



HAL
open science

Impact de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à un stade métastatique traités par immunothérapie et chimiothérapie en phase de maintenance en 1re ligne de traitement

Florence Jacquemine Péguet

► To cite this version:

Florence Jacquemine Péguet. Impact de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à un stade métastatique traités par immunothérapie et chimiothérapie en phase de maintenance en 1re ligne de traitement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03482080

HAL Id: dumas-03482080

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03482080v1>

Submitted on 9 Mar 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



Institut de Formation en Masso-Kinésithérapie

22, Avenue Camille Desmoulins
29238 Brest CEDEX 3

**Impact de la réhabilitation respiratoire
sur la qualité de vie chez des patients
atteints d'un cancer bronchique non à
petites cellules à un stade métastatique
traités par immunothérapie et
chimiothérapie en phase de maintenance
en 1^{er} ligne de traitement**

Péguet Florence Jacquemine

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Masseur Kinésithérapeute

Promotion 2017-2021

Session Juin 2021

Remerciements

A Marc Beaumont, mon directeur de mémoire, qui m'a accompagné tout au long de la rédaction de ce mémoire, pour ses remarques constructives.

Aux formateurs

A Christelle Hamon et Vincent Créach qui ont cru en moi et m'ont choisi comme « passerelle »

A Laurence Alexandre, ma première formatrice référente, qui a su trouver les mots

A Elisabeth Richard et Alain Troadec, dont la porte de bureau est toujours ouverte.

A tous mes tuteurs et tutrices de stage.

Merci au Docteur Margaux Geier d'avoir accepté d'être personne ressource.

Merci aux docteurs Sylvie Gouva, Renaud Descourt et Gilles Quéré pour leur soutien bienveillant.

A Jocelyne, ma Tatie d'Avignon, tout simplement merci d'être là. Merci pour ta présence et ton affection.

A Jérôme, mon cousin, merci pour tes encouragements.

Merci à ma tribu que j'ai embarquée dans cette aventure. Quentin, Clément et Julie je vous remercie pour votre patience quand « Maman » n'était pas disponible ou stressée.

Merci pour votre amour et votre soutien.

A toi Christophe, mon époux, sans qui rien n'aurait été possible. Mon premier supporter. Merci de croire en moi, de m'avoir supporté (dans tous les sens du terme) pendant ces quatre années, de m'avoir motivé quand l'envie n'était plus là, de m'avoir aidé à aller chercher plus loin que mes limites. Ces quelques mots ne sont que le pâle reflet de l'amour que je te porte.

Glossaire

6MST	Stepper test de 6 minutes
AFSOS	Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support
ATS	American Thoracic Society
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CBNPC	cancers bronchiques non à petites cellules
CBPC	cancers bronchiques à petites cellules
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CRM	Centre de Ressources Méthodologiques
DLCO	Diffusion pulmonaire systématique du monoxyde de carbone
EFX	Exploration Fonctionnelle à l'eXercice
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERS	European Respiratory Society
ESTS	European Society of Thoracic Surgery
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung
GINA	Global Initiative for Asthma
HAD	Hospital Anxiety and Depression scale
HAS	Haute Autorité de Santé
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
INCA	Institut National du Cancer
ISP-6	questionnaire Inventaire du Soi Physique – 6
LCADL	London Chest of Activity daily Living
mMRC	modified Medical Research Council
OMS	L'Organisation Mondiale de la Santé
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PImax	Pression Inspiratoire maximale
QLQ	Quality of Life Questionary
RECIST	Critères Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)
RR	Réhabilitation Respiratoire
SF-36	Short-form 36
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
SpO2	Saturation en O2
TM6	test de marche de 6 minutes
TNM	Tumors, Nodes, Metastasis
TUG	Time Up and Go
VEMS	volume expiratoire maximum en 1 seconde
VSRQ	Visual Simplified Respiratory Questionnaire
WHO	World Health Organization

Liste des tableaux

Tableau 1 : 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon

Tableau 2 : Description des classes T et M du score TNM

Tableau 3 : Suivi des patients dans le protocole

Tableau 4 : Dimensions de la santé explorées par le QLQ-C30

Tableau 5 : Traduction du Dyspnea 12

Tableau 6 : Mesure de l'estime de soi ISP-6

Tableau 7 : Évaluation des surcoûts liés à la recherche

Table des matières

Introduction	1
1. Le contexte	4
1.1. Le cancer du poumon	4
1.1.1. Épidémiologie	4
1.1.2. Étiologie	4
1.1.3. Histologie	5
1.1.4. Classification et traitement	5
1.2. La réhabilitation respiratoire	8
1.3. La réhabilitation respiratoire et le cancer du poumon	11
2. La réhabilitation respiratoire et les cancers du poumon non opérables traités par immunothérapie et chimiothérapie	14
3. Protocole de recherche	19
3.1. Conception de la recherche	19
3.2. Objectif principal	19
3.3. Objectifs secondaires	19
3.4. Critère d'évaluation principal	20
3.5. Critères d'évaluation secondaires	20
3.6. Plan expérimental	21
3.7. Sélection des personnes de la recherche	21
3.8. Modalités de recrutement	23
3.9. Déroulement de l'étude	23
3.9.1. Inclusion	23
3.9.2. Suivi des patients	26
3.9.3. Description et intérêts des questionnaires et des tests	29
3.10. Durée prévue de participation des personnes	35
3.11. Prise en charge relative à la recherche	35
3.12. Statistiques	35
3.12.1. Méthodes statistiques	35

3.12.2.	Nombre prévu de personnes	36
3.13.	Considérations éthiques	36
3.14.	Informations légales	36
3.15.	Faisabilité de l'étude.....	38
3.16.	Budget de l'étude	38
3.17.	Recherche de financements	40
4.	Discussion	42
5.	Conclusion	48

Bibliographie

Annexes

Introduction

Pourquoi les patients atteints d'un cancer du poumon non opérable ne bénéficient-ils pas (ou peu) d'une prise en charge en kinésithérapie respiratoire et notamment d'une réhabilitation respiratoire (RR) alors que souvent leur qualité de vie est altérée par la maladie et les traitements ?

C'est suite à la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du poumon pour un drainage bronchique après un épisode infectieux que je me suis posée cette question. À la suite de ce questionnement et après une revue bibliographique approfondie, force est de constater la faible quantité de publications et d'études traitant de la réhabilitation respiratoire, du cancer du poumon non opérable et de la qualité de vie des patients atteints. Les études publiées ont le plus souvent pour objectif de démontrer que la réhabilitation respiratoire augmente les capacités physiques du patient, générant ainsi une diminution de certains symptômes secondaires. Le critère principal d'évaluation des capacités physiques du patient est le test de marche de 6 minutes (TM6). La qualité de vie reste un critère secondaire d'évaluation.

Le cancer du poumon est une pathologie qui est très souvent diagnostiquée tardivement et fréquemment les patients ne sont plus opérables. La RR pré-opératoire a démontré son efficacité à rendre des patients opérables par une optimisation de leurs capacités physiques, une amélioration de la dyspnée, de leur performance status et de leur qualité de vie (1). Pour les cas les plus graves restant non opérables, la qualité de vie face aux traitements radiothérapeutiques et chimiothérapeutiques devient un aspect très important de leur prise en charge. Or lors de la RR, et dans les études associées, très souvent seul l'aspect des améliorations des capacités physiques est pris en compte, la qualité de vie n'est évaluée que secondairement.

La faible prise en compte de la qualité de vie des patients en tant que critère d'évaluation dans l'étude des bénéfices de la RR, ma réflexion suite à la prise en charge de ma patiente lors de mon stage de kinésithérapie me font faire le lien entre mon expérience professionnelle précédente d'attachée en recherches cliniques et ma future vie professionnelle de kinésithérapeute.

Mon mémoire, consiste en l'élaboration d'un protocole de recherche dont l'objectif est de démontrer l'impact de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon non opérable au travers de la rédaction d'une étude clinique associant mes connaissances précédentes et mes compétences et expériences nouvellement acquises.

Dans la première partie du mémoire, je développe la problématique en exposant l'épidémiologie, l'étiologie et l'histologie du cancer du poumon et en finissant par la classification des types de cancers qui détermine la mise en place des traitements. Dans un second paragraphe, je présente la RR en la définissant et en montrant son intérêt pour les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et dans d'autres pathologies respiratoires. Puis dans un second temps je poursuis avec la présentation de la RR pour les patients atteints d'un cancer opérable du poumon, en pré ou en post opératoire. Et pour être le plus exhaustive possible je développe une partie sur l'état actuel des connaissances sur la RR et les cancers du poumon non opérables à un stade localement avancé ou métastatique.

Dans la seconde partie du mémoire, je présente la méthodologie du protocole avec les objectifs de la recherche et les critères d'évaluation. Un paragraphe est consacré à la sélection des patients, aux critères d'inclusion et de non-inclusion dans la recherche, et au déroulement de l'étude. Les questionnaires utilisés pour les évaluations, la méthode statistique et la faisabilité de l'étude sont détaillés au sein d'un autre paragraphe. Un point sur les considérations éthiques sera également fait, ainsi que sur les obligations légales tels que la Commission Nationale Informatique et des Libertés (CNIL), l'archivage et l'assurance. Le budget du protocole sera également détaillé. La recherche de financements sera évoquée par le dépôt de dossiers à différents appels d'offre.

Dans la dernière partie, je reprendrai les objectifs de mon protocole d'étude et je m'attacherai à montrer qu'avec les objectifs d'évaluation retenus, ainsi qu'avec la méthodologie retenue et la corrélation avec les différentes publications existantes, les potentiels bénéfiques d'une mise en place d'une RR sur la qualité de vie des patients atteints

d'un cancer du poumon métastatique traités par immunothérapie et chimiothérapie en première ligne de traitement.

1. Le contexte

1.1. Le cancer du poumon

Le cancer du poumon se développe au dépend des cellules pulmonaires suite à différents mécanismes d'oncogenèse et de carcinogenèse aboutissant à la transformation de la cellule du parenchyme pulmonaire en cellules cancéreuses (2).

1.1.1. Épidémiologie

Le cancer du poumon représente 46363 nouveaux cas par an estimés en 2018 et 33 117 décès tous sexes confondus correspondant à 22761 hommes et 10356 femmes (3). Au moment du diagnostic, 70% des patients sont atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique ne permettant pas le traitement par chirurgie, mais uniquement par traitement palliatif (4). Le retard de diagnostic dans le cancer du poumon est dû dans la grande majorité des cas au fait que les symptômes ne sont pas ou peu spécifiques de la maladie et peuvent être attribués à d'autres pathologies (5). Des signes tels qu'une toux persistante, des infections pulmonaires récidivantes, l'essoufflement, la présence de sang dans les crachats, l'enrouement, une perte de poids inexplicée et une perte d'appétit doivent faire soupçonner un cancer du poumon notamment chez une personne fumeuse ou ayant fumé (2).

C'est le 4^e cancer le plus fréquent en France et le plus fréquent dans le monde (3,6). La mortalité des hommes est en baisse de 1,2% entre 1990 et 2018 alors qu'elle augmente chez les femmes sur la même période (cette augmentation est de l'ordre de 3,5%). Le cancer du poumon représente 20,6% de l'ensemble des décès par cancer en France. C'est la première cause de décès par cancer (3,7) pour les hommes (69% en 2018) et la deuxième pour les femmes. Selon l'Institut National du Cancer (INCA), 40 % des décès seraient accessibles à la prévention primaire. (3)

1.1.2. Étiologie

Le tabac est le premier facteur de risque évitable et qui est responsable de huit cancers sur dix (2). L'alcool, l'alimentation déséquilibrée et la sédentarité sont également des facteurs de risque évitable et atteignable par la prévention (4,8). Plus spécifiquement pour le cancer

du poumon, l'amiante, les gaz d'échappement des moteurs diesel, le radon, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, certains rayonnements ionisants, la silice et le cadmium sont également reconnus comme cancérigènes (5). Le tabagisme passif est responsable d'un risque augmenté de 30% des survenues de cancer du poumon chez les conjoints de fumeurs et est responsable de 25% des cancers bronchiques chez les patients non-fumeurs (2). Les chiffres de la mortalité augmentent chez les femmes et sont corroborés avec l'augmentation de la consommation du tabac sur les 30 dernières années.

« Supprimer l'exposition de la population au tabac, premier facteur de risque de cancer, et ainsi éviter environ 60 000 cas de cancers à horizon 2040 » est un des premiers objectifs du plan cancer 2021-2030 et fait de la prévention le premier axe de lutte contre le cancer (9).

1.1.3. Histologie

Les cancers du poumon se regroupent sous deux grands types histologiques : Les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) et les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent 80% (2) à 85% (10) des cancers du poumon. Les CBNPC sont subdivisés en 3 sous types : les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes indifférenciés à grandes cellules. Ces trois subdivisions des CBNPC sont traitées par des protocoles chimio-thérapeutiques différents qui seront détaillés ultérieurement dans la définition des critères d'inclusion. Sur les dernières décennies les adénocarcinomes ont fortement augmentés passant de 36,7% entre 1990-1994 à 56,6% entre 2010-2015 (11). Dans ce travail, nous nous intéresserons aux CBNPC et plus particulièrement aux carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes, car ils représentent la majorité des cancers du poumon.

1.1.4. Classification et traitement

Les cancers sont classés en fonction d'un score clinique, le TNM (Tumors, Nodes, Metastasis) (tableau 1 et 2). Le T, pour la tumeur initiale, est fonction de la taille de la tumeur, le N caractérise la localisation et l'envahissement des ganglions atteints, le M est fonction de la présence de métastases. Le tableau ci-dessous tiré de l'article de GOLSHAW et al (2016) de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (12) et repris par le

Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique en 2020 (13) donne le détail de la classification TNM du cancer du poumon.

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1 cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe , OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
	N - Adénopathies	Nx
N0		Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
N1		Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2		Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.	
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
M1c	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes	

Tableau 1 : 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon (12,13)

Ci-dessous le tableau récapitulatif des différents stades et leur classification issue de l'IASLC (12)

Table 5. Descriptors and T and M categories in the seventh edition and as proposed for the eighth edition^a

Descriptor in 7th edition	Proposed T/M	N categories			
		Overall stage			
		N0	N1	N2	N3
T1 ≤ 1 cm	T1a	IA1 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 > 1-2 cm	T1b	IA2 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T1 > 2-3 cm	T1c	IA3 (IA)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 > 3-4 cm	T2a	IB	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 > 4-5 cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIA)	IIIA	IIIB
T2 > 5-7 cm	T3	IIB (IIA)	IIIA (IIB)	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 structures	T3	IIB	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 > 7 cm	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 diaphragm	T4	IIIA (IIB)	IIIA	IIIB (IIIA)	IIIC (IIIB)
T3 endobronchial: location/atelectasis 3-4 cm	T2a	IB (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T3 endobronchial: location/atelectasis 4-5 cm	T2b	IIA (IIB)	IIB (IIIA)	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC (IIIB)
M1a	M1a	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1b single lesion	M1b	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)	IVA (IV)
M1c multiple lesions	M1c	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)	IVB (IV)

^aWhere there is a change, the resultant stage groupings proposed for the eighth edition are in bold, and the stage in the seventh edition is given in parenthesis.
T, tumor; M, metastasis.

Tableau 2 : Description des classes T et M du score TNM (12)

Cette classification TNM donne trois grands stades de la maladie (2,5,12) :

- le stade précoce correspondant au stade IA, IB, IIA et IIB,
- le stade localement avancé correspondant au stade IIIA, IIIB et IIIC,
- le stade métastatique correspondant au stade IVA, IVB et IVC

Le taux de survie des patients est corrélé au stade de la maladie. Les stades précoces (stade I ou II) ont un taux de survie allant de 97% à 72 % à 24 mois et de 92% à 53% à 60 mois. Pour les stades localement avancés le taux de survie varie de 55% à 44% à 24 mois et de 36% à 26% à 60 mois. Les taux de survie pour les stades métastatiques vont de 23% à 10% à 24 mois et de 10% à 0% à 60 mois (12).

Cette classification permet aussi de guider les choix thérapeutiques en fonction des atteintes de la maladie. En effet les patients présentant les stades les plus précoces (stade I ou II) peuvent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. Les patients ayant des stades les plus avancés (stade localement avancé ou métastatique respectivement III ou IV) seront traités par chimiothérapie – immunothérapie associé à la radiothérapie selon les localisations ou par thérapie ciblée (5).

La chimiothérapie vise à détruire les cellules cancéreuses, elle peut être administrée seule ou en association de plusieurs chimiothérapies. L'immunothérapie permet au système immunitaire de retrouver la capacité de détruire les cellules cancéreuses. La thérapie ciblée est un ensemble de traitements qui visent les cellules cancéreuses présentant un oncogène particulier et qui empêche leur prolifération (5). La radiothérapie utilise des radiations ionisantes qui induisent des anomalies au niveau de l'ADN et la mort cellulaire des cellules cancéreuses (14).

Dans ce mémoire, je m'intéresse plus particulièrement aux patients à un stade métastatique. A l'heure actuelle, les recommandations de l'ESMO de 2019 (6), pour ces patients sont :

- Pour les carcinomes épidermoïdes : le pembrolizumab (anti PD-1) en association au cisplatine et au paclitaxel, après la phase d'induction de 4 cycles, une maintenance par pembrolizumab associé au paclitaxel.
- Pour les adénocarcinomes : le pembrolizumab en association au carboplatine et au pemetrexed, après la phase d'induction de 4 cycles, une maintenance par pembrolizumab associé au pemetrexed.

1.2. La réhabilitation respiratoire

En 2013, la société savante américaine, American Thoracic Society (ATS), et la société européenne de pneumologie, European Respiratory Society (ERS) ont défini la RR ainsi : « *La réhabilitation respiratoire est une intervention globale et individualisée, reposant sur une évaluation approfondie du patient, incluant, sans y être limitée, le réentraînement à l'effort, l'éducation, les changements de comportement visant à améliorer*

la santé globale, physique et psychologique des personnes atteintes de maladie respiratoire chronique et à promouvoir leur adhésion à long terme à des comportements adaptés à leur état de santé » (15)(16).

La RR est une prise en charge globale du patient réalisée par une équipe pluridisciplinaire composée de médecins, masseurs kinésithérapeutes, infirmiers, psychologues, nutritionnistes, assistants sociales, enseignants en activité physique adaptée, diététiciens, aides-soignants, La RR est un programme complet reposant sur deux composantes majeures : le réentraînement à l'effort et l'éducation thérapeutique associés à une adaptation nutritionnelle, un sevrage tabagique et une prise en charge psychosociale (15–17). Elle doit être le fruit d'une prise en charge individualisée permettant de prendre en compte la singularité du patient et sa pathologie incluant les comorbidités et est basée sur une évaluation initiale et continue. La RR vise à améliorer la qualité de vie des patients. Elle cherche à minimiser les symptômes liés à la pathologie sous-jacente, à potentialiser les performances, à augmenter l'autonomie et à favoriser les activités de la vie quotidienne. Un des objectifs de la RR est aussi de maintenir sur le long terme les bénéfices obtenus par la mise en place de la RR. Le patient est acteur de sa prise en charge au quotidien et au long cours. Dès le commencement de la RR, il est nécessaire de faire adhérer le patient aux efforts à faire et il doit s'approprier le programme de la RR avec le soutien de son thérapeute (16).

La Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014, dans sa note méthodologique sur la mise en œuvre de la réhabilitation respiratoire chez des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, définit que les objectifs de la réhabilitation respiratoire doivent être : *« l'augmentation de la capacité fonctionnelle d'effort du patient, le développement de changement de comportements nécessaires à une amélioration de sa santé, et l'adhésion à longs termes à ces comportements »(9)*

Depuis 2015, les bénéfices de la réhabilitation respiratoire ne sont plus à démontrer pour les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive. Les auteurs de la revue de littérature Cochrane, McCarthy B et al., rapportent que la RR améliore la dyspnée et réduit la fatigue. La qualité de vie est également augmentée et permet aux patients d'être plus acteur de leur prise en charge en renforçant leur sentiment de contrôle sur leur

pathologie. Les auteurs préconisent qu'il n'est plus nécessaire de faire d'essais comparatif contrôlé (17).

La RR montre également ses bénéfices dans d'autres pathologies respiratoires. Dowan L. et al en 2014 démontrent les effets bénéfiques en terme de qualité de vie pour les pneumopathies interstitielles, sans montrer d'évènements indésirables graves (18).

Chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire, les preuves d'un impact positif de l'activité physique sur la condition physique du patient restent très modestes du fait de la pathologie elle-même et du fait du petit nombre de patients inclus dans les études. Cependant l'étude montre quand même des améliorations cliniques (19).

Pour les patients atteints d'asthme, les recommandations thérapeutiques du Global Initiative for Asthma (GINA) de 2019 (20) recommande la RR uniquement pour les patients présentant des augmentations de la limitation de flux et dont la pathologie rejoint les caractéristiques de la BPCO. Selon la revue Cochrane réalisée par Carson et al (21) en 2013, évaluant l'impact de l'activité physique chez les asthmatiques, Carson conclut à une augmentation des capacités à l'absorption maximale d'oxygène, sans démontrer d'autres effets sur les fonctions pulmonaires. Le point positif est la bonne tolérance de l'activité physique et l'absence d'exacerbation des symptômes de l'asthme chez les patients ; ce qui permet d'encourager les patients à avoir une activité physique régulière. Cependant la diversité des études, leurs résultats différents et les variations de protocoles et de modèles entre les études ne permettent pas de faire des conclusions significatives sur les bienfaits de l'activité physique chez les patients asthmatiques.

Une méta analyse de Feng et al (22) en 2021 confirme l'impact positif de l'activité physique liée à la RR sur la qualité de vie et la tolérance à l'exercice, et la nécessité de poursuivre les recherches avec des essais de grandes envergures.

Pour les patients atteints de bronchectasies, l'ERS recommande (23) : « *aux patients adultes souffrant de bronchectasie et de capacité d'exercice réduite de participer à un programme de rééducation pulmonaire et de faire de l'exercice régulièrement. Toutes les interventions doivent être adaptées aux symptômes, aux capacités physiques et aux*

caractéristiques de la maladie du patient (recommandation forte, preuves de haute qualité) ».

Pour l'apnée du sommeil, les recommandations ne sont pas vraiment précises. Seule une méta analyse (24) traitant de l'intérêt de l'exercice physique dans l'apnée du sommeil montre un impact positif sur la gravité de l'apnée du sommeil, avec notamment une diminution significative de l'index apnée hypopnée.

La revue de Cochrane de 2013 faite par Radtke et al. (25), sur la mucoviscidose montre que l'activité physique a un effet bénéfique en terme de qualité de vie, de capacité d'exercice, sans avoir d'effets délétères. Il est à noter que cette revue de littérature décrit l'activité physique proposée aux patients atteints de mucoviscidose et n'évoque pas la RR pour ces patients.

1.3. La réhabilitation respiratoire et le cancer du poumon

Environ 20% des cancers du poumon sont diagnostiqués à un stade suffisamment précoce (stade IA à IIB) et peuvent être traités par chirurgie (26). Cependant tous les patients opérables ne le sont pas en raison d'une fonction respiratoire insuffisante, Baser et al. (27) 2006. Les auteurs expliquent la nécessité d'avoir des « stratégies de gestion préopératoires » afin d'emmener ces patients potentiellement opérables à un niveau de fonctionnement pulmonaire suffisant pour être opérés.

Un algorithme décisionnel a été édité par l'ERS et l'ESTS pour mesurer l'opérabilité des patients. Cet algorithme repose sur un bilan cardio-respiratoire comprenant une épreuve d'effort, une mesure du volume expiratoire maximum en 1 seconde (VEMS) et de la capacité de diffusion pulmonaire systématique du monoxyde de carbone (DLCO) (28,29).

La RR est prépondérante dans l'optimisation des capacités physiques des patients en préopératoire (1). Elle améliore leur dyspnée, leur performance status et leur qualité de vie. L'étude de Goldsmith publiée en 2021 (1) met en évidence que certains des patients décrits comme « inopérables » pourraient devenir opérables après la mise en place d'une RR. Il décrit chez les patients une augmentation de leur performance status, des scores de dyspnée et de leur niveau d'activité. Ce changement d'état d'inopérable à opérable s'observe de façon

encore plus significative chez des patients considérés initialement avec un haut risque opératoire.

Le référentiel de l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS) (30) de 2016, indique que les objectifs de la RR en préopératoire sont :

- *« Améliorer les paramètres fonctionnels respiratoires : tolérance à l'effort, VO₂max*
- *Diminuer les complications post opératoires*
- *Diminuer la mortalité post opératoire*
- *Diminuer la durée d'hospitalisation*
- *Améliorer la compliance à la réhabilitation post opératoire*
- *Impact bénéfique sur le confort physique et psychique du patient*
- *Effets bénéfiques sur la forme physique et la qualité de vie »*

La réhabilitation respiratoire est aussi mise en place en post-opératoire, ou elle est poursuivie par les patients qui l'avaient mise en place en préopératoire, après leur chirurgie (31). L'étude de Edvardsen et al. en 2015 (31), montre qu'une activité physique d'une heure pratiquée en centre à raison de 3 entraînements par semaine pendant 20 semaines est bien tolérée. Le programme comprend un entraînement en groupe et un travail musculaire en force et en endurance personnalisé. L'ensemble du programme est supervisé par des kinésithérapeutes. Les patients opérés d'un cancer du poumon sont capables de suivre un programme de réentraînement à l'effort. Il est observé que les capacités aérobies des patients objectivées par la mesure du VO₂ pic, leur force musculaire ainsi que leur capacité fonctionnelle sont augmentées.

De même le référentiel de l'AFSOS de 2016 indique que les objectifs de la RR en post-opératoire sont :

- *« Améliorer la tolérance à l'effort (test de marche de 6 minutes)*
- *Améliorer la capacité vitale*
- *Améliorer le score de dyspnée BORG*

- *Diminuer les complications post opératoires (réduction des incidences des épanchements pleuraux, de la survenue des FA/Flutter, des pneumonies, des atélectasies)*
- *Réduire la durée d'hospitalisation »*

Depuis les recommandations de l'AFSOS, différentes analyses ou méta analyses datant de 2017 à 2019 (32–36) ont montré l'impact positif de la RR pour les patients atteints d'un cancer du poumon opérable, soit en préopératoire soit en post -opératoire. La RR permet de diminuer les complications liées à la chirurgie, mais aussi de favoriser et d'optimiser les conditions physiques des patients pour que leur opération puisse être pratiquée et mieux supportée.

2. La réhabilitation respiratoire et les cancers du poumon non opérables traités par immunothérapie et chimiothérapie

Comme démontré précédemment, pour les cancers opérables et potentiellement opérables sous conditions d'améliorations physiques du patient, la RR présente de très nombreux bénéfices pour les patients ainsi que pour de nombreuses pathologies ayant en commun la dyspnée et le déconditionnement physique. A contrario il existe beaucoup moins d'études portant sur ses bénéfices de la RR dans le cadre du cancer du poumon à un stade avancé (stade III) ou métastatique (stade IV) non opérable toutes histologies confondues.

Olivier et al. (37) en 2018 ont étudié l'intérêt d'une réhabilitation respiratoire à domicile pendant 8 semaines chez des patients atteints d'un cancer du poumon ou d'un mésothéliome à un stade avancé ou métastatique traité par chimiothérapie concomitante. Le but principal de l'étude était de démontrer la faisabilité et la sécurité de la réhabilitation respiratoire. Chaque patient a suivi 8 semaines de prise en charge comprenant une évaluation initiale et un suivi personnalisé incluant en plus du programme d'exercice physique un accompagnement personnalisé (soutien psychologique, nutritionnelle, activité de la vie quotidienne, éducation thérapeutique du patient, ...).

Seulement 47 patients sur 71 inclus ont entièrement complété le programme de réhabilitation respiratoire. Les raisons de sortie sont dues à une progression de la maladie, à un manque d'énergie ou à des événements indésirables. Un certain nombre de patients ne souhaitaient plus participer au programme du fait des contraintes. Les évaluations ont été faites au commencement de l'étude et après 8 semaines de réhabilitation respiratoire. Les évaluations sont basées sur le TM6 et le stepper test de 6 minutes (6MST) afin de mesurer la capacité fonctionnelle, sur le Time Up and Go (TUG) pour l'équilibre et le risque de chute et sur le test des 10 marches pour mesurer la force musculaire. La qualité de vie ainsi que l'anxiété et la dépression sont évaluées respectivement avec le Visual Simplified Respiratory Questionnaire (VSRQ) et l'Hospital Anxiety and Depression scale (HAD). La dyspnée est évaluée avec l'échelle modified Medical Research Council (mMRC).

Les auteurs de l'étude ont montré la faisabilité et la sécurité d'une réhabilitation respiratoire. Les TM6 des patients restent stables et les 6MST augmentent significativement.

Après la RR de 8 semaines, le TM6 reste stable avec une valeur médiane passant de 435 m avec un intervalle interquartile de 356-461 à 433m (365-450). Le 6MST augmente significativement avec une valeur médiane passant de 455 (305-574) à 493 (339-609) avec une valeur de $p = 0,02$. Aucun évènement indésirable lié à la réhabilitation respiratoire n'a été rapporté. Une diminution significative de l'anxiété a été également retrouvée après 8 semaines de traitement. L'étude montre la faisabilité et la sécurité pour les patients ayant terminé le programme. Cependant due à l'absence de bras contrôle et au faible effectif, les auteurs rappellent qu'il n'est pas possible d'affirmer les bénéfices de la RR.

La même année en 2018, l'équipe de Park et al. (38), a aussi montré la faisabilité de la RR en ambulatoire, pour des patients atteints d'un cancer du poumon à stade avancé (stade IIIB – IV) en traitement de première ligne par chimiothérapie. L'effectif de cette étude de faisabilité étant faible, seulement 12 patients ont été inclus et 9 patients ont terminé le programme, l'étude n'a pas permis de conclure à l'efficacité du traitement.

Dans les études précédemment citées, le niveau d'activité physique préexistante des patients avant leur pathologie n'est pas forcément toujours déterminé. Dès 2014, Granger et al. (41) s'interrogent sur les niveaux d'activité physique chez les patients atteints d'un CBNPC (stade I à III traités par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie) au moment du diagnostic par rapport aux personnes en bonne santé. Ils ont mis en évidence une forte diminution de l'activité physique chez les patients atteints d'un CBNPC (stade I à III traités par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie) au moment du diagnostic par rapport aux personnes en bonne santé. Ils ont montré aussi que cette baisse d'activité physique se poursuivait au cours des 10 semaines et 6 mois suivant le diagnostic. Ils ont pu mettre en évidence les mêmes diminutions pour la force musculaire et la qualité de vie. Au moment du diagnostic, la force musculaire des patients atteints d'un cancer du poumon est diminuée par rapport à une population en bonne santé. La comparaison entre les deux types de populations (patients vs les personnes en bonne santé) révèle une différence de 2363 pas par jour entre les deux populations.

Granger et al. décrivent également une diminution significative de la qualité de vie mesurée par le questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie Short-form 36 (SF36) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) et l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire LC13 (EORTC QLQ-LC13) chez les patients avec un CBNPC au moment du diagnostic, à 10 semaines et à 6 mois comparativement à une population en bonne santé qui garde ses paramètres de qualité de vie constants. Cette diminution de la qualité de vie est également corrélée au déclin de la force musculaire durant et après les traitements. En conclusion, l'équipe de Granger préconise le développement d'études cliniques, pour démontrer une part l'effet positif de l'augmentation de l'activité physique chez les patients atteints d'un cancer du poumon et d'autre part l'efficacité des interventions pour augmenter l'activité physique.

En 2019, l'équipe de Edbrooke et al. (39), met en place une étude afin de démontrer non plus la faisabilité mais l'efficacité de la mise en place d'un programme de RR à domicile chez des patients atteints d'un cancer du poumon non opérable en comparaison à la prise en charge standard.

Ainsi lors de l'étude, les patients tirés au sort pour faire partie du groupe avec RR, ont reçu un programme de RR à domicile détaillant les différents exercices et les changements d'habitudes à adopter. Ce programme de 8 semaines a débuté par une visite à domicile afin d'établir un programme personnalisé et suivi de deux appels téléphoniques par semaine. Entre la neuvième semaine et la fin de l'étude, chaque patient a participé à une réunion mensuelle afin de revoir les exercices du programme. La marche (10 minutes deux fois par semaine) a été la modalité la plus choisie par les participants pour le réentraînement à l'effort. Les membres inférieurs ont été préférentiellement choisis pour observer le renforcement musculaire. Tous les prescriptions et exercices du programme ont été établis et retranscrits aux patients par des kinésithérapeutes expérimentés. L'analyse des résultats des différents critères d'évaluations du patient (renforcement musculaire, activité physique, qualité de vie, douleur, anxiété) a été réalisée à la mise en place du programme de RR, après 9 semaines et après 6 mois par des assistants de recherche ne connaissant pas le groupe d'appartenance des patients. Pour cette étude, l'échantillon significatif pour l'évaluation des résultats est de 92 patients (45 patients suivant un protocole standard de soin et 47 suivant le protocole standard de soin additionné du programme de RR à domicile).

Les résultats de l'étude n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes de patients à 9 semaines et à 6 mois sur le critère principal d'évaluation à savoir le réentraînement à l'effort mesuré par le TM6. Il n'est pas observé d'augmentation significative des capacités physiques chez les patients après la mise en place de RR. Des résultats identiques sont observés pour les critères de renforcement musculaire et l'activité physique. Pas d'augmentation significative de ces critères entre le groupe à soins standards et le groupe pratiquant la RR.

Cependant l'important à retenir, pour la suite de notre protocole, est que les auteurs de cette étude mettent en évidence une variation significative des critères de qualité de vie, de sévérité des symptômes et de motivation aux exercices à 6 mois lors de la mise en place d'un programme de RR à domicile. En effet l'analyse du score du Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung (FACT-L) déterminant les critères de qualité de vie présente une différence significative entre le groupe de patients à soins standards et le groupe avec RR. Les patients à soins standards ont un score à 3,94 alors que les patients avec RR possèdent un score à 22,10. Ainsi il est observé une variation de 13.9 au score FACT-L avec $P < 0,005$.

Il est également important de noter, que je n'ai pas trouvé dans la littérature, d'études associant la RR et son impact sur les réponses au traitement notamment sur la réponse à l'immunothérapie par un anticorps anti Programmed cell Death protein 1 (anti PD-1) tel que le pembrolizumab. Seule l'étude de Martin Ruiz et al (40), évalue dans un modèle murin, les effets de l'activité physique associée à l'immunothérapie par anti-PD1 sur la croissance tumorale d'une xéno greffe issue d'un adénocarcinome non à petites cellules. Les auteurs montrent que l'association de l'activité physique et l'immunothérapie anti-PD1 contribue à la régression de la tumeur et augmente les phénomènes nécrotiques, alors que l'activité physique seule diminue la prolifération carcinomateuse. Les auteurs concluent que l'activité physique serait possiblement un adjuvant à l'immunothérapie.

Après une recherche bibliographique, il existe peu d'études évaluant l'impact de la RR dans le cadre du traitement du cancer du poumon. Cet état bibliographique est confirmé par Molassiotis et al. en 2021 (41) dans son éditorial traitant de la gestion de la qualité de vie et des effets secondaires lors du traitement du cancer du poumon. Cependant les études déjà

existantes tendent à montrer l'impact positif de la mise en place d'une RR chez les patients atteints d'un cancer du poumon tant en préopératoire, qu'en post-opératoire ou chez des patients non opérables. L'impact positif de la RR n'est plus à démontrer sur l'augmentation de la capacité physique des patients. A contrario, l'impact de la RR sur leur qualité de vie liée à leur état de santé, sur la force musculaire des patients, sur la gestion des effets secondaires des traitements, sur les symptômes du cancer et aussi sur le rallongement de l'espérance de vie des patients restent un vaste champ d'exploration.

Ainsi l'objectif de la mise en place de notre étude de recherche randomisée contrôlée est de déterminer l'impact de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petite cellules à un stade métastatique traités par immunothérapie et chimiothérapie en phase de maintenance en 1^{ère} ligne de traitement.

3. Protocole de recherche

3.1. Conception de la recherche

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle à risques et contraintes minimales entrant dans le champ des changements de pratiques induits par une formation du personnel médical et paramédical à des fins de recherche et mise en œuvre des recommandations émanant d'organismes officiels.

Il s'agit d'un projet impliquant en majorité des médecins (pneumologues, oncologues) et des kinésithérapeutes travaillant en collaboration avec ces médecins dans les centres pour la prise en charge des patients en réhabilitation respiratoire.

Le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Brest a été sollicité pour être promoteur de l'étude.

Dès le début du projet, le Centre de Ressources Méthodologiques (CRM) a été contacté afin de calculer l'effectif de notre étude pour répondre à notre question et d'ainsi voir la faisabilité du projet (annexe I).

3.2. Objectif principal

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'impact d'un programme de réhabilitation respiratoire de 8 semaines (groupe RR) versus pas de RR (groupe contrôle) sur la qualité de vie chez des patients atteints d'un CBNPC à un stade métastatique traités par chimiothérapie et immunothérapie en phase de maintenance en première ligne de traitement.

3.3. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de :

- Comparer l'évolution de la qualité de vie (échelles fonctionnelles, échelles de symptômes du questionnaire QLQ-C30) à 8 semaines entre les 2 groupes.

- Comparer l'évolution de la qualité de vie (échelle symptômes du questionnaire QLQ-LC13) à 8 semaines entre les 2 groupes.

- Comparer la survie globale entre les 2 groupes.
- Comparer la survie sans progression à 6 mois et un an après l'inclusion entre les deux groupes.
- Comparer l'évolution de la capacité à l'exercice à 8 semaines entre les 2 groupes.
- Comparer la qualité de vie à 6 mois et à 1 an entre les deux groupes.
- Comparer le nombre d'hospitalisations et d'évènements d'intérêts (évènements respiratoires aigus, évènements thromboemboliques) entre les deux groupes, un an après l'inclusion.
- Comparer l'évolution de l'anxiété et la dépression à 8 semaines, entre les deux groupes.
- Comparer l'évolution de la dyspnée à 8 semaines entre les 2 groupes.
- Comparer l'évolution de l'estime de soi à 8 semaines entre les deux groupes.

3.4. Critère d'évaluation principal

Dans le cadre de cette étude, le critère principal est la mesure de la qualité de vie avec le score de santé globale du questionnaire EORTC QLQ-C30 à J0 et après 8 semaines chez les patients traités par chimiothérapie et immunothérapie en phase de maintenance.

3.5. Critères d'évaluation secondaires

- Mesure de la qualité de vie avec le score des échelles fonctionnelles, des échelles de symptômes du questionnaire EORTC QLQ-C30.
- Mesure de la qualité de vie avec le score des échelles de symptômes du questionnaire EORTC QLQ-LC13.
- Nombre de patients décédés et vivants.

- Mesure de l'évolution de la pathologie selon les Critères Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST).
- Mesure de la capacité à l'exercice grâce au TM6 à l'inclusion et à 8 semaines.
- Mesure de la qualité de vie à 6 mois et 12 mois avec les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-LC13.
- Nombre d'évènements d'intérêts et du nombre d'hospitalisations autre que pour le traitement de maintenance.
- Mesure des troubles anxieux et dépressifs (questionnaire HAD).
- Mesure de la dyspnée (questionnaire Dyspnea -12).
- Mesure de l'estime de soi (questionnaire Inventaire du Soi Physique – 6) (ISP-6).

3.6. Plan expérimental

Essai bicentrique comparatif randomisé en ouvert en groupe parallèle réparti dans les groupes selon un ratio (1 : 1) comparant l'impact de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie à 2 mois chez des patients atteints d'un CBNPC stade IV associé à un programme de réhabilitation respiratoire (groupe réhabilitation) comparativement à des patients atteints d'un CBNPC stade IV sans réhabilitation respiratoire (groupe contrôle).

3.7. Sélection des personnes de la recherche

Critères d'inclusion

- Patient atteint d'un cancer non à petites cellules prouvé histologiquement, stade IV.
- En 1^{ère} ligne de traitement par chimiothérapie associée à l'immunothérapie en phase de maintenance.
 - patient porteur d'un adénocarcinome : maintenance par Pemetrexed associée au Pembrolizumab.

- patient porteur d'un épidermoïde : maintenance par Pembrolizumab seul.
- Age de 18 ans au moins.
- Statut de Performance de 0 ou 1 (annexe II).
- Espérance de vie estimée > à 12 semaines.
- Absence de contre-indications à la réhabilitation respiratoire.
- Fonction adéquate des organes, témoignée par les résultats de laboratoires datant de moins de 3 semaines permettant le traitement par maintenance.
 - Fonction hépatique normale : bilirubine < à 1,5 x N, ALAT et ASAT < à 2,5 x N ou < à 5 x N dans le cas de métastases dans le foie.
 - Fonction rénale (calcul de la clairance de la créatinine au moins > à 45 mL/min).
 - Fonction hématologique : nombre absolu de polynucléaires neutrophiles > $1.5 \times 10^9/l$ et/ou plaquettes > $100 \times 10^9/l$, hémoglobine > 8 g/dl.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.
- Un consentement éclairé à participer à l'étude doit être signé.
- Patient affilié ou bénéficiaire de la sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

- Cancer pulmonaire à petites cellules, mésothéliome, cancer pulmonaire neuroendocrine.
- Patient présentant des troubles orthopédiques ne permettant pas la réhabilitation respiratoire.

- Toxicité non résolue due au traitement précédent de grade > 1 (exceptée l'alopecie) pouvant selon l'investigateur interférer avec la réhabilitation respiratoire.
- Métastases cérébrales symptomatiques (un traitement par corticoïdes est permis si les doses administrées sont stables pendant au moins un mois avant l'inclusion).
- Métastases osseuses ne permettant pas la réhabilitation respiratoire.
- Contre-indication à la réhabilitation respiratoire.
- Infection incontrôlée.
- Grossesse et allaitement.
- Chirurgie inférieure à deux mois précédents l'inclusion pouvant interférer avec la réhabilitation respiratoire.
- Personnes sous sauvegarde de justice (tutelle ou curatelle) ou privées de liberté.

3.8. Modalités de recrutement

Les patients suivis dans le service de pneumologie du Centre Hospitalier (CH) des Pays de Morlaix ou à l'Institut de Cancérologie et d'Hématologie du CHRU de Brest dans le cadre de leur cancer pulmonaire se verront proposer de participer à l'étude.

Un recrutement de 4 patients par mois permettra d'inclure les 84 patients attendus en 2 ans.

3.9. Déroulement de l'étude

3.9.1. Inclusion

La participation à l'étude sera envisagée pour tous les patients atteints d'un CBNPC histologiquement confirmé de stade IV pouvant bénéficier d'un traitement par immunothérapie et chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement à la phase de maintenance et

admis à l'Institut de Cancérologie et d'Hématologie du CHRU de Brest ou au CH des Pays Morlaix, service de Pneumologie.

Les patients éligibles seront inclus après que l'investigateur ait donné une information orale et écrite complète aux patients, vérifié les critères d'inclusion et de non-inclusion et obtenu un consentement écrit des patients.

Les patients auront un délai de réflexion pour prendre leur décision, le temps de la réalisation des bilans initiaux, le consentement devant être obtenu avant le début du programme de réhabilitation.

L'évaluation initiale à l'admission des patients dans le cadre de cette étude comportent les bilans suivants :

- Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 + EORTC QLQ-LC13.
- TM6 : le TM6 est effectué 2 fois avec un temps de repos minimum de 15 minutes entre les 2 tests, selon les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Le meilleur test est gardé. Les paramètres relevés sont les suivants : saturation en O₂ (SpO₂), fréquence cardiaque tout au long du test, dyspnée (échelle de Borg), pénibilité des membres inférieurs (échelle de Borg), distance finale.
- Questionnaire évaluant les troubles anxiodépressifs (questionnaire Hospital Anxio-Depressive scale).
- Mesure de la dyspnée avec l'échelle mMRC et le questionnaire Dyspnea-12.

Puis, les investigateurs devront se connecter au logiciel « Ennov Clinical » permettant d'accéder à la randomisation et au cahier d'observation électronique de l'étude. A l'issue de la randomisation, les patients sont alloués à recevoir :

- Soit la maintenance du traitement par chimiothérapie et immunothérapie associé à un programme de réhabilitation respiratoire à raison de 2 séances par semaine durant 8 semaines (groupe réhabilitation respiratoire).

- Soit la maintenance du traitement par chimiothérapie et immunothérapie seule : sans réhabilitation respiratoire (groupe contrôle).

L'ensemble des patients inclus dans l'étude sans distinction du bras de randomisation auront l'évaluation initiale ainsi que l'évaluation finale.

Pour les patients ayant été randomisés dans le bras contrôle (groupe réhabilitation respiratoire), l'évaluation initiale à l'admission des patients pour suivre un programme de réhabilitation respiratoire afin de permettre la mise en place personnalisée du programme de réhabilitation respiratoire comportent les bilans suivants :

- Examen clinique.
- Spirométrie avec courbe débit/volume.
- Mesure de la dyspnée sur l'échelle mMRC.
- Mesure de Pression Inspiratoire maximale (PImax) (appareil Micro RPM) : la mesure est effectuée de 5 à 8 fois maximum. La meilleure valeur de 3 essais consécutifs avec une reproductibilité de moins de 20% est gardée (42).
- TM6 : le TM6 est effectué 2 fois avec un temps de repos minimum de 15 minutes entre les 2 tests, selon les recommandations de l'ERS (43). Le meilleur test est gardé. Le TM6 est réalisé sur un parcours linéaire de 30 mètres de long. Durant le test, les instructions et les encouragements donnés au patient sont issus des recommandations de l'ERS (tableau 5 et 6 : annexe III) (43). La saturation en O₂, la fréquence cardiaque, la dyspnée (échelle de Borg) et la pénibilité des membres inférieurs (échelle de Borg) sont évalués en début et fin de test. La distance finale est relevée.
- Questionnaire Multidimensional Dyspnea Profile en fin de TM6.
- Exploration Fonctionnelle à l'eXercice (EFX).
- Mesure de la force et de l'endurance des quadriceps.

- Gaz du sang.
- Entretien éducatif et bilan éducatif partagé.
- Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 + EORTC QLQ-LC13.
- Questionnaire évaluant les troubles anxio-dépressifs (questionnaire HAD).
- Questionnaire London Chest of Activity Daily Living (LCADL).
- Mesure de la dyspnée sur le questionnaire Dyspnea-12.
- Mesure de l'estime de soi ISP-6.
- Consultation de tabacologie et/ou diététique si nécessaire.

3.9.2. Suivi des patients

En dehors du programme de réhabilitation respiratoire, le suivi des patients ne sera en aucun cas modifié par l'étude (suivi clinique, paraclinique) et sera conforme au suivi réalisé habituellement en cancérologie.

La seule autre visite programmée dans l'étude est la visite de fin d'étude à 8 semaines au cours de laquelle les bilans de l'évaluation initiale sont à nouveau réalisés à l'identique.

- **Visite de fin d'étude à 8 semaines : bilans d'évaluation en fin du programme de réhabilitation respiratoire utilisés pour la mesure des critères d'évaluation de l'étude :**
 - Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 + EORTC QLQ-LC13.
 - TM6 : le TM6 est effectué 2 fois avec un temps de repos minimum de 15 minutes entre les 2 tests, selon les recommandations de la SPLF. Le meilleur test est gardé. Les paramètres relevés sont les suivants : saturation en O₂ (SpO₂) et fréquence cardiaque tout au long du test, dyspnée (échelle de Borg), pénibilité des membres inférieurs (échelle de Borg), distance finale.

- Questionnaire évaluant les troubles anxio-dépressifs (questionnaire Hospital Anxio-Depressive scale).
- Questionnaire London Chest of Activity Daily Living (LCADL).
- Mesure de l'estime de soi (questionnaire ISP-6).
- Évaluation de la maladie selon les pratiques du centre.

- **Visite de suivi à M6 et M12**

- Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 + QLQ-LC13.
- Évaluation de la maladie selon les pratiques du centre.

Pour les patients bénéficiant du programme de réhabilitation respiratoire, le contenu du programme de réhabilitation respiratoire classique réalisé 2 fois par semaine et le suivant :

- Réentraînement à l'effort sur ergocycle et tapis de marche (30' au seuil ventilatoire déterminé à l'EFX, pour la séance sur ergocycle ; 30' entre 60 et 80% de la vitesse de marche déterminée au TM6, pour la séance sur tapis de marche ; ou dyspnée comprise entre 4 et 6 sur l'échelle de Borg, en fin d'exercice en endurance.
- Renforcement musculaire des quadriceps.
- Programme d'éducation thérapeutique.
- Gymnastique collective.
- Aide au sevrage tabagique si besoin.
- Prise en charge socio-psychologique et nutritionnelle, si besoin.

	<i>Pré inclusion</i>	<i>Inclusion Evaluation initiale</i>	<i>Réhabilitation respiratoire ¹</i>	<i>Evaluation Finale 8 semaines (+/- 4 jours)</i>	<i>Suivi à 6 mois</i>	<i>Suivi à 12 mois</i>
Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion	X					
Consentement éclairé		X				
Randomisation (CS Online)		X				
Antécédents		X				
Examen clinique ²		X	X			
Mesure de la dyspnée mMRC		X		X		
Test de marche de 6'		X		X		
Auto-questionnaire EORTC QLQ-C30 + QLQ-LC13		X		X	X	X
Auto-questionnaire Dyspnea-12		X		X		
Questionnaire évaluant les troubles		X				

anxiodépresseurs (questionnaire HAD)						
Mesure de l'estime de soi (questionnaire ISP-6)		X				
Évaluation de la maladie (fonction des habitudes du centres)			X	X	X	X
Effets indésirables (EIG)		X	X	X	X	X
Survie					X	X

¹Réhabilitation respiratoire : 2 séances semaines pendant 8 semaines.

²Examen clinique comprenant : poids, taille, performance status, tension artérielle, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque.

Tableau 3 : Suivi des patients dans le protocole

3.9.3. Description et intérêts des questionnaires et des tests

- Questionnaire EORTC QLQ-C30

Le questionnaire EORTC QLQ-C30 déterminant dans l'évaluation de la qualité de vie liée à l'état de santé est développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group depuis 25 ans. Il est le plus utilisé et le plus recommandé dans le cadre de la maladie cancéreuse (44,45). Il a également été utilisé dans les essais récents démontrant l'efficacité du Pembrolizumab en association à la chimiothérapie dans les CBNPC (46,47). Étant donné que c'est le questionnaire le plus utilisé pour évaluer la qualité de vie dans les pathologies cancéreuses et ayant fait preuve de son efficacité, il nous est apparu judicieux de l'utiliser dans le cadre de ce protocole.

Le questionnaire EORTC QLQ-C30 (annexe IV) est composé de trente questions permettant d'explorer les composantes physiques, exécutives, sociales, cognitives et émotionnelles ainsi que la qualité de vie générale. A cette première série de questions s'ajoutent des questions sur la symptomatologie, plus une question par rapport aux difficultés financières. Les réponses à chaque question sont notées sur une échelle allant de 1 à 4 : 1 correspondant à « pas du tout » ; 2 à « un peu » ; 3 à « assez » et 4 à « beaucoup », sauf pour les questions 29 et 30 qui correspondent à une échelle allant de 1 à 10 : 1 représentant « très mauvais » et 10 « excellent ».

Les différentes questions peuvent être regroupées et forment ainsi des échelles détaillées dans le tableau ci-dessous (description des dimensions et systèmes de cotation, issu de Aaronson et al., (1993)) (45).

Nom de l'échelle		Nombre de questions
Qualité de vie générale		2
Echelles fonctionnelles (capacités dans différents domaines)	Capacités physiques	5
	Capacités à accomplir toute forme de travail et d'activités de loisirs	2
	Etat émotionnel	4
	Capacités cognitives	2
	Capacités à maintenir des relations sociales	2
Echelles de symptômes	Fatigue	3
	Nausées et vomissements	2
	Douleurs	2
	Dyspnée	1
	Insomnies	1
	Faible appétit	1
	Constipation	1
	Diarrhées	1

Difficultés financières	1
-------------------------	---

Tableau 4 : dimensions de la santé explorées par le QLQ-C30 selon Aaronson et al., (1993) (45)

Afin de pouvoir obtenir un résultat sur 100 pour chaque échelle, il est nécessaire de transformer le score brut. Il faut calculer la valeur M qui représente la moyenne pour chaque échelle ainsi que E qui correspond à l'étendue et appliquer la transformation linéaire pour obtenir les différents scores (48).

« Echelle de qualité de vie générale : $Score = \{(M-1)/E\} \times 100$

Echelles fonctionnelles : $Score = \{1 - (M-1)/E\} \times 100$

Echelles de symptômes et difficultés financières, $Score = \{(M-1)/E\} \times 100$ »

Le EORTC QLQ-C30 peut être complété par des modules liés à la pathologie ou à la localisation cancéreuse tel que le QLQ-LC13 pour le cancer du poumon. Le questionnaire QLQ-LC13 reprend plus spécifiquement les symptômes pouvant être liés tels que la toux, les hémoptysies, la dyspnée et les douleurs spécifiques au site, ainsi que les effets secondaires liés de la chimiothérapie/radiothérapie/immunothérapie (mal de bouche, dysphagie, neuropathie périphérique et alopecie) et les effets secondaires liés aux analgésiques. Ces questionnaires sont fiables et reproductibles (45,49).

Les questionnaires sont donnés au patient avant la visite avec le médecin et complété en autonomie afin de ne pas influencer les réponses aux questions.

- mMRC (modified Medical Research Council)

Cette échelle évalue les effets de la dyspnée sur les activités quotidiennes et est très utilisée dans le suivi des pathologies respiratoires. Elle se base sur la difficulté à marcher ou à monter les escaliers. Ce questionnaire est fiable et reproductible (50).

- *« Stade 0 : dyspnée pour les efforts soutenus (monter 2 étages).*
- *Stade 1 : dyspnée lors de la marche rapide ou en pente.*

- **Stade 2** : dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ou obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle en marchant sur terrain plat à son propre rythme (= marche plus lentement que les gens de leur âge).
- **Stade 3** : dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat.
- **Stade 4** : dyspnée au moindre effort de la vie courante (habillage / déshabillage). Trop essoufflé pour quitter le domicile. »

- **Dyspnea-12** :

Le questionnaire Dyspnea-12 (51) est un questionnaire qui permet d'évaluer les aspects physiques et affectifs de la dyspnée dans la vie de tous les jours sur une semaine. Ce questionnaire est fiable et reproductible (51) et validé en français (52). Il est validé dans de nombreuses pathologies respiratoires (53) et dans le cancer du poumon (54). Cet outil permet de mieux comprendre les causes de la dyspnée. Il est composé de 12 questions avec un score compris entre 0 et 36. Plus le score est élevé, plus le patient est essoufflé dans sa vie de tous les jours. Ci-dessous les items traduits en français.

DYSPNEA-12 traduction française

Ce questionnaire est conçu pour nous aider à comprendre comment votre essoufflement vous dérange.

Veillez s'il vous plaît lire chaque item puis cocher la case qui correspond le mieux à votre essoufflement **ces jours-ci**. Si vous ne ressentez pas un item, cochez la case « aucunement ».

Veillez s'il vous plaît répondre à tous les items.

	Aucunement	Légèrement	Modérément	Sévèrement
Je n'arrive pas à respirer à fond				
Ma respiration me demande plus d'effort				
J'ai l'impression d'avoir le souffle court				
J'ai du mal à reprendre mon souffle				
Je n'arrive pas à avoir assez d'air				
Ma respiration est inconfortable				
Ma respiration est épuisante				
Ma respiration me déprime				
Ma respiration me mine				
Ma respiration m'angoisse				
Ma respiration me rend très nerveux				
Ma respiration me rend irritable				

Tableau 5 : traduction du Dyspnea 12 (52)

- Mesure de l'estime de soi (questionnaire ISP-6)

Le questionnaire ISP-6 est une version abrégée de l'IPS-25 comportant 25 items différents. Le questionnaire ISP-6 est composé uniquement de 6 items : l'estime globale de soi, la valeur physique perçue, la compétence sportive, l'endurance, l'apparence et la force. Il faut coter les 6 questions de 1 à 6 ou sous forme de visage selon que le test s'adresse à des adultes ou à des adolescents (55,56). Les questions sont les suivantes :

CONSIGNES

6 phrases vous sont présentées. Elles expriment des sentiments que vous éprouvez actuellement sur vous-même. Pour chacune, faire un trait vertical entre les bornes « pas du tout » et « tout à fait » en fonction de l'intensité choisie. Aucune réponse n'est juste, elle est avant tout personnelle.

Globalement, j'ai une bonne opinion de moi

Pas du tout _____ Tout à fait

Physiquement, je suis content(e) de moi

Pas du tout _____ Tout à fait

Je suis satisfait(e) de ma condition physique

Pas du tout _____ Tout à fait

Je suis satisfait(e) de mes compétences sportives

Pas du tout _____ Tout à fait

Je suis satisfait(e) de mon apparence physique

Pas du tout _____ Tout à fait

Je suis satisfait(e) de ma force physique

Pas du tout _____ Tout à fait

Tableau 6 : Mesure de l'estime de soi ISP-6 (55,56)

Un score élevé à IPS-6 correspond à une estime de soi élevée même si chaque item garde sa cohérence interne. Ce questionnaire est fiable et validé (55).

- Test de marche de 6 min (TM6)

Le TM6 est un test de marche standardisé, sous-maximal qui peut devenir maximal. Il est valide, reproductible et sensible, et fait partie du bilan type de la réhabilitation respiratoire. Il nécessite un test de familiarisation (43). Le patient doit marcher pendant 6 min dans un couloir plat non encombré d'au moins 30 mètres et en ligne droite. Les explications et les indications données au patient, avant et durant le test, ont été standardisées (Annexe III).

Le test TM6 est validé et standardisé, il est représentatif de la condition physique du patient (43). De nombreuses publications utilisent le TM6 comme critère principal pour évaluer la capacité fonctionnelle des patients (37,57–60).

3.10. Durée prévue de participation des personnes

La durée de recrutement de l'étude est estimée à deux ans. Les patients seront suivis un an après l'inclusion du dernier patient dans l'étude.

3.11. Prise en charge relative à la recherche

La prise en charge des soins des patients inclus dans cette étude a été calquée sur la prise en charge habituellement préconisée par la société de pneumologie de langue française, sauf examen propre à l'étude ne relevant pas de la pratique courante.

3.12. Statistiques

3.12.1. Méthodes statistiques

Les caractéristiques des patients seront décrites dans chaque groupe à l'aide des paramètres usuels (moyenne, écart-type, médiane, quartiles, fréquence).

Les améliorations moyennes obtenues dans chaque groupe seront comparées à l'aide d'un test de Student. En cas d'écart flagrant à la normalité, un test non paramétrique de Wilcoxon sera utilisé. Une valeur seuil de P inférieure à 0,05 sera considérée comme significative.

Les résultats seront exprimés en intention de traiter : rapport du nombre de patients ayant une amélioration de la qualité de vie sur la totalité des patients inclus dans chaque bras de traitement. En cas d'arrêt de la réhabilitation respiratoire en raison de toxicité, progression de la maladie, le patient sera suivi comme défini par le protocole jusqu'à la fin des 12 mois après son inclusion.

3.12.2. Nombre prévu de personnes

Une différence de 15 points sera considérée comme cliniquement significative, pour un écart-type autour de 24 points (61). Afin de garantir une puissance de 80 %, 84 patients seront inclus (42 par groupe).

Une valeur de p inférieure à 0,05 sera considérée comme significative.

Les données manquantes ou non valides entraîneront une réévaluation de l'objectif en fonction de leur impact sur les résultats.

3.13. Considérations éthiques

Comité de Protection des Personnes

Le protocole, le formulaire d'information et l'attestation de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes.

Information du patient et formulaire de consentement éclairé écrit

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement remis au patient.

3.14. Informations légales

Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont

obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

L'analyse des données sera réalisée par un biostatisticien de l'Unité de Gestion des Données sous la responsabilité d'Emmanuel NOWAK.

CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 21 juillet 2016. Le CHRU de Brest, promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ». Le traitement des données est également conforme au Règlement Général sur la Protection des Données de l'Union Européenne n°2016/679.

Archivage

L'archivage de toutes les données de l'étude dans les centres investigateurs et dans les locaux du promoteur se fera conformément à la réglementation en vigueur.

Assurance

Le Promoteur, souscrira pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

3.15. Faisabilité de l'étude

L'institut de Cancérologie et d'Hématologie du CHRU de Brest traite environ 200 nouveaux patients par an de stade V en première ligne et environ 80 patients par an par immunothérapie et chimiothérapie. Environ 30 patients sont répondeurs à l'immunothérapie associée à de la chimiothérapie.

Le service de pneumologie du CH des Pays de Morlaix traite en première ligne environ 125 nouveaux patients par an ayant un cancer de stade V et 47 patients avec l'association Pembrolizumab associé à la chimiothérapie. 48% sont répondeurs à l'immunothérapie soit environ 20 patients par an.

L'étude ne présente aucun risque supplémentaire et présente un bénéfice individuel potentiel direct.

Ainsi l'inclusion de 84 patients sur une période de 24 mois est tout à fait faisable.

Les structures ont mené à bien plusieurs études en recherche clinique sur des populations de patients similaires, épaulées en cela par des méthodologistes et investigateurs expérimentés.

3.16. Budget de l'étude

Lors de la construction de cette étude, la première démarche a été de présenter le projet au CRM afin de pouvoir valider nos hypothèses de travail (annexe I).

Le CHRU de Brest a également été sollicité pour être promoteur de la recherche et la délégation à la recherche clinique nous a permis de déterminer le budget pour cette étude. Les différents surcoûts liés à la recherche ont pu être identifiés, et sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Acronyme:		PEGUET- BEAUMONT
REHABIM	Investigateur coordonnateur:	
Nombre de patients	84	
Catégorie	RIPH2	
Nombre de centres	2	
Durée de l'étude	36 (24 mois d'inclusion+12 mois de suivi)	
Grille budgétaire	Grille GIRCI 2017	
<u>DEPENSES DE PERSONNEL</u>		
Investigation		
Technicien de Recherche clinique	Recueil de données, des résultats des examens, saisie des données sur le cahier d'observation, réponses aux queries, participation aux monitorings, gestion des EIGs	9 333,00 €
Kiné	Evaluation réhabilitation (initiale et finale groupe contrôle 2h/visite)	5 880,00 €
Temps médical	Information/consentement	3 528,00 €
Frais administratifs et de mise en place		450,00 €
Organisation, surveillance, coordination		
Chef de projet	Préparation et soumission du dossier aux autorités compétentes, démarches administratives (conventions centres associés), suivi du dossier, dépôt éventuel des modifications substantielles au protocole, clôture réglementaire et administrative, contrôle qualité	7 901,25 €
Gestion et Analyse des données		
Gestionnaire de données biomédicales	Conception du cahier d'observations électronique, mise en œuvre du contrôle des données, rédaction des guides, suivi de l'étude	6 846,75 €
Biostatisticien, méthodologistes		5 092,50 €
<u>DEPENSES MEDICALES</u>		
Petits consommables		500,00 €

<u>DEPENSES HÔTELIÈRES ET GÉNÉRALES</u>		
Papeterie	Formulaires d'information et de consentement, classeurs investigateur	371,00 €
Assurance		560,00 €
Frais de mission	Réunions de mise en place, congrès...	1 500,00 €
Frais de publication		1 500,00 €
Frais de déplacement ARCs	Mise en place, contrôle qualité et clôture des centres	400,00 €
<u>DEPENSES FINANCIÈRES</u>		
Frais de gestion	10% des dépenses de personnel	3 903,15 €
TOTAL		47 765,65 €

Tableau 7 : évaluation des surcoûts liés à la recherche

3.17. Recherche de financements

La recherche représentant un budget global d'environ 48 000€, il est indispensable de trouver des financements extérieurs au CHRU de Brest.

Nous avons répondu à l'appel à projets Recherche ParaMédical proposé par le Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation du Grand Ouest (GIRCI-CO) regroupant les régions Bretagne, Centre et Pays de la Loire en date du 18 février 2021 (lettre d'intention et curriculum vitae du porteur du projet en annexe V). La somme possiblement attribuée étant de 25 000€ ; il sera donc nécessaire de participer à un appel d'offre complémentaire.

A l'heure actuelle, le projet a été retenu par la commission d'évaluation du GIRCI Grand Ouest. Les remarques suivantes ont été formulés par les deux rapporteurs sur le projet :

« R1 : Beau projet. L'extension à d'autres centres serait plus structurante et adaptée à un appel à projet GIRCI.3

R2 : Projet bien construit, rationnel clair et précis. Justification de l'étude très précise et pertinente. Budget justifié et pertinent. Il est dommage que l'étude soit centrée sur une DRCI, les études multicentriques sont aussi l'opportunité d'élargir son réseau et de favoriser les coopérations inter établissements pour faire progresser les expertises et la puissance des projets. »

Un dossier complet doit être resoumis pour le 11 mai 2021.

Nous souhaitons présenter notre projet de recherches au Programme Hospitalier de Recherches en soins Infirmiers et Paramédicaux. Dans le contexte actuel, lié à la Covid-19, l'envoi des lettres d'intention a été repoussé et sera à déposer courant septembre de l'année 2021.

L'INCA a lancé en date du 22 avril 2021, un nouvel appel d'offre concernant (62) :
« les projets visant à améliorer les connaissances et les moyens de diminuer les séquelles dues à la maladie et aux traitements du cancer dans les domaines suivants :

- *Les soins de support (Douleur, fatigue physique, difficulté psychologique)*
- *La qualité de vie dans son ensemble*
- *La reconstruction chirurgicale*
- *La préservation de la fertilité et sa restauration »*

Pour cet appel d'offre il sera nécessaire de vérifier notre possible éligibilité avec l'aide de la DRCI.

Nous restons vigilants sur les appels d'offres qui peuvent exister et qui seraient susceptibles de pouvoir nous aider à financer notre projet de recherche clinique.

4. Discussion

The World Health Organization (WHO) définit la qualité de vie comme : « *une auto-évaluation complexe comprenant la santé physique, l'état psychologique, le niveau d'indépendance et de dépendance envers les autres, les relations sociales, la religion et les croyances personnelles* » (63).

La définition ainsi rédigée reprend l'objectif principal de notre étude ainsi que les objectifs secondaires sur la qualité de vie à savoir :

- Comparer l'évolution de la qualité de vie (échelles fonctionnelles, échelles de symptômes du questionnaire QLQ-C30) à 8 semaines entre les deux groupes.
- Comparer l'évolution de la qualité de vie (échelle symptômes du questionnaire QLQ-LC13) à 8 semaines entre les deux groupes.
- Comparer la qualité de vie à 6 mois et à 1 an entre les deux groupes.

Mais également :

- Comparer l'évolution de l'anxiété et de la dépression à 8 semaines, entre les deux groupes.
- Comparer l'évolution de l'estime de soi à 8 semaines entre les deux groupes.

Il a été défini par Granger et al. en 2014 (64) que la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer du poumon était plus faible dès le diagnostic de la pathologie comparée à une population en bonne santé. L'étude compare une population en bonne santé à une population atteinte d'un cancer du poumon (CBNPC à stade précoce à stade localement avancé) et évalue les patients au cours du temps à 10 semaines et à 6 mois. La population en bonne santé a été analysée une seule fois tandis que les résultats des patients ont été comparés à l'établissement du diagnostic, après 10 semaines de traitement et à 6 mois. Pour le score de santé globale, il existe une différence de 16 points en défaveur des patients atteints d'un cancer du poumon (tableau complet en annexe VI), par rapport à la population saine. L'évolution au cours du temps montre également une diminution du score de santé globale passant de 70,8 à 57 à 10 semaines, et passant de 70,8 à 67,2 à 6 mois (tableau complet en annexe VI). Concernant l'anxiété, on retrouve une différence de 9 points entre les deux

populations en faveur de la population en bonne santé, mais cette différence n'est pas statistiquement significative. De même on observe une augmentation non significative de l'anxiété après 10 semaines de traitement. Cette étude montre l'existence d'un déficit de la qualité de vie en ce qui concerne la santé globale chez les patients atteints d'un cancer du poumon en comparaison à une population saine à l'établissement du diagnostic. Cette diminution est retrouvée au cours des traitements à 10 semaines et à 6 mois. Pour les patients participants à l'étude, il est important de noter qu'aucune intervention pouvant modifier la prise en charge classique n'a été faite.

Pour augmenter la qualité de vie, l'activité physique a déjà démontré ses bienfaits dans le cancer du sein, colorectal et de la prostate et fait même l'objet d'une recommandations de la HAS (65) concernant sa prescription.

La méta-analyse de Buffart et al. (66) datant de 2017 démontre que l'activité physique améliore la qualité de vie et les capacités physiques, quelle que soit la pathologie cancéreuse et quel que soit le moment de l'intervention. Pour cette analyse, 34 essais randomisés contrôlés ont été retenus, représentant 4519 patients porteurs d'un cancer. A noter qu'une seule étude sur le cancer du poumon a été incluse dans cette méta analyse, alors que le cancer du sein représente 17 études, le cancer de la prostate 5 études, les cancers hématologiques 3 études, sur les 34 retenues. Les autres études concernent soit le cancer du sein et du colon soit des études regroupant plusieurs types de cancers comme le cancer du sein, du colon, des ovaires, des testicules ou de lymphome. Concernant les questionnaires de qualité de vie, le EORTC QLQ-C30 est le plus fréquemment utilisé, suivis du FACT et du SF-36, démontrant une grande hétérogénéité dans l'évaluation de la qualité de vie. Les auteurs modulent leur conclusion en expliquant que les études concernent surtout des patients non métastatiques surtout pour le cancer du sein et de la prostate pour lesquels l'intention est curative contrairement aux autres formes de cancers, dont le cancer du poumon.

Plus récemment, la revue de littérature Cochrane de Peddle-McIntyre et al. en 2019 (67), s'intéresse aux effets de l'activité physique chez des patients atteints de cancer du poumon non opérable à un stade avancé. L'ensemble des essais répertoriés dans cette revue de littérature présentent des effectifs de petites tailles (inférieur à 30 patients pour 5 études).

A cause de la petitesse des effectifs les auteurs suggèrent l'apparition de biais dans les études. La qualité de vie, la dyspnée, la fatigue et la dépression sont des objectifs secondaires de l'étude. Dans l'analyse, 6 essais randomisés contrôlés ont été retenus pour un total de 221 participants. Une grande variation dans les modalités des interventions que ce soit au niveau des modalités d'entraînement appliquées ou au niveau des questionnaires de qualité de vie utilisés a été également relevée, ce qui rend l'analyse difficile. Cependant 60% des études examinées montrent un impact positif de l'activité physique sur la qualité de vie. Les autres paramètres tels que la dyspnée, la dépression, l'anxiété ne bénéficient pas d'une diminution significative liée à la pratique d'une activité physique. De même les auteurs ont noté que dans la plupart des études l'observance du programme d'activité physique n'a pas été ou peu collectée, ne permettant pas de corrélérer les résultats obtenus à l'adhésion à l'activité physique. Les auteurs concluent à la nécessité de conduire des essais cliniques ayant une puissance suffisante pour démontrer l'impact de l'activité physique sur la qualité de vie afin de confirmer ces résultats positifs. Il sera nécessaire de préciser les modalités d'intervention ainsi que les biais définis dans cette revue de littérature.

En 2015 l'équipe de Quist et al. (68), a réalisé une étude prospective de phase II évaluant l'intérêt d'un programme d'activité physique chez 114 patients atteints d'un cancer du poumon à un stade avancé (stage IIIB – stade IV) en cours de traitement par chimiothérapie à base de sels de platine. La qualité de vie ainsi que l'anxiété et la dépression sont évaluées respectivement par le FACT-G et L et le HADS avant traitement et après les 6 semaines de traitement. Sur les 114 patients inclus, seuls 71 patients ont terminé le programme. Les raisons de sortie sont soit dues à une progression de la maladie, soit à un manque d'énergie soit les patients ne souhaitent plus participer à l'entraînement. La comparaison de 2 sous-groupes (patients sortis prématurément et patients ayant terminé les 6 semaines de traitement) au moment de l'évaluation initiale montre une différence significative pour l'anxiété et le bien être émotionnel des patients ayant fini leur programme. Après 6 semaines de traitement, une différence significative a été également retrouvée pour l'anxiété et le bien être émotionnel avec une diminution respective de 0,9 et de 0,59 pour le groupe ayant terminé les 6 semaines de traitement. Aucune amélioration ni régression de la qualité de vie générale a été retrouvée pour les patients ayant terminés leur entraînement. Les

auteurs concluent à l'intérêt de l'activité physique sur une population sélectionnée et motivée et à la nécessité de confirmer ces résultats avec une étude randomisée contrôlée.

Nous savons donc que la qualité de vie est altérée par le cancer avec des augmentations observées de l'anxiété, de la détresse psychologique dès l'établissement du diagnostic du cancer et pendant le traitement du cancer au long cours. Cependant aucune étude n'a pu montrer de résultats statistiquement significatifs. Nous savons aussi que pour plusieurs types de cancers, l'activité physique a montré des bénéfices sur la qualité de vie ; la HAS en fait même une recommandation. Plusieurs études ont fait la démonstration des bénéfices de l'activité physique sur la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer (cancer du sein, cancer du colon, cancer de la prostate). Les données sur le cancer du poumon restent rares et les études sont peu nombreuses et encore plus rares sur le cancer du poumon métastatique.

Avec notre étude, notre objectif est de démontrer l'impact positif de la mise en place d'une réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie du patient liée à son état de santé lors de la prise en charge du cancer du poumon. En plus de son traitement médicamenteux, nous mettrons en place avec le patient un programme de réhabilitation respiratoire. Au sein de son programme de réhabilitation respiratoire, le patient aura un programme de réentraînement à l'effort et donc une augmentation de son activité physique. Ainsi si notre hypothèse d'étude est juste, nous pourrions démontrer l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à un stade métastatique au travers de la mise en place de la réhabilitation respiratoire.

Dans les critères secondaires de l'étude, nous avons aussi décidé de mesurer la capacité physique des patients à 6 semaines avec le TM6. L'objectif du protocole lors de la mesure de ce critère est de comparer l'évolution de la capacité à l'exercice à 8 semaines entre le groupe avec RR et le groupe sans RR.

Les études répertoriées dans la revue de littérature Cochrane de Peddle-McIntyre et al. en 2019 (citée précédemment) (67), ont pour critère principal l'évaluation de la capacité physique. Les différentes études utilisent soit le TM6 soit le VO₂ pic. Selon les auteurs, l'activité physique augmente la distance au TM6 ou le VO₂ pic.

L'étude prospective menée par Quist et al. (68) a pour objectif principal de démontrer les bénéfices d'un entraînement dosé et personnalisé de 6 semaines sur les capacités aérobies objectivées par le VO₂ pic. La comparaison des 2 groupes (patients sortis prématurément et patients ayant terminés les 6 semaines de traitement) par rapport à l'évaluation initiale montre une différence significative au niveau du TM6 en faveur des patients ayant fini leur programme. Les résultats après 6 semaines de traitement montrent une augmentation significative de la capacité aérobie avec une augmentation du VO₂ pic et une amélioration du TM6. Les auteurs concluent qu'une population de patients sélectionnée et motivée sera d'autant plus performante dans l'augmentation de ces capacités physiques et décrivent la nécessité de confirmer les résultats sur une étude randomisée contrôlée.

Dans la méta-analyse de Buffart et al. (66), il est expliqué que l'activité physique et particulièrement l'activité physique supervisée améliore efficacement la performance physique quelle que soit la pathologie cancéreuse et quel que soit le moment de l'intervention.

Si on reprend l'étude de Granger et al. (64) qui a comparé le niveau d'activité physique d'une population en bonne santé à une population atteinte d'un cancer du poumon, on constate que le groupe en bonne santé fait 2363 pas de plus par jour. Ils ont une activité physique quotidienne plus intense que les patients et ils sont 71% à suivre les recommandations de pratique d'activité physique, contre 40% pour les patients atteints d'un cancer à l'établissement du diagnostic. La comparaison avant et au cours du traitement des patients atteints a permis de mettre en évidence une diminution des capacités physiques au cours du temps à travers la diminution du nombre de mètres au TM6. Une diminution de 42,7 m à 10 semaines et une diminution de 77,9 m à 6 mois ont été rapportées (64). D'autres indices importants ont également été collectés par l'équipe de Granger pour démontrer la baisse de l'activité physique : la baisse de l'Index de Masse Corporel après 10 semaines de traitement et à 6 mois en comparaison à l'évaluation initiale avant traitement, ainsi qu'une détérioration de l'état nutritionnel des patients évalué grâce au Mini-Nutritional Assessment score. Les auteurs concluent que les patients atteints d'un cancer du poumon ont un niveau d'activité physique moindre, associé à une qualité de vie moindre par rapport à une

population en bonne santé au moment du diagnostic du cancer. Cette diminution se majore au cours des mois de traitement.

La synthèse de ces publications met en évidence que la mise en place d'une activité physique augmente les capacités physiques des patients durant leur traitement. Or nous savons que l'augmentation des capacités physiques tend à améliorer la qualité de vie. Ainsi si lors de notre protocole, nous obtenons les tailles d'échantillons de patients suffisants et en suivant le protocole statistique nous pourrions démontrer significativement une augmentation des capacités physiques des patients lors de la mise en place d'une réhabilitation respiratoire lors de laquelle le patient est incité à un réentraînement physique. Nous pourrions aussi peut-être le corrélérer à une amélioration de la qualité de vie.

Les derniers objectifs de mon protocole sont de comparer la survie globale des patients avec réhabilitation respiratoire versus les patients sans réhabilitation respiratoire et de comparer aussi cette survie sans progression à 6 mois et à un an après le début de l'étude.

Dans l'ensemble des articles traitant de la réhabilitation respiratoire ou de la pratique de l'activité physique dans le cadre du cancer du poumon, je n'ai pas retrouvé de données concernant le possible impact de la réhabilitation respiratoire sur la survie sans progression ou la survie globale des patients par la mise en place d'une activité physique ou d'une réhabilitation respiratoire dans leur protocole de soin. Seul Edbrooke et al. en 2019 (69) évoque l'allongement du temps de survie des patients dans leur conclusion en écrivant qu'à 236 jours, l'amélioration de la survie des patients pourrait être susceptible d'être cliniquement importante dans cette population de patients avec un cancer non opérable.

Nous pourrions collecter les données de survie à 6 mois et à un an de nos patients. Les résultats observés pourraient être significativement démontrés si le protocole se déroule sans abandon de patient et si nous pouvons appliquer les statistiques avec des valeurs de P significatives.

5. Conclusion

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1993 a rédigé une définition de la qualité de vie : « *La qualité de vie est 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 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* ».

Comme le décrit l'OMS, la santé physique et l'état psychologique sont deux caractéristiques d'un individu qui influencent grandement la qualité de vie de ce même individu. Ce point de vue semble d'autant plus important quand santé physique et état psychologique sont altérés par la maladie.

Le cancer fait partie de ces pathologies qui peuvent altérer la santé physique des patients et donc la qualité de vie liée à la santé des patients. Le cancer du poumon par ses caractéristiques propres (retard de diagnostic, mise en place tardive des soins, protocoles palliatifs de soins et non curatifs, non-opérabilité) peut d'autant plus altérer la qualité de vie des patients.

La qualité de vie et la gestion de tous les outils à notre disposition pour améliorer cette qualité de vie deviennent des enjeux toujours plus cruciaux dans le parcours de soin du patient. Notre protocole d'études voudrait valider la réhabilitation respiratoire comme un outil kinésithérapeutique incontournable et indispensable pour la gestion de la qualité de vie pour les patients atteints d'un cancer bronchiques non à petites cellules à un stade métastatique.

Ainsi comme pour cette patiente atteinte d'un cancer du poumon que j'avais pris en charge pour un drainage bronchique lors d'un de mes stages en kinésithérapie, et qui est un peu la source de ce mémoire, aurait pu profiter de la mise en place d'une réhabilitation respiratoire systématique si les bienfaits en avaient été démontrés.

Enfin la démonstration d'un impact positif de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie lié à la santé n'est qu'une étape dans la prise en charge globale du patient. Plusieurs études laissent entrevoir des champs de recherches et d'exploitation de données sur le prolongement de l'espérance de vie au travers d'une augmentation de l'exercice physique. Dans un protocole de soin contre le cancer, cette activité physique pourrait être tutorée au travers de la réhabilitation respiratoire et serait une grande source de motivation supplémentaire pour les patients à qui il aurait été significativement démontré une augmentation de leur espérance de vie bien qu'atteints d'un cancer du poumon.

Bibliographie

1. Goldsmith I, Chesterfield-Thomas G, Toghil H. Pre-treatment optimization with pulmonary rehabilitation in lung cancer: Making the inoperable patients operable. *EClinicalMedicine*. janv 2021;31:100663.
2. Collège des Enseignants de Pneumologie - SPLF. Tumeurs du poumon, primitives et secondaires [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_306_CANCER_1-3-17.pdf
3. Institut National du Cancer, Les cancers en France, collection les données [Internet]. 2018 avr [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=31
4. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. mai 2008;83(5):584-94.
5. ESMO. Guide pour les patients, Le cancer du poumon non à petites cellules, 2019 [Internet]. [cité 23 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/7250/143186/1/FR-Cancer-du-Poumon-Non-%C3%A0-Petites-Cellules-Guide-pour-les-Patients.pdf>
6. ESMO - Management of advanced/metastatic NSCLS, Guidelines [Internet]. 2019 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advanced-metastatic-nslc#figure-2>
7. Institut National du Cancer, Le cancer du poumon - Les cancers les plus fréquents [Internet]. 2019 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>
8. Institut National du Cancer, L'importance relative des principaux facteurs de risque - Facteurs de risque et de protection [Internet]. 2019 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Hierarchie-des-risques>
9. Institut National du Cancer. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf
10. Haute Autorité de Santé, Guide du parcours de soin, Cancers broncho-pulmonaire [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf

11. Gautier Defossez, Sandra Le Guyader-Peyrou Zoé Uhry, Pascale Grosclaude, Marc Colonna, Emmanuelle Dantony Patricia Delafosse, Florence MoliGautier Defossez, 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. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. juin 2019;volume 1-Tumeurs solides:372.
12. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* janv 2016;11(1):39-51.
13. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2020;73.
14. Radiothérapie et cancer, comment ça marche ? Quels effets secondaires des rayons ? [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-radiotherapie-comment-ca-marche>
15. Masson E. Qu'est-ce que la réhabilitation respiratoire en 2015 ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/1015418>
16. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2013;188(8):e13-64.
17. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 févr 2015;(2):CD003793.
18. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 oct 2014;(10):CD006322.
19. Morris NR, Kermeen FD, Holland AE. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 janv 2017;(1):CD011285.
20. Y M, Rm T. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 31 août 2020 [cité 29 mars 2021];87(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868307/>
21. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical

training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 sept 2013;(9):CD001116.

22. Feng Z, Wang J, Xie Y, Li J. Effects of exercise-based pulmonary rehabilitation on adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 30 janv 2021;22(1):33.

23. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* sept 2017;50(3).

24. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung.* févr 2014;192(1):175-84.

25. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1 nov 2017;11:CD002768.

26. Locher C, Debieuvre D, Coëtmeur D, Goupil F, Molinier O, Collon T, et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer.* 1 juill 2013;81(1):32-8.

27. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, Onn A, Keus L, et al. Pulmonary dysfunction as a major cause of inoperability among patients with non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* mars 2006;7(5):344-9.

28. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* juill 2009;34(1):17-41.

29. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* mai 2013;143(5 Suppl):e166S-e190S.

30. Brunet M, Devanlay F. Contributeurs (participants aux ateliers des J2R du 15/12/2016). :38.

31. Edvardsen E, Skjønsberg OH, Holme I, Nordsletten L, Borchsenius F, Anderssen SA. High-intensity training following lung cancer surgery: a randomised controlled trial. *Thorax.* mars 2015;70(3):244-50.

32. Kendall F, Abreu P, Pinho P, Oliveira J, Bastos P. The role of physiotherapy in patients undergoing pulmonary surgery for lung cancer. A literature review. *Rev Port Pneumol.* déc 2017;23(6):343-51.

33. Pehlivan E, Balcı A, Kılıç L, Kadakal F. Preoperative Pulmonary Rehabilitation for Lung Transplant: Effects on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life;

First Results in Turkey. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2018;16(4):455-60.

34. Li X, Li S, Yan S, Wang Y, Wang X, Sihoe ADL, et al. Impact of preoperative exercise therapy on surgical outcomes in lung cancer patients with or without COPD: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:1765-77.

35. Driessen EJ, Peeters ME, Bongers BC, Maas HA, Bootsma GP, van Meeteren NL, et al. Effects of prehabilitation and rehabilitation including a home-based component on physical fitness, adherence, treatment tolerance, and recovery in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2017;114:63-76.

36. Steffens D, Beckenkamp PR, Hancock M, Solomon M, Young J. Preoperative exercise halves the postoperative complication rate in patients with lung cancer: a systematic review of the effect of exercise on complications, length of stay and quality of life in patients with cancer. *Br J Sports Med*. mars 2018;52(5):344.

37. Olivier C, Grosbois J-M, Cortot AB, Peres S, Heron C, Delourme J, et al. Real-life feasibility of home-based pulmonary rehabilitation in chemotherapy-treated patients with thoracic cancers: a pilot study. *BMC Cancer*. 13 2018;18(1):178.

38. Park YS, Lee J, Keum B, Oh B-M. Feasibility of an eight-week outpatient-based pulmonary rehabilitation program for advanced lung cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy in Korea. *Thorac Cancer*. 2018;9(8):1069-73.

39. Edbrooke L, Aranda S, Granger CL, McDonald CF, Krishnasamy M, Mileskin L, et al. Multidisciplinary home-based rehabilitation in inoperable lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax*. août 2019;74(8):787-96.

40. Martín-Ruiz A, Fiuza-Luces C, Rincón-Castanedo C, Fernández-Moreno D, Martínez-Martínez E, Martín-Acosta P, et al. Benefits of exercise and immunotherapy in a murine model of human non-small-cell lung carcinoma. 2020;16.

41. Molassiotis A, Yates P, Yorke J. Editorial: Quality of Life and Side Effects Management in Lung Cancer Treatment. *Front Oncol*. 5 mars 2021;11:651797.

42. Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J*. juin 2019;53(6).

43. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. déc 2014;44(6):1428-46.

44. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer*. 1 mars 2002;38:125-33.

45. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 3 mars 1993;85(5):365-76.
46. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2020;38(3):271-80.
47. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* déc 2017;18(12):1600-9.
48. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>
49. Hollen PJ, Gralla RJ. Comparison of instruments for measuring quality of life in patients with lung cancer. *Semin Oncol.* avr 1996;23(2 Suppl 5):31-40.
50. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* juill 1999;54(7):581-6.
51. Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C, Jones PW. Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax.* janv 2010;65(1):21-6.
52. Beaumont M, Couturaud F, Jégo F, Pichon R, Le Ber C, Péran L, et al. Validation of the French version of the London Chest Activity of Daily Living scale and the Dyspnea-12 questionnaire. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1399-405.
53. Yorke J, Swigris J, Russell A-M, Moosavi SH, Ng Man Kwong G, Longshaw M, et al. Dyspnea-12 Is a Valid and Reliable Measure of Breathlessness in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest.* janv 2011;139(1):159-64.
54. Tan J-Y, Yorke J, Harle A, Smith J, Blackhall F, Pilling M, et al. Assessment of Breathlessness in Lung Cancer: Psychometric Properties of the Dyspnea-12 Questionnaire. *J Pain Symptom Manage.* févr 2017;53(2):208-15.
55. Ninot G, Fortes M, Delignières D. Validation of a shortened assessment of physical self in adults. *Percept Mot Skills.* oct 2006;103(2):531-42.
56. Ninot G, M G, Delignieres D. A psychometric tool for the assessment of the dynamics

of the physical self. *Eur Rev Appl Psychol.* 1 janv 2001;51:205-16.

57. Edbrooke L, Aranda S, Granger CL, McDonald CF, Krishnasamy M, Mileskin L, et al. Benefits of home-based multidisciplinary exercise and supportive care in inoperable non-small cell lung cancer - protocol for a phase II randomised controlled trial. *BMC Cancer.* 29 sept 2017;17(1):663.

58. Jastrzębski D, Maksymiak M, Kostorz S, Bezubka B, Osmanska I, Młynczak T, et al. Pulmonary Rehabilitation in Advanced Lung Cancer Patients During Chemotherapy. *Adv Exp Med Biol.* 2015;861:57-64.

59. Rutkowska A, Jastrzebski D, Rutkowski S, Żebrowska A, Stanula A, Szczegielniak J, et al. Exercise Training in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer During In-Hospital Chemotherapy Treatment: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* mars 2019;39(2):127-33.

60. Wang Y-Q, Liu X, Yin Y-Y, Ma R-C, Yang Z, Cao H-P, et al. Effects of Home-Based Exercise Training for Patients With Lung Cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1 juill 2019;46(4):E119-34.

61. Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J, Christensen KB, Missel M, Christensen M, et al. Changes in Health-Related Quality of Life During Rehabilitation in Patients With Operable Lung Cancer: A Feasibility Study (PROLUCA). *Integr Cancer Ther.* 2018;17(2):388-400.

62. Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie - Appels à projets - en cours professionnels [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institutional-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/SEQ21>

63. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Soc Sci Med.* 1 nov 1995;41(10):1383-94.

64. Granger CL, McDonald CF, Irving L, Clark RA, Gough K, Murnane A, et al. Low physical activity levels and functional decline in individuals with lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* févr 2014;83(2):292-9.

65. Haute Autorité de Santé. Organisation des parcours. Prescription d'activité physique et sportive Cancers : sein, colorectal, prostate [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/app_247_ref_aps_cancers_cd_vf.pdf

66. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treat Rev.* janv 2017;52:91-104.

67. Peddle-McIntyre CJ, Singh F, Thomas R, Newton RU, Galvão DA, Cavalheri V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 2019;2:CD012685.

68. Quist M, Adamsen L, Rørth M, Laursen JH, Christensen KB, Langer SW. The Impact of a Multidimensional Exercise Intervention on Physical and Functional Capacity, Anxiety, and Depression in Patients With Advanced-Stage Lung Cancer Undergoing Chemotherapy. *Integr Cancer Ther.* juill 2015;14(4):341-9.

69. Edbrooke L, Granger CL, Clark RA, Denehy L. Physical Activity Levels Are Low in Inoperable Lung Cancer: Exploratory Analyses from a Randomised Controlled Trial. *J Clin Med.* 23 août 2019;8(9).

Liste des annexes

Annexe I : Compte rendu du Centre de Ressource Méthodologique du CHRU de Brest

Annexe II : Performance status de l'O.M.S

Annexe III : Standardised instructions for the 6-min walk test


Annexe IV : Questionnaire Qualité de vie de l'EORTC QLQ-C30

Annexe V : Curriculum Vitae et Lettre d'Intention pour l'appel d'offre GIRCI

Annexe VI : Tableau comparatif : Comparison of HRQoL and anxiety between groups at baseline

Annexe I

Compte rendu du Centre de Ressource Méthodologique du CHRU de Brest.

	Compte rendu de réunions CRM	
		N° formulaire :

REUNION CRM DU 20/07/2020

ORDRE DU JOUR	Projet d'étude : impact de l'activité physique chez les patients atteintes d'un CBNPC	
MEMBRES DU CRM PRESENTS	<input type="checkbox"/> Grégoire Le Gal <input checked="" type="checkbox"/> Dominique Mottier <input checked="" type="checkbox"/> Dewi Guellec <input checked="" type="checkbox"/> Marc Beaumont	<input type="checkbox"/> Emmanuelle Courtois-Communier <input type="checkbox"/> Julien Tanniou <input type="checkbox"/> Maëlys Consigny <input checked="" type="checkbox"/> Emmanuel Nowak
MEMBRES INVITES	Jacqueline Péguet Ménard (3ème année d'école de Kinésithérapie à l'IFMK de Brest)	

Contexte : Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à un stade avancé ou métastatique traités par immunothérapie. Inclusion des patients ayant une espérance de vie > 3 mois.

Objectif principal : Evaluer l'impact de l'activité physique sur la qualité de vie à 2 mois chez les patients traité par immunothérapie (groupe activité) comparativement à des patients traité par immunothérapie seule (groupe contrôle).

Objectifs secondaires : Impact sur la survie, la survie sans progression

Critère de jugement principal : Evolution entre J0 et M2 du score composé de la somme EORTC QLQ-C30 + QLQ-LC13, standardisé de 0 à 100 (100 = meilleure qualité de vie)

Critères de jugement secondaire : survie, survie sans progression

Design : Essai randomisé en ouvert

Analyse principale : L'évolution de la qualité de vie sera comparée entre les deux groupes à l'aide d'une analyse de la covariance (ANCOVA) avec ajustement sur la valeur initiale.

Nombre de patients nécessaires : Une différence de 15 points serait considérée comme cliniquement significative, pour un écart-type autour de 24 points (Réf. Sommer & al.). Afin de garantir une puissance de 80%, 84 patients seront inclus (42 par groupe).

Rédigé par : Emmanuel Nowak Le : 20/07/2020

Annexe II

Performance status de l'O.M.S. :

C'est l'indicateur le plus simple et le plus rapide pour juger de l'état d'autonomie d'une personne (très utilisé en particulier en cancérologie)

O.M.S. 0: personne normale – activité physique intacte – efforts possibles sans limitation

O.M.S. 1: réduction des efforts – autonomie complète

O.M.S. 2: personne encore autonome – se fatigue facilement – nécessité de se reposer plus de 6 heures / jour

O.M.S. 3: personne dépendante – lever possible – ne fait pas sa toilette seule

O.M.S. 4: dépendance totale – état quasi grabataire

Annexe III

- **Standardised instructions for the 6-min walk test**

The aim of this test is to walk as far as possible for 6 minutes. You will walk along this hallway between the markers, as many times as you can in 6 minutes.
--

I will let you know as each minute goes past, and then at 6 minutes I will ask you to stop where you are. 6 minutes is a long time to walk, so you will be exerting yourself. You are permitted to slow down, to stop, and to rest as necessary, but please resume walking as soon as you are able.

Remember that the objective is to walk AS FAR AS POSSIBLE for 6 minutes, but don't run or jog.

Do you have any questions?

Le but du test est de marcher le plus possible pendant 6 minutes. Vous marcherez dans ce couloir entre les cônes, autant de fois que vous pourrez en 6 minutes.

Je vous ferai part du temps écoulé chaque minute et ensuite à 6 minutes, je vous demanderai de vous arrêter où vous êtes. 6 minutes de marche c'est long, donc vous serez essoufflé. Vous pouvez ralentir, vous arrêter et vous reposer au besoin, mais reprenez la marche aussitôt que vous le pouvez.

Rappelez-vous que l'objectif est de marcher **AUTANT QUE POSSIBLE** pendant 6 minutes, mais ne courez ou ne trottinez pas.

Avez-vous des questions ?

Standardised encouragement for the 6-min walk test

1 min	You are doing well. You have 5 minutes to go.
2 min	Keep up the good work. You have 4 minutes to go.
3 min	You are doing well. You are halfway.

4 min	Keep up the good work. You have only 2 minutes left.
5 min	You are doing well. You have only 1 minute to go.
6 min	Please stop where you are.
If the patient stops during the test, every 30 s once S_{pO_2} is $\geq 85\%$	Please resume walking whenever you feel able.

C'est bien, vous avez encore 5'

C'est bien, continuez comme cela, vous avez encore 4'

C'est bien, vous êtes à mi-chemin

C'est bien, continuez comme cela, il ne vous reste plus que 2' C'est bien, il ne vous reste plus que 1'

Et maintenant, arrêtez-vous (à 6 minutes).

Holland et al. Eur Respir J. 2014;44(6):1428-46

Annexe IV

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.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

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 obligée de rester au lit ou 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 limitée 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

Annexe V

Curriculum Vitae et Lettre d'Intention pour l'appel d'offre GIRCI

Appel à projets Recherche Paramédicale (RPM)

LETTRE D'INTENTION en vue de la soumission d'un projet dans le cadre de l'appel à projets Recherche Paramédicale (RPM)

DRCI : ANGERS ICO
 BREST TOURS
 NANTES RENNES

Titre du projet : Impact de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules à un stade métastatique traité par immunothérapie et chimiothérapie en phase de maintenance en 1^{er} ligne de traitement
Acronyme : REHABIM
(15 caractères maximum)

1- Porteur et équipe(s) associée(s) :

Porteur coordonnateur du projet (joindre CV)	
Nom/prénom du porteur du projet	Ménard-Péguet Florence Jacquemine
Profession (préciser le domaine)	Etudiante Kinésithérapeute (4 ^{ème} année)
Service ou département	IFMK, CHRU de Brest
Coordonnées	Téléphone : 0623256450 Email : jacquemine.menard@gmail.com
Établissement du porteur	Nom : CHRU de Brest Adresse : 3 avenue Maréchal Foch 29609 Brest cedex

Co-responsable scientifique ou médical (si applicable)	
Nom/prénom du responsable scientifique/médical	Beaumont Marc
Service	Réhabilitation respiratoire
Coordonnées	Adresse : CH des Pays de Morlaix Kersaint Gilly 29600 Morlaix Téléphone : 0298626160 Email : mbeaumont@ch-morlaix

Structure responsable de la gestion du projet et gestionnaire des fonds

**Appel à projets Recherche
Paramédicale (RPM)**

Nom	DRCI – CHRU de Brest
Adresse	3 avenue Maréchal Foch 29609 Brest cedex
Contact principal	Nom : Céline DOLOU Coordonnées : celine.dolou@chu-brest.fr
Structure responsable de l'assurance qualité	DRCI – CHRU de Brest
Structure responsable de la gestion des données et des statistiques	DRCI – CHRU de Brest

Méthodologiste	
Nom/prénom du méthodologiste	Emmanuel Nowak
Service/unité	Unité de Gestion des Données DRCI - CHRU de Brest
Coordonnées	Téléphone : 02 98 14 00 00 Email : emmanuel.nowak@chu-brest.fr

Centres associés et autres professionnels de santé associés s'il y a lieu			
Nom/prénom des Co-Investigateurs	Fonction	Service	Établissement (préciser nom de CHU, CHR, ...)
BEAUMONT Marc	Kinésithérapeute	Réhabilitation respiratoire	CH des Pays de Morlaix
BERRIET Anne Cécile	Kinésithérapeute	Réhabilitation respiratoire	CH des Pays de Morlaix
LE BER Catherine	Pneumologue	Réhabilitation respiratoire	CH des Pays de Morlaix
RENAULT David	Pneumologue	Pneumologie	CH des Pays de Morlaix
PERAN Loïc	Kinésithérapeute	Réhabilitation respiratoire	CH des Pays de Morlaix
GEIER Margaux	Onco-Pneumologue	Institut de Cancérologie et d'Hématologie	CHRU de Brest Hôpital Morvan 29609 Brest cedex

**Appel à projets Recherche
Paramédicale (RPM)**

QUERE Gilles	Onco-Pneumologue	Institut de Cancérologie et d'Hématologie	CHRU de Brest Hôpital Morvan 29609 Brest cedex
DESCOURT Renaud	Onco-Pneumologue	Institut de Cancérologie et d'Hématologie	CHRU de Brest Hôpital Morvan 29609 Brest cedex
ROBINET Gilles	Onco-Pneumologue	Institut de Cancérologie et d'Hématologie	CHRU de Brest Hôpital Morvan 29609 Brest cedex
GUT GOBERT Christophe	Pneumologue	Département de Pneumologie et Médecine Interne	CHRU de Brest Hôpital de La Cavale Blanche
COUTURAUD Francis	Pneumologue	Département de Pneumologie et Médecine Interne	CHRU de Brest Hôpital de La Cavale Blanche

Structures supports et unités associées		
Implication d'une structure support à la recherche	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Si OUI, précisez : CIC <input checked="" type="checkbox"/> URC <input type="checkbox"/> CRB <input type="checkbox"/> Autres, précisez :
Implication d'une unité de recherche	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Si OUI, précisez : (Inserm, CNRS, CEA, INRA...) : CIC INSERM 1412, GETBO (EA 3878)

2- Le projet :

Résumé	
Rationnel (contexte scientifique, hypothèses, intérêt) <i>[max. 320 mots]</i>	<p>Le cancer du poumon représente 46363 nouveaux cas estimés en 2018. Au moment du diagnostic, 70% des patients sont atteints d'un cancer localement avancé ou métastatique ne permettant plus un traitement par chirurgie, mais uniquement par traitement palliatif.</p> <p>La réhabilitation respiratoire (RR) a démontré son efficacité en terme d'amélioration de la qualité de vie dans de nombreuses pathologies respiratoires. Concernant les cancers du poumon opérables, les études portent sur les bénéfices de la RR en pré ou post opératoire. Très peu d'études portent sur ses bénéfices dans le cadre du cancer du poumon à</p>

**Appel à projets Recherche
Paramédicale (RPM)**

	<p>un stade avancé non opérable.</p> <p>L'équipe d'Olivier et al. a étudié l'intérêt d'une RR à domicile pendant 8 semaines chez des patients atteints d'un cancer du poumon ou d'un mésothéliome à un stade avancé ou métastatiques traité par chimiothérapie concomitante. Leur étude montre la faisabilité et la sécurité pour les patients ayant terminé le programme, mais les auteurs rappellent que l'absence de bras contrôle et le faible effectif ne permettent pas d'affirmer les bénéfices de la RR.</p> <p>L'étude randomisée contrôlée de l'équipe de Edbrooke et al évaluait l'intérêt d'un programme de réadaptation à domicile. Le but de l'étude était de démontrer l'efficacité de la RR en comparaison à la prise en charge standard. Cependant l'étude n'a pas montré de différence statistiquement significative à 9 semaines sur le critère principal : le test de marche de 6 min, du fait d'un manque de puissance de l'essai. Park et al. ont montré la faisabilité de la réhabilitation en ambulatoire sur une douzaine de patients, mais ne peuvent pas conclure sur l'intérêt de la RR, en raison du faible effectif.</p> <p>Ainsi, il semble intéressant de mettre en place un essai randomisé contrôlé pour évaluer l'impact de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie de patients atteints de cancer bronchique (CBNPC) non opérable.</p>
Originalité et Caractère Innovant <i>[max. 160 mots]</i>	<p>L'impact de de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon n'a jamais été étudié comme critère principal. Seules des études ayant comme critère principal la capacité à l'exercice (test de marche de 6 minutes) ont été menées et sur des effectifs faibles (inférieurs à 50 patients).</p> <p>Cette étude serait la première étude contrôlée randomisée qui évaluerait les effets de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie de patients atteints de cancer pulmonaire non opérable, traités par chimiothérapie et immunothérapie en phase de maintenance.</p>
Champs de recherche	<p><input type="checkbox"/> prévention</p> <p><input type="checkbox"/> organisation des soins</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> amélioration continue des pratiques</p> <p><input type="checkbox"/> éducation thérapeutique</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> qualité de vie des patients</p> <p><input type="checkbox"/> autre, préciser :</p>
Objectif Principal <i>[Préciser, max. 50 mots]</i>	<p>Évaluer l'impact d'un programme de RR de 8 semaines versus pas de RR sur la qualité de vie chez des patients atteints d'un CBNPC traités par chimiothérapie et immunothérapie en phase de maintenance</p>
Objectifs Secondaires <i>[Préciser, max. 150 mots]</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Comparer l'évolution de la qualité de vie (échelles fonctionnelles, des échelles de symptômes du questionnaire QLQ-C30) à 8 semaines entre les 2 groupes - Comparer l'évolution de la qualité de vie (échelle symptômes questionnaire du questionnaire QLQ-LC13) à 8 semaines entre les 2 groupes - Comparer la survie globale entre les 2 groupes - Comparer la survie sans progression à 6 mois et un an après l'inclusion entre les deux groupes.

**Appel à projets Recherche
Paramédicale (RPM)**

	<ul style="list-style-type: none"> - Comparer l'évolution de la capacité à l'exercice à 8 semaines entre les 2 groupes. - Comparer la qualité de vie à 6 mois et à 1 an entre les deux groupes. - Comparer le nombre d'hospitalisations et d'évènements d'intérêts (évènements respiratoires aigus, évènements thromboemboliques) entre les deux groupes, un an après l'inclusion. - Comparer l'évolution de l'anxiété et la dépression à 8 semaines, entre les 2 groupes, - Comparer l'évolution de la dyspnée à 8 semaines entre les 2 groupes - Comparer l'évolution de l'estime de soi à 8 semaines entre les 2 groupes
Critère d'évaluation principal (en lien avec l'objectif principal)	Mesure de la qualité de vie avec le score de santé globale du QLQ-C30 à J0 et après 8 semaines
Critères d'évaluation secondaires (en lien avec les objectifs secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure de la qualité de vie avec le score des échelles fonctionnelles, des échelles de symptômes du questionnaire QLQ-C30 - Mesure de la qualité de vie avec le score des échelles de symptômes du questionnaire QLQ-LC13 - Nombre de patients décédés et vivants - Critères RECIST - Mesure de la capacité à l'exercice grâce au TM6 à l'inclusion et à 8 semaines - Mesure de la qualité de vie à 6 mois et 12 mois avec les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-LC13 - Nombre d'évènement indésirable grave et du nombre d'hospitalisation autre que pour le traitement de maintenance - Mesure des troubles anxieux et dépressifs (questionnaire HAD) - Mesure de la dyspnée (questionnaire Dyspnea -12) - Mesure de l'estime de soi (questionnaire ISP-6)
Population d'étude si applicable	<p>Critères d'inclusion :</p> <p>Patient atteint d'un CBNPC prouvé histologiquement, stade IV</p> <ul style="list-style-type: none"> -En 1^{ère} ligne de traitement par chimiothérapie associé à l'immunothérapie en phase de maintenance -Age de 18 ans au moins -Statut de performance de 0 ou 1 -Espérance de vie estimée > à 12 semaines -Absence de contre-indications à la réhabilitation respiratoire -Fonction adéquate des organes, témoignée par les résultats de laboratoires datant de moins de 3 semaines permettant le traitement par maintenance -Un consentement éclairé à participer à l'étude doit être signé -Patient affilié ou bénéficiaire de la sécurité sociale
Plan expérimental et choix méthodologique <i>[préciser max. 320 mots]</i>	<p>Essai multicentrique comparatif randomisé en ouvert en groupe parallèle réparti dans les groupes selon un ratio (1 : 1) comparant l'impact de la RR sur la qualité de vie à 2 mois chez des patients atteints d'un CBNPC à un stade avancé associé à une RR comparativement à des patients atteints d'un CBNPC à un stade avancé sans RR.</p> <p>La participation sera envisagée pour tous les patients atteints d'un CBNPC pouvant bénéficier d'un traitement par immunothérapie et chimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement en phase de maintenance et admis à l'ICH du CHRU de Brest ou au CH de Morlaix service de Pneumologie.</p> <p>Les patients seront inclus après que l'investigateur ait donné une information orale et écrite complète, vérifié les critères d'inclusion/non-inclusion et obtenu un consentement écrit.</p> <p>Suite à l'évaluation initiale, les patients seront randomisés selon le schéma établi. Le groupe RR bénéficiera d'un programme de réhabilitation respiratoire 2 fois par semaine, pendant 8 semaines, le</p>

**Appel à projets Recherche
Paramédicale (RPM)**

	<p>groupe contrôle ne bénéficiera pas de RR. Les patients seront réévalués à 8 semaines et seront suivis pendant 12 mois.</p> <p>Les caractéristiques des patients seront décrites dans chaque groupe à l'aide des paramètres usuels (moyenne, écart-type, médiane, quartiles, fréquence).</p> <p>Les améliorations moyennes obtenues dans chaque groupe seront comparées à l'aide d'un test de Student. En cas d'écart flagrant à la normalité, un test non paramétrique de Wilcoxon sera utilisé. Une valeur seuil de p inférieure à 0,05 sera considérée comme significative.</p>
<p>Nombre d'individus / observations prévu(e)s à recruter (NP) <i>Justification de la taille de l'échantillon (max 80 mots)</i></p>	<p>Le critère de jugement principal sera l'évolution de la qualité de vie (EORTC QLQ-C30), qui sera comparée entre les deux groupes à l'aide d'une analyse de la covariance (ANCOVA) avec ajustement sur la valeur initiale. Une différence de 15 points serait considérée comme cliniquement significative, pour un écart-type autour de 24 points (Sommer & al.). Afin de garantir une puissance de 80%, 84 patients seront inclus (42 par groupe).</p>
<p>Durée du projet (<i>argumenter si > 2 ans</i>)</p>	<p>2 ans</p>
<p>Résultats attendus (<i>impact attendu au plan scientifique, clinique) et bénéfices attendus pour le patient/ sujet</i> <i>[Préciser max. 150 mots]</i></p>	<p>Le bénéfice principal attendu est l'amélioration de la qualité de vie des patients. Les autres bénéfices attendus sont une amélioration de la tolérance à l'effort, une amélioration de l'estime de soi, ainsi qu'une diminution de la dyspnée, de l'anxiété et de la dépression ; tous ces éléments contribuant à l'amélioration de la qualité de vie des patients.</p> <p>Le design de cette étude (essai contrôlé randomisé) permettrait de montrer scientifiquement l'intérêt de la RR pour les patients atteints de cette pathologie.</p>
<p>Autres éléments garantissant la faisabilité du projet <i>[Préciser max. 50 mots]</i></p>	<p>Cette étude sera réalisée par des équipes avec une expertise reconnue (PHRC, PHRIP). Brest a une file active de 80 patients et 50 pour Morlaix. Le service de RR de Brest peut accueillir environ 100 patients par an et celui de Morlaix 300, rendant l'étude faisable sur 2 ans.</p>
<p>Références bibliographiques justifiant l'intérêt du projet (5 références maximum)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Edbrooke L, Aranda S, Granger CL, McDonald CF, Krishnasamy M, Mileschkin L, et al. Multidisciplinary home-based rehabilitation in inoperable lung cancer: a randomised controlled trial. <i>Thorax</i>. août 2019;74(8):787-96. - Olivier C, Grosbois J-M, Cortot AB, Peres S, Heron C, Delourme J, et al. Real-life feasibility of home-based pulmonary rehabilitation in chemotherapy-treated patients with thoracic cancers: a pilot study. <i>BMC Cancer</i>. 13 2018;18(1):178. - Driessen EJ, Peeters ME, Bongers BC, Maas HA, Bootsma GP, van Meeteren NL, et al. Effects of prehabilitation and rehabilitation including a home-based component on physical fitness, adherence, treatment tolerance, and recovery in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i>. juin 2017;114:63-76. - Sommer MS, Trier K, Vibe-Petersen J, Christensen KB, Missel M, Christensen M, et al. Changes in Health-Related Quality of Life During Rehabilitation in Patients With Operable Lung Cancer: A Feasibility Study (PROLUCA). <i>Integr Cancer Ther</i>. 2018;17(2):388-400. - Park YS, Lee J, Keum B, Oh B-M. Feasibility of an eight-week outpatient-based pulmonary rehabilitation program for advanced lung cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy in Korea. <i>Thorac Cancer</i>. 2018;9(8):1069-73.
<p>Mots clé (5)</p>	<p>Qualité de vie - Réhabilitation respiratoire – Cancer du poumon</p>

**Appel à projets Recherche
Paramédicale (RPM)**

Analyse médico-économique :	
<input type="checkbox"/> Oui <i>(Si oui, cocher) :</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Analyse coût-utilité	<input type="checkbox"/> Analyse de minimisation de coûts
<input type="checkbox"/> Analyse coût-efficacité	<input type="checkbox"/> Analyse coût-conséquence
<input type="checkbox"/> Analyse coût-bénéfices	<input type="checkbox"/> Analyse coût de la maladie
<input type="checkbox"/> Analyse d'impact budgétaire	<input type="checkbox"/> Autre
<i>[Préciser, max 320 mots]</i>	

Nombre attendu de patients éligibles dans les centres					
<i>Service</i>	<i>Etablissement</i>	<i>Ville</i>	<i>Pays</i>	<i>Recrutement attendu/mois</i>	<i>Total</i>
Service de pneumologie	CH des Pays de Morlaix	Morlaix		1 à 2	24 à 48
Institut de Cancérologie et d'Hématologie	CHRU de Brest	Brest		2 à 3	48 à 72

Participation d'un réseau GIRCI / HUGO <i>[Préciser]</i>

3- Niveau approximatif de financement demandé :

**Appel à projets Recherche
Paramédicale (RPM)**

Budget estimé approximatif (en €)¹	47 766€	
Budget estimé approximatif sollicité à cet AAP (en €) – montant sans le cofinancement	25 000	
Première soumission de ce projet à un appel à projets (AAP)	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si "NON", précisez le type AAP et l'année de soumission antérieure : Si "NON", précisez : - Commentaires des experts : - Réponses correspondantes :	
Projet déjà financé par un autre appel à projet (AAP)	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	Si oui, précisez : - type et année de l'AAP : - montant du financement obtenu :
Co-financement nécessaire à la faisabilité du projet¹	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Si oui, précisez - le(s) financeur(s) : Association ARCHIPEL, CHRU de Brest - le montant : 6000€, 16766€ <input type="checkbox"/> acquis ou <input checked="" type="checkbox"/> en cours d'obtention

4- Expertise :

Mots clés trois mots clés pour la recherche d'experts		
Domaine de l'expert suggéré	Thématique principale	Thématique secondaire
Pneumologie	Réadaptation respiratoire	Cancer bronchique

Les experts seront désignés dans d'autres interrégions partenaires. Afin de limiter tout conflit d'intérêt potentiel, nous autorisons les porteurs de projet à donner une liste d'experts récusés ci-dessous pour l'évaluation.

Experts récusés

**Appel à projets Recherche
Paramédicale (RPM)**

Nom / Prénom	Service / Discipline	Établissement	Motif

CURRICULUM VITAE abrégé du porteur coordonnateur RPM

NOM : Péquet - Ménard		PRENOM : Florence Jacquemine	
Date de naissance	04 avril 1972		
Profession	Etudiante en Masso kinésithérapie		
Service	En attente d'affectation au sein du CHRU de BREST (attendu pour juillet 2021)		
Etablissement	CHRU de Brest		
Adresse	Hôpital Morvan 2 Avenue Foch 29609 Brest cedex		
E-Mail	jacquemine.menard@chu-brest.fr / jacquemine.menard@gmail.com		
Affiliation à un organisme de recherche ou une unité labellisée ?	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	Si oui, préciser lequel (Inserm, CNRS, CEA...) Nom et adresse de l'organisme :	
Formation			
Diplôme d'état / d'exercice	Préciser : <i>Masseur Kinésithérapeute en cours</i>	Année: 2017-2021	Lieu : Brest
	N° d'inscription à l'Ordre national : <i>(facultatif)</i> :		
Formations complémentaires autres diplômes universitaires (DU, Master...)	Préciser (<i>spécialités, DU, DIU, Master, autre...</i>) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ DU FARC (Formation des Assistants de Recherche Clinique), Faculté de Médecine - Pharmacie Saint-Antoine (2000, Paris) ▪ DEA de Biologie Cellulaire – Option système intégré Faculté de Médecine – Rouen – 1997. Mention Bien 		
Compétence(s) <i>(Conduite de projet, formateur, langues...):</i>	<u>Gestion essais d'oncopneumologie – d'oncodigestif – oncurologie : Unité de recherche clinique en Cancérologie – CHRU de Brest</u> en tant que coordinatrice d'essais clinique : période 2009 – 2017 <ul style="list-style-type: none"> - Organisation de la prise en charge patients essais cliniques. - Collecte de données patients. Mise en place d'outils de suivi des patients (fiches infirmières, fiches de recist). - Mise en place du livret investigateur (données scientifiques des 		

	protocoles + critères inclusions- exclusions) <u>Gestion d'essais multicentriques phase II et III, Coordination et Gestion d'essais (phase II et III) nationales multicentriques : Délégation à la Recherche clinique et à l'innovation – CHRU de Brest</u> en tant d'attachée de recherche clinique : période 2000 – 2009	
	<ul style="list-style-type: none"> - Connaissance des normes ICH/GCP, - Soumissions réglementaires, - Rédaction de contrats investigateur, - Rédaction de documents à l'étude, - Suivi du déroulement de l'étude, - Elaboration et mise à jour des documents de l'étude, - Suivi logistique des traitements, - Coordination, Reporting, - Pharmacovigilance, - Analyse et synthèse des résultats (période 2000 – 2009) 	
Expérience en recherche		
Participation à la conception de projets de recherche :	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	Si oui, précisez année / sujet /appel à projets (AAP) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ▪
Participation à la réalisation de projets de recherche :	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Si oui, précisez année / sujet : <ul style="list-style-type: none"> ▪ ARC de 2000 à 2009 sur les projets promus par CHRU de Brest ▪ TEC de 2009 à 2017 sur les projets mis en place en cancérologie au CHRU de Brest
Expérience comme coordonnateur d'étude (2 dernières)	<input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	<i>Si oui, précisez titre du projet / année/ AAP</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ▪
Formation en recherche :	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Si oui, précisez type (qualifiant, présentiel, e-learning...) /intitulé et année : <ul style="list-style-type: none"> ▪ DU FARC (Formation des Assistants de Recherche Clinique), Faculté de Médecine - Pharmacie Saint-Antoine (2000, Paris) ▪ BPC
Principales publications¹ le cas échéant	(5 références maxi) : Précisez pour chaque publication : référence PMID/ rang SIGAPS <ul style="list-style-type: none"> ▪ ▪ 	

¹ Principaux articles publiés et répertoriés dans des revues à comité de lecture international, ou national ou toutes autres publications significatives au cours des 5 dernières années.

Annexe VI

Granger CL, McDonald CF, Irving L, Clark RA, Gough K, Murnane A, et al. Low physical activity levels and functional decline in individuals with lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* févr 2014;83(2):292-9.

Table S-III: Comparison of HRQoL and anxiety between groups at baseline

<i>SF-36</i>	Group 1 - NSCLC		Group 2 – healthy		p value	effect size
	n	median (IQR)	n	median (IQR)		
Physical function	41	43.3 (29.6 - 49.0)	35	54.7 (47.9 - 57.0)	<0.001	0.5
Role physical	43	38.8 (31.3 - 51.2)	35	56.2 (46.2 - 56.2)	<0.001	0.6
Bodily pain	44	51.2 (38.0 - 61.1)	35	48.8 (42.7 - 61.1)	0.77	0.0
General health	44	40.0 (33.4 - 49.5)	35	56.0 (50.0 - 59.7)	<0.001	0.5
Vitality	44	47.7 (41.6 - 56.7)	35	53.7 (47.7 - 59.7)	0.03	0.2
Social function	44	45.0 (33.8 - 56.2)	35	56.2 (45.0 - 56.2)	<0.001	0.5
Role emotion	42	50.0 (34.6 - 54.8)	35	54.8 (40.5 - 54.8)	<0.001	0.4
Mental health	42	43.7 (34.2 - 55.5)	34	52.6 (42.3 - 56.2)	0.06	0.2
PCS	40	41.1 (36.1 - 52.5)	34	53.4 (50.2 - 58.7)	<0.001	0.5
MCS	40	45.6 (36.0 - 55.4)	34	54.2 (43.5 - 56.6)	0.12	0.2

<i>HADS</i>	n	mean (SD)	n	mean SD	mean difference (95% CI)	p value	effect size
Anxiety*	44	5.8 (0.7)	35	4.6 (0.8)	-1.1 (-3.3, 1.0)	0.30	0.2

Abbreviations: HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MCS, mental component summary score; PCS, physical component summary score; SF-36, Short Form 36.

** estimated marginal means age adjusted and standard error*

SF-36 data presented T scores standardised to Australian population mean of 50 (SD 10). Scores above 60 represent HRQoL better than the Australian population. Higher SF-36 scores represent better HRQoL. Higher HADS scores on represent higher anxiety

Effect sizes = 0.2 small diff, 0.50 medium diff, 0.80 large diff)

Table S-IV: Change in patient-reported outcomes over time for group one - NSCLC

	Baseline		Ten weeks			Six months						
	mean (SE)	mean (SE)	mean change from baseline (95% CI)	p	E S	mean (SE)	mean change from baseline (95% CI)	p	E S	mean change from 10 weeks (95% CI)	p	E S
EORTC QLQ-C30												
Global QoL	70.8(2.5)	57.0(3.9)	-13.8(-21.2,-6.4)	0.01	0.8	67.2(3.7)	-3.7(-10.3,2.9)	0.27	0.2	10.1(2.2,18.0)	0.01	0.4
Physical function	78.9(3.1)	68.8(3.4)	-10.1(-16.0,-4.1)	0.01	0.5	72.8(3.4)	-6.1(-12.4,0.2)	0.06	0.3	4.0(-2.6,10.6)	0.23	0.2
Role function	78.2(4.7)	64.8(5.1)	-13.3(-23.9,-2.7)	0.01	0.4	71.9(4.8)	-6.3(-17.0,4.4)	0.24	0.2	7.0(-1.5,15.6)	0.10	0.2
Emotion function	74.3(3.6)	76.2(3.0)	1.9(-5.0,8.8)	0.58	0.1	81.4(3.2)	7.1(-0.8,15.0)	0.08	0.3	5.2(-0.7,11.1)	0.08	0.2
Cognitive function	84.9(2.9)	85.1(2.7)	0.1(-5.0,5.2)	0.96	0.0	82.5(3.4)	-2.4(-8.9,4.0)	0.45	0.1	-2.6(-8.1,3.0)	0.35	0.1
Social function	81.3(3.4)	75.6(4.1)	-5.7(-13.6,2.1)	0.15	0.2	75.6(4.6)	-5.8(-14.2,22.7)	0.17	0.2	-0.0(-9.2,9.1)	0.99	0.0
SF-36												
Physical function	39.3(1.8)	33.4(2.2)	-5.9(-9.2,-2.6)	0.01	0.5	34.6(2.3)	-4.7(-8.8,-0.6)	0.03	0.4	1.2(-3.1,5.5)	0.57	0.1
Role function	40.2(1.8)	33.3(1.8)	-6.9(-11.0,-2.9)	0.01	0.6	36.5(2.1)	-3.7(-7.8,0.4)	0.08	0.3	3.3(-0.5,7.0)	0.08	0.3
Bodily pain	48.1(2.1)	44.8(1.7)	-3.3(-7.7,1.2)	0.14	0.2	47.9(2.3)	-0.2(-4.0,3.7)	0.93	0.0	3.1(-1.0,7.2)	0.13	0.3
General health	41.6(1.7)	35.6(1.5)	-2.0(-5.6,1.6)	0.27	0.2	40.1(1.9)	-1.5(-5.9,2.8)	0.49	0.1	0.5(-2.4,3.4)	0.72	0.1
Vitality	49.0(1.4)	43.1(1.8)	-6.0(-9.5,-2.4)	0.01	0.6	45.6(2.0)	-3.6(-7.3,0.1)	0.05	0.4	2.4(-1.1,5.8)	0.17	0.2
Social function	45.1(1.7)	41.2(2.0)	-3.9(-8.1,0.4)	0.07	0.3	43.0(2.2)	-2.1(-6.6,2.4)	0.35	0.2	1.8(-2.7,6.2)	0.43	0.1
Role emotion	42.7(2.2)	30.5(2.8)	-12.3(-18.1,-6.4)	<0.01	0.8	34.1(2.8)	-8.6(-13.8,-3.4)	0.01	0.6	3.7(-2.0,9.3)	0.19	0.2
Mental health	42.2(2.0)	43.9(1.9)	1.7(-3.2,6.6)	0.49	0.1	43.1(2.5)	0.9(-3.0,4.8)	0.64	0.1	-0.8(-5.3,3.8)	0.73	0.1
PCS	42.7(1.7)	38.1(1.4)	-4.6(-7.5,-1.7)	0.01	0.4	39.7(2.0)	-3.0(-6.2,0.5)	0.09	0.3	1.6(-1.5,4.7)	0.30	0.2
MCS	45.0(1.9)	41.5(2.2)	-3.4(-8.7,1.9)	0.20	0.3	42.7(2.1)	-2.3(-6.5,2.0)	0.29	0.2	1.2(-3.0,5.3)	0.57	0.1
HADS Anxiety	5.5(0.7)	5.8(0.7)	0.3(-0.8,1.5)	0.58	0.1	5.5(0.7)	0.0(-1.2,1.3)	0.94	0.0	-0.3(-1.2,0.7)	0.56	0.1
Distress thermometer	3.3(0.4)	3.0(0.4)	-0.4(-1.1,0.6)	0.52	0.1	3.3(0.4)	-0.0(-1.1,1.0)	0.94	0.0	0.2(-0.7,1.2)	0.62	0.1

MSAS	0.4(0.1)	0.7(0.1)	0.3(0.2,0.4)	< 0.001	0.7	0.6(0.1)	0.2(0.1,0.4)	0.001	0.5	-0.1(-0.2,0.1)	0.25	0.1
MSAS physical	0.7(0.1)	0.8(0.1)	0.1(-0.1,0.4)	0.31	0.2	0.8(0.1)	0.1(-0.1,0.3)	0.001	0.1	-0.0(-0.3,0.3)	0.84	0.0
MSAS GDI	0.6(0.1)	0.8(0.1)	0.2(-0.0,0.5)	0.09	0.4	0.7(0.1)	0.2(0.0,0.3)	0.001	0.3	-0.1(-0.3,0.2)	0.65	0.0
MSAS total	0.4(0.1)	0.6(0.1)	0.1(0.03,0.3)	0.001	0.4	0.6(0.1)	0.1(0.1,0.2)	0.001	0.4	0.0(-0.1,0.1)	0.98	0.0

Abbreviations: EORTC QLQ-C30, European Organization for the Research and Treatment of Cancer; ES, effect size; GDI, Global Distress Index; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MCS, mental component summary score; MSAS, Memorial Symptom Assessment Scale; PCS, physical component summary score; SE standard error; SF-36, Short Form 36 version 2; QoL, quality of life.

SF-36 data reported as norm based T scores (scores standardised to population mean of 50 and SD 10). SF-36 MCID = 2 points if norm based score is <40 or 3 points if > 40

Increase (+ve change) in EORTC or SF-36 represent improvement in HRQoL. Increase (+ve change) in HADS, Distress thermometer or MSAS represents deterioration.

Effect sizes = 0.2 small diff, 0.50 medium diff, 0.80 large diff

Nom: PÉGUET

Prénom: Florence Jacquemine

Titre : Impact de la réhabilitation respiratoire sur la qualité de vie chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à un stade métastatique traités par immunothérapie et chimiothérapie en phase de maintenance en 1^{er} ligne de traitement

Purpose: Lung cancer is a pathology often with delayed diagnostic due to unspecific symptoms. Patients are inoperable and receive only palliative treatments. Pulmonary rehabilitation (PR) shows physic capacity improvement with secondary symptoms decrease. Very few trials have been performed to determine the impact of PR in healthy-related quality of life (QoL). The aim of my study is to determine effects of PR on QoL versus usual care in non-small cell lung cancer. **Methods:** We want to perform a parallel group, and open randomized controlled clinical trial. Patients were allocated in 2 groups: usual care plus PR ou usual care alone. Assessment occurred at baseline, 8 weeks, 6 months and 1 year. Primary outcome included healthy-related quality of life evaluated by questionnaire QLQ-C30. Secondary outcome, improvement of physic capacity, was evaluated by 6MWD. **Discussion:** We observe in other trials an improvement of QoL in different cancers. We want to demonstrate positive effects of PR program on QoL. **Conclusion:** QoL management become a very important criteria in treatment of patients. PR would demonstrate its benefits in quality of life of patient with lung cancer and in rising life expectancy.

Objectifs : Le cancer du poumon est souvent diagnostiqué tardivement. Les patients sont alors inopérables et reçoivent des traitements palliatifs. La mise en place d'une réhabilitation respiratoire (RR) a montré une augmentation des capacités physiques. Peu d'études se sont intéressées à l'impact de la RR sur la qualité de vie des patients. Le but de cette étude est de montrer l'impact de la RR sur la qualité de vie dans le cancer du poumon non à petites cellules. **Méthodes :** Nous voulons réaliser un essai comparatif randomisé en ouvert en groupe parallèle. Les patients recevant un traitement seront répartis en 2 groupes : avec RR ou sans RR. Les évaluations seront réalisées avant la RR, à huit semaines, à six mois et à un an. Le critère principal de qualité de vie sera évalué par le questionnaire QLQ-C30. Les critères secondaires seront analysés par le TM6. **Discussion :** Une amélioration de la qualité de vie, par l'activité physique, a été mise en évidence pour d'autres cancers. Nous voulons démontrer l'effet positif de la RR sur la qualité de vie. **Conclusion :** La gestion de la qualité de vie est devenue un point essentiel dans le traitement des patients. La RR devrait démontrer ses bénéfices sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon, mais également sur l'espérance de vie.

health-related quality of life, pulmonary rehabilitation, non-small cell lung cancer.

Qualité de vie, Réhabilitation respiratoire, cancer bronchique non à petites cellules

INSTITUT DE FORMATION MASSEURS KINESITHERAPEUTES de BREST

22 avenue Camille Desmoulins 29238 BREST CEDEX 3

TRAVAIL ECRIT DE FIN D'ETUDES : 2021