

MASTER STAPS
ACTIVITE PHYSIQUE ADAPTEE ET SANTE

PARCOURS RECHERCHE
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2021-2022

MEMOIRE

TITRE : ASSOCIATION ENTRE NIVEAU D'ACTIVITE
PHYSIQUE ET TOLERANCE AU TRAITEMENT
ADJUVANT DANS LE MELANOME

PRÉSENTE PAR : DALLEAU RAPHAEL

SOUS LA DIRECTION DE : CLAUDINE FABRE

SOUTENU LE 21/06/2022

DEVANT LE JURY :

MR. GEORGES BAQUET

MR. FRANÇOIS-XAVIER GAMELIN

Master 1 Recherche 2021-2022

Remerciements :

J'adresse tous mes remerciements aux personnes qui m'ont aidé et soutenu dans la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, je tenais à remercier Mme FABRE Claudine qui, en tant que directrice de mémoire, a toujours su se rendre disponible pour m'aider, me corriger et me recevoir afin de discuter de l'avancement du mémoire. Je la remercie également pour ses nombreuses corrections sans lesquelles ce mémoire ne serait pas celui qu'il est aujourd'hui.

Je souhaite également remercier Mme DEHOUX Clémentine, enseignante en activité physique adaptée, pour m'avoir aidé dans la réalisation et la conception des tests physiques, pour m'avoir inculqué de nombreuses connaissances dans le domaine de l'activité physique adaptée et pour m'avoir donné encore plus envie de réaliser le métier d'enseignant APAS plus tard.

Je remercie aussi Mme Marie Boileau, Mme Carole Templier et Mr Edouard Massip pour m'avoir assisté dans la récolte des données, conseillé sur les différentes façons de faire, et renseigné sur les nombreux termes techniques existant en oncologie dont je n'avais pas forcément la notion.

Enfin, je tenais à remercier ma famille, mes amis et ma compagne pour leur soutien, pour avoir cru en moi et m'avoir aidé afin que je puisse faire de mon mieux dans l'écriture de ce mémoire peu importe les difficultés rencontrées.

Table des matières

Master 1 Recherche 2021-2022.....	1
Remerciements :	2
1 - Introduction.....	6
2 - Définitions des termes théoriques :	8
2.1 - Le cancer :	8
2.2 - Le mélanome :	8
2.2.1 - Définition et facteurs de risques :	8
2.2.2 - Traitement et effets secondaires :	8
3 - Revue de littérature :	9
3.1 - Cancer et affections psychologiques :	9
3.1.1 – Qualité de vie et prise en charge :	11
3.2 - Cancer et fatigue :	12
3.2.1 - Mesure de la fatigue :	13
3.3 - Cancer et condition physique :	15
3.3.1 - Cancer et capacité cardiorespiratoire :	15
3.3.1.1 - Effets secondaires de l'altération de la fonction cardiorespiratoire :	16
3.3.2.1 – Définitions et prévalences	16
3.3.2.2 – Atteintes fonctionnelles liées à la sarcopénie :	17
3.3.2.2.A : Sarcopénie et traitement lié au cancer :	18
3.3.2.3 – Evaluation de la sarcopénie :	18
3.4- Apport de l'AP en cancérologie :	19
3.4.1 : Apport de l'AP sur la fatigue liée au cancer :	19
3.4.2 : Apport de l'AP sur la qualité de vie	20
3.4.3 : Apport de l'AP sur la condition physique / sarcopénie :	21
3.4.4 : Apport de l'AP spécifique au mélanome :	22
4 - Méthodologie :	23
4.1 - Population :	23
4.1.1 - Critères d'inclusion :	23
4.1.2 - Critères d'exclusion :	23
4.2 - Protocole :	23
4.3 - Evaluations :	24
4.3.1 - Tests Physiques	24
4.3.2 – Evaluation de la fatigue, du bien-être et de la quantité d'activité physique :	25

4.4 – Statistiques :	26
5 – Résultats :	26
5.1 – Bilan général de la population :.....	26
5.2 – Corrélation entre le niveau de LDH et les variables retenues : :.....	31
6 – Discussion :	33
6.1 - Limites :	34
7 – Perspectives :.....	35
8 - Références bibliographiques :	36
9 – Annexes :	48
10 – Résumé :	48

« La Faculté des Sciences du Sport et de l'Éducation Physique n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les mémoires; celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

1 - Introduction

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le cancer (tous cancers confondus) est la deuxième cause de mortalité dans le monde avec près de 8,8 millions de morts en 2015. Depuis quelques années, le taux d'incidence global des cancers diminue au fil des années (comme le cancer colorectal, des poumons ou bien celui de la prostate), alors que, certains cancers comme le mélanome continuent d'augmenter en nombre de cas (Siegel et al, 2016). En effet, d'après le site seer.cancer.gov le nombre de cas de mélanome aux Etats-Unis était estimé à 19 personnes pour 100 000 dans les années 2000 contre 25,3 personnes pour 100 000 en 2018, soit une évolution de 33%.

Comme dans tous les cancers, le mélanome va induire chez la personne atteinte une fatigue anormale comme le démontre l'étude de Vogelzang et al (1997) qui conclut que 78% des patients questionnés ont ressenti de la fatigue à cause de leur cancer et que parmi-eux, 61% affirment que cette fatigue liée au cancer affecte plus leur vie que la douleur liée au cancer.

Or, on sait que la fatigue liée au cancer va dans la majorité des cas entraîner une baisse spontanée de l'activité physique chez ces personnes, renforçant alors un mode de vie sédentaire altérant la condition physique et induisant ainsi d'autres effets péjoratifs comme la survenue de la sarcopénie qui est une baisse importante de la masse musculaire ce qui va renforcer la fatigue et la sédentarité. Ce cercle vicieux est semblable à celui présenté par Vlaeyen et al (1995) dans lequel les personnes souffrant de douleurs chroniques vont développer une kinésiophobie et donc augmenter leurs comportements sédentaires. Il existe donc une relation entre le niveau physique général d'une personne et le niveau de sarcopénie comme l'ont démontré l'étude de Chien et al (2010) où les personnes avec le plus de sarcopénie étaient celles qui avaient les moins bons scores aux évaluations cardiorespiratoires et au test de handgrip. C'est aussi ce que confirme l'étude de Lauretani et al (2003) dans laquelle la sarcopénie a été mesurée par des tests force de préhension.

La littérature scientifique a de plus démontré qu'il est néfaste de présenter un niveau d'activité physique bas, car plus le patient a un niveau d'activité physique bas et plus il y aura un risque au niveau des effets secondaires du cancer et du traitement. Parmi ces effets, on observe une toxicité liée au traitement plus élevée, un risque de mortalité et un risque de récurrence plus important. C'est en effet ce que démontre la revue de la littérature de Bozzetti (2017) dans laquelle les personnes avec le plus de toxicité liée à leur traitement de type immunothérapie étaient celles qui avaient une condition physique plus faible. C'est également ce que conclut

l'étude de Daly et al (2017) dans laquelle la sarcopénie et la mauvaise condition physique d'une personne va induire une plus grande toxicité du traitement et un taux de survie moins important.

En plus de la sarcopénie, le niveau d'activité physique des personnes atteintes d'un cancer va être impacté par des atteintes psychologiques. En effet, les personnes ayant un cancer ont une prévalence à la dépression plus importante que des sujets sains (Hartung et al, 2017). Or, on sait que la dépression amène à un repli social et donc à une diminution des activités physiques. Ces atteintes psychologiques comme le stress, l'anxiété ou la dépression vont impacter aussi la qualité de vie mesurable par FACT-M (Beesley et al, 2015). À ces facteurs s'ajoute la fatigue cancéreuse qui encore une fois renforce les comportements sédentaires chez les personnes cancéreuses.

Pourtant, la littérature scientifique tend à démontrer qu'une bonne condition physique et donc l'exercice physique chez les personnes atteintes de cancer peut induire une meilleure réponse au traitement, une moindre toxicité de ce dernier et un taux de survie meilleur (Groen et al, 2022). Or, à notre connaissance, ces résultats n'ont pas encore été observés dans le cas du mélanome sous traitement adjuvant avec Nivolumab, traitement récent datant de 2014 et dont on ne connaît pas encore l'impact sur la condition physique et sa toxicité en relation avec le niveau d'activité physique.

Le but de cette étude a été dans un premier temps d'évaluer l'association entre le niveau d'activité physique et la tolérance au traitement adjuvant spécifiquement dans le mélanome. L'hypothèse étant que les personnes présentant un niveau d'activité physique dit faible soient celles présentant un niveau de toxicité liée au traitement élevé. Ce dernier est représenté par le taux de lactate déshydrogénase (LDH) qui reflète la toxicité induite par le traitement. Dans un deuxième temps, un des objectifs secondaires de cette étude a été d'évaluer l'association entre le niveau d'activité physique, la qualité de vie et le score de fatigue. L'hypothèse serait ici que plus une personne présente un niveau d'activité physique important et moins celle-ci présenterait un niveau de fatigue et de qualité de vie détérioré. Enfin, un troisième objectif de cette étude serait de dépeindre un portrait global de la population traitée par Nivolumab au CHU.

2 - Définitions des termes théoriques :

2.1 - Le cancer :

Selon la définition de l’OMS (2021), le cancer naît de mutations génétiques lors de la réparation de l’ADN suite à des lésions précancéreuses, ces lésions peuvent être de différents types comme la disparation d’une base de l’ADN ou bien une fracture de brin d’ADN.

Le cancer est alors une altération du code génétique ayant lieu durant la phase de réparation de l’ADN. Différents processus peuvent favoriser les lésions précancéreuses et donc l’apparition d’un cancer. On parle de facteurs de risques qui peuvent être environnementaux, physiologiques ou génétiques. Parmi les plus communs, on va retrouver le tabac pour le cancer des poumons et du pharynx (Stephen S. Hecht, 2013), les habitudes alimentaires notamment au niveau du cancer colorectal (Lafay et al, 2015), la sédentarité et l’inactivité physique qui vont augmenter le risque de cancer tous cancers confondus (Chan et al, 2019) (Howard et al, 2008), mais aussi l’exposition aux rayons UV dans le cas du mélanome (Gandini et al, 2004).

2.2 - Le mélanome :

2.2.1 - Définition et facteurs de risques :

Le mélanome est un cancer de la peau qui se développe à partir des cellules de la peau qui sont responsables de la pigmentation de cette dernière appelées mélanocytes. Les facteurs de risques de ce cancer sont le plus souvent l’exposition aux rayons UV solaires ce qui explique pourquoi statistiquement, les sportifs sont les plus-à-même de développer un mélanome étant donné que leur temps passé en extérieur est supérieur à une personne considérée comme sédentaire (Jardine et al, 2012), c’est aussi ce que confirme l’étude Armstrong et al (1993) dans laquelle 65% des cas de mélanome en 1985 seraient dus à l’exposition solaire.

Un des autres facteurs de risque du mélanome est le bronzage par exposition aux rayons UV qui depuis 2009 avec l’exposition solaire est classé comme carcinogène de classe 1 par l’IARC (International Agency for Research on Cancer) (El Ghissassi et al, 2009).

2.2.2 - Traitement et effets secondaires :

Comme pour tout cancer, le mélanome va pouvoir être traité selon différentes façons qui vont dépendre du stade de ce dernier. Selon le site Vidal.fr (2020) les différents traitements sont les suivants :

- Les mélanomes de stades I et II sont traités par chirurgie et, si leur épaisseur est supérieure à 1,5 mm, par immunothérapie.

- Les mélanomes de stade III sont traités par chirurgie et par immunothérapie ; une chimiothérapie est mise en place si la chirurgie n'est pas possible.
- Les mélanomes de stade IV sont traités par chirurgie, radiothérapie contre les métastases osseuses et chimiothérapie contre les métastases du foie, du poumon ou du cerveau.

Dans le cadre de notre mémoire, l'intégralité de notre population a reçu un traitement principal qui est la chirurgie et un traitement secondaire dit adjuvant au Nivolumab qui est un traitement d'immunothérapie. Ce traitement adjuvant est un traitement secondaire qui va venir compléter le traitement principal afin de réduire le risque de récurrence ou de métastase.

Le traitement au Nivolumab est un traitement récent qui fait encore aujourd'hui l'objet de plusieurs recherches. Dans l'étude de Toor et al (2021), ces derniers observent que le traitement adjuvant au Nivolumab permet un moindre risque de métastase par rapport au traitement par Ipilimumab et un risque de récurrence moins important que les personnes traitées par Ipilimumab et similaire à ceux traités par Pembrolizumab.

Ce traitement fonctionne par injection intra-veineuse et fonctionne comme un inhibiteur qui va permettre de bloquer l'activation des protéines PD-L1 sécrétées par les cellules cancéreuses permettant ainsi de les rendre détectables par le système immunitaire.

Au niveau des effets secondaires, ce traitement présente une balance bénéfique / risque relativement positive, mais présente quand même quelques effets secondaires comme des démangeaisons, une fatigue importante et des douleurs musculaires.

3 - Revue de littérature :

3.1 - Cancer et affections psychologiques :

Avec l'apparition de nouveaux traitements, de plus en plus de personnes survivent au cancer mettant alors en avant la notion de qualité de vie. Pourtant, en plus de la fatigue (qui peut perdurer plusieurs années après le cancer) d'autres symptômes vont découler du cancer comme des affections psychologiques qui vont être inversement corrélées à la qualité de vie.

Parmi les plus communes, on va retrouver le stress découlant de la pathologie, mais aussi de l'anxiété, de la dépression voir de la peur. En effet, Deimling et al (2006) observent que la plus fréquente inquiétude liée au cancer est la peur de la récurrence. Toutes ces affections psychologiques peuvent apparaître à différentes étapes du cancer que ce soit lors de l'annonce de ce dernier où que ce soit après avoir retiré la tumeur et vont avoir un impact significatif sur

la qualité de vie (Ban et al, 2021) et ce pouvant perdurer jusqu'à plusieurs années après l'annonce du cancer (Smith et al, 2011).

Ces différentes affections psychologiques sont d'autant plus importantes quand on sait que ces dernières peuvent avoir en premier lieu un impact sur le cancer et sa progression. En effet, dans l'étude de Dantzer et al en 2008 [40] ces derniers constatent que chez les patients dépressifs, la production de cytokines pro-inflammatoires est plus importante. Or, on sait que la production de ces dernières, si elle est exacerbée, peut induire une augmentation des processus inflammatoires et peut donc impacter la croissance du cancer mais va aussi avoir un impact sur la fatigue. Dans son étude Dinarello (2006) parle de paradoxe des cytokines pro-inflammatoires dans lequel il explique que le rôle des cytokines quand la production de ces dernières n'est pas perturbée est de protéger l'hôte mais que si la production se voit augmenter drastiquement alors, le risque de maladies associées se voit augmenter avec une augmentation du risque d'infection bactérienne, de cancer, de maladies auto-immunes. Cette relation dépression – inflammation crée alors un cercle vicieux puisque certaines études démontrent qu'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IFNa) augmente le risque de symptômes dépressifs (Quan et al, 2007). C'est aussi ce que conclut l'étude de Leonard (2010) dans laquelle il remarque qu'une maladie inflammatoire peut déclencher des symptômes dépressifs et qu'inversement des symptômes inflammatoires peuvent survenir chez des patients déprimés sans troubles inflammatoires préalables. Cette relation dépression – symptômes inflammatoires est importante à comprendre quand on sait que la prévalence à la dépression chez les patients cancéreux en soin non-palliatif se situe entre 8% et 24%. Cette forte prévalence démontre ainsi que près d'un patient sur 4 souffre de symptômes dépressifs pouvant aggraver la progression du cancer de par les processus précédemment évoqués (Krebber et al, 2013). En raison de cette forte prévalence, différents soins psychologiques sont apportés chez ces personnes.

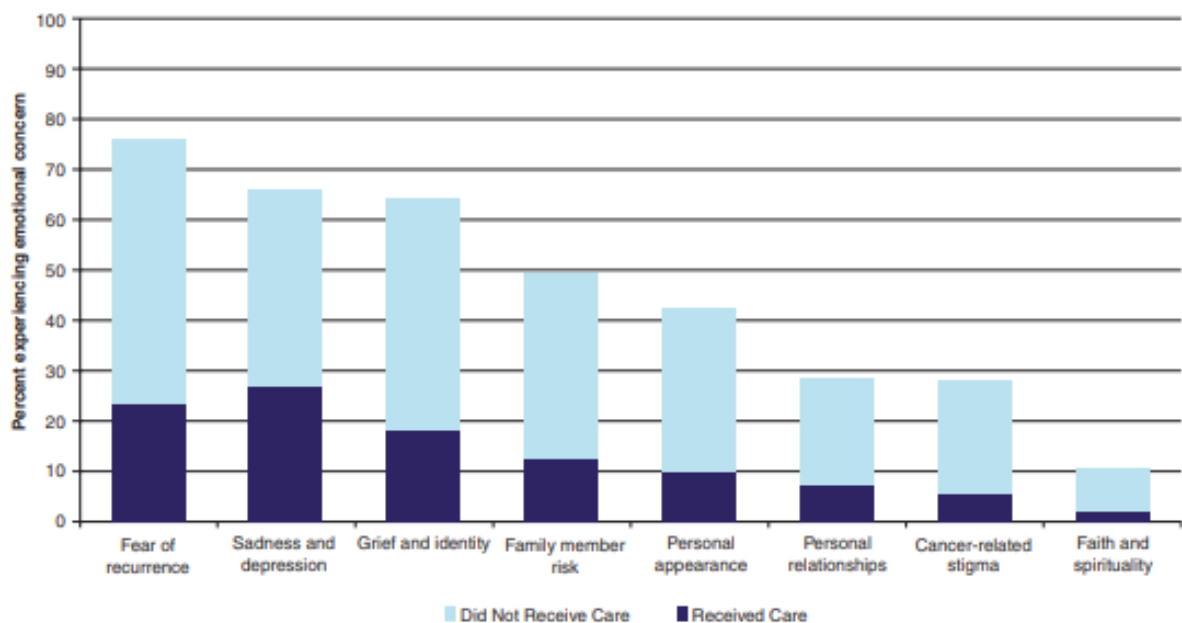
Enfin, en plus de tous ces symptômes précédemment décrits comme la dépression, l'anxiété, le stress ou bien la peur de la récurrence, on va aussi retrouver chez le patient la peur de la douleur. La douleur est l'un des symptômes avec la plus forte prévalence chez les patients atteints d'un cancer qui en plus d'altérer la qualité de vie globale des patients en perturbant la qualité du sommeil, les relations sociales tout en générant stress et anxiété peut venir instaurer une kinésiophobie. En effet, c'est le plus souvent dans un contexte de peur de la douleur qu'une grande majorité des patients avec cancer vont peu à peu diminuer leur activité physique pour finir par ne plus atteindre les recommandations nationales pour 52.7% à 70.4% des patients concernés (Blanchard et al, 2008). C'est donc l'association de tous les facteurs mentionnés ci-

dessus qui aboutit à une altération de la qualité de vie. Cependant cette dernière pourrait être améliorée notamment au niveau de la prise en charge.

3.1.1 – Qualité de vie et prise en charge :

La baisse de la qualité de vie pourrait être liée aussi à un mauvais suivi et une mauvaise compréhension de la maladie par l'équipe soignante (Arora et al, 2017) avec des études mettant en évidence un manque de communication et d'empathie de la part de l'équipe soignante envers les patients. Dans le cas inverse (Wright et al, 2008), les patients en fin de vie qui ont pu discuter avec l'équipe soignante avaient une meilleure qualité de vie. On a donc une augmentation de la qualité de vie des patients en fonction de l'implication de l'équipe soignante, de sa compréhension et de la communication que cette dernière a avec les patients, pourtant ; dans le livre « Psychological Aspects of Cancer » (Carr et al, 2022), les auteurs de ce dernier mettent en évidence le peu d'aide apporté aux patients en fonction de chaque impact émotionnel :

Figure 1: Prévalence des préoccupations émotionnelles et soins reçus pour chacune



(Carr et al, 2022)

Il y a donc une importance à mettre en place un suivi plus poussé de la part de l'équipe soignante envers les patients afin que la qualité de vie reste le meilleur possible tout en faisant la promotion de l'activité physique puisque cette dernière est corrélée à une meilleure qualité de vie globale.

3.2 - Cancer et fatigue :

La fatigue liée au cancer est le symptôme le plus fréquent et le plus sévèrement ressenti par les patients (Hofman et al, 2017). C'est une fatigue excessive appelée asthénie (Morant, 1996 ; Pavic et al, 2008) qui va perdurer dans le temps, et ce, plusieurs années après le cancer et son traitement dans certains cas en interférant avec le fonctionnement habituel de la personne (Mock et al, 2000 ; Reinertsen et al, 2010). Bien que la fatigue soit le premier symptôme lié au cancer ressenti par les patients elle est sous-estimée par les soignants à l'inverse des symptômes dits douloureux (Hammick et al, 2003).

En termes de prévalence Cella et al (2002) remarquent que les personnes avec un cancer étaient plus susceptibles de ressentir de la fatigue que les personnes sans cancer. En plus du cancer en lui-même, le traitement de ce dernier va lui aussi induire potentiellement une fatigue. En effet, les pourcentages de patients touchés par la fatigue vont différer selon le traitement démontrant ainsi un impact significatif sur la fatigue ressentie en fonction du traitement. On retrouve alors 60 à 93% des patients traités par radiothérapie qui vont ressentir de la fatigue tandis que chez les patients traités par chimiothérapie, ce sont 80 à 96% des patients qui vont ressentir de la fatigue (Stasi et al, 2003). Des valeurs-seuils ont été définis dans l'étude de Wang et al (2013) leur permettant ainsi de trouver que 45% des patients admis pour un cancer ressentaient une fatigue classifiée comme sévère.

Les causes de cette fatigue sont multiples. Elle peut être liée à une possible anémie, mais peut aussi être due à une production de cytokines augmentée, une altération du métabolisme aérobie, des perturbations du sommeil, une élévation du stress et/ou la mise en place d'une dépression (Irvine et al, 1991 ; Rich et al 2017 ; Saligan et al, 2012).

C'est la fatigue cancéreuse qui va entraîner dans la majorité des cas un comportement sédentaire et induire alors un déconditionnement physique (Cheville et al, 2005 ; Ewans et al, 2007). C'est aussi ce qu'observent Lee et al (2003) qui concluent que le cancer (lymphome) a un impact sur les performances physiques comparées à des sujets sains. Cette fatigue pourrait résulter notamment d'un déconditionnement des fonctions cardiorespiratoires suite à un arrêt des activités physiques à cause d'une fatigue trop importante (Neil et al, 2012). Ce déconditionnement va lui aussi peu à peu pousser la personne à diminuer son activité physique conduisant ainsi à une altération des propriétés fonctionnelles musculaires, et ce, dès la prise en charge du cancer (congé maladie, alitement, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapies...) (Boiron et al, 2011). On observe ainsi qu'il existe un « cercle vicieux » de la fatigue amenant la personne à diminuer ces activités quotidiennes ce qui va provoquer un déconditionnement

physique qui va d'autant plus favoriser les comportements sédentaires pouvant aller jusqu'à un alitement.

Cette fatigue due au cancer va être perçue par les patients comme une fatigue intense agissant autant sur le plan physique que psychologique (Ahlberg et al, 2003). Elle va chez les patients provoquer une faiblesse importante, des difficultés à mener à bien des actions ce qui va avoir des conséquences sur le plan social, et psychologique notamment au niveau de l'estime de soi et de la qualité de vie (Magnusson et al, 1999) .

3.2.1 - Mesure de la fatigue :

La fatigue est avant tout un ressenti subjectif, bien qu'elle soit majoritairement commune à tous les patients traités pour cancer, certains vont en ressentir les effets plus que d'autres. C'est pour cette raison que des questionnaires par auto-évaluation ont été mis en place.

De nombreuses échelles sont utilisées, certaines avec comme objectif la facilité de récolte de données d'autres plus longues qui vont chercher à étudier les différentes dimensions de la fatigue. On différenciera alors les échelles unidimensionnelles des échelles multidimensionnelles.

Echelles unidimensionnelles les plus communes :

- The Brief Fatigue Inventory (BFI) (Mendoza et al, 1999) est une échelle unidimensionnelle créée dans le but d'être facilement utilisable, et ce, rapidement afin d'avoir des données sur la sévérité de la fatigue. Ce test est utilisé dans de nombreuses études cherchant à mesurer la fatigue pour sa facilité d'utilisation. C'est un test avec 9 questions auxquelles on peut répondre pour chacune avec une note comprise entre 0 et 10 donnant une note maximale de 90.
- FACT-F (Yellen et al, 1997) : Evaluation fonctionnelle du traitement du cancer : Fatigue : c'est une échelle utilisée pour mesurer la fatigue chez les patients avec un cancer faisant de l'anémie. C'est une échelle qui va reprendre 28 éléments d'un premier test servant à évaluer la qualité de vie : le FACT-G et y rajouter 13 éléments servant à mesurer la fatigue. Ces 13 éléments sortis du FACT-F constituent le FACIT.
- EORTC QLQ (Aaronson et al, 1993) : Est un questionnaire de 30 items servant à mesurer la qualité de vie. Parmi ces 30 items, on retrouve 3 items servant à mesurer la fatigue qui ont été validés indépendamment en tant que mesure distincte de la fatigue. Cette échelle n'est cependant pas recommandée pour mesurer la fatigue chez les

patients atteints d'un cancer avancé. En effet, cette échelle présente un effet plafond. (Knobel et al, 2003)

Echelles multidimensionnelles les plus communes :

- Le MFI-20 : Multidimensional Fatigue Inventory (Smets et al, 1995) : est une échelle de fatigue qui va mesurer cette dernière selon 5 dimensions à savoir la fatigue globale, la fatigue physique, la fatigue mentale, la réduction de l'activité et la réduction de la motivation. Cette échelle a notamment été traduite en français et a été validée dans une étude portant sur 225 patients (Gentile et al, 2003) . Elle existe aussi dans une version plus courte avec seulement 10 questions sélectionnées afin de faire un compromis entre version plus courte et données suffisantes pour mesurer la fatigue sous plusieurs dimensions (Baussard et al, 2018). Ce questionnaire a d'ailleurs déjà été utilisé dans une étude portant sur la mesure de la fatigue chez les survivants du mélanome malin (Tibubos et al, 2018)
- MFSI ou Multidimensional Fatigue Symptoms Inventory (Stein et al, 1998) est une échelle qui va mesurer la fatigue selon cinq dimensions comme l'expérience globale, les symptômes somatiques, les symptômes cognitifs, les symptômes affectifs et enfin les symptômes comportementaux. C'est un test validé notamment dans la mesure de la fatigue chez les femmes avec cancer du sein. Ce questionnaire existe aussi sous une forme plus courte le MFSI-SF (Stein et al, 2004) et présente aussi une bonne validité concernant les données permettant de renseigner sur la fatigue selon les 4 dimensions précédemment citées.
- PFS ou Piper Fatigue Scale (Piper et al, 1989) est une échelle développée de base pour la mesure de la fatigue chez les patients atteints d'un cancer. Cependant, elle reçoit plusieurs critiques concernant sa complexité de compréhension. Une version « améliorée » de cette échelle existe : la Revised PFS (Piper et al, 1998) et a été validée sur une population de femmes se remettant d'un cancer du sein. Cette dernière échelle va mesurer la fatigue selon 4 dimensions : sensorielle, affective, cognitive et comportementale.
- SCFS ou Schwartz Cancer Fatigue Scale (Schwartz, 1998) est une échelle qui a aussi été développée afin de mesurer la fatigue liée au cancer. C'est un questionnaire de 28 items faciles à administrer afin de mesurer la fatigue sous 4 facteurs : physique, émotionnel, cognitif et temporel

3.3 - Cancer et condition physique :

Le cancer qui a un impact sur l'activité mentale / psychologique du patient va aussi avoir un impact sur la condition physique de ce dernier. Cet impact peut être indirect, c'est-à-dire que le déconditionnement physique va découler de problèmes psychologiques, par exemple une kinésiophobie ou une peur de la douleur inscrivant durablement le patient dans un comportement sédentaire. Ou bien direct, le cancer va directement impacter la condition physique de la personne par une altération de la capacité, de ses capacités fonctionnelles, ou bien encore de sa composition corporelle (masse graisseuse, masse musculaire).

3.3.1 - Cancer et capacité cardiorespiratoire :

Chez les patients atteints d'un cancer, la baisse des capacités cardiorespiratoires serait en premier lieu due à une baisse de l'activité physique significative. Cette baisse va être plus ou moins importante en fonction du traitement, mais va surtout perdurer même après le traitement inscrivant la personne dans un comportement sédentaire (Irwin et al, 2003). Jones et al (2009) parlent d'intolérance à l'exercice dans leur étude dans laquelle ils expliquent que le manque d'activité combiné aux effets du cancer et de son traitement va amener la capacité cardiorespiratoire des patients à diminuer encore plus fortement. C'est cette diminution constante qui va contribuer à rendre les tâches de la vie quotidienne fatigantes inscrivant peu à peu la personne dans un cercle vicieux du comportement sédentaire. D'autres raisons permettent aussi d'expliquer la baisse de la fonction cardiorespiratoire chez les patients atteints d'un cancer comme des complications cardiovasculaires ou musculosquelettique liées au cancer ou à son traitement ou bien la douleur qui peut aussi pousser la personne à arrêter une pratique sportive (Jones et al, 2007).

En plus de provoquer une baisse de la capacité cardiorespiratoire, le cancer est susceptible de provoquer des complications cardiorespiratoires durables avec notamment une toxicité cardiovasculaire qui va dépendre du traitement. En effet, certaines études vont démontrer que la radiothérapie post-opératoire augmente la toxicité cardiovasculaire induisant un risque plus élevé d'accident cardiaque et vasculaire thoracique (Early Breast Cancer Trialists, 2000). D'autres études vont de leur côté étudier l'incidence des médicaments anti-cancéreux comme l'anthracycline qui chez les enfants va provoquer une augmentation significative de la toxicité cardiaque 4 à 20 ans après la fin du traitement (Steinherz et al, 1991).

On a donc plusieurs facteurs pouvant expliquer l'altération de la capacité cardiorespiratoire. Le plus souvent, cette dernière va se dégrader à cause du traitement de la personne qui peut amener

à une toxicité cardiaque ou bien à cause de l'arrêt subite de toute activité physique que ce soit à cause de la fatigue, de la douleur ou de la peur d'aggraver son état.

3.3.1.1 - Effets secondaires de l'altération de la fonction cardiorespiratoire :

La baisse de la fonction cardiorespiratoire va aussi être associée à une baisse des fonctions cognitives. Cette baisse survient chez les personnes atteintes d'un cancer (Crowgey et al, 2014) ou chez les personnes sans cancer (Barnes et al, 2003). La baisse des fonctions cognitives est aussi associée à une baisse de la qualité de vie globale (Ehlers et al, 2016).

De plus, l'altération des processus cardiorespiratoires va entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque variant selon le traitement. Cette augmentation étant plus importante chez les patients traités par chimiothérapies. En effet, ces derniers avaient une fréquence cardiaque plus importante au repos et à 50W sur ergocycle par rapport à une personne non traitée par chimiothérapie (Klassen et al, 2014). Cette augmentation de la fréquence cardiaque reste cependant à éviter puisque prédictrice d'un risque de mortalité plus élevé (Van Kruijsdijk et al, 2014).

3.3.2- Cancer et capacités fonctionnelles : sarcopénie et cachexie

3.3.2.1 – Définitions et prévalences

En plus d'altérer les capacités cardiorespiratoires, le cancer va aussi impacter les capacités fonctionnelles en altérant la masse musculaire des patients. Cette altération aussi appelée cachexie du cancer va provoquer une importante faiblesse musculaire, ainsi que de la fatigue (Tisdale, 2002). Cette cachexie qui résulte d'une perte massive à la fois de masse grasseuse et de masse musculaire va être causée par une interaction complexe entre l'anorexie, l'augmentation du catabolisme protéique, l'inflammation systémique et l'augmentation de la dépense énergétique au repos (Anjanappa et al, 2020).

En plus de la cachexie cancéreuse, on va pouvoir retrouver plus fréquemment chez les patients une sarcopénie. Cette sarcopénie se différencie de la cachexie par une perte de masse musculaire importante avec un poids qui lui reste constant. La sarcopénie serait-elle due aux processus inflammatoires augmentés suite à une surproduction de cytokines (Roubenoff et al, 2003) qui vont faire entrer le corps dans un état dit pro-catabolique où la dégradation des protéines va l'emporter sur leur synthèse (Fukushima et al, 2017). La sarcopénie à une forte prévalence qui va être plus ou moins importante selon le type de cancer, mais qui va varier entre 14% et 78,7% (Morishita, 2016).

Ces pertes de poids importantes sont à éviter puisque prédictrices d'une mortalité plus importante avec notamment une toxicité accrue lors des traitements (Hariyanto et al, 2020) contribuant ainsi à une baisse du taux de survie global (Roch et al, 2020) mais vont en plus amener à une baisse des capacités fonctionnelles. En effet, la perte de masse musculaire va entraîner une diminution de la force musculaire puis une diminution de la qualité musculaire jusqu'à une diminution des performances physiques. On parle alors de sarcopénie sévère selon l'EWGSOP2 (Fig 2) :

Figure 2 : Diagnostic de la sarcopénie selon l'EWGSOP2 (Cruz-Jentoft et al, 2018):

Critères de sarcopénie	Probabilité de diagnostic de la sarcopénie
Réduction de la force musculaire	Sarcopénie Probable
Réduction de la force musculaire et faible qualité / quantité musculaire	Sarcopénie avérée
Réduction de la force musculaire, faible qualité musculaire, faible performance physique	Sarcopénie sévère

3.3.2.2 – Atteintes fonctionnelles liées à la sarcopénie :

Le cancer va donc avoir un impact sur la composition corporelle des patients, et ce, sur tous les aspects que ce soit la force musculaire, la qualité musculaire ou bien la composition musculaire. En effet, en termes de force musculaire, Burden et al (2010) remarquent dans leur étude que 54% des personnes nouvellement diagnostiquées d'un cancer colorectal avaient une force de préhension inférieure de 85% par rapport à des personnes saines du même âge. Pour évaluer l'impact de la sarcopénie sur la capacité fonctionnelle d'autres études ont été réalisées comparant les résultats aux mêmes tests entre des sujets sarcopéniques et non sarcopéniques. C'est ainsi que Shoemaker et al (2022) observent une différence au niveau du quotient respiratoire pouvant expliquer l'impact de la sarcopénie sur la capacité fonctionnelle. En effet, ils remarquent que pour un même effort, les sujets sarcopéniques vont avoir un quotient respiratoire plus élevé. Les auteurs expliquent cela par une inflexibilité métabolique conduisant à terme à une baisse de la fonction énergétique et donc de force musculaire. Dans le même sens, Seo et al (2020) ont étudié les scores à plusieurs tests physiques afin d'observer s'ils existent ou non une différence significative au niveau des scores entre personnes sarcopéniques et non sarcopéniques (Tab 1).

Tableau 1 : Comparaison de la capacité fonctionnelle entre les groupes sarcopéniques et non sarcopéniques (Seo et al, 2020) :

Variable	Sarcopenic (n = 27)	Non-sarcopenic (n = 32)	t-Value	Cohen's d	95% CI	
					Lower	Upper
30-s chair stand (n)	14.6 ± 4.15	14.8 ± 2.79	-0.21	0.06	-1.70	2.09
30-s arm curl (n)	15.9 ± 3.66	17.6 ± 2.64	-2.06 *	0.53	0.043	3.44
Chair sit-and-reach (cm)	15.5 ± 11.19	15.6 ± 9.55	-0.05	0.00	-5.28	5.53
Back scratch (cm)	-2.4 ± 6.70	-4.1 ± 7.56	0.90	0.24	-5.44	2.07
8-foot up-and-go (s)	5.8 ± 0.57	5.7 ± 0.81	0.23	0.14	-0.41	0.33
2-min step test (n)	89.9 ± 11.50	92.3 ± 15.61	-0.67	0.18	-4.85	9.69
Grip strength (kg)	20.4 ± 3.27	24.3 ± 3.47	-4.39 ***	1.16	2.11	5.65
Gait speed (m·s ⁻¹)	0.96 ± 0.12	1.07 ± 0.14	-3.22 **	0.84	0.04	0.18

Values are expressed as mean ± SD. Significant difference between sarcopenic and non-sarcopenic groups: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$; 95% CI: 95% confidence interval.

Il obtient alors des différences significatives aux tests physiques de arm-curl, de grip-strenght et de gait speed. En observant la qualité musculaire, il observe aussi une différence significative entre les deux groupes pour les contractions isométriques volontaires maximales et relatives démontrant ainsi qu'il y a bien une perte de force et de qualité musculaire chez les personnes atteintes de sarcopénie.

On observe donc bien une baisse de la capacité fonctionnelle chez les personnes atteintes d'un cancer qui s'explique par une atteinte cachexique ou sarcopénique. Pour ce qui est de la perte de force musculaire chez ces personnes, certaines études suggèrent qu'en plus de la perte de la masse maigre, un changement de type de fibres musculaires serait responsable de la perte en force (McGregor et al, 2014).

3.3.2.2.A : Sarcopénie et traitement lié au cancer :

En plus de limiter les capacités fonctionnelles, la sarcopénie va avoir d'autres impacts négatifs. Cette dernière est corrélée à la toxicité liée au traitement si bien que cette dernière est devenue un facteur pronostique (Prado et al, 2009). La sarcopénie va augmenter significativement la toxicité liée au traitement (Rijn-Dekker et al, 2020 ; Bozzetti, 2017), elle est liée à une mortalité plus élevée notamment due à la toxicité accrue, à une efficacité du traitement moindre, une croissance de la tumeur favorisée et un taux de rechute plus important (Chun-Ming Au et al, 2021).

3.3.2.3 – Evaluation de la sarcopénie :

La sarcopénie étant un processus physiologique de plus en plus étudié, notamment, car il touche une grande partie de la population à savoir les personnes âgées ; de nombreuses méthodes ont été mises en place pour permettre de mesurer cette dernière. Parmi celles-ci, on retrouve des

méthodes précises mais coûteuses comme l'IRM ou Absorptiométrie biphotonique (DXA) ou alors des méthodes moins précises, mais plus faciles d'accès comme l'impédancemétrie ou des tests physiques. Dans le cas de notre étude, nous utilisons le handgrip test ou test de préhension afin de mesurer la force de préhension isométrique d'une personne à l'aide d'un dynamomètre. Cette méthode a déjà été validée pour mesurer la sarcopénie (Lauretani et al, 2003). Dans une étude plus récente, des cut-off de 18 kg pour les femmes et 25,5 kg pour les hommes ont été définis pour une sensibilité de 92,9 % chez les femmes et de 78,6 % chez les hommes (Blanquet et al, 2022).

Ce choix a été réalisé, car cette méthode nous paraît être le meilleur compromis entre fiabilité et coût / temps à mettre en place, avec des cut-off déjà définis selon la littérature scientifique récente et une reproductibilité importante. De plus, c'est une mesure de force corrélée à la sarcopénie qui entre alors dans le sujet de notre étude puisque nous cherchons si une faible force musculaire est corrélée à une plus haute toxicité du traitement.

3.4- Apport de l'Activité physique (AP) en cancérologie :

Depuis les premières études sur le cancer datant de 1965, la littérature scientifique cherche à définir les différents facteurs pouvant favoriser l'apparition d'un cancer, on parle alors de facteurs de risques. Plus récemment, la littérature scientifique parle d'« exposome » (Gorman et al, 2021) qui qualifie la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un individu depuis sa conception jusqu'à la fin de vie de l'individu. Parmi ces expositions on retrouve des facteurs négatifs favorisant le cancer, mais aussi des facteurs positifs, dits protecteurs, c'est le cas de l'activité physique qui va avoir de nombreux bienfaits en cancérologie.

3.4.1 : Apport de l'AP sur la fatigue liée au cancer :

Selon le rapport HAS-Santé de Juillet 2019, l'activité physique d'intensité moyenne à intense est le seul traitement non-médicamenteux validé en oncologie. En effet, elle réduirait d'environ 25% le niveau de fatigue ressenti, ce pourcentage pouvant aller jusqu'à 35% dans les études portant sur le cancer du sein. Avec une diminution de la fatigue quel que soit le moment, c'est-à-dire durant le traitement ou après ce dernier jusqu'à plusieurs années après le cancer (INCA, 2017).

Plusieurs méta-analyses trouvent aussi ces résultats ; les méta-analyses de Cramp et al (2012) et Velthuis et al (2010) observent une baisse significative de la fatigue ressentie que ce soit durant le traitement ou en post-traitement. Les bénéfices étant plus importants lors d'une

pratique aérobie plutôt qu'une pratique en renforcement musculaire positionnant ainsi l'APA avec un niveau d'efficacité de grade A dans le traitement de la fatigue (Boiron et al, 2011). En termes d'efficacité pour réduire la fatigue et les impacts négatifs du cancer, c'est néanmoins l'entraînement combiné qui ressort le plus (Milne et al, 2008) avec les recommandations suivantes toujours selon l'HAS :

- 3 à 5 fois d'AP en endurance modérée à élevée pour un minimum hebdomadaire de 150 minutes d'AP modérée ou 75 minutes d'AP élevée.
- 2 à 3 fois par semaine d'AP en renforcement musculaire en hypertrophie (8 à 12 répétitions) pour lutter contre la perte de masse maigre.
- 2 à 3 fois par semaine d'AP en assouplissement.

On a donc un effet démontré de l'activité physique sur la fatigue ressentie lors d'un cancer, et ce, quel que soit le type de programme. En effet, la littérature scientifique valide l'utilisation d'exercice aérobie que ce soit lors de programmes à domiciles (Pinto et al, 2005) ou supervisés en laboratoire (Courneya et al, 2009). Cependant, le fait que la grande majorité de ces études ait lieu sur des patients atteints de cancer du sein ou colorectal, elles présentent un frein quant à la généralisation de ces résultats. Une autre limite serait l'absence de patients particulièrement fatigués lors de l'inclusion dans les études permettant d'affirmer ces résultats sur des fatigues dites importantes. En effet, la fatigue constitue souvent un frein à la pratique d'une activité physique si cette dernière se retrouve être considérée comme importante par le patient (Courneya et al, 2004). Les études portant sur l'activité physique et la fatigue sévères sont donc rares car la fatigue va être un facteur la participation des sujets à l'étude.

3.4.2 : Apport de l'AP sur la qualité de vie

En plus d'être le premier traitement reconnu non médicamenteux de la fatigue, l'activité physique aide en oncologie à augmenter la qualité de vie des patients et ce via plusieurs aspects. Tout d'abord, l'activité physique augmenterait la qualité de vie en passant par l'augmentation de la confiance en soi (Shomura et al, 2015). En effet, en post-chirurgie certains patients ne sont plus capables de faire autant de choses qu'avant, cela crée alors un sentiment d'impuissance (Sand et al, 2008) qui contribue à renforcer l'arrêt de toute activité et donc promouvoir la sédentarité. L'activité physique aiderait donc à lutter contre cela en luttant contre ce sentiment d'impuissance, car grâce à l'activité physique, les capacités fonctionnelles sont maintenues voir améliorées.

D'autres études comme celles de Bicego et al (2009) observent aussi une amélioration de la qualité de vie en lien avec l'activité physique chez les femmes vivants avec un cancer du sein. Ces derniers l'expliquent par le fait que l'activité physique va augmenter la santé en général, diminuer la fatigue, aider à stabiliser son poids, contribuer à une socialisation entre les participantes et générer un sentiment de réussite grâce à différents objectifs atteignables discutés en amont.

En ce qui concerne le type d'exercice, plusieurs études ont été réalisées. Pour l'exercice aérobie, les différents auteurs observent une différence significative de la qualité de vie entre le groupe contrôle et le groupe expérimental (Young-McCaughan et al, 1991). D'autres études obtiennent les mêmes résultats, et ce, quel que soit l'outil d'évaluation de la qualité de vie. En effet, lors d'une pratique d'activité physique, la qualité de vie qu'elle soit mesurée par FACT-B, FACT-G ou d'autres tests de bien-être démontre à une amélioration de celle-ci (Murtezani et al, 2014).

D'autres formes d'entraînements sont aussi valables comme l'entraînement en résistance. Une méta-analyse portant sur différentes études observe alors que l'entraînement en résistance amène à une amélioration significative de la qualité de vie comparé au groupe contrôle (Cramp et al, 2010).

3.4.3 : Apport de l'AP sur la condition physique / sarcopénie :

On a défini la sarcopénie comme l'un des principaux facteurs de risques favorisant le déconditionnement physique, car les patients vont perdre une quantité importante de masse maigre influençant leurs capacités fonctionnelles. Pour lutter contre cette perte, l'activité physique est la méthode la plus efficace, car cette dernière va favoriser le gain en masse maigre et la perte en masse grasse que ce soit avec des activités de type aérobie (Uth et al, 2014) ou de renforcement musculaire (Dhawan et al, 2019). L'activité physique chez les patients cancéreux présentant une sarcopénie aiderait alors à maintenir les capacités fonctionnelles permettant de lutter contre un alitement potentiel (Maddocks et al, 2012).

Au niveau moléculaire, ce seraient différents processus qui permettraient cela d'après l'étude de Gould et al (2013) dans laquelle les auteurs expliquent que la cachexie / sarcopénie va augmenter les processus inflammatoires ce qui va augmenter le catabolisme musculaire et diminuer la synthèse protéique. Au contraire, l'activité physique va provoquer un effet anti-inflammatoire permettant de lutter contre les effets précédemment cités tout en agissant directement sur la synthèse en protéine en la favorisant ce qui permet alors un gain de masse maigre lors d'une pratique physique.

En plus de réduire la sarcopénie lors d'un cancer et de son traitement, l'activité physique va aussi lutter contre la sarcopénie durant l'« après-cancer ». En effet, d'autres études ont cherché s'il y a aussi des gains de masse musculaire liés à l'activité physique chez les survivants au cancer. Ils observent alors que même plusieurs années après le retrait de la tumeur, l'activité physique va favoriser une hausse de la masse musculaire et donc une baisse de la sarcopénie (Cao et al, 2022). Ces résultats sont tout aussi important quand on sait que la sarcopénie chez les survivants au cancer est associée à un plus haut risque de rechute (Kawaguchi et al, 2021).

3.4.4 : Apport de l'AP spécifique au mélanome :

En ce qui concerne les bénéfices liés à l'activité physique chez les personnes atteintes d'un mélanome, peu d'études existent.

Tout d'abord, dans l'étude de Xia et al (2020) l'activité physique sur des souris avec mélanome a permis de diminuer la croissance de 61% et le volume de la tumeur de 67%. Les auteurs expliquent ce résultat par un enrichissement des gènes en réponse immunitaire, inflammatoire et ce dû à l'exercice. Toujours sur des souris, une étude de Dos Santos et al (2019) reporte qu'un régime riche en graisse serait responsable d'une plus forte croissance tumorale et qu'au contraire rajouter de l'exercice contribuerait à ralentir cette croissance en améliorant la fonction lymphocytaire.

Enfin, sans être spécifique au mélanome, d'autres études recensent une synergie entre immunothérapie et activité physique. Cette synergie est importante quand on sait que l'immunothérapie est un des traitements secondaires post-chirurgie le plus utilisé lors d'un mélanome et que c'est effectivement le cas dans notre étude (traitement adjuvant au Nivolumab). Une étude sur l'immunothérapie et l'exercice observe notamment qu'il existe une meilleure redistribution des cellules immunitaires vers la tumeur lors d'ajout d'un exercice physique (Holmen Olofsson et al, 2020). Une dernière étude spécifique au Nivolumab observe que la nécrose tumorale est plus importante lors d'une double intervention Nivolumab et exercice par rapport au traitement seul (Martín-Ruiz et al, 2020) démontrant encore une fois l'importance de l'activité physique adaptée en complément de soin chez les personnes atteintes d'un cancer.

4 - Méthodologie :

4.1 - Population :

4.1.1 - Critères d'inclusion :

Concernant les critères d'inclusion de notre étude, on retrouvera tous les patients traités dans le service d'hôpital de jour d'onco-dermatologie du CHU de Lille tant qu'ils sont atteints d'un mélanome stade III ou stade IV réséqué sous traitement adjuvant au nivolumab. Pour participer à l'étude, tous les patients doivent être majeurs et avoir un score inférieur ou égal à 2 au test performance Statut de l'OMS ou échelle de Zubrod (Oken et al, 1982). Cette échelle présente 5 niveaux allant de 0 à 4 où le score 0 signifie que la personne est capable d'avoir une activité identique à celle précédant la maladie et où le score 4 signifie que la personne est incapable de prendre soin d'elle-même et est alitée ou en chaise en permanence.

4.1.2 - Critères d'exclusion :

Au niveau des critères d'exclusion, on va retrouver :

- Patients pratiquant déjà une activité physique adaptée avant de participer à cette étude car risque de biais au niveau de la récolte de données.
- Instabilité du traitement ou si apparition d'une contre-indication temporaire au traitement. Cela peut être dû à une infection grave, une inflammation du foie. On peut aussi avoir un arrêt définitif du traitement chez les patients si effet indésirable grave ou récurrence de la maladie.
- Instabilité de la pathologie : Dans le cadre de l'étude, les patients sous traitement adjuvant sont considérés comme guéris. On parle d'instabilité de la pathologie s'il y a récurrence ou apparition de nouvelles lésions actives.
- Incapacité à comprendre et donc à consentir à participer à l'étude

4.2 - Protocole :

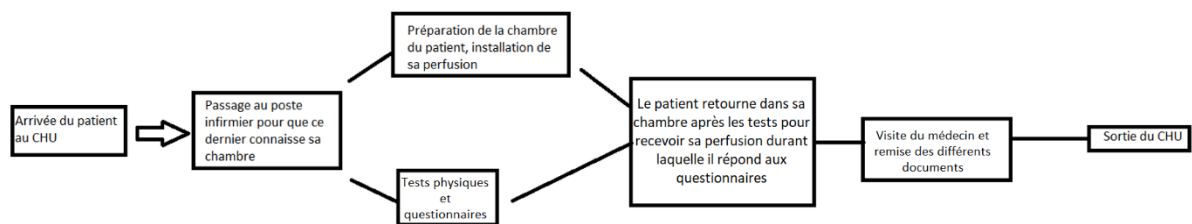
Le patient se rend tous les mois au service d'onco-dermatologie pour recevoir son traitement par perfusion de Nivolumab. Lors de son arrivée, le patient va tout d'abord rencontrer une infirmière qui va mesurer la fréquence cardiaque et la tension artérielle. Elle le questionne également sur son ressenti par rapport à son traitement.

Ensuite, les tests de condition physique ont lieu pendant qu'en parallèle, il y a préparation de la perfusion dans la chambre du patient pour que ce dernier puisse recevoir son traitement dès la fin des tests physiques.

Une fois, cela fait, le patient retourne dans sa chambre où il reçoit sa perfusion de Nivolumab, la perfusion durant environ 1h le patient remplit pendant ce temps différents questionnaires permettant d'évaluer son temps passé dans des activités physiques, les scores de fatigues et de bien-être.

La perfusion terminée, le patient rencontre un médecin, nous remet les questionnaires et reçoit son papier de convocation pour la prochaine cure de Nivolumab puis quitte le service (Fig 3).

Figure 3 : Parcours du patient inclus dans le protocole



Les tests physiques et questionnaires réalisés au CHU ont lieu durant le passage des patients à l'Hôpital de Jour pour l'administration de leur traitement. Ces tests et questionnaires auront lieu en tout 3 fois à savoir à T0 puis à T3 (3 mois plus tard) et à T6 (6 mois après T0). T0 étant la date à laquelle les patients réalisent leurs premiers tests physiques, quel que soit leur niveau de cure. Seuls les patients qui reçoivent leur toute première cure sont exclus des tests physiques car trop de rendez-vous dans la journée pour ces derniers et donc impossibilité de mettre en place les tests physiques. Tous les patients testés étaient donc entre leur 2^{ème} cure de Nivolumab et leur 12^{ème} cure.

En ce qui concerne la mesure de la LDH nécessaire afin d'évaluer la toxicité induite par le traitement cette dernière se mesure en prélèvement mensuel, avant chaque cure à l'aide d'une prise de sang veineuse.

4.3 - Evaluations :

4.3.1 - Tests Physiques

Les évaluations physiques ont été réalisées suivant cet ordre :

- Test de marche de 6 minutes (6MWT – Butland et al, 1982) qui est un test permettant d'évaluer les capacités cardiorespiratoires, les variables mesurées étant la fréquence cardiaque à chaque minute (avant test au repos puis chaque minute du test) et à +2 minutes après le test afin d'évaluer l'évolution de la récupération de la fréquence cardiaque après un effort ; la SPO2 avant et après effort, la distance en mètres parcourue

et la pénibilité de l'effort ressentie en post-effort par le patient à l'aide de l'échelle de Borg allant de 0 à 10.

- Test de Killy permettant de mesurer l'endurance isométrique des quadriceps, la variable mesurée étant la durée en seconde de maintien du test. (Jones et al, 1999)
- Test d'équilibre (Flamingo Test) qui est un test provenant de « The Eurofit Physical Fitness Test Battery » qui permet d'évaluer l'équilibre du patient, la variable mesurée étant le temps durant lequel le patient tient sur une jambe (maximum 45 secondes). (Adam et al 1993)
- Test assis-debout permettant d'évaluer l'endurance musculaire des quadriceps, la variable mesurée étant le nombre d'enchaînement « Assis-Debout » que le patient peut réaliser en 30 secondes (départ assis) (Csuka et al, 1985)
- Un test de force de préhension de la main droite et gauche par dynamomètre la variable mesurée étant la force exercée par la main en kilogrammes. (Adam et al 1993)
- Un test de gainage ventral permettant d'évaluer l'endurance isométrique des abdominaux, la variable mesurée étant la durée de maintien du test en secondes.
- Le test Shirado Ito permettant d'évaluer l'endurance isométrique des abdominaux, la variable mesurée étant la durée de maintien du test en secondes (Ito et al, 1996)
- Un test de souplesse du tronc « Sit and Reach » (Wells and Dillon, 1952) où la variable mesurée sera la distance en cm séparant la pointe des doigts du patient de la pointe de son pied.

4.3.2 – Evaluation de la fatigue, du bien-être et de la quantité d'activité physique :

- Un questionnaire FACIT d'évaluation de la fatigue (Cella et al, 2002) qui est un questionnaire de 13 éléments qui va venir évaluer la fatigue auto déclarée et son impact sur les activités et la fonction quotidiennes. Le score de fatigue est alors compris entre 0 et 52 où 52 signifie qu'il n'y a pas de fatigue.
- Un questionnaire FACT-M permettant d'évaluer le bien-être physique, le bien-être familial et social, le bien-être émotionnel et le bien-être fonctionnel. (Conroy et al, 2004). Chaque type de bien-être a un score indépendant allant de 0 à 28 pour tous les tests sauf le bien-être émotionnel qui a un score allant de 0 à 24. Plus ces scores sont hauts et plus le bien-être de la personne est important. On peut cumuler les résultats aux différents scores afin d'obtenir le score total auquel on peut ajouter le score du FACIT afin d'obtenir le score du FACIT-F (FACT-G + FACIT).

- Un questionnaire GPAQ mis en place par l’OMS permettant d’évaluer le niveau d’activité physique. (OMS, 2003)

4.4 – Statistiques :

Nous réaliserons des tests statistiques afin de démontrer l’existence d’une relation entre le niveau de LDH et les 18 variables indépendantes considérées qui sont les suivantes:

- IMC
- Variables mesurées lors des tests physiques :
 - Fréquence cardiaque (FC) de repos et FC à la fin du test de marche de 6 minutes (TDM6)
 - Distance de marche réalisée lors du TDM6
 - Nombre de levés de chaise en 30 secondes
 - Force maximale de préhension côté droit et gauche (Handgrip Test)
- Variables issues des questionnaires Fact-M (questionnaire de qualité de vie), FACIT (questionnaire de fatigue) et GPAQ (questionnaire d’activités physiques):

Afin d’établir s’il existe une relation entre le niveau de LDH et les autres variables considérées, les tests statistiques avec une probabilité reconnue de $p < 0,05$, ont été réalisés :

- Nuage de points avec courbe de tendance afin d’établir s’il existe une corrélation visuelle
- Modèle de régression linéaire simple afin d’observer s’il existe une relation linéaire entre une variable, dite expliquée, et une ou plusieurs variables, dites explicatives.
- Test de Spearman comme vérification complémentaire qui a pour vocation de mettre en lumière la relation qui existe entre deux variables, même si la relation n’est pas linéaire.

5 – Résultats :

5.1 – Bilan général de la population :

Au final sont retenus dans l’étude 12 sujets qui ont entre 28 et 85 ans. Leur moyenne d’âge générale est de 58 ans \pm 16,706 avec une moyenne d’âge pour les femmes de 62,714 ans \pm 16,018 et pour les hommes de 51,400 ans \pm 17,009. Sur les 12 sujets, 5 sont des hommes soit 41,67% de la population étudiée et 7 sont des femmes soit 58,33% de la population. En moyenne la valeur de LDH pour le groupe est de 178,818 U/L \pm 26,724 avec une moyenne chez les femmes de 176,714 U/L \pm 31,319 et chez les hommes de 182,500 U.L \pm 19,757 avec une valeur minimale à 147 et une valeur maximale à 237. Enfin, l’IMC moyen du groupe est de 26,901 kg/m² \pm 3,856 avec un IMC moyen chez les femmes de 26,810 kg/m² \pm 5,091 et chez les

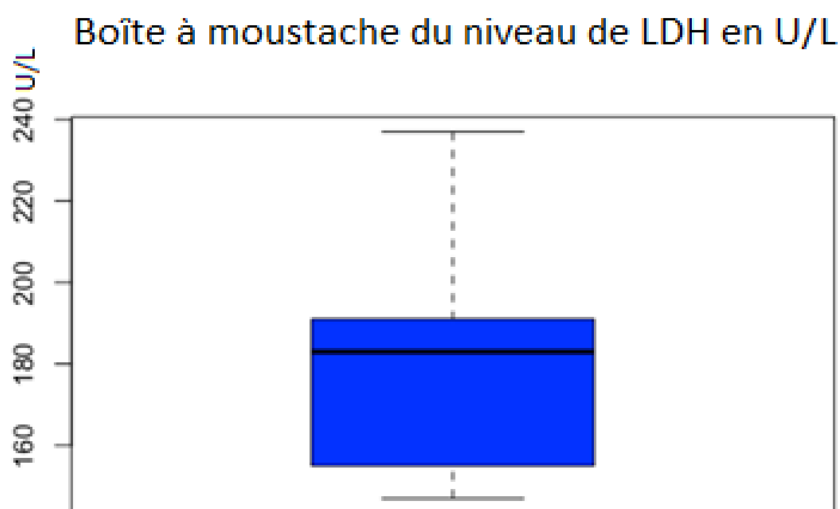
hommes de $27,028 \text{ kg/m}^2 \pm 1,401$, la moyenne des patients se retrouve donc en situation de surpoids (tab 2).

Tableau 2 : Tableau descriptif de la population en fonction du sexe :

	Age		Taille (cm)		Masse (Kg)		IMC (Kg/m ²)		LDH (U/L)	
	F	H	F	H	F	H	F	H	F	H
Moyenne	62.714	51.400	161.000	180.200	69.503	88.200	26.810	27.028	176.714	182.500
Écart type	16.018	17.009	5.260	8.729	13.855	12.474	5.091	1.401	31.319	19.757
Minimum	40.000	28.000	155.000	170.000	57.000	75.400	21.300	24.900	147.000	153.000
Maximum	85.000	69.000	167.000	192.000	95.620	106.100	36.430	28.780	237.000	195.000

Au niveau de la LDH, nous avons représenté cette dernière sous forme de boîte à moustache afin d'obtenir une analyse visuelle du niveau de LDH des patients (Fig 4) :

Figure 4 : boîte à moustaches du niveau de LDH en U/L



On a pu mesurer que 25% des patients ont des valeurs entre 158 et 182 U/L, tandis qu'une forte concentration est observée entre 182 et 192 où sont concentrés 25% de patients.

Au niveau du bilan physique de la population étudiée, on retrouve une distance de marche significativement inférieure à la distance de marche théorique ($p < 0,001$) calculée à l'aide de l'équation de Troosters et al (1999) pour tous les patients (Tab 3) avec une différence moyenne de $230,700 \pm 38,800$ m.

Tableau 3 : Moyenne et Ecart-type de la distance de de marche de 6 minutes et de distance théorique :

	N	Moyenne	Ecart-type	Erreur-type
Distance marchée	10	450.850	131.366	41.542
Distance Théorique	10	681.551	135.407	42.819

Au niveau du test de force de préhension, les différentes valeurs moyennes mesurées sont pour les femmes de $22,286 \text{ kg} \pm 5,248$ et pour les hommes $43,320 \text{ kg} \pm 9,286$ pour le côté gauche. Pour le côté droit les valeurs moyennes sont pour les femmes de $23,971 \text{ kg} \pm 4,989$ et pour les hommes de $45,800 \text{ Kg} \pm 4,582$ (Tab 4). Si l'on se réfère à la moyenne d'âge pour les hommes et pour les femmes, ces scores peuvent être considérés comme normaux que ce soit pour les hommes et pour les femmes selon Wood (2012) :

Tableau 4 : Moyennes et Ecart-type au Handgrip-Test selon le genre :

	Handgrip test gauche (Kg)		Handgrip test droit (Kg)	
	F	H	F	H
Moyenne	22.286	43.320	23.971	45.800
Ecart-type	5.248	9.286	4.989	4.582
Minimum	13.300	28.700	16.200	38.200
Maximum	30.100	53.300	30.400	50.400

Au niveau des questionnaires on retrouve les moyennes suivantes (Tab 5) :

Tableau 5: Moyenne et Ecart-type des scores des différents questionnaires :

Descriptive Statistics							
	PWB Bien etre physique	SWB Bien etre social et familial	EWB Bien etre emotionnel	FWB Bien etre fonctionnel			
Moyenne	22.325	22.058	16.125	18.375			
Ecart-type	6.145	4.758	4.121	5.951			
Minimum	13.000	15.000	9.000	9.000			
Maximum	28.000	28.000	20.000	25.000			

	MS sujet d'inquietude	MSS chirurgie	FACTM	FACTM_TOI	FACTG	FACIT	GPAQ_P16
Moyenne	53.575	28.750	132.458	94.275	78.882	38.125	280.000
Ecart-type	8.699	5.258	23.452	19.945	15.958	10.763	160.624
Minimum	38.000	16.000	93.000	60.000	55.000	18.000	180.000
Maximum	62.000	32.000	159.000	111.000	99.000	48.000	600.000

Rappelons qu'au niveau des questionnaires plus le score est haut et plus le bien-être mesuré de la personne est important. On obtient alors les scores suivants en moyenne avec l'écart-type pour chacun des tests :

- PWB (Bien-être physique) : En moyenne $22,325 \pm 6,145$ sur un score maximal de 28
- SWB (Bien-être social) : En moyenne $22,058 \pm 4,758$ sur un score maximal de 28
- EWB (Bien-être émotionnel) : En moyenne $16,125 \pm 4,121$ sur un score maximal de 24
- FWB (Bien-être fonctionnel) : En moyenne $18,375 \pm 5,951$ sur un score maximal de 28
- MS (Sous-échelle du mélanome) : En moyenne $53,575 \pm 8,699$ sur un score maximal de 64
- MSS (échelle de chirurgie du mélanome) : En moyenne $28,750 \pm 5,258$ sur un score maximal de 32
- FACT_M (Score de bien-être total) : En moyenne $132,458 \pm 23,452$ sur un score maximal de 172
- FACT_M TOI (Somme de PWB, FWB et MS) : En moyenne $94,275 \pm 19,945$ sur un score maximal de 120
- FACTG (Somme des scores de bien-être indépendants) : En moyenne $78,882 \pm 15,958$ sur un score maximal de 108
- FACIT (Score de fatigue) : En moyenne $38,125 \pm 10,763$ sur un score maximal de 52

Le score au niveau de la colonne « GPAQ_P16 » représente les réponses données par les patients à la question « Combien de temps passez-vous en position assise ou couchée lors d'une journée habituelle ? ». A cette question on obtient alors une moyenne de 280 minutes \pm 160,624 minutes. Seule cette question a pu être retenue afin d'estimer le temps sédentaire de la population étudiée car les autres questions du questionnaire n'ont pas reçu de réponse. Cependant, la majorité des patients compris dans l'étude présentait un niveau d'activité physique respectant les recommandations générales de santé. Ces derniers marchaient tous à minima 20 minutes par jour avec une moyenne de 100 minutes \pm 86,000 passées dans des déplacements de type marche ou vélo donc induisant une dépense énergétique supérieure à celle du métabolisme de repos (Tab 6) :

Tableau 6 : Temps en minutes par jour consacré aux déplacements à pied ou en vélo :

Temps en minutes par jour consacré aux déplacements à pied ou en vélo	
Moyenne	100.000
Écart type	86.023
Minimum	20.000
Maximum	240.000

On constate que la population étudiée peut être considérée comme active avec une moyenne de 90 minutes \pm 51,962 par jour passées dans une activité physique d'intensité modérée (Tab 7) :

Tableau 7 : Temps en minutes par jour consacré à des activités de loisirs / physiques d'intensité modérée :

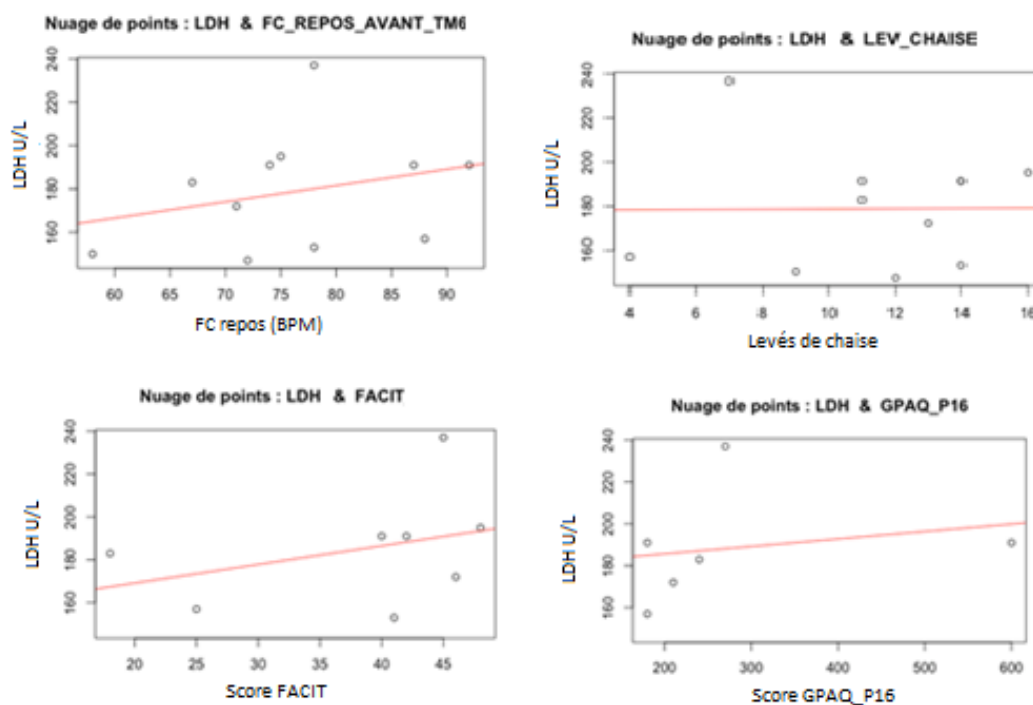
Temps en minutes par jour consacré à des activités de loisir / activités physiques d'intensité modérée	
Moyenne	90.000
Écart type	51.962
Minimum	30.000
Maximum	120.000

Cependant le trop faible nombre de réponses données ne permet pas d'inclure ces résultats dans l'étude statistique.

5.2 – Corrélation entre le niveau de LDH et les variables retenues : :

Afin d'établir l'existence d'une corrélation entre la LDH et les différentes variables retenues, nous avons dans un premier temps réalisé différents nuages de points afin d'observer s'il existe une relation visuelle avec les variables. Ci-dessous, sont présentés, à titre d'exemple, les nuages de points les plus en lien avec la toxicité du traitement médical nous permettant de retenir 4 nuages de points (Fig 5).

Figure 5 : Nuages de points entre la LDH et la FC de repos, le nombre de levés de chaise, le score au questionnaire de fatigue et au questionnaire GPAQ :



FACIT : Questionnaire permettant de mesurer la fatigue.
LDH : Lactate déshydrogénase (valeur référence de la toxicité du traitement).
GPAQ_Q16 : Question 16 du GPAQ permettant d'évaluer les comportements sédentaires via un questionnaire.
LEV_CHAISE : score réalisé au test de levés de chaise.

Comme on peut l'observer sur ces différents graphiques, il n'existe pas de corrélation visuelle entre le niveau de LDH et les différentes variables retenues du fait que les points ne se concentrent pas autour de la droite.

Afin de rechercher une corrélation nous avons dans un second temps réalisé un modèle de régression linéaire avec les 18 variables retenues (Tab 8).

Tableau 8 : Relation entre LDH et les variables indépendantes

Variable	Coefficient	p-value
IMC	1,264	0,581
FC_REPOS_AVANT_TM6	0,750	0,409
TM6_DISTANCE	-0,003	0,930
FC_6min_TM6	0,004	0,862
LEV_CHAISE	0,070	0,978
GRIP_TEST_G	-0,201	0,768
GRIP_TEST_D	0,043	0,953
PWB	1,670	0,340
SWB	-1,005	0,667
EWB	1,902	0,474
FWB	0,595	0,751
MS	0,978	0,435
MSS	2,164	0,285
FACTM	0,305	0,515
FACTM_TOI	0,397	0,469
FACTG	0,368	0,596
GPAQ_16	0,036	0,688
FACIT	0,868	0,388

IMC : Indice de Masse Corporelle (Kg/m²) ; LEV_CHAISE : score réalisé au test de levés de chaise ; GRIP_TEST_G : force relevée au test de handgrip de la main gauche ; GRIP_TEST_D : : force relevée au test de handgrip de la main droite ; PWB : Bien-être physique ; SWB : Bien-être social ; EWB : Bien-être émotionnel ; FWB : Bien-être fonctionnel ; MS : sujet d'inquiétude ; MSS : sujet d'inquiétude concernant la chirurgie, FACTM : Score de bien-être total ; FACTM_TOI : Somme de PWB, FWB et MS ; Fact_G : Somme des scores de bien-être indépendants (PWB + FWB + EWB + SWB) ; GPAQ_16 : Score à la question 16 du GPAQ permettant d'évaluer les comportements sédentaires, FACIT : Score au questionnaire permettant d'évaluer la fatigue.

Les modèles de régression linéaire estimés entre LDH et les variables indépendantes indiquent que ces dernières n'ont aucun effet significatif sur LDH. Il n'existe donc pas de relation linéaire entre LDH et ces variables.

Pour compléter l'analyse de nos résultats, un test de Spearman a été réalisé mais à nouveau sur l'ensemble des 18 variables mesurées, aucune relation significative n'est apparue en lien avec le niveau de LDH.

6 – Discussion :

A l'aide des différents résultats obtenus lors de nos tests statistiques, on constate qu'il n'y a pas de corrélation entre le niveau d'activité physique des patients mesuré par le questionnaire GPAQ, la force et l'endurance musculaire mesurées par le test de handgrip et de levés de chaise, ou bien encore avec la distance parcourue au cours du TDM6 et le niveau de LDH. L'hypothèse selon laquelle les personnes « présentant un niveau d'activité physique dit faible soient celles présentant un niveau de toxicité liée au traitement élevé » n'est donc pas avérée dans le cas de notre étude.

Un second objectif de l'étude qui était de dépeindre un portrait global de la population traitée sous traitement adjuvant au Nivolumab démontre que la majorité des patients avait un niveau suffisant au handgrip test et aux levés de chaise ne permettant pas de les qualifier de sarcopénique selon l'EWGSOP (Yoo et al, 2017). En effet, selon l'EWGSOP, des cut-off pour définir la sarcopénie à l'aide du handgrip-test ont été définis tel qu'un score de moins de 30 kg pour les hommes et de moins de 20 kg pour les femmes représente en moyenne un état sarcopénique. Les moyennes mesurées au handgrip-test étant au-dessus de ces valeurs-seuils ne nous permettent pas de considérer notre population comme sarcopénique. Ces bons scores aux tests physiques pourraient être alors liés au fait que l'on ne trouve pas de corrélation entre toxicité induite par le traitement et force musculaire dans notre cas. En effet, comme détaillé dans la revue de littérature, dans la majorité des traitements en oncologie, il existe une forte corrélation entre faible force musculaire et donc sarcopénie et toxicité induite par le traitement. En effet, dans l'étude de Bozetti (2017), les patients sarcopéniques présentent une toxicité plus élevée de la chimiothérapie et une moins bonne observance des traitements oncologiques.

Seule la distance de marche au TDM6 peut être considérée comme faible car significativement inférieure à la distance de marche théorique. Ce résultat pourrait être expliqué en premier lieu par le déconditionnement physique induit par le cancer et son traitement cependant cette hypothèse est réfutable en vu des scores obtenus au test de handgrip. Dans le même sens, un traitement par chirurgie pour certains patients a eu lieu au niveau des membres inférieurs impactant ainsi les capacités fonctionnelles dont la marche.

On observe de plus un bon niveau de bien-être et une faible fatigue selon les scores mesurés aux questionnaires. Ces résultats rejoignent ceux d'autres études portant sur le Nivolumab qui concluent que ce traitement n'induit pas de baisse significative de la qualité de vie (Long et al, 2016 ; Cella et al, 2019 ; Motzer et al, 2020). Selon les études, ce traitement serait mieux

tolérable et détériorait moins la qualité de vie des patients avec moins d'effets indésirables comparé à d'autres traitements (Long et al, 2016). Weber et al (2017) expliquent aussi que la qualité de vie maintenue lors du traitement serait explicable par un meilleur taux de survie et un moindre risque de récurrence permettant ainsi de rassurer les patients lors du traitement et de diminuer la peur de la rechute qui est un facteur impactant la qualité de vie. Ils expliquent aussi que ce traitement induit moins d'effets indésirables graves que d'autres traitements comme l'Ipilimumab menant ainsi à moins d'abandon du traitement.

Enfin, à l'aide du questionnaire GPAQ, on constate que les patients passent suffisamment de temps dans des activités physiques d'intensité modérée que ce soit pour des activités de loisirs ou pour se déplacer (déplacement à pied ou à vélo). Ces derniers rentrent donc dans les recommandations générales d'activité physique contribuant ainsi au fait que nous ne trouvons pas de corrélation dans notre étude entre toxicité du traitement et score d'AP.

En conclusion, notre étude démontre qu'il n'existe pas de corrélation entre le niveau de LDH et le niveau d'activité physique. Cependant cette étude présente un biais notamment au niveau du fait que seuls les patients qui se sentaient en forme ont accepté de participer à l'étude ne permettant pas d'inclure dans nos données des patients atteints de fatigue importante ou avec un niveau d'activité physique très faible. Une nouvelle étude serait à refaire avec un nombre plus large de patients permettant ainsi de généraliser les résultats obtenus.

6.1 - Limites :

Concernant les limites de l'étude on observe en premier lieu un manque de personnes dans l'étude couplé à des pertes de données / données manquantes. En effet, la population estimée de l'étude était de 50 personnes pour au final n'en retenir que 12.

Au niveau des données liées aux questionnaires FACIT et FACT_M, 4 données sont manquantes dû à la perte des questionnaires ou l'oubli de la part des patients de le redonner aux médecins / aides-soignants.

Au niveau du GPAQ_P16, 4 questionnaires ont été aussi perdus dans le processus de récupération des questionnaires et 2 données n'ont pas été remplies par les patients, seule la question 16 du GPAQ a pu être gardée car elle présentait un nombre de réponse correct, pour ce qui est des autres questions plusieurs zones de réponses ont été rendues vides même si le questionnaire a été rendu. Une critique au niveau de la méthodologie peut alors être faite concernant la partie questionnaire où il aurait fallu rester avec le patient pour aider ce dernier à

répondre permettant ainsi d'éviter les zones sans réponse et pour pouvoir ainsi récupérer le questionnaire après complétion de ce dernier permettant alors d'éviter les pertes.

7 – Perspectives :

Des recherches supplémentaires sur la corrélation entre toxicité induite par le Nivolumab et le niveau d'activité physique devront être réalisées afin de pouvoir confirmer nos résultats. Pour cela, il faudrait inclure des marqueurs plus sensibles de toxicité tels que le bilan rénal ou hépatique qui sont des marqueurs plus fiables que la LDH afin de représenter la toxicité induite par le traitement cependant la récupération de ces données n'était pas possible dans le cas de notre étude.

Des modifications sont également à faire dans la partie méthodologie notamment au niveau de la complétion du questionnaire en restant à côté des patients pour leur expliquer quoi remplir en cas d'incompréhension afin d'éviter les zones laissées vides et la perte des questionnaires.

Enfin, une meilleure communication de l'étude entre le personnel soignant et les patients serait bénéfique à l'étude afin d'éviter un trop grand nombre de refus de la part de ces derniers lors du recrutement et permettrait de mettre en valeur le bon de niveau de bien-être mesuré.

8 - Références bibliographiques :

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376. doi:10.1093/jnci/85.5.365

Adam, C., Klissouras, V., Ravazzolo, M., Renson, R., Tuxworth, W., Kemper, HCG., van Mechelen, W., Hlobil, H., Beunen, G., & Levarlet-Joye, H. (1993). *EUROFIT - European test of physical fitness* (2nd edition). Council of Europe. Committee for the development of sport. (2 ed.) Council of Europe.

Aggio DA, Sartini C, Papacosta O, et al. Cross-sectional associations of objectively measured physical activity and sedentary time with sarcopenia and sarcopenic obesity in older men. *Prev Med.* 2016;91:264-272. doi:10.1016/j.ypmed.2016.08.040

Al Maqbali M, Al Sinani M, Al Naamani Z, Al Badi K, Tanash MI. Prevalence of Fatigue in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2021;61(1):167-189.e14. doi:10.1016/j.jpainsymman.2020.07.037

Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet.* 2003;362(9384):640-650. doi:10.1016/S0140-6736(03)14186-4

Armstrong BK, Kricker A. How much melanoma is caused by sun exposure?. *Melanoma Res.* 1993;3(6):395-401. doi:10.1097/00008390-199311000-00002

Arora NK, Reeve BB, Hays RD, Clauser SB, Oakley-Girvan I. Assessment of quality of cancer-related follow-up care from the cancer survivor's perspective. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1280-1289. doi:10.1200/JCO.2010.32.1554

Anjanappa M, Corden M, Green A, et al. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol.* 2020;16:50-57. Published 2020 Nov 9. doi:10.1016/j.tipsro.2020.10.001

Au PC, Li HL, Lee GK, et al. Sarcopenia and mortality in cancer: A meta-analysis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2021;7(Suppl 1):S28-S33. doi:10.1016/j.afos.2021.03.002

Ban Y, Li M, Yu M, Wu H. The effect of fear of progression on quality of life among breast cancer patients: the mediating role of social support. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):178. Published 2021 Jul 10. doi:10.1186/s12955-021-01816-7

Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):459-465. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51153.x

Baussard L, Carayol M, Porro B, Baguet F, Cousson-Gélie F. Fatigue in cancer patients: Development and validation of a short form of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-10). *European Journal of Oncology Nursing, Elsevier,* 2018, 36, pp.62-67.

Beckjord EB, Reynolds KA, Rechis R. Psychological Factors and Survivorship: A Focus on Post-treatment Cancer Survivors. Στο: Carr BI, Steel J, επιμ. *Psychological Aspects of Cancer.* Springer US; 2013:327–346. doi:10.1007/978-1-4614-4866-2_19

Beesley VL, Smithers BM, Khosrotehrani K, et al. Supportive care needs, anxiety, depression and quality of life amongst newly diagnosed patients with localised invasive cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *Psychooncology*. 2015;24(7):763-770. doi:10.1002/pon.3718

Blanchard CM, Courneya KS, Stein K; American Cancer Society's SCS-II. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2198-2204. doi:10.1200/JCO.2007.14.6217

Blanquet M, Ducher G, Sauvage A, et al. Handgrip strength as a valid practical tool to screen early-onset sarcopenia in acute care wards: a first evaluation. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(1):56-64. doi:10.1038/s41430-021-00906-5

Boiron, C., Bouillet, T., Calmels, P., Dauchy, S., Duret, J., Pavic, M., ... Serin, D. (2011). Bénéfices sur la survie de l'activité physique avant ou après un cancer du sein. *Oncologie*, 13(12), 797–805. doi:10.1007/s10269-011-2091-z

Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2107-2118. doi:10.1093/annonc/mdx271

Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Todd C. Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet*. 2010;23(4):402-407. doi:10.1111/j.1365-277X.2010.01070.x

Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6329):1607-1608. doi:10.1136/bmj.284.6329.1607

Cao A, Ferrucci LM, Caan BJ, Irwin ML. Effect of Exercise on Sarcopenia among Cancer Survivors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):786. Published 2022 Feb 3. doi:10.3390/cancers14030786

Carr BI, Steel J. *Psychological Aspects of Cancer: A Guide to Emotional and Psychological Consequences of Cancer, Their Causes and Their Management*. Springer US; 2022.

Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, Grimm MO, Rini BI, Doan J, Ivanescu C, Paty J, Mekan S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):297-310. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2. Epub 2019 Jan 15. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):e293. PMID: 30658932; PMCID: PMC6701190.

Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002;94(2):528-538. doi:10.1002/cncr.10245

Chan DSM, Abar L, Cariolou M, et al. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project-systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2019;30(11):1183-1200. doi:10.1007/s10552-019-01223-w

- Cheville AL. Cancer rehabilitation. *Semin Oncol.* 2005;32(2):219-224. doi:10.1053/j.seminoncol.2004.11.009
- Chien MY, Kuo HK, Wu YT. Sarcopenia, cardiopulmonary fitness, and physical disability in community-dwelling elderly people. *Phys Ther.* 2010;90(9):1277-1287. doi:10.2522/ptj.20090322
- Conroy T, Mercier M, Bonnetterre J, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *Eur J Cancer.* 2004;40(15):2243-2252. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.010
- Courneya KS, Segal RJ, Reid RD, et al. Three independent factors predicted adherence in a randomized controlled trial of resistance exercise training among prostate cancer survivors. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(6):571-579. doi:10.1016/j.jclinepi.2003.11.010
- Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4605-4612. doi:10.1200/JCO.2008.20.0634
- Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11):CD006145. Published 2012 Nov 14. doi:10.1002/14651858.CD006145.pub3
- Cramp F, James A, Lambert J. The effects of resistance training on quality of life in cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2010;18(11):1367-1376. doi:10.1007/s00520-010-0904-z
- Crowgey T, Peters KB, Hornsby WE, et al. Relationship between exercise behavior, cardiorespiratory fitness, and cognitive function in early breast cancer patients treated with doxorubicin-containing chemotherapy: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39(6):724-729. doi:10.1139/apnm-2013-0380
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(4):601. doi:10.1093/ageing/afz046
- Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med.* 1985;78(1):77-81. doi:10.1016/0002-9343(85)90465-6
- Daly LE, Power DG, O'Reilly Á, et al. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2017;116(3):310-317. doi:10.1038/bjc.2016.431
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46-56. doi:10.1038/nrn2297
- Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, Wagner LJ, Kahana B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. *Psychooncology.* 2006;15(4):306-320. doi:10.1002/pon.955
- Dhawan S, Andrews R, Kumar L, Wadhwa S, Shukla G. A Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Muscle Strengthening and Balancing Exercises on Chemotherapy-

Induced Peripheral Neuropathic Pain and Quality of Life Among Cancer Patients. *Cancer Nurs.* 2020;43(4):269-280. doi:10.1097/NCC.0000000000000693

Dinarello CA. The paradox of pro-inflammatory cytokines in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2006;25(3):307-313. doi:10.1007/s10555-006-9000-8

Dos Santos CMM, Diniz VLS, Bachi ALL, et al. Moderate physical exercise improves lymphocyte function in melanoma-bearing mice on a high-fat diet. *Nutr Metab (Lond).* 2019;16:63. Published 2019 Sep 12. doi:10.1186/s12986-019-0394-z

Ehlers D, Trinh L, Mcauley E. The intersection of cancer and aging: implications for physical activity and cardiorespiratory fitness effects on cognition. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care.* 09 2016;1:347–350. doi:10.1080/23809000.2016.1241661

El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):751-752. doi:10.1016/s1470-2045(09)70213-x

Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(1 Suppl):S29-S46. doi:10.1097/phm.0b013e31802ba53c

Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet.* 2000;355(9217):1757-1770.

Fukushima H, Koga F. Impact of sarcopenia in the management of urological cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(5):455-466. doi:10.1080/14737140.2017.1301209

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41(1):45-60. doi:10.1016/j.ejca.2004.10.016

Gentile S, Delarozière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl).* 2003;12(1):58-64. doi:10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x

Gianoudis J, Bailey CA, Daly RM. Associations between sedentary behaviour and body composition, muscle function and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):571-579. doi:10.1007/s00198-014-2895-y

Gorman S, Larcombe AN, Christian HE. Exposomes and metabolic health through a physical activity lens: a narrative review. *J Endocrinol.* 2021;249(1):R25-R41. doi:10.1530/JOE-20-0487

Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013;4(2):111-124. doi:10.1007/s13539-012-0096-0

Groen WG, Naaktgeboren WR, van Harten WH, et al. Physical Fitness and Chemotherapy Tolerance in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2022;54(4):537-542. doi:10.1249/MSS.0000000000002828

Hammick M, Stone P; Cancer Fatigue Forum. Cancer fatigue and its impact on patients: knowledge within the cancer care team. *J Interprof Care.* 2003;17(2):183-192. doi:10.1080/1356182031000081786

- Hariyanto T, Wijovi F, Kurniawan A. 86P The impact of sarcopenia on chemotherapy toxicity and survival rate among colorectal cancer patients who underwent chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Στο: τ 31. ; 11 2020.* doi:10.1016/j.annonc.2020.10.106
- Hartung TJ, Brähler E, Faller H, et al. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: Prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *Eur J Cancer.* 2017;72:46-53. doi:10.1016/j.ejca.2016.11.017
- Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer [published correction appears in *Nat Rev Cancer.* 2004 Jan;4(1):84]. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(10):733-744. doi:10.1038/nrc1190
- Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist.* 2007;12 Suppl 1:4-10. doi:10.1634/theoncologist.12-S1-4
- Holmen Olofsson G, Jensen AWP, Idorn M, Thor Straten P. Exercise Oncology and Immuno-Oncology; A (Future) Dynamic Duo. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3816. Published 2020 May 27. doi:10.3390/ijms21113816
- Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control.* 2008;19(9):939-953. doi:10.1007/s10552-008-9159-0
- Irvine DM, Vincent L, Bubela N, Thompson L, Graydon J. A critical appraisal of the research literature investigating fatigue in the individual with cancer. *Cancer Nurs.* 1991;14(4):188-199.
- Irwin ML, Crumley D, McTiernan A, et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study. *Cancer.* 2003;97(7):1746-1757. doi:10.1002/cncr.11227
- Ito T, Shirado O, Suzuki H, Takahashi M, Kaneda K, Strax TE. Lumbar trunk muscle endurance testing: an inexpensive alternative to a machine for evaluation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77(1):75-79. doi:10.1016/s0003-9993(96)90224-5
- Jardine A, Bright M, Knight L, Perina H, Vardon P, Harper C. Does physical activity increase the risk of unsafe sun exposure?. *Health Promot J Austr.* 2012;23(1):52-57. doi:10.1071/he12052
- Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70(2):113-119. doi:10.1080/02701367.1999.10608028
- Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol.* 2009;10(6):598-605. doi:10.1016/S1470-2045(09)70031-2
- Jones LW, Eves ND, Mackey JR, et al. Safety and feasibility of cardiopulmonary exercise testing in patients with advanced cancer. *Lung Cancer.* 2007;55(2):225-232. doi:10.1016/j.lungcan.2006.10.006

- Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, et al. Sarcopenia increases the risk of post-operative recurrence in patients with non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257594. Published 2021 Sep 22. doi:10.1371/journal.pone.0257594
- Klassen O, Schmidt ME, Scharhag-Rosenberger F, et al. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Acta Oncol*. 2014;53(10):1356-1365. doi:10.3109/0284186X.2014.899435
- Knobel H, Loge JH, Brenne E, Fayers P, Hjermland MJ, Kaasa S. The validity of EORTC QLQ-C30 fatigue scale in advanced cancer patients and cancer survivors. *Palliat Med*. 2003;17(8):664-672. doi:10.1191/0269216303pm841oa
- Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014;23(2):121-130. doi:10.1002/pon.3409
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(5):1851-1860. doi:10.1152/jappphysiol.00246.2003
- Lee JQ, Simmonds MJ, Wang XS, Novy DM. Differences in physical performance between men and women with and without lymphoma. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(12):1747-1752. doi:10.1016/s0003-9993(03)00437-4
- Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev*. 2010;6(3):205-212. doi:10.2174/157339510791823835
- Lionel Lafay, and Raphaëlle Ancellin. "Alimentation Et Cancer Colorectal." *Cahiers de nutrition et de diététique*, v. 50 ,5 pp. 262-270. doi: 10.1016/j.cnd.2015.03.005
- Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, Savage KJ, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani HB, Waxman IM, Abernethy AP. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol*. 2016 Oct;27(10):1940-6. doi: 10.1093/annonc/mdw265. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27405322; PMCID: PMC5035785.
- Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Therapeutic exercise in cancer cachexia. *Crit Rev Oncog*. 2012;17(3):285-292. doi:10.1615/critrevoncog.v17.i3.60
- Magnusson K, Möller A, Ekman T, Wallgren A. A qualitative study to explore the experience of fatigue in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1999;8(4):224-232. doi:10.1046/j.1365-2354.1999.00168.x
- Martín-Ruiz A, Fiuza-Luces C, Rincón-Castanedo C, et al. Benefits of exercise and immunotherapy in a murine model of human non-small-cell lung carcinoma. *Exerc Immunol Rev*. 2020;26:100-115.
- McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Healthspan*. 2014;3(1):9. Published 2014 Dec 1. doi:10.1186/2046-2395-3-9

- Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85(5):1186-1196. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990301)85:5<1186::aid-cncr24>3.0.co;2-n
- Milne HM, Wallman KE, Gordon S, Courneya KS. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108(2):279-288. doi:10.1007/s10549-007-9602-z
- Mock V, Atkinson A, Barsevick A, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(11A):151-161.
- Morant R. Asthenia: an important symptom in cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 1996;22 Suppl A:117-122. doi:10.1016/s0305-7372(96)90073-0
- Morishita S. Prevalence of Sarcopenia in Cancer Patients: Review and Future Directions. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 01 2016;04. doi:10.4172/2329-9096.1000342
- Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156-4167. doi:10.1002/cncr.33033
- Murtezani A, Ibraimi Z, Bakalli A, Krasniqi S, Disha ED, Kurtishi I. The effect of aerobic exercise on quality of life among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):658-664. doi:10.4103/0973-1482.137985
- Neil SE, Klika RJ, Garland SJ, McKenzie DC, Campbell KL. Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2013;21(3):873-881. doi:10.1007/s00520-012-1600-y
- Nipp RD, Fuchs G, El-Jawahri A, et al. Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2018;23(1):97-104. doi:10.1634/theoncologist.2017-0255
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.
- Pavic M, Sève P, Rousset H, Debourdeau P. Prise en charge de l'asthénie associée au cancer [Management of cancer-related fatigue]. *Presse Med*. 2008;37(6 Pt 1):957-966. doi:10.1016/j.lpm.2007.09.027
- Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3577-3587. doi:10.1200/JCO.2005.03.080
- Piper B, Lindsey A, Dodd M, Ferketich S, Paul S (1989) The development of an instrument to measure the subjective dimension of fatigue. In: Funk S, Tornquist E, Champagne M, Copp L, Wiese R (eds) *Key aspects of comfort: management of pain, fatigue, and nausea*. Springer, New York, pp 199–207
- Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25(4):677-684.

- Pirl WF. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;(32):32-39. doi:10.1093/jncimonographs/lgh026
- Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2920-2926. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2242
- Price MA, Zachariae R, Butow PN, et al. Prevalence and predictors of insomnia in women with invasive ovarian cancer: anxiety a major factor. *Eur J Cancer.* 2009;45(18):3262-3270. doi:10.1016/j.ejca.2009.05.030
- Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun.* 2007;21(6):727-735. doi:10.1016/j.bbi.2007.05.005
- Reinertsen KV, Grenaker Alnæs GI, Landmark-Høyvik H, et al. Fatigued breast cancer survivors and gene polymorphisms in the inflammatory pathway. *Brain Behav Immun.* 2011;25(7):1376-1383. doi:10.1016/j.bbi.2011.04.001
- Rich T, Zhao F, Cruciani RA, Cella D, Manola J, Fisch MJ. Association of fatigue and depression with circulating levels of proinflammatory cytokines and epidermal growth factor receptor ligands: a correlative study of a placebo-controlled fatigue trial. *Cancer Manag Res.* 2017;9:1-10. Published 2017 Jan 31. doi:10.2147/CMAR.S115835
- Roch B, Coffy A, Jean-Baptiste S, et al. Cachexia - sarcopenia as a determinant of disease control rate and survival in non-small lung cancer patients receiving immune-checkpoint inhibitors. *Lung Cancer.* 2020;143:19-26. doi:10.1016/j.lungcan.2020.03.003
- Roubenoff R, Parise H, Payette HA, et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med.* 2003;115(6):429-435. doi:10.1016/j.amjmed.2003.05.001
- Saligan LN, Kim HS. A systematic review of the association between immunogenomic markers and cancer-related fatigue. *Brain Behav Immun.* 2012;26(6):830-848. doi:10.1016/j.bbi.2012.05.004
- Sand L, Strang P, Milberg A. Dying cancer patients' experiences of powerlessness and helplessness [published correction appears in *Support Care Cancer.* 2008 Jul;16(7):863]. *Support Care Cancer.* 2008;16(7):853-862. doi:10.1007/s00520-007-0359-z
- Schwartz AL. The Schwartz Cancer Fatigue Scale: testing reliability and validity. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25(4):711-717.
- Scott D, Johansson J, Gandham A, Ebeling PR, Nordstrom P, Nordstrom A. Associations of accelerometer-determined physical activity and sedentary behavior with sarcopenia and incident falls over 12 months in community-dwelling Swedish older adults. *J Sport Health Sci.* 2021;10(5):577-584. doi:10.1016/j.jshs.2020.01.006
- Seo MW, Jung SW, Kim SW, Jung HC, Kim DY, Song JK. Comparisons of Muscle Quality and Muscle Growth Factor Between Sarcopenic and Non-Sarcopenic Older Women. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(18). doi:10.3390/ijerph17186581

- Shoemaker ME, Pereira SL, Mustad VA, et al. Differences in muscle energy metabolism and metabolic flexibility between sarcopenic and nonsarcopenic older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):1224-1237. doi:10.1002/jcsm.12932
- Shomura M, Nakagawa E, Nakamura K, κ.ά. P3-2-1 - The relationship among physical activity, QOL and self-efficacy of perioperative patients with gastric cancer. *Annals of Oncology*. 2015;26:vii139. doi:10.1093/annonc/mdv472.150
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-325. doi:10.1016/0022-3999(94)00125-o
- Smith L, Tully M, Jacob L, et al. The Association Between Sedentary Behavior and Sarcopenia Among Adults Aged ≥ 65 Years in Low- and Middle-Income Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1708. Published 2020 Mar 5. doi:10.3390/ijerph17051708
- Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, et al. Post-traumatic stress symptoms in long-term non-Hodgkin's lymphoma survivors: does time heal?. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4526-4533. doi:10.1200/JCO.2011.37.2631
- Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, Terzoli E, Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment. *Cancer*. 2003;98(9):1786-1801. doi:10.1002/cncr.11742
- Stein KD, Jacobsen PB, Blanchard CM, Thors C. Further validation of the multidimensional fatigue symptom inventory-short form. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(1):14-23. doi:10.1016/j.jpainsymman.2003.06.003
- Stein KD, Martin SC, Hann DM, Jacobsen PB. A multidimensional measure of fatigue for use with cancer patients. *Cancer Pract*. 1998;6(3):143-152. doi:10.1046/j.1523-5394.1998.006003143.x
- Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991;266(12):1672-1677.
- Tibubos AN, Ernst M, Brähler E, κ.ά. Fatigue in survivors of malignant melanoma and its determinants: a register-based cohort study. *Supportive Care in Cancer*. 08 2019;27. doi:10.1007/s00520-018-4587-1

Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):862-871. doi:10.1038/nrc927

Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):3. Published 2021 Jan 5. doi:10.1186/s12885-020-07538-1

Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999;14(2):270-274. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14b06.x

Uth J, Hornstrup T, Schmidt JF, et al. Football training improves lean body mass in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24 Suppl 1:105-112. doi:10.1111/sms.12260

Van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070-1090.e9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340

van Kruijsdijk RC, van der Graaf Y, Bemelmans RH, et al. The relation between resting heart rate and cancer incidence, cancer mortality and all-cause mortality in patients with manifest vascular disease. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(6):715-721. doi:10.1016/j.canep.2014.09.004

van Rijn-Dekker MI, van den Bosch L, van den Hoek JGM, et al. Impact of sarcopenia on survival and late toxicity in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2020;147:103-110. doi:10.1016/j.radonc.2020.03.014

Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(3):208-221. doi:10.1016/j.clon.2009.12.005

Vlaeyen JWS, Kole-Snijders AMJ, Boeren RGB, van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*. 1995;62(3):363-372. doi:10.1016/0304-3959(94)00279-N

Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol.* 1997;34(3 Suppl 2):4-12.

Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer.* 2014;120(3):425-432. doi:10.1002/cncr.28434

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-1835. doi:10.1056/NEJMoa1709030

Wells, K. F., & Dillon, E. K. (1952). The sit-and-reach. A test of back and leg flexibility. *The Research Quarterly*, 23, 115-118.

Williams AM, Khan CP, Heckler CE, et al. Fatigue, anxiety, and quality of life in breast cancer patients compared to non-cancer controls: a nationwide longitudinal analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;187(1):275-285. doi:10.1007/s10549-020-06067-6

Wright AA, Zhang B, Ray A, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. *JAMA.* 2008;300(14):1665-1673. doi:10.1001/jama.300.14.1665

Xia Z, Shang H, Cholewa J, et al. The Effect of Exercise on Gene Expression and Signaling in Mouse Melanoma Tumors. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(7):1485-1494. doi:10.1249/MSS.0000000000002291

Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(2):63-74. doi:10.1016/s0885-3924(96)00274-6

Yoo JI, Choi H, Ha YC. Mean Hand Grip Strength and Cut-off Value for Sarcopenia in Korean Adults Using KNHANES VI. *J Korean Med Sci.* 2017 May;32(5):868-872. doi: 10.3346/jkms.2017.32.5.868. PMID: 28378563; PMCID: PMC5383622.

Young-McCaughan S, Sexton DL. A retrospective investigation of the relationship between aerobic exercise and quality of life in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1991;18(4):751-757.

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>

<https://onaps.fr/definitions-2/>

Haute Autorité de santé juillet 2019

INCa, Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer - Des connaissances aux repères pratiques, mars 2017

<https://www.vidal.fr/maladies/cancers/melanome-cancer-peau/traitements.html> (2020)

Robert Wood, "Handgrip Strength Norms." Topend Sports Website, 2012, <https://www.topendsports.com/testing/norms/handgrip.htm>, Accessed 8 June 2022

9 – Annexes :

Annexe 1 : Questionnaire FACIT :

FACIT-F (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
H17	I feel fatigued	0	1	2	3	4
H112	I feel weak all over	0	1	2	3	4
An1	I feel listless (“washed out”)	0	1	2	3	4
An2	I feel tired	0	1	2	3	4
An3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired.....	0	1	2	3	4
An4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An5	I have energy	0	1	2	3	4
An7	I am able to do my usual activities.....	0	1	2	3	4
An8	I need to sleep during the day	0	1	2	3	4
An12	I am too tired to eat	0	1	2	3	4
An14	I need help doing my usual activities	0	1	2	3	4
An15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do.....	0	1	2	3	4
An16	I have to limit my social activity because I am tired.....	0	1	2	3	4

Annexe 2 : Questionnaire FACT-M :

FACT-M (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy.....	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea.....	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family.....	0	1	2	3	4
GP4	I have pain.....	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment.....	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill.....	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed.....	0	1	2	3	4

<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends.....	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family.....	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends.....	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

EMOTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad.....	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home).....	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well.....	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
M1	I have pain at my melanoma site or surgical site	0	1	2	3	4
M2	I have noticed new changes in my skin (lumps, bumps, color(colour))	0	1	2	3	4
M3	I worry about the appearance of surgical scars	0	1	2	3	4
B1	I have been short of breath.....	0	1	2	3	4
ITU4	I have to limit my physical activity because of my condition	0	1	2	3	4
An10	I get headaches	0	1	2	3	4
Hep3	I have had fevers (episodes of high body temperature).....	0	1	2	3	4
C1	I have swelling or cramps in my stomach area	0	1	2	3	4
C6	I have a good appetite.....	0	1	2	3	4
M5	I have aches and pains in my bones	0	1	2	3	4
M6	I have noticed blood in my stool.....	0	1	2	3	4
ITU3	I have to limit my social activity because of my condition	0	1	2	3	4
MS8	I feel overwhelmed by my condition.....	0	1	2	3	4
M8	I isolate myself from others because of my condition.....	0	1	2	3	4
M9	I have difficulty thinking clearly (remembering, concentrating).....	0	1	2	3	4
HI7	I feel fatigued	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<i>At the site of my melanoma surgery:</i>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
M10	I have swelling at my melanoma site	0	1	2	3	4
M11	I have swelling as a result of surgery	0	1	2	3	4
M12	I am bothered by the amount of swelling	0	1	2	3	4
M13	Movement of my swollen area is painful	0	1	2	3	4
M14	Swelling keeps me from doing the things I want to do	0	1	2	3	4
M15	Swelling keeps me from wearing clothes or shoes I want to wear	0	1	2	3	4
M16	I feel numbness at my surgical site	0	1	2	3	4
M17	I have good range of movement in my arm or leg	0	1	2	3	4

Annexe 3 : Questionnaire GPAQ :

MODULE DE BASE : Activité physique			
<p>Je vais maintenant vous poser quelques questions sur le temps que vous consacrez à différents types d'activité physique lors d'une semaine typique. Veuillez répondre à ces questions même si vous ne vous considérez pas comme quelqu'un d'actif.</p> <p>Pensez tout d'abord au temps que vous y consacrez au travail, qu'il s'agisse d'un travail rémunéré ou non, de tâches ménagères, de cueillir ou récolter des aliments, de pêcher ou chasser, de chercher un emploi. <i>[Ajouter d'autres exemples si nécessaire]</i>. Dans les questions suivantes, les activités physiques de forte intensité sont des activités nécessitant un effort physique important et causant une augmentation conséquente de la respiration ou du rythme cardiaque, et les activités physiques d'intensité modérée sont des activités qui demandent un effort physique modéré et causant une petite augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque.</p>			
Question	Réponse	Code	
Activités au travail			
1	<p>Est-ce que votre travail implique des activités physiques de forte intensité qui nécessitent une augmentation conséquente de la respiration ou du rythme cardiaque, comme [soulever des charges lourdes, travailler sur un chantier, effectuer du travail de maçonnerie] pendant au moins 10 minutes d'affilée ?</p> <p><i>[INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]</i></p>	<p>Oui 1</p> <p>Non 2 <i>Si Non, aller à P4</i></p>	P1
2	Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des activités physiques de forte intensité dans le cadre de votre travail ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P2
3	Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez des activités physiques de forte intensité, combien de temps consacrez-vous à ces activités ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P3 (a-b)
4	Est-ce que votre travail implique des activités physiques d'intensité modérée, comme une marche rapide ou [soulever une charge légère] durant au moins 10 minutes d'affilée ?	<p>Oui 1</p> <p>Non 2 <i>Si Non, aller à P7</i></p>	P4
5	Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des activités physiques d'intensité modérée dans le cadre de votre travail ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P5
6	Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez des activités physiques d'intensité modérée, combien de temps consacrez-vous à ces activités ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P6 (a-b)
Se déplacer d'un endroit à l'autre			
<p>Les questions suivantes excluent les activités physiques dans le cadre de votre travail, que vous avez déjà mentionnées. Maintenant, je voudrais connaître votre façon habituelle de vous déplacer d'un endroit à l'autre ; par exemple pour aller au travail, faire des courses, aller au marché, aller à votre lieu consacré au culte. <i>[Ajouter d'autres exemples si nécessaire]</i></p>			
7	Est-ce que vous effectuez des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo ?	<p>Oui 1</p> <p>Non 2 <i>Si Non, aller à P10</i></p>	P7
8	Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P8
9	Lors d'une journée habituelle, combien de temps consacrez-vous à vos déplacements à pied ou à vélo ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P9 (a-b)

Question	Réponse	Code	
Activités de loisirs			
Les questions suivantes excluent les activités liées au travail et aux déplacements que vous avez déjà mentionnées. Maintenant je souhaiterais vous poser des questions sur le sport, le fitness et les activités de loisirs. <i>[Insérer les termes appropriés]</i>			
10	Est-ce que vous pratiquez des sports, du fitness ou des activités de loisirs de forte intensité qui nécessitent une augmentation importante de la respiration ou du rythme cardiaque comme [courir ou jouer au football] pendant au moins dix minutes d'affilée ? [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]	Oui 1 Non 2 Si Non, aller à P 13	P10
11	Habituellement, combien de jours par semaine pratiquez-vous une activité sportive, du fitness ou d'autres activités de loisirs de forte intensité ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P11
12	Lors d'une journée habituelle, combien de temps y consacrez-vous ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P12 (a-b)
13	Est-ce que vous pratiquez des sports, du fitness ou des activités de loisirs d'intensité modérée qui nécessitent une petite augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque comme la marche rapide [faire du vélo, nager, jouer au volley] pendant au moins dix minutes d'affilée ? [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]	Oui 1 Non 2 Si Non, aller à P16	P13
14	Habituellement, combien de jours par semaine pratiquez-vous une activité sportive, du fitness ou d'autres activités de loisirs d'intensité modérée ?	Nombre de jours <input type="text"/>	P14
15	Lors d'une journée habituelle, combien de temps y consacrez-vous ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P15 (a-b)
Comportement sédentaire			
La question suivante concerne le temps passé en position assise ou couchée, au travail, à la maison, en déplacement, à rendre visite à des amis, et inclut le temps passé [assis devant un bureau, se déplacer en voiture, en bus, en train, à lire, jouer aux cartes ou à regarder la télévision] mais n'inclut pas le temps passé à dormir. [INSÉRER DES EXEMPLES LOCAUX ET MONTRER LES CARTES]			
16	Combien de temps passez-vous en position assise ou couchée lors d'une journée habituelle ?	Heures : minutes <input type="text"/> : <input type="text"/> hrs mins	P16 (a-b)

10 – Résumé :

Thème : Rechercher l'existence d'une corrélation entre niveau d'activité physique et toxicité du traitement chez les personnes avec mélanome sous traitement adjuvant au Nivolumab.

Méthode : 12 sujets admis en onco-dermatologie qui ont eu un mélanome retiré par chirurgie et sous traitement adjuvant au mélanome actuellement ont été évalués au niveau de la qualité de vie, de la fatigue, de leur niveau d'activité physique et de leurs comportements sédentaires à l'aide de différents questionnaires (GPAQ, FACIT, FACTM) ainsi qu'avec des tests physiques (test de force de préhension, test de levés de chaise, TDM6). Des valeurs de LDH ont été récupérées car servant de marqueur de toxicité lors d'un traitement au Nivolumab afin d'observer si le niveau d'activité physique est corrélé à la toxicité induite par le traitement ainsi que la qualité de vie et la fatigue en objectifs secondaires.

Résultats : Nous n'avons pas observé de corrélation entre temps passé dans une activité physique / performance aux tests et le niveau de LDH. Les nuages de points ne permettent pas d'observer de corrélation linéaire. En complément un modèle de régression linéaire et un test de Spearman ont été réalisés mais ne permettent pas non plus de trouver de corrélation significative pour une probabilité reconnue de $p < 0,05$.

Conclusion : Le niveau d'activité physique, la fatigue ou la qualité de vie n'induiraient pas de variation de LDH chez les patients avec mélanome sous traitement adjuvant au Nivolumab.

Mots clés : Cancer, Activité physique, Fatigue, Qualité de vie, Nivolumab.

Theme: To investigate the existence of a correlation between physical activity level and treatment toxicity in people with melanoma undergoing adjuvant treatment with Nivolumab.

Method: 12 subjects admitted to onco-dermatology with surgically removed melanoma and currently undergoing adjuvant treatment with Nivolumab were evaluated for quality of life, fatigue, physical activity level and sedentary behaviors using different questionnaires (GPAQ, FACIT, FACTM) as well as physical tests (grip strength test, Sit-to-stand test, WT6). LDH values were collected as a marker of toxicity during Nivolumab treatment in order to observe whether the level of physical activity correlated with treatment-induced toxicity as well as quality of life and fatigue as secondary objectives.

Results: We did not observe a correlation between time spent in physical activity/test performance and LDH level. The scatterplots did not allow us to observe a linear correlation. In addition, a linear regression model and a Spearman's test were carried out but did not allow us to find a significant correlation either, with a recognized probability of $p < 0.05$.

Conclusion: The level of physical activity, fatigue or quality of life would not induce a variation of LDH in patients with melanoma under adjuvant treatment with Nivolumab.

Key words: Cancer, Physical activity, Fatigue, Quality of life, Nivolumab.