



**003 : Déconditionnement musculaire au cours de la chimiothérapie du cancer du sein : caractérisation des altérations mitochondriales**

## Titre

**Français :** Déconditionnement musculaire au cours de la chimiothérapie du cancer du sein : caractérisation des altérations mitochondriales  
**Anglais :** Muscle deconditioning in breast cancer patients during chemotherapy : impact on mitochondria

## Auteurs

J Mallard (1), E Hucteau (1), AL Charles (2), C Baeza (3), M Pelissie (4), L Bender (5), P Trenszt (5), C Pflumio (5), M Kalish-Weindling (5), R Schott (6), F Favret (7), X Pivot (6), TJ Hureau (7), AF Pagano (7)

(1) Oncologie médicale / UR 3072 , Institut de Cancérologie Strasbourg Europe / Université de Strasbourg, 17 Rue Albert Calmette, 67200, Strasbourg, France

(2) UR 3072 , Université de Strasbourg, 1 Rue Eugène Boeckel, 67000, Strasbourg, France

(3) Chirurgie, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, 17 rue Albert Calmette, 67200, Strasbourg, France

(4) Chirurgie, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe / UR3072, , 17 Rue Albert Calmette, 67200, Strasbourg, France

(5) Oncologie médicale, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe / UR3072, , 17 Rue Albert Calmette, 67200, Strasbourg, France

(6) Oncologie médicale, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, 17 Rue Albert Calmette, 67200, Strasbourg, France

(7) UR 3072 , Université de Strasbourg, 1 rue Eugène Boeckel, 67000, Strasbourg, France

## Responsable de la présentation

**Nom :** Mallard

**Prénom :** Joris

**Adresse professionnelle :** 17 rue Albert Calmette

**Code postal :** 67200

**Ville :** Strasbourg

**Pays :** France

**Newsletter :** 1

## Mots clés

**Français :** cachexie, mitochondrie, stress oxydant, biogénèse mitochondriale

**Anglais :** Cancer cachexia, mitochondria, oxidative stress, mitochondrial biogenesis

## Spécialité

**Principale :** Biologie

**Secondaire :** Soins de support

## Texte

### Contexte

Les chimiothérapies proposées dans le traitement des cancers du sein s'accompagnent d'un déconditionnement musculaire, caractérisé par une diminution de la surface de section du muscle vaste latéral et de la taille des mitochondries (1). Ces altérations conduisent à une diminution des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie. Néanmoins, les mécanismes cellulaires restent peu étudiés rendant difficile l'implémentation de contre-mesures spécifiques et efficaces.

### Objectif

L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact de la chimiothérapie du cancer du sein sur l'aspect mitochondrial du déconditionnement musculaire.

### Méthodes

Des patientes nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein ont été recrutées et traitées avec une chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane (durée :  $18,8 \pm 2,1$  semaines). Des micro-biopsies musculaires du muscle vaste latéral ont été réalisées avant et après la chimiothérapie. L'activité mitochondriale a été étudiée in situ à l'aide de différents substrats pour obtenir la capacité respiratoire. Parallèlement, le stress oxydant a été étudié en mesurant la production de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Enfin, des quantifications protéiques ont permis d'étudier les mécanismes cellulaires liés à la mitochondrie et impliqués dans le déconditionnement musculaire.

### Résultats et discussion

Onze patientes ont été incluses (âge :  $56 \pm 12$ ans). Malgré une capacité respiratoire mitochondriale stable, nous avons trouvé une augmentation de la production d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $\sim 22,3\%$  ;  $p < 0,05$ ), sans changement des défenses antioxydantes (SOD2 et catalase). Des résultats relatifs à une diminution

du nombre de mitochondries ont été retrouvés, comme une diminution de la citrate synthase (~ 52,0% ;  $p < 0,05$ ) et de VDAC (~ 38,2% ;  $p < 0,05$ ), respectivement enzyme du cycle du krebs et canaux de la membrane externe mitochondriale. Cette diminution du nombre de mitochondries était associée à une diminution de la biogénèse mitochondriale, reflétée par une diminution du facteur de transcription PGC1- $\alpha$  (~ 29,5% ;  $p < 0,05$ ). Par ailleurs, nous avons trouvé une augmentation de l'apoptose initiée par l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et mise en évidence par une augmentation de Bax, marqueur pro-apoptotique (~ 72,0% ;  $p < 0,05$ ), sans changement de Bcl-2, protéine anti-apoptotique. De plus, la diminution de la quantité de mitochondries s'associe à une dynamique mitochondriale altérée, avec une diminution de MFN2, marqueur lié à la fusion mitochondriale (~33,4% ;  $p < 0,05$ ), sans changement des marqueurs de fission (DRP1, Fis1). Aucune modification de marqueurs de la mitophagie (Mul1 et Parkin) n'a été retrouvée.

#### Conclusion

Sachant l'impact du déconditionnement musculaire découlant de ces altérations mitochondriales sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie (2), les résultats de cette étude indiquent l'importance de diminuer le stress oxydant et d'initier la biogénèse mitochondriale au cours de la chimiothérapie. Cet objectif pourrait alors être rempli par la prescription d'exercice en endurance pendant le traitement ou encore la supplémentation en antioxydants.

#### Références

1. Guigni BA, Callahan DM, Tourville TW, et al. (2018). Skeletal muscle atrophy and dysfunction in breast cancer patients: role for chemotherapy-derived oxidant stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. Nov 1;315(5):C744-C756
2. Peel A, Thomas S, Dittus K, et al (2014). Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J. Am. Heart Assoc.* 3, e000432