

---

# Projet PROTECT : caractériser et protéger contre le déconditionnement neuromusculaire induit par la chimiothérapie dans le cancer du sein

Allan Pagano\*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UR 3072, Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg (CRBS), Fédération de Médecine translationnelle – université de Strasbourg – France

<sup>2</sup>Centre Européen d'Enseignement, de Recherche et d'Innovation en Physiologie de l'Exercice (CEERIPE), Faculté des Sciences du Sport – université de Strasbourg – France

## Résumé

Le cancer demeure une des principales causes de mortalité à l'échelle mondiale, avec environ 8 millions de décès chaque année. Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué, représentant 11,7 % des nouveaux cas et 6,9 % des décès (Sung et al., 2021). Les protocoles de chimiothérapie sont couramment utilisés dans sa prise en charge. Cependant, ces traitements sont associés à des effets secondaires majeurs, notamment sur le système neuromusculaire (Mallard et al., 2021). Les données disponibles dans la littérature ne permettaient pas de déterminer le moment d'apparition de ces altérations, ni leur lien avec le type de chimiothérapie administrée.

L'objectif du projet PROTECT est donc de i) caractériser le déconditionnement neuromusculaire induit par la chimiothérapie ; ii) d'identifier les mécanismes cellulaires sous-jacents ; iii) mettre en place des contremesures efficaces, notamment via l'exercice, pour en limiter les effets. Ce projet, regroupe 8 études cliniques (dont 5 achevées) et a donné lieu à 8 publications scientifiques à ce jour.

Cette présentation portera principalement sur les études ayant évalué le développement du déconditionnement musculaire en réponse au traitement par chimiothérapie ainsi que les mécanismes cellulaires impliqués. De manière synthétique, nous avons démontré (via la réalisation des biopsies musculaires) une diminution de la surface de section des fibres musculaires, un développement d'infiltrations graisseuses, des réductions de contenu et de fonction mitochondriale, une surproduction d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ainsi qu'une activation des voies apoptotiques (Mallard et al., 2022a ; Mallard et al., 2022b ; Mallard et al., 2024). De plus, nous avons également démontré que la plupart de ces altérations se mettaient en place en quelques jours après une seule séance de chimiothérapie. Afin d'élargir la compréhension de ces phénomènes, une analyse transcriptomique par RNA-seq est en cours, de même qu'une exploration approfondie des voies impliquées dans le turnover protéique.

L'augmentation de l'activité physique apparaît comme une stratégie incontournable pour lutter contre les effets délétères de la chimiothérapie. Étant donné le besoin de contrecarrer le déconditionnement musculaire, la dysfonction neuromusculaire et la réduction de la capacité d'exercice mis en évidence dans nos études, l'exercice de type pédalage excentrique (action

---

\*Intervenant

frénatrice contre les pédales entraînées par un moteur) semble être particulièrement adaptée. Cette modalité, qui combine une forte sollicitation mécanique à un faible coût métabolique, pourrait s'avérer particulièrement adaptée aux patientes dont la capacité d'exercice est compromise. Une première étude a permis de documenter les effets aigus d'une telle séance, ouvrant la voie à un protocole d'entraînement chronique.

Porté par une approche translationnelle forte, le projet PROTECT vise à faire évoluer les stratégies de prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein sous chimiothérapie. La compréhension fine des mécanismes du déconditionnement neuromusculaire et la mise en œuvre d'entraînements adaptés constituent des leviers essentiels pour améliorer leur qualité de vie.

## Références

Mallard, J., Hucteau, E., Charles, A. L., Bender, L., Baeza, C., Pelissie, M., Trens, P., Pflumio, C., Kalish-Weindling, M., Geny, B., Schott, R., Favret, F., Pivot, X., Hureau, T. J., & Pagano, A. F. (2022a). Chemotherapy impairs skeletal muscle mitochondrial homeostasis in early breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13(3), 1896-1907.

Mallard, J., Hucteau, E., Bender, L., Charlot, A., Debrut, L., Pflumio, C., Trens, P., Schott, R., Favret, F., Pivot, X., Hureau, T. J., & Pagano, A. F. (2022b). Development of skeletal muscle atrophy and intermuscular adipose tissue in patients with early breast cancer treated with chemotherapy. *Am J Physiol Cell Physiol*, 323(4), C1325-C1332.

Mallard, J., Hucteau, E., Bender, L., Moinard-Butot, F., Rochelle, E., Boutonnet, L., Grandperrin, A., Schott, R., Pflumio, C., Trens, P., Kalish-Weindling, M., Charles, A. L., Geny, B., Favret, F., Pivot, X., Hureau, T. J., & Pagano, A. F. (2024). A single chemotherapy administration induces muscle atrophy, mitochondrial alterations and apoptosis in breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 15(1), 292-305.

Mallard, J., Hucteau, E., Hureau, T. J., & Pagano, A. F. (2021). Skeletal Muscle Deconditioning in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: Current Knowledge and Insights From Other Cancers. *Front Cell Dev Biol*, 9, 719643.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., 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(3), 209-249.