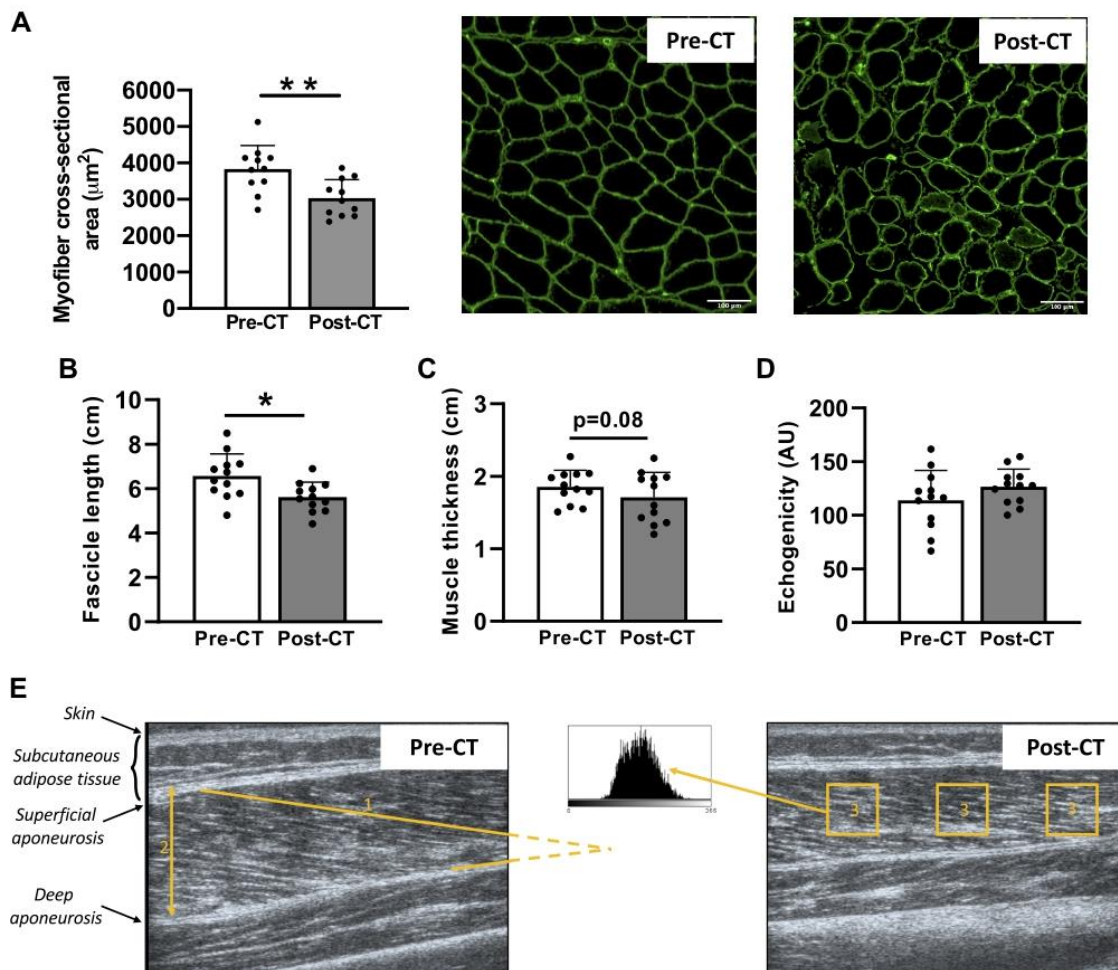


Figure 4. Changes in cross-sectional area, muscle architecture, and echogenicity of the vastus lateralis muscle. Cross-sectional area of vastus lateralis muscle fibers (A) before (Pre) and after (Post) chemotherapy (CT) and representative transversal muscle sections with laminin staining ($n = 11$). Fascicle length (B), muscle thickness (C), and echogenicity (D) of the vastus lateralis muscle obtained pre- and post-CT ($n = 12$). Representative ultrasonography images of the vastus lateralis pre- and post-CT (E) with the different parameters analyzed (1: fascicle length through extrapolation of the visible part of the fascicle; 2: muscle thickness; 3: echogenicity). All values are expressed as the means \pm SD. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

architecture reorganization was comparable with 5 wk of bedrest (32), an extreme muscle disuse model. Both comparisons strongly highlight the profound impact of breast cancer and its chemotherapy treatment on the skeletal muscle apparatus.

In this clinical study, we reported the simultaneous presence of IMAT accumulation and muscle atrophy in patients with breast cancer, as highlighted in many other human skeletal muscle deconditioning models (2, 5, 33, 34). If FAP accumulation plays a critical role in IMAT development, it may also represent an early marker of muscle atrophy. Indeed, FAPs have been recently identified to promote skeletal muscle atrophy in animal models through inflammatory pathways such as IL-6/STAT3 or IL-1 β (35, 36). Thus, if we speculate that FAPs represent a crucial initiator of skeletal muscle atrophy in patients with breast cancer, their specific

role in the cross talk between skeletal muscle atrophy and IMAT development needs to be extensively studied.

The Use of Echogenicity to Quantify IMAT Accumulation

Echogenicity, a parameter obtained noninvasively through ultrasonography, has been recommended to assess muscle quality and the indirect presence of IMAT (20). However, despite an increase in IMAT content evidenced in our cellular observations, we did not report any changes in echogenicity. This discrepancy might be explained because echogenicity was validated in the context of rotator cuff tears (20), an injury that can induce "more fat than muscle" according to the Goutallier Staging System for grading fatty infiltration (6). Even if the increase found in mature adipocyte markers is considerable in our experimental setting, our breast cancer patients did not experience the same magnitude of increase.

Therefore, echogenicity measured through ultrasonography may not be sensitive enough to detect “small” adaptations into a “large” muscle such as the vastus lateralis, and should be interpreted with caution.

Conclusions

This longitudinal clinical study showed IMAT development and skeletal muscle atrophy at the cellular level in patients with breast cancer who were treated with chemotherapy. Interestingly, skeletal muscle FAPs likely play a critical role in the skeletal muscle deconditioning observed in patients with breast cancer but further studies are required to decipher the underlying mechanisms and develop therapeutic interventions.

ACKNOWLEDGMENTS

Image acquisition and analysis was performed on the Imaging Platform of the CRBS, PIC-STRA UMS 38, Inserm, Unistra. We also thank Julien Graff from the Histology Institute of the faculty of medicine (University of Strasbourg) for performing the Masson's trichrome staining. We specifically want to acknowledge our patients for participation.

GRANTS

This work was supported by the Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) and has been published under the framework of the IdEx Unistra supported by investments in the future program of the French government.

DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

J.M., E.H., T.J.H., and A.F.P. conceived and designed research; J.M., E.H., L.B., and A.F.P. performed experiments; J.M., E.H., L.B., A.C., L.D., C.P., P.T., R.S., F.F., X.P., T.J.H., and A.F.P. analyzed data; J.M., E.H., L.B., A.C., L.D., C.P., P.T., R.S., F.F., X.P., T.J.H., and A.F.P. interpreted results of experiments; J.M. and E.H. prepared figures; J.M. and A.F.P. drafted manuscript; J.M., E.H., F.F., X.P., T.J.H., and A.F.P. edited and revised manuscript; J.M., E.H., L.B., A.C., L.D., C.P., P.T., R.S., F.F., X.P., T.J.H., and A.F.P. approved final version of manuscript.

REFERENCES

- Mallard J, Hucteau E, Hureau TJ, Pagano AF. Skeletal muscle deconditioning in breast cancer patients undergoing chemotherapy: current knowledge and insights from other cancers. *Front Cell Dev Biol* 9: 719643, 2021. doi:10.3389/fcell.2021.719643.
- Brioche T, Pagano AF, Py G, Chopard A. Muscle wasting and aging: experimental models, fatty infiltrations, and prevention. *Mol Aspects Med* 50: 56–87, 2016. doi:10.1016/j.mam.2016.04.006.
- Mallard J, Hucteau E, Charles A-L, Bender L, Baeza C, Pélassie M, Trens P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Gény B, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF. Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 13: 1896–1907, 2022. doi:10.1002/jcsm.12991.
- Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc* 3: e000432, 2014. doi:10.1161/JAHA.113.000432.
- Pagano AF, Brioche T, Arc-Chagnaud C, Demangel R, Chopard A, Py G. Short-term disuse promotes fatty acid infiltration into skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 9: 335–347, 2018. doi:10.1002/jcsm.12259.
- Kuzel BR, Grindel S, Papandrea R, Ziegler D. Fatty infiltration and rotator cuff atrophy. *J Am Acad Orthop Surg* 21: 613–623, 2013. doi:10.5435/JAAOS-21-10-613.
- Biltz NK, Collins KH, Shen KC, Schwartz K, Harris CA, Meyer GA. Infiltration of intramuscular adipose tissue impairs skeletal muscle contraction. *J Physiol* 598: 2669–2683, 2020. doi:10.1113/JP279595.
- Jeon YW, Park HS, Ko Y, Sung YS, Shim BY, Suh YJ, Kim HA. Intermuscular fat density as a novel prognostic factor in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 189: 759–768, 2021. doi:10.1007/s10549-021-06322-4.
- Uezumi A, Ito T, Morikawa D, Shimizu N, Yoneda T, Segawa M, Yamaguchi M, Ogawa R, Matev MM, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Tsujikawa K, Tsuchida K, Yamamoto H, Fukada S. Fibrosis and adipogenesis originate from a common mesenchymal progenitor in skeletal muscle. *J Cell Sci* 124: 3654–3664, 2011. doi:10.1242/jcs.086629.
- Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, Ikemoto-Uezumi M, Nakatani M, Morita M, Yamaguchi A, Yamada H, Nishino I, Hamada Y, Tsuchida K. Identification and characterization of PDGFR α + mesenchymal progenitors in human skeletal muscle. *Cell Death Dis* 5: e1186, 2014. doi:10.1038/cddis.2014.161.
- Ieronimakis N, Hays A, Prasad A, Janebodin K, Duffield JS, Reyes M. PDGFR α signalling promotes fibrogenic responses in collagen-producing cells in Duchenne muscular dystrophy. *J Pathol* 240: 410–424, 2016. doi:10.1002/path.4801.
- Molina T, Fabre P, Dumont NA. Fibro-adipogenic progenitors in skeletal muscle homeostasis, regeneration and diseases. *Open Biol* 11: 210110, 2021. doi:10.1098/rsob.210110.
- Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, Takeda S, Tsuchida K. Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol* 12: 143–152, 2010. doi:10.1038/ncb2014.
- Judge SM, Deyhle MR, Neyroud D, Nosacka RL, D'Lugos AC, Cameron ME, Vohra RS, Smuder AJ, Roberts BM, Callaway CS, Underwood PW, Chrzanowski SM, Batra A, Murphy ME, Heaven JD, Walter GA, Trevino JG, Judge AR. MEF2c-dependent downregulation of Myocilin mediates cancer-induced muscle wasting and associates with cachexia in cancer patients. *Cancer Res*, 80: 1861–1874, 2020. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-1558.
- Beaudry RI, Kirkham AA, Thompson RB, Grenier JG, Mackey JR, Haykowsky MJ. Exercise intolerance in anthracycline-treated breast cancer survivors: the role of skeletal muscle bioenergetics, oxygenation, and composition. *Oncologist* 25: e852–e860, 2020. doi:10.1634/theoncologist.2019-0777.
- Reding KW, Brubaker P, D'Agostino R, Kitzman DW, Nicklas B, Langford D, Grodesky M, Hundley WG. Increased skeletal intermuscular fat is associated with reduced exercise capacity in cancer survivors: a cross-sectional study. *Cardiooncology* 5: 3, 2019. doi:10.1186/s40959-019-0038-5.
- Smith LR, Barton ER. SMASH—semi-automatic muscle analysis using segmentation of histology: a MATLAB application. *Skelet Muscle* 4: 21, 2014. doi:10.1186/2044-5040-4-21.
- Gabe M. *Techniques Histologiques*. Paris: Masson, 1968.
- Ando R, Taniguchi K, Saito A, Fujimiya M, Katayose M, Akima H. Validity of fascicle length estimation in the vastus lateralis and vastus intermedius using ultrasonography. *J Electromyogr Kinesiol* 24: 214–220, 2014. doi:10.1016/j.jelekin.2014.01.003.
- Park B-K, Hong S-H, Jeong W-K. Effectiveness of ultrasound in evaluation of fatty infiltration in rotator cuff muscles. *Clin Orthop Surg* 12: 76–85, 2020. doi:10.4055/cios.2020.12.176.
- Heredia JE, Mukundan L, Chen FM, Mueller AA, Deo RC, Locksley RM, Rando TA, Chawla A. Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration. *Cell* 153: 376–388, 2013. doi:10.1016/j.cell.2013.02.053.
- Kawashima S, Akima H, Kuno S-Y, Gunji A, Fukunaga T. Human adductor muscles atrophy after short duration of unweighting. *Eur J Appl Physiol* 92: 602–605, 2004. doi:10.1007/s00421-004-1184-4.
- Hanson AM, Harrison BC, Young MH, Stodieck LS, Ferguson VL. Longitudinal characterization of functional, morphologic, and biochemical adaptations in mouse skeletal muscle with hindlimb

- suspension. *Muscle Nerve* 48: 393–402, 2013. doi:10.1002/mus.23753.
24. Atherton PJ, Greenhaff PL, Phillips SM, Bodine SC, Adams CM, Lang CH. Control of skeletal muscle atrophy in response to disuse: clinical/preclinical contentions and fallacies of evidence. *Am J Physiol Endocrinol Physiol* 311: E594–E604, 2016. doi:10.1152/ajpendo.00257.2016.
 25. Bosnakovski D, Chan SSK, Recht OO, Hartweck LM, Gustafson CJ, Athman LL, Lowe DA, Kyba M. Muscle pathology from stochastic low level DUX4 expression in an FSHD mouse model. *Nat Commun* 8: 550, 2017. [Erratum in *Nat Commun* 9: 856, 2018]. doi:10.1038/s41467-017-00730-1.
 26. Hogarth MW, Defour A, Lazarski C, Gallardo E, Diaz Manera J, Partridge TA, Nagaraju K, Jaiswal JK. Fibroadipogenic progenitors are responsible for muscle loss in limb girdle muscular dystrophy 2B. *Nat Commun* 10: 2430, 2019. doi:10.1038/s41467-019-10438-z.
 27. Mozzetta C, Consalvi S, Saccone V, Tierney M, Diamantini A, Mitchell KJ, Marazzi G, Borsellino G, Battistini L, Sassoon D, Sacco A, Puri PL. Fibroadipogenic progenitors mediate the ability of HDAC inhibitors to promote regeneration in dystrophic muscles of young, but not old Mdx mice. *EMBO Mol Med* 5: 626–639, 2013. doi:10.1002/emmm.201202096.
 28. Mijwel S, Cardinale DA, Norrbom J, Chapman M, Ivarsson N, Wengström Y, Sundberg CJ, Rundqvist H. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *FASEB J* 32: 5495–5505, 2018. doi:10.1096/fj.201700968R.
 29. Min K, Kwon O-S, Smuder AJ, Wiggs MP, Solland KJ, Christou DD, Yoo J-K, Hwang M-H, Szeto HH, Kavazis AN, Powers SK. Increased mitochondrial emission of reactive oxygen species and calpain activation are required for doxorubicin-induced cardiac and skeletal muscle myopathy. *J Physiol* 593: 2017–2036, 2015. doi:10.1113/jphysiol.2014.286518.
 30. Nissinen TA, Degerman J, Räsänen M, Poikonen AR, Koskinen S, Mervaala E, Pasternack A, Ritvos O, Kivelä R, Hulmi JJ. Systemic blockade of ACVR2B ligands prevents chemotherapy-induced muscle wasting by restoring muscle protein synthesis without affecting oxidative capacity or atrogenes. *Sci Rep* 6: 32695, 2016. doi:10.1038/srep32695.
 31. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 84: 275–294, 1988. doi:10.1016/0022-510x(88)90132-3.
 32. de Boer MD, Seynnes OR, di Prampero PE, Pisot R, Mekjavic IB, Biolo G, Narici MV. Effect of 5 weeks horizontal bed rest on human muscle thickness and architecture of weight bearing and non-weight bearing muscles. *Eur J Appl Physiol* 104: 401–407, 2008. doi:10.1007/s00421-008-0703-0.
 33. Manini TM, Clark BC, Nalls MA, Goodpaster BH, Ploutz-Snyder LL, Harris TB. Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults. *Am J Clin Nutr* 85: 377–384, 2007. doi:10.1093/ajcn/85.2.377.
 34. Wang H-L, Ding T-T, Lu S, Xu Y, Tian J, Hu W-F, Zhang J-Y. Muscle mass loss and intermuscular lipid accumulation were associated with insulin resistance in patients receiving hemodialysis. *Chin Med J (Engl)* 126: 4612–4617, 2013.
 35. Madaro L, Passafaro M, Sala D, Etzaniz U, Lugarini F, Proietti D, Alfonsi MV, Nicoletti C, Gatto S, De Bardi M, Rojas-García R, Giordani L, Marinelli S, Pagliarini V, Sette C, Sacco A, Puri PL. Denervation-activated STAT3–IL-6 signalling in fibro-adipogenic progenitors promotes myofibres atrophy and fibrosis. *Nat Cell Biol* 20: 917–927, 2018. doi:10.1038/s41556-018-0151-y.
 36. Parker E, Khayrullin A, Kent A, Mendhe B, Youssef El Baradie KB, Yu K, Pihkala J, Liu Y, McGee-Lawrence M, Johnson M, Chen J, Hamrick M. Hindlimb immobilization increases IL-1 β and Cdkn2a expression in skeletal muscle fibro-adipogenic progenitor cells: a link between senescence and muscle disuse atrophy. *Front Cell Dev Biol* 9: 790437, 2021. doi:10.3389/fcell.2021.790437.

ÉTUDE A2

La chimiothérapie altère l'homéostasie mitochondriale du muscle squelettique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce


IMPLICATIONS PERSONNELLES

En tant que co-investigatrice principale, j'ai participé à la conception de l'étude et à la rédaction de la demande d'autorisation auprès du comité de protection des personnes. J'ai participé au recrutement des patientes. J'ai assisté le médecin lors des biopsies musculaires. J'ai aidé à la réalisation des western blots. J'ai participé à la relecture de l'article dont je suis deuxième auteur.

ARTICLE PUBLIÉ

Mallard J, **Hucteau E**, Charles AL, Bender L, Baeza C, Pélissié M, Trens P, Pflumio C, Kalish-Weindling M, Gény B, Schott R, Favret F, Pivot X, Hureau TJ, Pagano AF (2022). Chemotherapy increases oxidative stress and impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(3):1896-1907.

Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients

Joris Mallard^{1,2,3}, Elyse Hucteau^{1,2,3}, Anne-Laure Charles¹, Laura Bender³, Claire Baeza³, Mathilde Pélissie³, Philippe Trenzsz³, Carole Pflumio³, Michal Kalish-Weindling³, Bernard Gény^{1,2}, Roland Schott³, Fabrice Favret^{1,2}, Xavier Pivot³, Thomas J. Hureau^{1,2} & Allan F. Pagano^{1,2*} 

¹Faculté de médecine, maïeutique et sciences de la santé, "Mitochondrie, Stress oxydant, Protection musculaire", Université de Strasbourg, Strasbourg, France; ²Faculté des Sciences du Sport, Centre Européen d'Enseignement de Recherche et d'Innovation en Physiologie de l'Exercice (CEERIPE), Université de Strasbourg, Strasbourg, France; ³Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS), Strasbourg, France

Abstract

Background Chemotherapy is extensively used to treat breast cancer and is associated with skeletal muscle deconditioning, which is known to reduce patients' quality of life, treatment efficiency, and overall survival. To date, skeletal muscle mitochondrial alterations represent a major aspect explored in breast cancer patients; nevertheless, the cellular mechanisms remain relatively unknown. This study was dedicated to investigating overall skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients undergoing chemotherapy, including mitochondrial quantity, function, and dynamics.

Methods Women undergoing (neo)adjuvant anthracycline-cyclophosphamide and taxane-based chemotherapy participated in this study (56 ± 12 years). Two muscle biopsies were collected from the vastus lateralis muscle before the first and after the last chemotherapy administration. Mitochondrial respiratory capacity, reactive oxygen species production, and western blotting analyses were performed.

Results Among the 11 patients, we found a decrease in key markers of mitochondrial quantity, reaching -52.0% for citrate synthase protein levels ($P = 0.02$) and -38.2% for VDAC protein levels ($P = 0.04$). This mitochondrial content loss is likely explained by reduced mitochondrial biogenesis, as evidenced by a decrease in PGC-1 α 1 protein levels (-29.5% ; $P = 0.04$). Mitochondrial dynamics were altered, as documented by a decrease in MFN2 protein expression (-33.4% ; $P = 0.01$), a key marker of mitochondrial outer membrane fusion. Mitochondrial fission is a prerequisite for mitophagy activation, and no variation was found in either key markers of mitochondrial fission (Fis1 and DRP1) or mitophagy (Parkin, PINK1, and Mul1). Two contradictory hypotheses arise from these results: defective mitophagy, which probably increases the number of damaged and fragmented mitochondria, or a relative increase in mitophagy through elevated mitophagic potential (Parkin/VDAC ratio; $+176.4\%$; $P < 0.02$). Despite no change in mitochondrial respiratory capacity and COX IV protein levels, we found an elevation in H₂O₂ production ($P < 0.05$ for all substrate additions) without change in antioxidant enzymes. We investigated the apoptosis pathway and found an increase in the protein expression of the apoptosis initiation marker Bax ($+72.0\%$; $P = 0.04$), without variation in the anti-apoptotic protein Bcl-2.

Conclusions This study demonstrated major mitochondrial alterations subsequent to chemotherapy in early breast cancer patients: (i) a striking reduction in mitochondrial biogenesis, (ii) altered mitochondrial dynamics and potential mitophagy defects, (iii) exacerbated H₂O₂ production, and (iv) increased initiation of apoptosis. All of these alterations likely explain, at least in part, the high prevalence of skeletal muscle and cardiorespiratory deconditioning classically observed in breast cancer patients.

Keywords Mitochondrial biogenesis; Mitochondrial dynamics; Apoptosis; Skeletal muscle deconditioning; Mitophagy; H₂O₂

Received: 13 October 2021; Revised: 22 February 2022; Accepted: 7 March 2022

*Correspondence to: Allan F. Pagano, Faculté des Sciences du Sport, Centre Européen d'Enseignement de Recherche et d'Innovation en Physiologie de l'Exercice (CEERIPE), Université de Strasbourg, 14 rue René Descartes, 67084 Strasbourg, France. Phone: 03 68 85 60 44, Email: allan.pagano@unistra.fr

Introduction

Anthracycline/cyclophosphamide-based and taxane-based chemotherapies (CT) are commonly administered as (neo)adjuvant therapies to treat patients with early breast cancer.¹ Adverse events related to treatments have been extensively reported, including skeletal muscle deconditioning.^{2,3} Resulting from a global perturbation of muscle homeostasis, skeletal muscle deconditioning is characterized by both structural and functional alterations that will translate into a decrease in muscle mass and/or force as well as an increase in muscle fatigability.^{2,4,5} Skeletal muscle mitochondrial dysfunction and overall metabolic alterations represent another important aspect of skeletal muscle deconditioning,^{6–8} a maladaptation known to reduce the quality of life and contributing to an increased overall treatment-related toxicity that ultimately leads to a higher mortality risk.^{2,9–11}

Currently, mitochondrial alterations have been established as a frequent event related to muscle deconditioning in both pre-clinical^{12–14} and clinical settings.^{15–18} In breast cancer patients, a decrease in citrate synthase activity in the vastus lateralis muscle was observed in only one longitudinal study¹⁷ after chemotherapy exposure, reflecting a reduced mitochondrial content.¹⁹ When compared with healthy subjects, breast cancer patients also displayed a substantial reduction in mitochondrial content and size, both at intermyofibrillar and subsarcolemmal levels, at the end of CT treatment.¹⁶ Mitochondrial function also seemed directly impaired by chemotherapy. Indeed, two pre-clinical studies showed the potent negative impact of doxorubicin on mitochondrial respiratory capacity.^{12,20} As a consequence of mitochondrial dysfunction, fragmented and damaged mitochondria accumulate in skeletal muscle and, in addition to being less bioenergetically efficient, produce excessive amounts of reactive oxygen species (ROS). In pre-clinical models of doxorubicin administration in rodents, hydrogen peroxide (H₂O₂) production has been unanimously reported to be elevated.^{12,14} However, there is still no clinical study available in cancer patients to confirm this increased ROS production.

Mechanistically, previous studies highlighted altered mitochondrial dynamics, with decreased fusion and increased fission, leading to mitochondrial fragmentation, as observed in pre-clinical models,^{21,22} and in gastric cancer patients.²³ Mitochondrial remodelling by fission and fusion processes is essential for the removal of damaged mitochondria through mitophagy. In breast cancer patients, a decrease in PINK1 protein expression with no variation in Parkin protein levels was

found,¹⁷ suggesting that mitophagy was likely down-regulated or unchanged. However, if this study provided interesting insights through indirect evidence,¹⁷ no study directly investigated alterations in mitochondrial dynamics in breast cancer (neither pre-clinical nor clinical models). Another mechanism potentially explaining the decrease in mitochondrial content is a reduction in mitochondrial biogenesis. Indeed, RNAseq analysis performed on breast cancer patients^{15,18} showed a clear dysregulation of multiple genes implicated in overall mitochondrial homeostasis, including a reduction in PGC-1 α , the master regulator of mitochondrial biogenesis.

In this context, skeletal muscle mitochondrial alterations appear to represent a major event implicated in muscle deconditioning and may explain the high prevalence of cardiorespiratory deconditioning classically observed in patients treated for early breast cancer.² However, very few clinical studies have been conducted to explore the underlying mechanisms. Therefore, this study was dedicated to investigating overall skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients treated by CT, including mitochondrial quantity, function, and dynamics.

Material and methods

Participants and study design

Patients from the Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) were included in the PROTECT-03 study (NCT04638712). All participants provided written informed consent prior to enrolment, and the study was conducted in accordance with both the Declaration of Helsinki and the ethics approval received from the national ethics committee (2020-A01266-33). The participants performed two visits, including a muscle biopsy procedure: before the first CT administration (pre-CT) and within 1 week after the last CT administration (post-CT).

The eligibility criteria included non-pregnant women of at least 18 years old with a World Health Organization performance status of 0–2 who were diagnosed with breast cancer treated by anthracycline-cyclophosphamide and taxane-based (neo)adjuvant CT. Women were excluded if they had psychiatric, musculoskeletal, or neurological disorders and if they had already received chemotherapeutic agents. All patients received steroids the day of anthracycline administration and the two following days to prevent nausea and vomiting. The patients did not receive nutritional support or anabolic therapy.

Skeletal muscle biopsies

Skeletal muscle biopsy was obtained from the left *vastus lateralis* muscle and performed at 62.5% between the anterior superior iliac spine and the lateral condyle of the femur, according to a well-established method²⁴ using a 5 mm Bergström biopsy needle under sterile conditions and local anaesthesia (1% lidocaine). Pre-CT and post-CT biopsies were obtained from the same leg and at the same time in the morning. Patients were asked not to practice rigorous exercise at least 24 h prior to each visit. They were also asked to eat the same breakfast for the two visits while sources of proteins, caffeine, and theine were prohibited. Tissue for mitochondrial respiration, H₂O₂, and superoxide anion production measurements was immediately immersed in Krebs HEPES Buffer, and tissue for western blotting analysis was immediately frozen in liquid nitrogen and stored at –80°C.

Mitochondrial respiratory capacity recording

Within 1 h post-biopsy intervention, muscle was dissected, and muscle fibres were permeabilized by incubation under stirring for 30 min at 4°C in buffer S (CaK2EGTA 2.77 mM, K2EGTA 7.23 mM, Na2ATP 6.04 mM, MgCl2 6.56 mM, taurine 20 mM, Na2 Phosphocreatine 12.3 mM, imidazole 20 mM, dithiothreitol 0.5 mM, K-methane sulfonate 50 mM, pH 7.0 at 4°C) with saponin (50 µg/mL). Then, muscle fibres were incubated under stirring for 10 min at 4°C in buffer S without saponin. Mitochondrial oxygen respiratory capacity was analysed using a Clark electrode in a thermostated oxygraphic chamber at 37°C with continuous stirring (Oxygraph-2k, Oroboros instruments, Innsbruck, Austria). Briefly, fibres (2–3 mg wet weight) were placed in 2 mL of buffer in an oxygraphic chamber. Then, basal oxygen consumption of the complex I (CI)-linked substrate state due to proton leakage in the presence of glutamate (10 mM) and malate (2.5 mM) was measured. Oxidative phosphorylation (OXPHOS) by CI was recorded after the addition of saturating amounts of ADP (2 mM), OXPHOS by CI&CII after the addition of succinate (25 mM), and OXPHOS by CII after the addition of rotenone (0.5 µM). Data analysis was performed in duplicate using Oxygraph-2k-DatLab software version 6.2, and results are expressed in pmol/s/mg wet weight.

H₂O₂ measurement

H₂O₂ production in saponin-skinned muscle fibres was determined with 20 µM Amplex Red (Sigma), which reacts with H₂O₂ in a 1:1 stoichiometry catalysed by horseradish peroxidase (HRP; 1 U/mL, Sigma) to yield the fluorescent compound resorufin and a molar equivalent of H₂O₂. Fluorescence was measured simultaneously with mitochondrial respiratory

capacity recording on the high-resolution oxygraph. Thus, Amplex Red (20 µM) and HRP (1 U/mL) were added to the Oroboros chambers at the beginning of the experiment. The results are expressed in pmol/s/mg wet weight.

Superoxide anion measurement

Electron paramagnetic resonance (EPR) was performed to determine the production of superoxide anions using the specific spin probe 1-hydroxy-3-methoxycarbonyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine hydrochloride (CMH). Minced muscle samples were washed twice with Krebs HEPES Buffer containing 25 µM deferoxamine and 5 µmol/L diethyldithiocarbamate (DETC) to minimize CMH auto-oxidation. Then, samples were incubated in a plate at 37°C with CMH (200 µM) for 30 min under 20 mmHg oxygen partial pressure (mimicking physiological conditions) using a gas controller (Noxygen Sciences Transfer). Supernatant (40 µL) was injected in a disposable capillary tube and placed in an E-SCAN benchtop EPR spectrometer (Bruker-Biopsin, Rheinstetten, Germany) at 15°C. Detection of ROS unpaired electrons was conducted under the following EPR settings: centre field 3461.144 G, microwave power 21.85 mW, modulation amplitude 2.40 G, sweep time 5.24 s (10 scans), sweep width 60 G, and number of lag curve points 1. Tissues were finally dried at 150°C for 15 min. Superoxide anion production analysis were performed in duplicate using Bruker BioSpin WinEPR Spectrometer Software version 4.5, and results are expressed in µmol/min/mg dry weight.

Western blotting and antibodies

Muscle samples were homogenized in 10 volumes of lysis buffer [50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 150 mM NaCl, 1 mM egtazic acid, 1 mM EDTA, 100 mM NaF, 5 mM Na3VO4, 1% Triton X-100, 1% sodium dodecyl sulfate (SDS), 40 mM β-glycerophosphate, and protease inhibitor mixture (P8340; Sigma-Aldrich)] and centrifuged at 10 000g for 10 min (4°C), as in the studies of Pagano *et al.*²⁵ and Arc-Chagnaud *et al.*²⁶ Forty micrograms of protein extracts was loaded into 5–15% SDS-polyacrylamide gels and transferred onto nitrocellulose or PVDF membranes (iBlot 2 Dry Blotting System, Invitrogen). The membranes were blocked for 1 h at room temperature with 50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 150 mM NaCl, and 0.1% Tween 20 (TBS-T) containing 5% skimmed milk. The membranes were incubated overnight at 4°C with the following primary antibodies: anti-4-HNE (Abcam, AB46545, 1:4000), anti-Bax (Santa Cruz, Sc-7480, 1:100), anti-Bcl-2 (Santa Cruz, Sc-7382, 1:200), anti-catalase (Genetex, GTX110704, 1:1000), anti-citrate synthase (Santa Cruz, Sc-390693, 1:200), anti-caspase 3 (Thermo Fisher Scientific, MA1-91637, 1:500), anti-COX IV (Santa Cruz, Sc-376731, 1:200), anti-p-DRP1 (Ser616, Cell Signalling,

#34555, 1:1000), anti-DRP1 (Cell Signalling, #5391S, 1:1000), anti-p-eiF2 α (Ser 51, Cell Signalling, #9722S, 1:1000), anti-eiF2 α (Cell Signalling, #3398S, 1:1000), anti GPx1 (Thermo Fisher Scientific, PA5-26323, 1:1000), anti-Fis1 (Santa Cruz, Sc-376447, 1:200), anti-MNF1 (Thermo Fisher Scientific, PA5-38042, 1:1000), anti-MFN2 (Santa Cruz, Sc-100,560, 1:200), anti-Mul1 (Abcam, AB209263, 1:1000), anti-p-p38 MAPK (Thr180/Tyr182, Cell Signalling, #9211, 1:1000), anti-OPA1 (Thermo Fisher Scientific, MA5-16149, 1:1000) anti-p38 MAPK (Cell Signalling, #9212 1:1000), anti-p-p53 (Ser15, Cell Signalling, #9286S, 1:1000), anti-p53 (Cell Signalling, #2524S, 1:1000), anti-Parkin (Abcam, AB77924, 1:2000), anti-PINK1 (Thermo Fisher Scientific, PA1-16604, 1:500), PGC-1 α 1 (Millipore, AB3242, 1:1000), anti-SOD2 (Genetex, GTX116093, 1:1000), and anti-VDAC (Santa Cruz, Sc-390996, 1:200). Then, the membranes were washed three times with TBS-T and incubated with anti-rabbit (Cell Signalling, 1:4000 #7074S) or anti-mouse (Cell Signalling, 1:4000 #7076S) secondary antibodies at room temperature for 1 h. The blots were revealed using a Pierce ECL kit (Thermo Fisher Scientific) or SupraSignal Femto kit (Thermo Fisher Scientific), and proteins were visualized by enhanced chemiluminescence (iBright 1500 Imaging System, Invitrogen) and quantified with the ImageJ Software (version 1.8.0). Ponceau coloration was used as the loading control.

Carbonylated protein determination

As described by Arc-Chagnaud *et al.*,²⁶ we determined carbonylated protein levels through immunoblot detection using an 'OxyBlot' protein oxidation kit (Millipore, MA, USA) according to the manufacturer's instructions. Total protein carbonyls were visualized by enhanced chemiluminescence (iBright 1500 Imaging System, Invitrogen) and quantified with the ImageJ software (version 1.8.0). Ponceau coloration was used as the loading control.

Sample size calculation and statistical analysis

Based on the study of Mijwel *et al.*¹⁷ showing a 30% (\pm 30%) decrease in mitochondrial content (through indirect measurement) in breast cancer patients after chemotherapy treatment, we predicted a similar decrease in our study. We chose VDAC protein levels as marker of mitochondrial content^{27,28} and calculated our sample size with an effect size of 1.2, an α risk of 0.05 and a 1- β risk of 0.95. We found a total of 10 patients to include, and considering a 30% dropout, we finally enrolled 13 patients.

The Shapiro–Wilk test was used to check the data normality. Appropriate parametric or non-parametric analyses were then performed (*t*-test or Wilcoxon tests, respectively) to compare pre-CT and post-CT variables. Statistical significance was set at $P < 0.05$, and all values are expressed as the mean \pm standard deviation (SD). Statistical analyses and graphs were made with the GraphPad Prism 6 software.

Results

Patient characteristics

A total of 25 patients were screened, and 13 patients were included in the study (Figure 1). Participants' characteristics are shown in Table 1. Two patients were unwilling to undergo the second muscle biopsy, and they were excluded from the analysis. No adverse events of special interest occurred over chemotherapy. No clinical adverse events were reported following the investigational biopsy process. All samples were assessable for biological tests as scheduled. Pre-CT, the time-point for biopsy collection was 5 ± 6 days (all biopsies were performed before the first CT administration). Post-CT, namely, after 18 ± 1 weeks of treatment by CT, the time-point collection was 7 ± 3 days.

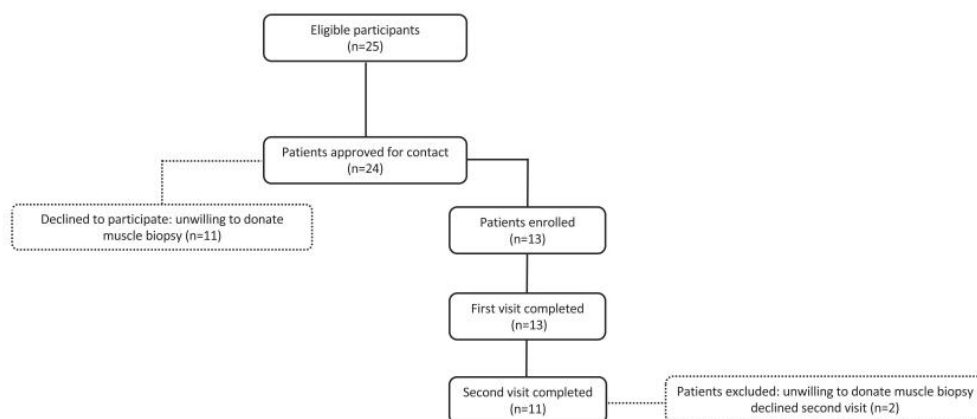


Figure 1 Flow chart of the participants.

Table 1 Participants characteristics

Participants characteristics	n = 11
Characteristic (mean ± SD)	
Age (year)	56 ± 12
Body mass pre-CT (kg)	75 ± 16
Body mass post-CT (kg)	74 ± 15
Body mass index pre-CT (kg/m ²)	29 ± 7
Body mass index post-CT (kg/m ²)	29 ± 6
WHO performance status pre-CT (n)	
0	9
1	2
WHO performance status post-CT (n)	
0	9
1	2
Tumour SBR grade (n)	
I	1
II	4
III	6
Tumour stage (n)	
1	2
2	4
3	5
Tumour type (n)	
Triple negative	3
Luminal (A/B)	5
HER2-positive	3
Treatment setting (n)	
Adjuvant	6
Neo-adjuvant	5
Chemotherapy regimen (n)	
Anthracycline-cyclophosphamide followed by paclitaxel	8
Anthracycline-cyclophosphamide followed by paclitaxel + trastuzumab	3

CT, chemotherapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; SBR, Scarff-Bloom-Richardson; WHO, World Health Organization performance status.

Mitochondrial loss and reduced biogenesis

We found an important decrease in key markers of mitochondrial quantity, reaching –52% for citrate synthase protein levels ($P = 0.02$; Figure 2A) and –38% for VDAC protein levels ($P = 0.04$; Figure 2B). We therefore measured PGC-1 α 1 protein levels and found a reduction in its protein expression (–29.5%; $P = 0.04$; Figure 2C).

Mitochondrial dynamics and mitophagy

Mitochondrial dynamics were impaired, as showed by an important decrease in MFN2 protein expression (–33.4%; $P = 0.01$; Figure 3A), a key marker of mitochondrial outer membrane fusion, while MFN1 protein levels were unchanged ($P = 0.1$ and $P = 0.6$ for the 85 and 71 kDa isoforms, respectively, Figure 3B). Regarding OPA1, a marker of mitochondrial inner membrane fusion, we detected the long form (L-OPA1) and three short isoforms (S1, S2, and S3).²⁹ We only found a decrease in S3-OPA1 (–32.8%; $P = 0.04$) while the other isoforms remained stable ($P > 0.05$; Figure 3C). The mitochondrial fission process, investigated through Fis1 ($P = 0.9$; Figure 3D) and DRP1 ($P = 0.9$; Figure 3E) protein levels, remained unchanged. We also did not find any variations in Parkin ($P = 0.2$; Figure 3F) or PINK1 ($P = 0.3$; Figure 3G) protein levels, both essential proteins of the mitophagy process. Mul1, a mitochondrial E3 ubiquitin protein ligase implicated in the initiation of mitophagy, remained stable ($P = 0.6$; Figure 3H), emphasizing

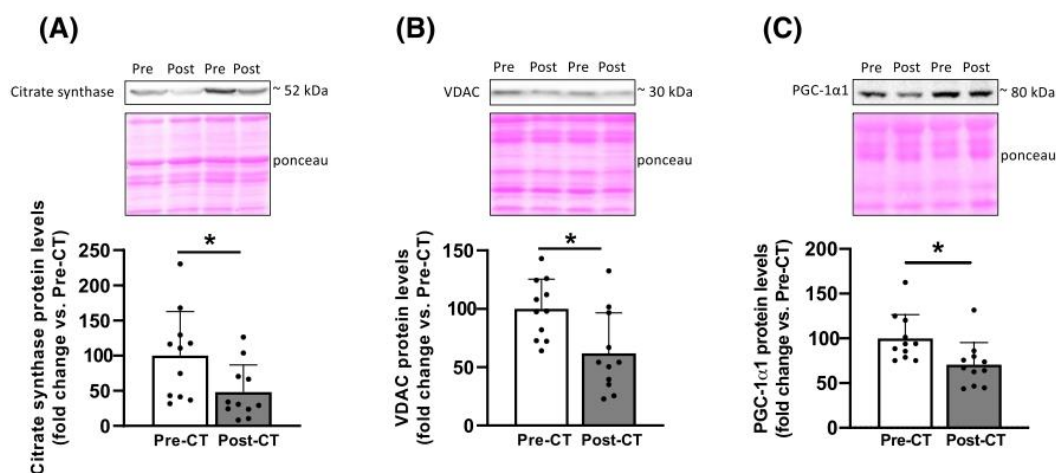


Figure 2 Changes in key markers of mitochondrial quantity and mitochondrial biogenesis. Citrate synthase (A), VDAC (B), and PGC-1 α 1 (C) protein levels from vastus lateralis muscle biopsies taken before (pre-CT) and after (post-CT) breast cancer chemotherapy (CT). Above each panel, western blots from two representative subjects are displayed. All values are expressed as the mean \pm SD ($N = 11$). * $P < 0.05$.

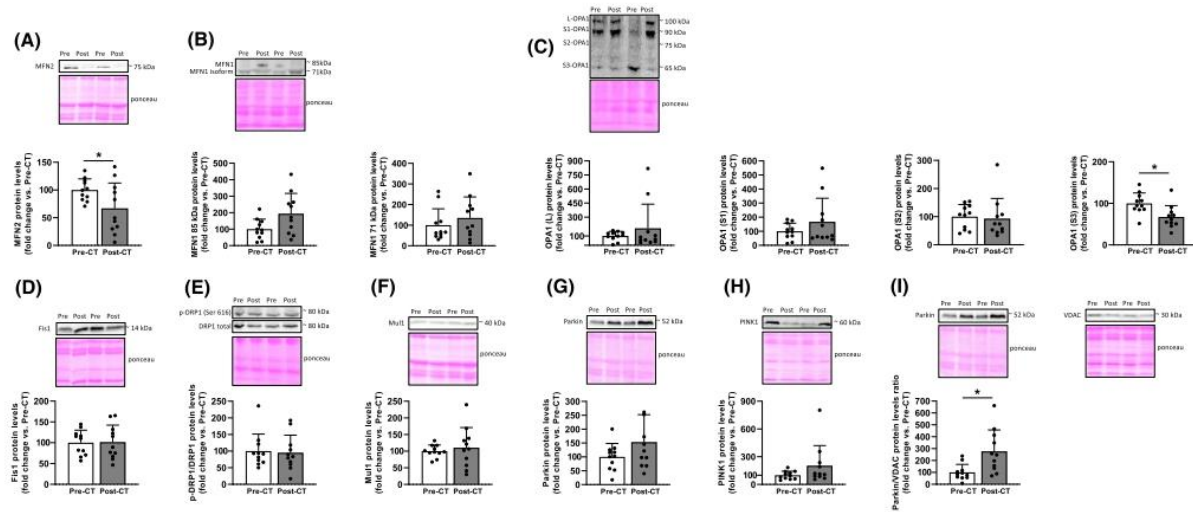


Figure 3 Changes in protein markers of mitochondrial dynamics and mitophagy. MFN2 (A); MFN1 85 and 71 kDa isoforms (B); OPA1 isoforms: L, S1, S2, and S3 (C); Fis1 (D); p-DRP1 (Ser616)/DRP1 (E); Mu1f (F); Parkin (G); PINK1 (H); and Parkin/VDAC (I) protein levels from vastus lateralis muscle biopsies taken before (pre) and after (post) breast cancer chemotherapy (CT). Above each panel, western blots from two representative subjects are displayed. All values are expressed as the mean \pm SD ($N = 11$). * $P < 0.05$.

that mitophagy seemed to be unchanged in pre-CT vs. post-CT. However, we found an increase in mitophagic potential, reflected by the ratio of Parkin/VDAC (+176.4%; $P = 0.02$; Figure 3I) protein levels.³⁰

Mitochondrial respiration and reactive oxygen species production

We found no variation in the mitochondrial respiratory capacity for all complexes investigated between pre-CT and post-CT ($P > 0.05$ for all substrate additions; Figure 4A and 4B), demonstrating that O_2 consumption was not altered by CT. Similarly, we did not observe any variation in COX IV protein levels (Figure 4C). Importantly, we found a significant elevation in H_2O_2 produced at all stages of the experiment between pre-CT and post-CT (Figure 4D and 4E), with increases in H_2O_2 levels for the CI-linked substrate state (+26.8%; $P = 0.001$), OXPHOS by CI (+16.7%; $P = 0.009$), CI&CII (+23.9%; $P = 0.002$), and CII (+21.8%; $P = 0.02$). We also reported a 21% decrease in superoxide anion production ($P = 0.02$; Figure 4F), which is consistent with the H_2O_2 produced due to superoxide anion dismutation. Despite an increase in H_2O_2 production, we observed no significant change in the lipid peroxidation marker 4-HNE ($P = 0.18$; Figure 4G) or in the total carbonylated protein levels ($P = 0.68$; Figure 4H). Interestingly, the protein levels of the antioxidant enzymes SOD2 ($P = 0.8$; Figure 4I), catalase ($P = 0.4$; Figure 4J), and GPx1 ($P = 0.7$; Figure 4K) were also unchanged between pre-CT and post-CT. Additionally, H_2O_2 downstream signalling was not upregulated post-CT, as evidenced by eIF2 α

($P = 0.30$, Figure 4L), p38 MAPK ($P = 0.63$, Figure 4M), and p53 ($P = 0.21$, Figure 4N).

Induction of the apoptosis process

We investigated apoptosis, the programmed cell death process, which is mainly regulated by mitochondria.³¹ An increase in the protein levels of the proapoptotic marker Bax was found (+72.0%; $P = 0.04$; Figure 5A), whereas the protein levels of the antiapoptotic marker Bcl-2 remained stable ($P = 0.3$; Figure 5B) between pre-CT and post-CT. However, the increased active (cleaved)-caspase 3/pro-caspase 3 ratio did not reach significance (+68.8%; $P = 0.1$; Figure 5C).

Discussion

The aim of this study was to identify the cellular mechanisms involved in skeletal muscle mitochondrial homeostasis alterations in patients treated for early breast cancer through (neo)adjuvant chemotherapy. Chemotherapy treatment definitively reduced mitochondrial content and biogenesis, impaired mitochondrial dynamics and mitophagy, increased H_2O_2 production, as well as initiated apoptosis as a response to global mitochondrial homeostasis disruption (Figure 6).

Reduced mitochondrial content and biogenesis

We first confirmed that early breast cancer patients undergoing chemotherapy significantly lost mitochondria. Indeed, we

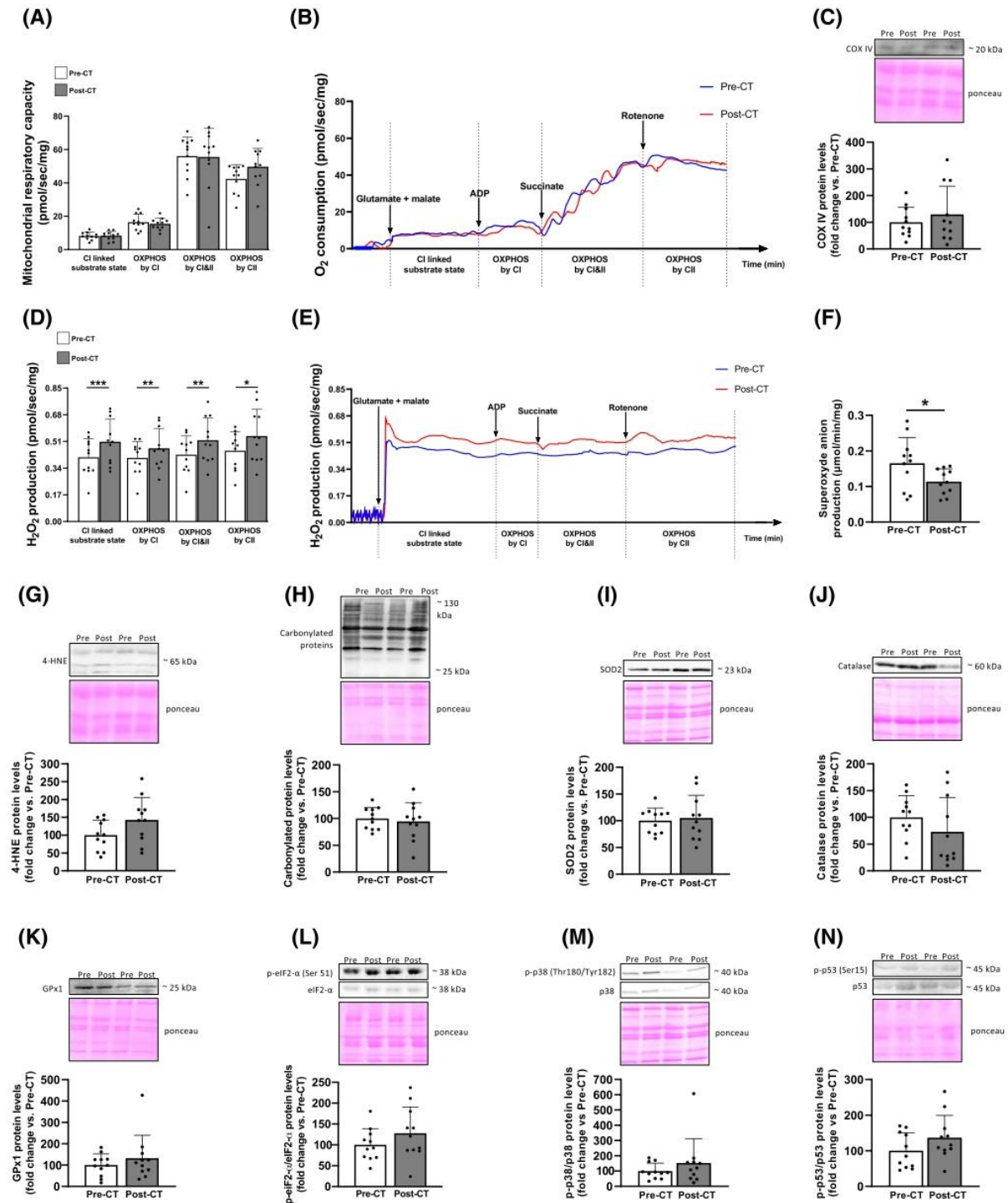


Figure 4 Changes in mitochondrial respiration, reactive oxygen species production, and redox signalling protein markers. Mitochondrial respiratory capacity quantification (A), and associated mean representative curves (B), for CI-linked substrate state, OXPHOS by CI, OXPHOS by CI&CII, and OXPHOS by CII on permeabilized fibres from vastus lateralis muscle biopsies taken before (pre) and after (post) breast cancer chemotherapy (CT). COX IV (C) protein levels in pre-CT vs. post-CT. H₂O₂ production quantification (D), and associated mean representative curves (E), for CI-linked substrate state, OXPHOS by CI, OXPHOS by CI&CII, and OXPHOS by CII in pre-CT vs. post-CT permeabilized fibres. Superoxide anion measurement (F) through electron paramagnetic resonance in pre-CT vs. post-CT minced muscle samples. 4-HNE (G), total carbonylated (H), SOD2 (I), catalase (J), GPx1 (K), p-eIF2 α (Ser51)/eIF2 α (L), p-p38 MAPK (Thr180/Tyr182)/p38 MAPK (M) and p-p53 (Ser15)/p53 (N) protein levels in pre-CT vs. post-CT. Above each panel with western blot analyses, two representative subjects are displayed. All values are expressed as the mean \pm SD (N = 11). **P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001; CI: complex I; CII: complex II; OXPHOS: oxidative phosphorylation.

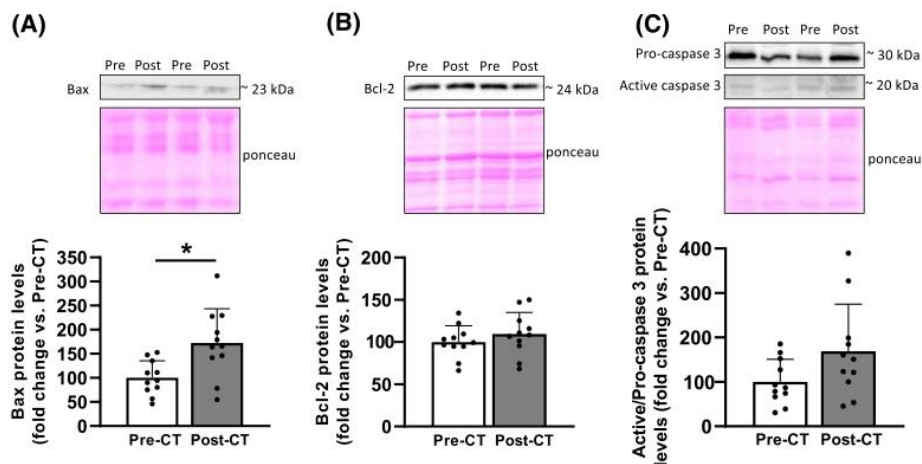


Figure 5 Changes in protein markers of apoptosis induction. Bax (A), Bcl-2 (B), and active/pro-caspase 3 (C) protein levels from vastus lateralis muscle biopsies taken before (pre) and after (post) breast cancer chemotherapy (CT). Above each panel, western blots from two representative subjects are displayed. All values are expressed as the mean \pm SD (N = 11). **P* < 0.05.

found a substantial decrease in both citrate synthase and VDAC protein levels, two key markers of mitochondrial quantity.^{26,28,32} These results confirmed previous investigations showing reduced mitochondrial content in breast cancer patients at the end of their treatment compared with healthy matched controls¹⁶ and a decrease in citrate synthase activity in patients during CT.¹⁷ This mitochondrial loss appears to be a strong maladaptation consecutive to breast cancer and its treatment. Importantly, mitochondrial biogenesis (investigated through PGC-1 α 1 protein levels) was only investigated, to date, in pre-clinical models.^{21,22,28,33} In this clinical study, we documented a significant decrease in PGC-1 α 1 protein levels, suggesting that the chemotherapy-induced loss of mitochondria is explained, at least in part, by a reduction in mitochondrial biogenesis.

Impaired mitochondrial dynamics and the mitophagy paradox

The processes of mitochondrial fusion and fission form a delicate balance that results in highly dynamic structures.⁷ In the present study, we did not report any change in two

different fission markers (Fis1 and DRP1). However, we found a significant decrease in the mitochondrial fusion marker MFN2 without any change in MFN1 protein levels, documenting a dysregulation in the outer-membrane fusion process balance. If L-OPA1 protein levels were unchanged, suggesting that inner membranes fusion was preserved,³⁴ the coordination between outer and inner membranes fusion is needed to result in healthy mitochondria³⁵ and, altogether, our results suggest that the fusion process was impaired post-CT. Only documented in pre-clinical models of other cancers^{21,22} and in gastric cancer patients,²³ this impaired fusion process may indicate an overall altered mitochondrial dynamics, leading to fragmented mitochondria.^{21,33} This postulate is further supported by the reduction found in S3-OPA1 protein levels, which has been previously reported to cause mitochondrial fragmentation.³⁶ Mitophagy represents an essential process to remove fragmented and damaged mitochondria, and we found no change in the protein levels of different key markers (Parkin, PINK1, and Mul1). Consequently, two contradictory hypotheses can be suggested: defective mitophagy or a relative increase in mitophagy. The first hypothesis, most likely intuitive, is that the mitophagy process is defective in breast cancer patients

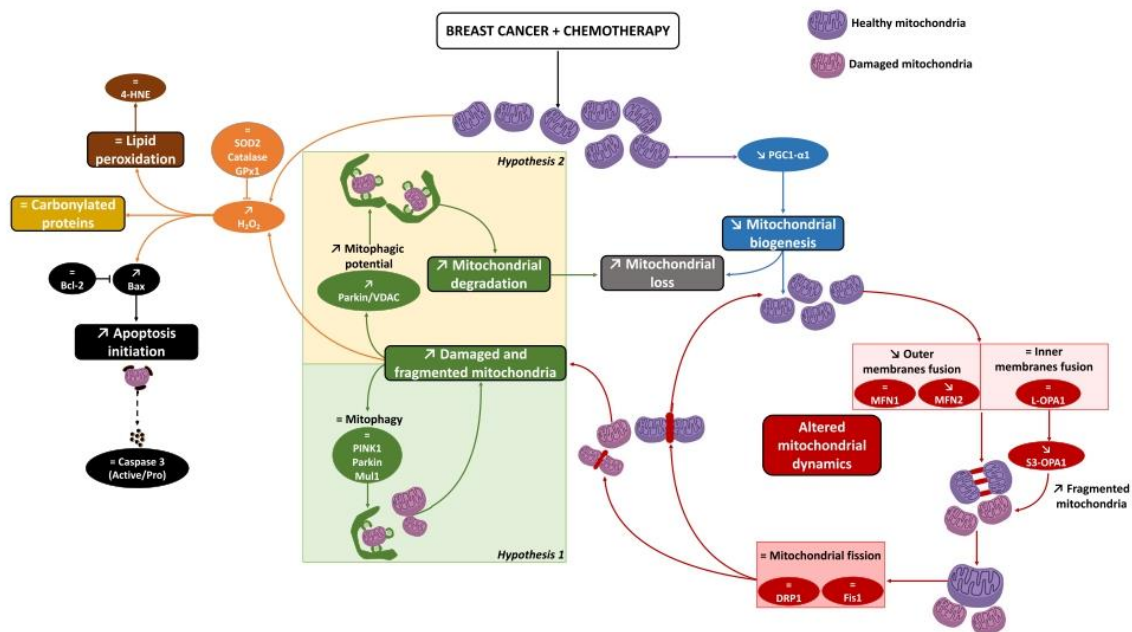


Figure 6 Summary of the mitochondrial alterations observed in early breast cancer patients undergoing chemotherapy. Through the analysis of vastus lateralis muscle biopsies taken before (pre) and after (post) breast cancer chemotherapy (CT), we identified an increased mitochondrial loss (grey box) that may be explained by a decrease in PGC-1 α 1 protein levels, reflecting a reduced mitochondrial biogenesis process (in blue). Mitochondrial dynamics (in red) were also impaired, as evidenced by a dysregulation in the fusion process, mediated by a decrease in the mitochondrial outer membrane fusion marker MFN2, without any change in MFN1 and OPA1. No change was observed in fission markers (Fis1 and DRP1), indicating a dysregulation in the mitochondrial fusion/fission balance. These alterations are likely leading to the accumulation of fragmented and damaged mitochondria (rose-coloured mitochondria), corroborated by the accumulation of S3-OPA1 isoform. As a consequence, fragmented and damaged mitochondria accumulate in skeletal muscle and produce excessive amounts of reactive oxygen species such as H₂O₂ (in orange). As mentioned above, we found no change in mitochondrial fission, a prerequisite step for the activation of mitophagy. Despite the absence of change in the expression of different mitophagy markers (Parkin, PINK1, and Mul1; in green), two contradictory hypotheses arise from these results: defective mitophagy (Hypothesis 1) or a relative increase in mitophagy (increased mitophagic potential reflected by the Parkin/VDAC ratio; Hypothesis 2). Antioxidant enzyme (in orange), lipid peroxidation (in brown), and carbonylated protein levels (in yellow) were unchanged. However, we found a large increase in Bax protein levels, a proapoptotic protein that initiates apoptosis, and no change was observed for Bcl-2, its antiapoptotic counterpart (in black). While several pre-clinical studies found increased levels in the active (cleaved)-caspase 3/pro-caspase 3 ratio, the slight increase observed in our study did not reach significance (in black dotted line).

undergoing CT. Indeed, the altered mitochondrial dynamics and the presumably increased number of damaged mitochondria should have led to the activation of the mitophagy process to remove these dysfunctional mitochondria. This hypothesis is strengthened by studies emphasizing that mitophagy is dysfunctional in cancer cachexia through a decrease in PINK1 or Parkin levels.^{12,17,23,37} In contrast, the second hypothesis is based on an increase in the relative activity of the mitophagy process. While we and others^{16,17} found a substantial decrease in mitochondrial content, the same amount of mitophagy should result in an increased mitophagic potential, reflected by the ratio between Parkin and VDAC protein levels.^{12,30,38} This ratio was dramatically increased in our study, suggesting a relative increase in mitophagy per mitochondrion. However, this ratio alone is only indicative and the localization of Parkin should be determined, considering that cytosolic p53 can sequester

Parkin and disturbs its translocation, leading to a reduced mitophagy, and promoting the accumulation of damaged mitochondria.^{39,40} These two hypotheses contradict each other and reflect the need to better understand mitochondrial dynamics and mitophagy in breast cancer patients.

Unchanged mitochondrial respiratory capacity and increased reactive oxygen species production

Since we found an alteration in mitochondrial content, biogenesis, and dynamics, we next investigated mitochondrial function and ROS production. We first measured COX IV protein levels, an essential protein implicated in the electron transport chain, and found no variation in its expression. We then explored mitochondrial respiratory capacity and also found no change from pre- to post-CT. While mitochondrial function

seems to be preserved, we found an increase in H₂O₂ production levels and expanded, in cancer patients, previous results obtained in pre-clinical models after CT administration.^{22,41,42} Although excessive ROS production is classically associated with impaired mitochondrial respiratory capacity,⁷ a significant increase in H₂O₂ without any change in mitochondrial respiratory capacity at 4 weeks of anthracycline-based CT treatment was previously shown in mice.¹² In the same study, a decrease in mitochondrial respiratory capacity was observed 12 weeks after the last CT administration, highlighting that CT may induce a long-term, and not a short-term, impairment of skeletal muscle mitochondrial respiration. Therefore, by extrapolating these results from mice to patients, the reduction in mitochondrial respiratory capacity might not develop immediately but would rather appear in the following weeks after CT completion. Further studies are needed to confirm this hypothesis and explore the extent of the severity and duration of mitochondrial dysfunction after CT.

In addition to excessive H₂O₂ production, a decrease in superoxide anion levels was observed. This could be explained by the dismutation of superoxide anion in the presence of SOD2, an important ROS scavenger. While Mijwel *et al.*¹⁷ observed an increase in SOD2 protein expression after CT, we did not find any variation in our study. This discrepancy may be explained by the later time point of post-CT biopsy collection in our study. Indeed, our post-CT measurement was performed ~7 days after the last CT to prevent any acute effect of CT, whereas Mijwel *et al.*¹⁷ performed the post-CT biopsy 24 to 72 h after CT. Together with the fact that we cannot exclude an increase in SOD2 enzymatic activity without any change in its protein levels, the biopsy time-point collection may explain the difference found in SOD2 protein levels. This may provide a reason for the absence of variation in key H₂O₂ downstream signalling pathways (eIF2 α , p38 MAPK, and p53). Indeed, these proteins were likely up-regulated and/or phosphorylated acutely after CT, as demonstrated in rodent studies with CT administration.^{33,43}

Altered oxidative balance without oxidative damage: A matter of reactive oxygen species production intensity?

Mitochondria have been identified as the main ROS generators in muscle cells,⁷ and considering the ‘double-edged sword’ nature of ROS, excessive levels of ROS production may induce oxidative stress and produce adverse modifications to cell components (DNA, proteins, and lipids). Under normal conditions, antioxidant defences and ROS counterbalance each other to maintain adequate oxidative balance and preserve cells against these oxidative damages. In this study, we then explored key antioxidant enzymes (catalase and GPx1) and found no increase in their protein expression.

Therefore, there is an altered oxidative balance in breast cancer patients undergoing CT, potentially resulting in an increased oxidative stress. In this context, we investigated both lipid peroxidation marker 4-HNE and carbonylated protein levels and found no change from pre-CT to post-CT. These results strongly emphasize that this increase in ROS production, 7 days after CT completion, might not be intense enough to induce oxidative stress and produce oxidative damages to proteins and lipids. However, two pre-clinical studies demonstrated increased lipid peroxidation and carbonylated proteins levels 24 and 48 h after doxorubicin administration,^{44,45} showing that oxidative damage may occur in the early stages after CT administration. Differences in ROS production intensity might represent an explanation to these discrepancies. Indeed, we found a 22% increase in H₂O₂ levels 7 days after the last CT administration while others showed larger increases (more than 100%) 2 and 24 h²⁰ as well as 48 h⁴⁵ after CT administration in rodents, indicating that ROS production intensity appears essential and might underlie the dose–response effect on oxidative stress damage. We therefore cannot exclude the possibility that breast cancer patients experienced substantial ROS production during their treatment, and consequently oxidative stress-related cellular damage, but further studies are needed in order to explore this hypothesis.

Increased apoptosis initiation as a response to global mitochondrial homeostasis disruption

We finally investigated the apoptosis pathway, a process mainly controlled by mitochondria,³¹ an organelle that we found to be substantially disrupted in breast cancer patients after CT. We found a significant increase in the protein levels of Bax, a proapoptotic protein that initiates apoptosis, and no change in Bcl-2, its antiapoptotic counterpart. Surprisingly, the initiation of apoptosis was not associated with an increase in active/pro caspase 3 protein level ratio ($P = 0.1$), which did not fully support the idea of an overactivated apoptosis pathway in breast cancer patients undergoing CT. Considering that many pre-clinical studies documented an overactivated apoptosis pathway,² further studies are needed to explore apoptosis in breast cancer patients skeletal muscle.

Conclusions

This clinical study, conducted in early breast cancer patients undergoing chemotherapy, highlighted severe skeletal muscle alterations. Specifically, this study identified four major mitochondrial alterations: (i) a striking reduction in the mitochondrial biogenesis marker PGC-1 α 1, (ii) altered

mitochondrial dynamics through weakened fusion process and potential mitophagy defects, (iii) exacerbated mitochondria-mediated H₂O₂ production, and (iv) an initiation of the apoptosis pathway. All of these alterations likely explain, at least in part, the high prevalence of cardiorespiratory deconditioning classically observed in breast cancer patients.² Therefore, the characterization of mitochondrial alterations may help researchers and clinicians identify appropriate therapeutic interventions to counteract skeletal muscle deconditioning.

Acknowledgements

We would like to thank Fabienne Goupilleau and Isabelle Georg for their help with mitochondrial respiration experiments. We also thank Thomas Briche and Sophie Schubnel for their assistance in the investigation of carbonylated proteins. Many thanks to both the Oncobiology Platform (Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology) and Pathology and Cytology Department of the University Hospital of Strasbourg for their help with biopsy conditioning and

storage. We finally particularly acknowledge our patients for their participation. This work was supported by the Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS) and has been published under the framework of the IdEx Unistra supported by investments in the future programme of the French government.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Ethical guidelines statement

The authors of this manuscript certify that they have complied with ethical guidelines for authorship and publishing in the *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*.⁴⁶

References

- Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;**36**:2433–2443.
- Mallard J, Hucneau E, Hureau TJ, Pagano AF. Skeletal muscle deconditioning in breast cancer patients undergoing chemotherapy: current knowledge and insights from other cancers. *Front Cell Dev Biol* 2021;**9**:2550.
- Martin A, Freyssen D. Phenotypic features of cancer cachexia-related loss of skeletal muscle mass and function: lessons from human and animal studies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;**12**:252–273.
- Briche T, Pagano AF, Py G, Chopard A. Muscle wasting and aging: experimental models, fatty infiltrations, and prevention. *Mol Aspects Med* 2016;**50**:56–87.
- Chopard A, Hillock S, Jasmin BJ. Molecular events and signalling pathways involved in skeletal muscle disuse-induced atrophy and the impact of countermeasures. *J Cell Mol Med* 2009;**13**:3032–3050.
- Beltrà M, Pin F, Ballarò R, Costelli P, Penna F. Mitochondrial dysfunction in cancer cachexia: impact on muscle health and regeneration. *Cell* 2021;**10**:3150.
- Hyatt HW, Powers SK. Mitochondrial dysfunction is a common denominator linking skeletal muscle wasting due to disease, aging, and prolonged inactivity. *Antioxid Basel Switz* 2021;**10**:588.
- Kemp PR, Paul R, Hinken AC, Neil D, Russell A, Griffiths MJ. Metabolic profiling shows pre-existing mitochondrial dysfunction contributes to muscle loss in a model of ICU-acquired weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;**11**:1321–1335.
- Mallard J, Hucneau E, Schott R, Petit T, Demarchi M, Belletier C, et al. 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. *Front Oncol* 2020;**10**:1304, <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01304>
- Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol* 2018;**4**:798–804.
- Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers* 2018;**4**:17105.
- Gouspillou G, Scheede-Bergdahl C, Spendiff S, Vuda M, Meehan B, Mlynarski H, et al. Anthracycline-containing chemotherapy causes long-term impairment of mitochondrial respiration and increased reactive oxygen species release in skeletal muscle. *Sci Rep* 2015;**5**:8717.
- Nissinen TA, Degerman J, Räsänen M, Poikonen AR, Koskinen S, Mervaala E, et al. Systemic blockade of ACVR2B ligands prevents chemotherapy-induced muscle wasting by restoring muscle protein synthesis without affecting oxidative capacity or atrogenes. *Sci Rep* 2016;**6**:32695.
- Hiensch AE, Bolam KA, Mijwel S, Jeneson JAL, Huitema ADR, Kranenburg O, et al. Doxorubicin-induced skeletal muscle atrophy: elucidating the underlying molecular pathways. *Acta Physiol (Oxf)* 2020;**229**:e13400.
- Bohlen J, McLaughlin SL, Hazard-Jenkins H, Infante AM, Montgomery C, Davis M, et al. Dysregulation of metabolic-associated pathways in muscle of breast cancer patients: preclinical evaluation of interleukin-15 targeting fatigue. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;**9**:701–714.
- Guigni BA, Callahan DM, Tourville TW, Miller MS, Fiske B, Voigt T, et al. Skeletal muscle atrophy and dysfunction in breast cancer patients: role for chemotherapy-derived oxidant stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018;**315**:C744–C756.
- Mijwel S, Cardinale DA, Norrbom J, Chapman M, Ivarsson N, Wengström Y, et al. Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *FASEB J* 2018;**32**:5495–5505.
- Wilson HE, Stanton DA, Rellick S, Geldenhuys W, Pistilli EE. Breast cancer-associated skeletal muscle mitochondrial dysfunction and lipid accumulation is reversed by PPARγ. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021;**320**(4):C577–C590.

19. Larsen S, Nielsen J, Hansen CN, Nielsen LB, Wibrand F, Stride N, et al. Biomarkers of mitochondrial content in skeletal muscle of healthy young human subjects. *J Physiol* 2012;**590**:3349–3360.
20. Gilliam LAA, Fisher-Wellman KH, Lin C-T, Maples JM, Cathey BL, Neuffer PD. The anticancer agent doxorubicin disrupts mitochondrial energy metabolism and redox balance in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* 2013;**65**:988–996.
21. Brown JL, Rosa-Caldwell ME, Lee DE, Blackwell TA, Brown LA, Perry RA, et al. Mitochondrial degeneration precedes the development of muscle atrophy in progression of cancer cachexia in tumour-bearing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;**8**:926–938.
22. Pin F, Barreto R, Kitase Y, Mitra S, Erne CE, Novinger LJ, et al. Growth of ovarian cancer xenografts causes loss of muscle and bone mass: a new model for the study of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;**9**:685–700.
23. Marzetti E, Lorenzi M, Landi F, Picca A, Rosa F, Tanganelli F, et al. Altered mitochondrial quality control signaling in muscle of old gastric cancer patients with cachexia. *Exp Gerontol* 2017;**87**:92–99.
24. Bergstrom J. Percutaneous needle biopsy of skeletal muscle in physiological and clinical research. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;**35**:609–616.
25. Pagano AF, Brioché T, Arc-Chagnaud C, Demangel R, Chopard A, Py G. Short-term disuse promotes fatty acid infiltration into skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;**9**:335–347.
26. Arc-Chagnaud C, Py G, Fovet T, Roumanille R, Demangel R, Pagano AF, et al. Evaluation of an antioxidant and anti-inflammatory cocktail against human hypoactivity-induced skeletal muscle deconditioning. *Front Physiol* 2020;**11**:71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7028694/>
27. Jacob KJ, Sonjak V, Spendiff S, Hepple RT, Chevalier S, Perez A, et al. Mitochondrial content, but not function, is altered with a multimodal resistance training protocol and adequate protein intake in leucine-supplemented pre/frail women. *Front Nutr* 2021;**7**:619216.
28. Huot JR, Pin F, Narasimhan A, Novinger LJ, Keith AS, Zimmers TA, et al. ACVR2B antagonism as a countermeasure to multi-organ perturbations in metastatic colorectal cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;**11**:1779–1798.
29. Ju W-K, Lindsey JD, Angert M, Patel A, Weinreb RN. Glutamate receptor activation triggers OPA1 release and induces apoptotic cell death in ischemic rat retina. *Mol Vis* 2008;**14**:2629–2638.
30. Geisler S, Holmström KM, Skujat D, Fiesel FC, Rothfuss OC, Kahle PJ, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol* 2010;**12**:119–131.
31. Estaquier J, Vallette F, Vayssière J-L, Mignotte B. The mitochondrial pathways of apoptosis. *Adv Exp Med Biol* 2012;**942**:157–183.
32. Shang H, Xia Z, Bai S, Zhang HE, Gu B, Wang R. Downhill running acutely elicits mitophagy in rat soleus muscle. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1396–1403.
33. Barreto R, Waning DL, Gao H, Liu Y, Zimmers TA, Bonetto A. Chemotherapy-related cachexia is associated with mitochondrial depletion and the activation of ERK1/2 and p38 MAPKs. *Oncotarget* 2016;**7**:43442–43460.
34. Lee H, Yoon Y. Mitochondrial fission and fusion. *Biochem Soc Trans* 2016;**44**:1725–1735.
35. Pernas L, Scorrano L. Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function. *Annu Rev Physiol* 2016;**78**:505–531.
36. Wang R, Mishra P, Garbis SD, Moradian A, Sweredoski MJ, Chan DC. Identification of new OPA1 cleavage site reveals that short isoforms regulate mitochondrial fusion. *Mol Biol Cell* 2021;**32**:157–168.
37. Aversa Z, Pin F, Lucia S, Penna F, Verزارo R, Fazi M, et al. Autophagy is induced in the skeletal muscle of cachectic cancer patients. *Sci Rep* 2016;**6**:30340.
38. Gouspillou G, Sgarioni N, Kapchinsky S, Purves-Smith F, Norris B, Pion CH, et al. Increased sensitivity to mitochondrial permeability transition and myonuclear translocation of endonuclease G in atrophied muscle of physically active older humans. *FASEB J* 2014;**28**:1621–1633.
39. Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncotarget* 2017;**8**:46663–46680.
40. Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Ueyama T, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun* 2013;**4**:2308.
41. Chacon-Cabrera A, Mateu-Jimenez M, Langohr K, Fermoselle C, García-Arúmí E, Andreu AL, et al. Role of PARP activity in lung cancer-induced cachexia: effects on muscle oxidative stress, proteolysis, anabolic markers, and phenotype. *J Cell Physiol* 2017;**232**:3744–3761.
42. Puig-Vilanova E, Rodriguez DA, Lloreta J, Ausin P, Pascual-Guardia S, Broquetas J, et al. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer. *Free Radic Biol Med* 2015;**79**:91–108.
43. Hulmi JJ, Nissinen TA, Räsänen M, Degerman J, Lautaoja JH, Hemanthakumar KA, et al. Prevention of chemotherapy-induced cachexia by ACVR2B ligand blocking has different effects on heart and skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;**9**:417–432.
44. Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, Powers SK. Exercise protects against doxorubicin-induced oxidative stress and proteolysis in skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985* 2011;**110**:935–942.
45. Min K, Kwon O-S, Smuder AJ, Wiggs MP, Sollanek KJ, Christou DD, et al. Increased mitochondrial emission of reactive oxygen species and calpain activation are required for doxorubicin-induced cardiac and skeletal muscle myopathy. *J Physiol* 2015;**593**:2017–2036.
46. von Haehling S, Morley JE, Coats AJS, Anker SD. Ethical guidelines for publishing in the Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle: update 2021. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;**12**:2259–2261.

PATHOPLASTICITÉ DE LA FATIGUE NEUROMUSCULAIRE À L'EXERCICE CHEZ LA PATIENTE ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN : MÉCANISMES CENTRAUX ET PÉRIPHÉRIQUES

RÉSUMÉ : Si la fatigue associée au cancer du sein est reconnue comme le symptôme majeur, sa dimension neuromusculaire était mal caractérisée. Plus précisément, l'étiologie de la fatigue neuromusculaire, à travers ses composantes centrales et périphériques, restait à investiguer. Par le biais d'une étude longitudinale menée sur 100 patientes et d'une étude transversale menée sur 15 patientes comparées à 15 femmes contrôles, nous avons mis en évidence une réduction des capacités d'exercice expliquée majoritairement par une exacerbation de la fatigue centrale, alors que la fatigue périphérique était similaire au groupe contrôle, mais pour un niveau de force initial diminué. La mise en place de l'exercice, aujourd'hui considéré comme l'intervention la plus efficace pour contrecarrer la fatigue associée au cancer, a ainsi fait l'objet de la troisième étude de cette thèse. En identifiant le pédalage excentrique comme modalité adaptée au profil de ces patientes, la caractérisation des réponses neuromusculaires et cardiorespiratoires de ce type de pédalage chez 9 patientes atteintes d'un cancer du sein a permis d'envisager la mise en place de ce type d'exercice au cours de la chimiothérapie afin de contrecarrer les altérations neuromusculaires.

Mots clés : fatigue centrale et périphérique, fonction neuromusculaire, exercice excentrique, capacité d'exercice, fatigue associée au cancer, cancer du sein, chimiothérapie.

ABSTRACT: If cancer-related fatigue is a major symptom in patients with breast cancer, the neuromuscular component remained unknown. More precisely, the etiology of neuromuscular fatigue, *i.e.* central or peripheral component, needs to be investigated. With a longitudinal study conducted on 100 patients and a transversal study conducted on 15 patients compared to 15 healthy controls, we first reported a substantial reduction in exercise capacity, mainly explained by an exacerbated central fatigue, while peripheral fatigue was similar than the control group, but with a lower initial force level. The implementation of exercise, currently considered as the most effective intervention to counteract cancer-related fatigue, was integrated in the third study of this thesis. As eccentric cycling appears as an adapted modality for patients with breast cancer, we characterized the neuromuscular and cardiorespiratory responses in 9 patients before the implementation of eccentric cycling during breast cancer chemotherapy.

Keywords: central and peripheral fatigue, neuromuscular function, eccentric exercise, exercise capacity, cancer-related fatigue, breast cancer, chemotherapy.