



**Cancers hématologiques traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques
et cellules CAR-T : Impacts d'un programme d'activité physique adaptée
pendant la phase de traitement**

Etude de faisabilité

Master 2 APA-S parcours APPCM

Approche Pluridisciplinaire des Pathologies Chroniques et Motrices

Présenté par : Clara Le Roux

Sous la direction de : Amélie REBILLARD – Enseignante chercheuse et Jean-Baptiste MEAR – Hématologue

Table des matières

1	Introduction.....	3
2	Revue de littérature	4
2.1	Les cancers hématologiques	4
2.1.1	Définition et incidence	4
2.1.2	Classification.....	5
2.1.2.1	La lignée myéloïde	6
2.1.2.2	La lignée lymphoïde	6
2.1.3	Les facteurs de risque.....	7
2.2	Cancers hématologiques et thérapies cellulaires	8
2.2.1	La greffe de cellules souches hématopoïétiques	8
2.2.1.1	Le processus de la GCSH	9
2.2.2	Les cellules CAR-T.....	11
2.2.2.1	Le processus des cellules CAR-T.....	12
2.2.3	Conséquences liées aux cancers et aux traitements.....	13
2.2.3.1	Le déconditionnement Physique.....	13
2.2.3.2	La fatigue.....	13
2.2.3.3	La qualité de vie	14
2.3	Activité physique et cancers	15
2.3.1	Effets sur la fatigue	15
2.3.2	Effets sur la qualité de vie	16
2.3.3	Effets sur la fonction musculaire.....	16
2.4	Cancers hématologiques, activité physique et thérapies cellulaires	17
3	Synthèse et objectifs	18
4	Méthodologie	19
4.1	Le cadre de l'étude	19
4.2	Recrutement et population.....	19
4.3	Description du protocole	20
4.3.1	Le programme d'activité physique adaptée.....	20
4.3.2	Le protocole d'évaluation.....	21
4.3.3	Les outils	22
4.3.3.1	L'adhésion au programme d'APA.....	22
4.3.3.2	Les montres connectées	22
4.3.3.3	Le questionnaire MFI-20	22

4.3.3.4	Le questionnaire EORTC QLQ C-30	23
4.3.3.5	La force de préhension : le hand-grip test	24
4.3.3.6	Le questionnaire IPAQ	24
4.4	Méthode de traitement des données.....	24
5	Résultats.....	25
5.1	La faisabilité	25
5.1.1	Adhésion des patients inclus au programme APA	25
5.1.2	Les montres connectées.....	26
5.2	La qualité de vie	26
5.3	La fatigue.....	30
5.4	La force musculaire	33
6	Discussion.....	36
6.1	Discussion sur la faisabilité	36
6.1.1	L'adhésion au programme d'APA	36
6.1.2	Le niveau d'AP et l'adhésion aux montres connectées.....	37
6.2	Discussion sur les effets de l'activité physique	38
6.2.1	La qualité de vie	38
6.2.2	La fatigue.....	38
6.2.3	La force musculaire	38
6.3	Discussion sur la méthodologie et les limites de l'étude.....	39
7	Conclusion et perspectives.....	40
8	Webographie	41
9	Bibliographie.....	42
10	Table de références des figures.....	50
11	Annexes.....	51

1 Introduction

En 2018, les hémopathies malignes représentaient 12% des nouveaux cas de cancer en France métropolitaine, soit 45 000 de nouveaux cas au total (Santé publique France, 2019¹). Les hémopathies malignes, appelées couramment cancers du sang ou cancers hématologiques, regroupent de nombreuses entités distinctes comme les leucémies, les lymphomes et les myélomes. Ces types de cancer touchent le système sanguin et immunitaire de l'organisme.

Le traitement de ces cancers peut faire appel à des thérapies cellulaires telles que la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et les cellules CAR-T. La GCSH, thérapeutique incontournable en hématologie, est utilisée pour remplacer le tissu hématopoïétique défaillant ou pour assurer la reconstruction de celui-ci suite à un traitement par chimiothérapie (Madelaine & Faure, 2020). Les cellules CAR-T sont générées par les lymphocytes T du sang des patients. Après avoir été développés et génétiquement modifiés, ces lymphocytes sont réinjectés aux patients. Cette thérapie cellulaire est conçue pour rediriger les lymphocytes T du patient afin de cibler et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses (Zhang et al., 2017). En plus de effets secondaires importants (réaction du greffon, nausées, infections, neurotoxicité etc.), ces traitements entraînent une majoration des complications de la maladie : déconditionnement physique, fatigue sévère et détérioration de la qualité de vie.

En complément des traitements médicamenteux, l'activité physique (AP) réalisée pendant le traitement d'un cancer contribue à améliorer la qualité de vie, le déconditionnement physique et le niveau de fatigue ressenti des patients (fondation ARC, 2019²). Il existe cependant très peu d'argument démontrant l'efficacité de l'AP pour des cancers hématologiques traités par une GCSH et aucun concernant les cellules CAR-T. En 2017, l'Institut National du Cancer (INCa) a publié des recommandations à suivre pour les patients en cours de traitement : 30 minutes d'AP à visée cardiorespiratoire par jour, 2 séances de renforcement musculaire et 3 séances d'assouplissement par semaine. Cependant, ces niveaux d'AP sont difficilement atteignables chez des patients atteints d'un cancer, surtout hématologiques. Les symptômes de la maladie, les effets secondaires des traitements et le confinement en chambre dû à la diminution de leurs

¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes>

² <https://www.fondation-arc.org/facteurs-risque-cancer/activite-physique-sport>

défenses immunitaires compliquent la mise en place d'un programme en AP. Ce mémoire s'intéressera donc à ces difficultés du terrain.

Ce travail cherchera à évaluer la faisabilité de la mise en place d'un programme en Activité Physique Adaptée (APA) chez des patients atteints d'un cancer hématologique traité par l'une des thérapies cellulaires précédemment citées. Aussi, il portera sur les effets de celui-ci sur la force musculaire, la qualité de vie, la fatigue et le niveau d'activité physique de ces patients.

2 Revue de littérature

2.1 Les cancers hématologiques

2.1.1 Définition et incidence

Les cancers hématologiques regroupent plusieurs appellations comme les hémopathies malignes ou bien les cancers du sang. Ces termes regroupent tous les cancers du système sanguin et des organes lymphoïdes. Ces cancers affectent la production et le fonctionnement des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Ils débutent dans les tissus hématopoïétiques comme la moelle osseuse, où les cellules sanguines y sont produites. Dans la plupart des cancers du sang, le processus normal de développement des cellules sanguines est interrompu par la croissance incontrôlée d'un type anormal de cellule sanguine. Ces cellules sanguines anormales, ou cellules cancéreuses, empêchent le sang d'assurer un grand nombre de ses fonctions, comme par exemple la lutte des infections ou la prévention des hémorragies graves (American Society of Hematology³, 2020).

En 2018, les hémopathies malignes représentaient 12% des nouveaux cas de cancer en France métropolitaine, soit 45 000 de nouveaux cas au total (25 000 chez l'homme et 20 000 chez la femme). Environ deux tiers des cas sont des cancers de lignée lymphoïde. Cinq affections sont à l'origine de 53% des nouveaux cas d'hémopathies malignes : le myélome multiple/plasmocytome avec 5 442 cas, le lymphome diffus à grandes cellules B avec 5 071 cas, les syndromes myélodysplasiques avec 4 735 cas, la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire avec 4 674 cas et les leucémies aiguës myéloïdes avec 3 428 cas (Gautier Defossez et al., 2019).

³ <https://www.hematology.org/education/patients/blood-cancers>

2.1.2 Classification

Il existe 137 types de cancers du sang et d'affections connexes (Société de leucémie et lymphome du Canada⁴, 2016). Les nombreuses classifications depuis 1970 ont permis d'aboutir à une classification internationale publiée en 2000 par l'Organisation Mondiale de la Santé. Celle-ci tient compte des éléments cliniques, morphologiques/histologiques, immunophénotypiques, génétiques, moléculaires et du tissu d'origine de la prolifération pour définir chaque maladie (Inserm, 2008⁵). Ces hémopathies malignes sont classées entre autres en fonction de la lignée à laquelle elles appartiennent : la lignée myéloïde ou la lignée lymphoïde. Ces deux lignées proviennent de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en cellules spécialisées lors de l'hématopoïèse, phénomène de production et de renouvellement des diverses cellules sanguines (voir figure 1).

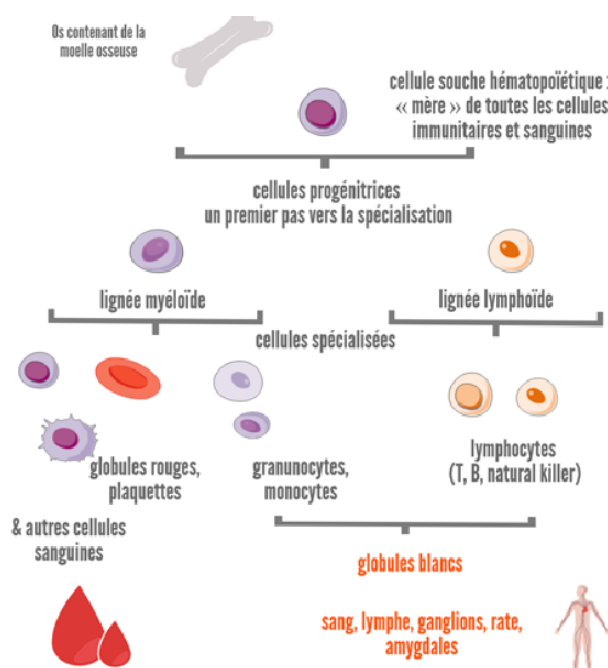


Figure 1 : schéma de l'hématopoïèse ⁶

⁴ <https://www.sllcanada.org/faits-et-statistiques/faits-et-statistiques>

⁵ http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_16.html

⁶ <https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-cancers-du-sang-ou-cancers-hematologiques>

2.1.2.1 *La lignée myéloïde*

La lignée myéloïde donne plusieurs types de cellules : les plaquettes, les globules rouges et deux types de globules blancs : les polynucléaires et les monocytes. Les hémopathies de la lignée myéloïde proviennent des cellules souches de la moelle osseuse. Elles comportent des précurseurs des lignées granuleuses, érythroblastique, histio-monocytaires et mégacaryocytaire (Diebold et al., 2008). Ces hémopathies sont regroupées dans trois grands groupes :

- Les syndromes myéloprolifératifs chroniques. Ils se caractérisent par l'accumulation sanguine et médullaire (moelle osseuse) de cellules différenciées. On retrouve la leucémie myéloïde chronique dans ce groupe. Ces entités peuvent évoluer vers une leucémie aiguë.
- Les syndromes myélodysplasiques. Ils se développent suite à de conséquents désordres de maturation d'une ou des trois lignées médullaires, responsables d'une diminution du nombre de cellules sanguines saines. Comme les syndromes myéloprolifératifs chroniques, ces affections peuvent devenir des leucémies aiguës.
- Les Leucémies aiguës myéloïdes se distinguent par la prolifération rapide de précurseurs médullaires des trois lignées. Cette prolifération conduit à une accumulation sanguine et médullaire de cellules immatures éliminant l'hématopoïèse normale.

2.1.2.2 *La lignée lymphoïde*

Cette lignée donne un autre type de globules blancs : les lymphocytes. Plus précisément, on parlera ici des lymphocytes B, NK et T. Ces cancers se développent à partir de dérèglements de cellules souches donnant les lignées B, NK et T. Cette lignée comprend deux grands groupes de lymphomes :

- Les lymphomes non-hodgkiniens. Ces lymphomes se divisent à leur tour en deux groupes :
 - Les lymphomes à cellules B, développés par des lymphocytes B anormaux.
 - Les lymphomes à cellules T ou NK, développés par des lymphocytes T ou NK anormaux). (Diebold et al., 2008)

- Les lymphomes de Hodgkin. Ils se caractérisent par la présence de cellules de Reed-Sternberg. La présence de celles-ci est spécifique à ce type de lymphome (Institut National du Cancer, 2015⁷).

2.1.3 *Les facteurs de risque*

Les cancers hématologiques regroupent plusieurs pathologies distinctes. Les facteurs de risque peuvent donc être différents d'une pathologie à une autre. Ces maladies hétérogènes peuvent tout de même partager des facteurs de risque, particulièrement ceux liés à l'environnement.

Parmi les facteurs de risques reconnus, on peut nommer les suivants :

- Les traitements par chimiothérapie/radiothérapie d'un cancer précédent.
- Un système immunitaire altéré à cause de la prise de médicaments immunosuppresseurs, d'une maladie liée au système immunitaire comme une maladie auto-immune par exemple ou bien encore d'une infection au VIH.
- Un surpoids.
- Le tabagisme
- La génétique peut aussi jouer dans ces types de cancer. L'atteinte à une des maladies suivantes est un facteur de risque : le syndrome de Down, le syndrome de Li-Fraumeni, l'anémie de Fanconi, l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Bloom et la neurofibromatose de type 1 (Inserm, 2008)⁸. Aussi, des familles semblent exprimer un risque très important de contracter un cancer du sang sans qu'aucun gène n'ait été identifié.
- L'exposition à des substances chimiques ou physiques telles que le benzène, des rayonnements ionisants, des pesticides.
- L'atteinte à un virus comme celui d'Epstein-Barr ou l'hépatite C.
- L'âge a une influence dans la survenue de quelques entités des cancers hématologiques. Chez les moins de 15 ans, le principal cancer développé est la leucémie. En troisième position, on retrouve les lymphomes. Chez les 15-19 ans, la principale localisation

⁷ <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Le-lymphome-hodgkinien/Les-lymphomes-generalites>

⁸ <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/76>

cancéreuses est le lymphome. La leucémie arrive en troisième position (Institut National du Cancer, 2019⁹) (Institut Curie, 2019¹⁰).

2.2 Cancers hématologiques et thérapies cellulaires

Les traitements des cancers hématologiques dépendent du type de cancer. Ils peuvent être isolés ou combinés. Généralement, le traitement repose sur de la chimiothérapie associée à de l'immunothérapie (Gustave Roussy, 2017¹¹). Le traitement peut aussi faire appel à des thérapies cellulaires comme la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou les cellules CAR-T.

2.2.1 La greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques a été explorée pour la première fois chez l'homme dans les années 1950. C'est aujourd'hui une technique en pleine évolution qui propose des perspectives de rémissions aux cancers hématologiques (leucémies, lymphomes, myélomes). Chaque année, plus de 50 000 GCSH sont réalisées dans le monde (Rothe et al., 2018). En France, en 2018, les GCSH ont été réalisées dans 81 centres : pour un total de 5 093 patients, dont 63 % d'autogreffes et 33 % d'allogreffes. (Khaddour et al., 2020 ; Madelaine & Faure, 2020).

Les cellules souches sont présentes dans tout l'organisme et peuvent être définies comme une population de cellules indifférenciées capables de se renouveler indéfiniment et de générer une progéniture fonctionnelle de cellules hautement spécialisées. Elles se caractérisent par leur capacité à s'auto-renouveler et à se différencier en toutes les lignées sanguines matures (Hatzimichael & Tuthill, 2010). Elles sont fabriquées par la moelle osseuse et sont à l'origine des différentes cellules du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Lorsque ces cellules sanguines sont matures, elles se déplacent dans la circulation sanguine périphérique. Si la moelle osseuse a été abîmée, elle ne fabriquera plus de cellules sanguines saines. Lors de la GCSH, on introduit des cellules souches saines dans le corps du patient pour aider sa moelle osseuse à refonctionner correctement. Ces nouvelles cellules souches

⁹ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

¹⁰ <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-du-sang-les-facteurs-de-risque>

¹¹ <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancer-hematologique/traitement>

confectionnent des cellules sanguines saines (Société canadienne du cancer¹² ; Institut National du Cancer¹³).

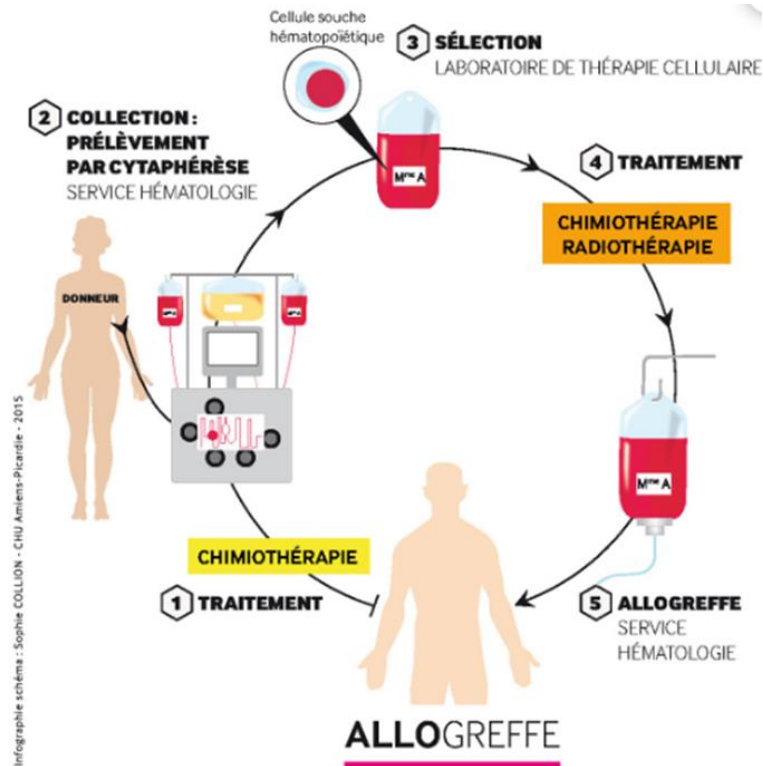


Figure 2 : schéma des étapes d'une allogreffe¹⁴

2.2.1.1 Le processus de la GCSH

2.2.1.1.1 Le recueil des cellules souches hématopoïétiques

Il existe plusieurs types de greffe, elles dépendent de l'origine du greffon. Dans l'autogreffe (greffe autologue), les cellules souches hématopoïétiques (CSH) proviennent de la moelle osseuse du patient. Ces cellules sont prélevées préalablement lors de la phase précoce de la maladie. Elles sont par la suite réinjectées après des méthodes de purification. Les CSH d'une allogreffe (greffe allogénique) proviennent d'un donneur. Un frère ou une sœur HLA-identique (gènes HLA) représente le donneur idéal, suivi d'un frère ou d'une sœur HLA-compatible. Seulement un quart des patients a ce type de donneur dans sa fratrie. C'est pourquoi, la plupart

¹² <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/stem-cell-transplant/?region=qc>

¹³ <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Greffes-de-cellules-souches-hematopoiétiques>

¹⁴ <https://www.chu-amiens.fr/100eme-allogreffe-au-chu-amiens-picardie/>

des patients ont recours à des donneurs plus ou moins compatibles appartenant à leur famille ou à des donneurs extérieurs identifiés à partir de registres internationaux (Martin Hertl, 2018¹⁵). Les CSH peuvent être recueillies à partir de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du cordon ombilical.

2.2.1.1.2 Conditionnement pré-greffe

Le conditionnement est une étape de préparation préalable à la greffe de moelle osseuse. L'objectif est la destruction du tissu hématopoïétique du receveur à l'aide de chimiothérapie, pour permettre l'installation, la prise du greffon, son expansion et l'induction d'une immunosuppression pour éviter le rejet de celui-ci.

2.2.1.1.3 Prétraitement et administration du greffon

Les cellules sont administrées via un cathéter veineux central comme une transfusion sanguine, pendant 1 à 4 heures, selon le volume du greffon et le poids du receveur.

2.2.1.1.4 Phase neutropénique

Pendant cette période (1 à 4 semaines), appelée aussi aplasie, le système immunitaire du patient est inefficace et court donc un risque important d'infection. Des soins et des traitements antibiotiques sont donc administrés durant cette phase.

2.2.1.1.5 Phase de prise de greffe

Contrairement aux greffes d'organes qui sont capables de fonctionner immédiatement, les CSH doivent dans un premier temps se greffer, se multiplier et enfin mûrir pour qu'une reconstitution totale du système sanguin soit obtenue. Deux à trois semaines après la transplantation, on voit apparaître des cellules sanguines dans le sang du patient. La sortie d'aplasie est affirmée lorsque le nombre de polynucléaires sanguins est supérieur à 500/mm³

¹⁵ <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-de-cellules-souches-h%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A9tiques>

durant 3 jours consécutifs. (Martin & Aulagner, 2009) (Hôpitaux Universitaires Genève, 2018¹⁶)

2.2.2 Les cellules CAR-T

En 2018, l'Agence Européenne du médicament (EMA) a donné un avis favorable à l'utilisation des cellules T génétiquement modifiées avec un récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T) comme traitement de plusieurs hémopathies malignes réfractaires ou en rechute après traitement conventionnel (Croizier et al., 2018). Cette thérapie cellulaire repose sur la modification génétique des lymphocytes T d'un patient afin qu'ils soient capables de reconnaître et détruire les cellules cancéreuses (France Lymphome Espoir, 2021¹⁷).

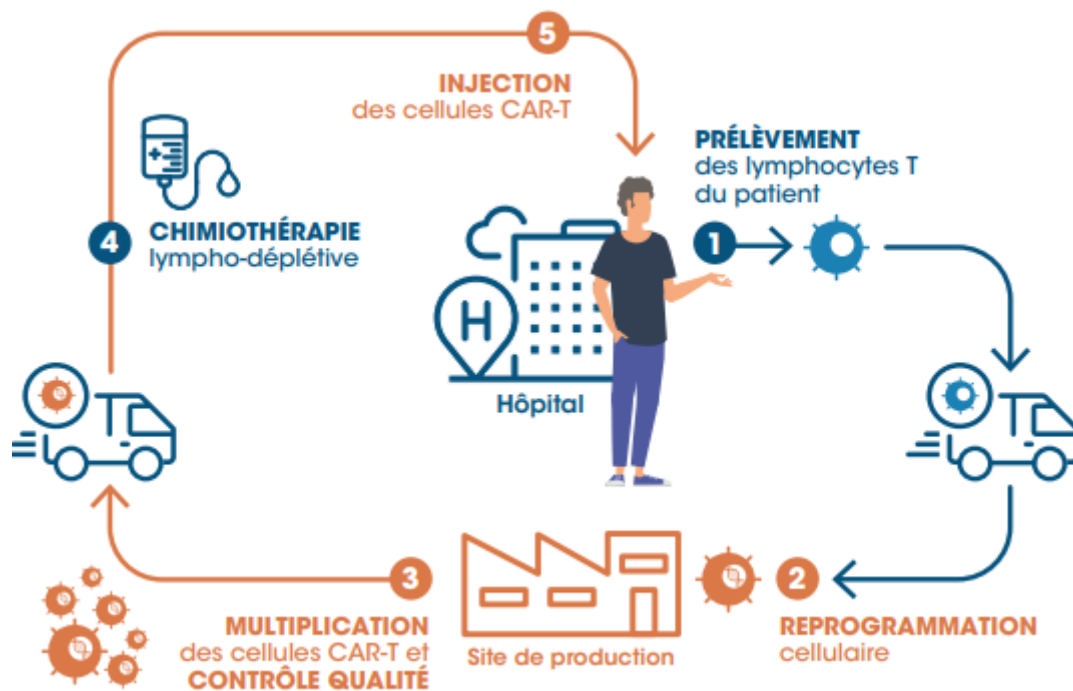


Figure 3 : schéma des étapes des cellules CAR-T¹⁸

¹⁶ <https://www.hug.ch/hematologie/etapes-transplantation>

¹⁷ <https://www.francelymphomeespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells>

¹⁸ <https://www.therapies-geniques-cellulaires.fr/la-formidable-histoire-des-cellules-car-t>

2.2.2.1 *Le processus des cellules CAR-T*

2.2.2.1.1 *Le prélèvement des lymphocytes T*

Le prélèvement s'effectue par leucaphérèse. Cette technique permet d'isoler des globules blancs des autres composants du sang du patient. Dans le cas des cellules CAR-T, ce sont des lymphocytes T qui sont prélevés.

2.2.2.1.2 *La reprogrammation cellulaire*

Lors de cette étape, les lymphocytes T prélevés sont modifiés génétiquement *ex-vivo*. Un virus est utilisé pour introduire un nouveau gène dans les lymphocytes T. Ce nouveau gène permet aux lymphocytes d'exprimer un récepteur chimérique (CAR) qui détectera les cellules cancéreuses. Les lymphocytes modifiés du patient deviennent donc des CAR-T.

2.2.2.1.3 *Multipliation des cellules CAR-T et contrôle qualité*

Ici, les cellules CAR-T sont multipliées *in-vitro*, contrôlées, conditionnées puis transportées vers l'hôpital. Ce processus prend généralement quelques semaines.

2.2.2.1.4 *La chimiothérapie lympho-déplétive*

Quelques semaines ou quelques jours avant l'injection des cellules CAR-T, le patient doit passer par une phase de chimiothérapie spécifique dite lympho-déplétive. Celle-ci permet de diminuer le nombre de lymphocytes dans le corps afin de créer un environnement favorable à leur multiplication dans l'organisme. Celle-ci entraîne une aplasie, comme pour la GCSH, avec un risque d'infections graves.

2.2.2.1.5 *L'injection des cellules CAR-T*

Les cellules CAR-T sont injectées dans le corps du patient par une transfusion d'une durée inférieure à 30 minutes. Après celle-ci, l'efficacité du traitement est régulièrement évaluée. (Thérapies-géniques-cellulaires, 2020¹⁹).

¹⁹ <https://www.therapies-geniques-cellulaires.fr/la-formidable-histoire-des-cellules-car-t>

2.2.3 Conséquences liées aux cancers et aux traitements

Les traitements contre le cancer, quels qu'ils soient, sont sources d'effets secondaires considérables. Avant, pendant et après des traitements lourds comme la GCSH et les cellules CAR-T, les patients subissent un stress physique, psychologique et psychosocial important : baisse de la forme physique, fatigue, anxiété, dépression, changements hématologiques etc. De plus, les effets secondaires courants lors de ces deux thérapies cellulaires (infections, diarrhées, nausées, douleurs, fièvre, vertiges etc.) exacerbent les problèmes physiques et psychologiques (Reiser, 2020; J. Wiskemann & Huber, 2008).

2.2.3.1 Le déconditionnement Physique

On estime qu'au moins un tiers du déclin fonctionnel observé chez les patients cancéreux peut être attribué à des états hypokinétiques qui se développent à la suite d'une inactivité prolongée. L'état physique défavorable comprend une diminution de la fonction cardiovasculaire, une réduction des tissus musculaires et de la force musculaire et une altération de la fonction pulmonaire (Hayes et al., 2004). Cette inactivité prolongée et/ou cette sédentarité peut être accentuée pendant la phase d'aplasie durant la phase de traitement par GCSH ou par cellules CAR-T où la plupart des patients sont confinés dans leur chambre d'hôpital, ce qui restreint encore plus l'activité physique (Annibali et al., 2017). Par conséquent, le risque de tomber dans le cercle vicieux du déconditionnement est élevé.

2.2.3.2 La fatigue

La fatigue est l'un des symptômes les plus fréquents du cancer et de ses traitements. Elle touche près de 65% de patients atteints d'un cancer et un tiers de ces patients déclarent qu'elle persiste plusieurs années après le traitement. Elle est presque universelle chez les personnes qui reçoivent une chimiothérapie cytotoxique, une radiothérapie, un traitement à base de modificateurs de la réponse biologique ou une greffe de moelle osseuse (Berger et al., 2015).

Dans la population générale, la fatigue se traduit habituellement par une difficulté à effectuer des efforts physiques et/ou à maintenir une activité intellectuelle. La fatigue est un phénomène normal qui peut se ressentir à la fin d'une journée de travail ou bien après une activité physique. Elle peut être gênante mais a peu de répercussions dans la vie quotidienne. Une nuit de sommeil permet normalement de récupérer. La fatigue dû à un cancer, appelée aussi asthénie, est très accentuée et invalidante du diagnostic jusqu'à la fin de vie. Dans ce cas, des actions anodines

comme monter des escaliers, se laver, faire le ménage représentent de réelles épreuves (Institut National du Cancer²⁰).

L'étiologie de la fatigue liée au cancer n'est pas encore véritablement élucidée, bien qu'elle puisse impliquer plusieurs facteurs physiologiques et biochimiques qui varient en fonction du type de cancer, le stade, la tumeur et le traitement. Elle débute probablement dans les muscles squelettiques à cause d'une diminution progressive de l'activité physique (déconditionnement) (Fabi et al., 2020).

Une fatigue sévère est plus fréquemment signalée chez des patients atteints d'un cancer hématologique que chez des patients atteints de tumeurs solides. En plus de la maladie en elle-même, les traitements lourds, comme la GCSH ou les cellules CAR-T, sont aussi impliqués dans le processus de fatigue (Wang et al., 2002). Cette fatigue, qui dure dans le temps, peut nuire de manière significative à la qualité de vie.

2.2.3.3 *La qualité de vie*

Bien qu'il existe une compréhension instinctive du terme "qualité de vie", on peut compter de nombreuses définitions de celle-ci, ce qui témoigne du fait qu'il s'agit d'un concept complexe multidimensionnel. Les définitions existantes vont de celles qui mettent l'accent sur le bien-être social, émotionnel et physique à celles qui décrivent l'impact de la santé d'une personne sur la vie quotidienne (Lavdaniti & Tsitsis, 2015).

La qualité de vie peut être définie comme « la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est donc un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement (OMS, 1993). »

Les principaux objectifs du traitement du cancer sont de guérir les patients ou bien de prolonger leur survie. Cependant, la qualité de vie est de plus en plus reconnue comme un sujet prioritaire pour les patients atteints d'un cancer (Shrestha et al., 2019). Les patients atteints d'un cancer hématologique ont une qualité de vie médiocre par rapport à la population générale. Cela est valable quel que soit le type de maladie, la modalité de traitement et le stade de la maladie. La

²⁰ <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/Fatigue-et-cancers>

fatigue, la douleur ou la vitalité sont les dimensions les plus exposées. Néanmoins, il est prouvé que la pratique d'une activité physique régulière contribue à améliorer la qualité de vie pendant et après cancer (Institut national du cancer, 2020²¹)

2.3 Activité physique et cancers

L'OMS définit l'activité physique comme « tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique. »

De nombreuses études scientifiques démontrent les bienfaits de l'activité physique chez des patients atteints d'un cancer. Elle peut jouer sur les conséquences de la maladie et sur les effets secondaires des traitements : prévention et/ou correction d'un déconditionnement physique, maintien et/ou normalisation de la composition corporelle, réduction de la fatigue liée au cancer, amélioration globale de la qualité de vie etc. Plus l'activité physique est débutée tôt dans le parcours de soins, plus elle sera bénéfique pour le patient. Il est aussi important de la maintenir dans la durée (Inserm, 2019²² ; Institut National du Cancer, 2017²³).

2.3.1 Effets sur la fatigue

La fatigue chronique liée au cancer est à différencier d'une fatigue aiguë ressentie après un exercice physique. Celle-ci est normale et est vue comme « une bonne fatigue » dont le repos permet sa récupération. De nombreux chercheurs ont étudié les effets de l'activité physique sur la fatigue chez les patients atteints d'un cancer pendant et après les traitements.

L'activité physique régulière améliore la fatigue chez des patients atteints d'un cancer. La majorité des études concernent néanmoins les tumeurs solides (sein, prostate). Cette amélioration est observée pour les programmes d'AP réalisés pendant et après les traitements. Les bénéfices sont d'autant plus importants si l'AP est débutée dès le début des traitements. Il y a une réduction significative de la fatigue avec un programme d'AP aérobie contrairement à un programme de renforcement musculaire. Cependant, les programmes mixtes (aérobie et renforcement musculaire) permettraient une réduction de la fatigue encore plus conséquente. Pour des bénéfices maximaux, l'AP devrait être de niveau d'intensité modéré à intense. Sans

²¹ <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Activites-physiques>

²² http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9690/Chapitre_16.html

²³ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Activite-physique/Activite-physique-et-traitement-des-cancers#toc-b-n-fices-pendant-et-apr-s-les-traitements>

que les raisons en soient élucidées, le bénéfice sur la réduction de la fatigue semble moindre chez les patients atteints d'hémopathies malignes (Cramp & Byron-Daniel, 2012; Dennett et al., 2016; Speck et al., 2010).

2.3.2 Effets sur la qualité de vie

Un programme d'AP pendant ou après les traitements améliore significativement la qualité de vie des patients atteints d'un cancer (sein, prostate, gynécologique, hématologique). Cette amélioration est d'autant plus nette si le programme d'AP est initié dès le début des traitements. La diversité des programmes d'AP dans les études est telle qu'il est difficile de préciser le contenu optimal d'un programme en AP. Cependant, un programme d'AP d'au moins deux mois permet de maximiser les effets de celui-ci en termes de qualité de vie. Aussi, les programmes d'AP supervisés apportent de meilleurs bénéfices que des programmes non supervisés (Carayol et al., 2013; Mishra, Scherer, Geigle, et al., 2012; Mishra, Scherer, Snyder, et al., 2012; Speck et al., 2010; Sweegers et al., 2018).

2.3.3 Effets sur la fonction musculaire

Les individus atteints d'un cancer ont un risque important de perte de masse musculaire, notamment par le phénomène de cachexie. La cachexie est consécutive à une pathologie, comme le cancer. Elle entraîne une importante perte de poids due à une diminution de la masse musculaire et de la masse grasse ainsi qu'une anémie et une hypo-albuminémie (Revue médicale Suisse, 2009)²⁴. Le déconditionnement physique majore les conséquences de ce mécanisme. Une force musculaire diminuée est associée à une mortalité spécifique importante après cancer (Institut National du Cancer, 2017).

Un programme d'activité physique composé de renforcement musculaire pratiqué pendant et après le traitement du cancer (sein, prostate, côlon, hémopathies malignes) améliore la force musculaire des groupes musculaires sollicités, permet le maintien ou l'augmentation de la masse musculaire, améliore la qualité musculaire (ex : force développée par kg de muscle) et améliore le phénomène de sarcopénie (Adams et al., 2016; Fong et al., 2012; Speck et al., 2010; Stene et al., 2013).

²⁴ <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-224/Sarcopenie-nouveau-theme-d-actualite-en-geriatrie>

La prévention de la perte de masse et de la fonction musculaire pendant les traitements peut contribuer à préserver le maintien des activités de la vie quotidienne et la qualité de vie (Institut National du Cancer, 2017).

2.4 Cancers hématologiques, activité physique et thérapies cellulaires

Quelques études se sont intéressées aux effets de l'activité physique sur des patients atteints d'un cancer hématologique traité par une GCSH. Cependant, il n'en existe pas concernant les patients traités par cellules CAR-T. Cette absence de données peut être expliquée par la récence de l'utilisation de ce traitement.

La force musculaire, notamment celle des membres supérieurs, a été évalué à l'aide de tests variés comme la dynamométrie, le 1-RM et le test de force de préhension. Les patients ayant commencé le programme d'AP avant leur transplantation ont montré des résultats positifs significatifs sur la force des muscles supérieurs. Cependant, aucun résultat significatif a été constaté sur la force des membres supérieurs chez les patients ayant débuté l'AP après la transplantation (Hacker et al., 2011, 2017; Jarden et al., 2009; Knols et al., 2011; Mello et al., 2003; Persoon et al., 2017; Joachim Wiskemann et al., 2011).

De nombreuses études ont cherché à montrer l'impact de l'AP sur la fatigue. Celle-ci a été évalué à l'aide de différents questionnaires tels que l'inventaire multidimensionnel de la fatigue (MFI) ou bien encore la sous-échelle de fatigue du EORTC QLQ-C30. Les études montrent qu'il existe un effet positif significatif de l'AP sur la fatigue par rapport aux soins habituels avant la GCSH. Par contre, aucun effet significatif n'a été montré après la GCSH (Baumann et al., 2010; Coleman et al., 2003; Hacker et al., 2011, 2017; Jarden et al., 2009; Knols et al., 2011; Persoon et al., 2017; Joachim Wiskemann et al., 2011).

Les études ayant évalué l'effet de l'AP sur la qualité de vie ont pour la majorité utilisé le questionnaire de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30). Un effet positif modéré a été montré sur la qualité de vie de ces patients par rapport à la situation habituelle avant et après une GCSH (Baumann et al., 2010; Hacker et al., 2011, 2017; Jarden et al., 2009; Knols et al., 2011; Joachim Wiskemann et al., 2011).

Malgré la grande hétérogénéité des stratégies d'intervention (renforcement musculaire, aérobie, les deux combinés) et des méthodes d'évaluation, les études sur le sujet montrent qu'un programme d'AP a des effets favorables sur la force musculaire, la fatigue et la qualité de vie

lorsqu'il est commencé avant la GCSH, mais l'AP n'a aucun effet, sauf sur la qualité de vie lorsqu'il est initié après la GCSH. Le moment optimal pour débiter le programme d'AP est donc avant la GCSH. Aussi, les programmes réalisés durant la période d'hospitalisation semblent être les plus efficaces grâce à la supervision des séances.

Cependant, l'adhésion au programme d'AP des patients n'est pas toujours claire. Ce point mériterait d'être approfondi à l'avenir (Liang et al., 2018).

Aussi, le faible nombre d'étude sur l'impact de l'AP pendant la phase de traitement par GCSH et l'inexistence d'étude durant le traitement par cellules CAR-T montre que la faisabilité de tels programmes doit être confirmée, encore plus dans un service ne proposant pas de programme d'AP dans le parcours de soins des patients.

3 Synthèse et objectifs

Un cancer hématologique traité par GCSH ou par cellules CAR-T peut entraîner une diminution profonde et durable de la condition physique et du bien-être psychologique. L'isolement et l'alitement favorisent une perte de masse musculaire et accélèrent la spirale descendante de la fatigue liée au cancer.

Il a été prouvé que l'AP peut améliorer ces paramètres chez des patients atteints d'un cancer. Cependant, il existe peu d'étude sur les effets d'un programme d'AP pour des patients traités par GCSH et aucune pour les patients traités par cellules CAR-T. Les études existantes concernant le traitement par GCSH font tout de même état d'effets positifs des interventions en AP sur les conséquences d'un cancer hématologique. Ces bénéfices sont majorés si le programme d'AP est débuté avant le traitement.

D'autres études sont nécessaires afin d'avoir une connaissance plus large des bénéfices de l'AP sur ce type de patient traité par thérapies cellulaires.

Ce mémoire aura pour objectif principal d'évaluer la faisabilité de la mise en place d'un programme d'APA chez des patients atteints d'un cancer hématologique traité par GCSH ou cellules CAR-T au sein du service d'hématologie clinique du CHU de Rennes. Elle sera objectivée grâce au pourcentage d'adhésion aux séances.

Les objectifs secondaires de cette étude porteront sur l'évaluation des effets d'un programme d'APA sur la qualité de vie, la force musculaire, le niveau d'AP et l'adhésion au programme de ces patients.

Nous pouvons émettre l'hypothèse que si un programme supervisé d'APA est réalisé chez des patients atteints d'un cancer hématologique pendant leur traitement par GCSH ou cellules CAR-T, le niveau de fatigue, la qualité de vie et la force musculaire seront améliorés. Si le programme d'APA est supervisé, l'adhésion à l'AP des patients sera augmentée, ainsi que leur temps de pratique.

4 Méthodologie

4.1 Le cadre de l'étude

Cette étude s'est déroulée au sein du service d'hématologie clinique du CHU de Pontchaillou à Rennes. Les patients de l'étude étaient hospitalisés dans l'unité d'hospitalisation conventionnelle Morvan Lebesque et dans l'unité protégée Anjela Duval.

Cette étude a été menée en étroite collaboration avec le laboratoire Mouvement, Sport, Santé qui s'intéresse aux bienfaits de l'activité physique et les méfaits de l'inactivité physique chez les personnes atteintes d'un cancer.

4.2 Recrutement et population

Afin d'être inclus dans l'étude, les patients devaient :

- être atteints d'un cancer hématologique,
- être traités par une GCSH ou par cellules CAR-T,
- être majeur et avoir moins de 70 ans,
- ne présenter aucune contre-indication médicale à la pratique de l'activité physique,
- être capable de répondre aux questionnaires.

Cette étude comprend 11 patients au total dont 6 dans le groupe expérimental et 5 dans le groupe contrôle. Les tableaux ci-dessous reprennent les caractéristiques de ces patients.

Groupe expérimental					
Patients	Sexe	Age	Maladie	Traitement	Niveau d'AP avant Hospitalisation
E1	H	39	Lymphome folliculaire	Autogreffe	Faible
E2	H	57	Lymphome de Hodgkin	Autogreffe	Modéré
E3	F	42	Lymphome diffus à grandes cellules B	CAR-T cells	Modéré
E4	H	21	Lymphome de Hodgkin	Allogreffe	Modéré
E5	H	56	Myélome	Autogreffe	Faible
E6	F	64	Lymphome diffus à grandes cellules B	CAR-T cells	Faible

Figure 4 : caractéristiques de l'échantillon expérimental

Groupe contrôle					
Patients	Sexe	Age	Maladie	Traitement	Niveau d'AP avant Hospitalisation
C1	H	39	Lymphome diffus à grandes cellules B	CAR-T cells	Faible
C2	H	53	Lymphome à cellules du manteau	Autogreffe	Faible
C3	H	53	Polyglobulie	Allogreffe	Faible
C4	H	58	Myélofibrose primitive	Allogreffe	Elevé
C5	F	25	leucémie aiguë myéloïde	Allogreffe	Modéré

Figure 5 : caractéristiques de l'échantillon contrôle

Les patients de l'étude ont été réparti aléatoirement en deux groupes : un groupe contrôle et un groupe expérimental. Seul le groupe expérimental a bénéficié des séances d'APA. Cette randomisation a permis de pouvoir comparer les résultats entre ces deux groupes.

4.3 Description du protocole

4.3.1 Le programme d'activité physique adaptée

Le programme se composait de séances d'APA supervisées et individualisées. Celui-ci a été mis en place durant la période d'hospitalisation à raison de deux à trois séances par semaine d'une durée maximale d'une heure.

Les séances se composaient d'un réveil musculaire et articulaire, d'un corps de séance alliant des exercices de renforcement musculaire et un travail aérobie et d'un retour au calme composé d'étirements. La composition des séances variait cependant en fonction de l'état de forme du patient ainsi que des effets secondaires ressentis liés aux traitements et à la maladie. Les séances étaient d'intensité légère à modérée.

Les séances étaient réalisées soit dans la salle de sport soit en chambre durant la période d'aplasie pour les patients hospitalisés dans l'unité Morvan Lebesque. Pour les patients hospitalisés dans l'unité protégée d'Anjela Duval, les séances étaient réalisées essentiellement en chambre stérile.

Le matériel était préalablement désinfecté et se composait d'haltères légères (0.5 kg, 1kg et 2kg), d'élastiques de résistance, de steps, de ballons de baudruche ou ballons légers, d'ergocycle, de tapis de sol et d'un tapis de marche (salle de sport Morvan Lebesque). De plus, tous les patients de l'étude bénéficiaient d'un ergocycle installé en chambre afin de pouvoir pratiquer en autonomie.

Tous les patients étaient reliés à un pied à perfusion ce qui limitait les déplacements. Cet aspect a donc été pris en compte lors des séances d'APA.

4.3.2 Le protocole d'évaluation

Les patients de l'étude ont été évalués une fois chaque semaine durant leur hospitalisation (3 semaines au total). A chaque évaluation, il leur a été remis un livret de questionnaires à rendre pour le lendemain et leur force musculaire a été mesurée à l'aide d'un dynamomètre.

Au début de leur hospitalisation, tous les patients de l'étude ont été sensibilisés sur les recommandations en matière d'activité physique et de sédentarité par l'enseignant en APA. Il leur a été conseillé de rompre les moments de sédentarité par le fait de se lever et bouger toutes les deux heures et de maintenir un mode de vie actif le plus possible afin d'arriver au 30 minutes d'activité physique par jour recommandées (INCA, Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer, 2017). Aussi, le port d'une montre connectée leur a été proposé afin qu'ils puissent suivre l'évolution de leur niveau d'activité physique.

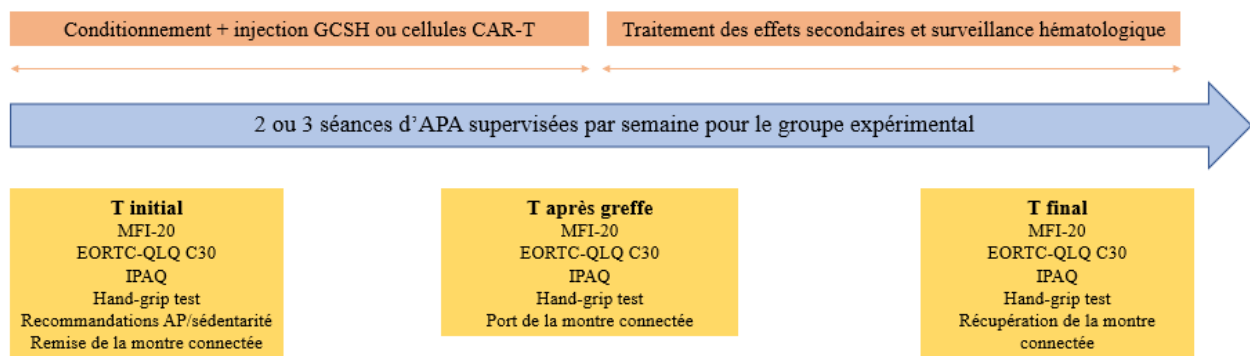


Figure 6 : design expérimental de l'étude

4.3.3 Les outils

4.3.3.1 L'adhésion au programme d'APA

L'adhésion aux séances d'APA du groupe expérimental permet de donner des précisions sur la faisabilité d'un tel programme chez ce type de patients. Pour cela, sur le nombre de séances proposées aux patients, nous avons retenu le nombre de séances réalisées.

4.3.3.2 Les montres connectées

Le port d'une montre connectée Withings move a été proposé à tous les patients de l'étude. Celle-ci permet d'évaluer la faisabilité du port d'objet connecté chez ce type de patients. Cette montre mesure le nombre de pas effectués, le nombre de minutes actives, la distance réalisée et les calories brûlées. Elle permet aussi d'évaluer la qualité du sommeil. Les données des montres étaient récupérées tous les deux jours via une tablette. A ce moment-là, les données enregistrées étaient partagées aux patients.

4.3.3.3 Le questionnaire MFI-20

Le niveau de fatigue des patients a été mesuré par le questionnaire MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory) (Annexe 1). Ce questionnaire, validé en français (Gentile et al., 2003), est notamment utilisé dans le domaine du cancer. Il regroupe cinq dimensions : la fatigue générale, mentale, physique, la réduction de l'activité et le manque de motivation. Il se compose de 20 items où il est demandé d'entourer un chiffre entre 1 « pas du tout » et 5 « tout à fait d'accord » correspondant au ressenti au moment de l'évaluation. Les items

1,3,4,6,7,6,11,12,15 et 20 doivent être inversés au moment du calcul. Pour obtenir les scores totaux, il suffit d'additionner les scores transformés des quatre items de chacune des sous-échelles (minimum 4 ; maximum 20). Il est aussi possible d'additionner les scores de toutes les dimensions afin d'avoir un score de fatigue globale sur 100. Il n'existe pas de normes ou de barèmes d'interprétation, ce questionnaire permet d'effectuer une étude longitudinale sur le même patient afin de voir l'évolution de sa fatigue dans le temps.

4.3.3.4 *Le questionnaire EORTC QLQ C-30*

La qualité de vie des patients a été mesurée par le EORTC Quality of Life Questionnaire - Core 30 validé en français (Aaronson et al., 1993) (Annexe 2). Il se compose de 30 items appartenant à plusieurs échelles classées dans 3 domaines :

- L'état de santé global/qualité de vie (QdV) avec 2 items.
- Les échelles fonctionnelles avec la capacité fonctionnelle (5 items), la capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir (2 items), l'état émotionnel (4 items), la capacité cognitive (2 items), la capacité à maintenir des relations sociales (2 items).
- Les échelles relatives aux symptômes avec la fatigue (3 items), les nausées et les vomissements (2 items), la douleur (2 items), la dyspnée (1 item), les insomnies (1 item), le manque d'appétit (1 item), la constipation (1 item), la diarrhée (1 item) et les difficultés financières (1 item).

Il est demandé d'entourer pour chaque item un chiffre entre 1 « pas du tout » et 4 « beaucoup » correspondant à leur ressenti au moment de l'évaluation. Les items de l'état de santé globale proposent des réponses allant de 1 « très mauvais » à 7 « excellent ». Il faut ensuite calculer la moyenne des items pour chaque échelle puis l'utilisation d'une formule mathématique permet de donner les résultats de celle-ci allant de 0 à 100. Un score de l'état de santé global de qualité de vie proche de 100 indique une qualité de vie proche de la santé parfaite. De même, un score d'une échelle fonctionnelle proche de 100 représente un niveau proche de la parfaite capacité. Par contre, un score proche de 100 pour une échelle de symptômes représente un niveau important de symptômes (Fayers et al., 2001).

4.3.3.5 *La force de préhension : le hand-grip test*

Le hand-grip test, réalisé à l'aide d'un dynamomètre, a été utilisé pour évaluer la force de préhension des membres supérieurs. L'évaluation de la force de préhension est utile dans la pratique clinique pour l'évaluation de la progression de la maladie et/ou de la rééducation (Innes, 1999). Ce test est rapide, facile à réaliser et fiable. Dans notre étude, nous avons choisi de mesurer la force maximale de préhension. Pour cela, les patients devaient se tenir debout, le bras tenu le long du corps et le coude plié à 90°C. Trois contractions maximales successives sur un dynamomètre (Takei 5401) ont été effectuées espacées d'un temps de repos de 10 à 30 secondes. La meilleure valeur des 3 essais a été retenue. Il existe des moyennes de force en fonction de l'âge et du sexe, cependant, dans notre étude nous avons étudié l'évolution des résultats de chaque patient durant son hospitalisation.

4.3.3.6 *Le questionnaire IPAQ*

Le questionnaire IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) (Craig et al., 2003), validé en français (Questionnaire sur le niveau d'activité Physique) (Annexe 3) a été utilisé pour évaluer le niveau d'activité physique globale et le niveau de sédentarité des patients au cours des 7 derniers jours. Nous avons choisi d'utiliser la version courte (7 questions) afin qu'il soit le moins contraignant possible pour les patients. Cet outil s'intéresse à la pratique d'activités physiques intenses, modérées, de marche, ainsi qu'à la sédentarité (temps passé assis), durant les loisirs, le travail, dans la vie quotidienne ou dans les transports. Il donne deux scores : un score continu en MET-minutes par semaine et un score catégoriel permettant de classer les patients selon 3 niveaux d'activité physique (faible, modéré et élevé). Par conséquent, il permet de voir l'évolution du niveau d'activité physique des patients le long de leur hospitalisation.

4.4 Méthode de traitement des données

Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Jamovi. Etant donnée la taille de l'échantillon étudié (n contrôle = 5 et n expérimental = 6), nous avons tout d'abord analysé séparément le groupe contrôle et le groupe expérimental grâce au test de Friedman. Ce test non-paramétrique a permis d'évaluer s'il y avait un effet des trois temps d'évaluation sur les mesures. Nous avons fait le choix d'un indice de confiance à 95%. Dans ce sens, lorsque la p-value est inférieure ou égale au seuil fixé (0,05), il est possible de dire que les différences sont significatives. Afin de

comparer les deux groupes, nous avons par la suite utilisé le test non-paramétrique de Mann Whitney.

5 Résultats

5.1 La faisabilité

5.1.1 Adhésion des patients inclus au programme APA

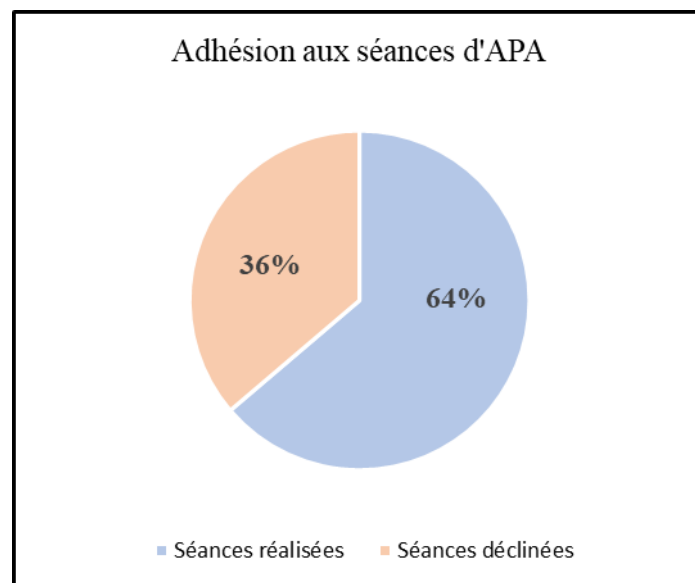


Figure 7 : pourcentages de l'adhésion aux séances d'APA

Sur 42 séances d'APA proposées, les patients du groupe expérimental en ont effectuées 27, soit un pourcentage d'adhésion de 64% (figure n°7). Concernant les séances réalisées la première semaine (conditionnement suivi de la greffe ou de l'injection des cellules CAR-T), le pourcentage d'adhésion est de 72%. Lors de la deuxième semaine d'hospitalisation (première semaine après la greffe ou l'injection des cellules CAR-T), l'adhésion a diminué et a atteint un pourcentage de 61%. Seulement un patient sur six a réalisé la totalité des séances proposées durant son hospitalisation. Le pourcentage de participation des patients allogreffés (87%) est supérieur à celui des patients traités par CAR-T (75%) et des autogreffés (29 %).

5.1.2 Les montres connectées

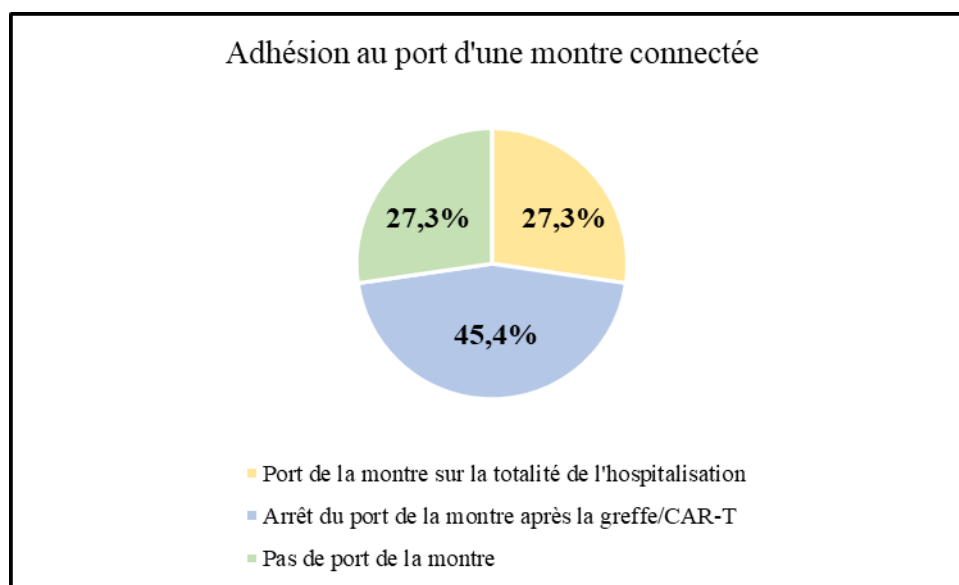


Figure 8 : pourcentages de l'adhésion au port d'une montre connectée

Le port d'une montre connectée a été proposé à l'ensemble des patients de l'étude. 27,3 % des patients ont refusé de la porter. Sur les 72,7 % de patients ayant accepté de la porter, seulement 27,3 % l'ont portée sur la totalité de leur hospitalisation et 45,4% l'ont retiré après leur greffe ou leur injection de cellules CAR-T.

5.2 La qualité de vie

Patients	Etat de santé global / qualité de vie (QdV)		
	T initial	T après greffe	T final
C1	16,66	41,66	16,66
C2	66,66	41,66	16,66
C3	75	58,33	50
C4	75	16,66	33,33
C5	91,66	25	25
Moyenne	65	36,66	28,33
Variation		-0,44	-0,23

Figure 9 : résultats du score de l'état de santé global de qualité de vie du groupe contrôle

La majorité des patients du groupe contrôle ont un score de QdV qui diminue à chaque évaluation (C1, C2, C3). Tous les patients ont une forte diminution de leur QdV entre T initial et T après greffe sauf C1.

Les moyennes au score QdV pour le groupe contrôle sont égales à 65 à T initial, 36,66 à T après greffe et à 28,33 à T final. Nous remarquons que les valeurs tendent à diminuer dans le temps (figure n°10).

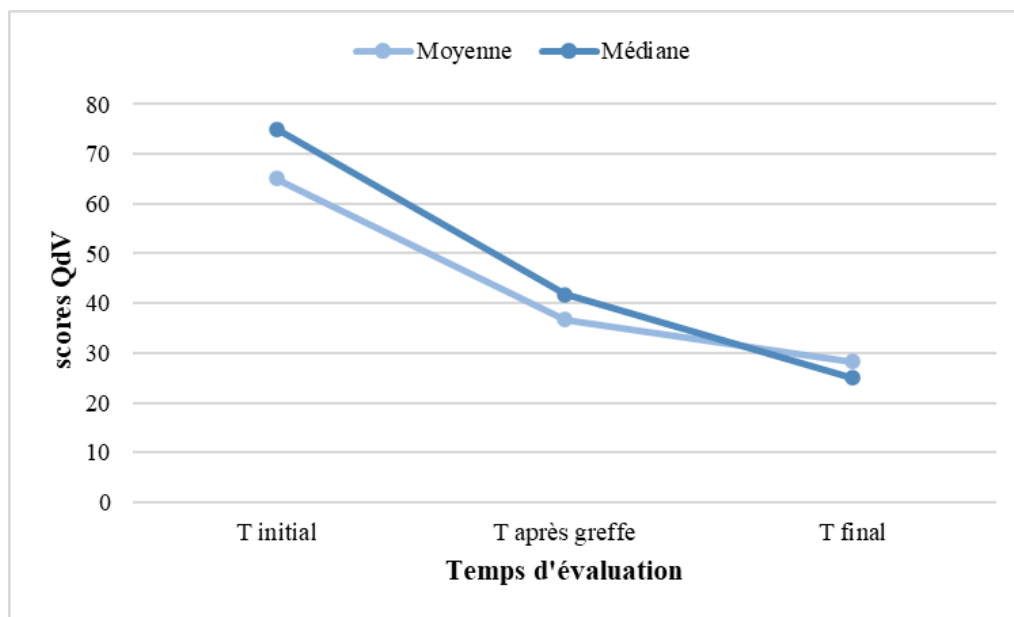


Figure 10 : évolution du score QdV dans le temps du groupe contrôle

La variation du score de la QdV de ce groupe nous montre également une diminution de celui-ci tout au long de l'hospitalisation (-0,44 entre T initial et T après greffe et -0,23 entre le T après greffe et le T initial).

Patients	Etat de santé global / qualité de vie (QdV)		
	T initial	T après greffe	T final
E1	58,33	25	50
E2	50	33,33	58,33
E3	66,66	0	41,66
E4	58,33	41,66	41,66
E5	75	33,33	33,33
E6	66,66	58,33	50
Moyenne	62,5	31,94	45,83
Variation		-0,49	0,43

Figure 11 : résultats du score de l'état de santé global de qualité de vie du groupe expérimental

Dans le groupe expérimental, tous les patients ont un score de QdV diminué en T après greffe par rapport au T initial. La moitié des patients ont un score de QdV qui augmente entre T après greffe et T final (E1, E2, E3), deux patients (E4, E5) ont un score QdV inchangé à T après greffe et T final et un patient (E6) a un score QdV qui a diminué en T final.

Les moyennes au score QdV du groupe expérimental sont égales à 62,5 à T initial, 31,94 à T après greffe et à 45,83 à T final. Comme pour le groupe contrôle, la moyenne des scores QdV diminue de T initial à T après greffe. Cependant, elle augmente entre T greffe et T final (figure n°12).

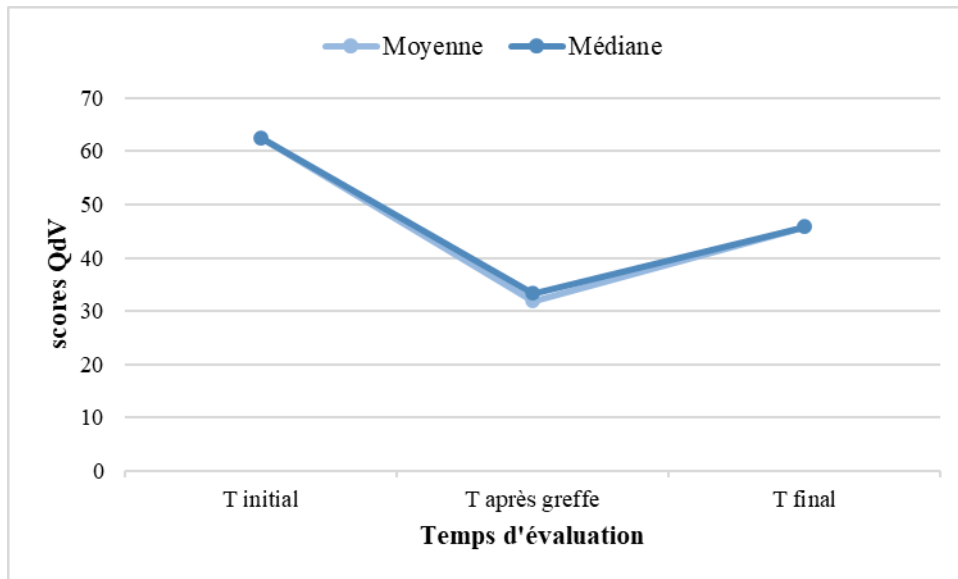


Figure 12 : evolution dans le temps du score QdV du groupe expérimental

La variation est à la baisse pour chaque temps d'évaluation du groupe contrôle tandis qu'elle ne baisse qu'entre T initial et T après greffe chez le groupe expérimental (-0,49 entre T initial et T après greffe et + 0,43 entre T après greffe et T final). De ce fait, nous pourrions penser que l'activité physique peut être responsable de cette amélioration.

Grâce au test de Friedman, nous pouvons compléter nos remarques précédentes :

- Les différences de moyennes du groupe contrôle dans le temps ne sont pas significatives puisque $p > \alpha$ avec $p = 0,196$ et $\alpha = 0,05$.
- Les différences de moyennes du groupe expérimental dans le temps sont significatives car $p < \alpha$ avec $p = 0,022$ et $\alpha = 0,05$.

Au vu des résultats du test de Friedman pour chacun des groupes, l'utilisation du test de Mann Whitney, qui compare les groupes entre eux, a permis d'affiner notre analyse. Il y a une significativité seulement dans l'hypothèse où les résultats du groupe expérimental sont supérieurs au groupe contrôle. Cette significativité est observée seulement en T final ($p=0,032$). Ces données renforcent notre observation concernant la hausse du score QdV en T final (figure n°12) chez le groupe expérimental par rapport à la baisse de celui-ci chez le groupe contrôle.

5.3 La fatigue

Patients	Score total de la fatigue		
	T initial	T après greffe	T final
C1	66	59	66
C2	43	62	79
C3	57	51	55
C4	44	79	64
C5	57	60	65
Moyenne	53,4	62,2	65,8
Variation		0,2	0,1

Figure 13 : résultats du score total de la fatigue chez le groupe contrôle

Seulement un patient du groupe contrôle a un score de fatigue qui augmente à chaque évaluation (C2). Deux patients ont une diminution de leur score entre T initial et T après greffe (C1 et C3) et tous les patients ont une augmentation de celui-ci en T final par rapport au T après greffe, sauf C4. Les moyennes du score total de la fatigue sont de 53,4 en T initial, 62,2 en T après greffe et 65,8 en T final chez le groupe contrôle. Nous remarquons qu'elles augmentent dans le temps (figure n°14).

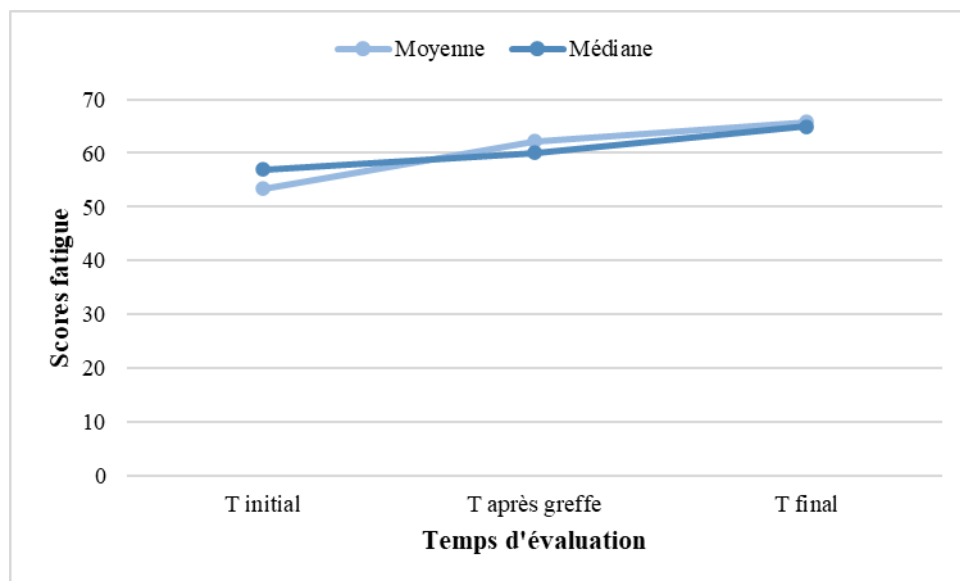


Figure 14 : évolution dans le temps du score total de la fatigue chez le groupe contrôle

Cette augmentation est aussi montrée par les valeurs de variation avec + 0,2 entre T initial et T après greffe et +0,1 entre T après greffe et T final.

Patients	Score total de la fatigue		
	T initial	T après greffe	T final
E1	52	54	59
E2	67	62	69
E3	53	62	73
E4	57	69	69
E5	68	68	59
E6	51	54	65
Moyenne	58	62	66
Variation		0,06	0,07

Figure 15 : résultats du score total de la fatigue chez le groupe expérimental

Dans le groupe expérimental, trois patients ont une augmentation de leur score total de fatigue à chaque évaluation (E1, E3 et E6). Quatre patients ont une augmentation du score entre T initial et T après greffe (E1, E3, E4 et E6). Aussi, quatre des patients ont une augmentation du score entre T après greffe et T final (E1, E2, E3 et E6). La quasi-totalité des patients ont un score augmenté en T final par rapport au T initial (E1, E2, E3, E4, E6).

Les moyennes du score total de fatigue augmentent chez le groupe expérimental avec 58 à T initial, 62 à T après greffe et 66 à T final (Figure n°16). On remarque une variation plus importante entre T initial et T après greffe pour le groupe contrôle avec + 0,2 que chez le groupe expérimental avec + 0,06. Cependant, les variations des deux groupes sont quasiment identiques en T final (+ 0,1 pour le groupe contrôle et + 0,07 pour le groupe expérimental).

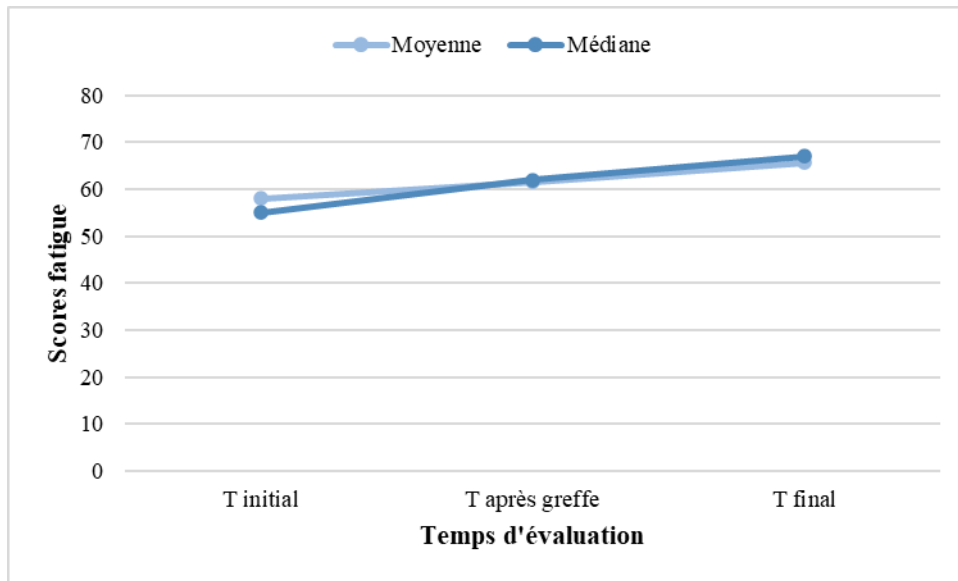


Figure 16 : évolution dans le temps du score total de la fatigue chez le groupe expérimental

Le test de Friedman pour les valeurs du groupe contrôle montre que ces différences ne sont pas significatives ($p = 0,368$). Comme pour le groupe contrôle, les différences ne sont pas significatives chez le groupe expérimental ($p = 0,108$).

L'hypothèse pour laquelle les deux groupes sont différents (Mann Whitney) nous montre que la p-value est supérieure à 0,05 aux trois temps d'évaluation ($p = 0,519$; $p = 0,782$; $p = 0,854$). Cette hypothèse est donc rejetée. Donc, au vu des résultats, le programme d'APA ne semble pas contrecarrer l'augmentation de fatigue liée à la greffe de GCSH ou CAR-T.

5.4 La force musculaire

Patients	Force musculaire		
	T initial	T après greffe	T final
C1	34,8	30,6	23,3
C2	23,5	31,5	29,9
C3	33,5	28,4	27,4
C4	43,3	36,7	35
C5	18,2	18	17,4
Moyenne	30,66	29,04	26,60
Variation		-0,05	-0,08

Figure 15 : résultats au test de la force de préhension du groupe contrôle

La quasi-totalité des patients du groupe contrôle ont une diminution de leur force musculaire aux trois temps d'évaluation (C1, C3, C4 et C5). Quatre patients ont une diminution de leur score de fatigue entre T initial et T final. Tous les patients du groupe contrôle ont un score diminué en T final par rapport à leur score en T après greffe.

Les moyennes de la force musculaire chez le groupe contrôles sont égales à 30,66 en T initial, 29,04 en T après greffe et à 26,6 en T final. D'après la figure 15 et 16, les valeurs de la force musculaire de ces patients diminuent dans le temps. Il est aussi possible d'observer cette baisse continue via les valeurs de variation : -0,05 entre T initial et T après greffe et -0,08 entre T après greffe et T final.

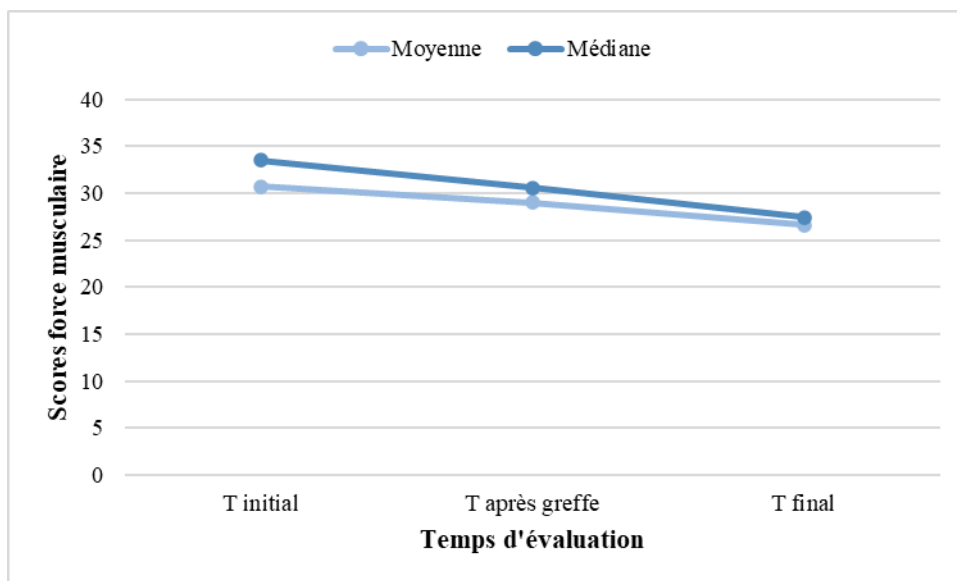


Figure 16 : évolution dans le temps de la force musculaire du groupe contrôle

Patients	Force musculaire		
	T initial	T après greffe	T final
E1	54,8	41,9	39,4
E2	41,9	45,7	45,1
E3	28,5	26,8	27,2
E4	32,9	33,5	29,4
E5	37,5	36,1	36,8
E6	20,8	21,1	17,5
Moyenne	36,07	34,18	32,57
Variation		-0,05	-0,05

Figure 17 : résultats au test de la force de préhension du groupe expérimental

Concernant le groupe expérimental, seulement un patient a une diminution de sa force musculaire aux trois évaluations. La moitié des patients ont un score qui augmente entre T initial et T après greffe (E2, E4, E6). Entre T après greffe et T final, la majorité des patients ont une diminution de leur score (E1, E2, E4, E6). La quasi-totalité des patients ont un score diminué entre T initial et T final (E1, E3, E4, E5, E6).

Une baisse continue de la force musculaire est aussi observée chez le groupe expérimental avec des moyennes de 36,07 en T initial, de 34,18 en T après greffe et de 32,57 en T final (figure n°18). La diminution entre T initial et T après greffe est équivalente à celle du groupe contrôle

(-0,05). Par contre, la baisse entre T après greffe et T final est légèrement plus élevée dans le groupe contrôle (-0,08) que dans le groupe expérimental (-0,05), avec une baisse équivalente entre T initial et T après greffe (-0,05 pour les deux groupes).

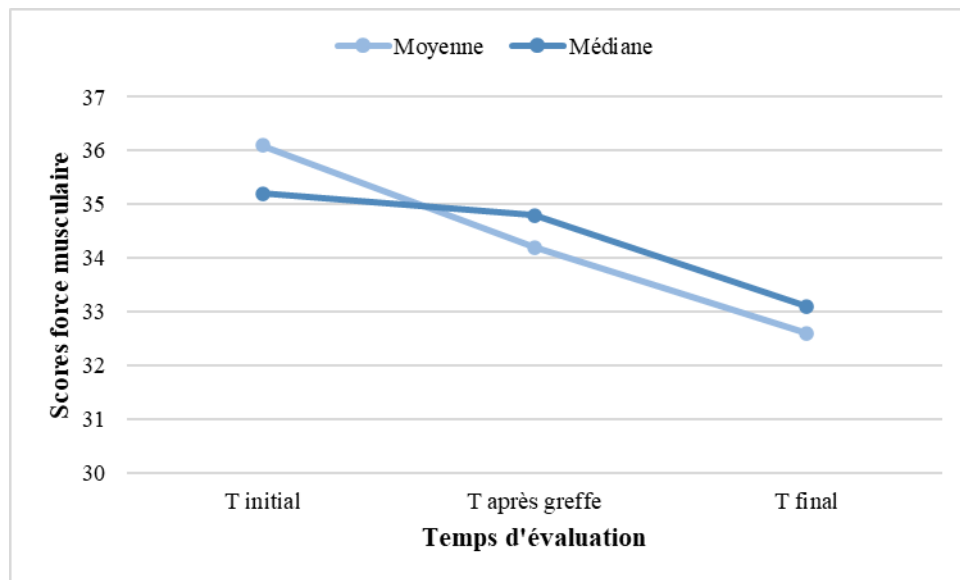


Figure 18 : évolution dans le temps de la force musculaire du groupe expérimental

Le test de Friedman réalisé sur les résultats du groupe contrôle à T initial, T après greffe et T final nous montre que les différences ne sont pas significatives ($p = 0,074$). Le test de Friedman réalisé sur les résultats du groupe expérimental aux trois temps d'évaluation est également non significatif ($p = 0,311$).

Afin de détailler nos résultats précédents, nous avons réalisé le test de Mann Whitney pour comparer les deux groupes entre eux. La p-value étant supérieur à 0,05 sur les trois temps d'évaluation ($p = 0,662$; $p = 0,429$; $p = 0,329$), Ce test montre que les différences entre les deux groupes ne sont pas significatives. L'hypothèse comme quoi les deux groupes sont différents a donc été rejetée.

6 Discussion

6.1 Discussion sur la faisabilité

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la faisabilité d'un programme d'APA chez des patients atteints d'un cancer hématologique traité par GCSH ou par cellules CAR-T. De nombreuses études ont montré que de tels programmes étaient réalisables chez des patients atteints d'un cancer, qu'ils soient réalisés en ambulatoire ou encore à domicile. Comme vu précédemment, il existe quelques études démontrant la faisabilité de l'APA chez des patients atteints d'un cancer hématologique traité par GCSH. Cependant, il n'existe pas d'étude sur une population traitée par cellules CAR-T.

Cette étude avait pour intention principale d'évaluer la faisabilité d'un programme d'APA chez des patients traités par GCSH et cellules CAR-T au sein du service d'hématologie clinique de Rennes. Pour répondre à cet objectif, nous avons évalué l'adhésion au programme d'APA des patients appartenant au groupe expérimental.

6.1.1 *L'adhésion au programme d'APA*

Le pourcentage d'adhésion des patients du groupe expérimental aux séances d'APA supervisées (64%) confirme la faisabilité d'un programme en APA. Lors de la semaine suivant la GCSH ou l'injection des cellules CAR-T, le pourcentage d'adhésion a diminué (61%). Cette diminution n'est pas surprenante puisqu'elle intervient au moment de l'apparition des effets secondaires indésirables des traitements. Logiquement, le pourcentage d'adhésion lors de la première semaine d'hospitalisation était de 72%. Nous avons également remarqué que l'adhésion des patients allogreffés (87%) était supérieur à celles des patients CAR-T (75%) et des autogreffés (29%). La totalité des patients allogreffés étaient confinés du début à la fin de leur hospitalisation en chambre stérile. Cet isolement a peut-être joué sur leur envie de pratiquer de l'AP.

6.1.2 Le niveau d'AP et l'adhésion aux montres connectées

En complément de l'adhésion aux séances d'APA, il paraissait nécessaire d'évaluer le temps et le niveau d'AP pratiqué en autonomie de l'ensemble des patients de l'étude. Pour cela, nous avons choisi d'utiliser le questionnaire IPAQ et le port d'une montre connectée.

Le questionnaire IPAQ, permettant de quantifier le niveau d'AP en MET-min/sem (score continu) et en différentes catégories : faible, modéré et élevé (score catégoriel), s'est montré inadapté. Par exemple, les patients devaient renseigner le nombre de jours par semaine où ils avaient marché au moins 10 minutes d'affilée. Etant la majorité du temps confiné dans leur chambre d'hôpital et relié à un pied à perfusion, marcher 10 minutes à la suite était difficilement réalisable. La distribution d'un journal d'AP à remplir aurait sûrement pu pallier à l'utilisation de ce questionnaire en nous renseignant plus précisément sur leur pratique.

L'utilisation des montres connectées Withings Move devait nous renseigner davantage sur le niveau d'AP des patients, notamment avec l'apport du nombre de pas réalisé par jour. Cependant, leur adhésion n'a pas été à la hauteur de nos attentes. Sur les 72,7% de patients ayant accepté de les porter, seulement 27,3% l'ont porté sur la totalité de leur hospitalisation. Les 45,4% restant les ont enlevées suite à la greffe ou l'injection des cellules CAR-T. Les patients concernés se plaignaient de démangeaisons à l'emplacement de la montre et/ou vivaient des effets secondaires importants ce qui les amenait à la retirer. L'essai ABLE, qui visait à évaluer la faisabilité d'une intervention en AP chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatiques a utilisé le port d'un tracker d'activité. Le taux d'adhésion au programme d'AP a été calculé comme la proportion de patientes de la population totale de l'étude qui ont utilisé le traqueur d'activité physique pendant toute la durée de l'étude sans interruption pendant plus d'une semaine consécutive. Le pourcentage d'adhésion a été de 96% (Delrieu et al., 2020). Peut-être que le port d'un bracelet connecté, comme dans l'essai ABLE, aurait été plus supporté par nos patients. Le fait que les patients de notre étude ne pouvaient pas avoir accès à leurs performances en temps réel a aussi peut-être diminué leur motivation. Il pourrait être intéressant dans de futures études de s'inspirer de l'essai ABLE pour évaluer la faisabilité d'un programme d'AP réalisé en autonomie chez des patients atteints d'un cancer hématologique.

6.2 Discussion sur les effets de l'activité physique

6.2.1 La qualité de vie

La partie des résultats consacrée à l'étude du score de qualité de vie globale nous montre une différence entre le groupe contrôle et le groupe expérimental. Chez le groupe contrôle, la tendance est à la baisse à chaque évaluation. Chez le groupe expérimental, la tendance est à la baisse entre T initial et T après greffe puis à la hausse entre T après greffe et T final. La diminution entre T initial et T après greffe paraît logique du fait des effets secondaires importants des traitements. Aussi, entre ces deux temps d'évaluation les patients du groupe expérimental ont pratiqué 2 à 3 séances, cela paraît peu pour qu'il y ait des modifications bénéfiques remarquables. Nos résultats se sont montrés significatifs en T final ($p = 0,032$). L'activité physique a donc peut être joué un rôle dans l'amélioration de la qualité de vie des patients du groupe expérimental en T final.

6.2.2 La fatigue

Concernant le score total de la fatigue, on remarque que les deux groupes suivent la même tendance : une hausse à chaque évaluation. La variation entre T initial et T après greffe chez le groupe contrôle (+0,2) est supérieur à celle du groupe expérimental (+0,06) alors que les variations sont presque identiques en T final chez les deux groupes (+0,1 pour le groupe contrôle et +0,07 pour le groupe expérimental). La plupart des études montrent un effet positif significatif concernant la fatigue avant la GCSH mais pas après celle-ci. Nos résultats suivent donc cette idée. Cependant, n'ayant révélé aucune significativité, nous ne pouvons affirmer que l'AP ait joué un rôle sur le niveau de fatigue ressenti chez nos patients.

6.2.3 La force musculaire

L'analyse des résultats au test de préhension nous montre une tendance à la baisse chez le groupe contrôle et le groupe expérimental. La variation entre T initial et T après greffe est équivalente dans les deux groupes (-0,05). Cependant, entre T après greffe et T final, La baisse est plus importante chez le groupe contrôle (-0,08) que chez le groupe expérimental (-0,05). Dans les études significatives, on peut voir une amélioration de la force musculaire si l'AP est débuté avant la GCSH, ce qui est le cas dans notre étude. L'activité physique a peut-être permis une moindre perte chez le groupe expérimental. Cependant, nous ne pouvons rien affirmer puisque nos résultats ne sont pas significatifs.

6.3 Discussion sur la méthodologie et les limites de l'étude

La limite la plus importante de cette étude est la taille de l'échantillon ($n = 11$). Celle-ci s'explique notamment à cause de la durée restreinte du stage. L'échantillon initial se composait de 19 patients mais les durées différentes d'hospitalisation d'un patient à un autre (jusqu'à 6 semaines) nous ont contraint à garder seulement les patients ayant eu une hospitalisation de 3 semaines. Un effectif plus important aurait théoriquement apporté une plus grande précision dans l'affirmation des résultats.

De surcroît, le fait de ne pas avoir évalué l'aptitude aérobie des patients est une autre limite de cette étude. Il était pourtant prévu d'évaluer celle-ci avec le test sous-maximal d'Astrand-Ryhming de 6 minutes. Les premiers patients de l'étude ont testé sa mise en place et elle s'est avérée difficile. La faible adhésion des patients à celui-ci (pas habitués à un ergocycle, fatigue ou état de santé défavorable ...) et les aléas du service (ex : départs anticipés des patients) ont compliqué sa réalisation.

Cette étude incluait des patients traités par GCSH ou cellules CAR-T, peu importe leur maladie. Ayant pour objectif principal l'évaluation de la faisabilité de l'APA auprès d'un public atteint d'un cancer hématologique, cette limite n'est pas handicapante dans ce contexte mais il serait intéressant dans l'avenir d'étudier la mise en place de plusieurs programmes d'APA en séparant les différents cancers et les traitements afin d'adapter au mieux les programmes pour chaque public.

7 Conclusion et perspectives

Malgré une santé fragile, la forte adhésion des patients vis-à-vis de l'APA nous permet de conclure à sa faisabilité au sein du service. Cependant, l'adhésion aux montres connectées Withings Move a été tout autre. D'autres études sur des programmes d'APA effectués en autonomie suivi par un tracker d'activité chez ce type de patients pourraient être intéressantes, notamment pour l'avant et après hospitalisation.

Un mode de vie actif permet de diminuer la fatigue relative au cancer et aux traitements, d'augmenter la qualité de vie et de minimiser la perte des capacités physiques. Ces effets sont maximisés si le programme d'APA débute avant les traitements. Cette étude va dans ce sens mais la petite taille de notre échantillon ne nous permet pas de l'affirmer.

Globalement, peu d'études existent concernant l'APA pour des patients atteints d'un cancer hématologique traité par GCSH et aucune concernant les patients traités par cellules CAR-T. Bien que notre échantillon soit insuffisant, notre étude peut laisser entrevoir la faisabilité de l'APA auprès de patients traités par cellules CAR-T.

Des connaissances plus poussées sur les mécanismes de l'AP chez ce type de patients, notamment sur le système sanguin et immunitaire, permettraient de l'utiliser plus efficacement mais aussi de prouver son indispensabilité au sein du parcours de soins de ces patients.

8 Webographie

<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes>

<https://www.fondation-arc.org/facteurs-risque-cancer/activite-physique-sport>

<https://www.hematology.org/education/patients/blood-cancers>

<https://www.sllcanada.org/faits-et-statistiques/faits-et-statistiques>

http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_16.html

<https://curie.fr/dossier-pedagogique/les-cancers-du-sang-ou-cancers-hematologiques>

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Le-lymphome-hodgkinien/Les-lymphomes-generalites>

<http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/76>

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

<https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-du-sang-les-facteurs-de-risque>

<https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancer-hematologique/traitement>

<https://www.hug.ch/hematologie/etapes-transplantation>

<https://www.francelymphomespoir.fr/contenu/comprendre/comment-soigner-un-lymphome/les-car-t-cells>

<https://www.therapies-geniques-cellulaires.fr/la-formidable-histoire-des-cellules-car-t>

<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/transplantation/transplantation-de-cellules-souches-h%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A9tiques>

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Fatigue/Fatigue-et-cancers>

<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Activites-physiques>

http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9690/Chapitre_16.html

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Activite-physique/Activite-physique-et-traitement-des-cancers#toc-b-n-fices-pendant-et-apr-s-les-traitements>

<https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-224/Sarcopenie-nouveau-theme-d-actualite-en-geriatrie>

9 Bibliographie

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., & de Haes, J. C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 : A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365-376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
- Adams, S. C., Segal, R. J., McKenzie, D. C., Vallerand, J. R., Morielli, A. R., Mackey, J. R., Gelmon, K., Friedenreich, C. M., Reid, R. D., & Courneya, K. S. (2016). Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy : A multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, 158(3), 497-507. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3900-2>
- Annibaldi, O., Pensieri, C., Tomarchio, V., Biagioli, V., Pennacchini, M., Tendas, A., Tambone, V., & Tirindelli, M. C. (2017). Protective Isolation for Patients with Haematological Malignancies : A Pilot Study Investigating Patients' Distress and Use of Time. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 11(4), 313-318.
- Baumann, F. T., Kraut, L., Schüle, K., Bloch, W., & Fauser, A. A. (2010). A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 45(2), 355-362. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.163>
- Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M. A., Escalante, C. P., Jacobsen, P. B., Jankowski, C., LeBlanc, T., Ligibel, J. A., Loggers, E. T., Mandrell, B., Murphy, B. A., Palesh, O., Pirl, W. F., ... Smith, C. (2015). Cancer-Related Fatigue, Version

- 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 13(8), 1012-1039.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0122>
- Carayol, M., Bernard, P., Boiché, J., Riou, F., Mercier, B., Cousson-Gélie, F., Romain, A. J., Delpierre, C., & Ninot, G. (2013). Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy : What is the optimal dose needed? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 24(2), 291-300. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds342>
- Coleman, E. A., Coon, S., Hall-Barrow, J., Richards, K., Gaylor, D., & Stewart, B. (2003). Feasibility of Exercise During Treatment for Multiple Myeloma. *Cancer Nursing*, 26(5), 410-419.
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire : 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381-1395.
<https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Cramp, F., & Byron-Daniel, J. (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD006145.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006145.pub3>
- Croizier, C., Douge, A., Bay, J.-O., & Lemal, R. (2018). Les CAR-T cells sont là ! *Bulletin du Cancer*, 105(9), 743-745. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.08.001>
- Delrieu, L., Pialoux, V., Pérol, O., Morelle, M., Martin, A., Friedenreich, C., Febvey-Combes, O., Pérol, D., Belladame, E., Cléménçon, M., Roitmann, E., Dufresne, A., Bachelot, T., Heudel, P. E., Touillaud, M., Trédan, O., & Fervers, B. (2020). Feasibility and Health Benefits of an Individualized Physical Activity Intervention in Women With

- Metastatic Breast Cancer : Intervention Study. *JMIR MHealth and UHealth*, 8(1), e12306. <https://doi.org/10.2196/12306>
- Dennett, A. M., Peiris, C. L., Shields, N., Prendergast, L. A., & Taylor, N. F. (2016). Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors : A systematic review and meta-regression. *Journal of Physiotherapy*, 62(2), 68-82. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2016.02.012>
- Diebold, J., Molina, T., Le Tourneau, A., & Audouin, J. (2008). Hémopathies malignes : Définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(398), 65-71. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)70140-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(08)70140-0)
- Fabi, A., Bhargava, R., Fatigoni, S., Guglielmo, M., Horneber, M., Roila, F., Weis, J., Jordan, K., & Ripamonti, C. I. (2020). Cancer-related fatigue : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment†. *Annals of Oncology*, 31(6), 713-723. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016>
- Fayers, P., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., & Bottomley, A. (2001). *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/eortc-qlq-c30-scoring-manual-3rd-edition>
- Fong, D. Y. T., Ho, J. W. C., Hui, B. P. H., Lee, A. M., Macfarlane, D. J., Leung, S. S. K., Cerin, E., Chan, W. Y. Y., Leung, I. P. F., Lam, S. H. S., Taylor, A. J., & Cheng, K. (2012). Physical activity for cancer survivors : Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 344, e70. <https://doi.org/10.1136/bmj.e70>
- Gautier Defosse, Sandra Le Guyader-Peyrou, Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Marc Colonna, Emmanuelle Dantony, Patricia Delafosse, Florence Molinié, Anne-Sophie Woronoff, Anne-Marie Bouvier, Nadine Bossard, Laurent Remontet, & Alain Monnereau.

- (2019). *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim* (volume 1 : tumeurs solides).
- Gentile, S., Delarozière, J. C., Favre, F., Sambuc, R., & San Marco, J. L. (2003). Validation of the French « multidimensional fatigue inventory » (MFI 20). *European Journal of Cancer Care*, 12(1), 58-64. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x>
- Hacker, E. D., Collins, E., Park, C., Peters, T., Patel, P., & Rondelli, D. (2017). Strength Training to Enhance Early Recovery after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23(4), 659-669. <https://doi.org/jarden>
- Hacker, E. D., Larson, J., Kujath, A., Peace, D., Rondelli, D., & Gaston, L. (2011). Strength Training Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer nursing*, 34(3), 238-249. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3181fb3686>
- Hatzimichael, E., & Tuthill, M. (2010). Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning : Advances and Applications*, 3, 105-117. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S6815>
- Hayes, S. C., Davies, P. S., Parker, T. W., Bashford, J., & Green, A. (2004). Role of a mixed type, moderate intensity exercise programme after peripheral blood stem cell transplantation. *British Journal of Sports Medicine*, 38(3), 304-309. <https://doi.org/10.1136/bjism.2002.003632>
- Innes, E. (1999). Handgrip strength testing : A review of the literature. *Australian Occupational Therapy Journal*, 46(3), 120-140. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1630.1999.00182.x>
- Jarden, M., Baadsgaard, M. T., Hovgaard, D. J., Boesen, E., & Adamsen, L. (2009). A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity,

- functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 43(9), 725-737. <https://doi.org/kno>
- Khaddour, K., Hana, C. K., & Mewawalla, P. (2020). Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>
- Knols, R. H., de Bruin, E. D., Uebelhart, D., Aufdemkampe, G., Schanz, U., Stenner-Liewen, F., Hitz, F., Taverna, C., & Aaronson, N. K. (2011). Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients : A randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplantation*, 46(9), 1245-1255.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2010.288>
- Lavdaniti, M., & Tsitsis, N. (2015). Definitions and Conceptual Models of Quality of Life in Cancer Patients. *Health Science Journal*, 9(2). <https://www.hsj.gr/abstract/definitions-and-conceptual-models-of-quality-of-life-in-cancer-patients-5189.html>
- Liang, Y., Zhou, M., Wang, F., & Wu, Z. (2018). Exercise for physical fitness, fatigue and quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 48(12), 1046-1057. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy144>
- Madelaine, I., & Faure, P. (2020). Chapitre 29—Greffe de cellules souches hématopoïétiques. In l'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique (Éd.), *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie (Deuxième Édition)* (p. 293-296.e1). Elsevier Masson.
<https://doi.org/10.1016/B978-2-294-76375-5.00029-4>
- Martin, P., & Aulagner, P. G. (2009). La greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 5(20), 16-28.
[https://doi.org/10.1016/S1769-7344\(09\)70205-7](https://doi.org/10.1016/S1769-7344(09)70205-7)

- Mello, M., Tanaka, C., & Dulley, F. L. (2003). Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 32(7), 723-728. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704227>
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C., & Snyder, C. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD007566. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007566.pub2>
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., & Topaloglu, O. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD008465. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008465.pub2>
- Persoon, S., ChinAPaw, M. J. M., Buffart, L. M., Liu, R. D. K., Wijermans, P., Koene, H. R., Minnema, M. C., Lugtenburg, P. J., Marijt, E. W. A., Brug, J., Nollet, F., & Kersten, M. J. (2017). Randomized controlled trial on the effects of a supervised high intensity exercise program in patients with a hematologic malignancy treated with autologous stem cell transplantation : Results from the EXIST study. *PLOS ONE*, 12(7), e0181313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181313>
- Reiser, V. (2020). Beyond CAR T-Cell Therapy : Continued Monitoring and Management of Complications. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 11(2), 159-167. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2020.11.2.4>
- Rothe, D., Cox-Kennett, N., Buijs, D. M., Venner, C. P., Paterson, D. I., Gyenes, G. T., & Pituskin, E. (2018). Cardiac Rehabilitation in Patients With Lymphoma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation : A Cardio-oncology Pilot Project*. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(10, Supplement 2), S263-S269. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.07.001>

- Shrestha, A., Martin, C., Burton, M., Walters, S., Collins, K., & Wyld, L. (2019). Quality of life versus length of life considerations in cancer patients : A systematic literature review. *Psycho-Oncology*, 28(7), 1367-1380. <https://doi.org/10.1002/pon.5054>
- Speck, R. M., Courneya, K. S., Mâsse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*, 4(2), 87-100. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0110-5>
- Stene, G. B., Helbostad, J. L., Balstad, T. R., Riphagen, I. I., Kaasa, S., & Oldervoll, L. M. (2013). Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(3), 573-593. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.001>
- Sweegers, M. G., Altenburg, T. M., Chinapaw, M. J., Kalter, J., Verdonck-de Leeuw, I. M., Courneya, K. S., Newton, R. U., Aaronson, N. K., Jacobsen, P. B., Brug, J., & Buffart, L. M. (2018). Which exercise prescriptions improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, 52(8), 505-513. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097891>
- Wang, X., Giralt, S., Mendoza, T., Engstrom, M., Johnson, B., Peterson, N., Broemeling, L., & Cleeland, C. (2002). Clinical Factors Associated With Cancer-Related Fatigue in Patients Being Treated for Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20, 1319-1328. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.5.1319>
- Wiskemann, J., & Huber, G. (2008). Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 41(4), 321-329. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705917>

- Wiskemann, Joachim, Dreger, P., Schwerdtfeger, R., Bondong, A., Huber, G., Kleindienst, N., Ulrich, C. M., & Bohus, M. (2011). Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, *117*(9), 2604-2613. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-306308>
- Zhang, C., Liu, J., Zhong, J. F., & Zhang, X. (2017). Engineering CAR-T cells. *Biomarker Research*, *5*(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0102-y>

10 Table de références des figures

Figure 1 : schéma de l'hématopoïèse	5
Figure 2 : schéma des étapes d'une allogreffe	9
Figure 3 : schéma des étapes des cellules CAR-T	11
Figure 4 : caractéristiques de l'échantillon expérimental	20
Figure 5 : caractéristiques de l'échantillon contrôle	20
Figure 6 : design expérimental de l'étude	22
Figure 7 : pourcentages de l'adhésion aux séances d'APA.....	25
Figure 8 : pourcentages de l'adhésion au port d'une montre connectée	26
Figure 9 : résultats du score de l'état de santé global de qualité de vie du groupe contrôle.....	26
Figure 10 : évolution du score QdV dans le temps du groupe contrôle	27
Figure 11 : résultats du score de l'état de santé global de qualité de vie du groupe expérimental	28
Figure 12 : evolution dans le temps du score QdV du groupe expérimental	29
Figure 13 : résultats du score total de la fatigue chez le groupe contrôle	30
Figure 14 : évolution dans le temps du score total de la fatigue chez le groupe contrôle.....	30
Figure 15 : résultats du score total de la fatigue chez le groupe expérimental.....	31
Figure 16 : évolution dans le temps du score total de la fatigue chez le groupe expérimental	32

11 Annexes

Annexe 1 : questionnaire MFI-20

QUESTIONNAIRE SUR LA FATIGUE MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory)

Au moyen des énoncés suivants, nous aimerions comprendre comment vous vous sentiez récemment. Répondez à toutes les questions en encerclant le chiffre approprié selon l'échelle suivante.

1 2 3 4 5
Pas du tout d'accord Énormément d'accord

Voici un exemple d'énoncé : **Je me sens reposé(e)**. Si vous pensez que cet énoncé est entièrement vrai, c'est-à-dire que vous êtes tout à fait d'accord avec celui-ci, encerclez le chiffre 5 à droite de l'énoncé, comme ceci : Je me sens reposé(e) : 1 2 3 4 **5**

1. Je me sens en forme.	1	2	3	4	5
2. Physiquement, je n'ai pas la force de faire grand-chose.	1	2	3	4	5
3. Je me sens très actif(ve).	1	2	3	4	5
4. J'ai envie de faire plein de choses agréables.	1	2	3	4	5
5. Je me sens fatigué(e).	1	2	3	4	5
6. Je crois que j'en fais beaucoup dans une journée.	1	2	3	4	5
7. Je suis capable de me concentrer sur ce que j'entreprends.	1	2	3	4	5
8. J'ai une bonne résistance physique.	1	2	3	4	5
9. Je suis stressé(e) à l'idée d'avoir quelque chose à faire.	1	2	3	4	5
10. Je crois que je fais très peu dans une journée.	1	2	3	4	5
11. J'arrive facilement à me concentrer.	1	2	3	4	5
12. Je me sens reposé(e).	1	2	3	4	5
13. Il me faut beaucoup d'efforts pour me concentrer.	1	2	3	4	5
14. Physiquement, je me sens en mauvaise condition.	1	2	3	4	5
15. J'ai beaucoup de projets.	1	2	3	4	5
16. Je me fatigue facilement.	1	2	3	4	5
17. Je n'achève que très peu de choses.	1	2	3	4	5
18. J'ai envie de ne rien faire.	1	2	3	4	5
19. Je me laisse facilement distraire.	1	2	3	4	5
20. Physiquement, je me sens en excellent forme.	1	2	3	4	5

Annexe 2 : questionnaire EORTC QLQ-C30

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limité(e) d'une manière ou d'une autre pour accomplir soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4

QUESTIONNAIRE SUR LE NIVEAU D'ACTIVITE PHYSIQUE

IPAQ (INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (version française – Juillet 2003))

Nous nous intéressons aux différents types d'activités physiques que vous faites dans votre vie quotidienne. Les questions suivantes portent sur le temps que vous avez passé à être actif physiquement au cours des **7 derniers jours**. Répondez à chacune de ces questions même si vous ne vous considérez pas comme une personne active. Les questions concernent les activités physiques que vous faites au travail, dans votre maison ou votre jardin, pour vos déplacements, et pendant votre temps libre.

Pensez à toutes les activités **intenses** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques intenses font référence aux activités qui vous demandent un effort physique important et vous font respirer beaucoup plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant au moins **10 minutes d'affilées**.

1. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez fait des activités physiques intenses comme porter des charges lourdes, bêcher, faire du VTT ou jouer au football ?

_____ jours par semaine

Je n'ai pas eu d'activité physique intense → Passez directement à la question 3

2. Au total, combien de temps avez-vous passé à faire des activités intenses au cours des **7 derniers jours** ?

..... heures(s) par jour minutes par jour

Je ne sais pas

Pensez à toutes les activités **modérées** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques modérées font référence aux activités qui vous demandent un effort physique modéré et vous font respirer un peu plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant au moins **10 minutes d'affilée**.

3. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez fait des activités physiques **modérées** comme porter des charges légères, passer l'aspirateur, faire du vélo tranquillement, ou jouer au volley- ball ? **Ne pas inclure la marche**.

_____ jours par semaine

Je n'ai pas eu d'activité physique modérée → Passez directement à la question 5

4. Au total, combien de temps avez-vous passé à faire des **activités modérées** au cours des **7 derniers jours** ?

..... heures(s) par jour minutes par jour

Je ne sais pas

Pensez au temps que vous avez passé à **marcher** au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend la marche au travail et à la maison, la marche pour vous rendre d'un lieu à un autre, et tout autre type de marche que vous auriez pu faire pendant votre temps libre pour la détente, le sport ou les loisirs.

5. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez marché pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

_____ jours par semaine

- Je n'ai pas fait de marche → Passez directement à la question 7

6. Au total, combien de temps avez-vous passé à **marcher** au cours des **7 derniers jours** ?

..... heures(s) par jour minutes par jour

- Je ne sais pas

La dernière question porte sur le **temps que vous avez passé assis** pendant un jour de semaine, au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend le temps passé assis au travail, à la maison, lorsque vous étudiez et pendant votre temps libre. Il peut s'agir par exemple du temps passé assis à un bureau, chez des amis, à lire, à être assis ou allongé pour regarder la télévision.

7. Au cours des **7 derniers jours**, combien de temps avez-vous passé **assis** pendant un **jour de semaine** ?

..... heures(s) par jour minutes par jour

- Je ne sais pas

Résumé

Objectif : l'objectif principal était d'évaluer la faisabilité d'un programme d'activité physique adaptée chez des patients atteints d'un cancer hématologique traité par une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou par cellules CAR-T pendant la phase de traitement. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le niveau d'activité physique et de mesurer les bénéfices sur la force musculaire, la fatigue et la qualité de vie.

Méthode : 11 patients ont été inclus dans l'étude dont 6 dans le groupe expérimental avec APA et 5 dans le groupe contrôle. Tous les patients ont été évalués à T initial, T après greffe et T final. La faisabilité a été objectivée par le pourcentage de séances réalisées. La qualité de vie fut évaluée par le QLQ-C30, la fatigue par le MFI-20, la force musculaire par le test de préhension et le niveau d'activité physique par l'IPAQ et le port d'une montre connectée.

Résultats : le taux d'adhésion aux séances d'APA était de 64 %. La faisabilité du port d'une montre connectée n'a pas été démontrée, le niveau d'AP n'a donc pas été enregistré. Les résultats du niveau total de la fatigue et de la force musculaire n'ont pas montré de résultats positifs significatifs. Seule la qualité de vie globale chez le groupe expérimental a montré des résultats positifs significatifs en T final.

Conclusion : les résultats confirment la faisabilité d'un programme d'APA chez ce type de patients traités par thérapie cellulaire au sein du service d'hématologie clinique de Rennes.

Mots clés : activité physique adaptée, cancer hématologique, greffe de cellules souches hématopoïétiques, cellules CAR-T, faisabilité.

Abstract

Objective : the primary objective was to evaluate the feasibility of an adapted physical activity (APA) program in patients with hematological cancer treated with hematopoietic stem cell transplantation or CAR-T cells during the treatment phase. The secondary objectives were to evaluate the level of physical activity and to measure the benefits on muscle strength, fatigue and quality of life.

Method : 11 patients were included in the study, 6 in the experimental group with APA and 5 in the control group. All patients were evaluated at initial T, post-transplant T and final T. Feasibility was assessed by the percentage of sessions performed. Quality of life was assessed by the QLQ-C30, fatigue by the MFI-20, muscle strength by the grip test and physical activity level by the IPAQ and the wearing of a connected watch.

Results : the adherence rate to APA sessions was 64%. The feasibility of wearing a connected watch was not demonstrated, so physical activity level was not recorded. The results of the total level of fatigue and muscle strength did not show significant positive results. Only the overall quality of life in the experimental group showed significant positive results in final T.

Conclusion : the results confirm the feasibility of an APA program in this type of patients treated by cell therapy in the clinical hematology department of Rennes

Key words : adapted physical activity, hematological cancer, hematopoietic stem cell transplantation, CAR-T cells, feasibility.